

---

# USO DE VARENICLINA EN LA CESACION DEL HABITO TABAQUICO

---

Carolina Noelia Lettieri, Rosana Alicia Medina, Roxana Romila Ríos

Dra. Carla Georgina Inocente Médico del Servicio de Medicina General del Hospital "Ángela I. Llano"

## Resumen

El tabaquismo es la primera causa de morbilidad y mortalidad evitable en el mundo.

Las evidencias científicas son consistentes en que algunas intervenciones farmacológicas mejoran las probabilidades de cesación tabáquica.

Vareniclina (Chantix®) fue aprobada recientemente en mayo de 2006 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y por European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) en septiembre del mismo año para el tratamiento del tabaquismo. Es un agonista parcial del subtipo  $\alpha$ -4  $\beta$ 2 del receptor nicotínico de acetilcolina.

Se establece como objetivo de esta revisión conocer la eficacia, seguridad y eficiencia de Vareniclina (Chantix®) en el tratamiento para la cesación del hábito tabáquico a través de la búsqueda bibliográfica y el análisis de los resultados de estudios existentes sobre el tema.

Recientemente han sido publicados tres ensayos clínicos del grupo vareniclina fase III que investigaron el efecto de vareniclina en pacientes fumadores. Fueron trabajos randomizados, multicéntricos, doble-ciego, controlados contra placebo y bupropión.

En el panorama actual, vareniclina demostró una ventaja significativa contra bupropión con respecto a tarifas crecientes de costo en el tratamiento para dejar de fumar.

Esta droga de acuerdo a la evidencia disponible, constituirá una alternativa de efectividad en el reducido arsenal terapéutico para la cesación tabáquica.

**Palabras claves:** cesación del tabaquismo, vareniclina (Chantix®), eficacia, seguridad, eficiencia.

## Abstract

The smoking is the first cause of morbidity and avoidable mortality in the world. The scientific evidences are consisting of which some pharmacologys interventions improve the probabilities of smoking cessation. Varenicline (Chantix®) was approved recently in May of 2006 by the Food and Drug Administration (FDA) and by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) in September of the same year for the treatment of the smoking. Varenicline is a partial agonist at alpha 4-beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors. The objective of this revision to know the efficacy, safety and efficiency of Varenicline (Chantix®) in the treatment for the cessation of the smoking habit through the bibliographical search and the analysis of the results of existing studies on the subject. Recently three clinical trials have been published of varenicline group phase III that investigated the effect of varenicline in patient smokers. Were randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial that compared varenicline with placebo and with bupropion. Nowadays, varenicline demonstrated a significant advantage against bupropion with respect to increasing tariffs of cost in the treatment to let smoke. This drug according to the evidence available will constitute an alternative of efficacy in the reduced therapeutic arsenal for the smoking cessation.

**Key words:** smoking cessation, varenicline (Chantix®), efficacy, safety, efficiency.

## INTRODUCCION

El tabaquismo es la primera causa de morbilidad y mortalidad evitable en el mundo. La OMS reconoció que se trata de la mayor epidemia global del siglo XX y XXI<sup>(1)</sup>. El fumar tabaco se considera como una triple dependencia: química, psicológica y social, siendo la adicción a la nicotina el factor de mayor peso en la persistencia del consumo<sup>(2, 3)</sup>. Es la sustancia más mortal causando 400.000 muertes por causa directa y otras 50.000 en no fumadores por exposición pasiva al humo del tabaco<sup>(4)</sup>.

Las enfermedades asociadas con el tabaco suceden 20 a 30 años después de empezar a fumar por lo que podemos predecirlas y eventualmente prevenirlas. Es el factor de riesgo más importante para desarrollar EPOC, cáncer

y enfermedad coronaria relacionándose principalmente con el infarto y la muerte súbita de manera proporcional al número de cigarrillos consumidos<sup>(5)</sup>.

Los pacientes que abandonan el consumo del tabaco consiguen reducir el ritmo de deterioro de la función respiratoria sin llegar a normalizarla por completo y tienen una supervivencia mayor. En cuanto al riesgo cardiovascular, este desciende un 50% en el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 20 años<sup>(5)</sup>.

