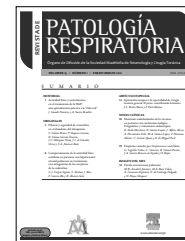




REVISTA DE  
**PATOLOGÍA RESPIRATORIA**

www.elsevier.es/pr



ORIGINAL

## Eficacia y seguridad de vareniclina en el abandono del tabaquismo

S. Solano Reina<sup>a,\*</sup>, P. Vaquero Lozano<sup>a</sup>, R. Solano García-Tenorio<sup>a</sup>, J.C. Márquez Nieto<sup>a</sup>, J.I. de Granda Orive<sup>b</sup> y C.A. Jiménez Ruiz<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Tabaquismo, CEP Hermanos Sangro, Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Neumología, Hospital Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España

<sup>c</sup>Unidad Especializada de Tabaquismo, Madrid, España

Recibido el 6 de octubre de 2011; aceptado el 28 de noviembre de 2011

### PALABRAS CLAVE

Eficacia;  
Seguridad;  
Vareniclina;  
Test de Fagerström;  
Efectos adversos;  
Cooximetría;  
Abandono del  
tabaquismo;  
Comorbilidad;  
Recaídas

### Resumen

**Fundamentos:** El propósito fue analizar la eficacia y seguridad de vareniclina en fumadores que desean hacer un intento de abandono, constatando la abstinencia y los acontecimientos adversos durante la fase de tratamiento y seguimiento.

**Metodos:** Estudio analítico, longitudinal y prospectivo. Se incluyeron 598 fumadores que deseaban dejar de fumar. El 55% eran mujeres con una edad media de 45,7 años. Se les realizó la historia clínica de tabaquismo y se indagó acerca de la comorbilidad asociada. Se efectuaron siete visitas (basal, semanas 2.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup>, 8.<sup>a</sup>, 12.<sup>a</sup>, 24.<sup>a</sup> y semana 52.<sup>a</sup>). También se efectuaron llamadas telefónicas intercaladas. La manifestación verbal de abstinencia se confirmó con la medición de monóxido de carbono en aire espirado (< 10 ppm). Recibieron tratamiento con vareniclina a dosis estándar (1 mg/12 h) durante 12 semanas.

**Resultados:** El consumo medio de cigarrillos fue 27/día, cooximetría 28 ppm, test de Fagerström 6,70 de media. El 85% de los participantes encendía el primer cigarrillo en menos de 30 minutos. El 97% había realizado uno o más intentos previos. Las tasas de abstinencia fueron de 56% a la 12.<sup>a</sup> semana, 49% a la 24.<sup>a</sup> y 41% a la 52.<sup>a</sup>. Efectos adversos más frecuentes: náuseas, cefalea, insomnio, vómitos y sueños anormales.

**Conclusiones:** Vareniclina ha demostrado ser una opción de primera línea en el tratamiento del tabaquismo, puede ser una alternativa a bupropion o terapia sustitutiva con nicotina; eficaz, segura y bien tolerada no solamente en fumadores sanos, sino también en grupos de fumadores que presentan comorbilidad. Serían necesarios más estudios en grupos de fumadores de estas características

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ssr01m@gmail.com (S. Solano Reina).

**KEYWORDS**

Efficacy;  
Safety;  
Varenicline;  
Fagerström Test;  
Adverse Effects;  
Cooximetry;  
Smoking Cessation;  
Comorbidity;  
Relapses

**Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation****Abstract**

**Backgrounds:** The purpose was to analyze the efficacy and safety of Varenicline in smokers who want to try to quit, verifying abstinence and adverse events during the treatment and follow-up phase.

**Methods:** An analytic, longitudinal and prospective study was performed. A total of 598 smokers who wanted to quit were included. Women accounted for 55% with a mean age of 45.7 years. A clinical history of smoking habit was obtained and associated comorbidity was investigated. Seven visits (baseline, weeks 2 and 4; 8, 12, 24, and week 52) were made. Telephone calls were also made in-between. Verbal manifestation of abstinence was confirmed with measurement of CO in exhaled air (<10 ppm). Treatment was received with Varenicline at standard dose (1 mg/12 h), for 12 weeks.

