

UNA
REIMPRESIÓN
DE

JAMA[®]

The Journal of the American Medical Association

5 de julio 2006

**Vareniclina, un Agonista Parcial del Receptor $\alpha 4\beta 2$
Nicotínico de la Acetilcolina, vs. Bupropion de Liberación
Prolongada y Placebo para el Abandono del Tabaquismo**

David Gonzales, PhD
Stephen I. Rennard, MD
Mitchell Nides, PhD
Cheryl Oncken, MD
Salomon Azoulay, MD
Clare B. Billing, MS
Eric J. Watsky, MD
Jason Gong, MD
Kathryn E. Williams, PhD
Karen R. Reeves, MD
for the Varenicline Phase 3 Study
Group

JAMA
&
ARCHIVES
JOURNALS
American Medical Association

Vareniclina, un Agonista Parcial del Receptor $\alpha 4\beta 2$ Nicotínico de la Acetilcolina, vs. Bupropion de Liberación Prolongada y Placebo para el Abandono del Tabaquismo

Estudio Aleatorizado y Controlado

David Gonzales, PhD

Stephen I. Rennard, MD

Mitchell Nides, PhD

Cheryl Oncken, MD

Salomon Azoulay, MD

Clare B. Billing, MS

Eric J. Watsky, MD

Jason Gong, MD

Kathryn E. Williams, PhD

Karen R. Reeves, MD

for the Varenicline Phase 3 Study Group

AUNQUE CADA AÑO CASI EL 41% de los fumadores intenta dejar de fumar, la recurrencia es frecuente, y sólo el 10% alcanza y mantiene el estado de abstinencia.¹ Los efectos negativos de la abstinencia de nicotina explican, en parte, los bajos índices de éxito que se alcanzan.^{2,3} Los tratamientos farmacológicos aprobados para tratar la dependencia de la nicotina (tales como la terapia de reemplazo de nicotina y el bupropion) han tenido una eficacia importante, aunque moderada, con índices de abandono que, en general, duplicaron los del placebo.⁴ Por consiguiente, se necesitan tratamientos adicionales y más eficaces.

La evidencia reciente respalda el concepto de que el receptor $\alpha 4\beta 2$ nicotínico de la acetilcolina (nAChR) desempeña un papel fundamental en los efectos reforzadores de la nicotina, según mediciones del recambio de dopamina y su liberación en el núcleo *accumbens*.⁵⁻⁸ Se ha planteado la hipótesis de que los agonistas par-

See also pp 56, 64, and 94.

Contexto Los receptores $\alpha 4\beta 2$ nicotínicos de la acetilcolina (nAChRs) están vinculados con los efectos reforzadores de la nicotina y con el mantenimiento de la conducta tabáquica. La vareniclina, un nuevo agonista parcial de $\alpha 4\beta 2$ nAChR, puede ser beneficiosa para el abandono del tabaquismo.

Objetivo Evaluar la eficacia y la seguridad de vareniclina para el abandono del tabaquismo, en comparación con bupropion de liberación prolongada (bupropion LP) y con placebo.

Diseño, Entorno y Participantes Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble-ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y con tratamiento activo, realizado en 19 centros de los Estados Unidos entre el 19 de junio de 2003 y el 22 de abril de 2005. Participaron 1025 fumadores en buenas condiciones generales (≥ 10 cigarrillos/d), con menos de 3 meses de abstinencia tabáquica en el último año, de 18 a 75 años de edad, que fueron reclutados mediante anuncios en los medios.

Intervención Los participantes fueron aleatoriamente asignados, con una proporción 1:1:1, a recibir consejo médico breve y vareniclina titulada a 1 mg dos veces por día (n=352), bupropion LP titulado a 150 mg dos veces por día (n=329), o placebo (n=344), administrados por vía oral durante 12 semanas, con un seguimiento de 40 semanas sin medicación.

Criterios de valoración principales El criterio de valoración principal fue la tasa de abstinencia continua de tabaco durante 4 semanas, entre la semana 9 y la semana 12, confirmada por mediciones del monóxido de carbono exhalado. El criterio de valoración secundario fue la tasa de abstinencia continua de tabaco entre la semana 9 y la semana 24, y entre la semana 9 y la semana 52.

Resultados Entre la semana 9 y la semana 12, las tasas de abstinencia continua durante 4 semanas fueron 44.0% para vareniclina vs. 17.7% para placebo (odds ratio [OR], 3.85; intervalo de confianza [IC] 95%, 2.70-5.50; $P < .001$) y vs. 29.5% para bupropion LP (OR, 1.93; IC 95%, 1.40-2.68; $P < .001$). Bupropion LP también fue significativamente más eficaz que placebo (OR, 2.00; IC 95%, 1.38-2.89; $P < .001$). Entre la semana 9 y la semana 52, las tasas de abstinencia continua fueron 21.9% para vareniclina vs. 8.4% para placebo (OR, 3.09; IC 95%, 1.95-4.91; $P < .001$) y vs. 16.1% para bupropion LP (OR, 1.46; IC 95%, 0.99-2.17; $P = .057$). La vareniclina redujo el *craving* (deseo intenso de fumar) y los síntomas de abstinencia, y en el caso de los pacientes que fumaron mientras recibían la droga del estudio, redujo la satisfacción asociada con el fumar. No se observaron diferencias entre sexos en relación con la eficacia de vareniclina. La vareniclina fue segura y por lo general bien tolerada, y las tasas de discontinuación de la droga del estudio fueron similares a las que se observaron con placebo. Los eventos adversos más frecuentes entre los participantes que recibieron tratamiento con droga activa fueron: náuseas (98 participantes que recibieron vareniclina [28.1%]) e insomnio (72 participantes del grupo tratado con bupropion LP [21.9%]).

Conclusión La vareniclina fue significativamente más eficaz que el placebo para el abandono del tabaquismo en todos los tiempos, y significativamente más eficaz que bupropion LP al finalizar las 12 semanas de tratamiento farmacológico, y a las 24 semanas.

Número de Registro en clinicaltrials.gov: NCT00141206

JAMA. 2006;296:47-55

www.jama.com

Author Affiliations and Members of the Varenicline Phase 3 Study Group are listed at the end of this article.
Corresponding Author: David Gonzales, PhD, Smoking

Cessation Center, Department of Medicine, Oregon Health & Science University, 3181 SWSamJackson Park Rd, CR 115, Portland, OR 97239 (gonzales@ohsu.edu).

ciales $\alpha 4\beta 2$ podrían ser un complemento más eficaces para el abandono del tabaquismo que los tratamientos actualmente disponibles. En este nAChR, los agonistas parciales podrían estimular la liberación de dopamina en cantidades suficientes para reducir el *craving* y los síntomas de abstinencia, y al mismo tiempo, actuar como antagonistas parciales, al bloquear la unión y los consiguientes efectos reforzadores de la nicotina. Las propiedades de agonista parcial $\alpha 4\beta 2$ informadas para la citisina, un alcaloide vegetal, proporcionaron un punto de partida estructural para el desarrollo de vareniclina, un agonista parcial $\alpha 4\beta 2$ no-nicotínico con alta afinidad,⁹⁻¹¹ desarrollado específicamente para el abandono del tabaquismo. En estudios con animales, el efecto agonista de la vareniclina sobre la liberación de dopamina fue del 35% al 60% de la máxima respuesta nicotínica.¹¹

El presente estudio de fase 3 evaluó la eficacia de vareniclina en comparación con placebo y con bupropion de liberación prolongada (bupropion LP) en fumadores adultos generalmente sanos. Se realizaron dos estudios de diseño idéntico en diferentes centros. Informamos aquí los resultados de uno de estos estudios. Los resultados del otro estudio se informan por separado en otro artículo de esta edición de JAMA.¹²

MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio fue un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble-ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y con tratamiento activo, con una fase de tratamiento de 12 semanas y un seguimiento ciego posterior al estudio, hasta la semana 52. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y con las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, en 19 centros de los Estados Unidos, entre el 19 de junio de 2003 y el 22 de abril de 2005. La junta de revisión institucional de cada centro de investigación aprobó el protocolo del estudio, y todos los participantes otorgaron su consentimiento informado escrito antes de comenzar con los procedimientos.