Las evidencias científicas son consistentes en que algunas intervenciones farmacológicas mejoran las probabilidades de cesación tabáquica. En particular, el uso de nicotina o bupropión al menos duplican las tasas de abstinencia cuando se suman a las estrategias de interven-

ciones de conducta, motivo por el cual todas las guías de tratamiento las recomiendan<sup>(6,7)</sup>.

Vareniclina (Chantix®) fue aprobado recientemente en mayo de 2006 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y por la europea EMEA en septiembre del mismo año para el tratamiento del tabaquismo<sup>(8)</sup>. Se trata del primer medicamento para combatir el tabaquismo que aparece en casi una década, y el único diseñado específicamente para dejar de fumar, puesto que, en lugar de contener nicotina o ser un antidepresivo actúa exclusivamente sobre los receptores nicotínicos en el cerebro<sup>(9, 10)</sup>. Es un agonista parcial del subtipo  $\alpha$ -4  $\beta$ 2 del receptor nicotínico de acetilcolina<sup>(11, 12)</sup>.

Se establece como objetivo de esta revisión conocer la eficacia, seguridad y eficiencia de Vareniclina (Chantix®) en el tratamiento para la cesación del hábito tabáquico a través de la búsqueda bibliográfica y el análisis de los resultados de estudios existentes sobre el tema.

## MATERIALES Y METODOS

Para la confección de esta revisión se ha utilizado bibliografía de clínica médica y literatura electrónica a través de buscadores como PUBMED, además de las bases de datos MDconsult, MEDLINE, COCHRANE, utilizando las palabras claves: cesación del tabaquismo (smoking cessation), vareniclina (Chantix®), eficacia (efficacy), seguridad (safety) y eficiencia (efficiency). Las búsquedas fueron restringidas a los lenguajes español, portugués e inglés. Esta revisión incluye estudios prospectivos, ensayos clínicos, estudios prospectivos – multicéntricos-abiertos fase II y fase III – randomizados controlados, revisiones, libros de texto, revistas on-line.

La búsqueda se restringió a artículos publicados en el periodo de enero 2000 hasta junio de 2007.

## DESARROLLO

### Farmacocinética

Vía de administración: oral.

La concentración plasmática máxima ocurre típicamente entre las 3 a 4 horas post administración. La biodisponibilidad no es afectada por los alimentos ni la hora de administración del mismo. La unión a proteínas plasmáticas es baja menor al 20%. La vida media es de aproximadamente de 24 horas. Tiene un bajo metabolismo y el 92% es excretado sin modificaciones por orina. Se elimina principalmente por filtración glomerular y un porcentaje por secreción tubular activa posiblemente a través de un transportador activo OCT2.

No existen diferencias en poblaciones especiales de pacientes: edad, raza, uso de medicación concomitante, cantidad de cigarrillos

fumados por día, pero no es recomendado su uso en pacientes menores de 18 años.

La insuficiencia hepática no modifica la farmacocinética de vareniclina porque ésta no tiene metabolismo hepático<sup>(13)</sup>.

Dosis 0.5mg diarios por tres días, 0.5mg dos veces diarios durante cuatro días y 1 mg dos veces diarios.

Presentación: 0.5-1 mg<sup>(14,12)</sup>

Los efectos adversos más reportados de vareniclina fueron las náuseas 28,1-29,4%; sueños anormales descritos como vívidos 13,1-10,13%; insomnio, fatiga y cefaleas.<sup>(8, 15)</sup>

### Mecanismo de acción

Vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina  $\alpha$ 4- $\beta$ 2 (nAChRs). Se cree que estos receptores son el sitio de unión para que la nicotina ejerza sus efectos. Similar a lo que ocurre con la mayoría de las sustancias adictivas, la nicotina aumenta los niveles de dopamina en los núcleos accumbens y en la corteza prefrontal<sup>(15)</sup>. Los Cravings (\*) para la nicotina son estimulados por los niveles bajos de la dopamina mesolímbica durante períodos de la abstinencia. Vareniclina es eficaz porque estimula parcialmente los receptores  $\alpha$ 4- $\beta$ 2 para producir un nivel moderado de dopamina mesolímbica de tal modo que disminuye los cravings de la nicotina y los síntomas del abandono del tabaquismo. Este nivel mesolímbico de dopamina es más bajo que el producido por la nicotina. Vareniclina también tiene la ventaja agregada de bloquear los efectos de la nicotina ocupando sitios del receptor. De esta manera reduce la recompensa farmacológica de la nicotina en los casos donde un paciente recae y utiliza el tabaco. Vareniclina es altamente selectivo y se une más específicamente a los receptores  $\alpha$ 4- $\beta$ 2 que a otros receptores nicotínicos comunes ( $\alpha$ 3- $\beta$ 4,  $\alpha$ 7,  $\alpha$ 1- $\beta$ - $\gamma$ - $\delta$ ) o a los receptores y a los transportadores no-nicotínico. Vareniclina también se une con afinidad moderada a los receptores 5-HT<sub>3</sub> (serotonina)<sup>(16)</sup>.