**Results:** Mean consumption of cigarettes was 27/day, cooximetry 28 ppm, Fagerström Test mean 6.70. The first cigarette was smoked in less than 30 minutes by 85% of the participants. Abstinence rate was 56% at week 12, 49% at week 24, and 41% at week 52. Most frequent adverse effects were nausea, headache, insomnia, vomiting, abnormal sleep.

**Conclusions:** Varenicline has been shown to be an option for 1st line treatment of smoking cessation and can be an alternative to bupropion or nicotine replacement therapy, safe and well tolerated not only in healthy smokers but also in groups of smokers with comorbidity. More studies are needed in the groups of smokers having these characteristics.

**Introducción**

Las consecuencias del consumo de tabaco suponen una carga de mortalidad, morbilidad y costes sociosanitarios<sup>1</sup>. La eficacia del abandono del tabaco ha sido citada como una de las intervenciones más coste-efectivas que se pueden llevar a cabo en la asistencia sanitaria, ya que los beneficios tanto en salud como económicos han sido constatados y son considerables<sup>2</sup>. Los tratamientos del tabaquismo, desde el consejo sanitario hasta los programas farmacológicos intensivos, son coste-efectivos en relación con otras intervenciones sanitarias tales como el tratamiento de la hipertensión, la dislipemia y otras acciones preventivas. De hecho, se ha considerado que el tratamiento del tabaquismo es el patrón de referencia del coste-efectividad de la asistencia sanitaria<sup>3</sup>.

Actualmente, están disponibles varias alternativas farmacológicas para el tratamiento del tabaquismo; no obstante, vareniclina, el fármaco aprobado más recientemente, ha demostrado niveles superiores de eficacia frente a otras opciones vigentes. Vareniclina es un agonista parcial, se une al receptor colinérgico nicotínico  $\alpha 4\beta 2$ , estimulándolo, es un medicamento novedoso que combate el deseo de fumar directamente en los mismos receptores neuronales en los que actúa la nicotina. Por una parte, ejerce una acción agonista y se muestra capaz de disminuir el síndrome de abstinencia a la nicotina, y por otra parte, bloquea al receptor (antagonista), reduciendo los efectos placenteros y de recompensa provocados por la nicotina<sup>4</sup>.

Comparada con placebo, la terapia sustitutiva con nicotina y bupropion duplica aproximadamente los porcentajes de abstinencia permanente del sexto al decimosegundo mes del abandono<sup>5,6</sup>, en tanto que vareniclina incrementa la probabilidad de abandono del tabaco a largo plazo entre dos y media y tres veces<sup>7-9</sup>.

El propósito fundamental de este estudio es analizar la eficacia y seguridad de vareniclina en fumadores que desean hacer un intento serio de abandono, constatando la abstinencia y los acontecimientos adversos durante la fase de tratamiento y en el desarrollo del período de seguimiento.

**Material y métodos**

El estudio se llevó a cabo en una unidad de tabaquismo, coordinada por un médico especialista en neumología; los terapeutas eran personal sanitario adecuadamente adiestrado y con amplia experiencia en el tratamiento del tabaquismo.

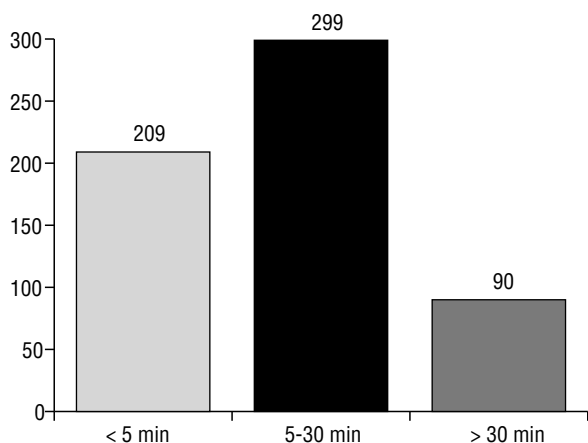
Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: ser mayor de edad, fumar más de 10 cigarrillos/día, estar indicado el tratamiento farmacológico, no contraindicación de vareniclina y consenso mutuo entre participante y terapeuta de la elección de vareniclina frente a las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad.

