

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Tratamiento del Tabaquismo

Vareniclina



Ramón Casas, «Madelaine», óleo sobre tela, 117 x 90 cm, 1892.

Eficacia y Seguridad de la Vareniclina en Comparación con Placebo y Bupropión de Liberación Sostenida para Dejar de Fumar

University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison; Mayo Clinic College of Medicine, Rochester; Pfizer Global Research and Development, Groton y otros centros participantes; EE.UU. Pág. 3

La Vareniclina es Util para que los Pacientes que Dejaron de Fumar no Retomen el Hábito

Ullevål University Hospital, Oslo, Noruega; University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; Pfizer Global Research and Development, Groton, EE.UU. y otros centros participantes. Pág. 6

El Tratamiento Durante 12 Meses con Vareniclina es Seguro y Bien Tolerado

Pfizer Global Research & Development, Groton, EE.UU. Pág. 9

La Vareniclina es más Eficaz y Segura para el Cese del Tabaquismo que los Parches de Nicotina

Hôpital Paul Brousse, París, Francia; Wandsworth Medical Centre, Londres, Reino Unido; Pfizer Global Research and Development, Groton, EE.UU. Pág. 12



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Eficacia y Seguridad de la Vareniclina en Comparación con Placebo y Bupropión de Liberación Sostenida para Dejar de Fumar

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SICC en base al artículo

Efficacy of Varenicline, and α 4 β 2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial

de los autores

Jorenby DE, Hays JT, Reeves KR y colaboradores

integrantes de la

University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison;
Mayo Clinic College of Medicine, Rochester; Pfizer Global Research and Development,
Groton y otros centros participantes; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

JAMA

296(1):56-63, Jul 2006

La vareniclina constituye una terapia farmacológica eficaz, segura y bien tolerada para dejar de fumar.

El hábito tabáquico es la principal causa evitable de enfermedad y muerte prematura en los EE.UU. Las terapias farmacológicas y no farmacológicas actuales para dejar el tabaquismo tienen eficacia limitada y no se encuentran disponibles para la población general de fumadores.

Se estima que la dependencia provocada por la nicotina está mediada por el subtipo α 4 β 2 de los receptores nicotínicos de la acetilcolina, localizado en el área tegmentaria ventral del cerebro. La vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos de la acetilcolina α 4 β 2. Como agonista parcial, teóricamente ofrece los beneficios terapéuticos de alivio de los síntomas de abstinencia de la nicotina y el deseo de fumar mediante sus acciones agonistas, mientras bloquea los efectos de refuerzo del uso continuo de nicotina por su acción antagonista.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la vareniclina para dejar de fumar en comparación con placebo y el bupropión de liberación sostenida (LS), un antidepresivo de tipo aminoketona que, según se estima, ayuda a dejar el hábito por medio de la inhibición de la recaptación de dopamina en el sistema dopaminérgico mesolímbico, durante el tratamiento inicial y el seguimiento a largo plazo.

Métodos

El diseño del estudio fue aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo y se realizó en 14 centros de investigación entre junio de 2003 y marzo de 2005. El ensayo consistió en un período de tratamiento de 12 semanas, con un seguimiento hasta la semana 52. Los criterios de inclusión abarcaron hombres y mujeres entre 18 y 75 años que habían fumado 10 cigarrillos o más por día durante el año anterior y que no habían tenido un período de abstinencia superior a 3 meses en el último año. Los participantes fueron reclutados mediante entrevista telefónica y 2 visitas personales, en las que se obtuvieron la historia clínica, los signos vitales, electrocardiograma, prueba de embarazo, química en sangre, hemograma y análisis de orina, además de realizarse examen físico. Luego de completar la búsqueda, se recolectaron los datos iniciales; la información sobre la raza se basó en la brindada por el participante. Los voluntarios realizaron el test de Fagerström para dependencia nicotínica, que consiste en 6 ítems a los que se les asigna un puntaje entre 0 y 10; los puntajes más altos reflejan mayor dependencia nicotínica.

Los sujetos fueron asignados al azar a 1 de 3 grupos de tratamiento de modo a doble ciego. Se les pidió que dejaran de fumar completamente a partir de la fecha asignada, que se estableció a los 8 días luego de la visita inicial. En esta visita y en cada consulta semanal, durante las 12 semanas siguientes, se llevó a cabo un asesoramiento sobre cómo dejar el hábito, según las normas de salud pública de los EE.UU. Además, cada sujeto recibió un llamado telefónico de 5 minutos, 3 días después de la fecha asignada para dejar de fumar. En cada consulta semanal, se les preguntó sobre el consumo de cigarrillos y otras formas de nicotina desde la última visita y en los 7 últimos días.

Los signos vitales y el monóxido de carbono espirado se evaluaron junto con los informes sobre efectos adversos y cambios en las medicaciones concomitantes. Al inicio, en las semanas 1 a 7 y en las semanas 12 y 13, todos los participantes completaron la *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale* (MNWS), de 9 ítems, en la que los síntomas de abstinencia recibieron un puntaje entre 0 (ninguno) a 4 (extremos). Durante las semanas 1 a 7, también completaron el *Brief Questionnaire of Smoking Urges* (BQSU), que consiste en una escala de 10 ítems sobre el deseo de fumar, con un puntaje de 1 (muy en desacuerdo) a 7 (muy de acuerdo).

Al inicio, todos los participantes completaron el *Modified Cigarette Evaluation Questionnaire* (MCEQ), una escala de 12 ítems que valoró los efectos de refuerzo del hábito de fumar, con un puntaje entre 1 (ninguno) a 7 (extremadamente). Si un participante fumó durante el estudio, este cuestionario se completó durante la semana precedente a la fecha asignada para dejar de fumar y en la visita semanal a lo largo de la semana 7.

En las semanas 2 y 12 se repitieron el electrocardiograma, la bioquímica en sangre, el hemograma y el análisis de orina. Luego de la semana 12, los participantes completaron un período de seguimiento de 40 semanas sin tratamiento. En las semanas 13, 24, 36, 44 y 52 se llevaron a cabo las visitas de seguimiento. Cada consulta comprendió asesoramiento breve sobre cómo dejar de fumar, la evaluación del consumo de cigarrillos y de otros tipos de tabaco desde el contacto previo y los 7 días anteriores, la evaluación de los signos vitales y el monóxido de carbono espirado y el uso de medicaciones para dejar el tabaquismo. También se realizaron llamados telefónicos breves en las semanas 16, 20, 28, 32, 40 y 48 para valorar el consumo de

cigarrillos y otros tipos de tabaco, así como la utilización de medicaciones para dejar el hábito.

