



Terapia de reemplazo de nicotina para el abandono del hábito de fumar

Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G

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.....	3
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	3
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	4
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	5
CALIDAD METODOLÓGICA.....	6
RESULTADOS.....	6
DISCUSIÓN.....	9
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	12
AGRADECIMIENTOS.....	13
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	13
NOTAS.....	13
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	13
REFERENCIAS.....	13
TABLAS.....	23
Characteristics of included studies.....	23
Characteristics of excluded studies.....	66
CARÁTULA.....	68
COMENTARIOS Y CRITICAS.....	69
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	70
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	74
01 Efecto de la terapia de reemplazo de nicotina versus control.....	74
01 Abandono del hábito de fumar en el seguimiento máximo (seis a 12 meses).....	74
02 Efecto del chicle de nicotina de 4 mg versus 2 mg.....	75
01 Abandono del hábito de fumar.....	75
03 Efecto de la TRN con diferentes niveles de apoyo adicional.....	76
01 Apoyo de baja intensidad.....	76
02 Apoyo de alta intensidad.....	77
04 Efecto de la duración del tratamiento del parche de nicotina.....	78
01 Abandono del hábito de fumar.....	78
05 Efecto de la disminución progresiva de los parches con nicotina.....	79
01 Abandono del hábito de fumar.....	79
06 Efecto del tipo del parche de nicotina (16 ó 24 horas).....	80
01 Abandono del hábito de fumar.....	80
07 Efecto del ámbito clínico o de reclutamiento sobre el tratamiento de TRN (comparación indirecta).....	81
01 Chicle de nicotina.....	81

02 Parche de nicotina.....	82
03 Aerosol intranasal de nicotina.....	83
04 Inhalador de nicotina.....	83
05 Comprimido/tableta de nicotina.....	84
06 Combinación de la TRN.....	84
07 Elección de la TRN.....	84
08 Efecto de los parches con dosis más elevadas.....	85
01 Abandono del hábito de fumar en el seguimiento máximo.....	85
09 Efecto de las combinaciones de diferentes tipos de TRN.....	86
01 Abandono del hábito de fumar a largo plazo.....	86
10 Efecto de los parches con nicotina en los fumadores reincidentes.....	87
01 Abandono del hábito de fumar a los seis meses.....	87
02 Abandono del hábito 28 días antes del seguimiento máximo.....	87
11 Efecto de las combinaciones del parche de nicotina y bupropion.....	87
01 Abandono del hábito de fumar a los 12 meses (abstinencia continua).....	87
12 Efecto del ámbito sin prescripción médica.....	88
01 Parche de nicotina gratis versus placebo de pago (sin apoyo).....	88
02 Abandono del hábito de fumar mediante la TRN sin apoyo versus la prescripción médica de la TRN (TRN subvencionada).....	88
13 Esquema de dosis fijas versus a voluntad de chicle.....	88
01 Abandono del hábito de fumar.....	88
14 Comparaciones directas entre los tipos de TRN.....	89
01 Abandono del hábito de fumar.....	89
15 Efecto del pretratamiento con el parche de nicotina.....	89
01 Abandono del hábito de fumar.....	89
16 TRN para la reducción del hábito de fumar.....	90
01 Reducción sostenida de un < 50% del consumo inicial de cigarrillos durante el seguimiento más largo.....	90
02 Reducción de la prevalencia puntual de un < 50% del consumo inicial de cigarrillos durante el seguimiento más largo.....	90
03 Abstinencia sostenida durante el seguimiento más largo.....	91
04 Abstinencia de prevalencia puntual durante el seguimiento más largo.....	91

Terapia de reemplazo de nicotina para el abandono del hábito de fumar

Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G

Esta revisión debería citarse como:

Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Terapia de reemplazo de nicotina 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: 07 de abril de 2004

Fecha de la modificación significativa más reciente: 07 de abril de 2004

RESUMEN

Antecedentes

El objetivo de la terapia de reemplazo de nicotina (TRN) es reemplazar la nicotina de los cigarrillos. Esto reduce los síntomas de abstinencia asociados con el abandono del hábito de fumar, y por lo tanto ayuda a resistir el deseo de fumar.

Objetivos

Los objetivos de esta revisión fueron:

determinar la efectividad de las diferentes formas de TRN (chicle, parches transdérmicos, aerosol nasal, inhaladores y comprimidos) para lograr la abstinencia o una reducción sostenida de la cantidad de cigarrillos fumados; establecer si el efecto está determinado por el ámbito clínico en el cual el fumador es captado y tratado, la dosificación y la forma de TRN utilizada, o la intensidad de asesoramiento y el apoyo adicional ofrecido al fumador; determinar si las combinaciones de TRN son más eficaces que la de solo un tipo; determinar su efectividad en comparación con otros tratamientos farmacológicos.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Adicción al Tabaco (Cochrane Tobacco Addiction Group) en marzo de 2004.

Criterios de selección

Se compararon ensayos aleatorios en los que la TRN se comparó con el placebo o con ningún tratamiento, o en los que se compararon diferentes dosis de TRN. Se excluyeron los ensayos que no informaron sobre las tasas de abandono, y aquellos con un seguimiento inferior a los seis meses.

Recopilación y análisis de datos

Se obtuvieron datos por duplicado sobre el tipo de participantes, la dosis, la duración y la forma de terapia de nicotina, las medidas de resultado, el método de asignación al azar y el cumplimiento del seguimiento.

La medida de resultado principal fue la abstinencia de fumar después de al menos seis meses de seguimiento. Se utilizó la definición más rigurosa de abstinencia para cada ensayo, y si era posible, las tasas de validación bioquímicas. Para cada estudio se calcularon las odds-ratio. Cuando fue apropiado, se realizó un metanálisis mediante un modelo de efectos fijos de Mantel-Haenszel.

Resultados principales

Se identificaron 123 ensayos; 103 contribuyeron a la comparación primaria entre la TRN y el placebo o al grupo de control no TRN.

El odds-ratio (OR) para la abstinencia con TRN en comparación con el control fue 1,77 (intervalos de confianza (IC) del 95%: 1,66 a 1,88). Los odds-ratio para las diferentes formas de TRN fueron 1,66 (IC del 95%: de 1,52 a 1,81) para el chicle, 1,81 (IC del 95%: 1,63 a 2,02) para los parches; 2,35 (IC del 95%: 1,63 a 3,38) para el aerosol nasal; 2,14 (IC del 95%: 1,44 a 3,18) para la nicotina inhalada y 2,05 (IC del 95%: 1,62 a 2,59) para el comprimido/tableta sublingual de nicotina. Estas probabilidades fueron en su mayoría independientes de la duración del tratamiento, la intensidad de apoyo adicional prestado o el ámbito en el

cual se ofrecía la TRN. En fumadores altamente dependientes se observó un beneficio significativo del chicle de 4 mg en comparación con el de 2 mg (OR: 2,20; IC del 95%: 1,85 a 3,25). No existen pruebas contundentes que aseguren la efectividad de las combinaciones de las diferentes formas de TRN. Las dosis elevadas del parche de nicotina pueden producir aumentos pequeños en las tasas de abandono del hábito. Sólo un estudio comparó directamente la TRN con otro tratamiento farmacológico. En este estudio, las tasas de abandono del hábito con bupropion fueron superiores que con el parche de nicotina o el placebo.

Conclusiones de los autores

Todas las formas comercialmente disponibles de TRN (chicle, parche transdérmico, aerosol nasal, inhalador y comprimidos/tabletas sublinguales) son efectivas como estrategia para promover el abandono del hábito de fumar. Aumentan las probabilidades de abandonar el hábito aproximadamente de 1,5 a 2 veces, independientemente del ámbito.

La efectividad de la TRN parece ser en gran medida independiente de la intensidad de apoyo adicional proporcionado al fumador. La provisión de niveles más intensos de apoyo, aunque facilita la probabilidad de abandono del hábito, no es esencial para el éxito de la TRN.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Todas las formas de terapia de reemplazo de nicotina (TRN) pueden ayudar a las personas a abandonar el hábito de fumar, se duplican casi las tasas de éxito a largo plazo

La (TRN) tiene como objetivo reducir los síntomas de abstinencia asociados con el abandono del hábito mediante el reemplazo de la nicotina en la sangre. La TRN se encuentra disponible como chicle, parches transdérmicos, aerosol nasal, inhaladores y comprimidos. La revisión de los ensayos encontró que todas estas formas de TRN aumentaron la probabilidad de que el intento por parte del sujeto de abandonar el hábito de fumar sea exitoso. No existen pruebas de que una forma de TRN sea más efectiva que cualquier otra. La TRN se administra con o sin asesoramiento adicional.

ANTECEDENTES

La terapia de reemplazo de nicotina (TRN) se utiliza con frecuencia como parte de las estrategias para el abandono del hábito de fumar. Reduce muchos de los síntomas fisiológicos y psicomotores de abstinencia que generalmente se presentan después de abandonar el hábito de fumar, y por consiguiente, es posible que aumente la probabilidad de una abstinencia permanente (Gourlay 1990).

El primer tipo de TRN con una amplia disponibilidad fue el chicle. El compuesto de resina-nicotina se presenta en una base amortiguada del chicle que permite que la nicotina se absorba directamente a través de la mucosa bucal, lo que resulta en concentraciones plasmáticas que se aproximan a la mitad de la alcanzada durante el consumo de un cigarrillo (Russell 1976). El chicle de nicotina se encuentra disponible en preparados de 2 mg o de 4 mg, y en muchos países la dosis más baja es de venta libre, sin necesidad de una prescripción médica (SPM). Varios factores limitan la utilidad del chicle de nicotina en algunos fumadores, que incluyen efectos secundarios orales y gástricos (Henningfield 1990), deterioro de la absorción cuando se toma con café o bebidas ácidas (Hughes 1986), dosificación inadecuada, y riesgo de que algunos fumadores puedan transferir la dependencia de los cigarrillos al chicle (Hughes 1986).

Se han desarrollado otras formas de TRN destinadas a evitar algunos de los problemas asociados con el chicle de nicotina; éstas incluyen los parches transdérmicos con nicotina, el aerosol de nicotina intranasal y los inhaladores de nicotina. Los parches transdérmicos actualmente están fácilmente disponibles. En diversos países también están autorizados los aerosoles nasales, los inhaladores, las tabletas y los comprimidos de nicotina, y se están desarrollando otras formulaciones (D'Orlando 2004; Park 2002).

Los parches transdérmicos están disponibles en diversos tamaños y liberan entre 7 mg y 22 mg de nicotina durante un período de 24 horas, lo que resulta en niveles plasmáticos similares a los niveles mínimos observados en los fumadores muy dependientes (Fiore 1992). Algunas marcas de parches están diseñadas para su utilización durante las 24 horas, mientras que otras deben utilizarse durante 16 horas y liberan una dosis de 15 mg durante ese período.

La introducción de los parches transdérmicos estuvo acompañada de fuertes campañas publicitarias en diversos países, dirigidas a fumadores y médicos, que fomentaban el uso del parche como una estrategia "comprobada y efectiva" para el abandono del hábito de fumar (Saul 1993). Esto ha originado muchos debates acerca de la función de la TRN en el abandono del hábito de fumar, como por ejemplo en qué grupo o grupos

de fumadores sería más beneficiosa, qué preparaciones deben utilizarse, cuál sería el esquema de dosis y si la TRN es efectiva sola o con otra estrategia de apoyo adicional.

Recientemente, la observación de que los parches con nicotina y el chicle no proporcionan un reemplazo de nicotina del 100% (Dale 1995; Hurt 1993) ha producido un aumento en la eficacia del reemplazo de nicotina mediante parches con dosis más elevadas (Jorenby 1995), o mediante la combinación de diferentes formas de TRN, p.ej. el chicle y parches (Kornitzer 1995; Puska 1995), o el aerosol nasal con parches (Blondal 1999). Además, existe un interés creciente en comparar la TRN con tratamientos farmacológicos más nuevos, en particular el antidepresivo bupropion.

Esta revisión evalúa la efectividad de las diferentes formas de TRN cuando se ofrece a fumadores que tienen distintos niveles de dependencia y de motivación para abandonar el hábito, en diversos ámbitos clínicos y con o sin programas de apoyo adicionales.

OBJETIVOS

Determinar la efectividad de la terapia de reemplazo de nicotina (TRN) (que incluye el chicle, el parche transdérmico, el aerosol intranasal y las preparaciones orales y para inhalación) para lograr el abandono del hábito de fumar a largo plazo.

Un segundo objetivo, incorporado en 2001, es el de determinar la efectividad de la TRN en la reducción a largo plazo de la cantidad de cigarrillos en fumadores que no desean o no pueden abandonar el hábito.

Se quisieron comprobar las siguientes hipótesis:

- El uso de la TRN es más efectivo que el placebo o la intervención "sin TRN" para lograr el abandono del hábito de fumar (Comparación 1);
- El chicle de nicotina de 4 mg es más efectivo que el de 2 mg (Comparación 2), y los regímenes de dosis fijas son más efectivos que el régimen a voluntad (ad lib)(Comparación 13);
- Un apoyo de alta intensidad, además del uso de la TRN, es más efectivo para producir abstinencia que la combinación de programas de apoyo de baja intensidad (Comparación 3);
- La efectividad del parche de nicotina aumenta con el uso prolongado (Comparación 4), con un retiro gradual y no abrupto (Comparación 5), y con el uso de parches durante 24 horas en lugar de 16 horas (Comparación 6);
- La TRN es más efectiva cuando se ofrece a fumadores que están motivados para abandonar el hábito y por consiguiente, será más efectiva en los ámbitos clínicos que reclutan selectivamente a los fumadores motivados (Comparación 7);
- El aumento de la liberación del reemplazo con nicotina mediante el aumento de la dosis en los parches

(Comparación 8) o la combinación de diferentes formas de TRN (Comparación 9) es más eficaz que la dosis de la monoterapia convencional;

- La TRN es efectiva para los fumadores que han reincidido después utilizar una TRN anteriormente (Comparación 10);
- La TRN es más efectiva que el antidepresivo bupropion para el abandono del hábito de fumar (Comparación 11);
- La TRN es más efectiva que el placebo para lograr una reducción a largo plazo del número de cigarrillos en las personas que no pueden abandonar el hábito (Comparación 16).

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Ensayos controlados aleatorios. También se incluyeron los ensayos donde la asignación al tratamiento se realizó mediante un método cuasialeatorio, pero para estos casos se utilizó un análisis de sensibilidad a fin de determinar si su inclusión alteraba los resultados.

Tipos de participantes

Se incluyeron fumadores de ambos sexos independientemente del ámbito en el que se reclutaron o el nivel inicial de dependencia de nicotina. Se incluyeron los estudios que asignaron al azar a los terapeutas, en lugar de los fumadores, para ofrecer la TRN o un control si el objetivo específico del estudio era investigar el efecto de la TRN en el abandono del hábito de fumar. No se incluyeron los ensayos que asignaron al azar a los médicos u otros terapeutas para recibir una intervención educativa, que incluía alentar a sus pacientes a que usen la TRN; éstos no se incluyeron pero se revisaron en forma separada (Lancaster 2000).

Tipos de intervención

Comparaciones de la TRN (que incluyen el chicle, los parches transdérmicos, el aerosol nasal, los inhaladores y los comprimidos o tabletas) versus placebo o control sin terapia de reemplazo de nicotina. Los términos "inhaler" e "inhalator" (inhalador) (dispositivo similar a los cigarrillos que libera nicotina a la mucosa bucal al succionar) se utilizan indistintamente en la bibliografía. Se utilizó el término "inhaler" en toda la revisión.

También se incluyeron los ensayos sobre TRN de diferentes dosis.

En algunos análisis los ensayos se clasificaron en dos grupos según el grado de apoyo adicional proporcionado (bajo o alto). El apoyo adicional de baja intensidad se consideró parte de la atención médica habitual. Si el tiempo transcurrido con el fumador (que incluía la evaluación para el ensayo) excedía los 30 minutos en la primera consulta, o si las visitas de refuerzo

o para una evaluación adicional eran más de dos, el grado de apoyo adicional se clasificó como de alta intensidad.

Tipos de medidas de resultado

La revisión comprende la comparación de los efectos de la TRN versus control para el abandono del hábito de fumar, en lugar de los efectos en los síntomas de abstinencia. Se excluyeron los ensayos en donde el seguimiento fue de corta duración (menos de seis meses).

En cada estudio se utilizaron los criterios más estrictos disponibles para definir la abstinencia. Por ejemplo, en los estudios donde se disponía de la validación bioquímica del abandono del hábito, solamente se consideró abstinentes a los participantes que cumplieran con los criterios para la abstinencia bioquímicamente confirmada. En los casos en los que era posible se utilizó una tasa sostenida de abandono del hábito, en lugar de una prevalencia puntual. En algunos ensayos los pacientes que se perdieron durante el seguimiento se consideraron fumadores recurrentes.

La revisión también incluye ensayos que comparaban los efectos de la TRN versus placebo u otros tratamientos farmacológicos con respecto al logro de una reducción sostenida del número de cigarrillos en los fumadores que no intentaban abandonar el hábito.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se realizaron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Adicción al Tabaco (Tobacco Addiction Group) de ensayos con referencias al uso de terapias de reemplazo de nicotina de cualquier tipo en el título, resumen o palabras clave. Las publicaciones más recientes de las bases de datos incluidas en el registro en las que se realizaron búsquedas para esta actualización fueron: el *Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL)* (La Cochrane Library) Número 4, 2003, MEDLINE Express (SilverPlatter) 12/2003, MEDLINE (PubMed) ene-marzo 2004, EMBASE 03/2004 (SilverPlatter), PsycLIT/PsycINFO (SilverPlatter) 03/2004, Science Citation Index 02/2004 (Web of Science). (En las versiones anteriores de esta revisión se realizaron búsquedas en bases de datos adicionales; Cancerlit, Social Scisearch, Smoking & Health and Dissertation Abstracts. Debido a que no se obtuvieron ensayos adicionales en estas búsquedas, estas bases de datos no se utilizaron después de diciembre de 1996. Durante la preparación de la primera versión de esta revisión además se les envió cartas a los fabricantes de los productos de TRN. Debido a que no se obtuvieron datos adicionales, esto no se repitió para las actualizaciones posteriores).

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente a partir de los informes publicados. Los desacuerdos se

resolvieron por discusión o mediante la opinión de una tercera persona. No se intentó cegar a estos revisores en relación con los resultados de los estudios primarios ni con el tratamiento que recibieron los pacientes. Los informes publicados solamente en revistas de habla no inglesa se examinaron con la ayuda de traductores.

Las tasas de abandono del hábito de fumar en los grupos intervención y control se identificaron a los seis o 12 meses en los informes publicados. Dado que no todos los estudios informaron sobre las tasas de abandono exactamente en estos intervalos, se permitió un período de seis semanas en cada punto del seguimiento. En los ensayos sin un seguimiento de 12 meses se utilizaron los datos del seguimiento de seis meses en todos los análisis.

En los ensayos de reducción del hábito de fumar, la reducción sostenida se definió como una reducción (autoinformada) del 50% en el número de cigarrillos por día en el punto de evaluación en comparación con el valor inicial.

Para clasificar el nivel de dependencia de la nicotina se utilizó la puntuación de Fagerstrom (0 - 11). Los fumadores con una puntuación de Fagerstrom de siete o superior se clasificaron como muy dependientes, y aquellos con una puntuación inferior a siete se clasificaron como poco dependientes.

Los datos de resultado obtenidos de cada ensayo se expresan como odds-ratios (OR). En los casos en que el abandono del hábito era la variable de resultado, se definía como (número de personas que abandonaron el hábito en el grupo de tratamiento / número de fumadores en el grupo de tratamiento) / (número de personas que abandonaron el hábito en el grupo de control / número de fumadores en el grupo de control). El OR será mayor que 1 si los participantes en el grupo de tratamiento tuvieron mayores probabilidades de abandonar el hábito. Se calcula el promedio ponderado combinado de los OR mediante el método de Mantel-Haenszel, con intervalos de confianza del 95%. Este estadístico reemplaza el método Peto utilizado en las versiones anteriores de esta revisión, ya que actualmente se recomienda el método de Mantel-Haenszel para las revisiones Cochrane (Deeks 2003). Las diferencias de los resultados que utilizan los dos métodos son pequeñas, la más evidente aparece cuando los resultados están desequilibrados entre los grupos, en cuyo caso es posible que el método Peto proporcione respuestas sesgadas.

También se analizaron las probabilidades de lograr la abstinencia con cada tipo de TRN en relación con el control (placebo o ninguna intervención) en diferentes ámbitos clínicos, y mediante la intensidad de apoyo adicional ofrecido. Para investigar la heterogeneidad estadística se utilizó el estadístico I^2 , proporcionada por la fórmula $[(Q-df)/Q] \times 100\%$, en la que Q es el estadístico ji al cuadrado y df son los grados de libertad (gl) (Higgins 2003). Esto describe un porcentaje de variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo (azar). Puede considerarse que

un valor superior al 50% indica una heterogeneidad significativa.

Para combinar los datos desde una perspectiva clínica, se calculó el número de fumadores que se debía tratar para producir un abandono del hábito exitoso 12 meses más de lo que se lograría con la intervención de control. Esta estimación se basó en la inversa de la diferencia de tasas de eventos típicos cobinadas, calculada con el método descrito por Rothman (Rothman 1986).

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La revisión incluye 123 estudios. Ciento tres incluyeron un brazo de placebo o de control sin nicotina, y utilizó la TRN como ayuda para abandonar el hábito y contribuir con el análisis primario. En este grupo había 52 ensayos de chicle de nicotina, 37 de parche transdérmico con nicotina, cuatro de aerosol intranasal de nicotina, cuatro sobre nicotina inhalada, cuatro con un comprimido o tableta oral, uno que ofrecía la elección de productos (Molyneux 2003) y uno proporcionó un parche e inhalador, con un control sin placebo (Hand 2002).

Seis ensayos compararon las combinaciones de dos formas de tratamiento de nicotina con una forma solamente; parche y chicle con parche solo (Kornitzer 1995); parche y chicle con chicle solo (Puska 1995); parche y aerosol nasal con parche solo (Blondal 1999); parche y inhalador con inhalador solo (Bohadana 2000), parche e inhalador con uno de los dos solo (Tonnesen 2000) y parche y aerosol nasal con uno de los dos solo (Croghan 2003). Además de estos últimos dos ensayos que permitieron una comparación directa entre dos tipos, Patterson 2003 comparó el parche con el aerosol nasal. Un ensayo factorial comparó la nicotina y el bupropion (Zyban) (Jorenby 1999).

Con la excepción de 12 ensayos de chicle, 15 ensayos de parche y un ensayo de tabletas, los participantes de los estudios en el análisis primario se siguieron durante al menos 12 meses. Dieciséis de los ensayos de chicle y seis de los ensayos de parche se realizaron en un ámbito de atención primaria en donde los fumadores ingresaban al ensayo tras una invitación de su médico durante una consulta. Cuatro ensayos adicionales de chicle se realizaron en los consultorios de los lugares de trabajo y uno en un consultorio universitario. Debido a que los participantes en estos ensayos se reclutaron de un modo similar a la atención primaria, éstos se agruparon en los análisis que incluían un consultorio. También se incluyeron en la categoría de atención primaria un ensayo de parche realizado en un consultorio universitario, uno realizado en el ámbito del lugar de trabajo y uno realizado en los Veterans Affairs Medical Centers que reclutó pacientes con enfermedades cardíacas (Joseph 1996) y uno que reclutó trabajadores de la salud (Glavas 2003a). Un ensayo en una clínica prenatal (Wisborg 2000) se mantiene en otra categoría. Seis de los ensayos de chicle, uno de los ensayos de aerosol nasal y uno de los ensayos de inhalador se realizaron en las clínicas especializadas en

abandono del hábito de fumar a las que los participantes habían sido derivados. Ocho ensayos (tres de chicle, cuatro de parche, uno que ofreció la elección de productos y otro que administró una combinación de productos) se realizaron con pacientes hospitalizados o ambulatorios; algunos de ellos se reclutaron porque tenían una enfermedad coexistente relacionada con el hábito de fumar. Las últimas investigaciones se han centrado en el uso de TRN que se obtienen sin prescripción médica, en lugar de las que se obtienen mediante un prestador de atención médica. Tres ensayos compararon el parche con placebo en este tipo de ámbito (Davidson 1998; Hays 1999; Sonderskov 1997). Uno de estos también permitió una comparación entre el parche comprado y el parche gratuito con un apoyo mínimo (Hays 1999). Dos ensayos compararon la TRN adquirida sin apoyo conductual con la TRN adquirida con un apoyo breve de médicos (mediante el uso de parches, Leischow 1999, e inhaladores, Leischow 2003). Los ensayos restantes de chicle, parche, inhalador y aerosol nasal se realizaron con los participantes de la comunidad, la mayoría de los cuales acudieron como voluntarios en respuesta a anuncios en los medios de comunicación, aunque fueron tratados en ámbitos clínicos. Uno de los ensayos de parche se realizó con fumadores reincidentes (Gourlay 1995).

De los 52 ensayos que comparaban el chicle de nicotina con placebo o la ausencia de chicle, 38 utilizaron la dosis de 2 mg, dos utilizaron solamente la dosis de 4 mg y siete utilizaron una dosis variable o combinada. La dosis no se mencionó en los otros ensayos. Dos ensayos compararon un esquema de dosis fijas con un régimen a voluntad (Killen 1990; Goldstein 1989). La duración del tratamiento osciló de tres semanas a 12 meses. Muchos de los ensayos incluyeron un período variable de disminución de la dosis, pero la mayoría aconsejaba a los participantes que dejaran los chicles entre los seis y 12 meses. Cinco ensayos compararon el chicle de 2 mg y el de 4 mg (Garvey 2000; Herrera 1995; Hughes 1990; Kornitzer 1987; Tonnesen 1988).

De los 37 ensayos que comparaban el parche de nicotina con placebo o la ausencia del parche, 27 utilizaron las preparaciones de 24 horas, nueve utilizaron parches aplicados durante 16 horas, y un ensayo (Daughton 1991) incluyó la comparación entre los grupos que utilizaron los parches de 16 horas o los parches de 24 horas o el placebo. Todos excepto dos (Cinciripini 1996; Wong 1999) de los ensayos de parche se compararon con el placebo; un ensayo también incluyó la comparación con un grupo sin parche (Buchkremer 1988). La duración mínima del tratamiento tuvo una variación de tres semanas (Glavas 2003a, la mitad de los participantes de Glavas 2003b) a tres meses, con un período de disminución, en caso de requerirse, en 27 de los ensayos. Tres ensayos compararon directamente dos duraciones del tratamiento (Bolin 1999; CEASE 1999; Glavas 2003b). Seis ensayos compararon un parche con una dosis más elevada con un parche con una dosis estándar (CEASE 1999; Dale 1995; Hughes 1999; Jorenby 1999; Killen 1999; Paoletti 1996).

Se dispone de datos de cuatro ensayos completos de aerosol de nicotina intranasal (Blondal 1997; Hjalmarsen 1994; Schneider 1995; Sutherland 1992), y de cuatro ensayos de nicotina inhalada (Hjalmarsen 1997; Leischow 1996; Schneider 1996; Tonnesen 1993). Se excluyó un ensayo de inhalador de nicotina debido a que el seguimiento se realizó solamente durante tres meses (Glover 1992). Leischow se refiere a otro estudio realizado por varios investigadores que no demostró beneficios del inhalador de nicotina. Se incluyeron cuatro ensayos con comprimidos/tabletas de nicotina sublinguales, uno de los cuales todavía no se ha publicado en forma completa (Dautzenberg 2001). Dos ensayos utilizaron comprimidos sublinguales de 2 mg (Glover 2002, Wallstrom 2000). Un ensayo utilizó una tableta de nicotina de 1 mg (Dautzenberg 2001) y otro utilizó tabletas de 2 mg o 4 mg según el nivel de dependencia basado en el tiempo que transcurre hasta que el participante fuma el primer cigarrillo del día (TPC). Los dos grupos se incluyen en el metanálisis como ensayos separados; Los fumadores cuyo TPC fue menor a 30 minutos se asignaron al azar para las tabletas de 2 mg o a placebo (Shiffman 2002A), mientras que los fumadores cuyo TPC fue mayor a 30 minutos recibieron tabletas con dosis más elevadas, de 4 mg, o placebo (Shiffman 2002B).

Un ensayo (Kornitzer 1987), realizado en un ámbito laboral, se limitó a fumadores masculinos, y sólo tres reclutaron mujeres (Cooper 2003; Pirie 1992, Wisborg 2000). Los restantes incluyeron fumadores de ambos sexos. El rango en el promedio de de cigarrillos fumados en el momento del entrada en los ensayos, en los estudios que proporcionaron estos datos, fue de 15,5 a 32,9.

En algunos análisis los ensayos se clasificaron en dos grupos según el grado de apoyo adicional proporcionado (bajo o alto). El apoyo adicional de baja intensidad se consideró parte de la atención habitual. Si el tiempo transcurrido con el fumador (que incluía la evaluación para el ensayo) excedía los 30 minutos en la primera consulta, o si las visitas de refuerzo o para una evaluación adicional eran más de dos, el grado de apoyo adicional se clasificó como de alta intensidad. En algunos ensayos, este nivel del apoyo incluyó sesiones grupales de modificación de la conducta.

Un ensayo (Nebot 1992) asignó al azar a los médicos de atención primaria para que ofrecieran el chicle de nicotina o un placebo a los fumadores. En todos los otros ensayos incluidos la unidad de asignación al azar fue el fumador.

Tres ensayos compararon la TRN con un placebo para ayudar a los fumadores a reducir el número de cigarrillos (Bolliger 2000; Etter 2002; Wennike 2003). El primer ensayo utilizó el inhalador, el segundo la elección de productos y el tercer ensayo utilizó el chicle, disponible entre seis y 12 meses. El resultado primario fue una disminución del 50% o más del valor inicial después de seis o 24 meses (Etter 2002 (Bolliger 2000; Wennike 2003). También se registró el número de participantes que abandonaron el hábito de fumar.

Un ensayo (Schuurmans 2004) evaluó el uso del parche de nicotina con el placebo utilizado durante dos semanas antes de la fecha de abandono del hábito. Después de la fecha de abandono, los brazos de ambos estudios recibieron TRN activa.

CALIDAD METODOLÓGICA

Treinta y siete estudios (28%) informaron sobre los procedimientos de asignación al azar con suficientes detalles como para ser calificados A debido a los esfuerzos para evitar el sesgo de control. La mayoría de los estudios no informó sobre cómo se realizó la asignación al azar, o no proporcionó detalles suficientes como para determinar si se había realizado un intento satisfactorio para controlar el sesgo de selección (calificado B). Un número pequeño de ensayos realizaron la asignación al tratamiento según el día o la semana de asistencia al consultorio (Page 1986; Richmond 1990; Russell 1983), fecha de nacimiento (Fagerstrom 1984), o grupo clínico de los fumadores (McGovern 1992) (calificación C).

Las definiciones de abstinencia variaron considerablemente. Ochenta y siete estudios (71%) informaron de una medida de abstinencia sostenida, 31 estudios (25%) informaron sólo sobre la prevalencia puntual de la abstinencia durante el seguimiento más largo. En cinco estudios no estaba claro exactamente cómo se definió la abstinencia.

Excepto en 14 ensayos, todos utilizaron alguna forma de validación del abandono del hábito de fumar autoinformado. La validación de la abstinencia se realizó mediante métodos cegados (medición de los metabolitos en los líquidos corporales) en 27 ensayos. La medición del monóxido de carbono (CO) en el aire espirado fue la forma más común de validación utilizada. Sin embargo, el nivel del "punto de corte" del CO utilizado para definir la abstinencia osciló entre cuatro y 11 partes por millón. En un ensayo los participantes que fumaban hasta tres cigarrillos por semana aún se consideraban en abstinencia (Abelin 1989).

La calidad del control del sesgo no difirió en forma significativa entre los ensayos de diferentes formas de TRN.

Se incluyen seis ensayos basados en datos disponibles de resúmenes o de presentaciones en conferencias (Cooper 2003; Dautzenberg 2001; Korberly 1999; Leischow 2003; Mori 1992; Nakamura 1990).

RESULTADOS

Las cinco formas de terapia de reemplazo de la nicotina (TRN) fueron significativamente más eficaces que el placebo, o ninguna TRN, como ayuda para que los fumadores logren la abstinencia. El beneficio de la utilización de una TRN fue evidente en el período entre los seis y 12 meses del seguimiento, a pesar de la presencia de una tasa significativa de reincidencia con cada tipo de preparación. A pesar del rango de variación en las características de los ensayos incluidos en esta revisión,

no hubo pruebas estadísticas de heterogeneidad significativa en los principales análisis combinados. Sólo cinco de los ensayos de chicle (Campbell 1991; Hall 1996; Harackiewicz 1988; Hughes 1990; Niaura 1999) y tres de los ensayos sobre los parches (Joseph 1996; Killen 1997 (Video); Kornitzer 1995) produjeron un efecto de tratamiento negativo al final del seguimiento, pero 64 ensayos adicionales los intervalos de confianza (IC) del 95% para las probabilidades de abstinencia incluyeron una unidad (es decir los ensayos que no detectaron un efecto de tratamiento significativo). Muchos de estos ensayos incluyeron números pequeños de fumadores, y en consecuencia, no tenían el poder estadístico suficiente como para detectar un efecto de tratamiento moderado con una certeza razonable.