Se incluyeron 598 fumadores que acudieron a consulta en demanda de ayuda para dejar de fumar. De ellos, el 55% eran mujeres y el 45%, varones, con una edad media de 45,7 años ( $\pm 11$ ). Los pacientes procedían de las consultas de atención primaria y de diferentes especialidades de nuestro centro, que habían solicitado ayuda a sus médicos para dejar de fumar, o bien estos últimos les habían aconsejado que intentaran dejar de fumar. La investigación incorporó la realización de la historia clínica del fumador, y se aplicó el test de Fagerström a todos los participantes, una breve exploración física y la medida de los signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca y peso), y también se indagó acerca de la comorbilidad asociada. Se entregó un folleto informativo como guía y apoyo a todos los pacientes para su proceso de

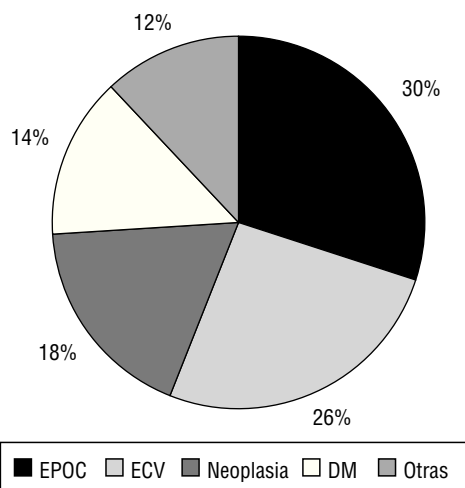
**Tabla 1** Características de la población

N.º de pacientes	598 (55% mujeres, 45% hombres)
Edad media	45,7 años ( $\pm 11$ )
N.º de cigarrillos/día	27 ( $\pm 11$ )
Cooximetría (CO, en aire espirado)	28 ppm ( $\pm 10$ )
Test de Fagerström	6,7 ( $\pm 2,5$ )

CO: monóxido de carbono.

**Figura 1** Tiempo hasta el primer cigarrillo y número de participantes.**Tabla 2** Número de intentos previos

N.º intentos	N.º de sujetos (%)
Ninguno	18 (3%)
1-2	263 (44%)
3-5	227 (38%)
> 6	90 (15%)

**Figura 2** Comorbilidades asociadas.

abandono, así como información detallada de cómo debían tomar la medicación. A los pacientes que reunían criterios de inclusión, se les ofrecieron las distintas alternativas terapéuticas disponibles mencionadas con anterioridad; se trata de aquéllos que se decidió, conjuntamente entre paciente y terapeuta, y siempre que no existiera contraindicación, dar vareniclina; estos sujetos son los que fueron incluidos en el estudio. La dosis utilizada fue de 1 mg de vareniclina por vía oral dos veces al día con la siguiente dosificación semanal: días primero al tercero: 0,5 mg/día; días cuarto al séptimo: 0,5 mg/12 h y desde el octavo día hasta el final del tratamiento (semana duodécima): 1 mg dos veces al día. Los participantes debían fijar una fecha para el abandono, iniciándose la dosificación una semana antes de la fecha. También se les dio un breve asesoramiento psicológico como apoyo para resolver las situaciones problemáticas y aprendizaje para evitar las recaídas, según las recomendaciones de la Guía de práctica clínica americana<sup>10</sup>.

En total, se llevaron a cabo siete visitas (visita basal, semanas 2.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup>, 8.<sup>a</sup>, 12.<sup>a</sup>, 24.<sup>a</sup> y, finalmente, a la 52.<sup>a</sup> semana. También se efectuaron llamadas telefónicas intercaladas entre las visitas de revisión. La manifestación verbal de abstinencia tabáquica se confirmó con la medición de monóxido de carbono (CO) en el aire espirado (menor o igual a 10 ppm), un criterio estándar para comprobar el estatus de no fumador utilizado habitualmente en los estudios de cesación tabáquica<sup>11</sup>.

Se trata de un estudio analítico, longitudinal y prospectivo. Los análisis estadísticos se efectuaron utilizando el programa Statistical Package for the Social Sciences, versión 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Para las variables cuantitativas, se calcularon la media y la desviación estándar; y para las categóricas, se emplearon las frecuencias absoluta y relativa.