Los fármacos en estudio comprendieron 1 mg de vareniclina 2 veces por día y 150 mg de bupropión LS 2 veces por día, durante 12 semanas. Para ambas drogas se llevó a cabo un incremento escalonado de las dosis hasta alcanzar las dosis completas, durante la primera semana.

El criterio principal de valoración fue la tasa de abstinencia continua durante las últimas 4 semanas de tratamiento (semanas 9-12); en tanto que las tasas de abstinencia continua entre las semanas 9 y 24 y las semanas 9 y 52 se evaluaron como criterios secundarios. A fin de facilitar la comparación con la bibliografía existente, la prevalencia puntual de abstinencia de 7 días se validó a las 12 semanas (fin de tratamiento) y en las semanas 24 y 52. La abstinencia en cada consulta se definió como la comunicación, por parte del participante, de que no había fumado ni utilizado otros productos con nicotina (u otro tabaco durante el seguimiento) desde la última visita o contacto (o los 7 días previos en el caso de la prevalencia puntual de abstinencia), confirmado por el nivel de monóxido de carbono espirado de 10 ppm o menos. Los participantes cuyo estado de fumador o no fumador se desconoció o con un nivel de monóxido de carbono espirado mayor de 10 ppm fueron clasificados como fumadores durante la fase de tratamiento y seguimiento. La única excepción a esta regla fue la evaluación de la abstinencia continua en el caso de las visitas perdidas ya que, si en la próxima visita, el paciente no había fumado, se lo clasificó como no fumador en las visitas perdidas. En la semana 52, sólo los sujetos que cumplieron todos los criterios fueron clasificados como abstinentes. Los criterios de valoración principal y secundaria se analizaron para toda la población aleatorizada.

Todas las pruebas estadísticas fueron de 2 colas, con una tasa de error tipo 1 de 0.05. Las tasas de abstinencia se expresaron como datos binarios y se analizaron con un modelo de regresión logística. Se calcularon los cocientes de posibilidades (*odds ratio* [OR]), con los intervalos de confianza del 95% (IC). Los datos de los cuestionarios se analizaron mediante el modelo de medidas repetidas. Los efectos adversos se expresaron según los términos del *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Resultados

Se reunieron 1 413 voluntarios sanos, de los cuales 1 027 (72.7%) fueron incorporados y divididos al azar en 1 de 3 tratamientos: vareniclina ($n = 344$), bupropión LS ($n = 342$) o placebo ($n = 341$). Las tasas globales de culminación del estudio a las 52 semanas fueron del 70% (240 participantes) en el grupo de vareniclina, 65% (221 participantes) en el grupo de bupropión LS y 60% (204 participantes) en el grupo placebo. Más sujetos en este último grupo no completaron el ensayo. No hubo diferencias en las variables demográficas o en las características iniciales entre los 3 grupos.

Durante las 4 últimas semanas de tratamiento (semanas 9-12), el 43.9% de los participantes del grupo de vareniclina logró la abstinencia continua en comparación con el 17.6% del grupo placebo (OR: 3.85; IC: 2.69-5.50; $p < 0.001$) y el 29.8% del grupo que recibió bupropión LS (OR: 1.90; IC: 1.38-2.62; $p < 0.001$). Para las semanas 9-24, el 29.7% de los sujetos tratados con vareniclina logró la abstinencia continua en comparación con el 13.2% de los que recibieron placebo (OR 2.83, IC 1.91-4.19, $p < 0.001$) y el 20.2% de los participantes asignados a bupropión LS (OR: 1.69; IC: 1.19-2.42; $p = 0.003$). Para las semanas 9-52, la abstinencia continua fue del 23% en el primer grupo con respecto al 10.3% del segundo (OR: 2.66; IC: 1.72-4.11; $p < 0.001$) y 14.6% del tercer grupo (OR: 1.77; IC: 1.19-2.63; $p = 0.004$).

En cuanto a las tasas de prevalencia puntual de abstinencia de 7 días, en la semana 12 fueron del 50.3% en el grupo de vareniclina en comparación con el 20.8% en el grupo placebo

(OR: 4.06; IC: 2.88-5.73; $p < 0.001$) y 36.3% en el grupo de bupropión LS (OR: 1.90; IC: 1.38-2.62; $p < 0.001$). En la semana 52, estas tasas fueron del 30.5%, 17.3% (OR: 2.14; IC: 1.48-3.09; $p < 0.001$) y 17.3%, respectivamente (OR: 1.77; IC: 1.19-2.63; $p = 0.004$).

El bupropión LS también mostró tasas más altas de abstinencia continua durante 4 semanas (semanas 9-12) en comparación con el placebo (29.8% de voluntarios en el grupo de bupropión LS *versus* 17.6% en el grupo placebo; OR: 2.02; IC: 1.40-2.92). En las semanas 9-52, el 14.6% de los participantes del grupo de bupropión LS logró la abstinencia continua, pero el OR que comparó esta droga con el placebo no fue significativo (OR: 1.50; IC: 0.94-2.39; $p = 0.08$). Al igual que con la vareniclina, las tasas de prevalencia puntual de abstinencia de 7 días fueron más altas en el grupo de bupropión LS en comparación con el placebo. En la semana 12, estas tasas fueron del 36.3% en el grupo de bupropión LS en comparación con placebo (OR: 2.21; IC: 1.56-3.13), mientras que en la semana 52, éstas fueron del 23.4% en el grupo de bupropión LS frente al placebo (OR: 1.46; IC: 1-2.14; $p = 0.03$).

En comparación con el grupo placebo en las semanas 1-7, el grupo de vareniclina informó menos urgencia para fumar ($p < 0.001$) y menos negatividad en el estado de ánimo ($p = 0.001$), evaluado por la MNWS. El bupropión LS produjo alivio similar en cuanto a la urgencia de fumar y el estado de ánimo negativo (en comparación con el placebo), pero incrementó de manera significativa los puntajes de insomnio ($p < 0.001$).

Los resultados del BQSU fueron semejantes a los de la MNWS con respecto al deseo imperioso de fumar, con una reducción en éste con el bupropión LS y la vareniclina en comparación con el placebo ($p < 0.001$).

La vareniclina redujo significativamente los puntajes en 4 de las 5 subescalas del MCEQ (satisfacción en el hábito de fumar, gratificación psicológica, gozo con las sensaciones en el aparato respiratorio y disminución en el deseo imperioso de fumar, rango $p = 0.04$ a $p < 0.001$) con respecto al placebo, pero no dirigió en la subescala de aversión. Sólo hubo una disminución en las subescalas de satisfacción en el hábito de fumar y la gratificación psicológica con el bupropión LS frente al placebo ($p < 0.001$ para ambas).