### Eficacia y seguridad

La eficacia de en la cesación del tabaquismo fue demostrada en seis ensayos clínicos los cuales trataron a un total de 3659 fumadores crónicos de cigarrillo (más de 10 cigarrillos por día) con Vareniclina<sup>(8)</sup>. En todos los estudios clínicos, la abstinencia de fumar fue determina-

\* Según la definición más ampliamente aceptada, el *craving* es «el deseo de experimentar los efectos de una sustancia psicoactiva que ha sido probada previamente» UNDCP and WHO Informal Expert Committee on the drug-craving mechanism. Wien: United Nations International Drug Control Programme and World Health Organization, Technical Report Series (n. ° V 92-54439 T); 1992.

da por un informe del mismo paciente y verificada por la medida del monóxido de carbono exhalado (CO<10 ppm) en las visitas semanales. Entre los pacientes tratados con vareniclina incluidos en estos estudios, la tasa de cesación fue del 65%. A excepción del estudio inicial de la fase II (estudio 1) y el mantenimiento de estudio de la abstinencia (el estudio 6), los pacientes fueron tratados por 12 semanas y después se realizó un seguimiento por 40 semanas post-tratamiento. La mayoría de los fumadores incluidos en estos ensayos fueron de raza blanca (el 79% - el 96%). Todos los estudios tenían números casi iguales de hombres y de mujeres. La edad media de los pacientes fue de 43 años. Los sujetos en promedio habían fumado cerca de 21 cigarrillos por día para un promedio aproximado de 25 años.

Recientemente han sido publicados tres ensayos clínicos del grupo vareniclina fase III que investigaron el efecto de vareniclina en pacientes fumadores<sup>(17, 18, 19)</sup>. Dos de ellos exploraron la efectividad de la droga (medida como abstinencia continua). Fueron trabajos randomizados, multicéntricos, doble-ciego, controlados contra placebo. Los sujetos incluidos fueron randomizados a recibir tratamiento con vareniclina, bupropion o placebo durante 12 semanas con un seguimiento posterior que se extendió hasta la semana 52 (1 año). La vareniclina fue titulada hasta alcanzar una dosis de 1 mg dos veces por día, y el bupropion fue administrado en dosis de 150 mg dos veces por día (formulación de liberación prolongada). A todos los pacientes se les dio consejo médico breve para abandono del tabaquismo a cargo de profesionales entrenados. El punto final primario analizado fue la tasa de abstinencia continua de tabaco a las 12 semanas de seguimiento. También fueron evaluadas las tasas de abandono en el período de seguimiento hasta completar las 52 semanas<sup>(17, 18)</sup>. En el estudio realizado por Gonzales y col. en el período de tratamiento comprendido entre las 9 y 12 semanas la tasa de abstinencia fue 44% para pacientes tratados con vareniclina, 29,5% para los que tomaron bupropión y 17,7% para los que recibieron placebo. La tasa de abstinencia continua hasta la semana 52 fue de 21,9% para vareniclina, 16,1% para bupropión y 8,4% para placebo<sup>(19)</sup>. Varenicline demostró eficacia a corto y largo término versus el placebo, además, fue bien tolerada<sup>(20, 21)</sup>. En el trabajo de Jorenby y col., a las 12 semanas, el 43,9% de los participantes pertenecientes al grupo tratado con vareniclina permanecían en situación de abstinencia versus un 17,6% de abstinencia observada en el grupo placebo y un 29,8% en el grupo tratado con bupropión. La diferencia observada conservó significación estadística a favor del grupo tratado con vareniclina hasta comple-

