

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

Estudio Aleatorizado y Controlado

Douglas E. Jorenby, PhD

J. Taylor Hays, MD

Nancy A. Rigotti, MD

Salomon Azoulay, MD

Eric J. Watsky, MD

Kathryn E. Williams, PhD

Clare B. Billing, MS

Jason Gong, MD

Karen R. Reeves, MD

for the Varenicline Phase 3
Study Group

EL CONSUMO DE CIGARRILLOS SIGUE siendo la principal causa prevenible de enfermedad y muerte prematura en los Estados Unidos, cobrando aproximadamente 438.000 vidas por año.¹ En las 3 últimas décadas, los investigadores han descubierto tratamientos efectivos para el tabaquismo, incluyendo consejo médico antitabáquico, asistencia social y diversas farmacoterapias.² Sin embargo, los tratamientos antitabáquicos corrientes, farmacológicos y no farmacológicos, tienen una eficacia limitada, y no han sido ampliamente difundidos entre la población general de fumadores.^{3,4} Se requieren mejoras, tanto en la eficacia de los tratamientos actuales como en su difusión.

Existen seis farmacoterapias antitabáquicas que han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. Cinco de ellas son productos de reemplazo de la nicotina (en forma de chicles, parches, *spray* nasal, inhalador, y pastillas). Cada uno

See also pp 47, 64, and 94.

Contexto La vareniclina, un agonista parcial del receptor $\alpha 4\beta 2$ nicotínico de la acetilcolina, tiene el potencial de contribuir a la deshabituación tabáquica mediante el alivio de los síntomas de abstinencia y la reducción de las propiedades de recompensa de la nicotina.

Objetivo Determinar la eficacia y la seguridad de vareniclina para el abandono del hábito tabáquico, en comparación con placebo o con bupropion de liberación prolongada (bupropion LP).

Diseño, Entorno y Participantes Ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado entre junio de 2003 y marzo de 2005 en 14 centros de investigación, con un período de tratamiento de 12 semanas y un seguimiento del estado de tabaquismo hasta la semana 52. De los 1413 fumadores adultos que se ofrecieron voluntariamente para el estudio, fueron reclutados 1027; el 65% de los participantes aleatorizados completaron el estudio.

Intervención Vareniclina titulada a 1 mg dos veces por día (n=344) o bupropion LP titulado a 150 mg dos veces por día (n=342) o placebo (n=341) durante 12 semanas, juntamente con consejo médico antitabáquico breve, proporcionado semanalmente.

Criterios de valoración principales Abstinencia tabáquica continua durante las últimas 4 semanas de tratamiento (semanas 9-12; criterio de valoración principal) y durante el período de seguimiento (semanas 9-24 y 9-52).

Resultados Durante las últimas 4 semanas de tratamiento (semanas 9-12), 43.9% de los participantes del grupo de vareniclina se mantuvieron continuamente abstinentes, en comparación con 17.6% en el grupo placebo (razón de probabilidades [OR], 3.85; intervalo de confianza [IC], 95%, 2.69-5.50; $P<.001$) y 29.8% en el grupo de bupropion LP (OR, 1.90; IC 95%, 1.38-2.62; $P<.001$). De la semana 9 a la 24 inclusive, el 29.7% de los participantes del grupo de vareniclina se mantuvieron continuamente abstinentes, en comparación con 13.2% en el grupo placebo (OR, 2.83; IC 95%, 1.91-4.19; $P<.001$) y 20.2% en el grupo de bupropion (OR, 1.69; IC 95%, 1.19-2.42; $P=.003$). De la semana 9 a la 52 inclusive, 23% de los participantes del grupo de vareniclina se mantuvieron continuamente abstinentes, en comparación con 10.3% en el grupo placebo (OR, 2.66; IC 95%, 1.72-4.11; $P<.001$) y 14.6% en el grupo de bupropion LP (OR, 1.77; IC 95%, 1.19-2.63; $P=.004$). El 10.5% de los participantes del grupo de vareniclina, 12.6% del grupo de bupropion LP y 7.3% del grupo placebo discontinuaron el tratamiento a causa de la aparición de eventos adversos. El evento adverso más frecuente con vareniclina fueron náuseas, que ocurrieron en 101 participantes (29.4%).

Conclusiones La vareniclina es una farmacoterapia eficaz, segura y bien tolerada para el abandono del tabaquismo. La eficacia de vareniclina a corto y largo plazo superó tanto la de placebo como la de bupropion LP.

Número de Registro en clinicaltrials.gov: NCT00143364

JAMA. 2006;296:56-63

www.jama.com

de estos productos libera nicotina, el agente responsable del desarrollo de la dependencia del tabaco,⁵ de un modo que permite que la persona reduzca los síntomas de abstinencia de la nicotina

Author Affiliations and the Varenicline Phase 3 Study Group are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Douglas E. Jorenby, PhD, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Center for Tobacco Research and Intervention, Suite 200, 1930 Monroe St, Madison, WI 53711 (dej@ctri.medicine.wisc.edu).

y el *craving* (deseo intenso de fumar) mientras abandona el hábito. Dado que los chicles con nicotina se introdujeron en el mercado en 1984, se han realizado cientos de estudios para evaluar la eficacia de las terapias de reemplazo de nicotina. En meta-análisis recientes de esta literatura se informaron razones de probabilidades (ORs) fluctuantes entre 1.5 y 2.7, en comparación con placebo, para la abstinencia a largo plazo (generalmente ≥ 6 meses), ya sea que el criterio de valoración fuera la prevalencia puntual de abstinencia² o la abstinencia continua.⁶