El odds-ratio (OR) combinado de abstinencia para cualquier forma de TRN en relación con el control fue de 1,77 (IC del 95%: 1,66 a 1,88). Para las diferentes formas de TRN los OR osciló de 1,66 (IC del 95%: 1,52 a 1,81) con el chicle de nicotina a 2,35 (IC del 95%: 1,63 a 3,38) con el aerosol de nicotina nasal. Para el parche transdérmico, el inhalador de nicotina y el comprimido sublingual de nicotina los OR de abstinencia fueron 1,81 (IC del 95%: 1,63 a 2,02); 2,14 (IC del 95%: 1,44 a 3,18) y 2,05 (IC del 95%: 1,62 a 2,59) respectivamente. Debido a que los intervalos de confianza para estas estimaciones del efecto se superponían, no hubo pruebas de una diferencia significativa en la efectividad de los cinco tipos de TRN en esta comparación indirecta. En los ensayos con el chicle de nicotina y el parche de nicotina transdérmico, los OR para la abstinencia no variaron si el grupo control utilizaba placebo o no utilizaba una TRN (no se mostraron los datos). El OR para el chicle de nicotina tampoco variaba si se incluía el ensayo que asignó al azar al médico que realizó el tratamiento en lugar del fumador (Nebot 1992) (datos no descritos).

El porcentaje de fumadores que se mantenían en abstinencia después de 12 meses (sin tener en cuenta los ensayos con un seguimiento más corto o aquellos que no mostraron datos) fue del 17,4% (IC del 95%: 16,5 a 18,3) entre los fumadores que habían sido asignados al chicle de nicotina y fue del 13,7% (IC del 95%: 12,9 a 14,5) entre aquellos fumadores que habían sido asignados a los parches transdérmicos. Las cifras correspondientes para el aerosol intranasal, el inhalador de nicotina y el comprimido sublingual fueron 24% (20% a 28%), 17% (14% a 21%) y 17% (15% a 20%) respectivamente. Estas cifras deben interpretarse con cautela debido a las diferencias en los participantes del ensayo y la manera en que se define la abstinencia en los diferentes ensayos.

Cuando se combinaron las tasas de abstinencia de todos los ensayos (Comparación 1), se observó que, de acuerdo con la duración del seguimiento más prolongada, el 17% de los fumadores asignados a recibir TRN había abandonado el hábito con éxito en comparación con el 10% en el grupo control. Esto representa un aumento del 74% en las probabilidades de abstinencia con el uso de TRN (IC del 95%: 64% a 85%).

El OR combinado de abstinencia en los ensayos que directamente compararon el chicle de 4 mg versus el de 2 mg fue 2,20 (IC del 95%: 1,50 a 3,25; Comparación 2.2) en los fumadores con un alto nivel de dependencia (Garvey 2000; Herrera 1995; Kornitzer 1987; Tonnesen 1988;). No hubo pruebas del efecto en fumadores poco dependientes o no seleccionados (Garvey 2000; Hughes 1990; Kornitzer 1987). Dos ensayos compararon un régimen de dosis fijas de chicle de nicotina de 2 mg con el uso de un régimen a voluntad (Goldstein 1989; Killen 1990). El régimen de dosis fijas no obtuvo tasas de abandono significativamente mejores (OR 1,29; IC del 95%: 0,90; 1,85; Comparación 13).

No se encontraron pruebas sobre una diferencia en la efectividad clínica para el parche de 16 horas en comparación con el parche de 24 horas, aunque existió una heterogeneidad significativa en los resultados de los 10 ensayos que utilizaron un parche de 16 horas ($I^2 = 57,6\%$) (Comparación 6). Un ensayo comparó directamente el efecto de utilizar el parche durante el tiempo que el fumador permanece despierto (cerca de 16 horas) versus la utilización continua durante 24 horas (Daughton 1991). El estudio no encontró diferencias significativas en el OR de abstinencia autoinformado a los seis meses del seguimiento, pero tenía un bajo poder estadístico (OR: parche de 24 horas versus parche de 16 horas: 0,61; IC del 95%: 0,26 a 1,48). Además, la utilización del parche durante ocho semanas resultó ser tan efectiva como los tratamientos más prolongados (Comparación 4). Un ensayo grande que comparó un tratamiento de 28 semanas con uno de 12 semanas no encontró pruebas sobre los beneficios de un tratamiento más prolongado (CEASE 1999). Los ensayos más pequeños que compararon un curso de tres a 12 semanas (Bolin 1999) y un curso de tres a seis semanas (Glavas 2003b) tampoco encontraron pruebas para establecer una diferencia. No hubo diferencias en el efecto en los ensayos donde la dosis se disminuyó gradualmente en comparación con los ensayos donde el retiro fue abrupto (Comparación 5). De igual manera, no se encontraron diferencias en los dos ensayos que compararon directamente la disminución gradual con el retiro abrupto (Hilleman 1994; Stapleton 1995).

Seis ensayos compararon una dosis de parche elevada con una dosis estándar (Comparación 8). Tres ensayos utilizaron parches de 24 horas y compararon las dosis de 42 y 44 mg con las dosis estándar de 21 y 22 mg (Dale 1995; Hughes 1999; Jorenby 1995). Tres ensayos utilizaron los parches de 16 horas y compararon una dosis alta de 25 mg con la dosis estándar de 15 mg (CEASE 1999; Killen 1999; Paoletti 1996). Dos estudios (Hughes 1999; Killen 1999) reclutaron específicamente fumadores con un alto nivel de dependencia y uno estudio seleccionó a fumadores con niveles iniciales de nicotina superiores a 250 µg/ml (Paoletti 1996). La combinación de los seis estudios produce un OR de 1,21 (IC del 95%: 1,03 a 1,42), lo que sugiere que las dosis más elevadas pueden producir un beneficio pequeño. Se excluyó un estudio sobre fumadores altamente dependientes con antecedentes de alcoholismo (Kalman 2004) porque el seguimiento fue de sólo 12 semanas.

Esto no detectó diferencias significativas, con resultados que favorecerían al grupo de dosis más baja. La inclusión de este estudio debilitaría las pruebas sobre el beneficio.

Combinaciones de la terapia de nicotina:

En los dos ensayos que compararon la combinación de parches y el chicle con chicle o parche solo, los aumentos tempranos en las tasas de abstinencia en el grupo tratado de manera más intensiva se mantuvieron al año del seguimiento (Kornitzer 1995; Puska 1995). Un ensayo que comparó el aerosol nasal y el parche con el parche solo encontró un aumento significativo de la abstinencia sostenida al cabo de un año con el tratamiento combinado (Blondal 1999). Un ensayo que combinó el parche con el inhalador tampoco mostró un aumento significativo del abandono en comparación con el inhalador solo (Bohadana 2000). Un ensayo que combinó el parche y el inhalador no obtuvo tasas de abandono significativamente bajas, si se tiene en cuenta la combinación y cualquiera de las otras formas solamente (Tonnesen 2000). Un ensayo que comparó el aerosol nasal y el parche con uno de los dos solo no detectó beneficios significativos en la combinación (Croghan 2003). Un ensayo que comparó el parche y el inhalador con ninguno de los dos, que además contribuye a la comparación 1, no detectó beneficios en la TRN (Hand 2002). La combinación de los siete ensayos indica un beneficio clínicamente moderado pero estadísticamente significativo (Comparación 9; OR 1,42; IC del 95%: 1,14 a 1,76), con una heterogeneidad moderada ($I^2 = 32,0\%$). Sin embargo, los ensayos son clínicamente heterogéneos en las combinaciones y terapias de comparación utilizadas.

Ámbitos clínicos:

El OR de abstinencia a los seis y 12 meses cuando la TRN se ofrece a los fumadores que asisten a las clínicas especializadas en el abandono del tabaco, no fue diferente de manera significativa en comparación con el OR de los pacientes reclutados de la comunidad como voluntarios, o los que se reclutaron oportunamente a través de la atención primaria (Comparación 7). Sin embargo, dado que la tasa de abstinencia absoluta fue más elevada en los voluntarios de la comunidad y en las clínicas para el abandono del hábito de fumar, el porcentaje de los fumadores que logró abandonar el hábito mediante el uso de TRN fue mayor en estos ámbitos que en los centros de atención primaria o los pacientes hospitalarios.

Los fumadores reclutados como pacientes hospitalarios, o a través de las clínicas de atención ambulatoria, tienen un aumento menor del abandono mediante el uso del chicle que los fumadores pertenecientes a otros ámbitos clínicos, (3 ensayos, OR 1,12; IC del 95%: 0,84 a 1,51). En cuatro ensayos, los resultados del uso de los parches transdérmicos en los hospitales concuerdan más con los resultados observados en otros ámbitos (OR 1,75; IC del 95%: 1,19 a 2,57). En un ensayo que ofreció la elección de la forma de TRN a los enfermos hospitalarios, en donde un 63% eligió el parche (Molyneux 2003), el uso de la TRN aumentó las tasas de abandono, pero el efecto en la abstinencia continua durante 12 meses no fue significativo. En

un ensayo que proporcionó una combinación del parche y el inhalador durante tres semanas, en comparación con el asesoramiento individual solamente (Hand 2002) las tasas de abandono fueron similares a los 12 meses. No se observaron beneficios del parche en un ensayo de parche de nicotina para mujeres que tratan de abandonar el hábito durante el embarazo (OR 1,09; IC del 95%: 0,54 a 2,18).

Cada vez hay más formas de TRN disponibles sin prescripción médica y pueden adquirirse en las farmacias u otras tiendas. Tres ensayos controlados con placebo del parche de nicotina evaluaron la efectividad en un ámbito "sin prescripción médica" (SPM) con niveles de apoyo mínimos. La efectividad del parche fue similar a la observada en otros ámbitos. No se detectaron diferencias significativas en los ensayos que compararon el parche (Leischow 1999) o el inhalador (Leischow 2003) con el apoyo médico mínimo y el parche e inhalador con la ausencia de apoyo en un ámbito SPM simulado. Las tasas de abstinencia fueron bajas en ambas condiciones pero cuando se combinaron, se informó sobre una ventaja marginal en el apoyo médico en comparación con la ausencia del apoyo (OR 0,21; IC del 95%: 0,05 a 0,84) (Comparación 12).

Intensidad del apoyo adicional:

Entre los ensayos de chicle de nicotina, las probabilidades de abandonar el hábito fueron levemente mayores en los ensayos con apoyo de baja intensidad (OR 1,76; IC del 95%: 1,52 a 2,05) que en aquellos ensayos clasificados como de alta intensidad (OR 1,61; IC del 95%: 1,43 a 1,82), aunque se observó una superposición de los intervalos de confianza. La probabilidad absoluta de abandonar el hábito fue mayor cuando se proporcionó el chicle y el apoyo de alta intensidad, pero esto además se basó en una comparación indirecta entre los subgrupos de los ensayos. El apoyo de alta intensidad podría incluir terapia grupal intensiva, o visitas para la evaluación de los estudios múltiples.

Solamente dos estudios pequeños, ambos en la atención primaria, compararon directamente el efecto de proporcionar un seguimiento de alta intensidad versus uno de baja intensidad en participantes que recibieron el chicle de nicotina (Fagerstrom 1984; Marshall 1985). Los resultados combinados favorecen el seguimiento intensivo pero el resultado no fue estadísticamente significativo (OR de seguimiento intensivo: seguimiento mínimo: 1,30; IC del 95%: 0,75 a 2,28; no se mostraron los datos). En el único ensayo del parche que comparó el asesoramiento mínimo con dos formas de asesoramiento más intensivo en los pacientes que recibían una de las dos dosis de nicotina, la intervención intensiva no produjo mejores resultados (Jorenby 1995).

Fumadores reincidentes:

Aunque muchos de los ensayos informados aquí no excluyeron específicamente a los sujetos con intentos fallidos previos de abandonar el hábito de fumar con las TRN, solamente un ensayo investigó específicamente la efectividad de la TRN (parche) en fumadores que reincidían en el uso de los parches (Gourlay

1995). Aunque este estudio no encontró diferencias entre el tratamiento activo y el placebo para la abstinencia continua, sí encontró un aumento pequeño de los que abandonaron el hábito en el grupo del parche mediante el uso de la abstinencia como punto final predeterminado a los 28 días previos a la evaluación. Las tasas de abandono absolutas fueron bajas (Comparación 11).

Costo del tratamiento:

Un estudio que comparó la efectividad del parche gratis y el parche de pago no encontró diferencias significativas en las tasas de abandono entre las dos condiciones (Hays 1999) (Comparación 12).

Comparación con bupropion:

En un estudio el parche de nicotina y el comprimido de placebo fueron significativamente menos eficaces que el bupropion y el parche de placebo (Jorenby 1999). La combinación de bupropion y el parche de nicotina fue significativamente más efectiva que el placebo solamente o el parche solamente, pero no fue significativamente diferente del bupropion solo (Comparación 11).

Pretratamiento con TRN antes de intentar abandonar el hábito:

Un ensayo mostró una tendencia hacia un aumento de abandonar el hábito para las personas que utilizan el parche de nicotina durante dos semanas antes del intento de abandonar, pero la diferencia no fue significativa (Schuurmans 2004) (Comparación 15).

Reducción de daños:

Con la combinación de tres ensayos, hubo un beneficio significativo en el uso de la TRN en las probabilidades de reducir el número de cigarrillos fumados por una cifra menor al 50% con respecto al valor inicial durante el período de seguimiento más prolongado, según la prevalencia puntual de reducción (OR 1,80; IC del 95%: 1,41 a 1,28); se detectó un efecto considerable sobre la reducción sostenida mediante la combinación de los dos ensayos que informaron este resultado. Hubo además un aumento levemente significativo de las probabilidades de abandono del hábito (OR 1,62; IC del 95%: 1,06 a 2,49).

Efectos adversos:

En esta revisión no se intentó sintetizar cuantitativamente la incidencia de los diversos efectos secundarios informados con las diferentes preparaciones de TRN. Esto fue debido a la gran variedad de informes sobre la naturaleza, el momento y la duración de los síntomas. Sin embargo, los efectos secundarios graves generalmente informados con el chicle de nicotina, tales como hipo, trastornos gastrointestinales, dolor mandibular y problemas bucodentales, no suelen observarse con el parche transdérmico (Fiore 1992; Palmer 1992). El único efecto secundario que parece interferir en el uso del parche es la sensibilidad e irritación cutáneas; esto puede afectar hasta un 54% de los usuarios de parches, pero es generalmente leve y rara vez resulta en la interrupción de su uso (Fiore 1992). Los

efectos secundarios graves informados con el inhalador de nicotina y el aerosol nasal están relacionados con la irritación local en el sitio de administración (boca y nariz respectivamente). Por ejemplo, síntomas como irritación faríngea, tos y ardor bucal se informaron con una frecuencia significativamente mayor en los sujetos asignados al inhalador de nicotina que al control con placebo (Schneider 1996); ninguna de estas experiencias, sin embargo, se informaron como graves. Con el aerosol nasal, los efectos secundarios más frecuentemente informados son la irritación nasal y la rinorrea. Se ha informado que los comprimidos sublinguales de nicotina causan hipo, sensación de ardor, picazón bucal, odinofagia, tos, sequedad labial y úlceras bucales (Wallstrom 1999). Una revisión de los efectos adversos basada en 35 ensayos con más de 9000 participantes no encontró pruebas de eventos cardiovasculares adversos excesivos atribuidos al parche de nicotina, y el número total de tales eventos fue bajo (Greenland 1998). Ha existido cierta preocupación acerca de la seguridad de la TRN en los fumadores con enfermedades cardíacas (TNWG 1994). Un ensayo del parche de nicotina (Joseph 1996), que reclutó fumadores mayores de 45 años de edad con al menos un diagnóstico de enfermedad cardiovascular, no encontró pruebas de que los eventos adversos graves fueran más comunes en los fumadores del grupo de parche de nicotina. Los eventos relacionados con las enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo un aumento de la gravedad de la angina, ocurrieron en aproximadamente el 16% de los pacientes, pero no hubo diferencias en los pacientes que recibían TRN o que no la recibían. Una revisión sobre la seguridad en los pacientes con enfermedades cardiovasculares no encontró pruebas sobre un mayor riesgo de eventos cardíacos (Joseph 2003). Esta revisión incluyó datos sobre dos ensayos aleatorios con un seguimiento a corto plazo que se excluyeron de la presente revisión (Tzivoni 1998; Working Group 1994) y un estudio de casos y controles basado en una muestra en la población.

DISCUSIÓN

Esta revisión proporciona pruebas fiables de más de 35 600 fumadores, y determina que la terapia de reemplazo de nicotina (TRN) para los fumadores dependientes es más eficaz como ayuda para abandonar el tabaco que la ausencia de una TRN o el uso del placebo. Esto es válido para todas las formas de TRN y es independiente de las variaciones en la metodología o las características del diseño de los ensayos incluidos en la revisión.

Las comparaciones entre la efectividad relativa de las diferentes formas de TRN solamente se pueden hacer en forma indirecta. Las mayores probabilidades de abandonar el hábito de fumar entre los seis y 12 meses fueron mayores con el aerosol intranasal de nicotina y el inhalador de nicotina; sin embargo, aún existe un número pequeño de ensayos que incluyen estos sistemas de liberación y los intervalos de confianza son amplios. Al realizar comparaciones indirectas, se debe señalar que la mayoría de los ensayos que se incluyeron en la comparación

del chicle de nicotina versus placebo utilizaron el chicle de 2 mg. El odds-ratio (OR) combinado de abstinencia en los ensayos que directamente compararon el chicle de 4 mg versus el de 2 mg en fumadores con un alto nivel de dependencia encontraron un beneficio significativo a favor del chicle de 4 mg (OR 2,18; intervalos de confianza (IC) del 95%: 1,48 a 3,17). No existen comparaciones directas de la efectividad relativa entre el chicle de 4 mg y el parche de nicotina. En un estudio que comparó directamente el inhalador con el parche, el parche no fue significativamente más efectivo (Tonnesen 2000). Un estudio en el cual los fumadores se asignaron al azar al chicle de nicotina, el parche, el aerosol o el inhalador, no encontró diferencias significativas en las tasas de abstinencia después de 12 semanas (Hajek 1999).

Existen pruebas limitadas sobre si el uso de las combinaciones de los productos de TRN es mejor que un producto solo. Las guías de práctica clínica estadounidenses actualizadas (Fiore 2000) recomiendan el uso del parche de nicotina con otra forma de TRN designada a voluntad como tratamiento de segunda línea para los pacientes que no logran abandonar el hábito con un único tipo de TRN o con el bupropion. Sin embargo, la solidez de las pruebas no fue óptima debido a la heterogeneidad clínica de los estudios en el metanálisis. Aunque se han publicado dos ensayos adicionales desde entonces, aún no existen pruebas de que las combinaciones produzcan beneficios adicionales significativos. Como señala una revisión reciente (Sweeney 2001), todavía no está claro si los beneficios del tratamiento combinado se deben a los efectos sensoriales proporcionados por múltiples tipos de sistemas de administración, al mayor porcentaje de sustitución de nicotina que se logra, o a una combinación de estos y otros factores. La revisión también observa que los productos de TRN no se conocen de manera suficiente como para denominarlos apropiadamente, a fin de que las personas no expertas puedan guiarse sobre el uso más seguro y efectivo de las combinaciones de los productos.

Todas las formas de TRN se asociaron con una tasa alta de reincidencia en los tres primeros meses. Es importante disminuir esta reincidencia si se desea mejorar sustancialmente las tasas de abandono del hábito de fumar a largo plazo. Existen pruebas que sugieren (Gourlay 1995) que el uso repetido de TRN en pacientes que han reincidido después de un curso inicial puede llevar a que más personas abandonen el hábito de fumar, aunque el efecto absoluto es pequeño.

Ámbito clínico:

Los dos factores que parecen ser los determinantes principales de la efectividad de la TRN son el ámbito en el cual se ofrece, y el nivel de dependencia de la nicotina del fumador. Ambos factores se han reconocido en revisiones anteriores (Gourlay 1990; Lam 1987). La naturaleza y la flexibilidad del esquema de dosificación parecen ser un factor determinante mucho menos importante de la efectividad de la TRN.

El chicle de nicotina y los parches transdérmicos fueron más eficaces cuando se ofrecieron a fumadores voluntarios reclutados de la comunidad o a fumadores que asistían a consultorios especializados, que si se ofrecía a fumadores en la atención primaria. Es posible que estos resultados se expliquen en parte por la alta motivación para abandonar el hábito de muchos de los fumadores de la comunidad que, en respuesta a los anuncios de los medios, se ofrecen como voluntarios para los ensayos y, de igual manera, en participantes que se reclutan como resultado de su concurrencia a los consultorios especializados en abandono del hábito de fumar. El último grupo también tiene acceso a terapeutas entrenados que se especializan en ayudar a fumadores a abandonar el hábito. Sin embargo, dado el número limitado de clínicas especializadas en abandono del hábito de fumar, el acceso se restringirá a una proporción pequeña de fumadores que necesitan ayuda para abandonar el hábito.

Por el contrario, la mayoría de los fumadores reclutados en los ensayos realizados en los ámbitos de atención primaria no fueron seleccionados y en consecuencia, puede estar menos motivado para abandonar el hábito. Además, el médico o la enfermera que realizaba el tratamiento en general había recibido poco entrenamiento en las habilidades de abandono del hábito de fumar. Como resultado, se informa que el cumplimiento de la TRN entre los fumadores tratados en la atención primaria es inferior que en otros ámbitos (Lam 1987). Se ha debatido acerca de la cantidad de pruebas sobre la eficacia de la TRN cuando se obtiene sin prescripción (SPM) y sin asesoramiento o apoyo de un profesional de la asistencia sanitaria (Hughes 2001; Walsh 2000; Walsh 2001). El número pequeño de ensayos controlados con placebo en los ámbitos de SPM está a favor de la conclusión de que el efecto relativo de la TRN es similar, aunque las tasas de abandono tanto en el grupo control como en los grupos intervención han sido bajas. Un metanálisis reciente apoya la conclusión de la eficacia, aunque difiere en sus criterios de inclusión (Hughes 2003). Además de los tres ensayos que comparan el parche de nicotina con el placebo en un ámbito SPM (Davidson 1998; Hays 1999; Sonderskov 1997), la revisión citada incluye un estudio excluido en la presente revisión debido al breve seguimiento (Shiffman 2002C). Además combina cuatro ensayos que comparan la TRN administrada SPM con la TRN administrada bajo prescripción médica. Se excluyó un estudio que comparó el chicle y el parche que se desarrollaba en estos ámbitos, pero que no se asignó al azar (Shiffman 2002), y otro que no se publicó y del cual no se ha podido obtener datos fiables para su inclusión (Korberly 1999). El resumen describía que no hubo diferencias significativas de las tasas de abandono entre los usuarios del parche de nicotina que lo adquirieron sin prescripción médica y aquellos que lo recibieron por prescripción. En base a un estudio publicado y a otro sin publicar se encontró un beneficio levemente significativo de la TRN con prescripción médica en comparación con la SPM, pero los intervalos de confianza son amplios.

Aunque algunos ensayos de uso de TRN en enfermos hospitalarios presentaron resultados relativamente menos exitosos, se encontraron pruebas sobre el beneficio en el subgrupo de los cuatro estudios de parche de nicotina entre las personas reclutadas en ámbitos hospitalarios y de atención ambulatoria.

Ahora se incluye en la revisión un ensayo del parche de nicotina en mujeres embarazadas. Se reclutaron mujeres que persistían con el hábito después de su primer trimestre, y se siguieron hasta un año después del parto. No se detectaron beneficios significativos del tratamiento, aunque los intervalos de confianza no excluyen la posibilidad de algún beneficio. Las tasas de abandono un año después del parto fueron del 15% en el grupo con el parche y del 14% en el grupo del placebo. El uso de las tasas de abandono al final del seguimiento prenatal no alteró las conclusiones, las tasas fueron del 28% versus el 25%. Es posible que la ausencia de un beneficio relativo se deba al incumplimiento del uso de parches, y al asesoramiento intensivo sobre el abandono del hábito que se ofreció a todos los participantes. En esta revisión no se incluye un segundo ensayo del parche en el embarazo (Kapur 2001) ya que el seguimiento fue solamente al final del tratamiento de 12 semanas. En este ensayo, ninguna de las trece participantes en el grupo placebo abandonaron el hábito en comparación con 4/17 (24%) participantes en el grupo de tratamiento activo. En este estudio el reclutamiento de las participantes finalizó temprano debido a un posible evento adverso en el brazo placebo. Un estudio reciente que mide el metabolismo de la nicotina en las fumadoras durante su embarazo y postparto sugirió que la nicotina se metaboliza más rápidamente en las mujeres embarazadas y que esto puede afectar la dosis de TRN necesaria (Dempsey 2002). Es necesario realizar más estudios para establecer si la TRN ayuda o no al abandono durante el embarazo y cuáles son los efectos en los resultados de nacimiento (Benowitz 2000).

Los ensayos restringieron en general el reclutamiento de adultos mayores de 18 años de edad (en un número pequeño de ensayos el rango de edad no se especificó). Ningún ensayo que reclutara específicamente adolescentes cumplió con los criterios de inclusión. Se excluyó un ensayo sobre 100 adolescentes que examinaba los efectos del parche de nicotina sobre el deseo, los síntomas de abstinencia, la seguridad y el cumplimiento porque el seguimiento fue de tan sólo diez semanas. No se detectó una diferencia significativa en este punto (Hanson 2003).

Intensidad del apoyo adicional:

En las versiones anteriores de esta revisión parecía haber una clara tendencia hacia un menor OR para la abstinencia (TRN versus control) en los ensayos que incluían programas de apoyo de alta intensidad que en aquellos con apoyo de baja intensidad. La TRN tuvo un efecto relativamente mayor cuando se administró con apoyo mínimo, aunque el aumento absoluto de las tasas de abstinencia fue más grande cuando se combinó con apoyo de alta intensidad. La tendencia persiste, pero la

superposición en los intervalos de confianza es tal que pudo deberse a la casualidad.

Es importante que los fumadores no malinterpreten estos resultados y crean que la TRN ofrece una opción fácil de "curación médica" para el problema complejo que supone la conducta adictiva. Casi todos los ensayos en esta revisión incluyeron alguna forma de apoyo adicional junto con el uso de TRN como parte de la intervención. En el caso de los ensayos en ámbitos "sin prescripción médica", el apoyo complementario fue limitado. La probabilidad absoluta de abstinencia para un sujeto es todavía baja, independientemente de las estrategias de apoyo que se utilicen y si incluyen el uso de TRN. Por consiguiente, muchos fumadores necesitan varios intentos para abandonar el hábito, con diversas estrategias, antes de que finalmente logren hacerlo. Es posible que las falsas expectativas en los fumadores que adquieren estos productos "sin prescripción médica" sin al menos un apoyo mínimo y una explicación adecuada de las limitaciones del uso de TRN sea contraproducente a largo plazo.

Dependencia de la nicotina:

Aún no se ha establecido el beneficio del chicle de nicotina en los fumadores con niveles altos de dependencia de nicotina (Gourlay 1990; Lam 1987; Tang 1994). En tales pacientes, el chicle de 4 mg es significativamente más efectivo que el de una dosis menor.

Comparación directa con los tratamientos farmacológicos sin nicotina:

Existen pruebas de un estudio grande (Jorenby 1999) que muestra que el bupropion es más efectivo que el parche de nicotina. No se observó que una combinación de TRN y bupropion sea significativamente más eficaz que el bupropion solo.

Reducción de daños:

La TRN para aquellos fumadores que no pueden abandonar el hábito podría ayudarlos a reducir el número de cigarrillos y por consiguiente, disminuir los efectos perjudiciales del tabaco. No está claro qué tipo de reducción de consumo se necesita para un beneficio clínicamente útil en la salud. Por lo tanto la promoción de la reducción como opción al abandono del hábito se debe considerar con cautela. Debido a que se tomó como punto de corte más del 50% de la reducción autoinformada confirmada por alguna reducción en los niveles de monóxido de carbono, los resultados combinados de tres ensayos mostraron un efecto significativo. Aunque las tasas de abandono fueron bajas en el grupo activo y en el de placebo, también se produjo un aumento significativo en el abandono del hábito, muy similar al tamaño del efecto de la TRN en los ensayos sobre las personas que trataban de abandonar. Aunque los participantes se reclutaron para estos ensayos porque no deseaban o no podían abandonar el hábito de fumar, los criterios de elegibilidad para los dos ensayos incluían haber realizado un intento serio de abandonar el hábito en los 12 (Bolliger 2000)

o 24 (Wennike 2003) meses pasados, lo que sugiere un nivel relativamente alto de interés en el abandono del hábito.

Limitaciones metodológicas:

Existen dos limitaciones metodológicas posibles de esta revisión que se deben tener presentes: uso de datos tabulados en su mayoría derivados de los informes publicados (Stewart 1993) y sesgo de publicación (Simes 1986). Se intentó resolver parte de estos defectos que resultan de haber limitado el análisis a los datos tabulados mediante contacto con los investigadores, en los casos necesarios, a fin de obtener datos adicionales no publicados o de aclarar las áreas donde se presentaban dudas. Si bien a fin de disminuir el sesgo de publicación se adoptaron medidas tales como el contacto con los fabricantes de productos de TRN cuando esta revisión se preparó por primera vez, no se obtuvieron muchas respuestas y se decidió no repetir este ejercicio. Por consiguiente, es posible que haya algunos ensayos no publicados, con resultados menos favorables, que no se han identificado a pesar de los esfuerzos sistemáticos por hacerlo. Además, un análisis estadístico reciente (Egger 1997; comunicación personal con Egger) sugiere que éste es el caso. Mediante un método de regresión para evaluar la simetría de los diagramas de distribución en embudo (funnel plots) se obtuvieron pruebas de asimetría (y en consecuencia de un posible sesgo de publicación) tanto para el chicle de nicotina como para los parches transdérmicos. Se tiene conocimiento de un ensayo no publicado sobre el inhalador de nicotina que no obtuvo un resultado significativo. El efecto práctico de esto es que la magnitud de la efectividad del reemplazo de nicotina puede ser menor que lo que sugieren las estimaciones.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

1. Todas las formas comercialmente disponibles de TRN (chicle, parche transdérmico, aerosol nasal, inhalador y comprimido sublingual) son eficaces como parte de una estrategia para promover el abandono del hábito de fumar. Aumentan las probabilidades de abandono del hábito a largo plazo aproximadamente 1,5 a 2 veces independientemente del ámbito. El uso de TRN debe dirigirse preferentemente a los fumadores con un alto nivel de dependencia de la nicotina que estén motivados para abandonar el hábito (según lo demuestra su iniciativa para solicitar asistencia). Existen pocas pruebas acerca de la función de la TRN en los individuos que fuman menos de 10 a 15 cigarrillos por día.
2. La elección de la forma a utilizar debe reflejar las necesidades del paciente, la tolerabilidad y las consideraciones de costos. Es probable que los parches sean más fáciles de utilizar que el chicle o el aerosol nasal en los ámbitos de atención primaria.
3. Un tratamiento con parches de ocho semanas es tan eficaz como los tratamientos más largos y no existen pruebas de que el tratamiento de disminución progresivo sea mejor que el abandono abrupto. El uso del parche durante las horas de vigilia

solamente (16 horas por día) es tan eficaz como su uso durante las 24 horas del día.

4. Si se utiliza el chicle, éste se puede ofrecer en base a una dosis fija o a voluntad. Para los fumadores con un alto nivel de dependencia, o los que han fracasado con el chicle de 2 mg, se les debe ofrecer el chicle de 4 mg.
5. Existen algunas pruebas sobre el beneficio pequeño que resulta de combinar el parche de nicotina con una forma que permita la dosificación a voluntad en comparación con el uso de una forma única. El uso del tratamiento combinado puede considerarse para los pacientes que no han podido abandonar el hábito mediante el uso de un único tipo de TRN.
6. No existen pruebas contundentes sobre el beneficio pequeño del uso del parche de nicotina en dosis mayores a 22 mg (durante 24 horas), o 15 mg (durante 16 horas), en comparación con el parche con una dosis estándar. Se puede considerar el uso de estos parches para los fumadores muy dependientes (30 cigarrillos por día o más) o para los pacientes reincidentes debido al deseo persistente y a los síntomas de abstinencia con el tratamiento de dosis estándar (Hughes 1995).
7. La efectividad de la TRN parece ser en gran medida independiente de la intensidad de apoyo adicional proporcionado al fumador. El suministro de niveles de apoyo intenso, aunque resulte beneficioso ya que facilita la probabilidad de abandono del hábito, no es esencial para el éxito de la TRN.
8. Existen algunas pruebas de que el tratamiento repetido de TRN en los pacientes que han recaído después del uso reciente de los parches con nicotina resultará en un aumento pequeño en la probabilidad de abandonar el hábito.
9. La TRN no aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares adversos en los fumadores con antecedentes de enfermedades cardiovasculares.
10. El parche de nicotina fue menos efectivo que el bupropion en un ensayo. Sin embargo, cualquier decisión acerca de las farmacoterapias a utilizar debe tener en cuenta los efectos adversos potenciales así como los beneficios.
11. Finalmente, las campañas publicitarias realizadas por los fabricantes de los productos de TRN deberían reflejar estos puntos y evitar que los profesionales de la salud y el público confundan que cualquiera de estos productos solamente puede ofrecer una "cura" mágica para el hábito de fumar.