Población de estudio

Los participantes fueron reclutados mediante anuncios en los medios. Para ser reclutables,

debían tener entre 18 y 75 años de edad, fumar 10 o más cigarrillos por día, haber tenido menos de 3 meses de abstinencia durante el último año, y estar motivados para dejar de fumar. Los criterios de exclusión fueron: cualquier enfermedad grave o inestable en los últimos 6 meses; riesgo de convulsiones; diabetes mellitus que requiriera insulina o hipoglucemiantes orales; insuficiencia renal o hepática; enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los últimos 6 meses; hipertensión no controlada; enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa; antecedentes de cáncer (excepto carcinoma basocelular o carcinoma epidermoide cutáneo tratados); y antecedentes de reacciones alérgicas clínicamente significativas. Otros criterios de exclusión fueron: trastorno depresivo mayor dentro del último año que hubiese requerido tratamiento; antecedentes de trastorno de pánico, psicosis, trastorno bipolar o trastornos de la alimentación; abuso/dependencia de drogas o alcohol dentro del último año; uso de tabaco aparte de cigarrillos; uso de terapia de reemplazo de nicotina, clonidina o nortriptilina durante el mes anterior al reclutamiento; e índice de masa corporal (calculado como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) menor de 15 o mayor de 38, o un peso de menos de 45.5 kg.

Dado que la eficacia de bupropion en las personas que han estado expuestas previamente a la droga está reducida en comparación con los pacientes que no han recibido bupropion,¹³ participantes que habían tenido alguna exposición previa fueron excluidos. Las personas que habían estado expuestas anteriormente a la vareniclina también fueron excluidas. Las mujeres en edad fértil fueron reclutables, a condición de que no estuvieran embarazadas ni amamantando, y de que utilizaran un método anticonceptivo eficaz (anticonceptivos orales, inyectables o implantables; dispositivo intrauterino, o métodos de barrera con espermicida).

Intervenciones

Mediante una secuencia de aleatorización predefinida, central, generada por computadora y estratificada por centro, los participantes fueron asignados, con una proporción 1:1:1, a recibir vareniclina, bupropion LP o placebo, utilizando un tamaño de bloque de 6. Los participantes fueron aleatoriamente asignados a recibir las drogas acti-

vas o el placebo equivalente, administrados oralmente durante 12 semanas. Las drogas activas fueron tituladas de la siguiente manera: vareniclina 0.5 mg/d entre los días 1 a 3, 0.5 mg dos veces por día entre los días 4 a 7, y luego 1 mg dos veces por día hasta la semana 12; bupropion LP 150 mg/d entre los días 1 a 3, y luego 150 mg dos veces por día hasta la semana 12. Los tratamientos fueron asignados en forma ciega tanto para los participantes como para los investigadores con respecto a la asignación a los tratamientos. No se animó a los participantes a que conjeturaran su asignación al tratamiento, y se les recomendó que comieran antes de la dosificación y que tomaran las dosis con un intervalo de 8 horas como mínimo.

En la visita basal (aleatorización), a cada participante se le distribuyó la droga en estudio, se le entregó "*Limpiando el aire: Deje de fumar hoy mismo*",¹⁴ un manual de autoayuda para dejar de fumar, como guía para el proceso de abandono, y se le indicó que tomara la primera dosis al día siguiente. Como fecha de abandono clave, se estableció el día 8 (visita de la semana 1). Tres días después de esta fecha, se realizó una visita telefónica. No se les aconsejó ni se les desaconsejó a los participantes que intentaran abandonar antes de la fecha clave. Durante la fase de tratamiento de 12 semanas, los participantes concurren semanalmente a las visitas clínicas, para evaluar el estado de tabaquismo, la adhesión a la medicación y la seguridad. Se proporcionó consejo médico breve (≤ 10 -minutos), estandarizado, individual, con el fin de ayudar a solucionar problemas y desarrollar habilidades para prevenir la recurrencia, siguiendo las recomendaciones de las Guías Clínicas Prácticas del Servicio de Salud Pública.¹⁵ Los participantes que discontinuaron prematuramente la droga del estudio fueron animados a permanecer en el estudio, concurrir a las restantes visitas y completar todas las evaluaciones.

Los participantes que completaron el período de tratamiento de 12 semanas continuaron en una fase de seguimiento post-tratamiento, sin medicación, entre la semana 13 y la semana 52. Las visitas se programaron para las semanas 13, 24, 36, 44 y 52, con visitas telefónicas en las semanas 16, 20, 28, 32, 40 y 48. En estas visitas se evaluó el uso de productos de tabaco o de medicamentos para el abandono del tabaquismo desde la visita anterior, y se proporcionó consejo médico breve.

Selección

La selección incluyó una historia clínica, la autoidentificación de la raza (blanca, negra, asiática u otras), un examen médico breve, un electrocardiograma y la medición de los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca en reposo y peso). Los análisis de laboratorio incluyeron recuento de glóbulos completo, química sanguínea y análisis de orina (con tiras reactivas). Se obtuvo una historia de tabaquismo y se administró el test de Fagerström para la Dependencia de la Nicotina.¹⁶

Post-aleatorización

Los signos vitales se midieron en cada visita clínica. Los electrocardiogramas, los análisis de química sanguínea y los análisis de orina se repitieron a las 2 semanas y a las 12 semanas, o en el momento de la discontinuación prematura. Se realizó un examen físico a las 12 semanas o en el momento de la discontinuación prematura.

Estado de tabaquismo

En el período basal, y en cada visita, se recolectó la abstinencia autoinformada y se realizó una medición del monóxido de carbono exhalado de menos de 10 partes por millón (ppm), un criterio estándar para evaluar el estado de abstinencia que se utiliza en ensayos de abandono del tabaquismo.^{13,17} En las visitas clínicas y en las visitas telefónicas se administró un inventario de uso de nicotina, a fin de evaluar la abstinencia autoinformada (incluso una pitada) u otro uso de productos de nicotina o de tabaco desde el contacto anterior, así como durante los 7 días previos.