En promedio, los participantes del estudio que completaron la fase de 12 semanas de tratamiento aumentaron de peso durante este período. Los sujetos del grupo de vareniclina aumentaron un promedio de 2.29 kg en comparación con 1.52 kg en el grupo de placebo y 1.32 kg en el grupo de bupropión. Cuando se consideró sólo a los participantes que lograron la abstinencia continua durante las semanas 9-12, el incremento del peso fue de 3.15 kg en el grupo placebo, 2.89 kg en el grupo de vareniclina y 1.88 kg en el grupo de bupropión LS.

Ninguna persona falleció durante la fase de tratamiento de 12 semanas o durante el mes siguiente. Se comunicaron 12 efectos adversos graves durante las 12 semanas de terapia o dentro de los 7 días de la última dosis recibida en los grupos de vareniclina y de bupropión LS y 5 durante el seguimiento, mientras que en el grupo placebo 5 participantes experimentaron reacciones adversas graves. En total, 104 participantes presentaron efectos adversos que provocaron la interrupción de la droga en estudio (10.5% en el grupo de vareniclina, 12.6% en el de bupropión LS y 7.3% en el grupo placebo), aunque permanecieron en el ensayo. Durante el período de tratamiento, 43 participantes abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas (4.1% en el grupo de vareniclina, 4.7% en el grupo de bupropión LS y 3.8% en el grupo placebo). En el grupo de vareniclina, las náuseas fueron el efecto adverso más frecuente (29.4%, $n = 101$), de intensidad leve en el 72% de los casos, moderada en el 23% y grave en el 5%; 8 participantes (2.3%) debieron interrumpir el tratamiento por esta causa. Otros síntomas comunes en el grupo de vareniclina fueron insomnio (14.3%) y

sueños anormales, vívidos, o aumento en la frecuencia de los sueños (13.1%). La reacción adversa más frecuente en el grupo de bupropión LS fue el insomnio (21.2%), seguido por cefaleas (7.9%) y sequedad de boca (7.6%).

Discusión y conclusión

Según los autores, los resultados del presente estudio demostraron que la vareniclina constituye una terapia farmacológica eficaz, segura y bien tolerada para dejar de fumar. La eficacia a corto y largo plazo de este agente superó la del placebo y el bupropión LS, que es la farmacoterapia de primera línea para tratar la dependencia al tabaco.

Al final del período de tratamiento, los OR respecto de dejar el hábito con la vareniclina fueron significativamente más altos que los del placebo (OR: 3.85) o el bupropión LS (OR: 1.90). El

incremento significativo en las tasas de abstinencia continua con el tratamiento con vareniclina, en comparación con el placebo y el bupropión LS, se sostuvieron a lo largo de 1 año de seguimiento. El OR para la tasa de prevalencia puntual de abstinencia de 7 días a los 6 meses de seguimiento, una medida utilizada comúnmente en la bibliografía, fue del 2.59 para la vareniclina con respecto al placebo.

En conclusión, la vareniclina, con un perfil único de propiedades agonistas y antagonistas, incrementó significativamente las tasas de dejar el hábito en comparación con placebo y bupropión de liberación sostenida y puede representar un avance en el tratamiento de la dependencia del cigarrillo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicsalud.com

La Vareniclina es Util para que los Pacientes que Dejaron de Fumar no Retomen el Hábito

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Effect of Maintenance Therapy with Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial

de los autores

Tonstad S, Tønnesen P, Reeves KR y colaboradores

integrantes de la

Ullevål University Hospital, Oslo, Noruega; University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca;
Pfizer Global Research and Development, Groton, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

JAMA

296(1):64-71, Jul 2006

La administración de vareniclina, en dosis de 1 mg 2 veces por día durante 24 semanas, es eficaz para que los pacientes que dejaron de fumar se mantengan en abstinencia.

Una de las principales contradicciones de las estrategias para dejar de fumar es la disparidad entre el índice de eficacia a corto y a largo plazo. Los estudios y los registros de los servicios especialmente destinados a ayudar al paciente a dejar de fumar indican que aproximadamente el 50% de los fumadores deja el hábito durante al menos algunas semanas. Para la mayoría de los pacientes, el período inicial suele ser el más difícil, ya que el malestar asociado con la interrupción del hábito se reduce gradualmente. No obstante, se estima que entre un 50% y 60% de aquellos que logran dejar de fumar en la etapa inicial del tratamiento vuelve a fumar en el transcurso del año posterior.

Se han propuesto varias opciones para evitar la recaída. Por ejemplo, algunos grupos consideran que el paciente debe aprender a identificar situaciones que se asocian con mayor riesgo de recurrencia y que deben ser "entrenados" para hacerles frente y no iniciar el hábito nuevamente. Sin duda, ésta es una de las estrategias que más se aplica en los programas clínicos. Sin embargo, a la fecha, ninguna investigación comparó la eficacia de las diversas intervenciones y una revisión reciente concluyó que la información es insuficiente para avalar algún programa en particular en este contexto.

La vareniclina es un agonista parcial altamente selectivo de los receptores nicotínicos de la acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ creado especialmente para ayudar a los pacientes a dejar de fumar. En estudios de 12 semanas, la eficacia de la vareniclina ha sido superior a la del placebo y a la del bupropión. La probabilidad de que persista la abstinencia es casi 4 veces mayor en los pacientes que reciben vareniclina respecto de los asignados a placebo; en el seguimiento al año, la diferencia es casi 3 veces superior. En esta ocasión, los autores comunican los resultados de un estudio controlado con placebo, a doble ciego y aleatorizado, que analizó la eficacia de la administración de vareniclina durante otras 12 semanas, en pacientes que lograron dejar de fumar en la fase abierta inicial de la investigación de 3 meses con vareniclina.

Métodos

Entre 2003 y 2004 se reclutaron individuos fumadores de 18 a 75 años en 6 centros de los EE.UU. y en 18 instituciones médicas internacionales con experiencia en el tratamiento de sujetos fumadores. Los hombres y las mujeres evaluados habían fumado, en promedio, 10 cigarrillos o más por día en el último año y

en el mes previo a la visita de rastreo. Los participantes no debían referir un período de abstinencia de más de 3 meses en el último año y tener gran motivación por dejar de fumar. Las mujeres que participaron se comprometieron a utilizar métodos anticonceptivos.

Fueron excluidos los individuos con enfermedades inestables o graves en los 6 meses previos, aquellos que requirieron tratamiento antidepresivo en los últimos 12 meses y los sujetos con antecedente de trastorno de angustia, psicosis o trastorno bipolar. Tampoco se incluyeron pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, cáncer, reacciones alérgicas, alteraciones en los estudios de laboratorio, enfermedad cardiovascular en los 6 meses previos, hipertensión no controlada o antecedente de abuso de alcohol o drogas en los últimos 12 meses. No fueron evaluados los sujetos que habían realizado algún tratamiento para dejar de fumar, entre ellos, terapia de reemplazo con nicotina o tratamiento con bupropión, clonidina o nortriptilina en el último mes.

