

Vareniclina. Un paso más en la lucha contra el tabaquismo

**Javier Milara, Enrique Soler, Raul Ferrando, Lucas Donat,
Noemí Pérez, Beatriz Martínez**

Servicio de Farmacia. Hospital "Arнау de Vilanova" de Valencia. Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia.

Resumen

Recientemente la Food & Drugs Administration ha aprobado Vareniclina, fármaco para la deshabituación tabáquica que presenta un novedoso mecanismo de acción, agonismo parcial de receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$.

Hemos revisado la farmacología, eficacia y seguridad de Vareniclina y su utilidad en los procesos de deshabituación, usando como fuentes bibliográficas la base de datos MEDLINE, MD consults, American journal of Addictions y distintos manuales de referencia.

De los tres ensayos clínicos publicados, dos de ellos, Jorenby y Gonzales comparan la eficacia y seguridad de Vareniclina 1mg/12h frente a Bupropion 150mg/12h y placebo, durante un periodo de 52 semanas, obteniéndose los siguientes resultados:

23% de abstinencia con Vareniclina, 14,6% con Bupropion y 10,3% con Placebo en el ensayo de Jorenby. Resultados similares obtuvo Gonzales: 21,9% de abstinencia con Vareniclina frente a 16,1% con Bupropion y 8,4% con placebo.

El ensayo Tonstad determina que los pacientes que dejan de fumar tras 12 semanas con Vareniclina mantienen porcentajes elevados en las 12 semanas adicionales de tratamiento y hasta 52 semanas totales, obtuyéndose un 49,6% de abstinencia con Vareniclina frente a 36,9% con placebo.

Con los estudios publicados a día de hoy, podemos concluir que Vareniclina en la dosis habitual (1mg/12h) muestra mayor eficacia a corto y largo plazo tanto frente a placebo como frente a tratamientos habituales en la deshabituación tabáquica, con un buen perfil de seguridad y bajo porcentaje de reacciones adversas.

Palabras Clave

Vareniclina, tabaquismo, deshabituación tabáquica, Bupropion.

— Correspondencia a: _____

Enrique Soler Company

Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova

Teléfono de contacto: 96 386 65 97 Correo electrónico: soler_enrcom@gva.es

c/ San Clemente, 12. 46015-Valencia



Summary

Recently Food & Drugs Administration has approved Varenicline, drug used in smoking cessation therapy, who presents a novel action mechanism, $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist.

We reviewed pharmacology, security and effectiveness of Varenicline and his utility in smoking cessation. Using like bibliographical sources: MEDLINE, MD consults, American journal of Addictions and others reference manuals.

We find published three controlled trials. Two of them, Jorenby and Gonzales compares effectiveness and security of Varenicline 1mg/12h versus Bupropion 150mg/12h and placebo, during 52 weeks, getting following results: 23% abstinence with Varenicline, 14,6% with Bupropion and 10,3% with placebo for Jorenby. Similar results rich Gonzales: 21,9% abstinence with Varenicline versus 16,1% with Bupropion and 8,4% with placebo. Tonstad controlled trial determines that the patients who let smoke after 12 weeks with Varenicline maintain elevated percentage in the 12 additional weeks of treatment, until 52 weeks totally. Getting 49,6% abstinence with Varenicline and 36,9% with placebo.

With studies published at the moment we can conclude that Varenicline in habitual dose (1mg/12h) show greater effectiveness in short and long term, in front of placebo and others habitual treatments in smoke cessation, with good profile of security and low percentage of adverse reactions.

Key Words

Varenicline, smoking cessation, Bupropion, tobacco smoking.

Résumé

Récemment la Food&Drugs Administration a autorisé la Varenicline, médicament pour le sevrage tabagique qui présente un nouveau mode d'action, c'est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques de l'Acétylcholine $\alpha 4\beta 2$.

On a fait une révision de la Pharmacologie, efficacité, sécurité de la Varenicline et son utilité dans le sevrage tabagique.

On a utilisé comme source bibliographique la base de données Medline, MD consults, American journal of Addictions et plusieurs manuels de référence.

On a trouvé trois essais cliniques publiés. Deux d'entre eux, celui de Jorenby et celui de Gonzales comparent l'efficacité et la sécurité de la Varenicline 1 mg/12h contre le Bupropion 150mg/12 h et placebo, pendant une période de 52 semaines. On trouve les résultats suivants:



23% d'abstinance avec Varenicline, 14,6% avec Bupropion et 10.3% avec placebo dans l'essai de Jorenby. Gonzales a obtenu des résultats très similaires : 21,9% d'abstinance avec Varenicline, 16,1% avec Bupropion et 8,4% avec placebo.

Le dernier essai qu'on a étudié, celui de Tonstad, conclut que les patients qui arrête de fumer après 12 semaines avec Varenicline ont un pourcentage élevé dans les 12 semaines additionnelles de traitement jusqu'à 52 semaines en totale, et on obtient 49,6% d'abstinance avec Varenicline et 36,9% avec placebo.

Avec les études publiés aujourd'hui on peut conclure que la Varenicline avec la dose d'habitude, c'est-à-dire 1mg/12h, montre une plus grande efficacité à court et à long terme que le placebo et que d'autres traitement utilisés dans le sevrage tabagique, avec un bon profil de sécurité et un bas pourcentage de réactions adverses.