Criterios de valoración del estudio

El criterio de valoración principal fue la tasa de abstinencia continua de tabaco durante 4 semanas, entre la semana 9 y la semana 12, confirmada por mediciones del monóxido de carbono exhalado, y definida como la proporción de participantes que informaron abstinencia (ni siquiera una pitada) y ningún uso de productos que contuvieran nicotina, confirmado mediante una medición del monóxido de carbono exhalado de 10 partes por millón (ppm) o menor. El criterio de valoración de las últimas 4 semanas de tratamiento se basó en el precedente utilizado en ensayos anteriores de abandono del tabaquismo.^{13,18}

Los 2 criterios de valoración secundarios

fueron las tasas de abstinencia continua entre la semana 9 y la semana 24, y entre la semana 9 y la semana 52. Estas tasas se definieron como la proporción de participantes que cumplieron con los criterios de abstinencia entre la semana 9 y la semana 12, y que en las visitas clínicas o telefónicas informaron abstinencia y ningún uso de productos de tabaco hasta la semana 24, y por separado hasta la semana 52, confirmado mediante una medición del monóxido de carbono exhalado de 10 partes por millón (ppm) o menor en las visitas clínicas solamente.

Otros criterios de valoración secundarios fueron la prevalencia puntual de abstinencia durante 7 días, a las 12, 24 y 52 semanas. La prevalencia puntual de abstinencia durante 7 días se definió como la proporción de participantes que cumplieron con los criterios de abstinencia durante los 7 días anteriores a cada visita (verificado mediante la medición del monóxido de carbono exhalado en las visitas clínicas). El cambio promedio en el peso corporal desde el período basal hasta la semana 12 se resumió para todos los participantes que completaron el período de tratamiento, y por separado para los que se abstuvieron entre la semana 9 y la semana 12.

Mediciones del *craving*, los síntomas de abstinencia y los efectos reforzadores del consumo de tabaco

Se utilizaron tres instrumentos para evaluar los resultados relacionados con el *craving*, los síntomas de abstinencia y los efectos reforzadores del consumo de tabaco. La escala *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale* (MNWS)^{19,20} se administró en el período basal y en las semanas 1 a 7, 12 y 13. La MNWS evalúa *craving*, ánimo depresivo, irritabilidad, ansiedad, dificultad para concentrarse, inquietud, incremento del apetito y sueño. El cuestionario *Brief Questionnaire of Smoking Urges* (QSU-brief)^{21,22} se administró en el período basal, en las semanas 1 a 7 y en la semana 12, para evaluar el *craving* relacionado con el deseo de fumar y las expectativas de efectos positivos. El cuestionario *Modified Cigarette Evaluation Questionnaire* (mCEQ), utilizado para evaluar los efectos reforzadores del consumo de tabaco,²³⁻²⁵ fue autoadministrado por todos los participantes en el período basal, diariamente durante la primera semana de tratamiento (antes de la fecha planificada de abandono), y luego en

las visitas de las semanas 1 a 7, solamente por aquellos que habían fumado desde la última vez que completaron el cuestionario.

Eventos adversos

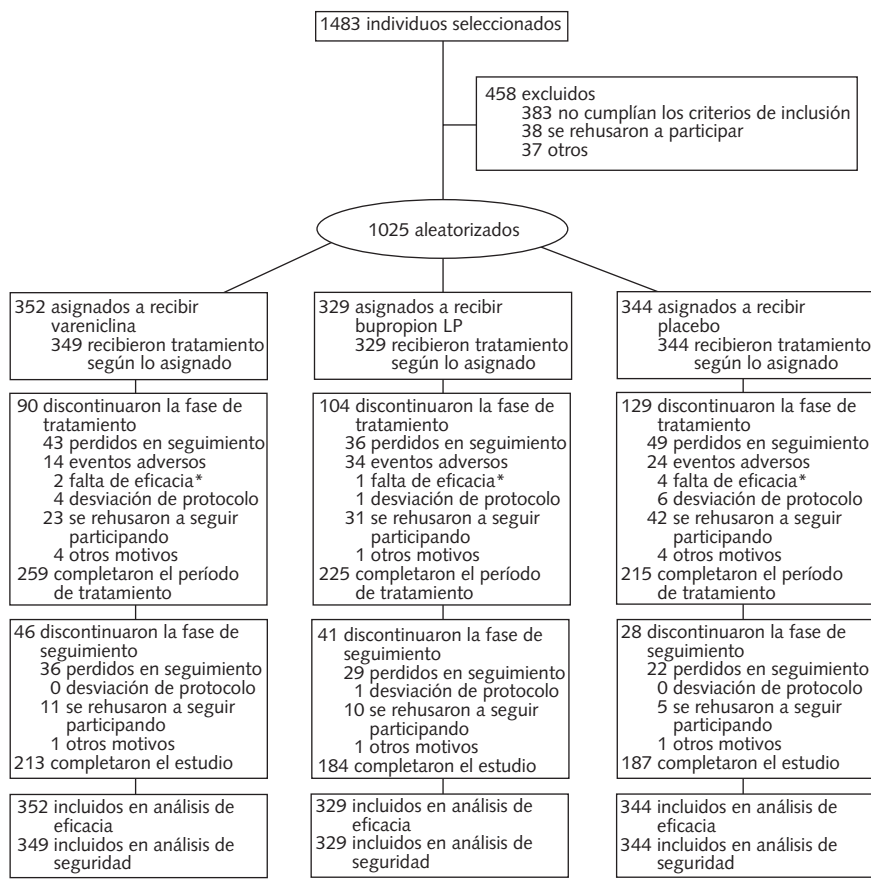
Todos los eventos adversos, observados o autoinformados, se documentaron en formularios de registro clínico y se siguieron hasta su resolución o hasta el fin del estudio. Los eventos adversos observados a cualquier dosis que derivaran en la muerte del participante, que amenazaran la vida, requirieran hospitalización o prolongaran la hospitalización existente, produjeran una discapacidad o incapacidad persistente o significativa, o resultaran en una anomalía congénita o un defecto de nacimiento, se clasificaron como eventos adversos graves, se documentaron en formularios de registro clínico y se comunicaron al patrocinante.

Análisis estadístico

Se informaron datos de eficacia y comparaciones por intención de tratar para todos los pacientes aleatorizados. Se estimó que un tamaño de muestra de 335 participantes por grupo brindaría una potencia de 90% para una prueba χ^2 de dos colas con $\alpha=.05$ para la comparación entre vareniclina y bupropion LP en cuanto a la tasa de abstinencia continua durante 4 semanas, en base a una razón de probabilidades (OR) de 1.72 vs. una tasa de respuesta a bupropion LP de 28.6%.²⁶

Los participantes que omitieron visitas se consideraron abstinentes en caso de que en la siguiente visita no omitida informaran abstinencia y ningún uso de productos que contuvieran nicotina o tabaco desde la visita anterior del estudio. Aquellos a los que les faltó un valor de monóxido de carbono pero que cumplieron con todos los otros criterios de abstinencia se consideraron no fumadores antes de la semana 52. En la semana 52, sólo aquellos que concurrieron a la visita y que cumplieron con todos los criterios se consideraron abstinentes. Los pacientes que se retiraron prematuramente del estudio se consideraron fumadores.

Los valores de prevalencia puntual de abstinencia durante 7 días fueron evaluados independientemente en cada visita clínica o telefónica. Los participantes que hubieran omitido visitas se consideraron fumadores para ese período de 7

Figura 1. Disposición de los participantes

*Se consideró falta de eficacia si la razón principal para la discontinuación fue un reporte del paciente de que el tratamiento asignado (ciego vareniclina, bupropion liberación sostenida [bupropion LP] o placebo) no era efectivo para ellos.