Implicaciones para la investigación

Es necesario realizar investigaciones adicionales en diversas áreas:

1. Comparaciones directas entre las diversas formas de TRN y entre las diferentes dosis y duraciones del tratamiento.
2. El uso de las combinaciones de diferentes formas de TRN.
3. Comparaciones directas entre la TRN y otros productos como el bupropion.

AGRADECIMIENTOS

Mark Lodge brindó apoyo para la preparación de la versión inicial de esta revisión. Ruth Ashenden brindó apoyo técnico sobre la actualización de la información. Los Dres. Tjeder-Burton, Campbell, Hjalmarson, Fagerstrom, Mori, Glover, Hughes, Fortmann, Killen y Varad cooperaron con nuestras solicitudes para aclarar datos previamente informados. Los servicios de la Imperial Cancer Research Fund Library contribuyeron en la obtención de artículos. Z. Ilic y L. Silagy ayudaron con la traducción de informes en lenguaje extranjero. P. Yudkin proporcionó asesoramiento estadístico. Marc Mooney proporcionó copias de dos estudios que no se pudieron obtener. Rafael Perera ayudó con la extracción de los datos.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

C. Silagy recibió fondos (en diversos momentos) por parte de Pharmacia and Upjohn, Marion Merrell Dow, Glaxo Wellcome y SmithKline Beecham por el asesoramiento prestado. G. Fowler y D. Mant participaron en un ensayo de nicotina transdérmica (ICRF 1994).

NOTAS

El Prof. Chris Silagy murió en diciembre de 2001. En reconocimiento por su importante contribución seguirá siendo mencionado en primer lugar como autor principal de esta revisión y de futuras actualizaciones. El autor de contacto para la revisión es ahora Lindsay Stead.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- NHS Research and Development National Cancer Programme, England UK
- NHS Anglia and Oxford Region Research and Development Programme, England UK

Recursos internos

- Monash Institute of Public Health and Health Service Research AUSTRALIA
- Imperial Cancer Research Fund General Practice Research Group UK

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Abelin 1989 {published data only}

*Abelin T, Buehler A, Muller P, Vesanen K, Imhof PR. Controlled trial of transdermal nicotine patch in tobacco withdrawal. *Lancet* 1989 Jan 7;1(8628):7-10. 1989096132.

Abelin T, Ehlers R, Buehler-Reichert A, Imhof PR, Muller P, Thommen A. Effectiveness of a transdermal nicotine system in smoking cessation studies. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1989;11:205-14. 89260640.

Ahluwalia 1998 {published data only}

Ahluwalia JS, McNaghy SE, Clark WS. Smoking cessation among inner-city African Americans using the nicotine transdermal patch. *Journal of General Internal Medicine* 1998;13:1-8. 98122320.

Areechon 1988 {published data only}

Areechon W, Punnotok J. Smoking cessation through the use of nicotine chewing gum: a double-blind trial in Thailand. *Clinical Therapeutics* 1988;10:183-6. 90248996.

Blondal 1989 {published data only}

Blondal T. Controlled trial of nicotine polacrilex gum with supportive measures. *Archives of Internal Medicine* 1989;149:1818-21. 89350342.

Blondal 1997 {published data only}

*Blondal T, Franzon M, Westin A. A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *European Respiratory Journal* 1997;10:1585-90. 97373769.

Blondal T, Olafsdottir I, Gunnarsdottir R, Franzon M, Westin A. Controlled trial of nicotine nasal spray as an aid to stopping smoking [abstract]. *European Respiratory Journal* 1993;6 Suppl 17:631S.

Blondal 1999 {published data only}

*Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999;318:285-9. 1999122875.

Blondal T, Ludviksdottir D, Gudmundsson L, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Efficacy of nicotine nasal spray added to transdermal nicotine patches in smoking cessation [Abstract]. *Proceedings of the 10th World Conference on Tobacco or Health; Aug 24-28; Beijing, China.* 1997:48.

Bohadana 2000 {published data only}

*Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation - A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 2000;160:3128-34. 20529086.

Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Gender differences in quit rates following smoking cessation with combination nicotine therapy: influence of baseline smoking behavior. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;5(1):111-6.

Bohadana AB, Nilsson F, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch: a combination therapy for smoking cessation [abstract]. *Nicotine & Tobacco Research* 1999;1(2):189.

Bolin 1999 {published data only}

Bolin LJ, Antonuccio DO, Follette WC, Krump P. Transdermal nicotine: the long and the short of it. *Psychology of Addictive Behaviors* 1999;13:152-6.

Bolliger 2000 {published data only}

*Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin A et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000;321(7257):329-333. 20384431.

- Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin A et al. Influence of long-term smoking reduction on health risk markers and quality of life. *Nicotine & Tobacco Research* 2002;**4**:433-9.
- Br Thor Society 1983** {published data only}
Research Committee of the British Thoracic Society. Comparison of four methods of smoking withdrawal in patients with smoking related diseases. Report by a subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. *British Medical Journal* 1983 Feb 19;**286**(6365):595-7. 83128388.
- Buchkremer 1988** {published data only}
*Buchkremer G, Bents H, Horstmann M, Opitz K, Tolle R. Combination of behavioral smoking cessation with transdermal nicotine substitution. *Addictive Behaviors* 1989;**14**:229-38. 1989269864.
Buchkremer G, Bents H, Minneker E, Opitz K. Long-term effects of a combination of transdermal nicotine administration with behavior therapy for smoking cessation [Langfristige Effekte einer Kombination von transdermaler Nikotinzufuhr mit Verhaltenstherapie zur Raucherentwöhnung]. *Nervenarzt* 1988;**59**:488-90. 89014909.
- Campbell 1987** {published data only}
Campbell IA, Lyons E, Prescott R. Do nicotine chewing-gum and postal encouragement add to doctors' advice. *Practitioner* 1987;**231**:114-7. 1988040892.
- Campbell 1991** {published data only}
Campbell IA, Prescott RJ, Tjeder-Burton SM. Smoking cessation in hospital patients given repeated advice plus nicotine or placebo chewing gum. *Respiratory Medicine* 1991;**85**:155-7. 91360932.
- Campbell 1996** {published data only}
Burton S, Campbell IA, Prescott RJ. Nicotine patches versus placebo in 235 hospital patients [abstract 191]. *Abstracts from the 8th World Conference on Tobacco or Health, Mar 30-Apr 3; Buenos Aires, Argentina*. 1992.
*Campbell IA, Prescott RJ, Tjeder-Burton SM. Transdermal nicotine plus support in patients attending hospital with smoking-related diseases: a placebo-controlled study. *Respiratory Medicine* 1996;**90**:47-51. 97010265.
Campbell IA, Prescott RJ, Tjeder-Burton SM. Nicotine patches v placebo in 234 hospital patients. *Thorax* 1992;**45**:835-40.
- CEASE 1999** {published data only}
Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: Results from the European CEASE trial. *European Respiratory Journal* 1999;**13**:238-46. 99163545.
- Cinciripini 1996** {published data only}
*Cinciripini PM, Cinciripini LG, Wallfisch A, Haque W. Behavior therapy and the transdermal nicotine patch: Effects on cessation outcome, affect, and coping. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1996;**64**:314-23.
Cinciripini PM, Wetter DW, Fouladi RT, Blalock JA, Carter BL, Cinciripini LG et al. The effects of depressed mood on smoking cessation: mediation by postcessation self-efficacy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2003;**71**:292-301.
- Clavel-Chapel 1985** {published data only}
Clavel F, Benhamou S, Company Huertas A, Flamant R. Helping people to stop smoking: randomised comparison of groups being treated with acupuncture and nicotine gum with control group. *British Medical Journal* 1985;**291**:1538-9. 86052541.
- Cooper 2003** {unpublished data only}
Cooper TV, Montgomery GV, Debon MW, Zbikowski SM, Klesges RC, Johnson KC. The effects of PPA and nicotine gum on cessation rates and post cessation weight gain in women [POS3-46]. *abstracts from Society for Research on Nicotine and Tobacco 9th Annual Meeting New Orleans, La*. 2003.
- Croghan 2003** {published data only}
Croghan GA, Hurt RD, Croghan IT, Sloan J, Novotny P, Loprinzi C. Comparison of a 15 mg transdermal nicotine patch alone versus nicotine nasal spray alone versus both for smoking cessation. *Journal of Addictive Diseases* 1998;**17**:121.
*Croghan GA, Sloan JA, Croghan IT, Novotny P, Hurt RD, DeKrey WL et al. Comparison of nicotine patch alone versus nicotine nasal spray alone versus a combination for treating smokers: A minimal intervention, randomized multicenter trial in a nonspecialized setting. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;**5**(2):181-7.
- Dale 1995** {published data only}
*Dale LC, Hurt RD, Offord KP, Lawson GM, Croghan IT, Schroeder DR. High-dose nicotine patch therapy - percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995;**274**:1353-8. 1996042061.
Dale LC, Schroeder DR, Wolter TD, Croghan IT, Hurt RD, Offord KP. Weight change after smoking cessation using variable doses of transdermal nicotine replacement. *Journal of General Internal Medicine* 1998;**13**:9-15.
- Daughton 1991** {published data only}
*Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ, Causey D, Knowles M, Rolf CN et al. Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1991;**151**:749-52. 1991189819.
Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ, Causey D, Knowles M, Rolf CN, et al. Effects of transdermal nicotine as an adjunct in smoking cessation therapy. A double-blind randomized study controlled with placebo [Effetti del rilascio transdermico di nicotina come terapia di supporto per lo svezzamento dal fumo di sigaretta. Uno studio randomizzato in doppio cieco con controlli trattati con placebo]. *Archivio Monaldi* 1992;**47**:17-29. 93319403.
- Daughton 1998** {published data only}
Daughton D, Susman J, Sitorius M, Belenky S, Millatmal T, Nowak R et al. Transdermal nicotine therapy and primary care. Importance of counseling, demographic, and participant selection factors on 1-year quit rates. The Nebraska Primary Practice Smoking Cessation Trial Group. *Archives of Family Medicine* 1998;**7**:425-30. 98428472.
- Dautzenberg 2001** {published and unpublished data}
Dautzenberg B, Peiffer G, Toulouse F, Yvinec MJ, Jacob N, Kienzler JL. Randomized trial assessment of nicotinell lozenge 1mg, a new oral nicotine replacement therapy. *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 3rd European Conference, Paris*. 2001:55.
*Dautzenberg B, Ruff F, Vaucher M, Maillon P, Jacob N, Kienzler JL, et al. First demonstration of the good efficacy/safety ratio of Nicotinell(r) 1mg Lozenge (NL 1mg), a new form of nicotine substitution, by randomised clinical trial. *European Respiratory Journal* 2001;**18 Suppl 33**:12s.
- Davidson 1998** {published data only}
Davidson M, Epstein M, Burt R, Schaefer C, Whitworth G, McDonald A. Efficacy and safety of an over-the-counter transdermal nicotine patch as an aid for smoking cessation. *Archives of Family Medicine* 1998;**7**:569-74. 99037595.
- Ehram 1991** {published data only}
Abelin T, Ehram R, Imhof P, Muller P, Howald H. Clinical experience with a transdermal nicotine system in healthy nicotine-dependent smokers. In: Wilhems L, editor(s). *Smoking as a cardiovascular risk factor - new strategies for smoking cessation*. Hogrefe & Huber, 1991:35-46.
*Abelin T, Ehram R, Buhler-Reichert A, Imhof PR, Muller P, Thommen A et al. Effectiveness of a transdermal nicotine system in smoking cessation studies. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1989;**11**:205-14. 89260640.
Ehram RE, Buhler A, Muller P, Mauli D, Schumacher PM, Howald H, Imhof PR. Weaning of young smokers using a transdermal nicotine patch [Entwöhnung junger Raucher mit Hilfe eines transdermalen

- Nikotinpflasters]. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis* 1991;**80**:145-50. 91180629.
- Etter 2002** {published data only}
Etter JF, Laszlo E, Zellweger JP, Perrot C, Perneger TV. Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers who are unwilling to quit: a randomized trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;**22**:487-95.
- Fagerstrom 1982** {published data only}
*Fagerstrom KO. A comparison of psychological and pharmacological treatment in smoking cessation. *Journal of Behavioral Medicine* 1982;**5**:343-51. 83033597.
Fagerstrom KO. Tolerance, withdrawal and dependence on tobacco and smoking termination. *International Review of Applied Psychology* 1983;**32**:29-52.
- Fagerstrom 1984** {published data only}
Fagerstrom KO. Effects of nicotine chewing gum and follow-up appointments in physician-based smoking cessation. *Preventive Medicine* 1984;**13**:517-27. 85140142.
- Fee 1982** {published data only}
Fee WM, Stewart MJ. A controlled trial of nicotine chewing gum in a smoking withdrawal clinic. *Practitioner* 1982;**226**:148-51. 1982197384.
- Fiore 1994 (1)** {published data only}
Elan Pharmaceutical Research Corp. NDA 19-983 for Approval of PROSTEP: Study 90-03. 1992.
*Fiore MC, Kenford SL, Jorenby DE, Wetter DW, Smith SS, Baker TB. Two studies of the clinical effectiveness of the nicotine patch with different counseling treatments. *Chest* 1994;**105**:524-33. 1994139415.
Kenford SL, Fiore MC, Jorenby DE, Smith SS, Wetter D, Baker TB. Predicting smoking cessation. Who will quit with and without the nicotine patch. *JAMA* 1994;**271**:589-94. 1994133388.
- Fiore 1994 (2)** {published data only}
Fiore MC, Kenford SL, Jorenby DE, Wetter DW, Smith SS, Baker TB. Two studies of the clinical effectiveness of the nicotine patch with different counseling treatments. *Chest* 1994;**105**:524-33. 1994139415.
- Fortmann 1995** {published data only}
Fortmann SP, Killen JD. Nicotine gum and self-help behavioral treatment for smoking relapse prevention - results from a trial using population-based recruitment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1995;**63**:460-8. 95332518.
- Garcia 1989** {published data only}
Quilez Garcia C, Hernando Arizaleta L, Rubio Diaz A, Estruch Riba J, Fornes Ramis MV. Treatment for smoking with nicotine gum in primary care. A double blind trial [Tratamiento del tabaquismo, con chicle de nicotina, en atención primaria. Estudio a doble ciego]. *Revista Clinica Espanol* 1993;**192**(4):157-61.
*Quilez Garcia C, Hernando Arizaleta L, Rubio Diaz A, Granero Fernandez EJ, Vila Coll MA, Estruch Riba JSO. Double-blind study of the efficacy of nicotine chewing gum for smoking cessation in the primary care setting [Estudio doble ciego de la eficacia del chicle de nicotina en la deshabituación tabáquica dentro del ámbito de la atención primaria]. *Atención Primaria* 1989;**6**:719-26. 1992002764.
- Garvey 2000** {published data only}
Doherty K, Militello FS, Kinnunen T, Garvey AJ. Nicotine gum dose and weight gain after smoking cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1996;**64**:799-807.
*Garvey AJ, Kinnunen T, Nordstrom BL, Utman CH, Doherty K, Rosner B, Vokonas PS. Effects of nicotine gum dose by level of nicotine dependence. *Nicotine & Tobacco Research* 2000;**2**:53-63.
- Nordstrom BL, Kinnunen T, Utman CH, Garvey AJ. Long-term effects of nicotine gum on weight gain after smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research* 1999;**1**:259-68.
- Gilbert 1989** {published data only}
Gilbert JR, Wilson DM, Best JA, Taylor DW, Lindsay EA, Singer J, Willms DG. Smoking cessation in primary care. A randomized controlled trial of nicotine-bearing chewing gum. *Journal of Family Practice* 1989;**28**:49-55. 89110274.
- Glavas 2003a** {published data only}
Glavas D, Rumboldt M, Rumboldt Z. Smoking cessation with nicotine replacement therapy among health care workers: randomized double-blind study. *Croatian Medical Journal* 2003;**44**(2):219-24.
- Glavas 2003b** {published data only}
Glavas D, Rumboldt Z. Smoking cessation using the transdermal nicotine system [Odvikavanje od pušenja transdermalnim nikotinskim sustavom]. *Liječnički Vjesnik* 2003;**125**(1-2):8-12.
- Glover 2002** {unpublished data only}
Glover E, Glover P, Franzon M, Sullivan R, Cerullo C. Safety and efficacy of a nicotine sublingual tablet for smoking cessation [abstract]. *Smoke Free 21st Century, 2nd European Conference on Tobacco or Health; Las Palmas de Gran Canaria*. 1999.
Glover ED, Franzon M, Sullivan CR, Cerullo CL. A nicotine sublingual tablet for treating tobacco dependence [Abstract]. *Society for Research on Nicotine and Tobacco 3rd Europe Conference, Paris September 2001 Abstract Book*. 2001:48.
*Glover ED, Glover PN, Franzon M, Sullivan CR, Cerullo CC, Howell RM et al. A comparison of a nicotine sublingual tablet and placebo for smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research* 2002;**4**(4):441-50.
Glover ED, Glover PN, Franzon M, Sullivan R, Sullivan P, Howell R et al. A nicotine sublingual tablet for smoking cessation: 6-month data [Abstract]. *Proceedings of the 10th World Conference on Tobacco or Health; Aug 24-28 Beijing, China*. 1997.
- Goldstein 1989** {published data only}
Goldstein MG, Niaura R, Follick MJ, Abrams DB. Effects of behavioral skills training and schedule of nicotine gum administration on smoking cessation. *American Journal of Psychiatry* 1989;**146**:56-60. 89103669.
- Gourlay 1995** {published data only}
Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil JJ. Double blind trial of repeated treatment with transdermal nicotine for relapsed smokers. *BMJ* 1995 Aug 5;**311**(7001):363-6. 1995367890.
- Gross 1995** {published data only}
Gross J, Johnson J, Sigler L, Stitzer ML. Dose effects of nicotine gum. *Addictive Behaviors* 1995;**20**:371-81.
- Hall 1985** {published data only}
Hall SM, Tunstall C, Rugg D, Jones R, Benowitz N. Nicotine gum and behavioral treatment in smoking cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1985;**53**:256-8. 85208607.
- Hall 1987** {published data only}
Hall SM, Tunstall CD, Ginsberg D, Benowitz NL, Jones RT. Nicotine gum and behavioral treatment: a placebo controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1987;**55**:603-5. 87309091.
- Hall 1996** {published data only}
Hall SM, Munoz RF, Reus VI, Sees KL, Duncan C, Humfleet GL et al. Mood management and nicotine gum in smoking treatment - a therapeutic contact and placebo-controlled study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1996;**64**:1003-9. 97074081.
- Hand 2002** {published data only}
Hand S, Edwards S, Campbell IA, Cannings R. Controlled trial of three weeks nicotine replacement treatment in hospital patients also given advice and support. *Thorax* 2002;**57**(8):715-8.

Harackiewicz 1988 {published data only}

Harackiewicz JM, Blair LW, Sansone C, Epstein JA, Stuchell RN. Nicotine gum and self-help manuals in smoking cessation: an evaluation in a medical context. *Addictive Behaviors* 1988;**13**:319-30. 89190055.

Hays 1999 {unpublished data only}

*Hays JT, Croghan GA, Offord KP, Hurt RD, Schroeder DR, Wolter TD et al. Over-the-Counter Nicotine Patch Therapy for smoking cessation: Results from randomized, double-blind, placebo-controlled and open label trials. *American Journal of Public Health* 1999;**89**:1701-7. 20020966.

Hays JT, Croghan GA, Offord KP, Wolter TD, Nides MA, Davidson M. Over-the-Counter (OTC) transdermal nicotine patch therapy [abstract]. *Journal of Addictive Diseases* 1997;**16**:136.

Hays JT, Croghan IT, Offord KP, Hurt RD, Schroeder DR, Wolter TD et al. Over the counter 22mg nicotine patch therapy for smoking cessation: results from randomized double-blind placebo-controlled and open label trials. *Society for Research on Nicotine and Tobacco: 5th Annual Meeting; San Diego (CA)* 1999.

Herrera 1995 {published data only}

Herrera N, Franco R, Herrera L, Partidas A, Rolando R, Fagerstrom KO. Nicotine gum, 2 and 4 mg, for nicotine dependence. A double-blind placebo-controlled trial within a behavior modification support program. *Chest* 1995;**108**:447-51. 1995361586.

Hilleman 1994 {published data only}

Hilleman DE, Mohiuddin SM, Delcore MG. Comparison of fixed-dose transdermal nicotine, tapered-dose transdermal nicotine, and bupropion in smoking cessation. *Journal of Clinical Pharmacology* 1994;**34**(3):222-4.

Hjalmarsen 1984 {published data only}

Hjalmarsen AI. Effect of nicotine chewing gum in smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *JAMA* 1984;**252**:2835-8. 1985034152.

Hjalmarsen 1994 {published data only}

Hjalmarsen AI, Franzen M, Westin A, Wiklund O. Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of Internal Medicine* 1994;**154**:2567-72. 95070640.

Hjalmarsen 1997 {published data only}

Hjalmarsen A, Nilsson F, Sjostrom L, Wiklund O. The nicotine inhaler in smoking cessation. *Archives of Internal Medicine* 1997;**157**:1721-8. 97393798.

Huber 1988 {published data only}

Huber D. Combined and separate treatment effects of nicotine chewing gum and self-control method. *Pharmacopsychiatry* 1988;**21**:461-2. 1989221248.

Hughes 1989 {published data only}

Hughes JR, Gust SW, Keenan RM, Fenwick JW, Healey ML. Nicotine vs placebo gum in general medical practice. *JAMA* 1989;**261**:1300-5. 1989125857.

Hughes 1990 {published data only}

Hughes JR, Gust SW, Keenan RM, Fenwick JW. Effect of dose on nicotine's reinforcing, withdrawal-suppression and self-reported effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1990;**252**:1175-83. 90204279.

Hughes 1999 {published and unpublished data}

Hughes JR, Lesmes GR, Hatsukami DK, Richmond RL, Lichtenstein E, Jorenby DE et al. Are higher doses of nicotine replacement more effective for smoking cessation?. *Nicotine & Tobacco Research* 1999;**1**(2):169-74.

Hughes 2003 {published data only}

Hughes JR, Novy P, Hatsukami DK, Jensen J, Callas PW. Efficacy of nicotine patch in smokers with a history of alcoholism. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research* 2003;**27**(6):946-54.

Hurt 1990 {published data only}

Elan Pharmaceutical Research Corp. NDA 19-983 for Approval of PROSTEP: Study 88-02. 1992.

*Hurt RD, Lauger GG, Offord KP, Kottke TE, Dale LC.

Nicotine-replacement therapy with use of a transdermal nicotine patch-a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings* 1990;**65**:1529-37. 91073903.

Hurt 1994 {published data only}

Hurt RD, Dale LC, Fredrickson PA, Caldwell CC, Lee GA, Offord KP et al. Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up: One-year outcome and percentage of nicotine replacement. *JAMA* 1994;**271**:595-600. 1994133389.

ICRF 1994 {published data only}

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.

*Imperial Cancer Research Fund General Practice research Group.

Randomised trial of nicotine patches in general practice: results at one year. *BMJ* 1994;**308**:1476-7. 1994290169.

Yudkin P, Hey K, Roberts S, Welch S, Murphy M, Walton R. Abstinence from smoking eight years after participation in randomised controlled trial of nicotine patch. *BMJ* 2003;**327**(7405):28-29.

Jamrozik 1984 {published data only}

Jamrozik K, Fowler G, Vessey M, Wald N. Placebo controlled trial of nicotine chewing gum in general practice. *British Medical Journal* 1984;**289**:794-7. 85001188.

Jarvik 1984 {published data only}

Jarvik ME, Schneider NG. Degree of addiction and effectiveness of nicotine gum therapy for smoking. *American Journal of Psychiatry* 1984;**141**:790-1. 84228815.

Jarvis 1982 {published data only}

Jarvis MJ, Raw M, Russell MAH, Feyerabend C. Randomised controlled trial of nicotine chewing-gum. *British Medical Journal* 1982;**285**:537-40. 82258177.

Jensen 1991 {published data only}

Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B, Dahl R. The effect of nicotine, silver acetate, and placebo chewing gum on the cessation of smoking. The influence of smoking type and nicotine dependence. *International Journal of the Addictions* 1991;**26**:1223-31. 92077800.

Jorenby 1995 {published data only}

Jorenby DE, Smith SS, Fiore MC, Hurt RD, Offord KP, Croghan IT et al. Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counseling. *JAMA* 1995;**274**:1347-52. 1996042060.

Jorenby 1999 {published data only}

Jamerson BD, Nides M, Jorenby DE, Donahue R, Garrett P, Johnston JA et al. Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo. *Clinical Therapeutics* 2001;**23**(5):744-52.

*Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine* 1999;**340**:685-91. 99150066.

Joseph 1996 {published data only}

Joseph AM, Antonuccio DO. Lack of efficacy of transdermal nicotine in smoking cessation. *New England Journal of Medicine* 1999;**341**:1157-8. 99426607.

*Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *New England Journal of Medicine* 1996;**335**:1792-8. 97081205.

Killen 1984 {published data only}

Killen JD, Maccoby N, Taylor CB. Nicotine gum and self-regulation training in smoking relapse prevention. *Behavior Therapy* 1984;**15**:234-48.

Killen 1990 {published data only}

Fortmann SP, Killen JD, Telch MJ, Newman B. Minimal contact treatment for smoking cessation. A placebo controlled trial of nicotine polacrilex and self-directed relapse prevention: initial results of the Stanford Stop Smoking Project. *JAMA* 1988;**260**:1575-80. 1988317171.

*Killen JD, Fortmann SP, Newman B, Varady A. Evaluation of a treatment approach combining nicotine gum with self-guided behavioral treatments for smoking relapse prevention. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1990;**58**:85-92. 90203397.

Killen 1997 {published data only}

Killen JD, Fortmann SP, Davis L, Varady A. Nicotine patch and self-help video for cigarette smoking cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997;**65**:663-72. 97400683.

Killen 1997 (Video) {published data only}

Killen JD, Fortmann SP, Davis L, Varady A. Nicotine patch and self-help video for cigarette smoking cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997;**65**:663-72. 97400683.

Killen 1999 {published data only}

*Killen JD, Fortmann SP, Davis L, Strausberg L, Varady A. Do heavy smokers benefit from higher dose nicotine patch therapy?. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1999;**7**:226-33. 99401730.

Kornitzer 1987 {published data only}

Kornitzer M, Kittel F, Dramaix M, Bourdoux P. A double blind study of 2 mg versus 4 mg nicotine-gum in an industrial setting. *Journal of Psychosomatic Research* 1987;**31**:171-6. 87225834.

Kornitzer 1995 {published data only}

Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M, Thijs J, Gustavsson G. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Preventive Medicine* 1995;**24**:41-7. 95258472.

Leischow 1996 {published data only}

Leischow SJ, Nilsson F, Franzon M, Hill A, Otte P, Merikle EP. Efficacy of the nicotine inhaler as an adjunct to smoking cessation. *American Journal of Health Behavior* 1996;**20**:364-71.

Leischow 1999 {published data only}

*Leischow SJ, Muramoto ML, Cook GN, Merikle EP, Castellini SM, Otte PS. OTC nicotine patch: effectiveness alone and with brief physician intervention. *American Journal of Health Behavior* 1999;**23**:61-9.

Leischow 2003 {published data only}

Leischow SJ, Ranger-Moore J, Muramoto ML, Matthews E. The safety and effectiveness of the nicotine inhaler for smoking cessation in an over-the-counter setting (POS4-78). *Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 9th Annual Meeting; New Orleans, Louisiana.* 2003:100.

Lewis 1998 {published data only}

Lewis SF, Piasecki TM, Fiore MC, Anderson JE, Baker TB. Transdermal nicotine replacement for hospitalized patients: A randomized clinical trial. *Preventive Medicine* 1998;**27**(2):296-303. 98240165.

Llivina 1988 {published data only}

Salvador Llivina T, Marin Tuya D, Gonzalez Quintana J, Iniesta Torres C, Castellvi Barrera E, Muriana Saez C et al. Treatment of smoking: efficacy of the use of nicotine chewing gum. Double-blind study [Tratamiento del tabaquismo: eficacia de la utilizacion del chicle de nicotina. Estudio a doble ciego]. *Medicina Clinica Barcelona* 1988;**90**:646-50. 1988287625.

Malcolm 1980 {published data only}

Malcolm RE, Sillett RW, Turner JA, Ball KP. The use of nicotine chewing gum as an aid to stopping smoking. *Psychopharmacology Series* 1980;**70**:295-6. 81077782.

Marshall 1985 {published data only}

Marshall A, Raw M. Nicotine chewing gum in general practice: effect of follow up appointments. *British Medical Journal* 1985;**290**:1397-8. 85200674.

McGovern 1992 {published data only}

McGovern PG, Lando HA. An assessment of nicotine gum as an adjunct to Freedom from Smoking cessation clinics. *Addictive Behaviors* 1992;**17**:137-47. 92264209.

Molyneux 2003 {published data only}

Molyneux A, Lewis S, Leivers U, Anderton A, Antoniak M, Brackenridge A et al. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. *Thorax* 2003;**58**(6):484-8.

Mori 1992 {published data only}

Mori T, Shima T, Yulchiro G, Namiki M, Hyachi T. A clinical trial of nicotine chewing gum for smoking cessation [abstract 428]. *8th World Conference on Tobacco or Health; Buenos Aires, Argentina* 1992.

Nakamura 1990 {published data only}

Nakamura M, Saito J, Oshima A, Miyamoto M, Matsushita A, Endo S. Effect of nicotine chewing gun in smoking cessation classes. In: Durston B, Jamrozik K, editor(s). *The Global War. Proceedings of the 7th World Conference on Tobacco and Health; Perth, Western Australia.* Perth: Health Department of Western Australia, 1990:665-7.

Nebot 1992 {published data only}

Nebot M, Cabezas C. Does nurse counseling or offer of nicotine gum improve the effectiveness of physician smoking-cessation advice?. *Family Practice Research Journal* 1992;**12**:263-70. 93034369.

Niaura 1994 {published data only}

Niaura R, Goldstein MG, Abrams DB. Matching high and low-dependence smokers to self-help treatment with or without nicotine replacement. *Preventive Medicine* 1994;**23**:70-7. 94286480.

Niaura 1999 {published data only}

Niaura R, Abrams DB, Shadel WG, Rohsenow DJ, Monti PM, Sirota AD. Cue exposure treatment for smoking relapse prevention: A controlled clinical trial. *Addiction* 1999;**94**(5):685-96.

Ockene 1991 {published data only}

*Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, Amick TL, Pekow PS, Hosmer D et al. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *Journal of General Internal Medicine* 1991;**6**:1-8. 91154925.

Ockene JK, Kristeller J, Pbert L, Hebert JR, Luippold R, Goldberg RJ et al. The physician-delivered smoking intervention project: can short-term interventions produce long-term effects for a general outpatient population?. *Health Psychol* 1994;**13**:278-81. 1994333279.

Page 1986 {published data only}

Page AR, Walters DJ, Schlegel RP, Best JA. Smoking cessation in family practice: the effects of advice and nicotine chewing gum prescription. *Addictive Behaviors* 1986;**11**:443-6. 87123829.

Paoletti 1996 {published data only}

Paoletti P, Fornai E, Maggiorelli F, Puntoni R, Viegi G, Carrozzi L et al. Importance of baseline cotinine plasma values in smoking cessation: results from a double blind study with nicotine patch. *European Respiratory Journal* 1996;**9**:643-51. 96326840.

Patterson 2003 {published data only}

Patterson F, Jepson C, Kaufmann V, Rukstalis M, Audrain-McGovern J, Kucharski S et al. Predictors of attendance in a randomized clinical trial of nicotine replacement therapy with behavioral counseling. *Drug and Alcohol Dependence* 2003;**72**(2):123-31.

Perng 1998 {published data only}

*Perng RP, Hsieh WC, Chen YM, Lu CC, Chiang SJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of transdermal nicotine patch for smoking cessation. *Journal of the Formosan Medical Association* 1998;**97**:547-51. 98419202.

Perng RP, Hsieh WC, Chen YM, Lu CC, Chiang SJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of transdermal nicotine patch for smoking cessation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;**159**(3S):A735.

Pirie 1992 {published data only}

Pirie PL, McBride CM, Hellerstedt WL, Jeffery RW, Hatsukami DK, Allen S, Lando HA. Smoking cessation in women concerned about weight. *American Journal of Public Health* 1992;**82**:1238-43. 92367829.

Puska 1979 {published data only}

Puska P, Bjorkqvist S, Koskela K. Nicotine-containing chewing gum in smoking cessation: a double blind trial with half year follow-up. *Addictive Behaviors* 1979;**4**:141-6. 79252470.

Puska 1995 {published data only}

Puska P, Korhonen HJ, Vartiainen E, Urjanheimo EL, Gustavsson G, Westin A. Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia. *Tobacco Control* 1995;**4**:231-5.

Richmond 1990 {published data only}

Richmond R, Heather N. General Practitioner interventions for smoking cessation: past results and future prospects. *Behaviour Change* 1990;**7**:110-9.

*Richmond RL, Makinson RJ, Giugni AA, Webster IW. General Practitioner smoking interventions in Australia: results of studies over the past ten years. In: Durston B, Jamrozik K, editor(s). *The Global War, Proceedings of the 7th World Conference on Tobacco and Health*. Perth, Western Australia. Perth: Health Department of Western Australia, 1990:657-60.