La otra farmacoterapia para el abandono del tabaquismo aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, bupropion de liberación prolongada (bupropion LP), es una aminocetona antidepresiva que aumenta las tasas de deshabituación tabáquica en comparación con placebo⁷ y con los parches de nicotina.⁸ Además, bupropion puede retardar la recaída tabáquica.⁹ Se cree que bupropion ayuda a abandonar el tabaquismo mediante la inhibición de la recaptación de dopamina en el sistema dopamínico mesolímbico (el así llamado "centro de recompensa" del cerebro). Un meta-análisis de la eficacia de bupropion LP arrojó ORs que fluctuaron entre 1.43 y 2.13, en comparación con placebo, para la abstinencia a largo plazo.⁶ Se cree que las propiedades generadoras de dependencia de la nicotina están mediadas por el subtipo $\alpha 4\beta 2$ del receptor nicotínico de la acetilcolina, localizado en el área ventral tegmental del cerebro.¹⁰ La vareniclina es un agonista parcial del receptor $\alpha 4\beta 2$ nicotínico de la acetilcolina.¹¹ En tanto agonista parcial, la vareniclina ofrece, teóricamente, un beneficio terapéutico consistente en reducir los síntomas de abstinencia de la nicotina y el *craving* a través de sus efectos agonistas y, al mismo tiempo, bloquear los efectos reforzadores del uso continuo de nicotina a través de una acción antagonista. Los intentos pasados de usar antagonistas del receptor nicotínico —principalmente la mecamilamina—¹² como ayuda en el tratamiento de la deshabituación tabáquica, a través de la eliminación de los efectos reforzadores de la nicotina, han producido resultados inconsecuentes.² El presente estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de la vareniclina para el abandono del tabaquismo, en comparación con placebo y bupropion LP, durante el tratamiento inicial y el seguimiento a largo plazo.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Entre junio de 2003 y marzo de 2005, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en 14 centros de investigación. El estudio consistió en un período de tratamiento de 12 semanas, con posterior seguimiento del estado de tabaquismo hasta la semana 52. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado escrito antes de comenzar con los procedimientos. La junta de revisión institucional de cada centro de investigación aprobó los formularios de consentimiento y los procedimientos del estudio. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki¹³ y con los estándares de buenas prácticas clínicas desarrollados por la Conferencia Internacional de Armonización.¹⁴

Selección y Criterios de elegibilidad

Las personas elegibles para el estudio eran hombres y mujeres de 18 a 75 años de edad que habían fumado 10 o más cigarrillos/día durante el año anterior, y que no habían tenido un período de abstinencia mayor de 3 meses en el último año. Todos los participantes fueron evaluados mediante una combinación de entrevistas telefónicas y 2 visitas personales, durante las cuales se obtuvo una historia clínica, se realizó un examen físico, se midieron los signos vitales, y se efectuaron un electrocardiograma, una prueba sérica de embarazo (para las mujeres en edad fértil), análisis de química sanguínea, hematología y análisis de orina.

Los criterios de exclusión fueron: uso previo de bupropion en cualquier forma; contraindicaciones para el uso de bupropion (tales como antecedentes de convulsiones, diagnóstico de un trastorno alimenticio, uso de un inhibidor de la monoamino-oxidasa en los 14 días anteriores, insuficiencia renal o hepática, diabetes que requiriera tratamiento insulínico, o hipoglucemiantes orales); cualquier enfermedad grave o inestable dentro de los 6 meses anteriores; enfermedad cardiovascular significativa dentro de los 6 meses anteriores; hipertensión no controlada; presión arterial sistólica basal mayor de 150 mmHg, o presión arterial diastólica basal mayor de 95 mmHg; enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa; antecedentes de cáncer; reacciones alérgicas clínicamente significativas; 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; peso corporal menor de 45 kg; antecedentes de abuso de alcohol, o abuso o dependencia de otras drogas (exceptuando nicotina) en los 12 meses anteriores; tratamiento para una depresión mayor en los 12 meses anteriores; trastorno de pánico, psicosis o trastorno bipolar pasados o actuales; uso de otra droga de investigación en el término de 30 días; intención de donar sangre o productos sanguíneos durante la fase de tratamiento del estudio (12 semanas); participación previa en algún estudio de vareniclina; uso en el mes anterior o intención de usar medicamentos que pudieran interferir con la evaluación de la medicación del estudio (tales como terapia de reemplazo de nicotina, nortriptilina, clonidina); uso de marihuana u otros productos tabáquicos durante el estudio, anomalías clínicamente significativas en los valores de laboratorio obtenidos durante las evaluaciones de selección. Las mujeres en edad fértil debían tener una prueba de embarazo negativa en el período basal y acordar que utilizarían un método anticonceptivo eficaz durante la fase de tratamiento del estudio y durante los 30 días posteriores.

Procedimientos del estudio

Finalizados satisfactoriamente los procedimientos de la selección, se recogieron los datos basales. La raza y el origen étnico fueron autoinformados por los participantes. Se administró el *Fagerström Test for Nicotine Dependence*. Esta prueba es una medición compuesta por 6 ítems, con puntuaciones que fluctúan entre 0 y 10, donde las puntuaciones más altas indican una mayor dependencia de la nicotina.¹⁵ Los participantes fueron aleatoriamente asignados a 1 de 3 grupos de tratamiento, con modalidad doble-ciego. La aleatorización se realizó centralmente por medio de un listado generado por computadora, y los centros utilizaron un sistema electrónico para asignar a los participantes al tratamiento.

Se les solicitó a los participantes que dejaran de fumar por completo en la fecha acordada para abandonar el consumo de tabaco, 8 días después de la visita basal del estudio. En la visita basal y en cada visita semanal durante las 12 semanas siguientes, se proporcionó consejo antitabáquico breve (≤ 10 minutos), siguiendo las recomendaciones de las Guías Clínicas Prácticas del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos². Tres días después

de la fecha planificada para abandonar, cada participante recibió, además, una llamada telefónica de 5 minutos de duración. En cada una de las visitas semanales se les preguntó a los participantes si habían fumado cigarrillos o utilizado otras formas de nicotina desde la última visita del estudio y en los últimos 7 días. Se midieron los signos vitales y el monóxido de carbono exhalado, y se evaluaron los informes de eventos adversos y los cambios en los medicamentos concomitantes.

En el período basal, desde la semana 1 a la 7 inclusive, y desde la semana 12 a la 13 inclusive, todos los participantes completaron la escala de 9 ítems *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale*, en la cual los síntomas de abstinencia se clasifican en una escala de 0 (nunca) a 4 (mucho).¹⁶ El cuestionario *Brief Questionnaire of Smoking Urges* está compuesto por 10 ítems relacionados con el *craving*, donde los enunciados se clasifican en una escala de 1 (muy en desacuerdo) a 7 (muy de acuerdo).¹⁷ Las puntuaciones de esta escala se completaron durante las semanas 1 a 7. El cuestionario *Modified Cigarette Evaluation Questionnaire* es una escala de 12 ítems que evalúa los efectos reforzadores del tabaquismo, y donde las preguntas se clasifican en una escala que oscila entre 1 (nunca) a 7 (mucho).¹⁸ Este cuestionario les fue administrado a todos los participantes en el período basal. Si un participante fumaba durante el estudio, este cuestionario se debía completar durante la semana anterior a la fecha acordada para abandonar y en cada visita semanal, hasta la semana 7 inclusive. A las 2 y 12 semanas (o en caso de que la persona interrumpiera su participación en el estudio antes del fin del período de tratamiento), se repitieron el electrocardiograma, la química sanguínea, la hematología y el análisis de orina.