Mots Clés

Varenicline, tabagisme, sevrage tabagique, Bupropion

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es actualmente una de las primeras causas de muerte prematura en los países desarrollados. A pesar de los progresos logrados en el control del tabaco, más de 650.000 europeos y 400.000 norteamericanos mueren cada año a causa del tabaco y cerca de 26 millones más padecen enfermedades crónicas graves como resultado del consumo de tabaco (<http://ec.europa.eu>, Thun MJ, et al. 2000). Se calcula que el tabaquismo produce a nivel mundial alrededor de 4.9 millones de muertes anuales (el 8.8% de muertes anuales en el mundo) (World Health Organization. 1997). Aproximadamente la mitad de los fumadores crónicos mueren de forma prematura, presentando una reducción de la esperanza de vida de alrededor de diez años (Doll R, et al. 2004). Es por ello que el mayor beneficio para la salud de los fumadores de cualquier edad es el abandono del tabaquismo. Así, por ejemplo, una persona que deja de fumar a los 50 años reduce a la mitad el riesgo de muerte a los quince años respecto a un fumador habitual

(dependiendo de la cantidad de paquetes / día y del sexo) (US Department of Health and Human Services, 1990).

Aunque la nicotina y sus efectos psicológicos son los responsables de la adicción (Royal College of Physicians, 2000), son otros componentes del tabaco, como los gases volátiles oxidantes y el monóxido de carbono entre otros, los que incrementan el riesgo de morbimortalidad (Foulds J, et al. 2004).

Actualmente, los criterios de dependencia a la nicotina según la Organización Mundial de la Salud ("International Statistical Classification of diseases and Related Health Problems, 10th Revision. 1992") y la Asociación Americana de Psiquiatría ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. 1995"), incluyen: incapacidad de dejar de fumar; dificultad en el control del consumo de tabaco y experiencias previas de síntomas de abstinencia durante el periodo de abstinencia.

Los síntomas de abstinencia ocurren tras un abandono o reducción brusca del uso de nicotina, e incluyen depresión, insomnio, irri-



tabilidad, ansiedad, pérdida de concentración, aumento del apetito y deseo incontenible (**craving**) por el tabaco/ nicotina. Es este síndrome de abstinencia el que hace a la nicotina tan adictiva (Foulds J, et al. 2004).

La nicotina presenta una vida media de aproximadamente 2 horas, por lo que el comienzo de los síntomas de abstinencia comienzan dentro de las cuatro a seis horas del último consumo de la nicotina. Estos síntomas son máximos en los primeros días de abstinencia y suelen resolverse en el primer mes, aunque muchos fumadores que abandonan el tabaquismo presentan recaídas dentro del primer mes.

Estos hechos justifican las tratamientos actuales dirigidos a la terapia sustitutiva con nicotina, basada en la toma de nicotina por una fuente distinta al tabaco, a través de chicles, parches transdérmicos o aerosoles de nicotina.

Además de la toma de nicotina en sus distintas formas farmacéuticas existen otras terapias farmacológicas como el bupropión, un inhibidor de la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina que se ha mostrado seguro y eficaz en el tratamiento de la dependencia al tabaco (Derby LE, et al. 1999, Wadden TA, et al. 1998), bien en monoterapia o combinado con parches de nicotina (Fagerström K-O, 2003). Recientemente, la agencia europea del medicamento (EMEA) ha aprobado el uso de rimonabant, un antagonista selectivo de los receptores CBI, para la deshabituación al tabaco mostrando eficacia frente a placebo mientras que no la ha mostrado frente a las terapias actualmente más efectivas (Glover et al. 2004). Sin embargo el último fármaco aceptado por la FDA frente a la adicción al tabaco, vareniclina, ha mostrado eficacia tanto frente a placebo como frente

a bupropion a corto y largo plazo. Vareniclina ofrece un novedoso mecanismo de acción. El agonismo parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ confieren a la vareniclina una nueva opción farmacológica en el tratamiento frente a la dependencia a la nicotina tal y como muestran los diferentes ensayos clínicos disponibles hasta el momento.

OBJETIVO

Revisar la farmacología, eficacia clínica, farmacocinética, seguridad y utilidad terapéutica de vareniclina, un nuevo agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$, que aparenta ser una nueva promesa terapéutica, debido a sus efectos beneficiosos sobre la adicción a la nicotina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de todo lo publicado hasta la actualidad sobre eficacia clínica y seguridad de vareniclina, un nuevo agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$.

Se obtuvo literatura primaria y revisiones, mediante una búsqueda bibliográfica en **MEDLINE**, base de datos más importante de la National Library of Medicine (1996 a Abril 2005), empleando los términos: varenicline, nicotine, replacement therapy, nicotine dependence, smoking cessation, neuronal nicotinic receptors, varenicline pharmacokinetics and pharmacodynamics. Otras bases de datos empleadas fueron MDConsult y American Journal of Addictions. También se realizó una búsqueda en el meta-registro de ensayos clínicos www.controlled-trials.com/mrct7mrct_info_es.asp. Se realizó además seguimiento manual de las referencias.



RESULTADOS

Efecto de la Vareniclina en la Neurobiología de la Dependencia a la Nicotina.

Los efectos de la nicotina sobre el organismo están mediados por los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), existiendo numerosos subtipos ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central. El subtipo nAChR compuesto por dos subunidades α_4 y tres subunidades β_2 presenta una gran afinidad y la mayor sensibilidad por sus ligandos en el cerebro (Royal College of Physicians, 2000). En concreto la subunidad β_4 y β_4 se relaciona con la dependencia y tolerancia a la nicotina (Picciotto MR, et al. 1998; Tapper AR, et al. 2004).