El estudio tuvo un diseño multicéntrico, de 52 semanas de duración. Después de la primera fase abierta de 12 semanas, durante las cuales todos los participantes recibieron vareniclina en dosis de 1 mg 2 veces por día (0.5 mg por día durante 3 días, 0.5 mg 2 veces por día durante 4 días y 1 mg 2 veces por día durante las 11 semanas restantes), los que lograron dejar de fumar fueron asignados al azar a continuar con el mismo esquema de terapia o a recibir placebo durante otras 12 semanas. Con posterioridad, los pacientes entraron en una fase de seguimiento de otras 28 semanas, durante las que no recibieron tratamiento alguno.

Se tuvieron en cuenta las características sociodemográficas y la raza. En cada visita de control, los pacientes participaron en una sesión de 10 minutos destinada a alentar el cese del hábito, según las recomendaciones del *US Public Health Service*. Si bien se aconsejó a los pacientes a ingerir la medicación 1 semana antes de intentar dejar de fumar, los pacientes que lo desearon pudieron hacer el intento más rápidamente. Se realizaron controles semanales hasta el segundo mes y, luego, en las semanas 10 y 12. Los sujetos que lograron interrumpir el hábito, que no utilizaron terapia de reemplazo con nicotina ni otros productos con tabaco en los últimos 7 días y que tuvieron un nivel de monóxido de carbono (CO) de 10 ppm o menos al final de la espiración fueron candidatos a ingresar en la segunda fase de la

investigación, a doble ciego y controlada con placebo. Durante esta etapa se realizaron controles en las semanas 13, 14, 16, 20 y 24. Luego se inició la etapa final de observación de 28 semanas, durante la cual los sujetos no recibieron tratamiento alguno. En esta fase participaron todos los pacientes, independientemente del resultado de la terapia. Se efectuaron controles de seguimiento en las semanas 25, 28, 36, 44 y 52 y contactos telefónicos en las semanas 26, 32, 40 y 48. En cada contacto, personal o telefónico, los pacientes completaron el *Nicotine Use Inventory*, que permitió conocer el uso de cigarrillos o de otros productos con nicotina (durante el período de tratamiento) o con tabaco (en la fase de seguimiento posterior a la terapia) en los 7 días previos y desde el último contacto. En cada visita se efectuó una determinación de CO.

El criterio principal de análisis fue el índice continuo de abstinencia, confirmado por la concentración de CO entre la semana 13 y la semana 24 (fase de tratamiento a doble ciego). Uno de los principales parámetros secundarios de análisis fue la continuidad de la abstinencia entre la semana 13 y la semana 52. Se consideraron abstinentes los pacientes que refirieron el cese del hábito por completo, en tanto que aquellos que presentaron una concentración de CO de más de 10 ppm se consideraron fumadores. Se determinó el tiempo que transcurrió hasta la recidiva y se aplicó la *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale* para conocer el deseo de fumar y los síntomas al final del tratamiento con vareniclina.

Resultados

Un total de 1 927 sujetos participaron en las primeras 12 semanas de investigación abierta; el 64.1% (n = 1 236) estuvo en condiciones de iniciar la fase a doble ciego; 26 optaron por interrumpir el estudio o presentaron características que no le permitieron hacerlo, mientras que 1 210 participantes fueron asignados a vareniclina o placebo.

El índice continuo de abstinencia entre la semana 13 y la semana 24 fue mayor en los participantes que recibieron vareniclina respecto de los asignados a placebo (*odds ratio* [OR]: 2.48; $p < 0.001$). El índice de abstinencia entre la semana 13 y la semana 52 también fue más alto en los pacientes del grupo de tratamiento activo (OR: de 1.34; $p = 0.02$). El número necesario de pacientes a tratar con vareniclina, respecto de placebo para lograr la abstinencia sostenida, fue de 5 entre las semanas 13 y 24 y de 14, entre las semanas 13 y 52.

La prevalencia de abstinencia en los últimos 7 días, hacia la semana 24 (OR: 2.82; $p < 0.001$) y en la semana 52 (OR: 1.33; $p = 0.01$) fue significativamente más alta entre los participantes que recibieron vareniclina respecto de los tratados con placebo.

El tiempo hasta la primera recurrencia (luego de la asignación a la fase de tratamiento a doble ciego) fue sustancialmente mayor en los participantes que recibieron vareniclina en comparación con los asignados a placebo (mediana de 198 y 87 días, respectivamente; $p < 0.001$).

En los participantes que se mantuvieron en abstinencia entre la semana 13 y la semana 24, el cambio promedio del peso entre el inicio de la fase abierta y la semana 24 fue de 3.62 kg en aquellos asignados a vareniclina y de 4.03 kg en los que recibieron placebo. El cambio de peso entre las semanas 12 y 24 en los pacientes con abstinencia fue de 0.80 kg en el grupo de tratamiento activo y de 1.51 kg en el grupo control. Entre todos los sujetos, la modificación del peso entre el inicio de la fase abierta y la semana 24 fue de 3.41 kg en aquellos que recibieron vareniclina y de 3.53 kg en los asignados a placebo. El cambio, entre la semana 12 y 24, fue de 0.71 y 1.02 kg, en igual orden.

El 11.9% de los pacientes presentó efectos adversos durante la fase abierta de terapia que motivaron la interrupción del estudio. Las manifestaciones más frecuentes fueron las náuseas, la cefalea, el insomnio, la depresión y la fatiga. Las náuseas aparecieron aproximadamente 8 días después de comenzado el tra-

tamiento y persistieron unos 20 días (mediana). El 2.9% de los pacientes presentó vómitos. La incidencia de efectos adversos durante la fase a doble ciego fue semejante en el grupo de tratamiento activo y en el de control (46% y 45%, respectivamente). Diez pacientes asignados a vareniclina (1.7%) y 8 de los que recibieron placebo (1.3%) interrumpieron el estudio por eventos adversos. Tres pacientes fallecieron durante la investigación; ninguna de las muertes se atribuyó al tratamiento. Veinte pacientes presentaron efectos adversos graves durante o después del tratamiento con vareniclina en la primera etapa; este fenómeno se produjo en 10 y 5 pacientes asignados al fármaco o a placebo, respectivamente, durante la fase a doble ciego. La presión arterial no se modificó en ningún paciente y la frecuencia cardíaca se mantuvo prácticamente sin cambios.