Tabla 1. Características basales de los participantes

Características	Vareniclina (n=352)	Bupropion LP (n=329)	Placebo (n=344)
Edad, media (DE), años	42.5 (11.1)	42.0 (11.7)	42.6 (11.8)
Hombres, N° (%)	176 (50.0)	192 (58.4)	186 (54.1)
Raza, N° (%)			
Blanca	280 (79.5)	264 (80.2)	262 (76.2)
Negra	36 (10.2)	28 (8.5)	49 (14.2)
Asiática	4 (1.1)	5 (1.5)	9 (2.6)
Otra	32 (9.1)	32 (9.7)	24 (7.0)
N° de años de fumador, media (DE)	24.3 (11.5)	24.1 (11.5)	24.7 (12.1)
N° de cigarrillos/d en el pasado mes, media (DE)	21.1 (9.47)	21.0 (8.52)	21.5 (9.51)
Puntaje Fagerström, media (DE)*	5.18 (2.16)	5.19 (2.08)	5.38 (1.99)
≥1 intento previo de abandono, N° (%)	297 (84.4)	284 (86.3)	288 (83.7)
Utilizando terapia de reemplazo de nicotina	170 (48.3)	151 (45.9)	151 (43.9)

Abreviaturas: Bupropion LP: Bupropion liberación sostenida

*Rango, 0 a 10. Puntajes más altos indican mayor dependencia

días. Los valores de monóxido de carbono faltantes se trataron como se detalló anteriormente.

Las tasas de abstinencia continua entre la semana 9 y la semana 12 (confirmada por la medición del monóxido de carbono) y entre la semana 9 y la semana 52 (confirmada por la medición del monóxido de carbono en las visitas clínicas) se analizaron según la aleatorización, utilizando un modelo de regresión logística que incluyó tratamiento y centro, y las pruebas se llevaron a cabo utilizando el test de razón de verosimilitud X^2 . En estos análisis se utilizó un procedimiento de pasos hacia abajo (*step-down*), para preservar la tasa de error por familia de $\alpha=.05$ para las 2 comparaciones de vareniclina. La jerarquía de las comparaciones fue vareniclina vs. placebo, seguida de vareniclina vs. bupropion LP. Todas las pruebas de significación fueron de 2 colas, utilizando un nivel de significación global de $\alpha=.05$. Odds ratio y los intervalos de confianza (ICs) del 95% presentados son estimaciones obtenidas del modelo de regresión logística informado para cada comparación entre tratamientos. Las comparaciones entre tratamientos para la prevalencia puntual de abstinencia durante 7 días se realizaron en las semanas 12, 24 y 52, utilizando el modelo de regresión logística. Los datos de laboratorio y otros datos de seguridad fueron sometidos a revisión clínica, y se resumieron por frecuencias de eventos y por promedio de cambio desde el período basal.

Los resultados de cada subescala de la escala MNWS y de los cuestionarios QSU-brief y mCEQ se analizaron como variables continuas en base a los datos recogidos en cada visita semanal del estudio hasta las 7 primeras semanas de tratamiento. El análisis se basó en un modelo de mediciones repetidas, con tratamiento, medición basal, centro, visita, e interacción tratamiento x visita como los factores. Las estimaciones del efecto promedio y los valores *P* se obtuvieron comparando el promedio de la semana 1 hasta la semana 7. Para todos los análisis, se utilizó SAS versión 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

RESULTADOS

Disposición de los participantes

De 1483 participantes evaluados en la selección, 1025 fueron elegibles, aleatoriamente asignados a recibir tratamiento, e incluidos en el análisis (FIGURA 1). Las tasas de completación de las 52 semanas del estudio fueron 60.5% (213/352)

para vareniclina, 56% (184/329) para bupropion LP, y 54% (187/344) para placebo. La mayoría de las discontinuaciones del estudio se produjeron durante la fase de tratamiento farmacológico. La razón más frecuente por la cual se discontinuó tanto el tratamiento como el seguimiento sin medicación fue la pérdida del seguimiento. La adhesión al medicamento fue similar en todos los grupos de tratamiento, con una mediana de duración del tratamiento de 84 días en cada uno de los 3 grupos.

Las características basales y demográficas fueron similares en todos los grupos de tratamiento (TABLA 1). Globalmente, el 54% de los participantes eran hombres, y el 79% eran blancos. En promedio, los participantes tenían 42 años de edad, fumaban 21 cigarrillos por día, y habían fumado durante 24 años. Más del 80% había tenido por lo menos 1 intento previo de abandono del hábito, y el 46% había recibido anteriormente terapia de reemplazo de nicotina.

Abstinencia continua

La tasa de abstinencia continua de tabaco entre la semana 9 y la semana 12, confirmada por mediciones del monóxido de carbono, fue superior para vareniclina (44.0%) vs. placebo (17.7%) (OR, 3.85; IC 95%, 2.70-5.50; $P<.001$) y vs. bupropion LP (29.5%) (OR, 1.93; IC 95%, 1.40-2.68; $P<.001$) (FIGURA 2). Bupropion LP también fue superior al placebo (OR, 2.00; IC 95%, 1.38-2.89; $P<.001$). La tasa de abstinencia continua de tabaco entre la semana 9 y la semana 24 fue superior para vareniclina (29.5%) vs. placebo (10.5%) (OR, 3.68; IC 95%, 2.42-5.60; $P<.001$) y vs. bupropion LP (20.7%) (OR, 1.63; IC 95%, 1.14-2.33; $P=.007$). La tasa de abstinencia continua de tabaco entre la semana 9 y la semana 52 fue significativamente mayor para la vareniclina (21.9%) que para el placebo (8.4%) (OR, 3.09; IC 95%, 1.95-4.91; $P<.001$), pero no fue significativa en comparación con bupropion LP (16.1%) (OR, 1.46; IC 95%, 0.99-2.17; $P=.057$) (FIGURA 2).

Prevalencia puntual de abstinencia

Las tasas de prevalencia puntual de abstinencia durante 7 días fueron significativamente más altas para vareniclina, en comparación con placebo, en las semanas 12, 24 y 52 ($P<.001$ en

cada evaluación), y significativamente más altas para vareniclina en comparación con bupropion LP en la semana 12 ($P<.001$) y en la semana 24 ($P=.01$) (FIGURA 3).

Comparaciones según sexos y características basales

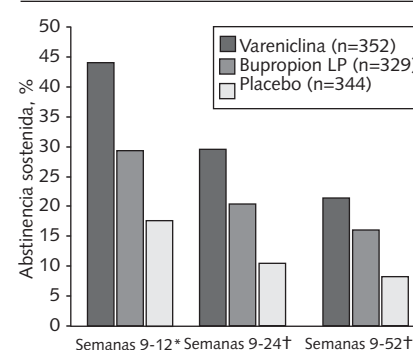
La eficacia de vareniclina en cuanto al abandono del tabaquismo, determinada en base a la tasa de abstinencia continua entre la semana 9 y la semana 12, fue del 42.9% para los hombres y del 46% para las mujeres, y no hubo diferencias entre ellos en comparación con placebo (hombres: OR, 3.75; IC 95%, 2.30-6.11; $P<.001$; y mujeres: OR, 3.63; IC 95%, 2.21-5.97; $P<.001$). Análogamente, los análisis de otras características basales por interacción con el grupo de tratamiento no demostraron diferencias significativas.