Los receptores de nicotina pasan por tres estados fisiológicos. En el primero, "estado de reposo", el receptor de canal iónico se encuentra cerrado. En el segundo estado, "estado activo", la unión con el agonista produce una apertura del receptor de tipo canal iónico, permaneciendo abierto durante un periodo breve de tiempo durante el cual se produce una entrada de Na^+ que despolariza de forma local la membrana. En el tercer "estado de desensibilización" el canal iónico se cierra, siendo refractario a los diferentes agonistas aunque estos se unan al receptor. Pequeñas concentraciones de agonista pueden llevar al receptor al estado de desensibilización sin pasar por el estado activo, y elevadas concentraciones de agonista pueden estimular la activación del estado de desensibilización (Royal College of Physicians, 2000). Así cuando una concentración suficiente de nicotina activa los receptores $\alpha_4\beta_2$ en el área tagmental ventral del cerebro, se produce una ráfaga de dopamina desde las neuronas (Balfour

DJ, 2004). Esta estimulación de las neuronas dopaminérgicas produce un incremento de la liberación de dopamina al espacio extra-sináptico del núcleo accumbens (Balfour DJ, 2004), la cual se relaciona con las propiedades adictivas no solo de la nicotina sino de otros psicoestimulantes y drogas de abuso (Kelley AE, 2002). Los síntomas de disforia y de abstinencia a la nicotina comienzan cuando un fumador habitual deja de tener contacto con la nicotina durante al menos 4-6 horas, es decir cuando la mayoría de los receptores nAChR dejan de ser estimulados por la nicotina y por tanto deja de liberarse dopamina (Liu ZH, et al. 2004).

Los compuestos que actúan como agonistas parciales de nAChR $\alpha_4\beta_2$ bloquean simultáneamente la acción de la nicotina (Coe JW, et al. 2005; Cohen C, et al. 2003) mostrando un nuevo mecanismo para ayudar a dejar de fumar. Los agonistas parciales dan lugar a niveles moderados de dopamina, la cual reduce el "craving" y los síntomas de abstinencia. Sin embargo los picos intermitentes de dopamina producidos por la nicotina inhalada producen una mayor dependencia que los agonistas parciales.

El alcaloide vegetal cytisina, se ha utilizado en Bulgaria para vencer la dependencia al tabaco, catalogándose como un agonista parcial de los receptores $\alpha_4\beta_2$ con poca penetración cerebral. Modificaciones estructurales de la cytisina han dado lugar a la vareniclina, un potente y selectivo agonista parcial de nAChR $\alpha_4\beta_2$.

La vareniclina presenta además una baja potencia y elevada eficacia sobre los receptores $\alpha_4\beta_2$, una baja eficacia sobre los $\alpha_4\beta_2$ y una potente actividad agonista completa sobre los receptores α_7 , que completan su actividad frente a la dependencia al tabaco, aunque por mecanismos hoy en día poco estudiados.



Farmacodinamia

La vareniclina presenta una absorción completa cuando es administrada por vía oral (> 90%), mostrando posteriormente una amplia distribución en el organismo (Faessel HM, et al. 2006a). La mayoría de productos relacionados con la vareniclina se excretan en orina. En humanos, más del 90% del material procedente de la administración de vareniclina recogido en orina es vareniclina inalterada, lo que indica que la secreción renal de vareniclina es la ruta mayoritaria de aclaramiento (Obach RS, et al. 2006).

La vareniclina presenta un mínimo metabolismo a nivel hepático, en humanos solo se han observado dos metabolitos en orina: la 2-hydroxyvareniclina y el N-carbamoylglucurónido de vareniclina, los cuales forman del 3% al 4% del total de la vareniclina excretada (Obach RS, et al. 2006).

Así pues, la gran mayoría de los productos relacionados con la vareniclina transportados en sangre y eliminados en orina, están representados por vareniclina inalterada, lo que simplifica el uso de este fármaco, reduciendo las interacciones con otros fármacos y las variaciones de concentración plasmática en diferentes situaciones patológicas.

Farmacocinética

La vareniclina presenta una farmacocinética lineal. Alcanza una concentración plasmática máxima a las 3 horas (rango interindividual 0.5-8 horas) tras ser administrada por vía oral a diferentes dosis (dosis mínima 1 mg, dosis máxima 10 mg) (Faessel HM, et al. 2006a ; Faessel HM, et al. 2006b). La semivida de eliminación media es de alrededor de 16 horas, presentando variaciones interindividuales que

van desde las 8 horas hasta las 30 horas tanto en fumadores como en no fumadores. Sin embargo en pacientes ancianos (> 65 años) la semivida de eliminación es de 28 ± 7 horas (Burstein AH, et al. 2006). La unión a proteínas plasmáticas es menor al 20% y la absorción no se ve afectada por los alimentos. La vareniclina presenta incrementos de concentración plasmática proporcionales a la dosis administrada, alcanzando el estado estacionario a los cuatro días tras un régimen de administración múltiple. Estos hechos unidos a la eliminación casi exclusiva por vía renal, hacen que no exista evidencia de cambios concentración o tiempo dependientes en la farmacocinética de vareniclina tanto en pacientes sanos, ancianos (>65 años) como en pacientes fumadores (Faessel HM, et al. 2006a ; Faessel HM, et al. 2006b; Burstein AH, et al. 2006).