## Resultados

Las características de la población estudiada se muestran en la tabla 1. La edad media de los participantes fue de 45,7 años ( $\pm 11$ ). El consumo medio de cigarrillos al día fue de 27 ( $\pm 11$ ); la medición de la concentración de CO en el aire espirado mostró una media de 28 ppm ( $\pm 10$ ) en la visita basal. La puntuación media del test de Fagerström fue de 6,70 ( $\pm 2,50$ ). El tiempo tardado en encender el primer cigarrillo de la mañana era menor de 5 minutos en 209 pacientes (35%), de 5-30 minutos en 299 pacientes (50%) y de más de 30 minutos en 90 (15%) (fig. 1). En cuanto al número de intentos serios de abandono, se muestran en la tabla 2; la mayoría había realizado más de un intento previo. Presentaban comorbilidad asociada 427 (71%); la distribución de las enfermedades se muestra en la figura 2.

El principal parámetro para analizar o valorar la eficacia del tratamiento fue la abstinencia. Esta variable se determinó como el porcentaje de fumadores que acudieron a la unidad en demanda de ayuda para dejar de fumar y no fumaban nada después de dos semanas del inicio del tratamiento, confirmado mediante la validación fisiológica de la afirmación verbal del estatus tabáquico en las sucesivas visitas de seguimiento, con valores inferiores a 10 ppm de CO en la cooximetría. Las concentraciones del CO en aire espirado se delimitaron mediante el cooxímetro Micro Smokerlyzer

(Bedfont Scientific, Rochester Reino Unido). En cuanto a la tasa de abstinencia, ésta fue del 56% (335 participantes) al finalizar la 12.<sup>a</sup> semana de tratamiento; en la 24.<sup>a</sup> semana, el 49% (293), permaneciendo abstinentes 245 participantes (41%) al año de seguimiento (fig. 3).

La más común y frecuente razón de interrupción del tratamiento fue la no asistencia a las revisiones y pérdida de seguimiento, constatado por las llamadas telefónicas.

Los efectos adversos (EA) más comunes asociados al uso de vareniclina en nuestro estudio fueron náuseas, cefalea, insomnio, vómitos y sueños anormales, según se muestra en la tabla 3. Las interrupciones del tratamiento provocadas por los acontecimientos adversos fueron de 48 casos, lo que supuso un índice del 8% de los participantes.

## Discusión

Es conveniente destacar que la mayoría de los participantes del estudio se encontraban en la fase de preparación del proceso de abandono, en consonancia con los criterios de derivación del tratamiento del tabaquismo desde atención primaria a especializada<sup>12</sup>, es decir, fumadores que han intentado dejar de fumar en varias ocasiones, pero que no lo han conseguido y han sufrido graves dificultades en el intento, pero desean hacer un nuevo intento de abandono<sup>13</sup>. Esto habla a favor de la motivación de los participantes; la mayoría, es decir, el 97% de los sujetos, había realizado uno o más intentos previos de abandono antes de acudir a la unidad en demanda de ayuda para dejar de fumar. La inmensa mayoría presentaba un diagnóstico de grado de fumador severo con una elevada dependencia física a la nicotina, traducida en el consumo de cigarrillos mayor de una cajetilla al día, la elevada puntuación en el test de Fagerström, la cooximetría y en el tiempo transcurrido hasta el primer cigarrillo: el 85% de los participantes encendía el primero de la mañana en menos de 30 minutos desde que se levantaba<sup>14</sup>.

Un porcentaje considerable de fumadores presentaba comorbilidad asociada, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, diferentes neoplasias, diabetes mellitus, entre otras, siendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica la más prevalente entre los participantes de este estudio (fig. 2). A nuestro juicio, esto también influye en la motivación para la cesación tabáquica, es decir, patología atribuible al consumo de tabaco, hábilmente relacionada por sus respectivos médicos de atención primaria y especialistas correspondientes con el hábito de fumar cuando hacían la derivación hacia la unidad de tabaquismo, según se refleja en la historia de tabaquismo realizada.