Después de la visita de la semana 12, los participantes completaron un período de seguimiento de 40 semanas de duración, durante el cual no recibieron tratamiento. Las visitas clínicas se realizaron en las semanas 13, 24, 36, 44 y 52. En cada una de ellas, los participantes recibieron consejo médico antitabáquico breve, se evaluó el consumo de cigarrillos u otros productos tabáquicos desde el contacto previo y durante los 7 días anteriores, se midieron los signos vitales y el monóxido de carbono exhalado, y se determinó el uso de medicamentos para la deshabituación tabáquica. Mediante contactos telefónicos breves, realizados en las semanas

16, 20, 28, 32, 40 y 48, se evaluó el consumo de cigarrillos u otros productos tabáquicos, así como el uso de medicamentos para la deshabituación tabáquica.

Medicación del estudio

Las dosis administradas durante la fase de tratamiento fueron: 1 mg de vareniclina dos veces por día y 150 mg de bupropion LP dos veces por día durante 12 semanas, con una titulación inicial de la dosis hasta la potencia completa durante la primera semana, para ambas drogas. El tratamiento con la droga del estudio comenzó al día siguiente de la visita basal, y se prolongó durante una semana entera antes de la fecha acordada para abandonar. Para mantener el ciego del estudio, cada participante aleatorizado al tratamiento recibió 2 sobres de la medicación del estudio por semana. Los participantes aleatorizados a vareniclina activa recibieron un sobre de vareniclina activa y placebo de bupropion LP; los asignados a bupropion LP activo recibieron un sobre de placebo de vareniclina y bupropion LP activo, y los asignados a placebo recibieron un sobre de placebo de vareniclina y placebo de bupropion LP. Los sobres de todos los participantes (independientemente de la asignación al tratamiento) eran idénticos durante la fase de tratamiento, incluyendo un período de titulación de la dosis (semana 1) y el período de tratamiento con la dosis "objetivo" (semanas 2-12).

Criterios de valoración y métodos estadísticos

El criterio de valoración principal fue la tasa de abstinencia continua en 4 semanas para las últimas 4 semanas de tratamiento con la droga del estudio (semanas 9-12). Como criterios de valoración secundarios, se evaluaron las tasas de abstinencia continua desde la semana 9 a la semana 24 inclusive, y desde la semana 9 a la semana 52 inclusive. Para facilitar las comparaciones con la literatura anterior, se evaluó la prevalencia puntual de abstinencia (7 días) a las 12 (fin del tratamiento), 24 y 52 semanas. En cada visita, la abstinencia se definió como un autoinforme de no haber fumado ni usado otros productos que contuvieran nicotina (u otros productos tabáquicos, durante el seguimiento) desde la visita o el contacto anterior (o durante los 7 días anteriores, para la medición de la prevalencia), confirmado mediante una medición del monóxido de carbono exhalado de 10 ppm o menor.

Los participantes cuyo estado tabáqui-

co era desconocido, o cuyo nivel de monóxido de carbono era mayor de 10 ppm, se clasificaron como fumadores, tanto durante la fase de tratamiento como durante el seguimiento. La única excepción a esta regla fue para evaluar las variables de abstinencia continua en caso de que hubiera visitas faltantes: si en la siguiente visita el paciente había informado que no había fumado ni usado otros productos tabáquicos (incluyendo otros productos que contuvieran nicotina durante el período de tratamiento), en las visitas faltantes se le imputó un estado de "no fumador". A las 52 semanas, sólo aquellos participantes que habían cumplido con todos los criterios se clasificaron como abstinentes.

Todas las variables primarias y secundarias se analizaron para la población de todos los participantes aleatorizados. Todas las pruebas estadísticas fueron de 2 colas, con una tasa de error tipo I de .05. Para analizar las variables primarias y secundarias clave, se utilizó un procedimiento de pasos hacia abajo (*step-down*), a fin de proteger el análisis contra la inflación del error tipo I a causa de las comparaciones entre vareniclina con placebo y bupropion LP. Las tasas de abstinencia se expresaron en forma de datos binarios, y se analizaron mediante un modelo de regresión logística que incluyó el grupo de tratamiento y el centro del estudio como efectos principales.

Se seleccionó un tamaño de muestra de 335 participantes por grupo, con una potencia del 90% para detectar una diferencia entre vareniclina y bupropion LP para la medición primaria de las semanas 9 a 12 inclusive, en base a las tasas de abandono del tabaquismo observadas en un estudio anterior (OR de 1.72 en relación con una tasa de abandono de 28.6% con bupropion LP).¹⁹ La significación estadística se declaró dentro de cada variable de valoración, primero comparando vareniclina con placebo y luego comparando vareniclina con bupropion LP, hasta alcanzar una $P > .05$. Los datos de los cuestionarios se analizaron mediante un modelo de mediciones repetidas (incluyendo grupo de tratamiento, centro del estudio, visita, medición basal, e interacción tratamiento x visita), y se informaron las medias cuadradas mínimas para los 2 tratamientos activos (vareniclina y bupropion LP) en comparación con placebo. Los eventos adversos se expresaron en términos del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias y se resumieron por clase de sistema orgánico, para la comparación

entre grupos. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SAS, versión 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

RESULTADOS

Reclutamiento y seguimiento

En la FIGURA 1 se presenta el flujo de participantes durante el estudio. De 1413 voluntarios evaluados en la selección, 1027 (72.7%) fueron reclutados y asignados aleatoriamente a 1 de 3 grupos de tratamiento: vareniclina (n=344), bupropion LP (n=342) o placebo (n=341).

Los índices globales de completación del estudio a las 52 semanas fueron 70% (240 participantes) en el grupo de vareniclina, 65% (221 participantes) en el grupo de bupropion LP y 60% (204 participantes) en el grupo placebo. La cantidad de participantes que no completaron el estudio fue mayor en el grupo placebo. No hubo diferencias en las variables demográficas ni en las características basales entre los 3 grupos. En la TABLA 1 se presentan las características demográficas y los antecedentes de tabaquismo de todos los pacientes aleatorizados.