Efectos sobre el craving, los síntomas de abstinencia y la satisfacción asociada con el fumar

En la TABLA 2 se informan los efectos de vareniclina y bupropion LP vs. placebo sobre el craving y los síntomas de abstinencia, medidos mediante la escala MNWS y el cuestionario QSU-brief. Según la medición de la escala MNWS, tanto vareniclina como bupropion LP redujeron significativamente la urgencia por fumar y el afecto negativo, en comparación con placebo ($P<.001$). El tamaño del efecto de

la diferencia con respecto al placebo para vareniclina fue alrededor del doble que para bupropion LP en la urgencia por fumar, y similar a bupropion LP en el efecto negativo. Vareniclina redujo significativamente el desasosiego ($P=.01$), pero el tamaño del efecto fue pequeño.²⁷ El aumento del apetito fue significativamente mayor con vareniclina que con placebo ($P=.04$), pero el tamaño del efecto también fue pequeño. Bupropion LP no afectó

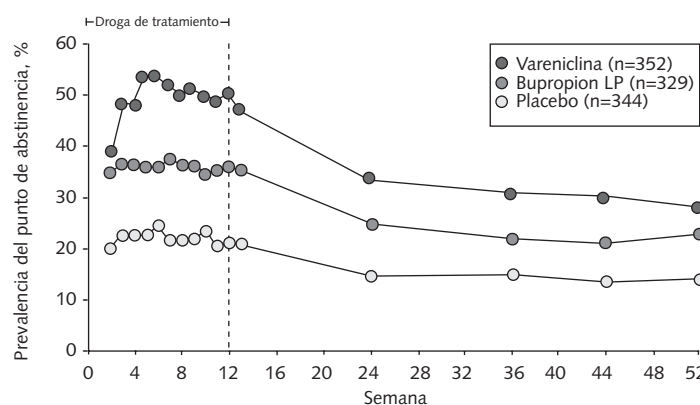
Figura 2. Tasas de abandono sostenido



Los valores de n son denominadores utilizados para los 3 periodos. $P<.001$ para las 3 comparaciones, excepto vareniclina vs. bupropion liberación sostenida (bupropion LP) en las semanas 9 a 24 ($P=0.007$), vareniclina vs. bupropion LP en las semanas 9 a 52 ($P=0.057$), y bupropion LP vs. placebo en las semanas 9 a 52 ($P=0.001$). *Abstinencia confirmada por la medición de monóxido de carbono exhalado.

†Visitas clínicas y telefónicas: abstinencia confirmada por la medición de monóxido de carbono exhalado en las visitas clínicas.

Figura 3. Prevalencia del punto de abstinencia de siete días



Los valores de n son denominadores utilizados para todos los puntos de tiempo. La tasa de prevalencia del punto de abstinencia a la semana 12 fue de 50.3% para el grupo vareniclina vs. 21.2% para el grupo placebo ($P<.001$) y 35.9% para el grupo bupropion liberación sostenida (bupropion LP) ($P<.001$). A la semana 24, el 33.5% del grupo vareniclina era abstinentes vs. 14.5% del grupo placebo ($P<.001$) y 24.9% para el grupo bupropion LP ($P=.01$). A la semana 52, el 28.1% del grupo vareniclina era abstinentes vs. 14% del grupo placebo ($P<.001$) y 22.8% del grupo bupropion LP ($P=0.13$).

la inquietud ni el apetito, pero aumentó significativamente el insomnio, comparado con placebo ($P=.048$).

Los resultados del cuestionario QSU-brief demuestran que, en comparación con placebo, la puntuación total del *craving* fue significativamente menor tanto para vareniclina ($P<.001$) como para bupropion LP ($P=.001$). El tamaño del efecto para vareniclina fue moderado en comparación con placebo, pero cerca del doble que el de bupropion LP.

Las puntuaciones del cuestionario mCEQ indican que, en comparación con placebo, vareniclina redujo significativamente la satisfacción asociada con el fumar ($P<.001$), la recompensa psicológica ($P<.001$), el disfrute de las sensaciones del tracto respiratorio ($P<.001$) y el alivio del *craving* ($P<.001$), con tamaños de efecto moderados. Bupropion LP también redujo significativamente la recompensa psicológica en comparación con placebo ($P=.004$), con un tamaño de efecto de alrededor de la mitad que el de vareniclina (TABLA 3).

Peso

Debido a que el abandono del tabaquismo está relacionado con el aumento de peso, el efecto de la droga asignada sobre el cambio en el peso se analizó por separado para los participantes que completaron el periodo de tratamiento y mantuvieron la abstinencia entre la semana 9 y la semana 12. En el caso de estos participantes, el aumento de peso promedio (SD) en kilogramos desde el periodo basal hasta la semana 12 fue de 2.37 (2.76) para vareniclina, 2.12 (1.80) para bupropion LP y 2.92 (3.94) para placebo.

Seguridad y tolerabilidad

De los 1025 participantes, 1022 tomaron por lo menos 1 dosis de la droga en estudio, y fueron incluidos en el análisis de seguridad. La vareniclina fue segura y generalmente bien tolerada. Los eventos adversos surgidos durante del tratamiento incluyeron los que ocurrieron hasta 7 días después de finalizar el tratamiento y se informaron por lo menos

en 5% de los participantes que tomaron vareniclina y con mayor frecuencia que con placebo (TABLA 4). La incidencia de eventos adversos fue similar en los distintos grupos de tratamiento. Las discontinuaciones de la droga en estudio a causa de eventos adversos fueron del 8.6% para vareniclina, 15.2% para bupropion LP y 9.0% para placebo. Las náuseas, el evento adverso más frecuente con vareniclina (28.1%), fueron generalmente leves a moderadas, disminuyeron con el paso del tiempo y produjeron pocas discontinuaciones del tratamiento (2.6%). El evento adverso más común con bupropion LP fue insomnio (21.9%).

Se informaron catorce eventos adversos graves individuales durante las 12 semanas de tratamiento farmacológico o dentro de los 7 días posteriores a la última dosis. En el caso de vareniclina, consistieron en dolor abdominal, fibrilación auricular, neumonía y posible accidente cerebrovascular; para bupropion LP, los eventos fueron colecistitis y shock séptico,

Tabla 2. Mediciones de abandono y ansiedad utilizando la MNWS & QSU-brief: Análisis de mediciones repetidas de datos de la semana 1 a la 7