Ensayos Preclínicos

Diferentes autores han mostrado mediante técnicas de "patch clamp" (detector de voltajes de canal iónico), en distintas líneas celulares con expresión de nAChR $\alpha_4\beta_2$, que la vareniclina posee una actividad intrínseca igual al 45% de la nicotina sobre este tipo de receptores (Coe JW, et al. 2005; Mihalak KB, et al. 2006).

Otros estudios realizados en ratas Sprague-Dawley muestran que la vareniclina presenta un 53% de efecto agonista sobre la liberación de dopamina, y que además bloquea el efecto de la nicotina sobre la liberación de dopamina (Rollema H, et al. 2006; Coe JW, et al. 2005). Estos datos muestran que la vareniclina produce una liberación más lenta y prolongada de dopamina que la nicotina, debido al agonismo parcial sobre nAChR $\alpha_4\beta_2$ en neuronas GABAérgicas y GLUTAMaérgicas. Así se modula



la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, hecho fundamental en la dependencia a la nicotina (Laviolette SR, et al. 2004).

En modelos in vivo realizados en ratas, la vareniclina modifica el comportamiento adictivo hacia la nicotina. De hecho, el pretratamiento con vareniclina disminuye la autoadministración de nicotina en un 50% en modelos animales, efecto comparable al que se produce cuando se sustituye la nicotina por suero salino, lo que sugiere que la autoadministración se mantiene parcialmente por refuerzos secundarios asociados con el acto o ritual de autoadministración (Rollema H, et al. 2006; Chaudhri N, et al. 2006). Estos hechos explican que la vareniclina es capaz de reducir hasta un máximo del 50% las situaciones agudas o primarias adictivas a la nicotina, mientras que para suprimir totalmente la dependencia secundaria al acto o ritual del consumo de nicotina, es preciso un uso más prolongado de la vareniclina. Al comportarse como agonista parcial de nAChR $\alpha_4\beta_2$, la vareniclina posee un poder menos adictivo y un menor potencial de abuso que la nicotina (Rollema H, et al. 2006).

Seguridad, Tolerabilidad y Reacciones Adversas.

De los trabajos dirigidos a evaluar la seguridad y tolerabilidad de la vareniclina destacan tres Ensayos Clínicos fase I realizados en el año 2006 (Faessel HM, et al. 2006a; Faessel HM, et al. 2006b; Burstein AH, et al. 2006).

En estos ensayos no se observaron muertes, efectos adversos graves ni síndrome de abstinencia causados por vareniclina. Faessel HM, et al. (2006b) observaron más de un efecto adverso en el 57% de pacientes que recibían vareniclina y en el 50% de pacientes que recibían placebo. Todos los efectos adver-

sos detectados fueron leves o moderados sin ningún tipo de secuelas. El efecto adverso más frecuente relacionado con la dosis fueron las náuseas y los vómitos, apareciendo con dosis de 3 mg en pacientes no fumadores y con dosis de 10 mg en pacientes fumadores. Esta diferencia de tolerancia en las náuseas y vómitos entre pacientes fumadores y no fumadores se explica por la tolerancia crónica farmacodinámica a la nicotina. Además, en condiciones de ayuno incrementa significativamente el porcentaje de náuseas y vómitos respecto a aquellos paciente que toman vareniclina en las comidas.

Los episodios de náuseas y vómitos ocurren dentro de la 1.5 horas de la administración de vareniclina, siendo el factor limitante de su aparición la cantidad de dosis administrada así como la forma de dosificación. Así los efectos adversos disminuyen cuando la dosis de vareniclina se da fraccionada, presentando menos náuseas y vómitos la administración de 1 mg / 12 horas que la administración de 2 mg / 24 horas (Faessel HM, et al. 2006a).

Ensayos Clínicos fase II

Hasta la fecha se han publicado 2 ensayos clínicos fase II que evalúan tanto la eficacia, la tolerabilidad como la seguridad de vareniclina. A continuación se describen los aspectos más relevantes de ambos (Oncken C, et al. 2006; Nides M, et al. 2006).

Estudio fase IIa

Este estudio evalúa la eficacia, tolerabilidad y seguridad de vareniclina en cuatro regímenes de dosis diferentes. Se trata de un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado y controlado con placebo, dirigido a pacientes fumadores de entre 18 y 65 años. Se randomizó a los pacientes en 5 grupos diferentes;



al primero (n = 129) se le administró 0.5 mg / 12 horas de vareniclina tartrato no titulada, al segundo (n = 130) se le administró 0.5 mg / 12 horas de vareniclina tartrato titulada, al tercero (n = 129) se le administró 1 mg / 12 horas de vareniclina no titulada, al cuarto (n = 130) se le administró 1 mg / 12 horas de vareniclina titulada y al quinto (129) se le administró placebo durante un periodo de 12 semanas con el objetivo de ayudar a dejar de fumar. Posteriormente se siguió un segundo periodo de 40 semanas para evaluar la eficacia a largo plazo de la vareniclina. La medida principal de eficacia fue la disminución del monóxido de carbono exhalado y el porcentaje de abandono en el consumo de tabaco en las semanas 4,7,9 y 12 de tratamiento con vareniclina. Para valorar la eficacia a largo plazo se midieron los porcentajes de abstinencia desde la semana 9 a la 52.