Eficacia

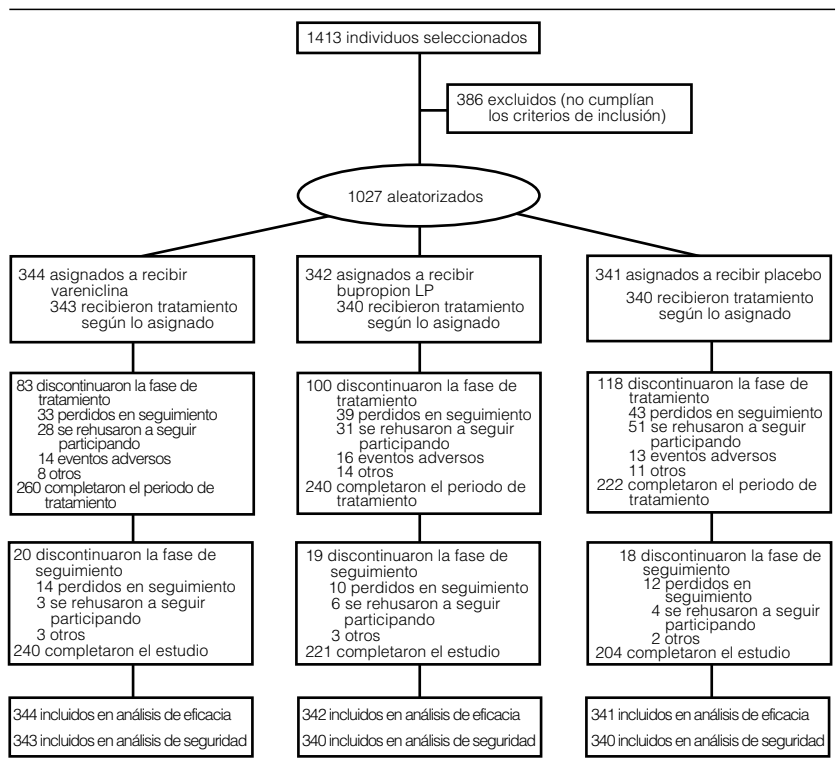
En la FIGURA 2 se presentan las tasas de abstinencia tabáquica continua desde la semana 9 a 12 inclusive al final del tratamiento (criterio de valoración principal) y durante el seguimiento (criterios de valoración secundarios; semanas 9-24 y semanas 9-52). Vareniclina produjo tasas de abstinencia continua más altas que el placebo en todos los puntos de evaluación. Durante las últimas 4 semanas de tratamiento (semanas 9-12), 43.9% de los participantes incluidos en el grupo de vareniclina se mantuvieron continuamente abstinentes, en comparación con 17.6% en el grupo placebo (OR, 3.85; IC 95%, 2.69-5.50; $P<.001$) y 29.8% en el grupo de bupropion LP (OR, 1.90; IC 95%, 1.38-2.62; $P<.001$). Desde la semana 9 a la 24 inclusive, 29.7% de los participantes incluidos en el grupo de vareniclina se mantuvieron continuamente abstinentes, en comparación con 13.2% en el grupo placebo (OR, 2.83; IC 95%, 1.91-4.19; $P<.001$) y 20.2% en el grupo de bupropion (OR, 1.69; IC 95%, 1.19-2.42; $P=.003$). Desde la semana 9 a la 52 inclusive, 23% de los participantes del grupo de vareniclina se mantuvieron continuamente abstinentes, en comparación con 10.3% en el grupo placebo (OR, 2.66; IC 95%, 1.72-4.11; $P<.001$) y 14.6% en el grupo de bupropion LP

(OR, 1.77; IC 95%, 1.19-2.63; $P=.004$).

Considerando la medición de la prevalencia puntual de abstinencia (7 días), las tasas de abandono del tabaquismo para vareniclina fueron superiores en todos los puntos de evaluación (FIGURA 3). En la TABLA 2 se presentan los resultados de prevalencia puntual de abstinencia (7 días) a las 12, 24 y 52 semanas. En

la última semana de tratamiento, 50.3% de los participantes del grupo de vareniclina fueron abstinentes, comparados con 20.8% del grupo placebo (OR, 4.06; IC 95%, 2.88-5.73). Al final del estudio, la prevalencia puntual de abstinencia (7 días) para vareniclina fue de 30.5%, en comparación con 17.3% para placebo (OR, 2.14; IC 95%, 1.48-3.09).

Figura 1. Disposición de los participantes



Bupropion LP: Bupropion liberación sostenida

Tabla 1. Características de los participantes*

	Vareniclina (n=344)	Bupropion LP (n=342)	Placebo (n=341)
Hombres	190 (55.2)	206 (60.2)	198 (58.1)
Edad, media (DE), a	44.6 (11.4)	42.9 (11.9)	42.3 (11.6)
Raza			
Blanca	294 (85.5)	283 (82.7)	290 (85.0)
Negra	31 (9.0)	36 (10.5)	26 (7.6)
Asiática	8 (2.3)	4 (1.2)	6 (1.8)
Otra	11 (3.2)	19 (5.6)	19 (5.6)
Historia de tabaquismo, media (DE), a	27.1 (11.5)	25.4 (12.0)	24.4 (11.6)
Tabaquismo en el mes previo, media (DE), cigarrillos/d	22.5 (9.5)	21.8 (8.7)	21.5 (8.7)
Puntaje del test de Fagerström para dependencia a la nicotina, media (DE)†	5.39 (2.21)	5.39 (2.19)	5.16 (2.19)

Abreviaturas: Bupropion LP: bupropion liberación sostenida

*Valores expresados como números (porcentajes) al menos que se indique lo contrario

†Rango de puntuación de 0 a 10, donde los puntajes más altos indican mayor dependencia a la nicotina

Las comparaciones de abstinencia continua para los participantes del grupo de vareniclina vs. bupropion LP siguieron un patrón similar (FIGURA 2). La OR para la comparación entre el grupo de vareniclina y el grupo de bupropion LP al final del tratamiento (semana 12) fue de 1.90 (IC 95%, 1.38-2.62; $P<.001$). Al final del estudio, la OR fue de 1.77 (IC 95%, 1.19-2.63; $P=.004$).