	No.*	Cuadrados mínimos (EE)†	Comparación vs. placebo			Tamaño del efecto‡
			Diferencia (EE)	IC 95%	Valor de P	
			MNWS			
Vareniclina						
Urgencia por fumar	341	1.11 (0.04)	-0.54 (0.06)	(-0.66 a -0.42)	<.001	-0.67
Negativismo	341	0.59 (0.03)	-0.19 (0.04)	(-0.27 a -0.11)	<.001	-0.30
Desasosiego	340	0.70 (0.04)	-0.14 (0.05)	(-0.24 a -0.03)	<.01	-0.16
Aumento de apetito	341	1.04 (0.05)	0.12 (0.06)	(0.00 a 0.24)	.04	0.15
Insomnio	341	0.69 (0.04)	0.05 (0.05)	(-0.05 a 0.15)	.36	0.06
Bupropion LP						
Urgencia por fumar	318	1.41 (0.05)	-0.24 (0.06)	(-0.36 a -0.12)	<.001	-0.30
Negativismo	318	0.62 (0.03)	-0.16 (0.04)	(-0.25 a -0.08)	<.001	-0.25
Desasosiego	317	0.74 (0.04)	-0.09 (0.05)	(-0.20 a 0.01)	.08	-0.10
Aumento de apetito	318	0.88 (0.05)	-0.04 (0.06)	(-0.16 a 0.08)	.56	-0.05
Insomnio	318	0.75 (0.04)	0.11 (0.05)	(0.00 a 0.21)	.048	0.13
Placebo						
Urgencia por fumar	337	1.65 (0.05)				
Negativismo	337	0.78 (0.03)				
Desasosiego	337	0.84 (0.04)				
Aumento de apetito	336	0.92 (0.05)				
Insomnio	337	0.64 (0.04)				
Puntaje total de ansiedad QSU-brief						
Vareniclina	341	1.69 (0.05)	-0.45 (0.06)	(-0.57 a -0.32)	<.001	-0.33
Placebo	337	2.13 (0.05)				
Bupropion LP	318	1.92 (0.05)	-0.21 (0.07)	(-0.34 a -0.08)	.001	-0.15

Abreviaturas: Bupropion LP: bupropion liberación sostenida; IC: intervalos de confianza; MNWS: *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale*; QSU-brief: *Brief Questionnaire of Smoking Urges*.

* Incluye datos de todos los participantes evaluados para la subescala en el basal y al menos en una de las visitas en las semanas 1 a 7.

† Los puntajes más altos en MNWS (posible rango de puntuación, 0-4) indican mayor intensidad de síntomas. Los puntajes más altos en QSU-brief (posible rango de puntuación, 1-7) indican mayor intensidad en la urgencia por fumar.

‡ Media de la diferencia de los cuadrados mínimos dividida por DE en *pool* en el basal.

Tabla 3. Mediciones de consolidación del tabaquismo utilizando el cuestionario mCEQ: Análisis de mediciones repetidas de datos de la semana 1 a la 7 para pacientes que fumaron

	No.*	Cuadrados mínimos (EE)†	Comparación vs. placebo			Tamaño del efecto‡
			Diferencia (EE)	IC 95%	Valor de P	
Vareniclina						
Satisfacción asociada a fumar	298	2.43 (0.08)	-0.60 (0.10)	(-0.80 a -0.41)	< .001	-0.47
Recompensa psicológica	298	2.05 (0.06)	-0.50 (0.08)	(-0.65 a -0.34)	< .001	-0.37
Gozo de las sensaciones del tracto respiratorio	298	1.71 (0.07)	-0.34 (0.09)	(-0.52 a -0.16)	< .001	-0.21
Reducción de la ansiedad	298	3.47 (0.10)	-0.52 (0.13)	(-0.77 a -0.27)	< 0.01	-0.33
Aversión	296	1.86 (0.07)	-0.18 (0.09)	(-0.36 a 0.00)	.053	-0.19
Bupropion LP						
Satisfacción asociada a fumar	290	2.89 (0.08)	-0.13 (0.10)	(-0.32 a 0.06)	.18	-0.10
Recompensa psicológica	290	2.32 (0.06)	-0.23 (0.08)	(-0.38 a -0.07)	.004	-0.17
Gozo de las sensaciones del tracto respiratorio	289	2.09 (0.07)	0.04 (0.09)	(-0.14 a 0.22)	.67	0.02
Reducción de la ansiedad	290	3.99 (0.10)	0.00 (0.13)	(-0.25 a 0.24)	.98	0.00
Aversión	288	1.86 (0.07)	-0.17 (0.09)	(-0.35 a 0.00)	.056	-0.18
Placebo						
Satisfacción asociada a fumar	319	3.03 (0.07)				
Recompensa psicológica	319	2.55 (0.06)				
Gozo de las sensaciones del tracto respiratorio	319	2.05 (0.07)				
Reducción de la ansiedad	319	3.99 (0.09)				
Aversión	319	2.04 (0.06)				

Abreviaturas: Bupropion LP: bupropion liberación sostenida; IC: intervalos de confianza; mCEQ: *Modified Cigarette Evaluation Questionnaire*.

*Incluye datos de todos los participantes evaluados para la subescala en el basal y al menos en una de las visitas en las semanas 1 a 7.

†Los puntajes más altos indican mayor intensidad en efectos del tabaquismo (posible rango de puntuación, 1-7).

‡Media de la diferencia de los cuadrados mínimos dividida por DE en *pool* en el basal.

dolor de cabeza y crisis generalizada tónico-clónica (grand mal); y para el placebo, cáncer de pulmón, infarto agudo de miocardio, esquizofrenia (exacerbación aguda), dolor de pecho, infección urinaria, fibrilación auricular y dolor de pecho (bajo los brazos). Dos de los 14 eventos adversos serios se atribuyeron a la droga del estudio. A un hombre blanco de 75 años de edad que recibió vareniclina se le diagnosticó fibrilación auricular en el día 84, que se resolvió en el día 95. Un hombre blanco de 47 años de edad que recibió bupropion LP experimentó una crisis “grand mal” en el día 20. Tras ser evaluado en el departamento de emergencias, el participante fue dado de alta, y el evento se consideró resuelto. No ocurrió ninguna muerte durante la fase de tratamiento. Un participante asignado a placebo murió durante el seguimiento de 40 semanas sin medicación.

COMENTARIO

En este estudio extenso de fase 3, aleatorizado, se encontró que la vareniclina fue eficaz para el abandono del tabaquismo. La tasa de abstinencia continua para vareniclina al finalizar el tratamiento fue casi 2.5 veces la de placebo, fue similar para hombres y mujeres, y se mantuvo constante hasta las 24 y las 52

Tabla 4. Eventos adversos derivados del tratamiento (incluye aquellos no necesariamente relacionados con la droga del estudio)*

	Nº. (%)		
	Vareniclina (n=349)	Bupropion LP (n=329)	Placebo (n=344)
Cualquier evento adverso	275 (78.8)	258 (78.4)	257 (74.7)
Eventos adversos más frecuentes*			
Desórdenes gastrointestinales			
Náuseas	98 (28.1)	41 (12.5)	29 (8.4)
Boca seca	23 (6.6)	29 (8.8)	19 (5.5)
Flatulencias	20 (5.7)	14 (4.3)	10 (2.9)
Constipación	19 (5.4)	23 (7.0)	13 (3.8)
Desórdenes psiquiátricos			
Insomnio	49 (14.0)	72 (21.9)	44 (12.8)
Sueños anormales†	36 (10.3)	18 (5.5)	19 (5.5)
Irritabilidad	21 (6.0)	17 (5.2)	20 (5.8)
Trastornos del sueño	20 (5.7)	13 (4.0)	13 (3.8)
Desórdenes del sistema nervioso central			
Dolor de cabeza	54 (15.5)	47 (14.3)	42 (12.2)
Mareos	21 (6.0)	19 (5.8)	20 (5.8)
Nasofaringitis	20 (5.7)	17 (5.2)	18 (5.2)
Discontinuación de la droga del estudio debido a eventos adversos‡			
Todas las causas	30 (8.6)	50 (15.2)	31 (9.0)
Náuseas	9 (2.6)	6 (1.8)	1 (0.3)

Abreviaturas: Bupropion LP: bupropion liberación sostenida.