Discusión

El presente estudio clínico y aleatorizado reveló que los sujetos fumadores que logran dejar el hábito después de recibir tratamiento con vareniclina durante 12 semanas tienen un riesgo sustancialmente inferior de retomarlos cuando reciben tratamiento con el mismo fármaco, en dosis de 1 mg 2 veces por día, durante otras 12 semanas. Asimismo, se registró una diferencia sustancial en los índices de abstinencia hacia el final del tratamiento y una diferencia menor, pero aún significativa, 6 meses más tarde. El tratamiento con vareniclina fue bien tolerado y la mayoría de los efectos adversos, de intensidad leve o moderada. En términos de prevención de la recidiva (los resultados de los estudios realizados a la fecha han sido bastante desalentadores), los hallazgos de esta investigación son muy favorables, añaden los autores.

Una revisión reciente de prevención de la recaída puso de manifiesto la importancia de que en la evaluación se apliquen criterios muy estrictos. En el presente trabajo, se utilizaron parámetros muy específicos para determinar este punto, ya que se determinaron los índices continuos de prevalencia (y no los índices puntuales) como criterio principal de análisis; los resultados se validaron con la medición de los niveles de CO en aire exhalado. Los participantes de la fase abierta del estudio realizaron 10 visitas de control, mientras que durante la fase a doble ciego fueron controlados en las clínicas en 5 ocasiones. Asimismo, a lo largo de los 6 meses que siguieron al período de tratamiento realizaron 5 visitas y fueron contactados por teléfono 4 veces. Aunque las visitas fueron de corta duración permitieron brindar a los pacientes el asesoramiento necesario para motivarlos a continuar en abstinencia, un objetivo difícil de cumplir en el curso de las consultas clínicas habituales. Esta estrategia de sostén es esencial en los sujetos asignados a placebo pero, sin embargo, señalan los autores, es muy poco probable que estas guías contribuyan en la diferencia observada entre el grupo control y el grupo de tratamiento activo.

Cabe mencionar que el índice de abstinencia del 43.6% que se logró hacia la semana 52 sólo refleja los participantes que estuvieron sin fumar durante al menos 7 días hacia el final de las 12 primeras semanas de tratamiento. El índice que se registró en la semana 12 fue llamativamente alto, del 64.1%, superior a los índices cercanos al 50% que se observaron en los estudios de 12 semanas de duración que compararon la eficacia de la vareniclina y del bupropión en sujetos que deseaban dejar de fumar.

En el presente estudio se detectó una aceleración temporaria del índice de recaída (que se valoró con un criterio muy estricto, dado que incluyó una simple "pitada") entre los pacientes que recibieron vareniclina, inmediatamente después de la interrupción del tratamiento. Hacia la semana 52, no obstante, los índices de recidiva de los 2 grupos de estudio no fueron para nada convergentes y se mantuvo una diferencia significativa en términos clínicos y estadísticos a lo largo de todo el período de seguimiento. El incremento del 7% fue semejante al que se lo-

gró en estudios de 8 a 12 semanas con terapia de reemplazo con nicotina respecto de placebo y a la diferencia total de 9.5% (en comparación con el placebo) que se calculó en un metanálisis *Cochrane* que abarcó estudios con bupropión. En ambos casos, la diferencia se consideró clínicamente relevante.

Al igual que en la mayoría de los trabajos al respecto de 1 año de seguimiento, en esta investigación se comprobó que más del 50% de los participantes de cada grupo volvió a fumar, un fenómeno que demuestra la importancia de la observación prolongada cuando se analiza la eficacia de distintas opciones destinadas a que los pacientes interrumpan el hábito. El pasaje del tratamiento con vareniclina a placebo luego de las 12 primeras semanas de estudio se asoció con un nivel de recidiva escaso, sólo moderadamente superior al que se observó en los pacientes que continuaron con la terapia activa. De igual forma, la interrupción del tratamiento con vareniclina en la semana 24 no se acompañó de una recidiva importante, en comparación con los pacientes del grupo control.

La vareniclina fue segura y bien tolerada. De hecho, añaden los autores, muchos de los efectos adversos registrados durante la fase abierta de la investigación (por ejemplo, la constipación y los trastornos del sueño) también pueden atribuirse a la inte-

rrupción del hábito de fumar. Sólo las náuseas (un síntoma que por lo general fue leve y tolerable) pueden considerarse asociadas con el tratamiento; aunque el 32% de los pacientes refirió esta manifestación, sólo el 3% debió interrumpir el estudio por este motivo. En la segunda fase de tratamiento con vareniclina, ningún efecto adverso fue más frecuente en el grupo de tratamiento activo, respecto del grupo placebo.

En el estudio se incluyó una muestra integrada por sujetos sanos, de manera tal que los resultados no pueden generalizarse a todos los individuos. Aunque el trabajo se inició antes de que se publicara el método estandarizado para dejar de fumar (*Russell Standard*), muchos de estos criterios se cumplieron, de manera que los resultados son suficientemente firmes. En conclusión, el uso prolongado de la vareniclina ayuda a que los pacientes que recientemente dejaron de fumar se mantengan en abstinencia. En este contexto, añaden los expertos, la vareniclina es el primer tratamiento con el que se comprueba una eficacia significativa a largo plazo, en términos de prevención de las recaídas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siiisalud.com

El Tratamiento Durante 12 Meses con Vareniclina es Seguro y Bien Tolerado

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

A Double-Blind Study Evaluating the Long-Term Safety of Varenicline for Smoking Cessation

de los autores

Williams KE, Reeves KR, Gong J y colaboradores

integrantes de

Pfizer Global Research & Development, Groton, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

Current Medical Research and Opinion

23(4):793-801, Abr 2007

En pacientes fumadores que desean dejar el hábito, la vareniclina en dosis de 1 mg 2 veces por día es segura; su eficacia es muy superior a la del placebo tanto a corto (12 semanas) como a largo plazo (52 semanas).

El tabaquismo se asocia con el compromiso de múltiples órganos y es causa de numerosas enfermedades; además, los pacientes fumadores presentan más problemas de salud general que aquellos que no fuman. La interrupción del hábito de fumar se acompaña de mejoría sustancial inmediata y a largo plazo en términos de salud.

La vareniclina es un fármaco recientemente aprobado para los pacientes que desean dejar de fumar; representa la primera droga nueva que aparece en el mercado desde que se aprobó el bupropión de liberación sostenida, aproximadamente hace 10 años. La vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos de la acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ en el cerebro. Por su efecto agonista tiene la capacidad de aliviar o reducir el deseo imperioso de fumar y los síntomas de abstinencia a la nicotina en los sujetos que desean dejar el hábito. Por su efecto antagonista, reduce el refuerzo de la adicción a la nicotina. La dosis recomendada de vareniclina es de 1 mg 2 veces por día durante 12 semanas. Sin embargo, se ha verificado que otras 12 semanas de tratamiento se asocian con beneficio adicional (mayor índice de abstinencia a largo plazo) en comparación con los pacientes tratados sólo durante 3 meses. Cabe mencionar, añaden los investigadores, que algunos fumadores requieren terapia farmacológica sostenida para permanecer en abstinencia. El objetivo de esta investigación fue establecer la seguridad de la vareniclina, administrada durante 52 semanas.