Richmond 1994 {published data only}

Richmond RL, Harris K, de Almeida Neto A. The transdermal nicotine patch: results of a randomised placebo-controlled trial. *Medical Journal of Australia* 1994;**161**:130-5. 94301249.

Richmond RL, Kehoe L, Neto ACda. Effectiveness of a 24-hour transdermal nicotine patch in conjunction with a cognitive behavioural programme: One year outcome. *Addiction* 1997;**92**:27-31. 1997213466.

Roto 1987 {published data only}

Roto P, Ojala A, Sundman K, Jokinen K, Peltomaki R. Nicotine gum and withdrawal from smoking. *Suomen Laakarilehti* 1987;**36**:3445-8.

Russell 1983 {published data only}

Russell MA, Merriman R, Stapleton J, Taylor W. Effect of nicotine chewing gum as an adjunct to general practitioner's advice against smoking. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 1983;**287**:1782-5. 84054295.

Sachs 1993 {published data only}

Sachs DPL, Sawe U, Leischow SJ. Effectiveness of a 16-hour transdermal nicotine patch in a medical practice setting, without intensive group counseling. *Archives of Internal Medicine* 1993;**153**:1881-90. 94071554.

Schneider 1985 {published data only}

Schneider NG, Jarvik ME. Nicotine gum vs. placebo gum: comparisons of withdrawal symptoms and success rates. *NIDA Research Monograph* 1985;**53**:83-101. 86065415.

Schneider NG, Jarvik ME, Forsythe AB, Read LL, Elliott ML, Schweiger A. Nicotine gum in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial. *Addictive Behaviors* 1983;**8**:253-61. 84124498.

Schneider 1995 {published data only}

Schneider NG, Olmstead R, Mody FV, Doan K, Franzon M, Jarvik ME et al. Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial. *Addiction* 1995;**90**:1671-82. 1996127660.

Schneider 1996 {published data only}

*Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Mody FV, Franzon M, Doan K. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo controlled trial. *Addiction* 1996;**91**:1293-1306. 1997007091.

Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Mody FV, Franzon M, Doan K. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: A double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. *Addiction* 1997;**92**:630.

Schuurmans 2004 {published data only}

*Schuurmans MM, Diacon AH, van Biljon X, Bolliger CT. Effect of pre-treatment with nicotine patch on withdrawal symptoms and abstinence rates in smokers subsequently quitting with the nicotine patch: a randomized controlled trial. *Addiction* 2004;**99**:634-40.

Schuurmans MM, Diacon AH, van Biljon X, Westin A, Landfeldt B, Bolliger CT. Effect of pre-treatment with nicotine patch on withdrawal symptoms in smokers subsequently quitting with the nicotine patch: a double-blind randomised controlled trial [https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=6711]. *European Respiratory Society Annual Congress, Stockholm*. 2002.

Segnan 1991 {published data only}

Segnan N, Ponti A, Battista RN, Senore C, Rosso S, Shapiro SH et al. A randomized trial of smoking cessation interventions in general practice in Italy. *Cancer Causes and Control* 1991;**2**:239-46. 1991338418.

Shiffman 2002a {published data only}

Dresler CM, Shiffman S, Strahs KR. Safety profile of the new nicotine polacrilex lozenge (PO1 36). *Society for Research on Nicotine and Tobacco 8th Annual Meeting: Savannah, Georgia*. 2002.

*Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJ, Targett DA, Strahs KR. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine* 2002;**162**:1267-76. 22035013.

Shiffman S, Dresler CM, Rohay JM. Successful treatment with a nicotine lozenge of smokers with prior failure in pharmacological therapy. *Addiction* 2004;**99**(1):83-92.

Shiffman 2002b {published data only}

Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJ, Targett DA, Strahs KR. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine* 2002;**162**:1267-76.

Sonderskov 1997 {published data only}

Sonderskov J, Olsen J, Meillier L, Overvad OK, Sabroe S. [The effect of transdermal nicotine patches in smoking cessation. A randomized trial in pharmacy customers in Denmark]. *Ugeskrift for Laeger* 1999;**161**:593-7.

*Sonderskov J, Olsen J, Sabroe S, Meillier L, Overvad K. Nicotine patches in smoking cessation: A randomized trial among over-the-counter customers in Denmark. *American Journal of Epidemiology* 1997;**145**:309-18. 97188680.

Stapleton 1995 {published data only}

Russell MAH, Stapleton JA, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U et al. Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches. *BMJ* 1993;**306**(6888):1308-12.

*Stapleton JA, Russell MAH, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U et al. Dose effects and predictors of outcome in a randomized trial of transdermal nicotine patches in general practice. *Addiction* 1995;**90**:31-42. 1995195597.

Sutherland 1992 {published data only}

Stapleton JA, Sutherland G, Russell MAH. How much does relapse after one year erode effectiveness of smoking cessation treatments? Long term follow up of randomised trial of nicotine nasal spray. *BMJ* 1998;**316**(7134):830-1.

*Sutherland G, Stapleton JA, Russell MAH, Jarvis MJ, Hajek P, Belcher M, Feyerabend C. Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet* 1992;**340**:324-9. 1992356687.

Sutton 1987 {published data only}

Sutton S, Hallett R. Randomized trial of brief individual treatment for smoking using nicotine chewing gum in a workplace setting. *American Journal of Public Health* 1987;77:1210-1. 87296451.

Sutton 1988 {published data only}

Sutton S, Hallett R. Smoking intervention in the workplace using videotapes and nicotine chewing gum. *Preventive Medicine* 1988;17:48-59. 88203500.

TNSG 1991 {published data only}

Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED, Hatsukami DK, Heatley SA, Lichtenstein E et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Preventive Medicine* 1999;28:113-8. 99157662.

Swan GE, Jack LM, Ward MM. Subgroups of smokers with different success rates after use of transdermal nicotine. *Addiction* 1997;92:207-17.

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

Tonnesen 1988 {published data only}

*Tonnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnarsen AB, Forchammer H et al. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counseling on the cessation of smoking. *New England Journal of Medicine* 1988;318:15-8. 88094537.

Tonnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnarsen AB, Forchammer H et al. Two and four mg nicotine chewing gum and group counselling in smoking cessation: an open, randomized controlled trial with a 22 month follow-up. *Addictive Behaviors* 1988;13:17-27. 88206866.

Tonnesen 1991 {published data only}

Mikkelsen KL, Tonnesen P, Norregaard J. Three-year outcome of two- and three-year sustained abstainers from a smoking cessation study with nicotine patches. *Journal of Smoking-Related Disorders* 1994;5:95-100.

Norregaard J, Tonnesen P, Petersen L. Predictors and reasons for relapse in smoking cessation with nicotine and placebo patches. *Preventive Medicine* 1993;22:261-71.

Tonnesen P, Norregaard J, Sawe U. Two-year outcome in a smoking cessation trial with a nicotine patch. *Journal of Smoking-Related Disorders* 1992;3:241-5.

*Tonnesen P, Norregaard J, Simonsen K, Sawe U. A double-blind trial of a 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation. *New England Journal of Medicine* 1991;325:311-5. 91278935.

Tonnesen P, Norregaard J, Simonsen K, Sawe U. A double-blind trial of nicotine patches in smoking cessation [En dobbeltblind undersogelse af nikotinplaster ved rygeafvaenning]. *Ugeskrift for Laeger* 1992;154:251-4. 92142309.

Tonnesen 1993 {published data only}

Tonnesen P, Norregaard J, Mikkelsen K, Jorgensen S, Nilsson F. A double-blind trial of a nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA* 1993;269:1268-71. 1993172482.

Tonnesen 2000 {published data only}

Tonnesen P, Mikkelsen KL. Smoking cessation with four nicotine replacement regimes in a lung clinic. *European Respiratory Journal* 2000;16:717-22.

Villa 1999 {published data only}

Villa RS, Alvarez ABD, Hermida JRF. Effectiveness of a multicomponent program to quit smoking with and without nicotine chewing gum [Eficacia de un programa multicomponente para dejar de fumar con y sin chicle de nicotina]. *Psicologia Conductual* 1999;7:107-18.

Wallstrom 2000 {published data only}

Pharmacia & Upjohn. *Nicorette Nicotine Microtab Monograph*. Chester: Adis International, 1998.

Wallstrom M, Nilsson F, Hirsch JM. A double-blind placebo controlled clinical evaluation of a nicotine sublingual tablet in smoking cessation [abstract 2822]. *European Respiratory Society Meeting; Berlin* 1997.

*Wallstrom M, Nilsson F, Hirsch JM. A randomized double-blind placebo-controlled clinical evaluation of a nicotine sublingual tablet in smoking cessation. *Addiction* 2000;95(8):1161-71. 20073803.

Wennike 2003 {published data only}

Wennike P, Danielsson T, Landfeldt B, Westin A, Tonnesen P. Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction* 2003;98(10):1395-1402.

Westman 1993 {published data only}

Westman EC, Levin ED, Rose JE. The nicotine patch in smoking cessation. A randomized trial with telephone counseling. *Archives of Internal Medicine* 1993;153:1917-23. 94071559.

Wisborg 2000 {published data only}

*Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. Nicotine patches for pregnant smokers: A randomized controlled study. *Obstetrics & Gynecology* 2000;96(6):967-71.

Wong 1999 {published data only}

*Wong GY, Wolter TD, Croghan GA, Croghan IT, Offord KP, Hurt RD. A randomized trial of naltrexone for smoking cessation. *Addiction* 1999;94:1227-37. 20082600.

Zelman 1992 {published data only}

Zelman DC, Brandon TH, Jorenby DE, Baker TB. Measures of affect and nicotine dependence predict differential response to smoking cessation treatments. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992;60:943-52. 93094432.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Brantmark 1973

Brantmark B, Ohlin P, Westling H. Nicotine-containing chewing gum as an anti-smoking aid. *Psychopharmacologia* 1973;31:191-200. 1973258306.

Carpenter 2003

Carpenter MJ, Hughes JR, Keely JP. Effect of smoking reduction on later cessation: a pilot experimental study. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;5(2):155-62.

Chou 2004

Chou KR, Chen R, Lee JF, Ku CH, Lu RB. The effectiveness of nicotine-patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *International Journal of Nursing Studies* 2004;41:321-30.

Christen 1984

Christen AG, Drook C, McDonald JL, Stookey G, Olson B. Efficacy of nicotine chewing gum in facilitating smoking cessation. *Journal of the American Dental Association* 1984;108:594-7. 84213637.

Cohen 1989a

Cohen SJ, Stookey GK, Katz BP, Drook CA, Christen AG. Helping smokers quit: a randomized controlled trial with private practice dentists. *Journal of the American Dental Association* 1989;118:41-5. 89109828.

Cohen 1989b

Cohen SJ, Stookey GK, Katz BP, Drook CA, Smith DM. Encouraging primary care physicians to help smokers quit. A randomised, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1989;110:648-52. 89191860.

Dey 1999

Dey P, Foy R, Woodman M, Fullard B, Gibbs A. Should smoking cessation cost a packet? A pilot randomized controlled trial of the cost-effectiveness of distributing nicotine therapy free of charge. *British Journal of General Practice* 1999;49:127-8. 99258117.

Elan Pharm 88-02

Elan Pharmaceutical Research Corp. NDA 19-983 for Approval of PROSTEP: Study 88-02 1992.

Elan Pharm 90-03

Elan Pharmaceutical Research Corp. NDA 19-983 for Approval of PROSTEP: Study 90-03 1992.

Fagerstrom 1993

Fagerstrom KO, Schneider NG, Lunell E. Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatments for tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology Berl* 1993;**111**:271-7. 1995175752.

Fagerstrom 1997

*Fagerstrom KO, Tejding R, Westin A, Lunell E. Aiding reduction of smoking with nicotine replacement medications: hope for the recalcitrant smoker?. *Tobacco Control* 1997;**6**:311-6.

Fagerstrom 2000

Fagerstrom KO, Hughes JR, Rasmussen T, Callas PW. Randomised trial investigating effect of a novel nicotine delivery device (Eclipse) and a nicotine oral inhaler on smoking behaviour, nicotine and carbon monoxide exposure, and motivation to quit. *Tobacco Control* 2000;**9**:327-33.

Foulds 1993

Foulds J, Stapleton J, Hayward M, Russell MA, Feyerabend C, Fleming T, Costello J. Transdermal nicotine patches with low-intensity support to aid smoking cessation in outpatients in a general hospital. A placebo-controlled trial. *Archives of Family Medicine* 1993;**2**:417-23. 94177312.

Glover 1992

*Glover ED, Glover PN, Sullivan CR, Sullivan P, Nilsson F, Sawe U. Nicotine inhaler versus placebo in smoking cessation [abstract 237]. Abstracts from the 8th World Conference on Tobacco or Health, Buenos Aires, Argentina. 1992.

Hajek 1999

*Hajek P, West R, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadow A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Archives of Internal Medicine* 1999;**159**:2033-8.

West R, Hajek P, Foulds J, Nilsson F, May S, Meadows A. A comparison of the abuse liability and dependence potential of nicotine patch, gum, spray and inhaler. *Psychopharmacology Berl* 2000;**149**:198-202.

Hanson 2003

Hanson K, Allen S, Jensen S, Hatsukami D. Treatment of adolescent smokers with the nicotine patch. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;**5**(4):515-26.

Hughes 1989b

Hughes JR, Gulliver SB, Amori G, Mireault GC, Fenwick JF. Effect of instructions and nicotine on smoking cessation, withdrawal symptoms and self-administration of nicotine gum. *Psychopharmacology Berl* 1989;**99**:486-91. 1990083560.

Hurt 1994b

Hurt RD, Eberman KM, Croghan IT, Offord KP, Davis LJ Jr, Morse RM, Palmen MA, Bruce BK. Nicotine dependence treatment during inpatient treatment for other addictions: a prospective intervention trial. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 1994;**18**:867-72. 95068749.

Hurt 1995

Hurt RD, Dale LC, Offord KP, Croghan IT, Hays JT, Gomez Dahl L. Nicotine patch therapy for smoking cessation in recovering alcoholics. *Addiction* 1995;**90**(11):1541-6.

Hurt 2003

Hurt RD, Krook JE, Croghan IT, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ et al. Nicotine patch therapy based on smoking rate followed by bupropion for prevention of relapse to smoking. *Journal of Clinical Oncology* 2003;**21**(5):914-20.

Kalman 2004

Kalman D, Denison H, Penk W, Peer J, Kresman D, Monti P. Early findings from a treatment study of heavy smokers in alcohol recovery (PO2 34). Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting March 23-23 Seattle Washington. 2001:61.

*Kalman D, Kahler CW, Tirsch D, Kaschub C, Penk W, Monti PM. Twelve-week outcomes from an investigation of high-dose nicotine patch therapy for heavy smokers with a past history of alcohol dependence. *Psychology of Addictive Behaviors* 2004;**18**:78-82.

Kalman D, Tirsch D, Penk W, Denison H. An investigation of predictors of nicotine abstinence in a smoking cessation treatment study of smokers with a past history of alcohol dependence. *Psychology of Addictive Behaviors* 2002;**16**:346-9.

Kalman D, Tirsch D, Penk W, Kaschub C. Preliminary findings from a treatment study of heavy smokers in alcohol recovery: end of treatment outcomes (PO2 38). Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 8th Annual Meeting February 20-23 Savannah, Georgia. 2002:58.

Kapur 2001

Kapur B, Hackman R, Selby P, Klein J, Koren G. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. *Current Therapeutic Research Clinical and Experimental* 2001;**62**:274-8.

Korberly 1999

Korberly B, Gustavsson G, Kruse E. Over-the-counter efficacy of a 15 mg daytime nicotine patch for smoking cessation: a randomized multicenter trial. Abstract book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 4th European Conference October 3-5 Santander, Spain. 2002:23.

*Korberly BH, Maguire MK. An open label multicenter trial to evaluate and compare the efficacy of nicotrol 15mg as part of an OTC intervention package or as a prescription as an aid in smoking cessation. Society for Research on Nicotine and Tobacco; 1999 March 5-7; San Diego CA. 1999.

Kozak 1995

Kozak J, Fagerstrom KO, Sawe U. High-dose treatment with the nicotine patch. *International Journal of Smoking Cessation* 1995;**4**(2):26-8.

Krumpe 1989

Krumpe P, Malani N, Adler J. Efficacy of transdermal nicotine administration as an adjunct for smoking cessation in heavily nicotine addicted smokers. *Annual Review of Respiratory Disease* 1989;**139**:A337.

Kupez 1996

*Kupez D, Prochazka A. A comparison of nicotine delivery systems in a multimodality smoking cessation program. *Nurse Practitioner* 1996;**21**(2):73,77-8,81. 97063918.

Leischow 1996b

Leischow SJ, Hill A, Cook G. The effects of transdermal nicotine for the treatment of hispanic smokers. *American Journal of Health Behavior* 1996;**20**:304-11.

Levin 1994

Levin ED, Westman EC, Stein RM, Carnahan E, Sanchez M, Herman S et al. Nicotine skin patch treatment increases abstinence, decreases withdrawal symptoms, and attenuates rewarding effects of smoking. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994;**14**:41-9. 94201428.

Lin 1996

Lin HN. The effectiveness of nicotine patch for smoking cessation. *Chinese Psychiatry* 1996;**10**:29-38.

Meier 1990

Meier Lammermann E, Mayer M, Boleski PL. Combination of transdermal nicotine substitution and behavioural group therapy in smoking cessation. *European Respiratory Journal* 1990;**3 suppl 10**:168S.

Merz 1993

*Merz PG, Keller Stanislawski B, Huber T, Woodcock BG, Rietbrock N. Transdermal nicotine in smoking cessation and involvement of non-specific influences. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology* 1993;**31**:476-82.

Minneker 1989

Minneker E, Buchkremer G, Block M. The effect of different dosages of a transdermal nicotine substitution system on the success rate of smoking cessation therapy. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1989;**11**:219-22.

Molander 2000

Molander L, Lunell E, Fagerstrom KO. Reduction of tobacco withdrawal symptoms with a sublingual nicotine tablet: a placebo controlled study. *Nicotine & Tobacco Research* 2000;**2**:187-91. 20524528.

Mulligan 1990

Mulligan SC, Masterson JG, Devane JG, Kelly JG. Clinical and pharmacokinetic properties of a transdermal nicotine patch. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1990;**47**:331-7. 90183173.

Pomerleau 2003

Lerman C, Audrain J, Patterson F, Kaufmann V, Rukstalis M, Wileyto EP et al. Differential response to nicotine replacement therapies in obese and non-obese women (PA2-6). *Abstract book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 9th Annual Meeting February 19-22 New Orleans, Louisiana*. 2003.

*Pomerleau OF, Pomerleau CS, Marks JL, Snedecor SM, Mehringer AM, Namenek-Brouwer RJ et al. Prolonged nicotine patch use in quitters with past abstinence-induced depressed mood. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2003;**24**(1):13-18.

Rose 1990

Rose JE, Levin ED, Behm FM, Adivi C, Schur C. Transdermal nicotine facilitates smoking cessation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1990;**47**:323-30. 90183172.

Sachs 1995

Sachs DPL. Effectiveness of the 4-mg dose of nicotine polacrilex for the initial treatment of high-dependent smokers. *Archives of Internal Medicine* 1995;**155**:1973-80.

Shiffman 2000b

Shiffman S, Elash CA, Paton SM, Gwaltney CJ, Paty JA, Clark DB, Liu KS, Dimarino ME. Comparative efficacy of 24-hour and 16-hour transdermal nicotine patches for relief of morning craving. *Addiction* 2000;**95**(8):1185-95.

Shiffman 2002

Shiffman S, Rolf CN, Hellebusch SJ, Gorsline J, Gorodetzky CW, Chiang YK, Schleusener DS, Di Marino ME. Real-world efficacy of prescription and over-the-counter nicotine replacement therapy. *Addiction* 2002;**97**(5):505-16.

Shiffman 2002C

Shiffman S, Dresler CM, Gorsline J, Dimarino ME. The efficacy of nicotine patch in an over-the-counter environment: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PO130). *Abstract book, 11th World Conference on Tobacco or Health, 6-11 August, Chicago, Illinois*. 2000;**1**.

*Shiffman S, Gorsline J, Gorodetzky CW. Efficacy of over-the-counter nicotine patch. *Nicotine & Tobacco Research* 2002;**4**(4):477-83.

Sutherland 1999

Sutherland G. A placebo-controlled double-blind combination trial of nicotine spray and patch [abstract]. *Nicotine & Tobacco Research* 1999;**1**:186.

Thorsteinsson 2001

Thorsteinsson HS, Gillin JC, Patten CA, Golshan S, Sutton LD, Drummond S, Clark CP, Kelsoe J, Rapaport M. The effects of transdermal nicotine therapy for smoking cessation on depressive symptoms in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 2001;**24**(4):350-8.

Tzivoni 1998

Tzivoni D, Keren A, Meyler S, Khoury Z, Lerer T, Brunel P. Cardiovascular safety of transdermal nicotine patches in patients with coronary artery disease who try to quit smoking. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1998;**12**:239-44.

Vial 2002

Vial RJ, Jones TE, Ruffin RE, Gilbert AL. Smoking cessation program using nicotine patches linking hospital to the community. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 2002;**32**(1):57-62.

Working Group 1994

Working Group for the Study of Transdermal Nicotine. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary artery disease. *Archives of Internal Medicine* 1994;**154**:989-95. 94234861.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Vikhireva 2003

Vikhireva O, Shalnova S, Deev A. Nicotine replacement therapy in Russia: old wine in new skins? Randomized parallel study of nicotine gum/inhaler in smoking cessation/reduction. *Abstract book. Society for Research on Nicotine and Tobacco. Fifth European Conference. November 20-22nd, Padua, Italy*. 2003.

Referencias adicionales

Benowitz 2000

Benowitz NL, Dempsey DA, Goldenberg RL, Hughes JR, Dolan-Mullen P, Ogburn PL et al. The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy. *Tobacco Control* 2000;**9**:91-4.

D'Orlando 2004

D'Orlando K, Fox B. Tolerability and pharmacokinetics of single and repeated doses of nicotine with The Straw, a novel nicotine replacement product. *Nicotine & Tobacco Research* 2004;**6**:63-70.

Dale 1995

Dale LC, Hurt RD, Offord KP, Lawson GM, Croghan IT, Schroeder DR. High-dose nicotine patch therapy - percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995;**274**:1353-8. 96042061.

Deeks 2003

Deeks J, Higgins JPT, Altman DG. Analysing and presenting results: in Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.1. [updated December 2003]: Section 8. In: Alderson P, Green S, Higgins J, editor(s). *The Cochrane Library, Issue i*, 2004 (www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, (accessed 6th May 2004).

Dempsey 2002

Dempsey D, Jacob P, Benowitz L. Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002;**301**:594-8.

Egger 1997

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder CE. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;**315**:629-34. 1997456606.

Fiore 1992

Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB, Kenford SL. Tobacco dependence and the nicotine patch. Clinical guidelines for effective use. *JAMA* 1992;**268**:2687-94. 93059914.

Fiore 2000

Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. *Treating Tobacco Use and Dependence. A Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services: AHRQ publication No. 00-0032, 2000.

Gourlay 1990

Gourlay SG, McNeil JJ. Antismoking products. *Medical Journal of Australia* 1990;**153**:699-707. 91061645.

Greenland 1998

Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Safety* 1998;**18**:297-308.

Henningfield 1990

Henningfield JE, Radzins A, Cooper TM, Clayton RR. Drinking coffee and carbonated beverages blocks absorption of nicotine from nicotine polacrilex gum. *JAMA* 1990;**264**:1560-4. 1990369663.

Higgins 2003

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

Hughes 1986

Hughes JR, Hatsukami DK, Skoog KP. Physical dependence on nicotine in gum. A placebo substitution trial. *JAMA* 1986;**255**:3277-9. 86227915.

Hughes 1995

Hughes JR. Treatment of nicotine dependence. Is more better?. *JAMA* 1995;**274**:1390-1.

Hughes 2001

Hughes JR. The effectiveness of over-the-counter nicotine replacement: a rebuttal. *Drug and Alcohol Review* 2001;**20**:319-22.

Hurt 1993

Hurt RD, Dale LC, Offord KP, Lauger GG, Baskin LB, Lawson GM et al. Serum nicotine and cotinine levels during nicotine-patch therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1993;**54**:98-106. 93321446.

Joseph 2003

Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2003;**45**:429-41.

Lam 1987

Lam W, Sze PC, Sacks HS, Chalmers TC. Meta-analysis of randomised controlled trials of nicotine chewing-gum. *Lancet* 1987;**2**:27-30. 87256436.

Lancaster 2000

Lancaster T, Silagy C, Fowler G. Training health professionals in smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 3, 2000. Oxford: Update Software. CD000214.

Palmer 1992

Palmer KJ, Buckley MM, Faulds D. Transdermal Nicotine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy as an aid to smoking cessation. *Drugs* 1992;**44**:498-529.

Park 2002

Park CR, Munday DL. Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. *International Journal of Pharmaceutics* 2002;**237**(1-2):215-26.

Puska 1995

Puska P, Korhonen HJ, Vartiainen E, Urjanheimo EL, Gustavsson G, Westin A. Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia. *Tobacco Control* 1995;**4**:231-5.

Rothman 1986

Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston: Little Brown, 1986:186.

Russell 1976

Russell MA, Feyerabend C, Cole PV. Plasma nicotine levels after cigarette smoking and chewing nicotine gum. *British Medical Journal* 1976;**1**(6017):1043-6. 76185467.

Saul 1993

Saul H. Chancing your arm on nicotine patches. *New Scientist* 1993;**137**:12-3.

Simes 1986

Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 1986;**4**(10):1529-41. 87010763.

Stewart 1993

Stewart LA, Parmar MK. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference?. *Lancet* 1993;**341**(8842):418-22. 93156516.

Sweeney 2001

Sweeney CT, Fant RV, Fagerstrom KO, McGovern JF, Henningfield JE. Combination nicotine replacement therapy for smoking cessation: rationale, efficacy and tolerability. *CNS Drugs* 2001;**15**:453-67.

Tang 1994

Tang JL, Law M, Wald N. How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking? [published erratum appears in BMJ 1994 Mar 5; 308(6929):626]. *British Medical Journal* 1994;**308**:21-6.

TNWG 1994

Transdermal Nicotine Working Group. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary Artery Disease. *Archives of Internal Medicine* 1994;**154**:989-95. 94234861.

Wallstrom 1999

Wallstrom M, Sand L, Nilsson F, Hirsch JM. The long-term effect of nicotine on the oral mucosa. *Addiction* 1999;**94**:417-23.

Walsh 2000

Walsh RA, Penman AG. The effectiveness of nicotine replacement therapy over-the-counter. *Drug and Alcohol Review* 2000;**19**:243-7.

Walsh 2001

Walsh RA, Penman AG. The effectiveness of over-the-counter nicotine replacement: reply to Hughes. *Drug and Alcohol Review* 2001;**20**:322-4.

Referencias de otras versiones de esta revisión

Silagy 1994a

Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994;**343**:139-142. 1994104379.

Silagy 1994b

Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. The effectiveness of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Online J Curr Clin Trials* 1994;**Doc No 113**. 1994138548.

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Abelin 1989
Methods	Country: Switzerland Recruitment: Primary care clinics Randomization: not stated
Participants	199 primary care patients
Interventions	1. Nicotine patch, 24hr, 12 w; 30cm ² patches (21 mg) for those smoking > 20 cigs/day, 20cm ² patches (14 mg) for those smoking < 20 cigs/day 2. Placebo patch Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 12m (0-3 cigs/week) Validation: expired CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Ahluwalia 1998
Methods	Country: USA Recruitment: Hospital in- and outpatients Randomization: computer generated random number table
Participants	410 African American smokers Av. Age 47, FTQ 6
Interventions	1. Nicotine patch (21 mg with weaning, 10 weeks) 2. Placebo patch Level of support: high (1 hr initial visit and brief follow-up visits)
Outcomes	Prolonged abstinence at 6m (self report of no smoking since end of treatment) Validation: none
Notes	New trial 1998/3 update
Allocation concealment	A
Study	Areechon 1988
Methods	Country: Thailand Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	200 smokers (> 15/day) recruited through advertisements
Interventions	1. Gum (2 mg) x 8 boxes 2. Placebo gum x 8 boxes Level of support: low
Outcomes	PP abstinence at 6m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Blondal 1989
Methods	Country: Iceland Recruitment: Smoking cessation clinic Randomization method: not stated
Participants	182 patients in an Icelandic smoking cessation clinic
Interventions	1. Gum (4 mg) for at least 1m 2. Placebo gum for 1m or more Level of support: high (group therapy 5 sessions)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m & 24m Validation: at 12m, CO. At 24m, no validation
Notes	12 m abstinence data used
Allocation concealment	B
Study	Blondal 1997
Methods	Country: Iceland Recruitment: Community volunteers Randomization: computer generated code, dispensed by pharmacy. Double blind.
Participants	159 smokers
Interventions	1. Nicotine nasal spray (NNS) ad lib use. Each dose (2 squirts) delivered 1 mg nicotine. Maximum dose 5 mg/hr and 40 mg/day. Recommended duration of use 3m. 2. Placebo nasal spray containing piperine to mimic sensory effect of nicotine. Level of support: high (Group therapy 6 sessions)
Outcomes	Sustained abstinence at 1 year (continuous abstinence from quit day, follow up also at 2 years) Validation: CO < 10ppm at each of 5 follow ups
Notes	New trial 1998/3 update
Allocation concealment	A
Study	Blondal 1999
Methods	Country: Iceland Recruitment: Community volunteers Randomization: computer generated code at pharmacy
Participants	237 smokers av.age 41-43
Interventions	1. Nicotine nasal spray (NNS) and 15 mg nicotine patches for 3m, weaning over further 2m. NNS could be continued for 1 year 2. Placebo nasal spray and 15 mg nicotine patches on same schedule Level of support: high (4 supportive group meetings)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m (6 year data also reported) Validation: CO < 10ppm
Notes	Does not contribute to main comparisons, only combination.
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	Bohadana 2000
Methods	Country: France Recruitment: community volunteers Randomization: computer generated code
Participants	400 smokers, 18-70 years, > 10 cigs/day for > 3 years, > 1 previous quit attempt, motivated. 51% F, Av cigs/day: Group 1 26.1, Group 2 23.5 FTND > 6
Interventions	1: Nicotine inhaler, 26w, combined with nicotine patch (15 mg/16hr) for first 6w, placebo patch for next 6w 2: Nicotine inhaler, 26w, placebo patch for first 12w All received brief counselling and support from investigator at each visit
Outcomes	Sustained abstinence at 12m, (prolonged from w2, no slips allowed) Validation: CO < 10ppm at each visit (2w, 6w, 6m, 12m) (Study also reports respiratory symptoms and pulmonary function tests for completely abstinent subjects)
Notes	Does not contribute to main comparisons, only combination. Gender subgroup results reported 2003
Allocation concealment	A
Study	Bolin 1999
Methods	Country: USA Recruitment: smoking cessation clinic Randomization: method not stated. Assignment on first day of patch use.
Participants	98 smokers
Interventions	1. Nicotine patch for 12w (21 mg/3w, 14 mg/3w, 7 mg/3w) 2. Nicotine patch for 3w (21 mg/1w, 14 mg/1w, 7 mg/1w) All received intensive group programme, 5 sessions prior to quit day.
Outcomes	Continuous abstinence at 5m (PP also recorded) Validation: expired CO
Notes	Contributes only to comparison 4 Borderline follow-up length - 20w from beginning of programme, 16w since start of NRT
Allocation concealment	B
Study	Bolliger 2000
Methods	Country: Switzerland (2 hospital pulmonary clinics) Recruitment: Community volunteers Randomization: computer generated central list
Participants	400 smokers, aged > 18, > 15 cigs/day for 3+ years, failed at least one serious quit attempt in past 12m, wanting to reduce smoking as much as possible. 52.5% F, Av age 46, av cigs/day 29, CO 27ppm
Interventions	1. Nicotine inhalator, 6-12 cartridges over 24hrs. Encouraged to decrease after 4m but use permitted up to 18m 2. Placebo inhalator (contained menthol only) Counselling on smoking reduction provided at each clinic visit (1, 2, 3, 6w, 3, 4, 6, 12, 18, 24m)

Characteristics of included studies

Outcomes	Primary: > 50% self reported reduction of daily smoking, sustained from week 5 at 24m Secondary: sustained cessation from w6 at 24m, PP cessation at 24m (Paper reports outcomes after 4 and 12m, also PP rates) Validation: Reduction validated by reduced CO from baseline (at 6w, 3m, 4m), but amount of reduction not specified, cessation verified by CO < 10ppm from w6
Notes	Reduction trial, Not included in main comparisons. Smoking cessation was recommended as ultimate goal throughout study. PP rates of cessation increased through the study.
Allocation concealment	A
Study	Br Thor Society 1983
Methods	Country: UK Recruitment: Hospital chest clinics and inpatient wards in UK Randomization: by numbered envelope
Participants	Clinic patients age 18-65 with a smoking-related illness (pulmonary or vascular) Exclusions: pregnant women, patients with cancer, terminal illness or psychiatric illness Mean number of cigarettes smoked : 24/day Therapists : physicians
Interventions	1. Brief advice 2. Brief advice plus booklet 3. Brief advice plus booklet plus placebo chewing gum 4. Brief advice plus booklet plus nicotine chewing gum (2 mg) Level of support: low
Outcomes	Sustained validated abstinence at 6 and 12m Validation: Venous carboxyhaemoglobin
Notes	4 vs 1+2+3 used in main comparison
Allocation concealment	B
Study	Buchkremer 1988
Methods	Country: Germany Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	131 smokers responding to announcements in press.
Interventions	1. Nicotine Patch (24h/day, 8w, 15cm ²) plus behavioural therapy 2. Placebo patch plus behavioural therapy 3. Behavioural therapy alone Level of support: high (group)
Outcomes	Abstinence (not stated how assessed) at 12m Validation: none
Notes	1 vs 2+3 used in main comparison
Allocation concealment	B
Study	CEASE 1999
Methods	Country: Multicentre - 36 clinic centres in 17 European countries Recruitment: Community volunteers Randomization: Central computer generated allocation list, stratified by centre