Bupropion LP también produjo tasas de abstinencia continua más altas que el placebo. Al final del tratamiento, 29.8% de los participantes del grupo de bupro-

pion LP se habían mantenido continuamente abstinentes durante 4 semanas, en comparación con 17.6% en el grupo placebo (OR, 2.02; IC 95%, 1.40-2.92). A las 52 semanas, el 14.6% de los participantes del grupo de bupropion LP se habían mantenido continuamente abstinentes desde la semana 9. Sin embargo, la OR para la comparación entre bupropion LP y placebo al final del estudio fue insignificante (OR, 1.50; IC 95%, 0.94-2.39; $P=.08$). Al igual que para la vareniclina, las tasas de prevalencia puntual de abstinencia (7 días) fueron más altas que para el placebo en todos los puntos de evaluación (FIGURA 3 y TABLA 2). Al final del tratamiento, 36.3% de los participantes del grupo de bupropion LP se habían mantenido abstinentes (OR, 2.21; IC 95%, 1.56-3.13); al final del estudio, esta cifra disminuyó a 23.4%. A diferencia de la medición de abstinencia continua, la OR de la prevalencia puntual para bupropion LP comparado con placebo al final del estudio, alcanzó significación estadística (OR, 1.46; IC 95%, 1.00-2.14; $P=.03$).

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

Los participantes de todos los grupos de tratamiento informaron cambios en las puntuaciones medias de los síntomas de abstinencia y *craving*, particularmente en la primera semana de tratamiento. En comparación con los participantes del grupo placebo para el promedio de las semanas 1 a 7, los participantes del grupo de vareniclina informaron una urgencia por fumar significativamente menor

($P<.001$) y tuvieron un menor afecto negativo ($P=.001$) según la evaluación de la escala *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale* (TABLA 3). Bupropion LP proporcionó un alivio similar de la urgencia por fumar y del afecto negativo (en comparación con placebo), pero aumentó significativamente las puntuaciones del insomnio ($P<.001$). Los resultados del cuestionario *Brief Questionnaire of Smoking Urges* fueron análogos a los de la escala *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale* en relación con el *craving*, y tanto vareniclina como bupropion LP redujeron el *craving* total, en comparación con placebo ($P<.001$ para ambos). Vareniclina redujo significativamente las puntuaciones en 4 de 5 subescalas del cuestionario *Modified Cigarette Evaluation Questionnaire* (satisfacción asociada con el fumar, gratificación psicológica, disfrute de las sensaciones del tracto respiratorio, y reducción del *craving*; en un rango de $P=.04$ a $P<.001$), pero no dirigió del placebo en la subescala de aversión. Comparado con placebo, bupropion LP redujo solamente las subescalas de satisfacción asociada con el fumar y gratificación psicológica ($P<.001$ para ambas).

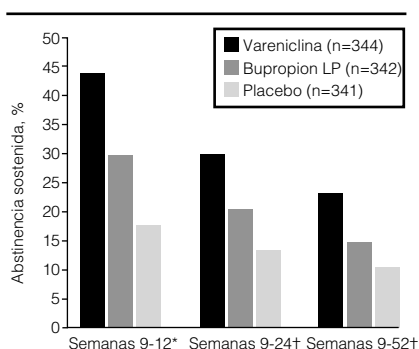
Peso

En promedio, los participantes del estudio que completaron la fase de tratamiento de 12 semanas aumentaron de peso durante dicho período. Los del grupo de vareniclina aumentaron un promedio de 2.29 kg (SE, 0.18 kg), en comparación con 1.52 kg (SE, 0.21 kg) para el grupo placebo y 1.32 kg (SE, 0.22 kg) para el grupo de bupropion LP. Considerando solamente aquellos participantes que se mantuvieron continuamente abstinentes durante las semanas 9 a 12, el aumento de peso fue de 3.15 kg (SE, 0.53 kg) en el grupo placebo, 2.89 kg (SE, 0.24 kg) en el grupo de vareniclina y 1.88 kg (SE, 0.34 kg) en el grupo de bupropion LP.

Seguridad y tolerabilidad

Ningún participante murió durante la fase de tratamiento de 12 semanas ni durante el mes posterior. Se informaron doce eventos adversos serios individuales durante las 12 semanas de tratamiento o dentro de los 7 días posteriores a la última dosis. En el grupo de vareniclina, los eventos fueron cáncer (de pulmón o de cerebro); síndrome coronario agudo; dolor de pecho; deshidratación, celulitis periorbital; psicosis aguda, inestabilidad emocional, vértigo agravado, presión arterial elevada y dolor de pecho (que se consideró rela-

Figura 2. Tasas de abstinencia sostenida

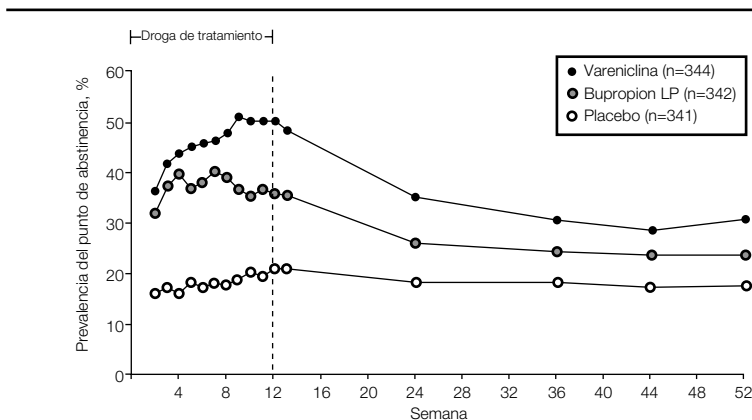


*Niveles de monóxido de carbono confirmados en las visitas clínicas.

†Visitas clínicas y telefónicas

Bupropion LP: bupropion liberación sostenida. Para las semanas 9-12: varenicline vs. placebo, $P<.001$; varenicline vs. bupropion LP, $P<.001$; y bupropion LP vs. placebo, $P=.001$. Para las semanas 9-24: varenicline vs. placebo, $P<.001$; varenicline vs. bupropion LP, $P=.003$; y bupropion LP vs. placebo, $P=.01$. Para las semanas 9-52: varenicline vs. placebo, $P<.001$; varenicline vs. bupropion LP, $P=.004$; y bupropion LP vs. placebo, $P=.08$.