tar un año de seguimiento. La tasa de abstinencia en el grupo tratado con vareniclina fue 23% a las 52 semanas versus 10% en el grupo placebo y un 14,6% en el grupo tratado con bupropión<sup>(20)</sup>. El tercer estudio se desarrolló con el fin de probar si un esquema de 24 semanas era más eficaz que uno de 12 semanas. Para esto, aquellos fumadores que lograron abstinencia luego del primer ciclo del tratamiento se randomizaban a 12 semanas más de vareniclina o placebo. La tasa de abstinencia a las 52 semanas fue significativamente superior en el grupo tratado con 12 semanas adicionales de vareniclina (43,6% versus 36,9%). En los resultados se pudo observar que la vareniclina mostró beneficios en todos los grupos contra placebo para abstinencia continua de 4 semanas en los tres momentos de observación y también contra bupropión al finalizar el tratamiento en la semana 24<sup>(21, 22, 23)</sup>.

La tasa de efectos adversos que obligó a discontinuar el tratamiento fue de 10,5 % y 8,65% para vareniclina, 12,6% y 15,2% para bupropión y 7,3% y 9% para placebo respectivamente.

#### **Estimación costo beneficio**

La estimación del costo del tratamiento sería de \$2016 dólares (en el año 2006).

A los 12 meses de tratamiento para cada fumador se estimaron ahorros de \$540.60 con el uso de vareniclina, en contraste con bupropión \$269 y placebo \$81. Los resultados de costos y beneficios coinciden con el resultado del ensayo clínico de fase III en el que vareniclina fue demostrado ser el más eficaz.

El costo de vareniclina para las 12 semanas de tratamiento varía entre \$200 a \$1000.

En el panorama actual, demostró una ventaja significativa contra bupropión con respecto a tarifas crecientes de costo en el tratamiento para dejar de fumar. En el costo total del tratamiento fueron incluidos los costos de la droga, visita inicial del médico y visitas subsecuentes de control.

Este análisis ha proporcionado una estimación de costo beneficio de potenciales patrones de tratamientos para dejar de fumar. Este análisis indica que vareniclina proporciona una ventaja económica durante el primer año después de la iniciación del tratamiento, superior a la del genérico bupropión. A pesar del creciente costo inicial de vareniclina<sup>(24)</sup>.

Actualmente la droga se comercializa en la Argentina y se encuentra disponible en la mayoría de las farmacias. Su venta sólo se realiza a través de receta. No todas las obras sociales la reconocen en su Vademecum, aunque las farmacias suelen realizar descuentos especiales sobre su precio de lista.

El alto costo del varenicline en Argentina (\$1128 el tratamiento completo) representa otro tema a considerar, dado que es el triple de lo que cuestan los parches y más del cuádruple de lo que cuesta el bupropion. Este no es un tema menor, particularmente en un país de alta prevalencia de consumo, con la mitad de la población bajo la línea de pobreza y que aún no ha resuelto la cobertura de los tratamientos farmacológicos para dejar de fumar. <sup>(12)</sup>

## CONCLUSION

Varenicline es la primera droga diseñada específicamente para dejar de fumar. Se muestra efectiva en prevenir la recaída al hábito tabáquico en el primer año de seguimiento del tratamiento.

Fue significativamente más eficaz que el placebo y bupropión para la cesación tabáquica en todos los puntos temporales evaluados, siendo además, bien tolerada.

El análisis de costo efectividad en el que se tomaron como horizonte temporal toda la vida del sujeto muestra que Varenicline domina a las otras opciones de tratamiento (más efectividad a menor costo). Esto se debe a una mayor eficacia de varenicline que se asociaría con una reducción de la morbimortalidad relacionada con el tabaquismo y supondría en el largo plazo ahorros que superan el costo extra de Varenicline.

Esta droga de acuerdo a la evidencia disponible, constituirá una alternativa de efectividad en el reducido arsenal terapéutico para la cesación tabáquica.

Sin embargo, no existe una "píldora mágica" para dejar de fumar, tarea compleja que requiere necesariamente de la asociación de otros tipos de abordajes y leyes.