Characteristics of included studies

Participants	3575 adults smoking > 14cigs/day for > 3 years Mean age 41, av cigs/day 27 (34% had previously used NRT)
Interventions	Factorial design compared two patch doses and two treatment durations. Dose was either 15 mg or 25 mg (16hr), duration of active treatment was 28w (incl 4w fading) or 12w (incl 4w fading). 1. 25 mg nicotine patch for 22w + 4w tapering (L-25) 3. 25 mg nicotine patch for 8w + 4w tapering (S-25) 4. 15 mg nicotine patch for 22w + 4w tapering (L-15) 5. 15 mg nicotine patch for 8w + 4w tapering (S-15) 6. Placebo Brief advice and self help brochure Level of support: low
Outcomes	Prolonged abstinence at 12m, sustained from w2 Authors also report PP abstinence Validation: expired CO < 10ppm at each clinic visit
Notes	Doses and durations collapsed in main analyses. Durations compared in comparison 4, dosages in comparison 8.
Allocation concealment	A
Study	Campbell 1987
Methods	Country: UK Recruitment: Primary care Randomization: not stated
Participants	836 primary care patients agreeing to try to stop smoking after brief advice from their doctor
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) x 6 boxes 2. Placebo gum x 6 boxes Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Campbell 1991
Methods	Country: UK Recruitment: Hospital inpatients Randomization: not stated
Participants	212 patients with smoking-related diseases
Interventions	1. Nicotine gum 2-4 mg (3m) 2. Placebo gum Level of support: high
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Campbell 1996
Methods	Country: UK Recruitment: Hospital inpatients and outpatients Randomization: not stated
Participants	234 adult smokers (172 outpatients, 62 inpatients) Stratified according to level of nicotine dependency (on FTQ) (equal numbers in each category)
Interventions	1. Nicotine patch (21 mg, 24h, 12w with dose tapering) 2. Placebo patch Level of support: high (counselling at 2,4,8,12w)
Outcomes	Continuous abstinence at 12m Validation: CO
Notes	Replaces study ID Burton 1992 which was an abstract of the same trial.
Allocation concealment	B
Study	Cinciripini 1996
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated. Not placebo controlled
Participants	64 smokers, > 15 cigs/day for > 3 years 70% F, av cigs/day 29/22
Interventions	1. Behaviour therapy (group therapy weekly for 9w) and nicotine patch (21 mg, 12w incl weaning) 2. Behaviour therapy only (no placebo) Level of support: High
Outcomes	Sustained abstinence, 12m post treatment and all previous points (EOT, 1,3,6m) Validation: CO < 6ppm at each point
Notes	121 smokers recruited but only 64 followed up for 1 year. 6m quit rates were approx 53% vs 30% (personal communication 2004)
Allocation concealment	B
Study	Clavel-Chapel 1985
Methods	Country: France Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	427 adults smoking at least 5 cigs/day responding to advertisement
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) x 1 box 2. Minimal intervention control group Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 13m Validation: Smoking cessation adjusted using exhaled CO figures from published trials
Notes	
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Cooper 2003
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	439 women smoking at least 10 cigs/day.
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg), 10-12 pieces/day recommended, for 9w, weaning last 3w. 2. Placebo gum Level of support: high. 13 cognitive behavioural group sessions (3rd arm tested Phenylpropanolamine gum, not included in review)
Outcomes	PP 12m Validation: CO < 10ppm (Weight change in quitters was also a primary outcome in the trial)
Notes	New for 2004 update, based on data in handout from poster presentation. Compliance stated to be poor
Allocation concealment	B
Study	Croghan 2003
Methods	Country: USA, multicentre Recruitment: Community volunteers Randomization: central, controlling for cigs/day, yrs smoked, gender, site
Participants	1384 adults smoking at least 15 cigs/day
Interventions	1. 15 mg/16hr nicotine patch plus 0.5 mg/dose nasal spray, max 5/hr, 40/day, for 6w 2. Nicotine nasal spray only 3. Nicotine patch only Level of support: low
Outcomes	PP abstinence at 6m Validation: CO
Notes	New for 2004 update. Does not contribute to main comparison
Allocation concealment	A
Study	Dale 1995
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers and smoking clinic attenders. Randomization: not stated
Participants	71 cigarettes smokers stratified according to light, moderate and heavy smoking rates.
Interventions	1. 11 mg/24hr nicotine patch 2. 22 mg/24hr nicotine patch 3. 44 mg/24hr nicotine patch 4. Placebo patch for 1w followed by 11 or 22 mg patch for 7w. Duration of patch use 8w. Level of support: high (including 6 day inpatient stay)
Outcomes	PP abstinence at 12m Validation: Blood cotinine

Characteristics of included studies

Notes	Does not contribute to main comparison. Contributes to comparison 8 of high and standard dose patch.
Allocation concealment	B
Study	Daughton 1991
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	158 smokers aged 21-64 smoking at least 1 pack of cigarettes daily, no serious illness
Interventions	1. Nicotine patch (15 cm ² , 4w) worn for 16hr/day 2. Nicotine patch (15 cm ² , 4w) worn for 24hr/day 3. Placebo patch, 4w Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: None
Notes	1 +2 vs 3 in comparison 1. 16 vs 24 hour in comparison 6.
Allocation concealment	B
Study	Daughton 1998
Methods	Country: USA (21 sites) Recruitment: Patients at family practices - self referred to study or recruited by physician. Randomization: centrally generated
Participants	369 smokers (> 20 cigs/day) Av age 37, av cigs/day 27-30
Interventions	1. Nicotine patch (21 mg, 16hr, 10w with weaning) 2. Placebo patch Both groups received Nicoderm Committed Quitters Programme support booklet and had a follow-up visit one week after quit day. Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence (continuous self-reported from quit day) at 12m Validation: CO ≤ 8ppm and saliva cotinine < 20mg/mL
Notes	There were differences in quit rates between self referred and physician selected recruits and between smokers recruited during an illness and at another visit.
Allocation concealment	A
Study	Dautzenberg 2001
Methods	Country: France Recruitment: volunteers Randomization: not stated
Participants	433 smokers (excludes 25 from ITT population) 52% F, av age 39, av cigs/day 21
Interventions	1. Nicotine lozenge (1 mg, 8-24/day, 6w +6w weaning for quitters) 2. Placebo lozenge Level of support: not stated
Outcomes	PP abstinence at 26w Validation: CO < 10ppm

Characteristics of included studies

Notes	New trial 2004, based on abstract
Allocation concealment	B
Study	Davidson 1998
Methods	Country: USA (4 centres) Recruitment: Community volunteers in shopping malls (OTC setting) Randomization: central computer generated schedule
Participants	802 smokers (> 20 cigs/day) who scored 5 or more on a questionnaire assessing motivation Av. age 39, av cigs/day 29
Interventions	1. Nicotine patch (22 mg, 24hr, for up to 6w) 2. Placebo patch Self help book provided. Participants visited the mall weekly to obtain patches. CO levels were monitored. Level of support: low
Outcomes	Prolonged abstinence at 24w (sustained from w2) Validation: Expired CO ≤ 8ppm at each weekly visit, but 24w quit based on self report
Notes	541/802 did not complete the 6 weekly visits
Allocation concealment	A
Study	Ehram 1991
Methods	Country: Switzerland Recruitment: University (primary care) Randomization: not stated
Participants	112 smokers at 2 universities Av. age 26, av. cigs/day 23
Interventions	1. Nicotine patch (21 or 14 mg/24hr, 9w, tapered) 2. Placebo patch Level of support: high (no counselling)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: urinary cotinine
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Etter 2002
Methods	Country: Switzerland Recruitment:: community volunteers Randomization: computer generated list, allocation concealment not described
Participants	923 smokers (> 20 cigs/day) not intending to quit in next 6m, willing to commit to reduce consumption by half
Interventions	1. Choice of nicotine patch, 4 mg gum, inhaler or combination. 5 day supply of each provided initially, more could be ordered every 2w for 6m 2. Same choice, placebo products 3. Control, not products Minimal behavioural support: 20 page booklets after enrollment and after 3m survey, 2 page information leaflet at each mailing

Characteristics of included studies

Outcomes	Abstinence for 4w at 6m. Reduction $\geq$ 50% cigs/day. Validation: none
Notes	New trial 2004. Not included in main comparison Placebo & control combined. this is conservative for effect of NRT on abstinence, but increases effect on reduction.
Allocation concealment	B
Study	Fagerstrom 1982
Methods	Country: Sweden Recruitment: Smoking cessation clinic Randomization: not stated
Participants	Subjects: 100 smokers (level not stated)
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) for at least 4w 2. Placebo gum for at least 4w Level of support: high (individual counselling)
Outcomes	PP abstinence at 6m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Fagerstrom 1984
Methods	Country : Sweden Recruitment: General practices and industrial clinics (primary care) Randomization: by birthdate
Participants	145 motivated smokers av. age 40 years, av. cigs/day 19 Therapists: 10 Swedish GPs, 3 Swedish industrial physicians
Interventions	1. Short follow up (advice plus 1 appointment) 2. Long follow up (advice plus 2 appointments, phone call + letter) 3. Short follow up plus nicotine gum (2 or 4 mg) 4. Long follow up plus nicotine gum Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 12m (and at 1,6m) Validation: Results adjusted for 15% deception rate detected by expired CO measured in a random subset of claimed nonsmokers
Notes	3 & 4 vs 1 & 2 in Comparison 1
Allocation concealment	C
Study	Fee 1982
Methods	Country: UK Recruitment: Smoking cessation clinic Randomization: not stated
Participants	Subjects: 352 smokers, number of cigarettes not stated
Interventions	1. Gum (2 mg) given for 5w 2. Placebo gum given for 5w Level of support: high (10 group therapy sessions)

Characteristics of included studies

Outcomes	PP abstinence at 12m Validation: Blood carboxyhaemoglobin
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Fiore 1994 (1)
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: pregenerated computer sequence
Participants	88 smokers (> 15/day)
Interventions	1. Nicotine patch (22 mg/24hr, 8w plus intensive group counselling 2. Intensive group counselling and placebo patch Level of support: high
Outcomes	PP abstinence at 6m (7 days PP) Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Fiore 1994 (2)
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: pregenerated computer sequence
Participants	112 heavy (> 15/day) smokers
Interventions	1. Nicotine patch (22 mg/24hr) for 4w, followed by 2w of 11 mg patches, plus weekly individual counselling for 8w 2. Placebo patches, same regimen Level of support: high
Outcomes	PP abstinence at 6m (7 days PP) Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Fortmann 1995
Methods	Country: USA Setting: Community volunteers (telephone recruitment) Randomization: not stated
Participants	1044 smokers aged 18-65, able to quit for 24h, and without serious illness.
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg, 1 per hour, at least 10/day and not more than 30/day) 2. Self help materials 3. Nicotine gum plus materials 4. Incentive alone. All groups offered incentive of US\$100 for quitting at 6m. Level of support: low
Outcomes	PP abstinence at 12m Validation: CO < 9 ppm/salivary cotinine < 20 ng/ml

Characteristics of included studies

Notes	Only groups 1 and 4 included in the main comparison
Allocation concealment	B
Study	Garcia 1989
Methods	Country: Spain Recruitment: Primary care Randomization: not stated
Participants	106 adult smokers
Interventions	1. Gum (2 mg) for 3-4 m 2. Placebo gum for 3-4m Level of support: high (group therapy)
Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Garvey 2000
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated, stratified by high- and low-dependence
Participants	608 smokers, aged > 20, smoking > 5 cigs/day. 51% F, av cigs/day 23
Interventions	1. 4 mg nicotine gum (recommended 9-15 pieces), weaning from 2m 2. 2 mg nicotine gum, use as 1. 3. Placebo gum All received brief counselling (5-10 mins) at each study visit (1,7,14, 30 days, 2,3,6,9,12m) Level of support: high
Outcomes	Sustained abstinence at 12m (relapse defined as 7 or more consecutive days or episodes of smoking) Validation: CO ≤ 8ppm
Notes	4 + 2 mg doses combined in main comparison. 4 mg compared to 2 mg in comparison 2 by dependence level.
Allocation concealment	B
Study	Gilbert 1989
Methods	Country: Canada Recruitment: Primary care Randomization: Sealed envelopes
Participants	223 patients presenting to primary care doctors and smoking at least 1 cig/day (not selected by motivation)
Interventions	1. Support from physician plus offer of nicotine gum prescription (2 mg) 2. Support from physician (no placebo) Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: salivary cotinine

Characteristics of included studies

Notes	
Allocation concealment	B
Study	Glavas 2003a
Methods	Country: Croatia Recruitment: hospital health professionals Randomization: random numbers and sealed envelopes.
Participants	112 healthcare professionals smoking at least 1 cig daily. 26% had Fagerstrom score 6 or more 66% F, av age 34, av cigs/day: 24
Interventions	1. Nicotine patch, 24hr, 25 mg/15 mg/8 mg starting dose depending on baseline cigs/day. 3w 2. Placebo patch Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence (3 or fewer cigs/w) at 1 year Validation: CO < 11ppm (5 year abstinence also reported, not used in MA)
Notes	New for 2004 update
Allocation concealment	A
Study	Glavas 2003b
Methods	Country: Croatia Recruitment: community volunteers Randomization: sealed numbered envelopes independently prepared
Participants	160 smokers
Interventions	1. Nicotine patch, 24hr, 25 mg/15 mg/8 mg starting dose depending on baseline cigs/day. 6w 2. Nicotine patch, 24hr, 25 mg/15 mg starting dose depending on baseline cigs/day. 3w 3. Placebo patch. 6w 4. Placebo patch 3w Level of support: low
Outcomes	Abstinence at 6m after EOT Validation: CO < 11ppm
Notes	New for 2004 update Both durations pooled for main comparison.
Allocation concealment	A
Study	Glover 2002
Methods	Country: USA Recruitment: Advertizing for volunteers Randomization: not stated
Participants	241 smokers (>= 10 cigs/day) 54%F, av. age 42, av cigs/day 29

Characteristics of included studies

Interventions	1. Nicotine sublingual tablet (2 mg). Recommended dosage 1 tab/hr for smokers with FTQ < 7, 2 tabs/hr for scores >= 7. After 3m treatment, tapering period of 3m if necessary 2. Placebo tablet Level of support: high (brief counselling at all visits 1,2,3,6w, 3,6,12m)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO < 10ppm
Notes	First included based on abstract as Glover 1999
Allocation concealment	B
Study	Goldstein 1989
Methods	Country: USA Recruitment: community volunteers Randomization: not stated
Participants	89 smokers (excluding 18 early treatment drop-outs not included in results)
Interventions	Factorial design of two types of group treatment, and two schedules for use of nicotine gum. Behaviour therapy arms collapsed 1. Fixed schedule nicotine gum (2 mg); 1 piece/hr for first week with tapering over 10w 2. Ad lib nicotine gum; to be used when urge to smoke, max 30/day Level of support: high (10x 1hr sessions of either intensive cognitive and behavioural skills training or non-specific education and support)
Outcomes	PP abstinence at 6m Validation: Saliva cotinine < 10ng/ml or CO < 8ppm for people still using gum
Notes	Does not contribute to main comparison. Used in comparison of fixed to ad lib schedule gum.
Allocation concealment	B
Study	Gourlay 1995
Methods	Country: Australia Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	629 smokers (> 15 cigs/day) who had relapsed after transdermal nicotine and behavioural counselling in an earlier phase of the study. Minimal additional support
Interventions	1. Nicotine patch 30 cm ² (21 mg/24hr) for 4w, 20cm ² (14 mg/24hr for 4w, 10cm ² (7 mg/24 hrs) for 4w. 2. Placebo patch
Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: expired CO < 10ppm
Notes	Does not contribute to main comparison. Used only for comparison of patches vs placebo in relapsed smokers.
Allocation concealment	B
Study	Gross 1995
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated, stratified on measures of addiction, no blinding

Characteristics of included studies

Participants	177 smokers av. age 42 Fagerstrom score 7.8
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg), tapered from week 12. Active gum groups further randomized to chew 7, 15 or 30 pieces of gum. 2. No gum All groups received intensive behavioural counselling Level of support: high
Outcomes	Continuous abstinence at 6m (up to 3 cigs allowed) Validation: CO $\leq$ 10ppm. Saliva thiocyanate in week 2.
Notes	Long-term abstinence rates not affected by amount of gum, so these groups collapsed for comparison with no gum condition.
Allocation concealment	B
Study	Hall 1985
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers and physician referrals Randomization: 'randomly assigned within time constraints' method not stated
Participants	120 smokers
Interventions	1. Intensive behavioural treatment (14 group sessions over an 8 week period) 2. Combined - 2mg nicotine gum and intensive behavioural treatment 3. Low contact behavioural treatment (4 meetings over 3 weeks) and 2 mg gum Level of support: high
Outcomes	Abstinence at 12m Validation: CO $<$ 10ppm and blood thiocyanate $<$ 85 mg/mL.
Notes	2 vs 1 for effect of additional gum. Treatment arm 3 not used in meta-analysis.
Allocation concealment	B
Study	Hall 1987
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	139 adult smokers av. cigs/day 30
Interventions	1. Nicotine gum (2mg) up to 12 months 2. Placebo gum up to 12 months Level of support: high (group therapy)
Outcomes	Point prevalence abstinence at 12m Validation: CO & cotinine & carboxyhemaglobin
Notes	
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Hall 1996
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers (US\$75 deposit) Randomization: Stratified by history of depression and no. of cigs/day. Method not stated
Participants	207 smokers of which 6 excluded from analyses because of protocol breaches.
Interventions	2x2 factorial trial of gum and psychological treatment 1. Nicotine gum (2 mg) for 8w 1 piece/hr for 12 hrs/day recommended. Health Education group 2. Nicotine gum, Mood management group 3. Placebo gum, Health Education 4. Placebo gum, Mood Management Level of support: High
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO ≤ 10ppm at 8,12,26w and urinary cotinine ≤ 60ng/ml at 52w
Notes	Psychological treatment arms collapsed as no evidence of a significant interaction. Both constituted high support.
Allocation concealment	B
Study	Hand 2002
Methods	Country: UK Recruitment: Hospital inpatients or outpatients referred by hospital doctor Randomization: alternation by month of recruitment
Participants	245 patients with smoking related disease. 46%M,
Interventions	1. Nicotine patch (30 or 20 mg based on smoking rate) and inhaler for 3w including tapering. Same counselling as control 2. Individual counselling, 4 sessions in 4w. No placebo Level of support: high
Outcomes	Prolonged abstinence at 12m Validation: CO < 10ppm
Notes	New trial 2004 Used in main comparisons and comparison 9, combination
Allocation concealment	C
Study	Harackiewicz 1988
Methods	Country: USA Recruitment: Primary care (University Health Centre) Randomization: not stated
Participants	Subjects: 197 men and women smoking average 26/day
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) for 6w plus self help manual 2. Self help manual 3. Control Level of support: low

Characteristics of included studies

Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO in all subjects, cotinine and carboxyhemaglobin in a sub-sample of subjects
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Hays 1999
Methods	Country: USA (3 sites) Recruitment: Community volunteers Randomization: not described, but 2 stages - randomization to open label or double blind study then to active or placebo patch
Participants	958 smokers, > 15/day Av age 44
Interventions	1. Nicotine patches (22 mg, 24hr for 6w) purchased by participants, open label 2. Nicotine patches (22 mg 24hr for 6w) provided, double blind 3. Placebo patches provided The intervention replicated an over the counter (OTC) environment, with no counselling intervention and minimal study recording. Level of support: low
Outcomes	Abstinence at 6m Validation: CO ≤ 8ppm
Notes	1 & 2 vs 3 in patch vs placebo comparisons 2 vs 1 in free versus paid comparison (Comparison 12.1)
Allocation concealment	B
Study	Herrera 1995
Methods	Country: Venezuela Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated Stratified into high and low dependence groups, who were randomized to different treatments
Participants	smoking >10 cigarettes/day, age > 20, scoring ≥ 4 on FTQ, no serious illness. Only those who were ready to quit after 6w of behavioural treatment were randomized.
Interventions	Low dependence smokers (FTQ 4-6): 1. 2 mg nicotine gum 2. Placebo gum Level of support: high (12 group sessions) High dependence smokers (FTQ 7-11): 1. 4 mg nicotine gum plus 2. 2 mg nicotine gum Level of support: high All randomized patients had undergone an intensive 6w behavioural treatment programme.
Outcomes	Sustained abstinence at 12m (and at 2 years). Validation: expired CO < 6ppm

Characteristics of included studies

Notes	Low dependence smokers included in comparison 1. High dependence smokers in comparison 2, 4 mg vs 2 mg gum
Allocation concealment	B
Study	Hilleman 1994
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated, open label
Participants	140 smokers (excluding a buspirone treatment group), smoking > 20/day, Fagerstrom >= 8 55%F, av cigs/day 25-26
Interventions	1. Nicotine patch (21 mg/24hr) for 6w, no weaning 2. Nicotine patch, 21 mg 4w, weaning to 14 mg 4w, 7 mg 4w Level of support: high (12 weekly behaviour therapy sessions)
Outcomes	Abstinence at 6m Validation: Plasma thiocyanate
Notes	Does not contribute to main comparison
Allocation concealment	B
Study	Hjalmarson 1984
Methods	Country: Sweden Recruitment: Smoking cessation clinic Randomization: not stated
Participants	Subjects: 206 adult smokers Av. cigs/day 23-4
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) (no restrictions on amount or duration of use) 2. Placebo gum Level of support: high (group)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Hjalmarson 1994
Methods	Country: Sweden Recruitment: cessation clinic/ community volunteers Randomization: not stated
Participants	248 daily smokers Av. cigs/day 24
Interventions	1. Nicotine nasal spray 2. Placebo spray Spray (0.5 mg/spray) used as required up to 40 mg/day for up to 1 year. Level of support: high (group sessions with clinical psychologist)
Outcomes	Sustained abstinence at 12 months Validation: CO

Characteristics of included studies

Notes	
Allocation concealment	B
Study	Hjalmarson 1997
Methods	Country: Sweden Recruitment: Smoking cessation clinic Randomization: Participants assigned a number on attending first group session. Numbers on a list randomizing to medication. Participants from the same household randomized to same treatment.
Participants	247 smokers (> 10 cigs/day) who had previously made a serious attempt to stop using nicotine gum
Interventions	1. Nicotine Inhaler 2. Placebo inhaler Level of support: high (8 group meetings over 6w)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO < 10ppm at 2 and 6w and 3,6,12m.
Notes	New trial 1998/3 update
Allocation concealment	A
Study	Huber 1988
Methods	Country: Germany Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	225 smokers
Interventions	1. Nicotine gum alone 2. Behaviour therapy, 5 weekly group meetings 3. Nicotine gum and behaviour therapy Level of support: high 4. 6m waiting list control
Outcomes	Abstinence at 12m Validation: none
Notes	3 vs 2 in comparison 1.
Allocation concealment	B
Study	Hughes 1989
Methods	Country: USA Recruitment: Primary care Randomization: by entering random digit to their subject number
Participants	315 daily cig smokers Av. cigs/day 29
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg 3-4m) 2. Placebo gum Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: salivary cotinine

Characteristics of included studies

Notes	
Allocation concealment	A
Study	Hughes 1990
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	78 adult smokers Av. cigs/day 24-30
Interventions	1. Placebo gum 2. 1 mg nicotine gum 3. 2 mg nicotine gum 4. 4 mg nicotine gum Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: Independent observer report
Notes	2+3+4 vs 1 in Comparison 1. 4 vs 3 in Comparison 2, low dependence smokers
Allocation concealment	B
Study	Hughes 1999
Methods	Country: USA (12 sites), Australia (1 site) Recruitment: Advertisement, referrals and word of mouth. Randomization: not stated
Participants	1039 smokers (≥ 30 cigs/day) who had made a prior quit attempt, motivated to try again Av cigs/day 38 50% male Av age 43
Interventions	1. 42 mg nicotine patch (24 hr, 6w + 10w tapering) 2. 35 mg nicotine patch 3. 21 mg nicotine patch 4. Placebo patch Group behaviour therapy for 7w, brief individual counselling at 5 dose tapering meetings. Self help booklet Level of support: high
Outcomes	Prolonged abstinence at 6m (from 2w post-quit) verified at each follow-up visit. (12m follow up only completed for 11 of 13 sites) Validation: CO ≤ 10ppm
Notes	All doses pooled in comparison with placebo. 44 vs 22 in dose response comparison 6m abstinence rates used in analyses since not all centres completed 12m follow up due to sponsor termination of study. Denominators confirmed by author.
Allocation concealment	B
Study	Hughes 2003
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated

Characteristics of included studies

Participants	115 smokers with a history of alcohol dependence, ≥ 30 cigs/day 68%M, av cigs/day 30
Interventions	1. 21 mg Nicotine patch (24hr, 6w + 4w tapering + 2w placebo) 2. Placebo patch 12w Group behaviour therapy x6, brief individual counselling x3 Level of support: high
Outcomes	Sustained abstinence at 6m (from 2w postquit) Validation: CO $\leq$ 10ppm at each follow-up visit
Notes	New trial 2004 Unadjusted ORs not significant, significant when adjusted for smoking variables.
Allocation concealment	B
Study	Hurt 1990
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	62 adult smokers Av. cigs/day 30
Interventions	1. Nicotine patch (24 hrs, 6w with weaning) 2. Placebo patch Level of support: high (brief advice at study visits)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Hurt 1994
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	240 adult smokers (mean cigs/day 30)
Interventions	1. Nicotine patch (22 mg/24hr, 8w, no weaning) 2. Placebo patch Level of support: high (nurse counselling)
Outcomes	Point prevalence abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	ICRF 1994
Methods	Country: UK Setting: Primary Care Randomization: random allocation of study numbers to treatment group and sequential allocation of study numbers.
Participants	1686 heavy (> 15 /day smokers)

Characteristics of included studies

Interventions	1. Nicotine patch (24hr, 12w with weaning) 2. Placebo Level of support: high (brief advice at study visits)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: Salivary cotinine or CO
Notes	8 year follow up published 2003, not used in MA
Allocation concealment	A
Study	Jamrozik 1984
Methods	Country: UK Recruitment: Primary care Randomization: alphabetical code list
Participants	200 adult smokers who had failed to stop smoking during a previous study of the effect of physician advice. Mean cigs/day not stated
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) for 3m or more 2. Placebo gum Level of support: low
Outcomes	PP abstinence at 6m Validation: expired CO
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Jarvik 1984
Methods	Country: USA Recruitment: Community Volunteers Randomization: method not stated
Participants	Subjects: 48 heavy smokers (> 1 pack/day)
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) given for unstated period 2. Placebo gum Level of support: low
Outcomes	Follow up for 12m. Definition of abstinence endpoint not given Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Jarvis 1982
Methods	Country: UK Recruitment: Smoking cessation clinic Randomization: method not stated
Participants	116 attenders at clinic Av. cigs/day, 26-30
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) unrestricted amount for at least 3m 2. Placebo gum Level of support: high (group therapy)

Characteristics of included studies

Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Jensen 1991
Methods	Country: Denmark Recruitment: Smoking cessation clinic Randomization: method not stated
Participants	255 adult smokers Av. cigs/day 21-22
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg for 3m) 2. Silver acetate chewing gum 3. Placebo gum Level of support: high (9 group meetings over a year)
Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Jorenby 1995
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: double blind, no further details
Participants	504 adult smokers ≥ 15 cigs/day for at least 1 yr
Interventions	1. Nicotine patch 22 mg for 6w then 2w 11 mg with minimal counselling 2. same patch, individual counselling 3. same patch, group counselling. 4. 44 mg patch for 4w then 2w 22 mg then 2w 11 mg with minimal counselling 5. same patch, individual counselling 6. same patch, group counselling.
Outcomes	Abstinence ($> 1w$) at 6m Validation: CO $< 10ppm$
Notes	Does not contribute to comparison 1. Support levels collapsed in comparison 8 between high and standard dose
Allocation concealment	B
Study	Jorenby 1999
Methods	Country: USA (4 sites) Recruitment: Advertisements for community volunteers Randomization: method not stated. Unequal cell design, not balanced within sites
Participants	893 smokers, > 15 cigs/day. Av. age 42-44, av cigs/day 25-28

Characteristics of included studies

Interventions	1. Nicotine patch (21 mg/24hr for 6w, tapered for 2w) and sustained release bupropion 300 mg for 9w from 1w before quit day 2. Bupropion 300 mg and placebo patch 3. Nicotine patch and placebo tablets 4. Placebo patch and placebo tablets Brief (< 15 min) individual counselling session at each weekly assessment. One telephone call 3 days after quit day Level of support: high
Outcomes	Abstinence at 12m (primary outcome for study was PP abstinence; this analysis uses continuous abstinence since quit day) Validation: Expired CO < 10ppm at each clinic visit
Notes	3 vs 4 in main comparisons. Combinations compared in Comparison 9
Allocation concealment	B
Study	Joseph 1996
Methods	Country: USA, multicentre trial Recruitment: 10 Veterans Affairs Medical Centers Randomization: Co-ordinating centre used computer-generated schedule to randomly assign in blocks of 10
Participants	584 smokers (> 15 cigs/day) with a history of cardiac disease. Patients with cardiac events within the last 2w were excluded.
Interventions	1. Nicotine patch, (21 mg/24hr for 6w, 14 mg for 2w, 7 mg for 2w 2. Placebo patch Level of support: High (self help pamphlets and brief behavioural counselling on 3 occasions)
Outcomes	PP abstinence at 6m (Joseph 1996), 12m (Joseph 1999) Validation: CO ≤ 10ppm
Notes	New trial 1998/3 update using 6 month outcomes. 12 month outcomes reported 1999, used from 2000/3 update.
Allocation concealment	A
Study	Killen 1984
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	64 adult smokers. Mean cigs/day 31.7.
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) for 7w 2. Skills training 3. Skills training plus nicotine gum Level of support: high (group therapy)
Outcomes	Sustained abstinence at 10.5 months Validation: CO
Notes	1+3 vs 2
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Killen 1990
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	1218 adult smokers. Mean cigs/day 25.
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg, 8w) ad lib dosing 2. Nicotine gum on a fixed dose 3. Placebo gum 4. No gum Each group was also factorially randomized to one of three psychological interventions (all high support).
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Killen 1997
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	424 smokers
Interventions	2x2 factorial design 1. Nicotine patch (21 mg/24hr) for 8w, 14 mg for 4w, 7 mg for 4w 2. Placebo patch 3. Nicotine patch and video (The video was shown at initial visit and a copy supplied for home use) 4. Placebo patch and video Level of support: low (All treatment groups received a self help treatment manual designed to develop self regulatory skills.
Outcomes	Sustained abstinence at 12m (7 day PP at 6 and 12m) Validation: saliva cotinine < 20ng/ml with the exception of participants living outside the area
Notes	Since there was evidence of an interaction between nicotine and video conditions, arms entered separately.
Allocation concealment	B
Study	Killen 1997 (Video)
Methods	Dummy study for Killen 1997 to enter treatment conditions using a video in addition to self help manual
Participants	
Interventions	
Outcomes	
Notes	
Allocation concealment	B

Characteristics of included studies

Study	Killen 1999
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers responding to advertisements - heavy smokers selected from responders Randomization: method not stated
Participants	408 heavy smokers (> 25/day) 59% M Av cigs/day 36 Modified Fagerstrom score 18 Av age 47
Interventions	1. 25 mg nicotine patch for 6w (16 hr, no tapering) 2. 15 mg nicotine patch for 6w Self help treatment manual, short video showing patch use and placement
Outcomes	Sustained abstinence at 12m (7 day PP abstinence at both 6 and 12m) (Follow up at 2m in person, 6 and 12m by telephone Validation: Saliva cotinine < 20 ng/ml (not required for 3 individuals not in area)
Notes	Does not contribute to comparison 1. 85% of self reported quitters provided samples for validation at 12m
Allocation concealment	B
Study	Kornitzer 1987
Methods	Country: Belgium Recruitment: Worksite primary care clinic Randomization: method not stated
Participants	199 adult smokers (mean cigs/day 24-5)
Interventions	1. Nicotine gum (4 mg) for at least 3m 2. Nicotine gum (2 mg) for same time period Level of support: low
Outcomes	PP abstinence at 12m Validation: cotinine and carboxyhemoglobin in a sub-sample of subjects
Notes	Contributes data only to 4 mg vs 2 mg Comparison 2
Allocation concealment	B
Study	Kornitzer 1995
Methods	Country: Belgium Recruitment: Worksite Randomization: Computer generated list.
Participants	374 healthy volunteers, male and female, age >20 years Number of cigarettes: >10 day for > 3 years.
Interventions	1. Nicotine patch (12w 15mg/16hr, 6w 10mg, 6w 5mg) and nicotine gum (2mg, as required) 2. Nicotine patch and placebo gum 3. Placebo patch and placebo gum. Level of support: high (nurse counselling)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO <10 ppm