Los porcentajes de abandono del consumo de tabaco de la semana 9 a la 12 fueron mayores en el grupo de 1 mg (49.4%) y en el de 0.5 mg (44.0%) frente a placebo (11.6%; $P < 0.01$ frente a ambas dosis). En el periodo de la semana 9 a la 52, los porcentajes de abstinencia al tabaco fueron mayores con las dosis de 1 mg (22.4%) y de 0.5 mg (18.5%) frente a placebo (3.9%; $P < 0.01$ frente a ambas dosis).

La vareniclina fue generalmente bien tolerada, presentándose náuseas de diferente gradación en el 42% de los pacientes tratados con vareniclina. Aquellos pacientes tratados con la forma titulada de la vareniclina presentaron un porcentaje menor de náuseas que los tratados con la forma no titulada. Ninguno de los efectos adversos registrados dio lugar al abandono de tratamiento. En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos en este estudio (Oncken C, et al. 2006).

Tabla. 1. Resultados más destacados del efecto de vareniclina en ensayo clínico fase II. Datos extraídos de Oncken C, et al. 2006.

Régimen de dosificación	Nº de pacientes	% de abandono en el consumo de tabaco (semanas 9 a 12)	% de abstinencia (semanas 9 a 52)	Tolerabilidad: % náuseas
0.5 mg / 12 h no titulada	129	44	18.5	20.2
0.5 mg / 12 h titulada	130	44	18.5	11.6
1 mg / 12 h no titulada	129	49.4	22.4	23.4
1 mg / 12 h titulada	130	49.4	22.4	24.8
Placebo	129	11.6 ($P < 0.01$)	3.9 ($P < 0.01$)	11.6



Estudio fase IIb

Este estudio evalúa la eficacia, tolerabilidad y seguridad de vareniclina en tres regímenes de dosis diferentes, tomando como control positivo el tratamiento con bupropion clorhidrato. Se trata de un estudio en fase II, multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en pacientes fumadores de edades comprendidas entre 18 y 65 años, en los que se evaluó la eficacia, tolerancia y seguridad de vareniclina. Para ello se randomizó a los pacientes en cinco grupos diferentes. Al primero (n = 128) se le administró 0.3 mg / 24 horas de vareniclina, al segundo (n = 128) 1 mg / 12 horas y al tercero (n = 127) 1 mg / 12 horas de vareniclina durante seis semanas, seguido de una semana con placebo. Al cuarto grupo (n = 128) se le administró 150 mg / 12 horas de bupropion durante siete semanas y al quinto grupo (n = 127) placebo durante siete semanas.

Durante la fase de tratamiento, el porcentaje de abandono del consumo de tabaco en la

cuarta semana de tratamiento fue significativamente mayor para el régimen de vareniclina 1 mg / 12 horas (48.0%) y 1 mg / 24 horas (37.3%) frente a placebo (17.1%; $P < 0.01$ para ambas dosis). El porcentaje de abandono para bupropion en la cuarta semana de tratamiento fue del 33.3% ($P < 0.002$ frente a placebo).

El seguimiento de abandono a largo plazo se realizó mediante medidas periódicas de monóxido de carbono exhalado, de la semana 4 a la 52, encontrándose un porcentaje de abandono en el consumo de tabaco mayor en el grupo tratado con vareniclina 1 mg / 12 horas (14.4% frente a placebo 4.9%, $P = 0.02$). El porcentaje de abandono para el grupo tratado con bupropión a largo plazo fue del 6.3% ($P = 0.60$ frente a placebo). Las interrupciones de tratamiento debidas a efectos adversos fueron del 15.9% para bupropion, 11.2% y 14.3% para los regímenes de vareniclina 1 mg / 24 horas y 1 mg / 12 horas, y 9.8 % para el grupo placebo. Este ensayo concluye que la vareniclina muestra eficacia a

Tabla. 2. Resultados más destacados del efecto de vareniclina en ensayo clínico fase II. Datos extraídos de Nides M, et al. 2006).

Régimen de dosificación	Nº de pacientes	% de abstinencia en el consumo de tabaco (semana 4)	% de abstinencia (semanas 4 a 52)	Tolerancia: % náuseas
0.3 mg / 24 h vareniclina	128	28.6 ($P=0.03$)	7.9 ($P>0.05$)	17.5
1 mg / 24 h vareniclina	128	37.3 ($P<0.001$)	5.6 ($P>0.05$)	37.3
1 mg / 12 h vareniclina	127	48.0 ($P<0.001$)	14.4 ($P<0.05$)	52.0
150 mg / 12 h bupropion	128	33.3 ($P=0.002$)	6.3 ($P>0.05$)	21.4
Placebo	127	17.1	4.9	18.7



corto plazo (dosis de 1 mg / 24 horas y dosis de 1 mg / 12 horas) y a largo plazo (sólo la dosis de 1 mg / 12 horas) frente a placebo en la deshabituación del consumo de tabaco. En la tabla 2 se resumen los resultados obtenidos en este estudio (Nides M, et al. 2006).

Ensayos Clínicos fase III

El grupo de estudio en fase tres para la vareniclina, ha realizado hasta el momento tres ensayos clínicos multicéntricos, los tres publicados en el mismo número de la revista JAMA (Gonzales D, et al. 2006; Tonstad S, et al. 2006; Jorenby DE, et al. 2006). A continuación se describe tanto la metodología como los resultados más destacables de los mismos.

