

Vareniclina

PEDRO PEÑA G.* y MÓNICA ZAGOLIN B.**

Varenicline

Varenicline is a first-line therapy cessation of smoking, and has the highest effectiveness widely demonstrated in clinical trials with drop-out figures per year of the order of 25-35%. In the most recent effectiveness review conducted by the Cochrane, 39 trials were evaluated that randomized varenicline versus placebo and compared with nicotine substitutes (NRT) and bupropion. With varenicline, a RR of 2.24 was observed for abstinence at 6 months or longer at standard doses (2 mg daily) versus placebo. The RR of varenicline versus placebo compared with bupropion or NRT was 1.3 and 1.25 respectively showing its superiority once again. When the use of varenicline was evaluated for a period longer than 12 weeks, it was observed that the drug was well tolerated suggesting that its use is feasible without intensifying the adverse effects.

Key words: Smoking cessation; nicotinic antagonists; varenicline; bupropion, nicotine.

Resumen

Vareniclina es terapia de primera línea para la cesación del tabaquismo, y presenta la mayor efectividad demostrada ampliamente en ensayos clínicos logrando cifras de abandono al año del orden de 25-35%. En la más reciente revisión de efectividad realizada por la Cochrane se evaluaron 39 ensayos que randomizaban vareniclina contra placebo y en comparación con sustitutos de nicotina (TRN) y bupropión. Con vareniclina se objetivó un RR de 2,24 para abstinencia a 6 meses o más prolongado a dosis standard (2 mg al día) contra placebo. El RR de vareniclina versus placebo comparando con bupropión o TRN fue de 1,3 y 1,25 respectivamente mostrando su superioridad una vez más. Cuando se evaluó el uso de vareniclina por un periodo más prolongado que 12 semanas, se observó que la droga fue bien tolerada sugiriendo que es factible su uso sin intensificar los efectos adversos.

Palabras clave: Dejar de fumar; antagonistas nicotínicos; vareniclina; bupropión; nicotina.

Vareniclina es en la actualidad la terapia de primera línea en el tratamiento de la adicción nicotínica (AN) debido a su mayor efectividad demostrada ampliamente en ensayos randomizados, meta-análisis y revisiones sistemáticas de la literatura logando cifras de abandono al año del orden de 25-35%^{1,2}.

Vareniclina fue aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*, USA) en el año 2006 y se dispone entonces de más de 10 años de experiencia en su uso, seguridad e impacto en salud. Su mecanismo de acción sería doble, ya sea estimulando los receptores $\alpha 4\beta 2$ de áreas pre límbi-

cas, frontales, como agonista parcial, lo que eleva los niveles de dopamina y alivia los síntomas de privación y a través de la unión competitiva con los receptores, bloquea al menos parcialmente la activación dopaminérgica provocada por la nicotina en caso de una recaída³. De esa manera los pacientes sentirían alivio al usarla y menos placer al fumar debido a la ocupación parcial de los receptores, facilitando la abstinencia y el abandono del hábito.

En el meta-análisis de 2011 de la Cochrane Data Base realizado sobre más de 10.300 pacientes se documentó un OR de 2,31 a favor

* Médico broncopulmonar, jefe del Programa de Control Tabaco, Clínica Santa María.

** Médico broncopulmonar, Clínica Santa María. Profesora Asociada, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

del fármaco frente a placebo⁴ mostrando su superioridad frente a las otras terapias. El nivel de comunicaciones sobre este medicamento ha sido muy activo y en la más reciente revisión de efectividad de vareniclina comunicada en 2016 por la Cochrane⁵ se evaluaron 39 ensayos que randomizaban vareniclina contra placebo y en comparación con sustitutos de nicotina y bupropión. De esta exhaustiva revisión sistemática en que se incluyeron 25.290 participantes, 11.801 de los cuales usaron vareniclina se objetivó un RR de 2,24 para abstinencia continua o sostenida a 6 meses o más prolongado a dosis standard (2 mg al día) contra placebo. Si bien la dosis de mantención recomendada es de 1 mg cada 12 h, en esta revisión se observó que a dosis menores de vareniclina la efectividad también fue relevante con un RR de 2,08 lo que permitiría minimizar efectos adversos en quienes lo presentaran más intensamente. El RR de vareniclina contra placebo al comparar con otras terapias como bupropión o TRN fue de 1,3 y 1,25 respectivamente mostrando su superioridad una vez más sobre las clásicas terapias para la AN. Cuando se evaluó el uso de vareniclina por un período más prolongado que 12 semanas, se observó que la droga fue bien tolerada sugiriendo que es factible su uso sin intensificar los efectos adversos⁵.