*Los eventos adversos derivados del tratamiento definidos como eventos adversos que comenzaron o se incrementaron en severidad durante el tratamiento con la droga del estudio o hasta los 7 días después de la última dosis. Los eventos reportados ocurrieron en el 50% o más de los participantes en el grupo vareniclina y en una mayor frecuencia que lo reportado con placebo.

†Autorreportados como cambios en los sueños, como sueños vívidos o aumento en la frecuencia de los sueños.

‡Incluye participantes que discontinuaron el tratamiento con la droga del estudio pero que permanecieron en el estudio, así como también aquellos que discontinuaron completamente el estudio.

semanas. Vareniclina también fue más eficaz que bupropion LP a las 24 semanas.

El papel potencial de los agonistas parciales para tratar las adicciones^{28,29} y el papel principal del subtipo $\alpha 4\beta 2$ nAChR en la dependencia de la nicotina sentaron las bases teóricas para el desarrollo de vareniclina.¹¹ Los agonistas parciales pueden actuar mediante 2 mecanismos. En primer lugar, al activar parcialmente el $\alpha 4\beta 2$ nAChR, es posible que mitiguen el *craving* y los síntomas de abstinencia que se producen luego del abandono abrupto o la reducción en el consumo de nicotina. En segundo lugar, al ocupar parte de los receptores y bloquear la unión a la nicotina, los agonistas parciales pueden actuar también como antagonistas parciales para reducir la satisfacción asociada con el fumar antes de abandonar el hábito o después de un desliz o recaída. En el presente ensayo se observaron ambos efectos. La escala MNWS y el cuestionario QSU-brief demostraron una reducción en el *craving* y los síntomas de abstinencia con vareniclina. Además, el cuestionario mCEQ mostró un claro efecto de vareniclina en cuanto a la reducción de algunos de los efectos de gratificación asociados con el tabaquismo.

Este doble efecto puede estar evidenciado por el aumento en la tasa de prevalencia puntual para vareniclina hasta la semana 5. La tasa de prevalencia puntual para bupropion LP alcanzó una meseta entre la semana 1 y la semana 2, y se mantuvo relativamente plana durante el tratamiento con la droga. Este efecto de meseta temprana de bupropion LP coincide con las observaciones realizadas en estudios anteriores.¹⁷ La tendencia al aumento de las tasas de abandono con el paso del tiempo para vareniclina podría indicar una disminución de los efectos reforzadores del tabaco.

La inclusión de bupropion (el único medicamento aprobado anteriormente para el abandono del tabaquismo que no contiene nicotina) como comparador activo fue un aspecto importante del estudio. La comparación con un agente activo es particularmente importante, ya que la disponibilidad de compuestos novedosos para el abandono del tabaquismo generará nuevas opciones de tratamiento. Para prevenir un sesgo negativo contra bupropion, se excluyeron los indi-

viduos que hubieran tenido alguna exposición previa a la droga. De este modo, la diferencia entre las drogas no resultó afectada por la presencia de participantes que hubieran recaído mientras estaban recibiendo tratamiento previo con bupropion. Este enfoque también permite una comparación clara entre las 2 drogas.

Este estudio no se ocupa de los efectos de vareniclina en fumadores con antecedentes de uso de bupropion. Dado que algunos fumadores pueden haber tomado bupropion para el abandono del tabaquismo o como tratamiento para la depresión, la interpretación de estos resultados para una población más amplia podría verse limitada. Análogamente, los fumadores en buenas condiciones generales incluidos en este ensayo pueden no ser representativos de los fumadores más proclives a buscar tratamiento.

La tasa de abstinencia continua a las 52 semanas para los participantes asignados a recibir bupropion LP fue ligeramente más baja que la informada en los estudios previos con dicha droga, donde se reportaron tasas de abstinencia continua a las 52 semanas.^{17,18} No obstante, los índices de compleción de este ensayo fueron similares en todos los grupos de tratamiento, y las tasas de respuesta al placebo fueron similares a las de las investigaciones anteriores con bupropion LP.¹⁷

Actualmente, se reconoce que la dependencia de la nicotina es una enfermedad crónica, con recaídas.⁴ Aunque todos los participantes continuaron recibiendo consejo médico breve a lo largo del ensayo, las tasas de abstinencia declinaron en todos los grupos después de finalizar el tratamiento farmacológico, y las diferencias entre los grupos de tratamiento farmacológico disminuyeron a las 52 semanas. La investigación de cómo mejorar los resultados a más largo plazo es un paso futuro importante. En un ensayo aparte, con participantes que alcanzaron la abstinencia después de 12 semanas de terapia abierta con vareniclina, el tratamiento durante 12 semanas adicionales con vareniclina doble-ciego arrojó mayores tasas de abstinencia a largo plazo que el placebo.³⁰

Aunque vareniclina fue segura y por lo general bien tolerada, los trastornos gastrointestinales y del sueño fueron más frecuentes con vareniclina que con placebo.

Sin embargo, pocos participantes discontinuaron el tratamiento farmacológico debido a náuseas, el evento adverso más común de la vareniclina. Globalmente, la tasa de eventos adversos fue similar en todos los grupos. Las discontinuaciones de la droga del estudio a causa de eventos adversos fueron similares para vareniclina que para placebo (8.6% vs. 9.0%), y menos que para bupropion LP (15.2%).

CONCLUSIONES

La vareniclina es un tratamiento eficaz para el abandono del tabaquismo. En este ensayo, vareniclina fue más eficaz que placebo en todos los puntos de tiempo, y más eficaz que bupropion LP al finalizar las 12 semanas de tratamiento, y a las 24 semanas. Además, este ensayo avala la hipótesis de que un agonista parcial nAChR reduciría eficazmente el *craving* y la satisfacción o el reforzamiento del fumar, y sugiere una nueva dirección para el desarrollo de las terapias de abandono del tabaquismo.

Author Affiliations: Smoking Cessation Center, Department of Medicine, Oregon Health & Science University, Portland (Dr Gonzales); Pulmonary Division, University of Nebraska Medical Center, Omaha (Dr Rennard); Los Angeles Clinical Trials, Los Angeles, Calif (Dr Nides); Department of Medicine, University of Connecticut Health Center, Farmington (Dr Oncken); Pfizer Global Research and Development, Groton, Conn (Drs Azoulay, Watsky, Gong, Williams, and Reeves and Mr Billing).

Author Contributions: Dr Gonzales had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. *Study concept and design:* Gonzales, Nides, Billing, Watsky, Williams, Reeves. *Acquisition of data:* Gonzales, Rennard, Nides, Oncken, Billing, Gong, Reeves. *Analysis and interpretation of data:* Gonzales, Rennard, Nides, Azoulay, Billing, Watsky, Gong, Williams, Reeves.

Drafting of the manuscript: Gonzales, Rennard, Nides, Oncken, Billing.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Gonzales, Rennard, Oncken, Azoulay, Billing, Watsky, Gong, Williams, Reeves.

Statistical analysis: Gonzales, Billing. *Obtained funding:* Azoulay, Watsky, Reeves.

Administrative, technical, or material support: Gonzales, Rennard, Watsky, Williams. *Study supervision:* Azoulay, Watsky, Gong, Reeves.