El primero de los ensayos clínicos en fase III, publicado por Jorenby DE, et al. (2006), tiene por objetivo determinar la eficacia y seguridad de vareniclina en la deshabituación al consumo de tabaco comparado con placebo o con bupropion en liberación sostenida.

Se trata de un ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 14 centros diferentes. Los pacientes recibieron medicación o placebo durante las 12 primeras semanas, realizándose un control periódico de la abstinencia al tabaco hasta la semana 52. De los 1413 pacientes adultos y fumadores que se randomizaron en el estudio, únicamente 1027 fueron reclutados y de estos solo el 65% completó el estudio. A los pacientes se les randomizó en 3 ramas diferentes. Unos recibieron 1 mg / 12 horas de vareniclina titulada (n = 344), otros bupropion titrado en liberación sostenida (n = 342), y la última rama placebo (n = 341) durante un periodo de 12 semanas, realizándose en todos los casos una consulta semanal para comprobar el abandono del tabaquismo.

Los parámetros a medir fueron el cese del tabaquismo durante las últimas 4 semanas de tratamiento (semanas 9-12; final de tratamiento) y durante los periodos prolongados entre las semanas 9-24 y 9-52.

Durante las últimas 4 semanas de tratamiento, el 43.9% (P<0.001, frente a placebo) de los pacientes tratados con vareniclina 1 mg / 12 horas, el 29.8% (P< 0.001, frente a placebo) de los pacientes tratados con bupropión 150 mg / 12 horas y el 17,6% de los pacientes tratados con placebo consiguió continuar sin consumir tabaco. En el periodo comprendido entre las semanas 9 y 24 del estudio, el 29.7% (P<0.001, frente a placebo) de los pacientes del grupo de vareniclina, el 20.2% (P = 0.003, frente a placebo) de los pacientes del grupo de bupropion y el 13.2% de los pacientes del grupo placebo continuaron su abstinencia al tabaco. En el último periodo evaluado, el comprendido entre las semanas 9 y 52 del estudio, únicamente el 23 % (P<0.001, frente a placebo) de los pacientes del grupo de vareniclina, el 14.6 % (P<0.004, frente a placebo) de los pacientes del grupo de bupropión y el 10.3 de los pacientes del grupo placebo consiguieron continuar su abstinencia al tabaco.

El tratamiento farmacológico fue interrumpido por efectos adversos en el 10.5% de los pacientes que tomaron vareniclina, en el 12.6 % de los pacientes que tomaron bupropion y en el 7.3% de los pacientes que tomaron placebo. La reacción adversa más común en los pacientes que tomaron vareniclina fue las náuseas (29,4%) frente al insomnio (21.2%) y la cefalea (12.6%) de los grupos tratados con bupropion y placebo respectivamente. En la tabla 3 se resumen los resultados obtenidos en este estudio (Jorenby DE, et al. 2006).



Tabla. 3. Resultados más destacados del efecto de vareniclina en ensayo clínico fase III. Datos extraídos de Jorenby DE, et al. 2006). RA: reacciones adversas.

Régimen de dosificación	Nº de pacientes	% de abstinencia (semanas 9-12)	% de abstinencia (semanas 9-24)	% de abstinencia (semanas 9-52)	Abandono por RA. al tratamiento %.
1 mg / 12 h vareniclina	344	43.9 (P=0.001)	29.7 (P<0.001)	23 (P<0.001)	10.5 (29.4% de nauseas)
150 mg / 12 h bupropion	342	29.8 (P<0.001)	20.2 (P<0.001)	14.6 (P<0.004)	12.6 (21.2% de insomnio)
Placebo	341	17.6	13.2	10.3	7.3 (12.6% de cefalea)

El segundo de los ensayos clínicos (Gonzales D, et al. 2006) presenta una estructura muy similar sino idéntica al realizado por Jorenby DE, et al. (2006). Los objetivos de este estudio son determinar la eficacia y seguridad de vareniclina en la deshabituación al tabaco, comparando su uso con el de bupropion en liberación sostenida y con placebo.

Se trata de un ensayo clínico fase III, randomizado, doble ciego, con placebo, y con control positivo con bupropion realizado en 19 centros diferentes de Estados Unidos. Se reclutó un total de 1025 pacientes a los que se estratificó en tres grupos. Un grupo con vareniclina titulada 1 mg/ 12 horas (n = 352), otro con bupropion titrado en liberación sostenida (n = 329), y otro con placebo (n = 344) durante 12 semanas con un periodo de seguimiento sin medicación de 40 semanas. La valoración de los resultados se realizó mediante la medición del monóxido de carbono exhalado en la cuarta semana, y el porcentaje de abstinencia de la semana 9 a la 12. Como medida secundaria se evaluó la abstinencia en los periodos comprendidos entre la semana

9 y 24 así como en el periodo comprendido entre la semana 9 a la 52.