Characteristics of included studies

Notes	Contributes data to main comparisons and to patch plus gum vs patch alone comparison.
Allocation concealment	A
Study	Leischow 1996
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: computer generated code
Participants	222 smokers > 20 cigs/day. (2 excluded from analysis having received incorrect prescription)
Interventions	1. Nicotine Inhaler. Advised to use 4-20 cartridges/day for 3m. After this tapering was encouraged until 6m. 2. Placebo inhaler Participants received advice and watched a video showing proper use of the inhaler. Level of support: high (brief individual smoking cessation support at each study visit, 10 in all)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO < 10ppm at each follow up
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Leischow 1999
Methods	Country: USA Recruitment: media advertisements Randomization: method not stated
Participants	300 smokers prepared to purchase patch and make a quit attempt
Interventions	1. Nicotine patch (15 mg/16hr) which could be purchased (1w supply for US\$15) for up to 26w. No behavioural support apart from patch package insert. 2. Nicotine patch for purchase as 1. Prescription for 12w provided after physician visit. Prescription renewed on request up to 26w. Behavioural support based on NCI guidelines, 5-10 mins. Study staff also allowed to give behavioural support.
Outcomes	Continuous abstinence from date of first patch purchase at 12m (non-purchasers counted as failures) (PP rates also reported) Validation: CO < 9ppm
Notes	Does not contribute to main comparison. Compared different ways of buying patch - simulating OTC, or with physician prescription and support.
Allocation concealment	B
Study	Leischow 2003
Methods	Country: USA Recruitment: media advertisements Randomization: method not stated
Participants	520 smokers prepared to purchase inhaler and make a quit attempt

Characteristics of included studies

Interventions	1. Nicotine inhaler could be purchased ad lib. Standard package information, no further behavioural support 2. Nicotine inhaler could be purchased ad lib via health care provider. Support materials and brief behavioural intervention given at first clinic visit and week 2
Outcomes	Continuous abstinence at 12m Validation: CO
Notes	New trial based on abstract 2004. Does not contribute to comparison 1. See Leischow 1999
Allocation concealment	B
Study	Lewis 1998
Methods	Country: USA Recruitment: Hospitalized patients willing to make a quit attempt Randomization: predetermined computer generated code
Participants	185 smokers, av.age 43-44, cigs/day 23-24
Interventions	1. Minimal intervention, 2-3 mins motivational message and self help pamphlet 2. As 1. plus placebo patch. Nurse provided brief telephone counselling at 1,3,6 and 24w 3. As 2. plus nicotine patch (22 mg/ 24hs for 3w, tapered to 11 mg for 3w) Level of support: low
Outcomes	PP abstinence at 6m Validation: CO <= 10ppm
Notes	3 vs 1+2
Allocation concealment	A
Study	Llivina 1988
Methods	Country: Spain Recruitment: Smoking cessation clinic Randomization: method not stated
Participants	216 adult smokers. Mean cigs/day 28-30
Interventions	1. Nicotine gum (dose not stated) for 1m 2. Placebo gum Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Malcolm 1980
Methods	Country: UK Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	194 adult smokers (mean cigs/day 25-26)
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) for at least 3m 2. Placebo gum 3. Control Level of support: high (individual counselling)

Characteristics of included studies

Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: venous carboxyhaemoglobin
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Marshall 1985
Methods	Country: UK Setting: Primary care - patients responding to a postcard from a GP (ie selected by motivation) Randomization: method not stated, married couples allocated to same group
Participants	200 smokers, 21% had a smoking-related disease Av. age 41, av.cigs/day 22
Interventions	1. Physician advice plus nicotine gum 2. As 1. and offer of 4 follow-up visits over 3m
Outcomes	Sustained abstinence at 12m (and 6m) Validation: expired CO.
Notes	Does not contribute to comparison 1. Test of different intensity of support.
Allocation concealment	B
Study	McGovern 1992
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: by clinic group
Participants	293 adult smokers. Mean cigs/day not stated. 58% smoked > 25/day
Interventions	1. ALA Freedom from Smoking clinic program plus nicotine gum (2 mg for 3m) 2. ALA Freedom from Smoking clinic program alone (no placebo gum) Level of support: high
Outcomes	PP abstinence at 12m Validation: salivary thiocyanate
Notes	
Allocation concealment	C
Study	Molyneux 2003
Methods	Country: UK Recruitment: hospital Randomization: in blocks of 9, concealment not described
Participants	274 smokers (182 in relevant arms) admitted to medical and surgical wards, smoked in last 28 days 60% M, av age 60, median cigs/day 17, 81% had previous quit attempt
Interventions	1. Choice of NRT products (15 mg 16hr patch/ 2 mg or 4 mg gum, 10 mg inhalator/ 2 mg sublingual tablet, 0.5 mg spray), Brief (20 min) bedside counselling from a research doctor or nurse. 2. Brief counselling only 3. Usual Care, no smoking advice (not used in meta-analysis) Level of support: low

Characteristics of included studies

Outcomes	Continuous abstinence at 12m Validation: CO < 10ppm
Notes	New 2004 update. 63% chose patch, 13% inhalator, 11% gum, 8% tablets and 1% nasal spray, 4% declined use
Allocation concealment	B
Study	Mori 1992
Methods	Country: Japan Recruitment: hospital Randomization: method not stated
Participants	264 smokers with smoking-related illness. Number of cigs/day not stated.
Interventions	1. Nicotine gum 2 mg for 3m 2. Placebo gum Level of support: low
Outcomes	Abstinence (not defined) at 6m Validation: serum thiocyanate
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Nakamura 1990
Methods	Country: Japan Recruitment: Community volunteers Randomization: by number in screening programme, and by worksite
Participants	60 adult smokers. Mean cigs/day 31
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg, 2m or longer) 2. Non-placebo control group received counselling Level of support: high
Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Nebot 1992
Methods	Country: Spain Recruitment: Primary care Randomization: physicians randomized to treatment, method not stated
Participants	425 unselected smokers. 60-70% smoking > 15 cigs/day
Interventions	1. Brief counselling from physician 2. Physician counselling plus nicotine gum 3. Health education from nurse Level of support: low
Outcomes	PP abstinence at 12m Validation: CO

Characteristics of included studies

Notes	
Allocation concealment	B
Study	Niaura 1994
Methods	Country: USA Recruitment: Outpatient settings and physician referrals. (volunteers) Randomization: method not stated. Stratified by nicotine dependence.
Participants	77 low dependence and 96 high dependence smokers
Interventions	1. Nicotine gum 2 mg, ad lib for up to 4m (participants given prescription for gum, not free) 2. No gum Level of support: high (4 individual counselling sessions and ALA self help treatment manuals)
Outcomes	Continuous abstinence at 12m Validation: saliva cotinine, or CO for gum users
Notes	Data collapsed across dependence levels.
Allocation concealment	B
Study	Niaura 1999
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated, no placebo
Participants	120 smokers 50% F, av cigs/day 28, av age 43.5
Interventions	1. Brief cognitive behavioral relapse prevention (CBRP) , 15 min sessions 2. Intensive CBRP with nicotine gum (2 mg) 3. Intensive CBRP with cue exposure 4. Intensive CBRP with cue exposure + nicotine gum Level of support: high (group)
Outcomes	Sustained abstinence, 12m and all previous follow ups (1, 3, 6m) Validation: CO < 8ppm
Notes	4 vs 3, behavioural support not identical in others
Allocation concealment	B
Study	Ockene 1991
Methods	Country: USA Recruitment: Primary care Randomization: Each physician delivered one of the three interventions according to instructions in a packet for each patient.
Participants	1223 unselected smokers, mean cigs/day 22-23
Interventions	1. Advice only 2. Patient-centred counselling 3. Patient-centred counselling and nicotine gum (2 mg) plus minimal or intensive follow up by telephone. Level of support: mixed

Characteristics of included studies

Outcomes	PP abstinence at 6m Validation: none
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Page 1986
Methods	Country: Canada Recruitment: Primary care (5 family practices in Ontario) Randomization: by day of attendance
Participants	275 unselected smokers. Primary care attenders aged 18 - 65 years Number of cigs smoked not stated
Interventions	1. No advice 2. Advice to quit 3. Advice to quit plus offer of nicotine chewing gum prescription (2 mg) Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: none
Notes	3 vs 1+2
Allocation concealment	C
Study	Paoletti 1996
Methods	Country: Italy Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated, parallel group design
Participants	297 adult smokers (at least 10 cigs/day for at least 3 years) Stratified according to baseline cotinine levels
Interventions	Stratum A (Baseline cotinine < 250 ng/ml) 1. Nicotine patch (15 mg/16hr) 2. Placebo patch Stratum B (Baseline cotinine > 250 ng/ml) 3. Nicotine patch 15 mg 4. Nicotine patch 25 mg Level of support: low
Outcomes	PP abstinence at 12m Validation: CO and plasma cotinine
Notes	Stratum A in Comparison 1 Stratum B in Comparison 8 (high versus standard dose patch)
Allocation concealment	B
Study	Patterson 2003
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers and referrals Randomization: method not stated
Participants	353 adult smokers (at least 10 cigs/day for last year) 54% F, av cigs/day 22

Characteristics of included studies

Interventions	1. Nicotine patch (21 mg/24hr) for 8w incl weaning 2. Nicotine nasal spray (8-40 doses/day, max 5/hr) for 8w, weaning over final 4 Both arms received 7x90 min behavioural group counselling. TQD in week 3.
Outcomes	Continuous (no lapses to smoking on 7 consecutive days since TQD) abstinence at 6m Validation: CO < 10ppm
Notes	New for 2004 Does not contribute to main comparison 1, only head to head comparison
Allocation concealment	B
Study	Perng 1998
Methods	Country: Taiwan Recruitment: Outpatient chest clinics Randomization: performed by an independent facility
Participants	62 volunteers smokers (> 20 cigs/day)
Interventions	1. Nicotine patch (24 mg/24 hr for 6w, no weaning) 2. Placebo patch Weekly visit to Outpatient department for assessment, unclear if counselling was provided Level of support: low
Outcomes	Abstinence at 12m Validation: CO < 10ppm during patch use, but no validation at 12m
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Pirie 1992
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	417 women smokers. Mean cigs/day 25-27.
Interventions	1. Group therapy 2. Group therapy plus weight control programme 3. Group therapy plus nicotine gum 4. Group therapy plus weight control programme and nicotine gum. Gum type: 2 mg ad lib Level of support: high
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: expired CO
Notes	3 & 4 compared to 1 & 2
Allocation concealment	B
Study	Puska 1979
Methods	Country: Finland Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	229 adult smokers, 80% smoking > 15 cigs/day

Characteristics of included studies

Interventions	1. Nicotine gum (4 mg) for 3w 2. Placebo gum for 3w Level of support: high (group therapy)
Outcomes	PP abstinence at 6m. Validation: none
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Puska 1995
Methods	Country: Finland Recruitment: Community volunteers Randomization: not stated
Participants	300 volunteers aged 20-65, smoking >10 ciges/day for >3 years, no serious illness
Interventions	1. Nicotine patch for 16hrs daily for 12w, tapered for further 6w plus 2 mg nicotine gum at least 4 daily 2. Placebo patch plus nicotine gum (same regimen) Patch type: 15 mg worn for 16hrs (Nicorette) Gum type: 2 mg (Nicorette) Level of support: low (advice from study nurses)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: expired CO < 10 ppm
Notes	Does not contribute to main comparison, only combinations comparison
Allocation concealment	B
Study	Richmond 1990
Methods	Country: Australia Recruitment: Primary Care Randomization: by week
Participants	450 adult smokers. Mean cigs/day 15-21.
Interventions	1. Smokescreen programme plus nicotine gum, dose and duration not stated 2. Smokescreen programme alone 3. Brief advice. Level of support: mixed
Outcomes	PP abstinence at 12m Validation: expired CO
Notes	
Allocation concealment	C
Study	Richmond 1994
Methods	Country: Australia Recruitment: Community volunteers Randomization: central pharmacy generation
Participants	315 smokers, mean cigs/day 29.
Interventions	1. Nicotine patch (24hr, 22 mg for 6w, 14 mg 2w, 7 mg 2w) 2. Placebo patch Level of support: high (group therapy)

Characteristics of included studies

Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: expired CO
Notes	12m data from 1997 paper
Allocation concealment	A
Study	Roto 1987
Methods	Country: Finland Recruitment: Primary care (occupational health centres) Randomization: method not stated
Participants	121 smokers (> 10 cigs/day, > 1 year) 43%F
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg and 4 mg), + advice 2. Advice only (no placebo) Level of support: low
Outcomes	Abstinence at 6m (not defined) Validation: not described
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Russell 1983
Methods	Country: UK Recruitment: Consecutive attenders admitting to being cigarette smokers and consenting to participate at 6 general practices (primary care) Randomization: according to week of attendance
Participants	2106 adult smokers. Mean cigs/day 17.5
Interventions	1. No intervention 2. Advised to stop smoking plus provided with a "give up smoking" booklet 3. As group 2, plus offer of nicotine gum prescription, Individual therapy, Single visit, One minimal content, one more intensive content, intervention, untrained therapist Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 4 and 12m Validation: 66% of those claiming to have quit validated with CO
Notes	3 vs 2+1
Allocation concealment	C
Study	Sachs 1993
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization method: not stated
Participants	220 adult smokers. Mean cigs/day 28-9.
Interventions	1. Nicotine patch (16hr, 3m + tapering) 2. Placebo patch Level of support: high (physician advice)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO

Characteristics of included studies

Notes	
Allocation concealment	B
Study	Schneider 1985
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	Study A: 60 heavy smokers (mean cigs/day 30-35) treated in clinic setting. Study B: 36 heavy smokers (mean cigs/day 30-35) treated by dispensing only.
Interventions	Study A: 1. 2 mg nicotine gum, duration not stated 2. Placebo gum Level of support: high (individual support at multiple assessment visits) Study B: 1. Nicotine gum, 2 mg duration not stated 2. Placebo gum Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Schneider 1995
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers (radio and newspaper ads) Randomization: method not stated
Participants	255 adults with no serious illness, smoking > 15 cigs/day for > 2 years with baseline CO level > 20 ppm. Mean cigs/day 28-29.
Interventions	1. Nicotine nasal spray 2. Placebo spray Nicotine dosage: 0.5 mg of nicotine per spray. Not less than 8 doses/day and not more than 32 doses/day for 6w, with free use for further 6m Level of support: high (repeated clinic visits for assessment)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO < 8 ppm
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Schneider 1996
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: Centralized computer generated by a third party
Participants	223 adult smokers (at least 10 cigs/day for 3 years)
Interventions	1. Nicotine inhaler (4-20 inhalers per day) for up to 6m, with weaning from 3m 2. Placebo inhaler Level of support: high (repeated clinic visits for assessment)

Characteristics of included studies

Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO and salivary cotinine
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Schuurmans 2004
Methods	Country: South Africa Recruitment: Community volunteers Randomization: computer generated, independent, blinding maintained
Participants	200 smokers 45% F, av. age 46, av cigs/day 25
Interventions	1. Pretreatment with nicotine patch for 2w prior to quit date. Then active patch (15 mg) patch for 12w including weaning. 4 sessions of counselling over 10w. 2. Pretreatment with placebo patch. The active patch as 1.
Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: CO < 10ppm
Notes	New 2004. Does not contribute to main comparison
Allocation concealment	A
Study	Segnan 1991
Methods	Country: Italy Recruitment: Consecutive patients attending 44 general practices in Italy Randomization: Sequential, sealed envelopes
Participants	Subjects: General practice attenders aged 20-60. Mean cigs/day not stated. Therapists: GPs who had undergone a 3hr training session
Interventions	1. Advice and leaflet 2. Repeated counselling (followup at 1,3,6,9 months) 3. Repeated counselling plus nicotine gum, dose not stated up to 3 months 4. Repeated counselling plus spirometry Level of support: high
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: urinary cotinine
Notes	3 vs 1+2+4
Allocation concealment	A
Study	Shiffman 2002a
Methods	Country: USA & UK (15 sites) Recruitment: community volunteers Randomization: method not stated
Participants	917 smokers, time to first cigarette over 30 mins. 58% F, Av age 41, cigs/day 17
Interventions	1. Nicotine lozenge, 2 mg. Recommended dose 1 every 1-2 hrs, min 9, max 20/day for 6w, decreasing 7-12w, available as needed 13-24w 2. Placebo lozenge, same schedule Level of support: high (brief advice at 4 visits)

Characteristics of included studies

Outcomes	Continuous abstinence at 12m (Sustained from 2w, no slips allowed). Validation: CO ≤ 10ppm at all follow ups. (Only abstainers continued in study)
Notes	Dose based on dependence level. Low dependence group here. High dependence group in Shiffman 2002B
Allocation concealment	B
Study	Shiffman 2002b
Methods	Country: USA & UK (15 sites) Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	901 smokers, time to first cigarette < 30 mins 55% F, Av age 44, cigs/day 26
Interventions	1. Nicotine lozenge, 4 mg. Recommended dose 1 every 1-2 hrs, min 9, max 20/day for 6w, decreasing 7-12w, available as needed 13-24w. 2. Placebo lozenge, same schedule
Outcomes	Continuous abstinence at 12m. (Sustained from 2w, no slips allowed). Validation: CO ≤ 10ppm at all follow ups. (only abstainers continued in study)
Notes	New trial 2002/4 update. Dose based on dependence level. high dependence group here. Low dependence group in Shiffman 2002A
Allocation concealment	D
Study	Sonderskov 1997
Methods	Country: Denmark Recruitment: Customers seeking to buy nicotine patches over the counter at 42 pharmacies Randomization: Sequential treatment packages, stratified by smoking level
Participants	522 smokers of > 10 cigs/day. Smokers of > 20 cigs/day used a higher dose patch than lower rate smokers.
Interventions	1. Nicotine patch (24hr). > 20/day smokers used 21 mg for 4w, 14 mg for 4w, 7 mg for 4w. Smokers of < 20/day used 14 mg for first 8w, 7 mg for 4w 2. Placebo patches Level of support: low
Outcomes	Abstinence at 6m - no reported smoking in the last 4w, by telephone interview with neutral independent assessor Validation: none
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Stapleton 1995
Methods	Country: UK Setting: Primary care Randomization: computer generated list
Participants	1200 smokers considered by GP to be highly dependent and motivated to give up. Mean cigs/day 23-4

Characteristics of included studies

Interventions	1. 16hr (18w) nicotine patch at standard dose 2. 16hr (18w) nicotine patch with dose increase as required 3. Placebo patch group The nicotine patch groups were further randomized to gradual or abrupt withdrawal at week 12. Level of support: high (physician advice)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Sutherland 1992
Methods	Country: UK Recruitment: Smoking cessation clinic Randomization: Drew card with A or P for active or placebo allocation
Participants	227 adult smokers. Mean cigs/day: 25-27
Interventions	1. Nicotine nasal spray, maximum 40 mg/day 2. Placebo spray Level of support: high
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	Follow up beyond 1 year reported in Stapleton 1998. Data not used in review.
Allocation concealment	B
Study	Sutton 1987
Methods	Country: UK Recruitment: Worksite primary care clinic Randomization: method not stated.
Participants	334 adult smokers. Mean cigs/day 15.5.
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) x at least 4 boxes, duration not stated 2. No intervention control group (no placebo) Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Sutton 1988
Methods	Country: UK Recruitment: Worksite primary care clinic in UK Randomization: not stated
Participants	161 adult smokers who were still smoking after three months of a videotape smoking cessation programme. Mean cigs/day 15-19.
Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) up to 12w 2. Non-intervention control group (no placebo) Level of support: low

Characteristics of included studies

Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	TNSG 1991
Methods	Country: USA (9 sites) Recruitment: Community volunteers (treated at smoking cessation clinics) Randomization: not stated
Participants	808 adult smokers Mean cigs/day 30-31
Interventions	1. Nicotine patch 21 mg (24hr, 6w+) 2. Nicotine patch 14 mg 3. Placebo patch Level of support: high (group therapy)
Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: CO
Notes	Two trials pooled and data relating to a 7 mg patch group used in only one trial omitted. Long-term (4-5 year) follow-up data reported for 7/9 sites (Daughton 1999). Data not used in review
Allocation concealment	B
Study	Tonnesen 1988
Methods	Country: Denmark Recruitment: primary care Randomization: by numbered envelope
Participants	Subjects: Study A: 113 smokers with medium dependence randomized to gum or placebo Study B: 60 highly dependent smokers randomized to 4 mg or 2 mg gum
Interventions	Study A: 1. Nicotine Gum (2 mg) for 16w 2. Placebo Level of support: high (group therapy) Study B: 1. Nicotine gum 4 mg 2. Nicotine gum 2 mg
Outcomes	Sustained abstinence at 24m Validation: expired CO
Notes	Study A in Comparison 1, Study B in Comparison 2, high dependence smokers.
Allocation concealment	A
Study	Tonnesen 1991
Methods	Country: Denmark Recruitment: Community volunteers Randomization: Packages labelled with consecutive numbers generated by computer generated random code
Participants	289 adult smokers of at least 10 cigs/day. (mean 21-22)

Characteristics of included studies

Interventions	1. 16hr (12w) nicotine patch (15+/-3,5 mg) with tapering 2. Placebo patch Level of support: low
Outcomes	Sustained abstinence at 24m Validation: expired CO
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Tonnesen 1993
Methods	Country: Denmark Recruitment: Community volunteers Randomization: Computer generated randomization code
Participants	286 smokers, mean cigs/day 20.
Interventions	1. Nicotine inhaler (2-10/day) up to 6m 2. Placebo inhaler Level of support: high (brief advice at clinic visits)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: expired CO
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Tonnesen 2000
Methods	Country: Denmark Recruitment: Referrals to lung clinic Randomization: computer generated list of random numbers, (open label)
Participants	446 smokers > 10 cigs/day willing to quit and use NRT 52% F, av age 49, av cigs/day 18
Interventions	1. 5 mg nicotine patch (placebo) 2. 15 mg (16hr) nicotine patch for 12w (up to 9m on request) 3. Nicotine inhaler (4-12/day ad lib) 4. Combination, 15 mg patch and inhaler All received physician advice + brief nurse counselling at each follow up visit Level of support: high
Outcomes	Abstinence at 12m, sustained from week 2 (paper also reports PP and with slips rates) Validation: CO < 10ppm at all visits
Notes	In main comparison, combination, and head to head comparisons.
Allocation concealment	A
Study	Villa 1999
Methods	Country: Spain Recruitment: Volunteers working in a university health and safety department Randomization: method not described
Participants	47 smokers av age 36, cigs/day 24-26

Characteristics of included studies

Interventions	1. Nicotine gum (2 mg) 2. No gum Level of support: high (8 weekly group sessions)
Outcomes	Abstinence at 12m (not defined) Validation: none
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Wallstrom 2000
Methods	Country: Sweden Recruitment: community volunteers Randomization: computer assignment
Participants	247 smokers aged ≥ 20 , smoking ≥ 10 cigs/day for ≥ 3 years 59% F, av age 45, av cigs/day 18-20
Interventions	1. Nicotine sublingual tablet. Recommended dosage 1 tabt/hr for smokers with FTQ < 7 , 2 tabs/hr for scores ≥ 7 . After 3m treatment, tapering period of 3m if necessary 2. Placebo tablet Level of support: high (brief 5mins counselling at all study visits)
Outcomes	Abstinence (sustained from week 2) at 12m Validation: CO < 10 ppm
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Wennike 2003
Methods	Country: Denmark Recruitment: community volunteers for smoking reduction Randomization: method not stated
Participants	411 smokers interested in reducing but unwilling/unable to give up, smoking ≥ 15 cigs/day 62% F, av age 45, av cigs/day 24
Interventions	1. Nicotine gum, 2 mg if FTND = 5, 4 mg if = 6-10, for up to 12m 2. Placebo gum Brief individual information on smoking reduction, effects on health, suggestions on ways to reduce number of cigs, cessation recommended as ultimate goal
Outcomes	PP abstinence at 24m Sustained (4, 12, 24m) and PP reduction of $> 50\%$ at 24m Validation: CO < 10 ppm
Notes	New for 2004 update Reduction study. Does not contribute to main comparisons. PP reduction gives a more conservative treatment effect so used in MA
Allocation concealment	B
Study	Westman 1993
Methods	Country: USA Recruitment: community volunteers Randomization: not stated

Characteristics of included studies

Participants	159 volunteers smoking at least 1 pack cigs daily
Interventions	1. 2x 24hr nicotine patches (25 mg) per day for 4w, then 1 patch per day for 2w 2. Placebo patches Level of support: high (telephone counselling and self help materials)
Outcomes	Sustained abstinence at 6m Validation: CO
Notes	
Allocation concealment	B
Study	Wisborg 2000
Methods	Country: Denmark Recruitment: volunteers, antenatal clinic Randomization: centrally held list
Participants	250 pregnant women who continued to smoke after 1st trimester Av age 28, av cigs/day 14 43% primiparous
Interventions	1. Nicotine patch, 15 mg/16hr, tapering to 10 mg. 11w total 2. Placebo patch Level of support: high. 4x 15-20 min sessions of midwife counselling at 0,4,11w from enrolment, and 4w before expected delivery
Outcomes	Abstinence at 1 year post partum (telephone interview). (Rates at 3m post partum and 4w prior to delivery also reported) Validation: Cotinine < 26 ng/ml at 4w pre-delivery visit only
Notes	First long-term study of nicotine patch in pregnancy. Compliance with patch use was low. Only 17% of active and 8% of placebo used all patches. Quit rate high in both groups.
Allocation concealment	A
Study	Wong 1999
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: Computer generated schedules, stratified by gender
Participants	100 smokers (> 10 cigs/day for > 1 year) Av age 42, 53%F, cigs/day 28
Interventions	Factorial study of nicotine patch and naltrexone, No placebo patch Nicotine patch: 21 mg (24hr) for 8w, tapering to 14 mg for 4w Naltrexone: 50 mg/day for 12w Level of support: High (individual counselling, 15-20 mins at 8 study visits)
Outcomes	Continuous abstinence at 6m Validation: CO ≤ 8ppm
Notes	One site from a multicentre trial. No significant main effects of naltrexone, so arms collapsed.
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	Zelman 1992
Methods	Country: USA Recruitment: Community volunteers Randomization: method not stated
Participants	126 smokers, (mean cigs/day 24-27)
Interventions	1. Rapid smoking + support counselling 2. Rapid smoking + skills training 3. Nicotine gum 2 mg, average 10 pieces/day, duration not stated + skills training 4. Nicotine gum + support counselling. Level of support: high (group format)
Outcomes	Sustained abstinence at 12m Validation: Independent observer report
Notes	
Allocation concealment	B

Notas:

CO = carbon monoxide in exhaled air, hr=hour, w=week, m=month, EOT=end of treatment, MA=meta-analysis, FTND=Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, FTQ=Fagerstrom Tolerance Questionnaire, PP=point prevalence, ITT=intention-to-treat, OR=Odds Ratio, OTC=over the counter, ALA=American Lung Association, TQD=target quit date

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Brantmark 1973	Double blind gum/placebo only for 1st week of clinic, then both groups offered active gum during 6 month follow-up period
Carpenter 2003	Control group also offered NRT if a quit attempt planned.
Chou 2004	Only 3 month follow up
Christen 1984	Only 15 week follow up
Cohen 1989a	Primarily a trial of training dentists. Included in review of training of health professionals (Lancaster 1996)
Cohen 1989b	Primarily a trial of training doctors. Included in review of training of health professionals (Lancaster 1996)
Dey 1999	Compared free and paid prescription for nicotine patch. Only 14 week follow up
Elan Pharm 88-02	No long-term follow up. Long-term follow up for 1 site included as Hurt 1990
Elan Pharm 90-03	No long-term follow up. Long-term follow up for 1 site included as Fiore 1994 (Study 1)
Fagerstrom 1993	Endpoint withdrawal symptoms not cessation
Fagerstrom 1997	Short-term crossover trial of different types of NRT. For 2 weeks smokers could choose a method, for other 2 they were randomly assigned to one of gum, patch, spray, inhaler or tablet. Smoking reduction assessed.
Fagerstrom 2000	Short-term crossover trial comparing 2 nicotine delivery devices
Foulds 1993	Follow up less than 6 months
Glover 1992	Follow up less than 6 months

Characteristics of excluded studies

Hajek 1999	Follow up less than 6 months. There were no significant differences in 12 week abstinence rates between gum, patch, spray or inhaler groups.
Hanson 2003	Follow up only 10 weeks; primary outcomes were withdrawal, craving, safety and compliance among adolescents
Hughes 1989b	No long-term follow up, primarily a trial of the effect of instructions.
Hurt 1994b	Not randomized
Hurt 1995	Analysis of prior nicotine patch studies (to determine if recovering alcoholic smokers were more nicotine dependent than non-alcoholics and whether the efficacy of nicotine patch therapy was comparable)
Hurt 2003	All participants received nicotine patch
Kalman 2004	Follow up only 12 weeks. No significant difference between high and standard dose patch.
Kapur 2001	Only 12 weeks follow up. Trial of nicotine patch in pregnant smokers. 30 participants.
Korberly 1999	Insufficient data in unpublished abstracts to include.
Kozak 1995	Open label study in which smokers with higher nicotine dependence scores were given higher patch doses
Krumpe 1989	Only 10 week follow up
Kupecz 1996	Participants were randomized by month of treatment to group therapy with nicotine patch (n=21) or gum (n=17).
Leischow 1996b	Only 10 weeks follow up
Levin 1994	Only 9 weeks follow up
Lin 1996	Only 8 weeks follow up
Meier 1990	Short-term follow up. Compared dependence individualized to standard dose patch.
Merz 1993	Only 3 months follow up
Minneker 1989	Only 9 weeks follow up
Molander 2000	Crossover study with 2 day smoke-free periods
Mulligan 1990	Only 6 weeks follow up
Pomerleau 2003	Compared extended treatment (18 weeks) to 10 week treatment with nicotine patch. No follow up beyond 18 weeks
Rose 1990	Only 3 weeks follow up
Sachs 1995	Only 6 weeks follow up
Shiffman 2000b	Comparison between 24 and 16 hour patches. Assessment of craving and abstinence over 2 weeks.
Shiffman 2002	Not a randomized trial. Compared prescription and OTC patch in different populations using different methods.
Shiffman 2002C	Only 10 weeks follow up
Sutherland 1999	No long-term follow up reported
Thorsteinsson 2001	No long-term follow up reported
Tzivoni 1998	Follow up less than 6 months

Characteristics of excluded studies

Vial 2002	Treatment groups differed from control in amount of counselling as well as use of NRT
Working Group 1994	Follow up less than 6 months

Notas:

OTC=over the counter

CARÁTULA

Titulo	Terapia de reemplazo de nicotina para el abandono del hábito de fumar
Autor(es)	Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G
Contribución de los autores	La revisión fue iniciada por CS. CS, LS y TL extrajeron los datos y colaboraron con el texto. DM y GF realizaron comentarios sobre el texto de la revisión original y sobre una o más de las actualizaciones.
Número de protocolo publicado inicialmente	La información no está disponible
Número de revisión publicada inicialmente	1996/2
Fecha de la modificación más reciente"	07 abril 2004
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	07 abril 2004
Cambios más recientes	Se incluyeron 12 estudios nuevos para el número 3 de 2004. No existen cambios en las principales conclusiones.
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	07 abril 2004
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	22 mayo 2001

Dirección de contacto	Mrs Lindsay Stead Review Group Co-ordinator Department of Primary Health Care Institute of Health Sciences Old Road Headington Oxford OX3 7LF UK Teléfono: +44 1865 226977 E-mail: lindsay.stead@dphpc.ox.ac.uk Facsimile: +44 1865 227036
Número de la Cochrane Library	CD000146-ES
Grupo editorial	Cochrane Tobacco Addiction Group
Código del grupo editorial	HM-TOBACCO

COMENTARIOS Y CRITICAS

How should efficacy be measured?

Resumen:

The comment states that NRT is not more effective than abrupt cessation. We summarise the supporting arguments and our response to each below:

Contestación del autor:

1. Pierce & Gilpin (Pierce JP, Gilpin EA. Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. JAMA 2002;288:1260-4) found no difference in long-term cessation rates between those who did and who did not use NRT.

This point is addressed by in a letter commenting on the study (Stead LF et al. Effectiveness of over-the-counter nicotine replacement therapy. JAMA 2002;288:3109-10). The main limitation of their study is that the comparison between groups of people who chose or did not chose to use NRT, These two groups probably differ in many respects related to their chance of successful quitting, and it is impossible to adjust for these possible confounders. Therefore the conclusions of the study are stronger than the evidence justifies.

The criticism authors also cite the Minnesota insurance review (Boyle RG et al. Does insurance coverage for drug therapy affect smoking cessation? Health Affairs 2002 Nov-Dec;21:162-8) but it does not seem to give further support to the point made. The main finding of Boyle et al was that introducing an insurance benefit did not increase use of NRT.

2. In the real-world those relying exclusively upon NRT are relapsing and dying at pre-NRT rates.

This is an assertion which is not supported by evidence.

