

Vareniclina y la adversidad que nubló la expectativa

Vareniclina y la adversidad que nubló la expectativa

Estudiantes de CICLIPA: Daiana García, Nicolás Mondino, Sabrina Ranero, Diego Salhá, Lucía Secondo, María Eugenia Suarez, Diego Szpinak.

Docentes: Maynés Lopez, Emiliano Pagano.

El Tabaquismo es una enfermedad crónica, adictiva que evoluciona con recaídas. Es la principal causa de enfermedad y muerte evitable en el mundo.

Se calcula que actualmente 1/3 de la población mundial es fumadora, la mitad de estos morirán a causa de una enfermedad tabaco-dependiente. (1)

En Uruguay, según datos del 2006, la prevalencia de consumo de tabaco era de aproximadamente 32% de la población entre 25 y 64 años. (2,3)

Datos preliminares de la encuesta GATS (Global Adults Tobacco Survey), primer encuesta nacional realizada por el MSP e INE en 2009, evidencian una disminución de la prevalencia en la misma franja etarea de la encuesta de 2006. (4,5)

El riesgo de enfermedad tabaco-dependiente se incrementa en forma proporcional con el número de cigarrillos consumidos, el tiempo de duración del hábito y la precocidad.

Los beneficios de la cesación se observan en todos los casos.

La Vareniclina es un medicamento no nicotínico que se desarrolló específicamente para el tratamiento del tabaquismo y fue aprobada por la FDA en 2006.(6,7,8)

El mecanismo de acción es a nivel de los receptores colinérgicos (subtipo $\alpha 4 \beta 2$), donde actúa como agonista parcial de la nicotina. Como tal, teóricamente, alivia los síntomas de abstinencia nicotínica y de ansias de fumar, y a través de su acción antagonista bloquea los efectos de refuerzo del uso continuado de nicotina.

La biodisponibilidad oral de la Vareniclina no se ve afectada por los alimentos ni por la hora de administración de la dosis. Su semivida de eliminación es de aproximadamente 24 horas. (9)

Vareniclina se aprobó luego de seis ensayos clínicos controlados en los que se evaluó la eficacia clínica en un total de 3659 fumadores de diez o más cigarrillos por día comparada con placebo y en dos de estos ensayos con Bupropion (antidepresivo utilizado en el tratamiento de la dependencia al tabaco). En estos últimos estudios aleatorizaron 2045 pacientes de entre 18 y 45 años a recibir Vareniclina 1 mg/12 horas, Bupropion 150 mg/12 horas o placebo, durante 12 semanas, con un seguimiento post-tratamiento de 40 semanas. (10,11,12) Uno de estos estudios mostró un 44% de abstinencia durante las últimas cuatro semanas de tratamiento (semanas 9-12) para los sujetos en el grupo de Vareniclina, en comparación con un 18% de abstinencia en el grupo de pacientes tratados con placebo y un 30% de abstinencia en los tratados con Bupropion. (10)A las 52 semanas de tratamiento, el grupo tratado con Vareniclina obtuvo tasas de abstinencia continua más altas que el grupo placebo (22% vs 8,4%). Estos hallazgos fueron similares en ambos estudios.

Vareniclina también demostró ser más eficaz que la terapia de reemplazo nicotínico en un ensayo abierto publicado en 2008. (12)

Fue valorado también el beneficio de una terapia adicional de 12 semanas con Vareniclina en el mantenimiento de la

abstinencia; obteniéndose porcentajes estadísticamente significativos a las semanas 24 y 52 de abstinencia comparada con placebo, a favor de Vareniclina (71% vs. 50% y 44% vs. 37% respectivamente). (8)

Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas, vómitos, cefaleas y trastornos del sueño (sueños vívidos) que se reducen con la dosificación gradual.

De los efectos adversos reportados post-comercialización destacamos los cardiovasculares y neuropsiquiátricos.

Durante el año 2007 se comunicó su posible vínculo con la aparición de comportamientos depresivos, histeria e ideas suicidas. Esto llevó que a fines de ese año, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) determinó que se actualizara obligatoriamente la información de dicho medicamento en la ficha técnica y prospecto.

En base a esta situación, en el año 2009 en Reino Unido se realizó un estudio de cohorte a partir de la Base de Datos de Investigación de Práctica General del Reino Unido donde para julio de 2008 ya se habían registrado alrededor de 500.000 usuarios de vareniclina. Si bien en este estudio no se pudo demostrar evidencia clara de que la vareniclina presenta mayor riesgo de suicidio frente a otros medicamentos utilizados para el cese de tabaquismo, entre sus conclusiones se recomienda no utilizar en pacientes con patologías psiquiátricas y su suspensión en caso de aparición de síntomas depresivos o descompensación de una patología psiquiátrica previa (14).