Figura 3. Prevalencia del punto de abstinencia verificado por niveles de monóxido de carbono a los siete días



Bupropion LP: Bupropion liberación sostenida

cionado con la medicación del estudio). En el grupo de bupropion LP, los eventos fueron embarazo ectópico, angioedema (que se consideró relacionado con la medicación del estudio), herida de bala en el hombro izquierdo, sangrado posoperatorio, dolor en la pierna derecha debajo de la rodilla y cáncer de mama (femenino).

Durante el seguimiento, se informaron 5 eventos adversos graves individuales. En el grupo de vareniclina, los eventos fueron celulitis estafilocócica en el brazo derecho y psicosis aguda (en el mismo participante que en la fase de tratamiento). En el grupo de bupropion LP, los eventos fueron oclusión de arteria coronaria, un accidente de motocicleta fatal y un aborto espontáneo.

En el grupo placebo, 5 participantes experimentaron eventos adversos graves.

En la **TABLA 4** se presentan los eventos adversos surgidos durante tratamiento que ocurrieron en 5% o más de los participantes tratados con vareniclina o bupropion LP, en comparación con los participantes que recibieron placebo. Las náuseas fueron el evento adverso más frecuente con vareniclina (29.4%). Entre los participantes que comunicaron náuseas, en el 72% de los casos éstas fueron leves, en el 23% fueron moderadas y en el 5% fueron severas. Ocho participantes del grupo de vareniclina (2.3%) discontinuaron el tratamiento farmacológico a causa de las náuseas.

Otros síntomas frecuentes en el grupo de vareniclina fueron insomnio (14.3%) y sueños anormales (13.1%). Los sueños anormales fueron autodescriptos por los participantes como cambios en la actividad onírica, tales como sueños vívidos o aumento en la frecuencia de los sueños. El insomnio fue el evento adverso más frecuente asociado con bupropion LP (21.2%), seguido por dolor de cabeza (7.9%) y boca seca (7.6%). En total, 104 participantes tuvieron eventos adversos que derivaron en la discontinuación de la medicación del estudio (10.5% en el grupo de vareniclina, 12.6% en el grupo de bupropion LP y 7.3% en el grupo placebo), aunque se mantuvieron en el estudio. Los eventos adversos ocurridos durante el período de tratamiento conllevaron a que 43 participantes abandonaran el estudio. El abandono del estudio se distribuyó uniformemente entre los grupos de tratamiento (4.1% en el grupo de vareniclina, 4.7% en el grupo de bupropion LP y 3.8% en el grupo placebo).

COMENTARIO

Este estudio demostró que vareniclina, un agonista parcial del receptor $\alpha 4\beta 2$ nicotínico de la acetilcolina, es una farmacoterapia eficaz para el abandono del tabaquismo. La eficacia de vareniclina a corto y largo plazo superó tanto la de placebo como la de bupropion LP, una farmacoterapia de primera línea para tratar la dependencia del tabaco.

Tabla 2. Prevalencia del punto de abstinencia de siete días en puntos de tiempo específicos

Periodo de seguimiento	Tasas de prevalencia del punto de abstinencia de siete días, %	OR (IC 95%)	Valor de P*	OR (IC 95%)	Valor de P†
Semana 12‡					
Vareniclina	50.3	4.06 (2.88-5.73)	<.001	1.84 (1.34-2.51)	<.001
Bupropion LP	36.3	2.21 (1.56-3.13)	<.001		
Placebo	20.8				
Semana 24					
Vareniclina	35.2	2.59 (1.80-3.72)	<.001	1.56 (1.11-2.17)	.009
Bupropion LP	26.3	1.67 (1.15-2.42)	.007		
Placebo	17.9				
Semana 52					
Vareniclina	30.5	2.14 (1.48-3.09)	<.001	1.46 (1.04-2.06)	.05
Bupropion LP	23.4	1.46 (1.00-2.14)	.03		
Placebo	17.3				

Abreviaturas: Bupropion LP: bupropion liberación sostenida; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

*Comparado con participantes recibiendo placebo

†Comparado con participantes recibiendo bupropion LP

‡Fin del tratamiento

Tabla 3. Diferencias en síntomas de abandono y ansiedad reportados por los participantes del estudio entre las semanas 1 y 7*

	Nº de participantes que proveyeron respuesta	Diferencia en los síntomas comparado con el grupo Placebo (95% IC)	Valor de P
<i>Minnesota Nicotine Withdrawal Scale</i>			
Vareniclina			
Urgencia por fumar	331	-0.48 (-0.59 a -0.37)	<.001
Negativismo	331	-0.13 (-0.21 a -0.05)	.001
Desasosiego	331	-0.10 (-0.20 a 0)	.05
Aumento de apetito	331	0.07 (-0.04 a 0.19)	.22
Insomnio	331	0.10 (-0.01 a 0.20)	.07
Bupropion LP			
Urgencia por fumar	328	-0.38 (-0.49 a -0.27)	<.001
Negativismo	328	-0.13 (-0.21 a -0.05)	.001
Desasosiego	327	-0.07 (-0.17 a 0.03)	.16
Aumento de apetito	327	-0.07 (-0.19 a 0.05)	.23
Insomnio	327	0.20 (0.09 a 0.30)	<.001
<i>Brief Questionnaire of Smoking Urges</i>			
Vareniclina			
Total del puntaje de ansiedad	330	-0.44 (-0.57 a -0.31)	<.001
Factor 1 (placer)	330	-0.56 (-0.71 a -0.40)	<.001
Factor 2 (alivio del negativismo)	330	-0.27 (-0.38 a -0.16)	<.001
Bupropion LP			
Total del puntaje de ansiedad	328	-0.34 (-0.47 a -0.21)	<.001
Factor 1 (placer)	328	-0.42 (-0.58 a -0.27)	<.001
Factor 2 (alivio del negativismo)	328	-0.21 (-0.32 a -0.10)	<.001
<i>Modified Cigarette Evaluation Questionnaire</i>			
Vareniclina			
Satisfacción asociada a fumar	300	-0.44 (-0.61 a -0.25)	<.001
Gratificación psicológica	300	-0.32 (-0.47 a -0.16)	<.001
Disfrute de las sensaciones del tracto respiratorio	298	-0.22 (-0.39 a 0.05)	.01
Reducción de la ansiedad	300	-0.25 (-0.49 a -0.02)	.04
Aversión	298	0 (-0.15 a 0.16)	.96
Bupropion LP			
Satisfacción asociada a fumar	304	-0.32 (-0.50 a -0.15)	<.001
Gratificación psicológica	304	-0.28 (-0.43 a -0.13)	<.001
Disfrute de las sensaciones del tracto respiratorio	304	-0.13 (-0.30 a 0.04)	.14
Reducción de la ansiedad	304	-0.15 (-0.38 a 0.08)	.21
Aversión	302	0.10 (-0.05 a 0.25)	.21

Abreviaturas: Bupropion LP: bupropion liberación sostenida; IC: intervalo de confianza

*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.