3. NRT study instruction is designed and sequenced in order to foster device transfer. In fact the placebo group must be deprived of critical abrupt cessation instructional tips because if given and followed many could have a negative impact upon the active group.

The review does not make the assertion or implication attributed to it. In the studies involving behavioural support as well as active versus placebo NRT, both active and placebo groups are typically given instructions designed to maximise their chances of success. In these circumstances NRT if anything shows a larger advantage over placebo than it does in minimal support settings. If it is being asserted that placebo groups are being deprived of progressive cigarette weaning or some form of lapse management strategy, there is no evidence to suggest that this is approach is effective.

4. The duration of abstinence for NRT groups should begin from the time they stop using NRT.

In response to this it should be noted that it is cigarettes which are causing the harm to health and the aim is to help people stop smoking. Secondly, studies that have followed up smokers long term show that the medication genuinely improves long-term cessation rates and does not simply set the relapse clock back by the time period when nicotine replacement is being used.

5. There are clinic programmes achieving success rates at least as good as those using NRT.

It is necessary to make direct comparisons ensuring that the same criteria are applied to both groups to be able to draw conclusions.

Finally it must be noted that the Cochrane review shows that NRT is estimated to help some 7% smokers to stop long term who would not have stopped had they used a similar approach but without NRT. This effect is small but given the health benefits from stopping smoking it is a highly cost-effective life-preserving medication. That is not to say that other interventions, including a different kind of behavioural intervention that was incompatible with NRT could not get better results. However, it is not enough just to assert the possibility; with so many lives at stake it would be imperative to demonstrate the effectiveness of such approaches.

Colaboradores:

Comment by John R. Polito. Response by Tim Lancaster & Lindsay Stead on behalf of review authors. Criticism editor Robert West.

How should effectiveness be measured

Resumen:

The comment suggests that randomised controlled trials (RCTs) alone cannot establish the effectiveness of an intervention in a population.

Contestación del autor:

RCTs establish the size of effect of an intervention in a particular context in a sample who are eligible and willing to receive the intervention. It always remains possible that the effect size would be different in a different population under different conditions which is why it is important to assess in RCTs how representative the samples are, and how far the context of the trial represents the likely clinical scenarios in which the intervention will be applied. In other words an RCT seeks to achieve internal validity (corresponding to efficacy) and aspires to maximise external validity (corresponding to effectiveness). A 'real-world' comparison of two groups that are not comparable, and where the differences are not adequately controlled for by design or analysis, does not permit attribution of differences or similarities in outcome to the intervention under investigation.

Colaboradores:

Lindsay Stead & Tim Lancaster on behalf of review authors.
Criticism Editors: Robert West (internal), Lisa Bero (external).

RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 Efecto de la terapia de reemplazo de nicotina versus control

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar en el seguimiento máximo (seis a 12 meses)	104	38602	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.75 [1.64, 1.87]

02 Efecto del chicle de nicotina de 4 mg versus 2 mg

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar	7	856	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.59 [1.15, 2.19]

03 Efecto de la TRN con diferentes niveles de apoyo adicional

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Apoyo de baja intensidad	35	16551	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.81 [1.61, 2.02]
02 Apoyo de alta intensidad	65	19490	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.76 [1.62, 1.91]

04 Efecto de la duración del tratamiento del parche de nicotina

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Subtotales únicamente

05 Efecto de la disminución progresiva de los parches con nicotina

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar	38	14796	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.73 [1.55, 1.93]

06 Efecto del tipo del parche de nicotina (16 ó 24 horas)

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Subtotales únicamente

07 Efecto del ámbito clínico o de reclutamiento sobre el tratamiento de TRN (comparación indirecta)

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Chicle de nicotina	52	17819	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.66 [1.51, 1.81]
02 Parche de nicotina	37	16228	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.84 [1.65, 2.06]
03 Aerosol intranasal de nicotina	4	887	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	2.35 [1.63, 3.38]
04 Inhalador de nicotina	4	976	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	2.14 [1.44, 3.18]
05 Comprimido/tableta de nicotina	4	1838	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.86 [1.41, 2.45]
06 Combinación de la TRN	1	245	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.08 [0.52, 2.23]
07 Elección de la TRN	1	182	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	2.69 [0.81, 8.90]

08 Efecto de los parches con dosis más elevadas				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar en el seguimiento máximo	6	4504	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.21 [1.03, 1.42]

09 Efecto de las combinaciones de diferentes tipos de TRN				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar a largo plazo	7	3202	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.42 [1.14, 1.76]

10 Efecto de los parches con nicotina en los fumadores reincidentes				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar a los seis meses	1	629	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.25 [0.33, 4.70]
02 Abandono del hábito 28 días antes del seguimiento máximo	1	629	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	2.59 [1.12, 5.98]

11 Efecto de las combinaciones del parche de nicotina y bupropion				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar a los 12 meses (abstinencia continua)			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

12 Efecto del ámbito sin prescripción médica				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Parche de nicotina gratis versus placebo de pago (sin apoyo)			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados
02 Abandono del hábito de fumar mediante la TRN sin apoyo versus la prescripción médica de la TRN (TRN subvencionada)	2	820	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.21 [0.05, 0.84]

13 Esquema de dosis fijas versus a voluntad de chicle				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar	2	689	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.29 [0.90, 1.85]

14 Comparaciones directas entre los tipos de TRN

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar	3	1497	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.74 [0.54, 1.03]

15 Efecto del pretratamiento con el parche de nicotina

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Abandono del hábito de fumar	1	200	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	2.07 [0.96, 4.45]

16 TRN para la reducción del hábito de fumar.

Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Reducción sostenida de un < 50% del consumo inicial de cigarrillos durante el seguimiento más largo	2	811	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	4.93 [2.14, 11.36]
02 Reducción de la prevalencia puntual de un < 50% del consumo inicial de cigarrillos durante el seguimiento más largo	3	1734	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.80 [1.41, 2.28]
03 Abstinencia sostenida durante el seguimiento más largo	1	400	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	4.06 [0.45, 36.66]
04 Abstinencia de prevalencia puntual durante el seguimiento más largo	3	1734	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.62 [1.06, 2.49]

GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

Fig. 01 Efecto de la terapia de reemplazo de nicotina versus control

01.01 Abandono del hábito de fumar en el seguimiento máximo (seis a 12 meses)

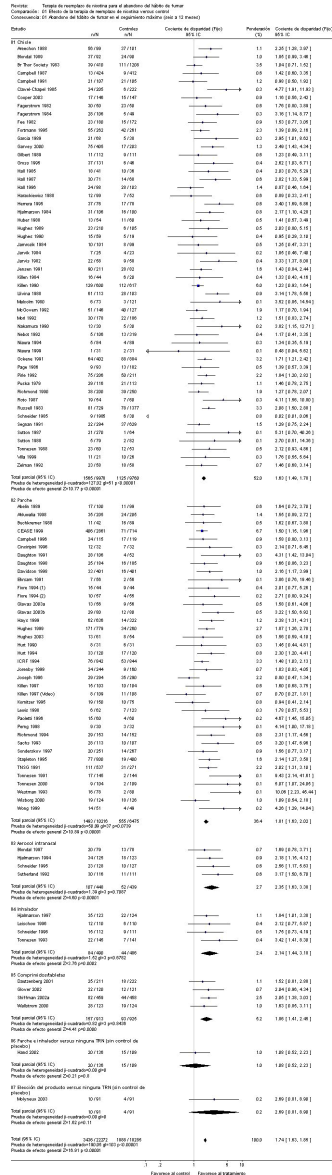


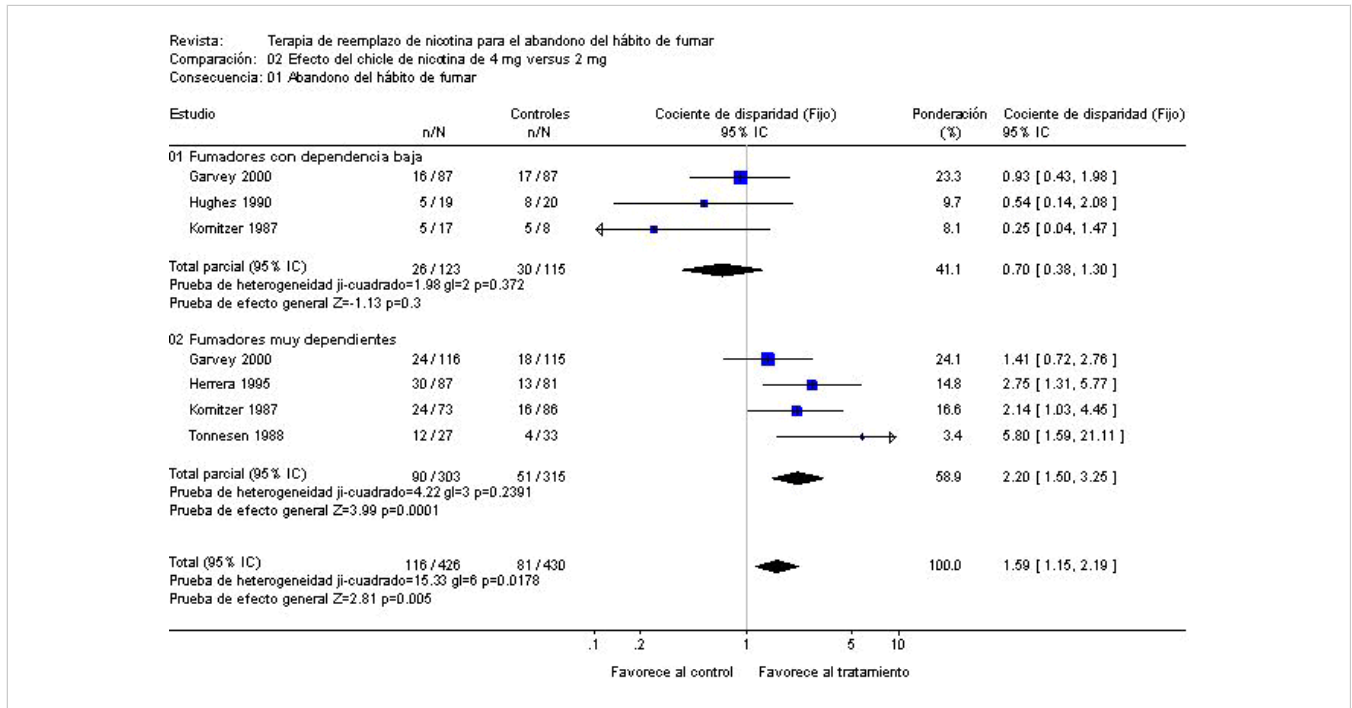
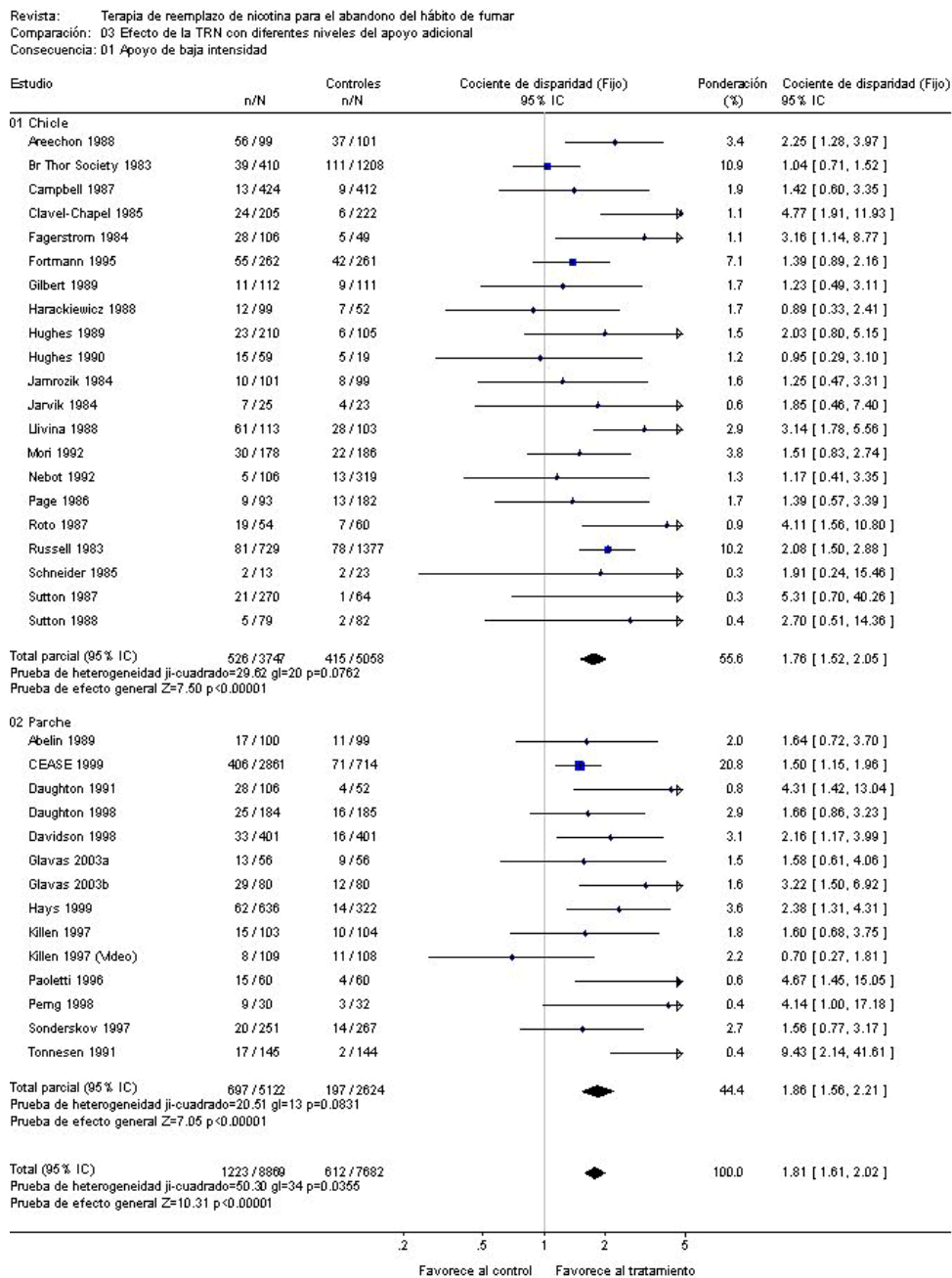
Fig. 02 Efecto del chicle de nicotina de 4 mg versus 2 mg
02.01 Abandono del hábito de fumar


Fig. 03 Efecto de la TRN con diferentes niveles de apoyo adicional
03.01 Apoyo de baja intensidad


03.02 Apoyo de alta intensidad

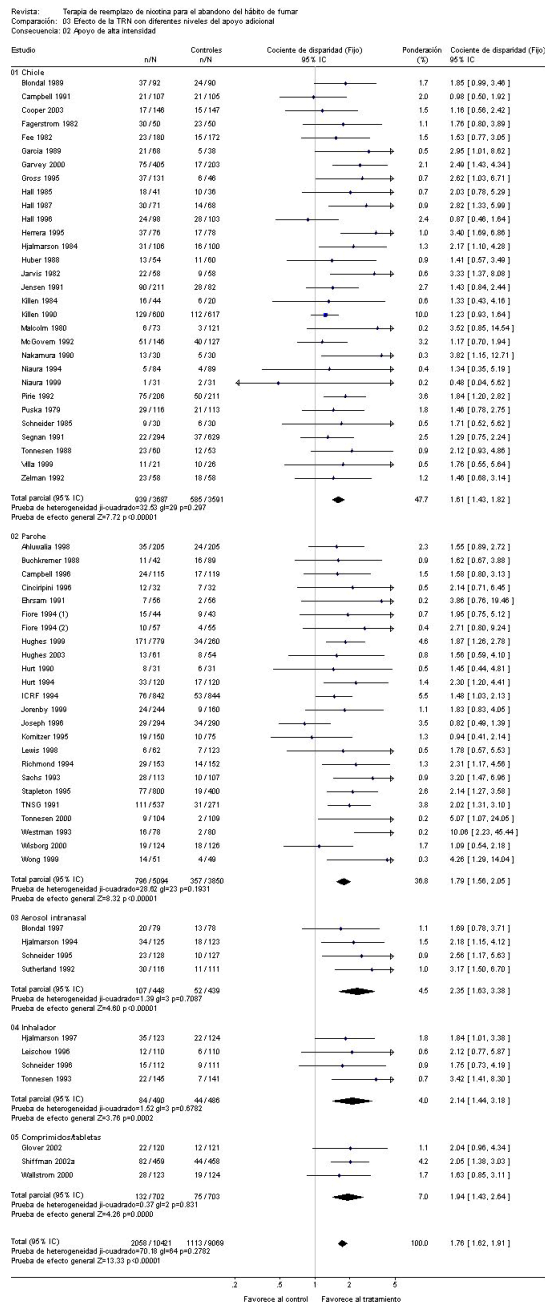


Fig. 04 Efecto de la duración del tratamiento del parche de nicotina

04.01 Abandono del hábito de fumar

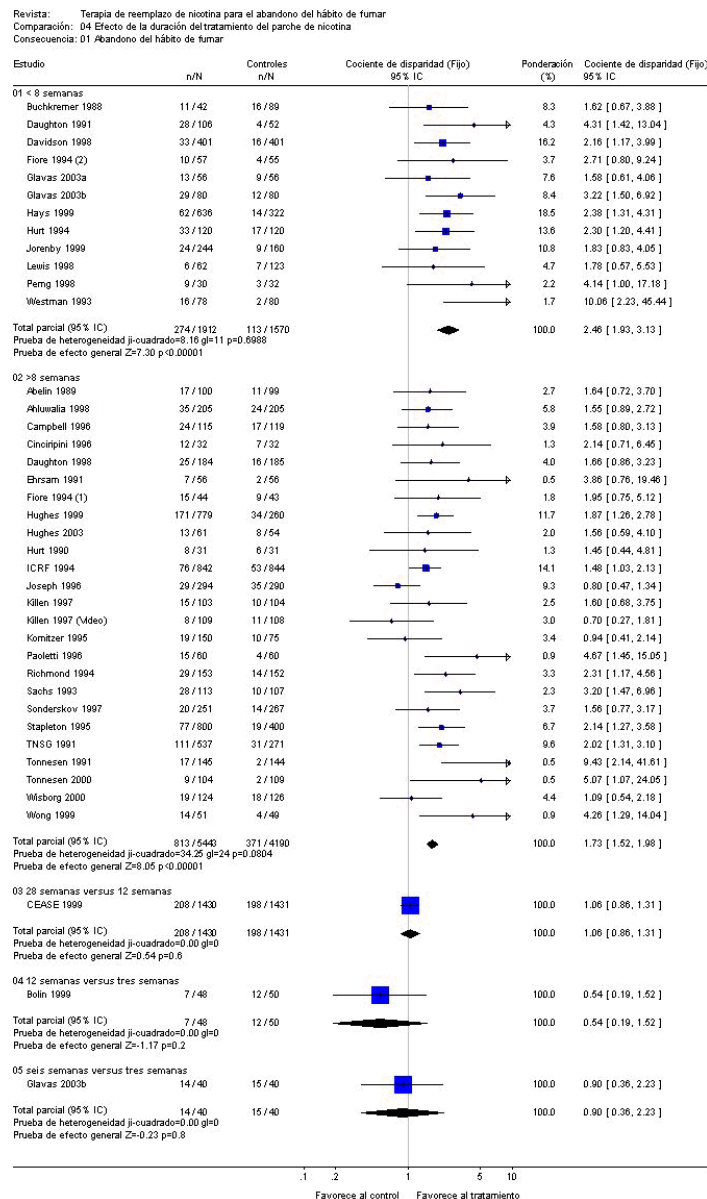


Fig. 05 Efecto de la disminución progresiva de los parches con nicotina

05.01 Abandono del hábito de fumar

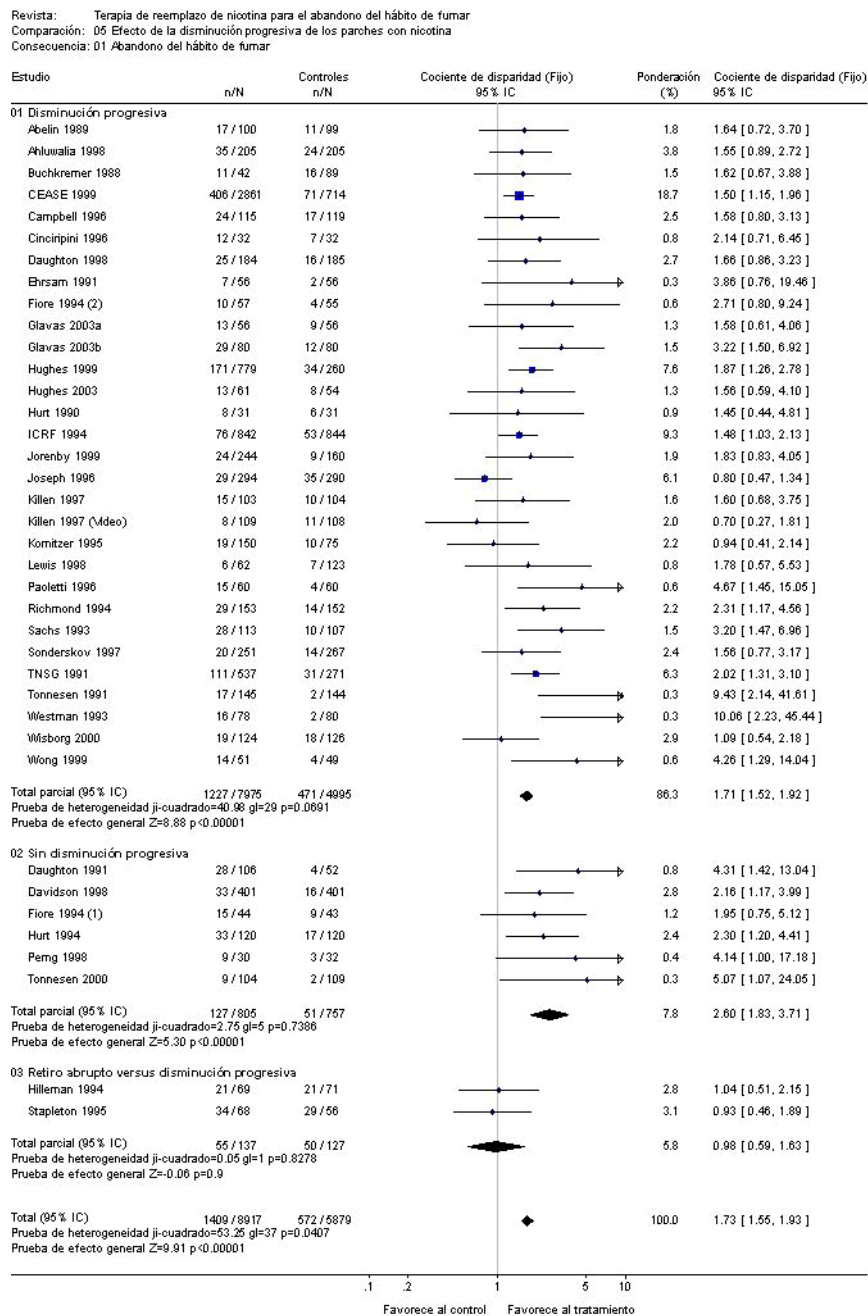


Fig. 06 Efecto del tipo del parche de nicotina (16 ó 24 horas)

06.01 Abandono del hábito de fumar

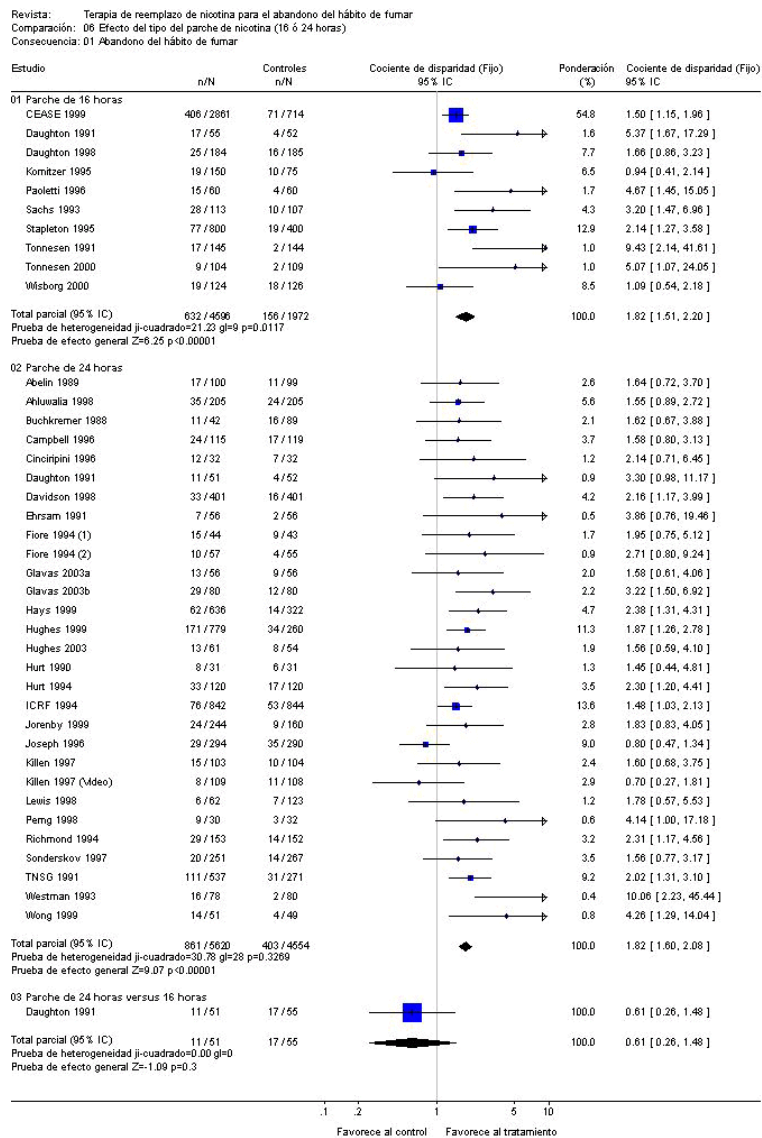
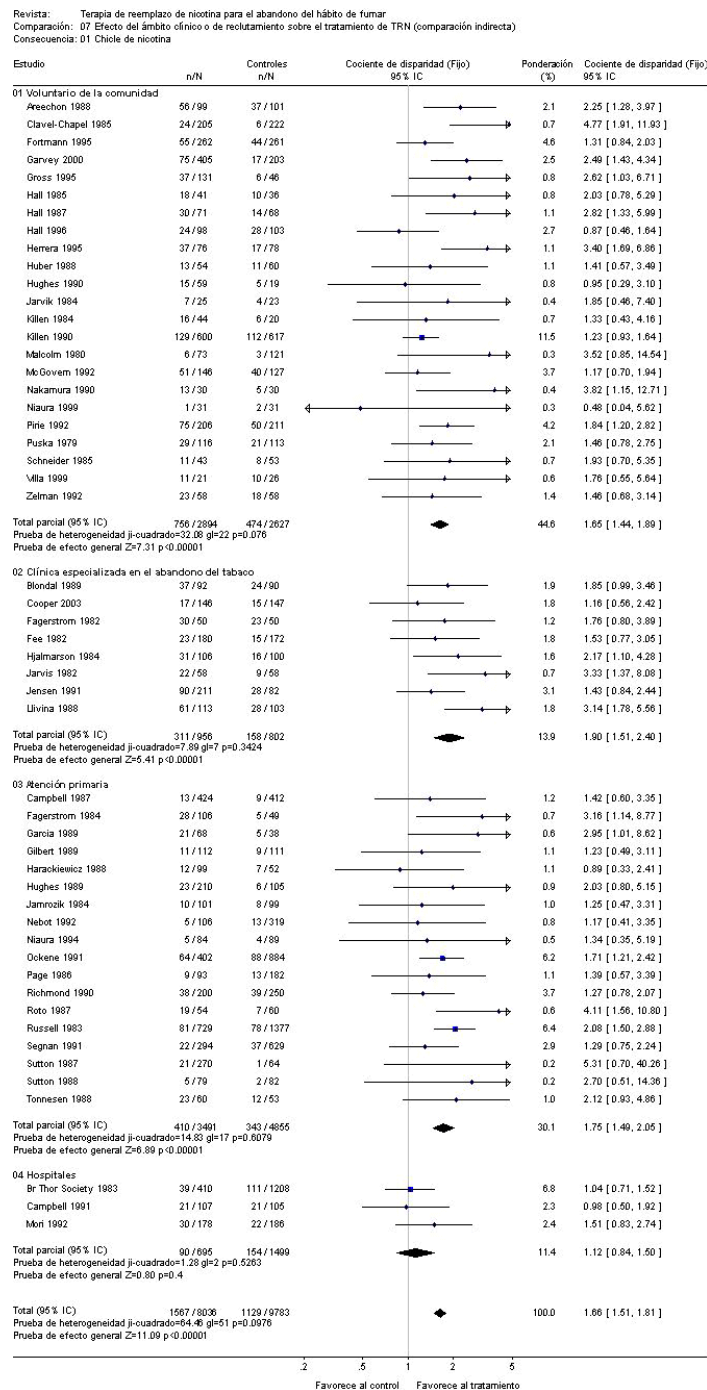
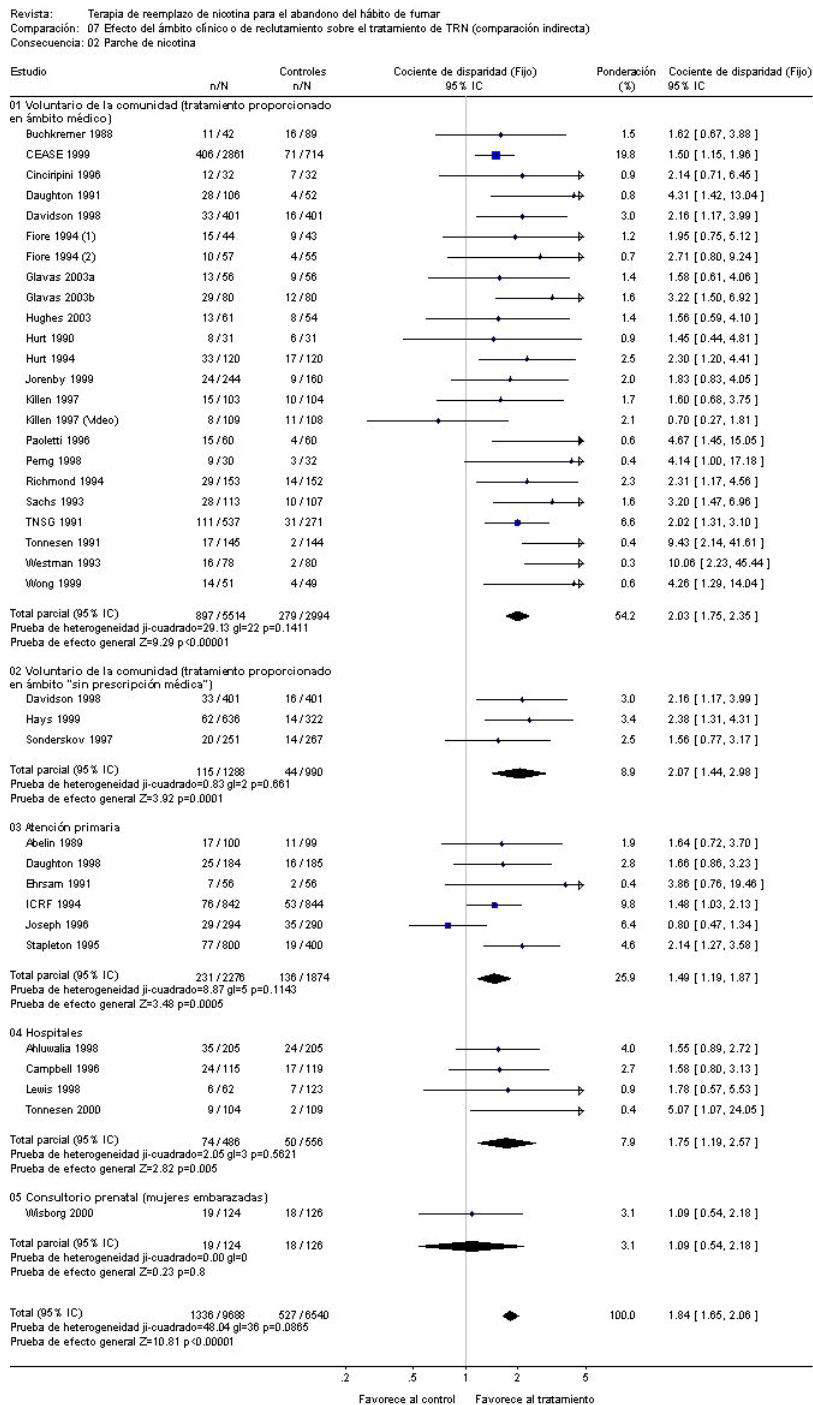


Fig. 07 Efecto del ámbito clínico o de reclutamiento sobre el tratamiento de TRN (comparación indirecta)