Vareniclina combinada con terapia cognitiva conductual, incrementa la frecuencia de abandono y de manera superior a las otras terapias farmacológicas aprobadas en una revisión sistemáticas de la literatura de 123 ensayos randomizados con abstinencia validada a 12 meses⁶.

Los efectos adversos reportados en la literatura son en general de carácter leve, y entre ellos cabe destacar la presencia de náuseas, cefalea y trastornos del sueño^{1,2,7,8}, ninguno de ellos de carácter serio. Las náuseas ocasionadas por vareniclina se pueden presentar en el inicio de la terapia y se atenúan en las siguientes semanas para luego desaparecer².

En 2008 la FDA declaró una alerta en relación con el uso de vareniclina y la potencial complicación de pacientes con patología psiquiátrica de base, fundamentalmente por la posible asociación con mayor suicidio. Este riesgo ha quedado completamente resuelto mediante el estudio Eagle⁹ que es un ensayo muy reciente, doble ciego, controlado contra placebo, multicéntrico abarcando 16 países, un total de 8.144 participantes que fueron asignados a recibir las terapias de vareniclina, bupropión, parche de nicotina o placebo en una cohorte con enfermedad psiquiátrica de base en 4.116 y en 4.028 sin compromiso psiquiátrico. El número de eventos

psiquiátricos reportados en la cohorte no psiquiátrica tratada con vareniclina fue de 13/990 (1,3%) que no difirió de las otras terapias ni con placebo. En la cohorte psiquiátrica, se reportaron 67/1.026 (6,5%) de eventos en el grupo con vareniclina que nuevamente no difirió con respecto a los otros grupos documentándose 6,7% para bupropión, 5,2% para parche de nicotina y 4,9% para el grupo placebo. Al mismo tiempo se vio que la más alta tasa de abstinencia se obtenía con vareniclina que mostró contra placebo un OR de 3,6 de abandono y con respecto a parches de nicotina y bupropión un OR de 1,6 y 1,75 respectivamente. En conclusión, el estudio no mostró un aumento de los eventos adversos neuro-psiquiátricos atribuidos a vareniclina como a las otras terapias siendo además la más efectiva en lograr abstinencia⁹.

El segundo mayor problema que fue inicialmente vinculado al uso de vareniclina fue el potencial riesgo de mayores eventos cardiovasculares. En el meta-análisis de Prochaska¹⁰ se identificaron 22 ensayos doble ciego controlados contra placebo y se vio que el riesgo de eventos adversos cardiovasculares fue de 0,63% (34/5.431) en el grupo con vareniclina y de 0,47% (18/3.801) en el grupo de placebo estimándose una diferencia de riesgo no significativa de 0,27%¹⁰. De esa manera se elimina esta presunción y permite el amplio uso de esta droga en este subgrupo de pacientes que precisamente son de los más beneficiados con la suspensión del tabaquismo.

Los pacientes con EPOC ocupan un lugar muy relevante como blanco a tratar ya que se ha demostrado el beneficio de la suspensión del tabaco incluso en estas circunstancias de daño ya reconocido. En una revisión sistemática de la literatura recientemente reportada por la Cochrane Database (meta-análisis de 1.540 participantes) se pudo concluir que la combinación de tratamiento cognitivo conductual y farmacológico es efectiva en el abandono en los pacientes con EPOC sin distinción de alguna terapia en particular, es decir tanto nicotina sublingual, bupropión o vareniclina fueron igualmente efectivos en conjunto con terapia conductual (RR 2,53)¹¹.

En relación con restricciones en su uso, estas básicamente se refieren a la reducción de dosis que debiera efectuarse en pacientes con insuficiencia renal debido a que la vareniclina prácticamente se excreta intacta por vía urinaria de manera que no se sugiere su uso de primera línea en pacientes con *clearance* < 30 ml/min. No existen grandes interacciones medicamentosas con vareniclina que permitan sugerir cambios

de dosis³.

A nivel nacional se dispone de los trabajos de Peña y colaboradores¹² en un centro privado en que en un modelo multidisciplinario mostraron cifras de efectividad al año del orden de 53% en 281 pacientes tratados con vareniclina (artículo) y el reporte en una institución Pública de Bello y cols que muestra una efectividad de 37% en este escenario¹³.

En el trabajo de Peña y cols se hace énfasis en la búsqueda de factores asociados con el éxito de la terapia con vareniclina y sólo resultan vinculados en forma significativa luego del análisis multivariado el nivel de dependencia evidenciado por el test de Fagerström y el nivel de escolaridad siendo más proclive a fracasar aquel paciente más adicto y con menor nivel educacional¹².