Sujetos y métodos

El estudio a doble ciego, multicéntrico y aleatorizado abarcó individuos fumadores que fueron asignados al azar a tratamiento con vareniclina (1 mg 2 veces por día) o placebo, en una relación 2:1. Los posibles candidatos fueron invitados a participar mediante anuncios públicos. Los individuos que reunieron los criterios de inclusión en la visita de rastreo y en la que le siguió (entre 3 días y 3 semanas después de la anterior) recibieron un folleto educativo sobre la interrupción del hábito de fumar (*Clearing the air: how to quit smoking... and quit for keeps*, National Cancer Institute Publication 95-1647) y fueron asignados al azar a uno de los 2 grupos de tratamiento.

Los pacientes tratados con vareniclina recibieron 0.5 mg 1 vez por día durante los 3 primeros días, 0.5 mg 2 veces por día desde el cuarto hasta el séptimo día y 1 mg 2 veces por día a partir del octavo día. Los participantes fueron alentados a dejar de fumar en el día índice (TQD [*target quit day*]) y a permanecer en este estado, sin emplear otros productos con nicotina a partir de ese momento. El TQD se planificó para que coincidiera

con la mañana de la visita de la semana 1 (7 a 10 días después de la visita inicial); el último cigarrillo debía ser fumado la noche anterior. Los pacientes fueron controlados semanalmente entre las semanas 1 y 8 y, luego, cada 4 semanas hasta la semana 52; se incluyó una visita de seguimiento una semana más tarde. Después del reclutamiento y en cada visita de control, los participantes recibieron una charla breve, de unos 10 minutos, según las recomendaciones de la *Agency for Healthcare Research and Quality*.

El estudio se llevó a cabo entre 2003 y 2005 en 8 centros de los EE.UU. y en una institución de Australia. Fueron incluidos hombres y mujeres de 18 a 75 años que habían fumado, en promedio, 10 cigarrillos o más por día en el último año, inclusive el mes previo a la visita de rastreo. No debían referir períodos de abstinencia de más de 3 meses. Sólo se permitió la participación de mujeres no embarazadas y de aquellas que se comprometieron a utilizar métodos anticonceptivos. Los pacientes debían encontrarse en buen estado de salud, a juzgar por los hallazgos del examen físico, del laboratorio y del electrocardiograma. El índice de masa corporal no debía ser inferior a 15 ni superior a 38.

No fueron evaluados individuos con antecedente de cáncer (con excepción de carcinoma de piel) o de enfermedad cardiovascular en los 6 meses previos al estudio, con aumento de las enzimas hepáticas o hipertensión. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve o moderada pudieron ser incluidos en la investigación. Fueron excluidos los individuos que utilizaban otros productos con nicotina y que no se comprometieron a interrumpir el consumo. Durante el estudio se prohibió el uso de antidepresivos, antipsicóticos y naltrexona y la terapia de reemplazo con nicotina.

El objetivo principal de la investigación fue determinar la seguridad del tratamiento; en términos de eficacia, sólo se consideró la prevalencia de abstinencia en los 7 días previos, un parámetro que se evaluó en todas las visitas. En las semanas 2, 12, 24, 36 y 52 se tomaron muestras de sangre para valorar la concentración del fármaco en sangre y para los estudios de farmacocinética y farmacodinámica (cuyos resultados no se comunican en esta oportunidad).

En cada visita se registraron los efectos adversos, la utilización de medicación concomitante y los signos vitales. Asimismo, en los controles de la semana 2, 12, 24, 36 y 52 (o en la última, cuando el protocolo se interrumpió prematuramente) se tomaron muestras de orina y de sangre para realizar hemograma y análisis químico (determinación de albúmina, fosfatasa alcalina,

bicarbonato, urea, calcio, cloro, colesterol, creatinina, glucosa, fósforo inorgánico, deshidrogenada láctica, potasio, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, sodio, bilirrubina total, proteínas totales y triglicéridos). En algunos controles se repitió el electrocardiograma.

En cada visita, los participantes completaron el *Nicotine Use Inventory*, que registra respuestas afirmativas o negativas para el consumo de tabaco o de otros productos con nicotina (parches, goma de mascar, aerosol nasal, cigarrillos, pipa) en los últimos 7 días. En cada control también se determinó la concentración de monóxido de carbono en aire exhalado.

Resultados

La muestra de estudio estuvo integrada por 377 sujetos: 251 asignados a vareniclina y 126 a placebo; el 53.8% y 46.8% de los pacientes, respectivamente, completó el protocolo. El 25.9% de los sujetos tratados con vareniclina abandonó el estudio por efectos adversos (la causa más frecuente de interrupción prematura), mientras que en el grupo placebo, la interrupción se debió fundamentalmente a la decisión del individuo o a la falta de continuidad del seguimiento.

El 88.6% de los participantes era de raza blanca, con un porcentaje similar de hombres y mujeres en ambos grupos. La edad promedio fue de 48 años (18 a 75). El antecedente de tabaquismo fue semejante en los individuos de ambos grupos: los sujetos llevaban aproximadamente 30 años fumando. El consumo promedio en el mes previo al estudio fue de 23 cigarrillos por día. Los valores del *Fagerström Test for Nicotine Dependence* también revelaron una dependencia similar a la nicotina en los 2 grupos. El 92% de los participantes del grupo de tratamiento activo y el 92.9% de los sujetos del grupo control había intentado dejar de fumar en 1 o más ocasiones. El 47% y 52.3%, respectivamente, había utilizado parches de nicotina; el 25.9% y 24.6%, en igual orden, había usado goma de mascar con nicotina y el 33.1% y 41.2%, había recibido tratamiento con bupropión.

Un total de 121 pacientes asignados a vareniclina recibió el fármaco más de 51 semanas con una exposición al agente de 348 días (mediana).

Casi todos los participantes (el 96.4% de los tratados con vareniclina y 82.5% de los asignados a placebo) presentó efectos adversos asociados con el tratamiento. Las manifestaciones secundarias más comunes en el grupo de tratamiento activo fueron las náuseas (40.2%), las pesadillas (22.7%) y el insomnio (19.1%); casi todos fueron transitorios. Los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, dispepsia, constipación, flatulencia y vómitos) aparecieron, por lo general, en las 4 primeras semanas de tratamiento. La frecuencia de efectos adversos disminuyó con el tiempo y la mayoría fue de intensidad leve a moderada.