En nuestro estudio, las tasas de abstinencia fueron del 56% (335) al finalizar el tratamiento (12.<sup>a</sup> semana); del 49% (293) a la 24.<sup>a</sup> semana y del 41% (245) al final del seguimiento (52.<sup>a</sup> semana). Estos hallazgos resultan más favorables que los presentados en varios ensayos clínicos publicados con anterioridad<sup>7,9,15,16</sup>. Probablemente, estas diferencias se expliquen en parte por la desigualdad entre los participantes: nuestra población estaba formada por sujetos con una dependencia severa, pero también con una alta motivación, el 97% había realizado uno o más intentos previos de abandono y, además, el 71% de ellos presentaban patología atribuible al consumo de tabaco, de la que ya habían sido previamente informados por su médico, y entre los motivos cuestionados

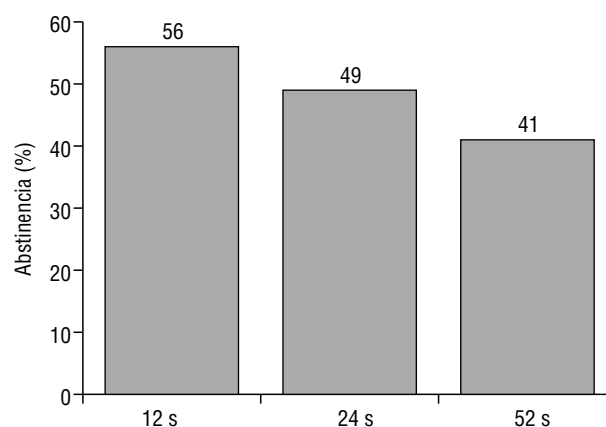


Figura 3 Tasas de abstinencia durante el seguimiento.

Tabla 3 Efectos adversos más comunes

EA más comunes	Vareniclina (n = 598)
Náusea	168 (28,1%)
Cefalea	73 (12,3%)
Insomnio	68 (11,5%)
Vómitos	48 (8,1%)
Sueños anormales	47 (7,9%)
EA: efectos adversos.	

de por qué deseaban dejar el tabaco, respondían mayoritariamente que por su salud. En un estudio reciente sobre eficacia y seguridad de vareniclina publicado por Jiménez Ruiz et al<sup>17</sup>, además del tratamiento farmacológico se proporcionó tratamiento conductual (10 sesiones individuales), el 36% de los sujetos participantes tuvieron éxito en la abstinencia al cabo de 24 semanas de seguimiento; náuseas, insomnio y sueños anormales fueron los EA más frecuentes.

Desafortunadamente, uno de los eventos muy frecuentes en el proceso de abandono del tabaco es la recaída, de ahí que no se obtengan las deseadas tasas de éxito en el tratamiento del tabaquismo. En un estudio randomizado y controlado con placebo publicado por Tonstad et al<sup>18</sup>, donde se prolonga el tratamiento con vareniclina durante 24 semanas, se mejoran los resultados con una tasa de abstinencia del 43,6% a la 52 semanas de seguimiento, y lo que también es importante es que la media de días hasta la primera recaída fue significativamente más larga para los pacientes con vareniclina comparada con placebo (198 días vs. 87 días;  $p < 0,001$ ), por lo que los autores concluyen que otras de las propiedades de la vareniclina sería su utilidad para prevenir las recaídas. En otro estudio publicado para valorar la seguridad de vareniclina a largo plazo<sup>19</sup>, donde se usó el fármaco durante 52 semanas frente a placebo, aproximadamente la mitad de los sujetos inscritos completaron el estudio (53% para vareniclina y 47% para el grupo placebo), los dos grupos tenían un nivel similar de dependencia a la nicotina. Los EA detectados fueron similares a los publicados con anterioridad en la literatura, sin encontrarse diferencias significativas con el grupo placebo. Al final de la 52.<sup>a</sup> semana, la tasa de abstinencia para vareniclina fue de 36,7% frente a 7,9% del grupo placebo.