Si bien se conocía el efecto simpaticomimético de la nicotina sobre el receptor acetilcolínico subtipo $\alpha_3 \alpha_4$ que producía aumento del inotropismo, cronotropismo y aumento de la presión arterial, poco se sabía sobre los efectos cardiovasculares que podía llegar a tener la vareniclina.

Debido a la popularización de este medicamento es que en el año 2010, en la revista *Circulation* de la American Heart Association se publicó un ensayo clínico controlado con el fin de estudiar la eficacia y seguridad del medicamento en pacientes con patología cardiovascular estable entendiendo como tal a todos aquellos pacientes con historia de: hipertensión arterial, infarto de miocardio previo, revascularización coronaria, ángor estable, patología vascular periférica o historia de ataque cerebrovascular isquémico o hemorrágico. Se incluyeron 714 individuos de entre 35 y 75 años con diagnóstico de patología cardiovascular estable por lo menos 2 meses antes de comenzado el estudio. Fueron excluidos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, patología gastrointestinal hepática o endocrina no controlada, insuficiencia renal severa y pacientes con patología psiquiátrica.

Dicho estudio reveló que la vareniclina fue bien tolerada en los pacientes con patología cardiovascular estable y que no se vio asociada a nuevos eventos cardiovasculares, aumentos de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca de forma significativa.

Si bien los resultados no mostraron efectos estadísticamente significativos hay que aclarar que el tipo de estudio (ensayo clínico controlado) llevado a cabo por dicho grupo de trabajo no es el ideal para estudiar la seguridad de un fármaco (15).

Un meta-análisis publicado recientemente en julio de 2011, en el cual se incluyeron 14 ensayos clínicos con un total de 8216 pacientes y con una duración de tratamiento que osciló entre 7 y 52 semanas, mostró un aumento significativo en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares graves asociados al uso de Vareniclina en comparación con el placebo (OR 1.72, 95% CI 1.09-2.71). Los ensayos clínicos eran heterogéneos (diferentes poblaciones, dosis de Vareniclina, longitud de seguimiento y proporciones perdidas para el seguimiento), donde el riesgo cardiovascular no era la variable primaria (16).

Como conclusión de este análisis se plantea:

- En lo que respecta a la evidencia disponible sobre eficacia, podrían señalarse la escasez de estudios publicados y su corta duración; así como la poca variedad de estudios comparativos con otras alternativas terapéuticas o de tratamiento no farmacológico. De todas maneras, la eficacia de vareniclina a 52 semanas de tratamiento es significativamente baja (22%).
- A pesar de las limitaciones metodológicas en los estudios de seguridad, el uso de Vareniclina plantea el riesgo de sufrir eventos adversos neuropsiquiátricos y cardiovasculares graves.
- El objetivo de la cesación del tabaquismo es la reducción de la mortalidad, por lo tanto uno de los objetivos del uso de vareniclina debe ser la disminución del riesgo cardiovascular,

Es por esto que los médicos tratantes deben realizar un correcto equilibrio entre el beneficio conocido del medicamento relacionado a la cesación del tabaquismo y eventualmente los riesgos mencionados. Es necesario realizar farmacovigilancia intensiva de los pacientes en los que se prescribe vareniclina.

Bibliografía:

1. World Health Organization. Mackay J, Eriksen M, Shafey O. The tobacco Atlas 2nd. Ed. 2009
2. Primera Encuesta nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles. Ministerio de Salud Pública. Montevideo. 2007
3. 4ª Encuesta nacional de hogares sobre consumo de drogas. Junta Nacional de Drogas. Secretaría Nacional de Drogas. Montevideo 2006
4. Decreto 286/05. Poder Ejecutivo. Ministerio de Salud Pública. Montevideo 2005
5. Ley 18.256. Poder Legislativo. Montevideo. 2008
6. Cahill K, Otead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Review). The Cochrane Collaboration. 2007. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org> Última fecha de consulta: 31/8/2011
7. Tonstad S. Varenicline for smoking cessation. Expert. Rev. Neurotherapeutics. 2007. 7(2):121-127
8. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams K, Billing C, Reeve K, Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2006;296:64-71
9. Ficha técnica Champix® (Pfizer).
10. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an $\pm 4^2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, versus sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA. 2006;296(1):47-55.
11. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an $\pm 4^2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, versus placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA. 2006;296(1):56-63.
12. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised openlabel trial. Thorax. 2008;63(8):717-724.
13. Nota Informativa: Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Revisión de la información de seguridad en Europa. 2008:1
14. D Gunell, D Irvine, L Wise, C Davies, RM Martin. Varenicline and suicidal behavior: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. BMJ. 2009;1-7
15. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial Circulation 2010;121:221-9.
16. Sonal Singh MD MPH, Yoon K. Loke MBBS MD, John G. Spangler MD MPH, Curt D. Furberg MD PhD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. CMAJ research 2011.