El 28.3% de los pacientes que recibieron vareniclina y 10.3% de los tratados con placebo debieron interrumpir en forma definitiva el estudio por efectos adversos. Las manifestaciones que motivaron con mayor frecuencia el cese de la terapia con vareniclina fueron las náuseas (19 participantes; 7.6%), el insomnio (8 pacientes; 3.2%) y las pesadillas (6 sujetos; 2.4%). Ninguna otra manifestación contribuyó al cese del estudio en más del 2% de los casos.

Quince pacientes tratados con vareniclina y 3 sujetos asignados a placebo presentaron efectos adversos graves, en su mayoría eventos cardiovasculares habituales en sujetos fumadores. Se consideró que la aparición de cataratas bilaterales subcapsulares en 1 participante estuvo relacionada con el tratamiento. El trastorno se diagnosticó en el día 125 y la terapia se interrumpió en el día 169. Otros 2 sujetos del grupo de tratamiento activo abandonaron el estudio por efectos adversos graves: un evento coronario y un infarto de miocardio. Un paciente del grupo placebo abandonó el protocolo por embolismo pulmonar. No se produjeron fallecimientos durante la investigación.

Los cambios bioquímicos entre la visita inicial y el último control fueron mínimos y semejantes en los 2 grupos. Dos pacientes asignados a vareniclina debieron interrumpir el estudio por la elevación de las enzimas hepáticas, en tanto que otro sujeto debió abandonar el protocolo por la disminución de los niveles séricos de potasio. Dos participantes del grupo de tratamiento activo presentaron elevación de la bilirrubina, pero no debieron interrumpir la investigación (ambos presentaron esta alteración en la visita de rastreo).

Las modificaciones en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca fueron leves y sin diferencias entre los grupos. Dos pacientes tratados con vareniclina tuvieron bradicardia y 4, taquicardia (uno de ellos fue considerado un episodio grave, pero no relacionado con el tratamiento). En este caso, el fármaco se interrumpió transitoriamente; con posterioridad, la terapia se retomó sin complicaciones. Ningún participante asignado a vareniclina presentó un QTc de 480 ms o mayor.

Entre los 248 pacientes del grupo de tratamiento activo, el peso se modificó en 2.09 kg (mediana), mientras que en los 124 sujetos del grupo placebo, la diferencia fue de 0.67 kg. El peso varió en 3.18 kg en los individuos no fumadores persistentes (n = 65); en 3.53 kg en los fumadores intermitentes (n = 90) y en 0.79 kg en los fumadores persistentes (n = 57) tratados con vareniclina. El patrón de cambio en el grupo placebo fue similar: 1.02 kg (n = 4), 3.35 kg (n = 14) y 0.45 kg (n = 84), respectivamente. Las categorías se establecieron según el criterio de abstinencia en los 7 días previos, valorado desde la octava hasta la última semana.

La prevalencia más alta de abstinencia se observó entre las semanas 5 y 12 en el grupo de tratamiento activo (45.8% a 49%) y entre la quinta y la octava semana en el grupo control (9.5% a 10.3%). En el primer grupo, la prevalencia de la abstinencia se mantuvo casi sin cambios entre las semanas 24 y 52, entre un 35.5% y 38.6%, con un 36.7% al final del estudio. Los porcentajes en el grupo placebo fueron del 4.8% a 7.9% y, en la semana 52, el índice de abstinencia fue del 7.9%. En la semana 53, los índices de abstinencia fueron ligeramente inferiores en ambos grupos: 35.1% entre los pacientes tratados con vareniclina y 7.1% en los sujetos asignados a placebo. En opinión de los autores, este fenómeno pudo estar asociado con los pacientes que no volvieron al último control y que, en consecuencia, se consideraron fumadores.

Discusión

El análisis de seguridad del presente estudio indica que la vareniclina fue bien tolerada y que puede administrarse sin problemas durante 1 año. La muestra evaluada en esta investigación (pacientes sanos de raza blanca que fumaban más de 1 atado de cigarrillos por día) representó el total de la población de los países que participaron en el estudio (EE.UU. y Australia).

Aproximadamente la mitad de los sujetos de cada grupo completó el estudio y, aunque el porcentaje que abandonó el protocolo por efectos adversos fue mayor en el grupo de tratamiento activo respecto del grupo control (25.9% y 10.3%, respectivamente), la mediana de la duración del tratamiento fue mayor entre aquellos asignados a vareniclina. La mayoría de los participantes (96.4% de los sujetos asignados a vareniclina y 82.5% de los que recibieron placebo) presentó al menos 1 efecto adverso durante el año de estudio; las manifestaciones secundarias más comunes fueron las gastrointestinales (71.3% en el grupo de tratamiento activo y 38.1% en el grupo control). Otros efectos adversos frecuentes en los pacientes tratados con vareniclina fueron los trastornos del sueño. La dispepsia, los vómitos, la disgeusia y la influenza fueron efectos adversos que aparecieron en el 5% o más de los individuos tratados con vareniclina (una incidencia más de 2 veces superior a la registrada en el grupo placebo). Las cataratas bilaterales subcapsulares, que aparecieron en un único paciente del

grupo de tratamiento activo, se consideraron relacionadas con el tratamiento.

La eficacia de la terapia no fue el objetivo principal de este estudio; sin embargo, en todos los controles se valoró la prevalencia de abstinencia en los últimos 7 días. Entre los sujetos que recibieron vareniclina, este parámetro nunca fue inferior al 35.1% después de la semana 2 y llegó a un 49% en la octava semana. En comparación, en el grupo placebo, los porcentajes variaron entre 4.8% y 10.3% a lo largo del estudio.

Por su parte, los índices de abstinencia alcanzados en el grupo de tratamiento activo se mantuvieron relativamente estables, entre un 35% y 38% entre la semana 20 y 53, similares a los observados en estudios con vareniclina de 12 semanas de duración, señalan los autores.

Las otras opciones disponibles para dejar de fumar –por ejemplo, la terapia de reemplazo con nicotina y el bupropión– también son bien toleradas. El primer caso habitualmente se asocia con manifestaciones adversas locales; el índice de abandono del tratamiento por irritación local en pacientes tratados con parches de nicotina varía entre el 7% y 9%. Por su parte, la goma de mascar con nicotina frecuentemente se acompaña de fatiga mandibular y de síntomas gastrointestinales, en tanto que los aerosoles ocasionan irritación de las mucosas. El bupropión puede ocasionar insomnio y manifestaciones digestivas; también se asocia con incremento leve del riesgo de convulsiones. El índice de abstinencia observado en esta investigación fue mayor al promedio que se registró en un metanálisis de estudios clínicos de terapia de reemplazo con nicotina.