Financial Disclosures: Dr Gonzales reports having received research contracts from Pfizer, SanofiAventis, GlaxoSmithKline, and Nabi Biopharmaceuticals; consulting fees and honoraria from Pfizer, SanofiAventis, and GlaxoSmithKline; and owning 5 shares of Pfizer stock. Dr Rennard reports having 3ships with companies who provide product and/or services relevant to outpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. These relationships include serving as a consultant for Adams, Almirall, Altana, Array Biopharma, AstraZeneca, Aventis, Biolipox, Centocor, Dey, Critical Therapeutics, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Novartis, Ono Pharma, Otsuka, RJ Reynolds, Roche, Sankyo, Schering-Plough, Scios, and Wyeth; advising regarding clinical trials for Altana, AstraZeneca, Aventis, Centocor, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, and Philip Morris; and speaking at continuing medical education programs and performing funded research both at basic and clinical levels for Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, and Novartis. Dr Nides reports having received research grants, consulting fees, and honoraria from Pfizer, SanofiAventis, and GlaxoSmithKline. Dr Oncken reports having received research grants, consulting fees, and honoraria from Pfizer; receiving, at no cost, nicotine replacement and placebo products from GlaxoSmithKline for smoking cessation studies; and receiving honoraria from Pri-Med. Drs Azoulay,

Watsky, Gong, Williams, and Reeves and Mr Billing report owning Pfizer stock or having stock options in Pfizer.

Funding/Support: This study was supported by Pfizer Inc, which provided funding, study drug and placebo, and monitoring.

Role of the Sponsor: The database containing the findings of the 19 individual investigator sites was maintained by Pfizer Inc, and statistical analyses were performed at Pfizer Inc by Mr Billing and by Ann Pennington, MS.

Independent Statistical Analysis: Barbara Pizacani, PhD, Adjunct Faculty at the School of Nursing at Oregon Health & Science University (OHSU) and Epidemiologist in Program Design and Evaluation Services for Multnomah Health Department and Orgeon Department of Human Services, and Clyde Dent, PhD, of the ProgramDesign and Evaluation Services of Multnomah County Health Department and Oregon Department of Human Services, had access to all of the data used in the study and performed an independent analysis in consultation with Dr Gonzales. The independent analysis replicated the analyses of the primary and secondary end points reported in the manuscript using cross tabulations, logistic regression, and mixed-model procedures. Repeat tabulations for other end points were performed. Results for the adverse events were also replicated. Results were comparable with those obtained by the sponsor. While there were several small discrepancies, all were resolved prior to

submission of the manuscript and none affected the inferences made in the manuscript. Compensation for Drs Pizacani and Dent was provided by OHSU. Pfizer Inc provided no funds to support the independent analysis.

Varenicline Phase 3 Study Group: Lirio S. Covey, PhD, Social Psychiatry Research Institute, New York, NY; Jeffrey George Geohas, MD, Radiant Research, Chicago, Ill; Elbert D. Glover, PhD, Department of Public and Community Health, University of Maryland, College Park; Jon F. Heiser, MD, Pharmacology Research Institute, Newport Beach, Calif; Kevin Lawrence Kovitz, MD, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, La; Lawrence Vincent Larsen, MD, PhD, Intermountain Clinical Research, Salt Lake City, Utah; Myra Lee Muramoto, MD, University of Arizona Health Sciences, Tucson; Barry Packman, MD, Radiant Research, Philadelphia, Pa; Victor Ivar Reus, MD, University of California, San Francisco; Howard I. Schwartz, MD, Miami Research Associates Inc, Miami, Fla; Arunabh Talwar, MD, North Shore University Hospital, Great Neck, NY; Martin Lewis Throne, MD, Radiant Research, Atlanta, Ga; Dan Louis Zimbroff, MD, Pacific Clinical Research Medical Group, Upland, Calif.

Acknowledgment: We thank Wendy G. Bjornson, MPH, OHSU, for her contribution to the development of the manuscript and Kelly Stein Marcus, PhD, Cardinal Health, for providing medical editorial review and assisting with incorporating revisions from the authors and developing tables and figures.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking among adults—United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:427-431.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition, Revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Shiffman S, West R, Gilbert D. Recommendation for the assessment of tobacco craving and withdrawal in smoking cessation trials. *Nicotine Tob Res*. 2004;6:599-614.
- Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. *Treating Tobacco Use and Dependence: Quick Reference Guide for Clinicians*. Rockville, Md: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service; 2000.
- Maskos U, Molles BE, Pons S, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature*. 2005;436:103-107.
- Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol*. 2000;393:295-314.
- Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of $\alpha 4^*$ receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science*. 2004;306:1029-1032.
- Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*. 1996;382:255-257.
- Papke RL, Heinemann SF. Partial agonist properties of cytosine on neuronal nicotinic receptors containing the beta 2 subunit. *Mol Pharmacol*. 1994;45: 142-149.
- Scharfenberg G, Benndorf S, Kempe G. Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking [in German]. *Dtsch Gesundheitsw*. 1971;26:463-465.
- Coe JW, Brooks PR, Wirtz MC, et al. 3,5-Bicyclic alyl piperidines: a novel class of $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005;15:4889-4897.
- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al; for the Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:56-63.
- Gonzales DH, Nides MA, Ferry LH, et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69: 438-444.
- National Cancer Institute. *Clearing the Air: Quit Smoking Today*. Washington, DC: National Institutes of Health; 2003. NIH publication 03-1647.
- Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an introduction to the US Public Health Service Clinical Practice Guideline. *Respir Care*. 2000;45: 1196-1199.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC,

- Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86:1119-1127.
17. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1999;340:685-691.
 18. Tønnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebocontrolled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med*. 2003;254:184-192.
 19. Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:289-294.
 20. Capperli JC, Bushmakin AG, Baker CL, Merikle E, Olufade AO, Gilbert DG. Revealing the multidimensional framework of the Minnesota nicotine withdrawal scale. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:749-760.
 21. Cox LS, Tiffany ST, Christen AG. Evaluation of the brief questionnaire of smoking urges (QSU-brief) in laboratory and clinical settings. *Nicotine Tob Res*. 2001; 3:7-16.
 22. Capperli JC, Bushmakin AG, Baker CL, et al. Confirmatory validation of the brief questionnaire of smoking urges. *Value Health*. 2005;8:334.
 23. Brauer LH, BehmFM, Lane JD, Westman EC, Perkins C, Rose JE. Individual differences in smoking reward from de-nicotinized cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2001;3:101-109.
 24. Rose JE, BehmFM, Westman EC. Nicotine/mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of pre-cessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1998;6:331-343.
 25. Capperli JC, Bushmakin AG, Baker CL, et al. Confirmatory factor analysis and reliability of the smoking effects inventory. *Value Health*. 2005;8:333.
 26. Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with one-year follow-up. *Arch Intern Med*. In press.
 27. Cohen J. *Statistical Power for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.
 28. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:501-516.
 29. Vocci FJ, Acri J, Elkashef A. Medication development for addictive disorders: the state of the science. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1432-1440.
 30. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; for the Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:64-71.

"AMA no asume ninguna responsabilidad respecto de cualquier consecuencia atribuible a inexactitudes o errores en la traducción del inglés al español del artículo incluido. Además, AMA no respalda directa o indirectamente ningún producto asociado al patrocinador(es) y/o abastecedores de esta reimpresión"