Una nota de cautela debe ser enfatizada en lo que respecta a los ensayos clínicos y su generalización ya que frecuentemente incluyen pacientes motivados por el abandono del tabaquismo, con dependencia baja, más jóvenes y pacientes con comorbilidades cardiovasculares o psiquiátricas son frecuentemente excluidos como lo demuestra una reciente revisión sistemática de la literatura en que se analizaron 23 ensayos clínicos y 22 estudios de laboratorio¹⁴. Es por ello que los resultados no son generalizables y dependen de la población estudiada.

Farmacoterapia

Presentación: tabletas de 0,5 y 1 mg. *Set* de inicio y mantención.

Efectos adversos: leves: náuseas, cefalea y trastornos del sueño.

Contraindicaciones: no se recomienda administrarlo en el embarazo ni en lactancia ni adolescentes.

Asociación de fármacos: puede ser usado asociado a TRN.

Prescripción: En su inicio, una semana antes del "Día D" (primer día sin fumar) se usa una tableta de 0,5 mg en la mañana por 3 días y luego 1 cada 12 del blíster de inicio y luego de una semana se pasa al blíster de mantención, cuyas tabletas son de 1 mg y se usan cada 12 h con desayuno y cena por 2-3 meses o incluso más prolongado. Se recomienda su uso de primera línea en pacientes con *clearance* (depuración) de creatinina mayores a 30 ml/min.

En resumen, existe sólida evidencia que vareniclina a dosis estándar por 12 semanas incrementa en forma segura la opción de tratamiento exitoso de abstinencia de tabaco a largo

plazo en 2-3 veces comparado con intentos no asistidos.

Bibliografía

- 1.- GONZÁLES D, RENNARD SI, NIDES M, ONCKEN C, AZOULAY S, BILLING CB, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotine acetylcholine receptor partial agonist vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
- 2.- JORENBY DE, HAYS T, RIGOTTI NA, AZOULAY S, WATSKY EJ, WILLIAMS KE, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotine acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
- 3.- KEATING GM, SIDDIQUI MAA. Varenicline: a review of its use as an aid to smoking cessation therapy. *CNS Drugs* 2006; 20: 945-60.
- 4.- CAHILL K, STEAD LF, LANCASTER T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16: 2.
- 5.- CAHILL K, LINDSON-HAWLEY N, THOMAS KH, FANSHAW TR, LANCASTER T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 9;(5):CD006103. doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub7. Review. PMID:27158893.
- 6.- WINDLE SB, FILION KB, MANCINI JG, ADYEWHITE L, JOSEPH L, GORE GC, et al. Combination therapies for smoking cessation: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am J Prev Med* 2016; 51: 1060-71.
- 7.- RICHMOND R, ZWAR N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug and Alcohol Review* 2003; 22: 201-20.
- 8.- FIORE MC, JAEN CR, BAKER TR, BAILEY WC, BENOWITZ N, CURRY S, et al. Treating tobacco use and dependence. 2008 update. *Clinical Practice Guideline*. Rockville, US: Department of Health and Human Services. Public Health Service: 2008.
- 9.- ANTHENELLI R, BENOWITZ NE, WEST R, ST AUBIN L, MCRAE T, LAWRENCIE D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EALES1: a double-blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
- 10.- PROCHASKA J, HILTON J. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e2856.
- 11.- VAN EERD EA, VAN DER MEER RM, VAN SCHAYCK OC, KOTZ D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 20 (8): CD010744.

- 12.- PEÑA P, ZAGOLIN M, ACUÑA M, NAVARRETE S, BUSTAMANTE P, CANNALS A. Factores asociados con el éxito de la terapia antitabaco en pacientes tratados con vareniclina: 10 años de experiencia en un programa multidisciplinario. *Rev Med Chile* 2016; 144: 965-71.
- 13.- BELLO S, CHAMORRO H, ORELLANA M, CISTERNAS L, SALINAS M. Experiencia de un programa de cesación del tabaquismo en el Instituto Nacional del Tórax. *Rev Chil Enferm Respir* 2015; 31: 94-100.
- 14.- MOTSCHMAN CA, GASS JC, WRAY JM, GERMEROTH LJ, SCHLIENZ NJ, MUÑOZ DA, et al. Selection criteria limit generalizability of smoking pharmacotherapy studies differentially across clinical trials and laboratory studies: A systematic review on varenicline. *Drug Alcohol Depend* 2016; 169: 180-9.

Correspondencia a:
Dra. Mónica Zagolin B.
Email: monizagolin@hotmail.com