## Bibliografía

- 1) Lisanti R. Tabaquismo información general. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria [en línea] 2004 [fecha de acceso 8 de Mayo de 2007]; URL disponible en: [http://aamr.org.ar/cms/index.php?option=com\\_content&ask=view&id=34&Itemid=77](http://aamr.org.ar/cms/index.php?option=com_content&ask=view&id=34&Itemid=77)
- 2) Volkow ND. Adicción al tabaco. Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas Serie de reportes de investigación. National Institute on Drug Abuse [en línea] 2007 [fecha de acceso 20 de Mayo de 2007]; URL disponible en: [http://www.nida.nih.gov/ResearchReports/tabaco/tabaco\\_RR.pdf](http://www.nida.nih.gov/ResearchReports/tabaco/tabaco_RR.pdf)
- 3) Camí J, Ferré M. Mechanisms of disease: Drug Addiction. *N Engl J Med* 2003; 349:975-86
- 4) US Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services [en línea] 2006 [fecha de acceso 22 de Mayo de 2007]. 8. URL disponible en: <http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/report/chapter1.pdf>
- 5) Farreras VP, Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. 15ª Edición. España: Editorial ELSEVIER, 2004; vol I: 740
- 6) Ministerio de salud y ambiente de la nación. Guía nacional de tratamiento de la adicción al tabaco. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación [en línea] 2005 [fecha de

- acceso 22 de Mayo de 2007]. URL disponible en: <http://www.foroaps.org/files/TRATADICCIONTABACO1.pdf>
- 7) Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating Tobacco Use and Dependence. United State Department of Health & Human Service [en línea] 2000 [fecha de acceso 15 de Mayo de 2007]. URL disponible en: <http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/tobaqrq.htm>
  - 8) US Food And Drug Administration. The FDA Approves New Drug for Smoking Cessation. U.S. Food And Drug Administration [en línea] 2004 [fecha de acceso 15 de Mayo de 2007]. URL disponible en: [http://www.fda.gov/fdac/features/2006/406\\_smoking.htm](http://www.fda.gov/fdac/features/2006/406_smoking.htm)
  - 9) Maslos U, Molles BE, Pons S, et al. Nicotine Reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature* 2005; 436: 103-7
  - 10) Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000; 393:295-314
  - 11) Burstein AH, Fullerton T, Clark DJ, Faessel HM. Pharmacokinetics, safety and tolerability alter single and multiple oral doses of varenicline in elderly smokers. *J Clin Pharmacol* 2006 sep; 46(9):991-8
  - 12) Bakalar K, Schoj V. Varenicline: un nuevo tratamiento farmacológico para dejar de fumar. *Evidencia Actualización en la Práctica Ambulatoria* 2007 Vol. 10 (2): 45-46
  - 13) Klesges RC, Johnson KC, Somes G. Varenicline for smoking cessation: definite promises, but not panacea. *JAMA* 2006; 296:94-5.
  - 14) Rigotti NA. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002; 346: 506-12
  - 15) Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline *International Journal of Clinical Practice* 2006; 60 (5): 571-576
  - 16) Crane R. The Most Addictive Drug, the Most Deadly Substance: Smoking Cessation Tactics for the Busy Clinician. *Prim Care Clin Office Pract* 2007; 34: 117-135
  - 17) Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296:47-55
  - 18) Oncken C, Gonzalez D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, Anziano R, Reeves K. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14-28, 166(15): 1571-7
  - 19) Nides M, Oncken C, Gonzalez D, Rennard S, Watsky E, Anziano R, Reeves K. smoking cessation with varenicline, e selective alpha 4 beta 2 nicotinic receptor partial agonist result from 7-week, randomized, placebo-and bupropion- controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14-28, 166(15): 1547-50
  - 20) Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296:56-63.
  - 21) Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 96:64-71.
  - 22) Steven A. Schroeder, MD, and Harold C. Trials that Matter: Varenicline: A Designer Drug to Help Smokers Quit *Editorial Ann Intern Med*. 2006; 145:784-785.
  - 23) Williams KE. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4): 793-801
  - 24) Kenneth C. Jackson II. An Employer-Based Cost-Benefit Analysis of a Novel Pharmacotherapy Agent for Smoking Cessation. *JOEM* 2007 Vol 49 (4): 453-460