Las cuatro semanas comprendidas entre la 9 y la 12 presentaron un porcentaje de abstinencia para el grupo de vareniclina del 44.0% (P<0.001, frente a placebo y frente a bupropion) frente al 29.5% (P<0.001, frente a placebo) para el grupo de bupropion y el 17.7% frente a placebo. El porcentaje continuo de abstinencia a lo largo de las semanas 9 a la 52 fue del 21.9% para el grupo de vareniclina (P<0.001, frente a placebo y bupropion), mientras que para bupropion fue del 16.1% (P<0.057, frente a placebo), ambos grupos significativamente mayores que el grupo placebo (porcentaje de abstinencia 8.4%, P <0.001, frente a placebo). La vareniclina también fue eficaz en reducir el “*craving*” y los síntomas de abstinencia, sin observarse diferencias entre géneros. La vareniclina presentó durante el ensayo, buena tolerancia y seguridad, con porcentaje de abandono precoz del tratamiento similar al del grupo placebo. El efecto adverso más común en aquellos pacientes que recibieron fármacos activos fue nauseas en 98



Tabla. 4. Resultados más destacados del efecto de vareniclina en ensayo clínico fase III. Datos extraídos de Gonzales D, et al. (2006). RA: reacciones adversas.

Régimen de dosificación	Nº de pacientes	% de abstinencia (semanas 9-12)	% de abstinencia (semanas 9-52)	RA. más comunes al tratamiento; pacientes (%)
1 mg / 12 h vareniclina	352	44.0 (P=0.001)	21.9 (P<0.001)	98 (28.1% de nauseas)
150 mg / 12 h bupropion	329	29.5 (P<0.001)	16.1 (P<0.057)	72 (21.9% de insomnio)
Placebo	344	17.7	8.4	44 (12.8% de insomnio)

pacientes que recibieron vareniclina (28.1%) e insomnio en 72 pacientes que recibieron bupropion (21.9%). En la tabla 4 se resumen los resultados obtenidos en este estudio (Gonzales D, et al. 2006).

EL tercer y último de los ensayos clínicos fase III publicados hasta la fecha (Tonstad S, et al. 2006), tiene por objetivo determinar si los pacientes que han dejado de fumar tras 12 semanas de tratamiento con vareniclina, mantienen porcentajes elevados de abstinencia frente a placebo durante 12 semanas adicionales de tratamiento y hasta un total de 52 semanas tras el inicio del tratamiento.

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico e internacional, realizado en siete países diferentes con un seguimiento de 52 semanas tras el inicio del estudio.

Un total de 1927 pacientes fumadores (≥ 10 cigarros/ día) recibieron 1 mg / 12 horas de vareniclina titrada durante 12 semanas, en una primera fase abierta. De los pacientes que comenzaron el estudio únicamente 1210 (64.1%) mantuvieron su abstinencia al tabaco.

Tras esta primera etapa, se randomizó a los pacientes que mantuvieron la abstinencia en un grupo con vareniclina 1 mg / 12 horas (n = 603) y en otro grupo placebo (607) mediante doble ciego. Para evaluar la abstinencia continua al tabaco se realizaron medidas de monóxido de carbono exhalado durante los periodos comprendidos entre las semanas 13 a 24 y 13 a 52.

El porcentaje de abstinencia continua, confirmado por las medidas de monóxido de carbono exhalado, fue mayor en el grupo de vareniclina (70.5%, P<0.001, frente a placebo) que en el grupo placebo (49.6%) durante el periodo comprendido entre las semanas 13 a 24. El segundo periodo evaluado (semana 13 a 52) también presentó un mayor porcentaje de abstinencia en el grupo de vareniclina (43.6%, P=0.02, frente a placebo) que en el grupo placebo (36.9%). En cuanto a los efectos adversos observados en el primer periodo abierto del ensayo, hubo un porcentaje moderadamente elevado de pacientes con nauseas (645 pacientes (33.5% del total),

**Tabla. 5.** Resultados más destacados del efecto de vareniclina en ensayo clínico fase III. Datos extraídos de Tonstad S, et al. (2006). RA: reacciones adversas.

Régimen de dosificación	Nº de pacientes en fase doble ciego	% de abstinencia (semanas 13-24)	% de abstinencia (semanas 13-52)	RA. más comunes en periodo abierto; pacientes (%)	RA. más comunes en fase doble ciego; pacientes (%)
1 mg / 12 h vareniclina	603	70.5 (P=0.001)	43.6 (P<0.02)	645 (33.5 de náuseas)	7 (1.2) náuseas 16 (2.7) insomnio 17 (2.8) cefalea
Placebo	607	49.6	36.9	377 (19.6 insomnio) 304 (15.8 cefalea)	4 (0.7) náuseas 17 (2.8) insomnio 12 (2.0) cefalea

insomnio (377 pacientes (19.6% del total) y cefalea (304 pacientes (15.8% del total). Sin embargo en el segundo periodo doble ciego, no se observaron diferencias significativas en el tipo y número de reacciones adversas en el grupo de vareniclina respecto al grupo control. Además los resultados aportados por este estudio, mostraron una buena tolerancia y seguridad de la vareniclina en el mantenimiento de la abstinencia al tabaco a largo plazo. En la tabla 5 se resumen los resultados obtenidos en este estudio (Tonstad S, et al. 2006).

SITUACIÓN ACTUAL DE LA VARENICLINA

La vareniclina (DCI) se encuentra aprobada por la FDA y la EMEA, con el nombre comer-

cial de Chantix® (Pfizer) en EE.UU. y como Champix® (Pfizer) en el resto del mundo, para la terapia farmacológica en la deshabituación del consumo de tabaco.

CONCLUSIONES

Vareniclina, un nuevo agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$, diseñado específicamente para la deshabituación del consumo de tabaco, ha mostrado una eficacia superior a corto y largo plazo tanto frente a placebo como frente a los tratamientos de elección actuales, basados en el uso de bupropion tal y como muestran los tres Ensayos Clínicos Fase III publicados hasta la fecha. Además, la vareniclina a su dosis habitual



de 1 mg / 12 horas, presenta un buen perfil de seguridad y un bajo porcentaje de reacciones adversas pudiendo destacar de forma leve a moderada la producción de náuseas.