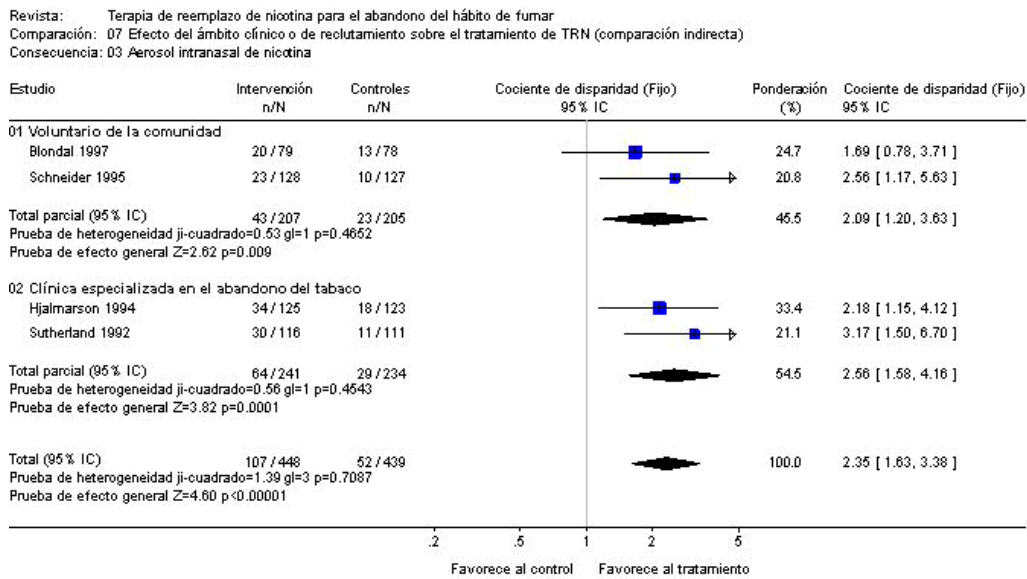
07.01 Chicle de nicotina



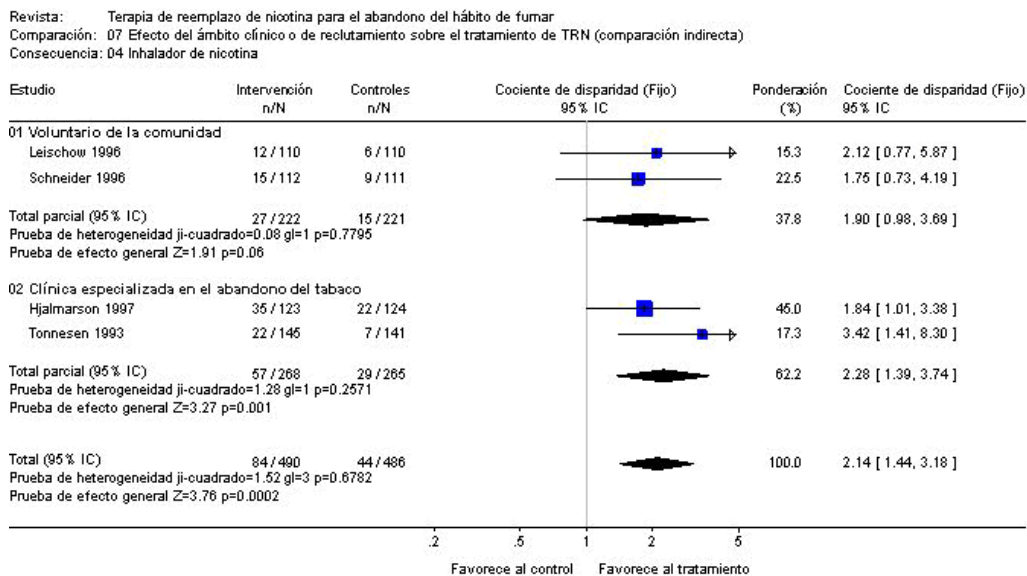
07.02 Parche de nicotina



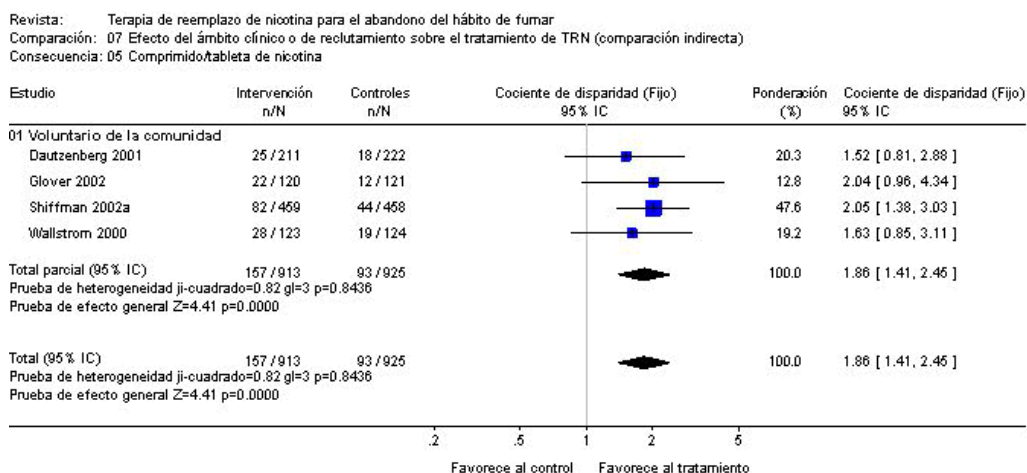
07.03 Aerosol intranasal de nicotina



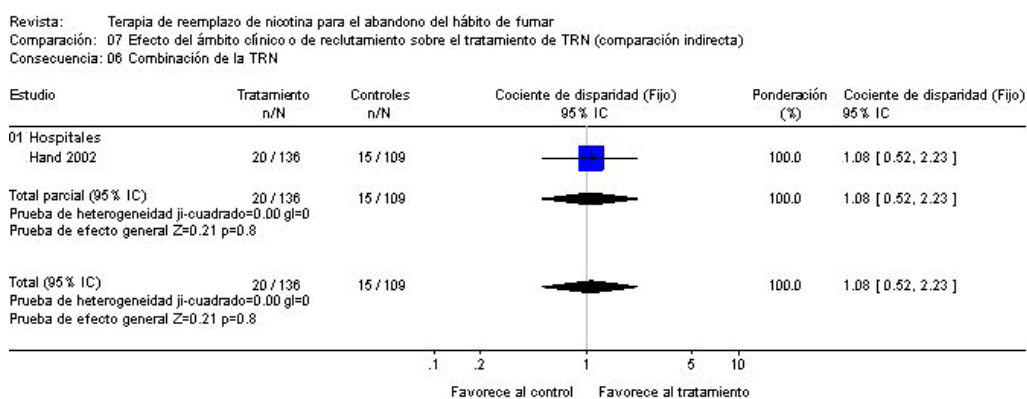
07.04 Inhalador de nicotina



07.05 Comprimido/tableta de nicotina



07.06 Combinación de la TRN



07.07 Elección de la TRN

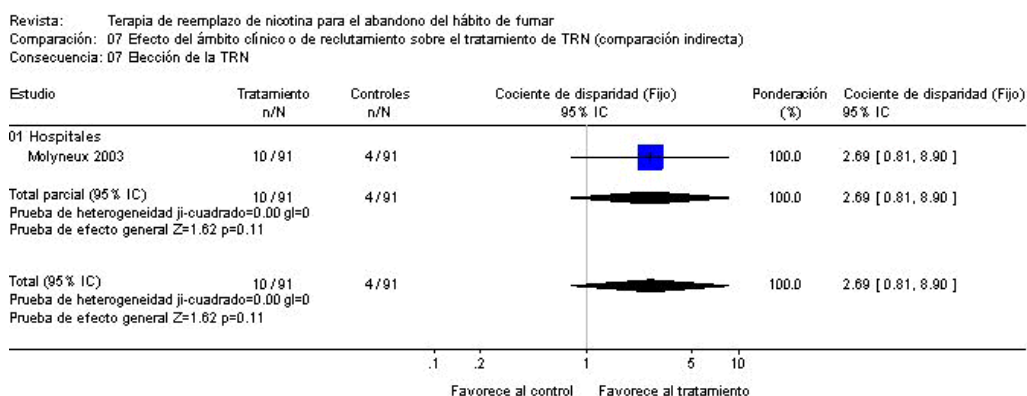


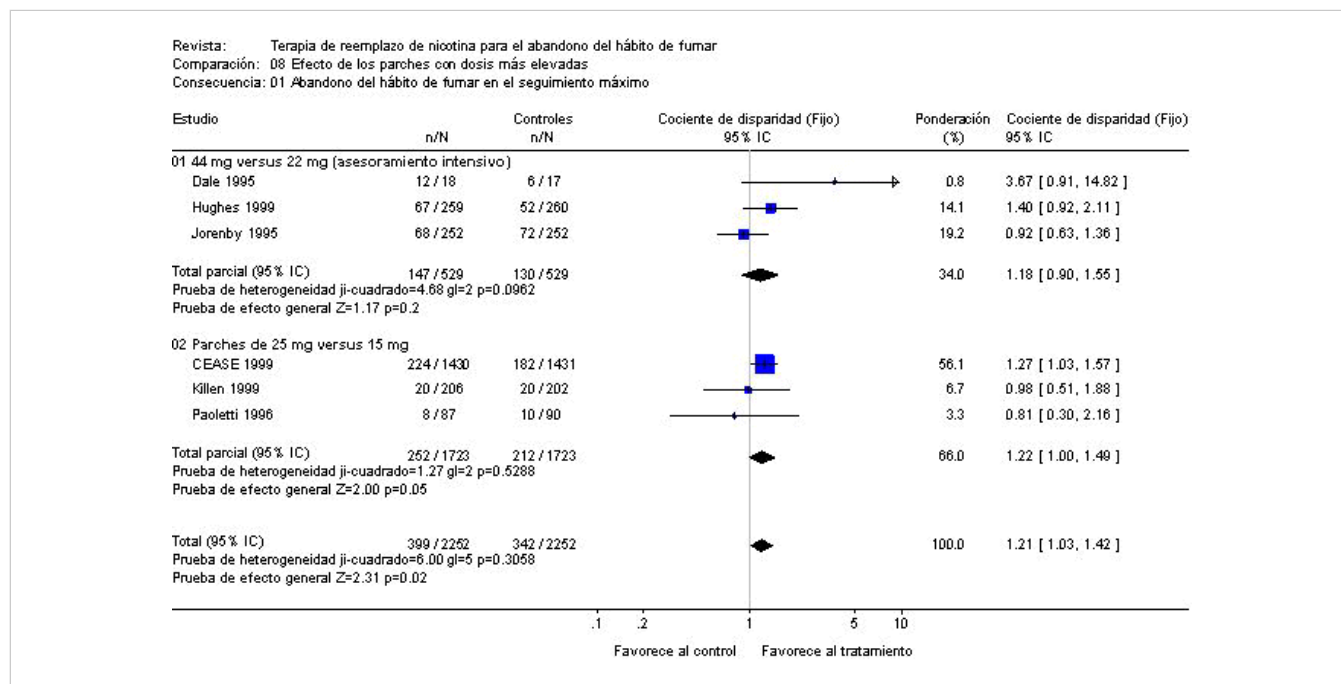
Fig. 08 Efecto de los parches con dosis más elevadas
08.01 Abandono del hábito de fumar en el seguimiento máximo


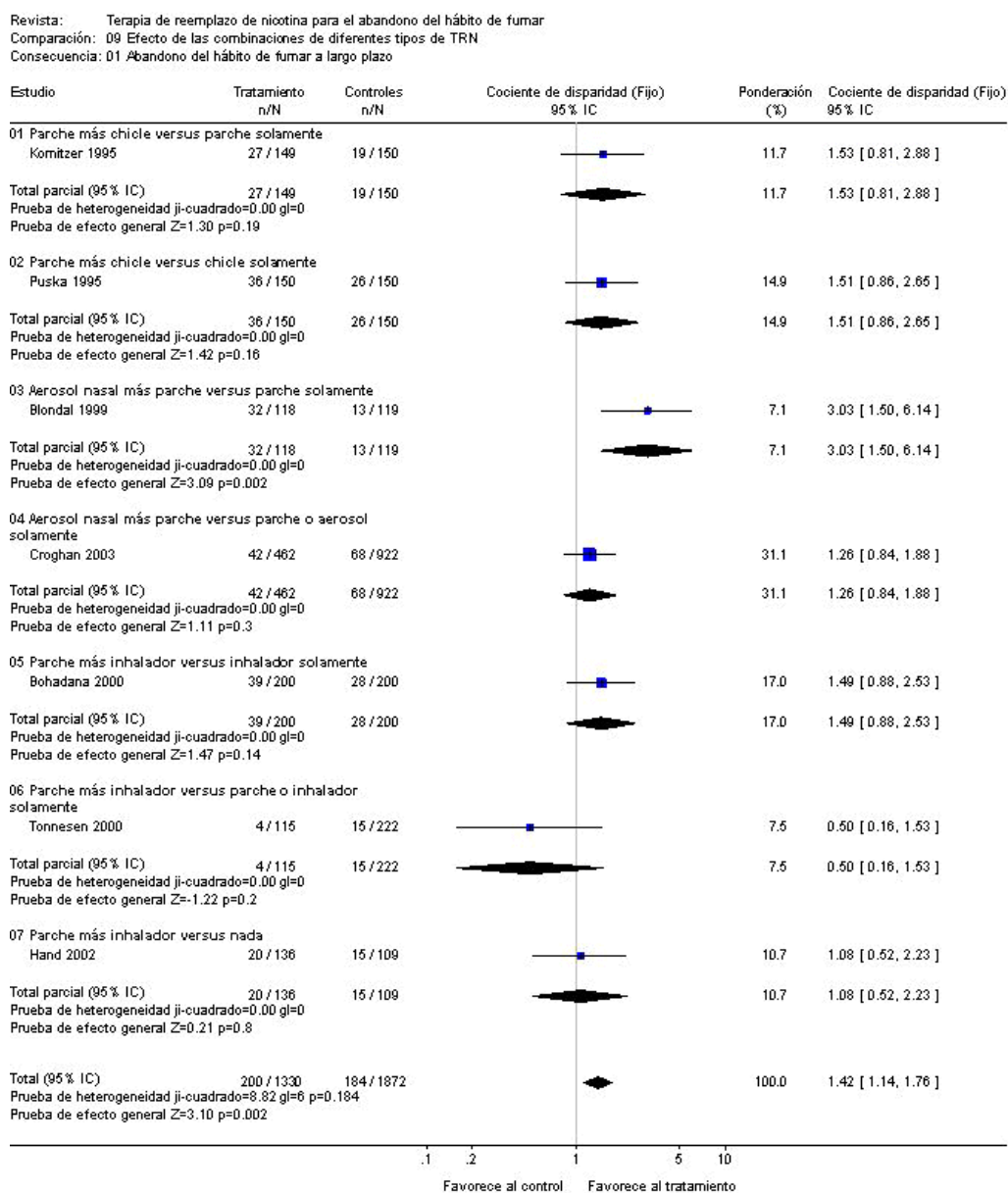
Fig. 09 Efecto de las combinaciones de diferentes tipos de TRN
09.01 Abandono del hábito de fumar a largo plazo


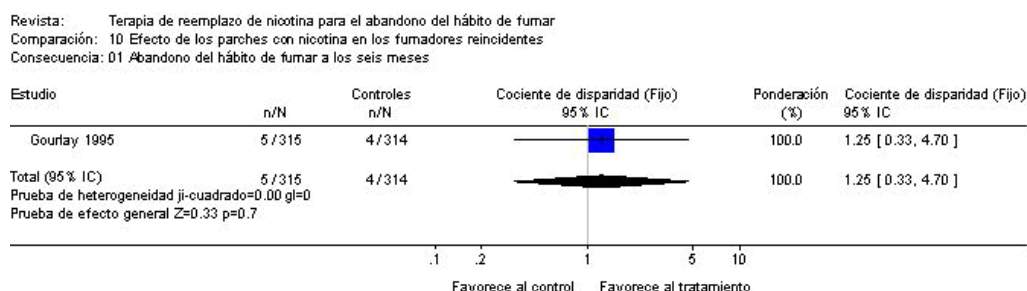
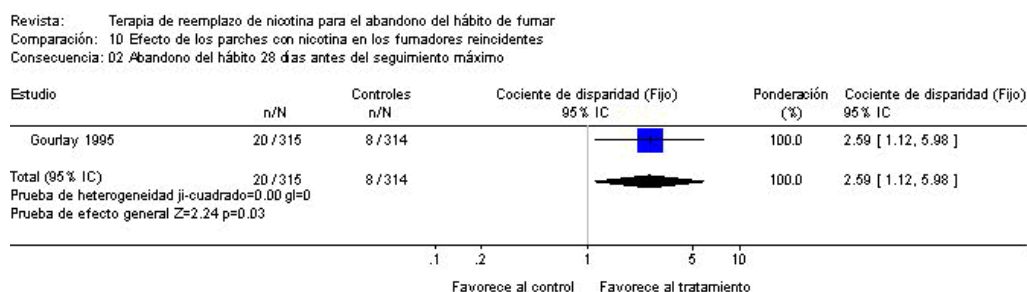
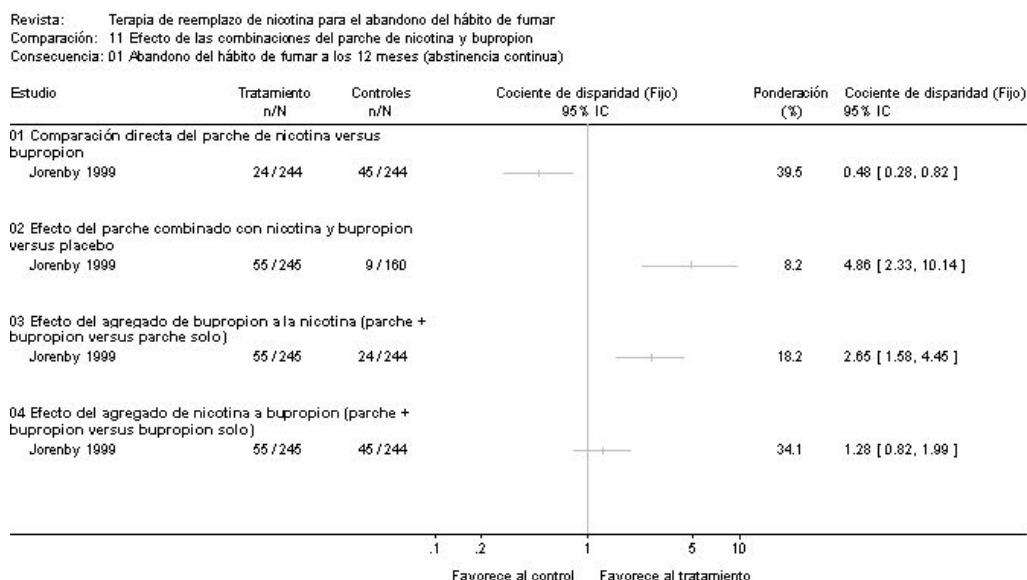
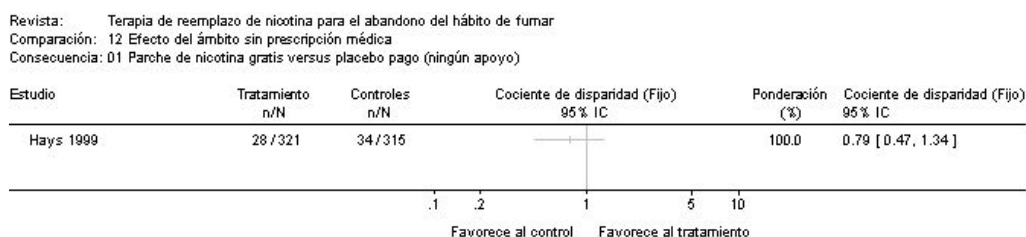
Fig. 10 Efecto de los parches con nicotina en los fumadores reincidentes
10.01 Abandono del hábito de fumar a los seis meses

10.02 Abandono del hábito 28 días antes del seguimiento máximo

Fig. 11 Efecto de las combinaciones del parche de nicotina y bupropion
11.01 Abandono del hábito de fumar a los 12 meses (abstinencia continua)


Fig. 12 Efecto del ámbito sin prescripción médica

12.01 Parche de nicotina gratis versus placebo de pago (sin apoyo)



12.02 Abandono del hábito de fumar mediante la TRN sin apoyo versus la prescripción médica de la TRN (TRN subvencionada)

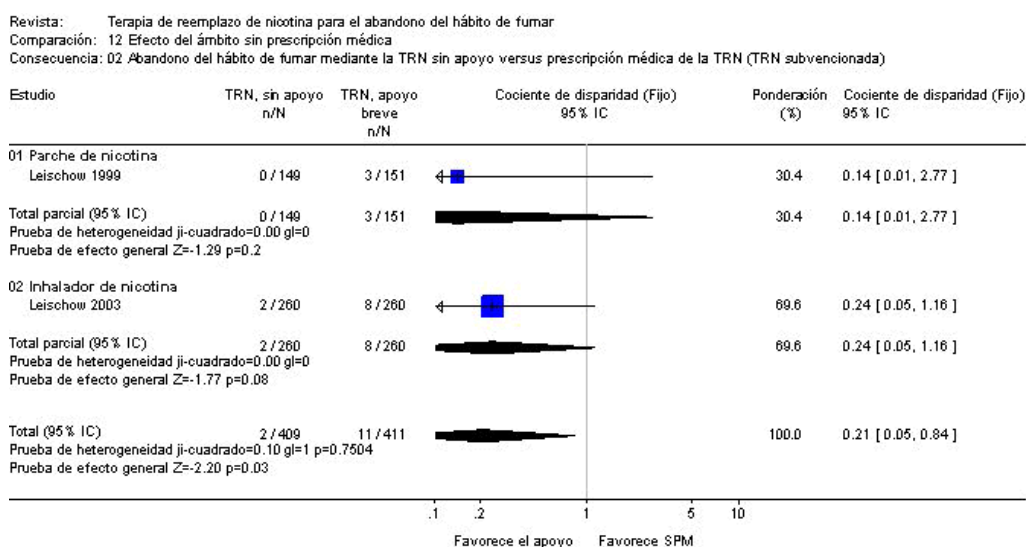


Fig. 13 Esquema de dosis fijas versus a voluntad de chicle

13.01 Abandono del hábito de fumar

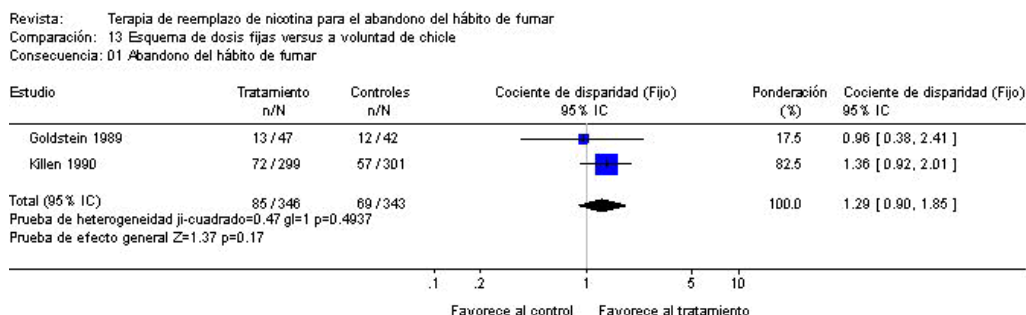


Fig. 14 Comparaciones directas entre los tipos de TRN

14.01 Abandono del hábito de fumar

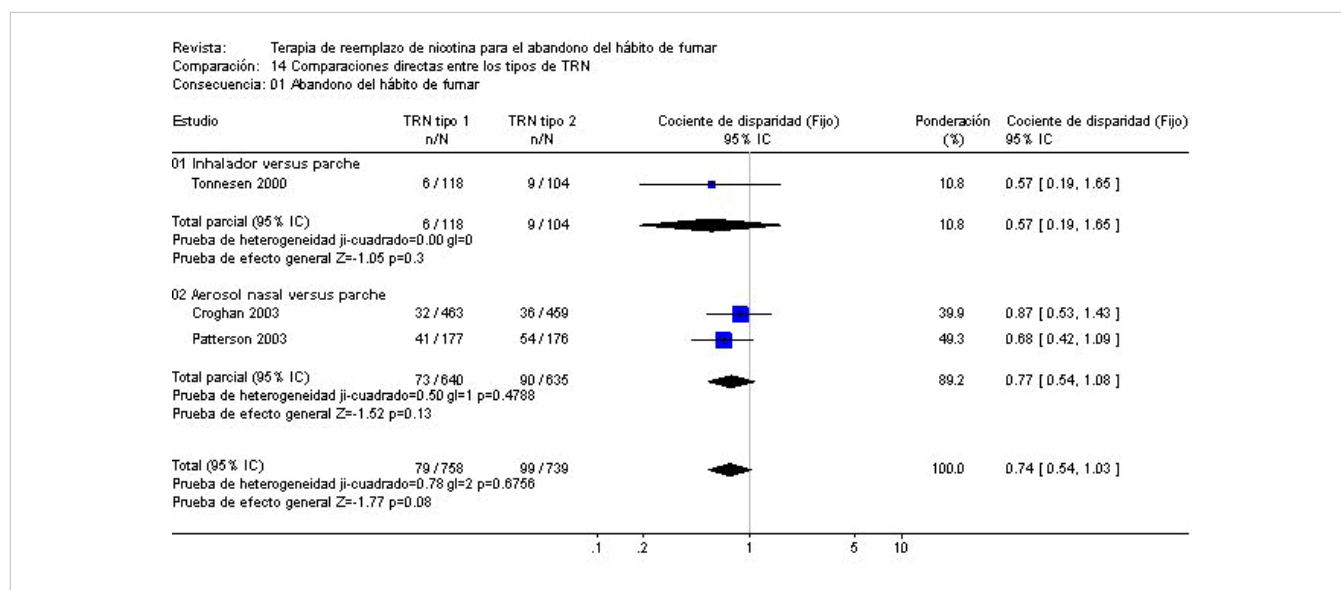


Fig. 15 Efecto del pretratamiento con el parche de nicotina

15.01 Abandono del hábito de fumar

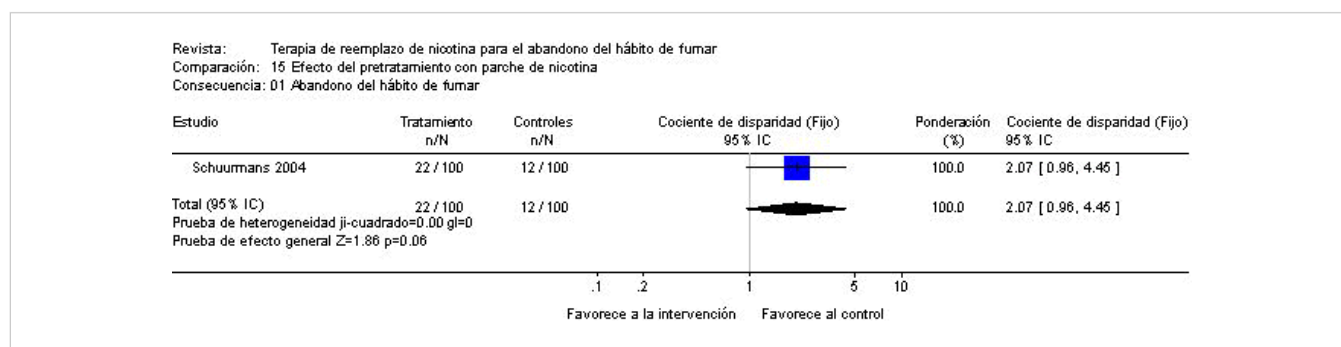
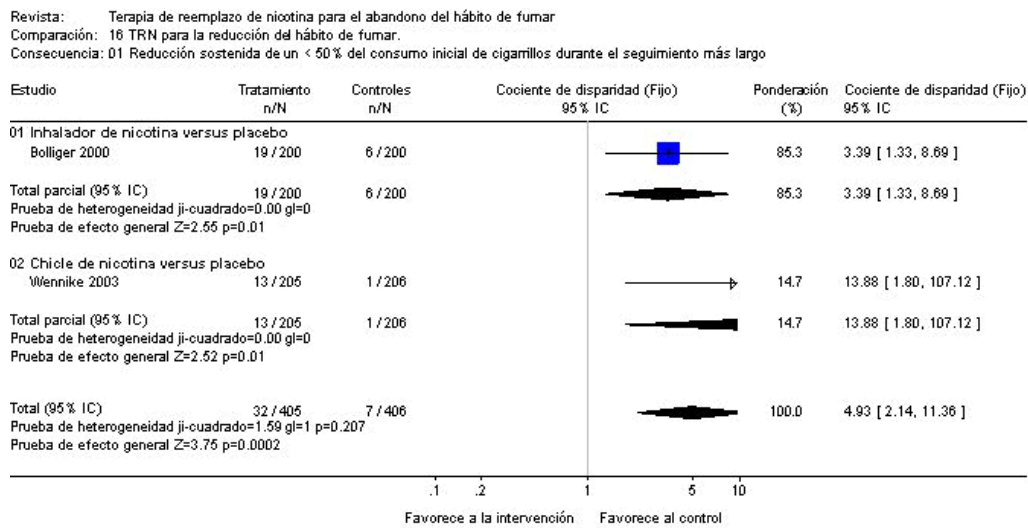
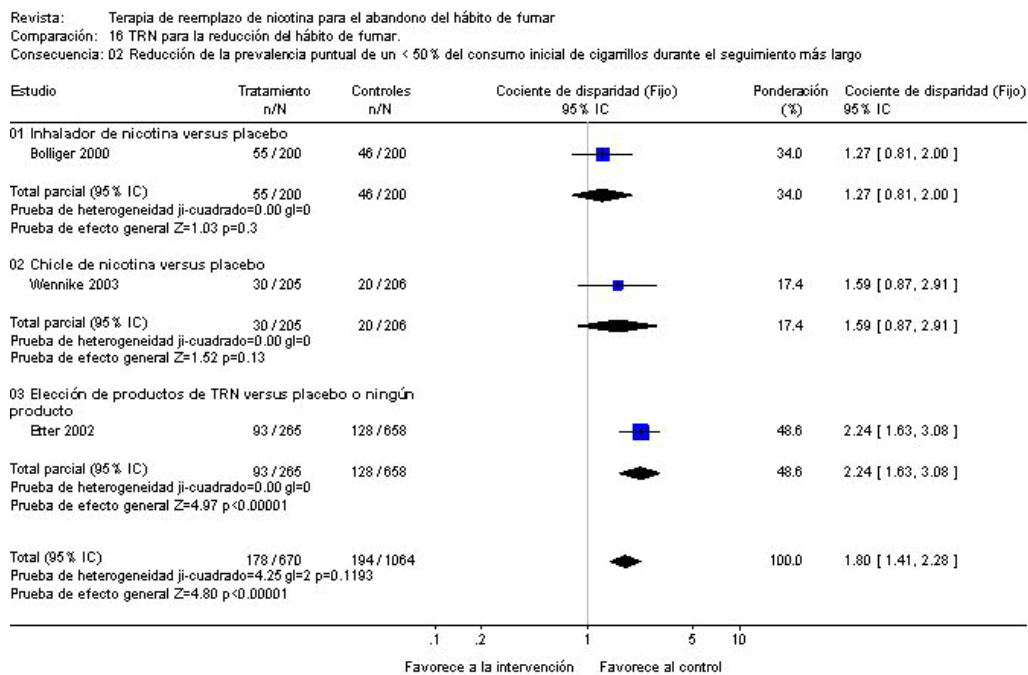


Fig. 16 TRN para la reducción del hábito de fumar.

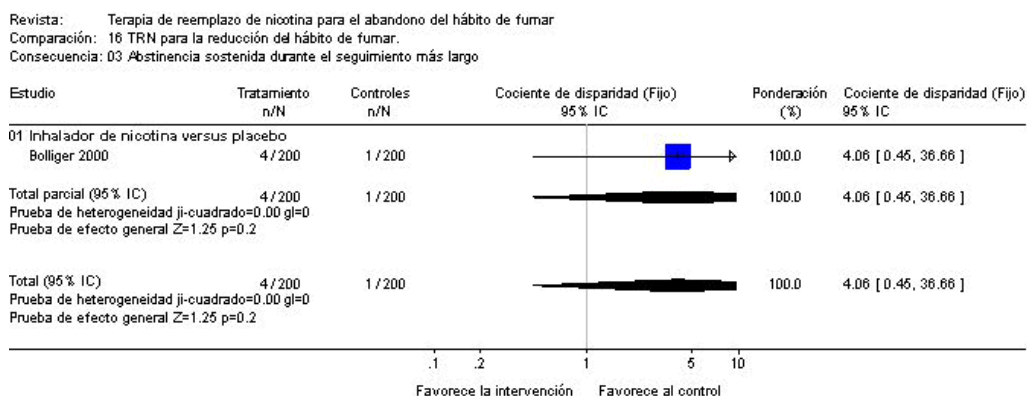
16.01 Reducción sostenida de un < 50% del consumo inicial de cigarrillos durante el seguimiento más largo



16.02 Reducción de la prevalencia puntual de un < 50% del consumo inicial de cigarrillos durante el seguimiento más largo



16.03 Abstinencia sostenida durante el seguimiento más largo



16.04 Abstinencia de prevalencia puntual durante el seguimiento más largo