Tabla 4. Eventos adversos que ocurrieron con más frecuencia en los participantes en tratamiento*

	Nº (%) de eventos adversos		
	Vareniclina (n=343)	Bupropion LP (n=340)	Placebo (n=340)
Náuseas	101 (29.4)	25 (7.4)	33 (9.7)
Constipación	31 (9.0)	22 (6.5)	5 (1.5)
Flatulencias	20 (5.8)	7 (2.1)	8 (2.4)
Boca seca	19 (5.5)	26 (7.6)	11 (3.2)
Dispepsia	19 (5.5)	10 (2.9)	12 (3.5)
Vómitos	18 (5.2)	7 (2.1)	6 (1.8)
Insomnio	49 (14.3)	72 (21.2)	42 (12.4)
Sueños anormales†	45 (13.1)	20 (5.9)	12 (3.5)
Trastornos del sueño	16 (4.7)	23 (6.8)	9 (2.6)
Ansiedad	15 (4.4)	18 (5.3)	13 (3.8)
Dolor de cabeza	44 (12.8)	27 (7.9)	43 (12.6)
Mareos	22 (6.4)	25 (7.4)	24 (7.1)
Fatiga	25 (7.3)	13 (3.8)	22 (6.5)

Abreviaturas: Bupropion LP: bupropion liberación sostenida.

*Los eventos reportados ocurrieron en una tasa del 5% o más en los participantes recibiendo vareniclina o bupropion LP comparado con los participantes recibiendo placebo. Estos eventos adversos comenzaron o se incrementaron en severidad durante el tratamiento o hasta 7 días luego de la última dosis.

†Autodescriptos por los participantes como cambios en los sueños, como sueños vívidos o aumento en la frecuencia de sueños.

Debido a que ningún participante del estudio había usado bupropion LP antes de este estudio, es improbable que la diferencia observada en la eficacia se pueda atribuir a las menores tasas de éxito que obtienen los fumadores que han usado la misma farmacoterapia en un intento previo fallido.^{20,21} Al final del período de tratamiento, las probabilidades de abandonar el tabaquismo con vareniclina fueron significativamente mayores que las probabilidades de abandonar el tabaquismo tanto con placebo (OR, 3.85) como con bupropion LP (OR, 1.90).

Hubo un incremento significativo en las tasas de abstinencia continua con vareniclina, en comparación con los otros 2 grupos del estudio, que se mantuvo durante 1 año de seguimiento. La OR de la prevalencia puntual (7 días) a los 6 meses de seguimiento (una medición de resultados que se utiliza con frecuencia) fue de 2.59 para vareniclina en comparación con placebo. Este valor está cerca del límite superior de otras mediciones semejantes para farmacoterapias de primera línea recomendadas en las guías del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos.² El patrón de resultados fue robusto utilizando 2 estrategias de evaluación distintas: (1) una medición conservadora de la abstinencia continua durante las últimas 4 semanas de tratamiento y durante el seguimiento hasta la semana 52 y (2) una medición de la prevalencia puntual (7 días).

Además de ser eficaz, la vareniclina pareció ser bien tolerada por la mayoría de los participantes. Las náuseas, que constituyeron la causa de queja más frecuente, fueron mayoritariamente de leves a moderadas, y raramente derivaron en la discontinuación de la medicación del estudio. El insomnio se informó con menor frecuencia entre los participantes que recibieron vareniclina que entre aquellos que recibieron bupropion LP (alguna forma de trastorno del sueño es un síntoma frecuente de la abstinencia de nicotina).¹⁶ Los análisis de las escalas de los síntomas de abstinencia y del *craving* sugieren que vareniclina y bupropion LP redujeron, ambos, varios aspectos del síndrome de abstinencia de nicotina.

Los resultados positivos de la escala *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale* y de los cuestionarios *Brief Questionnaire of Smoking Urges* y *Modified Cigarette Evaluation Questionnaire* sugieren que el agonista parcial del receptor $\alpha 4\beta 2$ nicotínico de la acetilcolina tiene el potencial de reducir los síntomas de abstinencia, el *craving*, y los efectos reforzadores del tabaquismo. Se requiere una modelación más pormenorizada de estos datos para aclarar esta relación. Los resultados del estudio tienen limitaciones. En primer lugar, los participantes que se ofrecen voluntariamente para los ensayos clínicos de drogas de investigación tienden a tener un mejor estado de salud general, y por definición, están más motivados

que los pacientes de una población de atención primaria típica. La validez externa del ensayo también está limitada por el hecho de que se excluyeron del ensayo los individuos que tenían enfermedades graves, o quienes padecían o habían padecido recientemente una depresión. En segundo lugar, todos los participantes recibieron 12 semanas de consejo breve antitabáquico individual, juntamente con la droga del estudio. Por lo tanto, este ensayo no evalúa la eficacia de vareniclina en un escenario de menor consejo antitabáquico, que es frecuente en el entorno de atención médica. Dado que todos los grupos del estudio recibieron consejo antitabáquico, las ORs informadas probablemente se mantengan estables, aun con diferentes grados de consejo. En tercer lugar, el 35% de los participantes no completó el período de seguimiento. Notablemente, la tasa de abandono del estudio fue más alta en el grupo placebo, y la tasa global de discontinuación del tratamiento a causa de eventos adversos fue del 10.1%, lo cual confirma la tolerabilidad de vareniclina.