Por lo que se refiere a los acontecimientos adversos más comunes observados en nuestro estudio, éstos fueron, por orden de importancia, náuseas, cefalea, insomnio, vómitos y sueños anormales (tabla 3), muy similares a los encontrados en los estudios publicados previamente<sup>7,9,15-19</sup>. Las náuseas descritas correspondían, generalmente, a efectos leves o moderados y a menudo transitorios; en algunos casos hubo que reducir la dosis a la mitad, desapareciendo la náusea. Sin embargo, para algunos pacientes, éstas fueron persistentes a lo largo del período de tratamiento. En nuestro estudio, en 48 pacientes, hubo que interrumpir el tratamiento debido a los EA; las interrupciones debidas a las náuseas fueron las más comunes (15), seguidas del insomnio y de los sueños anormales.

En nuestro estudio, vareniclina demostró ser un fármaco eficaz y seguro como fármaco de primera línea en el tratamiento del tabaquismo, coincidiendo con los datos aportados por los ensayos publicados en la literatura.

En el único ensayo de prevención de recaídas realizado hasta el presente<sup>18</sup>, se encontró un beneficio de vareniclina sobre el placebo que persistió durante los 12 meses de seguimiento. Esto sugiere que, debido a las frecuentes recaídas durante el proceso de abandono, sería necesario realizar ensayos adicionales durante periodos de seguimiento más largos para determinar si los periodos prolongados de tratamiento consiguen tasas mayores de abstinencia a largo plazo.

También consideramos necesario realizar estudios independientes en la comunidad con vareniclina para probar su eficacia y seguridad en fumadores con varias comorbilidades y patrones de riesgo, como en el presente estudio, aunque ya se dispone de información en la que vareniclina ha demostrado su utilidad en el tratamiento de fumadores con enfermedad cardiovascular<sup>20</sup> y también en pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>21</sup>.

## Conclusión

En conclusión, vareniclina ha demostrado ser una opción de primera línea en el tratamiento del tabaquismo que puede ser usada como una alternativa a bupropion o a la terapia sustitutiva con nicotina, eficaz, segura y bien tolerada no solamente en fumadores sanos, sino también en grupos de fumadores que presentan comorbilidades, aunque sería necesario realizar estudios más amplios en grupos de fumadores de estas características.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Banegas JR, Díez Gañán L, Bañuelos-Marco B, González-Enríquez J, Villar-Álvarez F, Martín-Moreno JM, et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:97-102. 2010. doi: 10.1016/j.medcli.2010.03.039
2. Shearer J, Shanahan M. Cost effectiveness analysis of smoking cessation interventions. *Aust N Z J Public Health*. 2006;30:428-34.
3. Eddy DM. Davis Eddy ranks the tests. *Harv Health Lett*. 1992; (Suppl):10-1.
4. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline: an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*. 2005;48:3474-7.
5. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD000146.
6. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD 000031.
7. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:47-55.
8. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD006103.
9. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al; 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.
10. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. *Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: EE.UU.: Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008.
11. Jarvis MJ, Russell MAH, Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br Med J*. 1980;281:484-5.
12. Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, Barrueco Ferrero M, De Granda Orive JI, Lorza Blasco JJ, Alonso Viteri S, et al; Grupo de Trabajo del Área de Tabaquismo de la SEPAR. Recomendaciones para la organización y funcionamiento de las unidades especializadas en tabaquismo. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:382-7.
13. Alonso Muñoz JE. Manejo diagnóstico del fumador. Abordaje del Tabaquismo. Ramos Pinedo A y Mayayo Ulibarri ML, coords. Manual SEPAR de Procedimientos, 2007:9-25.
14. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Díaz-Maroto Muñoz JL, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:35-41.
15. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, 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 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2006;166:1561-8.
16. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006;166:1571-7.
17. Jiménez Ruiz CA, Cicero Guerrero A, De Granda Orive, Ruiz Martín JJ, Mayayo Ulibarri ML, Amor Besado N, et al. Eficacia y seguridad de vareniclina en la práctica clínica. *Rev Pat Respir*. 2008;11:151-5.
18. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:64-71.
19. Williams KE, Reeves KR, Billing CB Jr, Pennington AM, Gong J. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:793-801.
20. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010;121:221-9.
21. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. 2011; 139:591-9. 2010. doi 10.1378/chest.10-0685. Publicación electrónica 23 Sept 2010.