BIBLIOGRAFÍA

American Psychiatric Association (1995). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Balfour DJ. (2004) Dec. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens. *Nicotine Tob Res*; 6(6):899-912.

Burstein AH, Fullerton T, Clark DJ, Faessel HM. (2006). Pharmacokinetics, safety, and tolerability after single and multiple oral doses of varenicline in elderly smokers. *J Clin Pharmacol*; 46(11):1234-40.

Chaudhri N, Caggiula AR, Donny EC, Palmatier MI, Liu X, Sved AF. (2006). Complex interactions between nicotine and nonpharmacological stimuli reveal multiple roles for nicotine in reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)*; 184(3-4):353-66

Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, Sands SB, Davis TI, Lebel LA, Fox CB, Shrikhande A, Heym JH, Schaeffer E, Rollema H, Lu Y, Mansbach RS, Chambers LK, Rovetti CC, Schulz DW, Tingley FD 3rd, O'Neill BT. (2005). Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*; 48(10):3474-7.

Cohen C, Bergis OE, Galli F, Lochead AW, Jegham S, Biton B, Leonardon J, Avenet P, Sgard F, Besnard F, Graham D, Coste A, Oblin A, Curet O, Voltz C, Gardes A, Caille D, Perrault G, George P, Soubrie P, Scatton

B. (2003). SSR591813, a novel selective and partial alpha4beta2 nicotinic receptor agonist with potential as an aid to smoking cessation. *J Pharmacol Exp Ther*; 306(1):407-20.

Derby LE, Myers MW, Jick H. (1999). Use of dexfenfluramine, fenfluramine, and phentermine and the risk of stroke. *Br J Clin Pharmacol*; 47: 565-9.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*; 328(7455):1519.

Faessel HM, Gibbs MA, Clark DJ, Rohrbacher K, Stolar M, Burstein AH. (2006). Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol*; 46(12):1439-48

Faessel HM, Smith BJ, Gibbs MA, Gobey JS, Clark DJ, Burstein AH. (2006). Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and nonsmokers. *J Clin Pharmacol*; 46(9):991-8.

Fagerström K-O. (2003). Clinical treatment of tobacco dependence: the endurance of pharmacologic efficacy. *J Clin Psychiatry*. 18 Monograph: 35-40.

Foulds J, Burke M, Steinberg M, Williams JM, Ziedonis DM. (2004). Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs*; 9(1):39-53.

Glover et al. (26-29 May 2004). Efficacy of Rimonabant in smoking cessation and prevention of post-cessation weight gain: The STRATUS-US Trial. Abstract accepted at the 13th European Congress on Obesity, Prague, Czech Republic.

Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; (2006). Varenicline



Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha-4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*.;296(1):47-55.

[HTTP://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/Tobacco/Documents/tobacco_exs_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/Tobacco/Documents/tobacco_exs_es.pdf).

Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR; (2006). Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*.;296(1):56-63.

Kelley AE. (2002). Nicotinic receptors: addiction's smoking gun?. *Nat Med*.;8(5):447-9.

Laviolette SR, van der Kooy D. (2004). The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. *Nat Rev Neurosci*.;5(1):55-65.

Liu ZH, Jin WQ. (2004). Decrease of ventral tegmental area dopamine neuronal activity in nicotine withdrawal rats. *Neuroreport*.;15(9):1479-81.

Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. (2006). Varenicline is a partial agonist at alpha4beta2 and a full agonist at alpha7 neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol*.;70(3):801-5.

Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. (2006 Aug 14-28). Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*.;166(15):1561-8.

Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, Obach BJ, O'Connell TN, Zandi KS, Miller S, Coe JW. (2006). Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos*.;34(1):121-30.

Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, Anziano R, Reeves K. (2006 Aug 14-28). Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*.;166(15):1571-7.

Piccioletto MR, Zoli M, Rimondini R, Lena C, Marubio LM, Pich EM, Fuxe K, Changeux JP. (1998). Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature*.;391(6663):173-7.

Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, Lu Y, Mansbach RS, Mather RJ, Rovetti CC, Sands SB, Schaeffer E, Schulz DW, Tingley FD 3rd, Williams KE. (2006). Pharmacological profile of the alpha(4)beta(2) nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology*.

Royal College of Physicians. (2000). Nicotine addiction in Britain: A Report of the tobacco advisory Group of the Royal College of Physicians. London: Royal College of Physicians.

Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, Schwarz J, Deshpande P, Labarca C, Whiteaker P, Marks MJ, Collins AC, Lester HA. (2004). Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science*.;306(5698):1029-32.

Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. (2000). Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA*.;284(6):706-12.



Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; (2006). Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*; 296(1):64-71.

US Department of Health and Human Services. (1990). *The Health Benefits of Smoking Cessation*. Wasinton, DC, US: Government Printing Office.

Wadden TA, Berkowitz RI, Silvestry F, Vogt RA, ST. John Sutton MG, Stunkard AJ, et al. (1998). The fen-phen finale: a study of weight loss and valvular hearth disease. *Obes Res*. 6: c278-84.

World Health Organization. (1992). *International Statistical Classification of diseases and Related Health Problems, 10th Revision*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

World Health Organization. (1997) *Tobacco or Health: a global status report*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.