Para reducir las tasas de tabaquismo en la población de los Estados Unidos, se necesitará una combinación de esfuerzos de los individuos, los sistemas de atención médica, los aseguradores médicos, y los responsables de formular políticas, como parte de una estrategia abarcadora para el control del hábito tabáquico.² Se pueden lograr avances aumentando el uso de los tratamientos existentes y desarrollando mejores terapias. La vareniclina, con su exclusivo perfil de propiedades agonistas y antagonistas, ha demostrado robustez en términos de capacidad para aumentar las tasas de abandono del hábito tabáquico (a corto y largo plazo), entorno de atención médica tanto en comparación con placebo como con un medicamento de primera línea para el abandono del tabaquismo (bupropion LP), y puede constituir un avance en el tratamiento de la dependencia del tabaco.

Author Affiliations: University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Center for Tobacco Research and Intervention, Madison, Wis (Dr Jorenby); Division of General Internal Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minn (Dr Hays); Department of Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Mass (Dr Rigotti); and Pfizer Global Research and Development, Groton, Conn (Drs Azoulay, Watsky, Williams, Gong, and Reeves and Mr Billing).

Author Contributions: Dr Jorenby had full access to all of the data and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Watsky, Williams, Billing, Reeves.

Acquisition of data: Jorenby, Hays, Rigotti, Billing, Gong, Reeves.

Analysis and interpretation of data: Jorenby, Hays, Rigotti, Azoulay, Watsky, Williams, Billing, Gong, Reeves.

Drafting of the manuscript: Jorenby, Hays, Rigotti, Billing. **Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** Jorenby, Hays, Rigotti, Azoulay, Watsky, Williams, Billing, Gong, Reeves.

Statistical analysis: Jorenby, Watsky, Billing.

Obtained funding: Azoulay, Reeves.

Administrative, technical, or material support: Watsky, Williams.

Study supervision: Gong, Reeves.

Financial Disclosures: Dr Jorenby reported receiving research support from Pfizer, Nabi Biopharmaceutical, Sanofi-Aventis and consulting fees from Nabi Biopharmaceutical. Dr Hays reported receiving a research grant from Pfizer. Dr Rigotti reported receiving research grant funding and consulting fees from GlaxoSmith Kline, which markets smoking cessation medications, and Pfizer and Sanofi-Aventis, which are developing smoking

cessation medications. Dr Rigotti also reported receiving consulting fees from Merck, which is developing smoking cessation medications.

Independent Statistical Analyses: Daniel Bolt, PhD, associate professor of Educational Psychology at the University of Wisconsin, had access to all of the data used in the study and performed an independent analysis in consultation with Dr Jorenby. The independent statistical analyses involved the primary and key secondary outcomes, including participant demographics, self-reported data, and safety as described in this article. The results confirm what is presented in this article. Dr Bolt received compensation from the University of Wisconsin for this reanalysis.

Funding/Support: The data reported in this article were derived from a clinical trial sponsored by Pfizer Inc, which provided funding, study drug and placebo, and monitoring.

Role of the Sponsor: Drs Azoulay, Watsky, Williams, Gong, and Reeves, and Mr Billing, employees of Pfizer Inc, were involved in all elements of this study, including but not limited to the study design and monitoring. In addition, the database containing the findings of the 14 investigator sites was maintained by Pfizer Inc, and statistical analyses were performed at Pfizer Inc by Mr Billing and Ann Pennington, MS. All of the authors including those employed by Pfizer Inc, reviewed and edited the manuscript prior to publication of this article.

Varenicline Phase 3 Study Group: Beth Bock, PhD, Centers for Behavioral and Preventive Medicine, Miriam Hospital, Providence, RI; Arden G. Christen, DDS, MSD, Oral Health Research Institute, Indiana University School of Dentistry, Indianapolis; Larry I. Gilderman, MD, DO, University Clinical Research Incorporated, Pembroke Pines, Fla; Susanna K. Goldstein, MD, Medical and Behavioral Health Research, PC, New York, NY; J. Taylor Hays, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn; Thomas C. Jackson, MD, Outpatient Health Center, Aurora Sinai Medical Center, Milwaukee, Wis; Douglas E. Jorenby, PhD, Center for Tobacco Research and Intervention, University of Wisconsin Medical School, Madison; Barry J. Make, MD, National Jewish Research Center, Denver, Colo; Charles H. Merideth, MD, Affiliated Research Institute Inc, San Diego, Calif; Nancy A. Rigotti, MD, Tobacco Research and Treatment Center, Massachusetts General Hospital, Boston; David P. L. Sachs, MD, Division of Pulmonary and Critical Care, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, Calif; Stephan C. Sharp, MD, Clinical Research Associates Inc, Nashville, Tenn; Susan H. Swartz, MD, Center for Tobacco Independence, Maine Medical Center, Portland; Mervyn U. Weerasinghe, MD, Rochester Clinical Research Inc, Rochester, NY.

Acknowledgment: Editorial support was provided by Kelly Stein Marcus, PhD, from Cardinal Health.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States, 1997-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005; 54:625-628.
- Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. *Treating Tobacco Use and Dependence: Clinical Practice Guideline*. Rockville, Md: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service; 2000.
- Thorndike AN, Rigotti NA, Stafford RS, Singer DE. National patterns in the treatment of smokers by physicians. *JAMA*. 1998;279:604-608.
- Solberg LI, Boyle RG, Davidson G, Magnan SJ, Carlson CL. Patient satisfaction and discussion of smoking cessation during clinical visits. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:138-143.
- Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services; 1998. DHHS publication 88-8406.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. In: *Cochrane Library*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd; 2006; issue 1.
- Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1997;337:1195-1202.
- 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.
- Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:423-433.
- Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of $\alpha 4 \beta 2$ receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science*. 2004;306:1029-1032.
- Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective $\alpha 4 \beta 2$ acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos*. 2006;34:121-130.
- Rose JE, Behm FM, Westman EC, Levin ED, Stein RM, Ripka GV. Mecamylamine combined with nicotine skin patch facilitates smoking cessation beyond nicotine patch treatment alone. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;56:86-99.
- World Medical Association Web site. Declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. Accessibility verified June 7, 2006.
- International Conference on Harmonisation Web site. The ICH process for harmonisation of guidelines. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>. Accessibility verified June 7, 2006.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86:1119-1127.
- Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:289-294.
- 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.
- Cappelleri JC, Bushmakina AG, Baker CL, et al. Confirmatory factor analysis and reliability of the "smoking effects inventory." *Value Health*. 2005;8:334.
- Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4 \beta 2$ 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.
- Tønnesen P, Norregaard J, Sawe U, Simonsen K. Recycling with nicotine patches in smoking cessation. *Addiction*. 1993;88:533-539.
- 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.

"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"