En opinión de los autores, es posible que la mayor eficacia de la vareniclina esté asociada con su mecanismo de acción. De hecho, la terapia de reemplazo con nicotina actúa mediante un efecto agonista sobre el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$, mientras que la vareniclina es un agonista parcial con efectos agonistas y antagonistas.

En el presente trabajo no se efectuaron distinciones entre los posibles efectos adversos del tratamiento y la propia sintomatología de la abstinencia; cabe mencionar que, en este sentido, las náuseas y el insomnio se superponen. Sin embargo, a juzgar por los resultados de la *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale*, los estudios de eficacia de 12 semanas de duración revelaron que la vareniclina reduce los síntomas de la abstinencia. Sin duda, los estudios futuros a largo plazo serán de gran ayuda para comprender mejor el perfil de seguridad y de eficacia del fármaco.

Conclusiones

Los resultados de esta investigación de seguridad indican que la vareniclina en dosis de 1 mg 2 veces por día fue bien tolerada cuando se la administra durante 1 año. Los efectos adversos gastrointestinales, el insomnio y las pesadillas son las manifestaciones más frecuentes; por lo general, de intensidad leve y no motivan la interrupción del tratamiento. En términos de eficacia, la vareniclina fue superior al placebo a corto (12 semanas) y a largo plazo (52 semanas), concluyen los expertos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicisalud.com

La Vareniclina es más Eficaz y Segura para el Cese del Tabaquismo que los Parches de Nicotina

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Varenicline versus Transdermal Nicotine Patch for Smoking Cessation: Results from a Randomised, Open-Label Trial

de los autores

Aubin HJ, Bobak A, Reeves KR y colaboradores

integrantes del

Hôpital Paul Brousse, París, Francia; Wandsworth Medical Centre, Londres, Reino Unido; Pfizer Global Research and Development, Groton, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original fue editado por

Thorax

Feb 2008

La vareniclina constituye una opción más segura y eficaz que los sustitutos de la nicotina para el cese del tabaquismo.

Las estrategias para dejar de fumar se encuentran entre las intervenciones preventivas de mayor rentabilidad. Muchos fumadores, pese a estar motivados para el cese del tabaquismo, sólo logran una eficacia del 3% a 5% por año cuando no reciben tratamiento médico.

Las terapias farmacológicas aprobadas en los EE.UU. y la Unión Europea incluyen las diversas formas de reemplazo con nicotina, el bupropión de liberación prolongada y, recientemente, la vareniclina. Las 2 primeras opciones se consideran tratamientos de primera línea y duplican las posibilidades de abandono del hábito de fumar dentro de los 6 a 12 meses de suspensión del tabaquismo. En relación con la vareniclina, los autores señalan que, en 2 estudios clínicos, fue significativamente superior al bupropión durante el tratamiento y el seguimiento.

En este trabajo de diseño abierto se comparó el tratamiento con parches de nicotina durante 10 semanas con el uso de vareniclina, por vía oral, por 12 semanas.

Métodos

El estudio tuvo un diseño aleatorizado y abierto y se realizó en 24 centros de salud en los EE.UU. y Europa, ubicados en Bélgica, Francia, Holanda y el Reino Unido.

Se seleccionaron pacientes tabaquistas con motivación para dejar de fumar, de entre 18 y 75 años, con peso superior a los 45.5 kg e índice de masa corporal comprendido entre los 15 kg/m² y 38 kg/m².

Fueron incluidos sujetos que fumaban al menos 15 cigarrillos diarios, con un período de abstinencia no mayor a los 3 meses en el año previo.

Se consideraron criterios de exclusión el embarazo o período de lactancia, los antecedentes de cáncer u otras enfermedades graves o inestables en los 6 meses precedentes, tratamiento psiquiátrico o antecedentes de adicción al alcohol u otras sustancias, enfermedades de la piel, hipertensión arterial sistólica o diastólica, insuficiencia renal o hepática clínicamente grave, alteración de las enzimas hepáticas, uso de vareniclina o parches de nicotina en los 6 meses previos. Además, fueron excluidos los individuos tratados con fármacos que modificaran el criterio de valoración propuesto.

A todos los participantes se les entregó material educativo y se les realizó una entrevista médica que incluyó el consejo contra el tabaco, de acuerdo con lo sugerido en las normas de prevención de los servicios de salud de los EE.UU. Luego se propuso

una fecha para el cese del hábito, que se pautó en el día de inicio del tratamiento, en caso de recibir parches de nicotina, o en la fecha de inicio de la dosis máxima, en el grupo que recibió vareniclina.

Los participantes que recibieron vareniclina comenzaron con una dosis de 0.5 mg diarios durante los 3 primeros días y, posteriormente, se utilizó un esquema de 0.5 mg cada 12 horas, para finalmente mantener una dosis de 1 mg 2 veces al día hasta completar las 12 semanas.

Aquellos sujetos en los que se aplicó un parche de nicotina transdérmica comenzaron el tratamiento con 21 mg diarios durante las 6 primeras semanas. La dosis se disminuyó, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, a 14 mg diarios a partir de la séptima semana y se redujo a 7 mg por día a partir de la novena semana, hasta completar las 10 semanas pautadas.

Ambos grupos continuaron el seguimiento durante 40 semanas, una vez concluido el tratamiento farmacológico con un medicamento o el otro.

El criterio de valoración principal fue la tasa de abstinencia, según el relato de cada participante, así como la medición del monóxido de carbono exhalado durante las últimas 4 semanas de tratamiento. Se definió como positiva la presencia de menos de 10 ppm de esa sustancia durante las 4 últimas semanas de tratamiento.

Todos los sujetos completaron la *Minnesota Nicotine Withdrawal Scale* (MNWS) y, además, aquellos que lograron dejar de fumar respondieron el *modified Cigarette Evaluation Questionnaire* (mCEQ). Ambos sistemas de puntuación se efectuaron en la primera consulta y con frecuencia semanal durante las 7 primeras semanas del estudio.

Por otra parte, durante el período de tratamiento se realizaron estudios de laboratorio, control de los signos vitales y examen físico, además de electrocardiograma.

En el análisis estadístico, los autores consideraron los resultados tanto de los participantes que recibieron al menos una dosis del tratamiento propuesto (población para el análisis principal) como a los individuos que fueron asignados a uno de los grupos pero no recibieron medicación (población total).

Resultados

Una población de 757 participantes fue dividida en forma aleatoria para recibir vareniclina (n = 378) o nicotina transdérmica (n = 379). Las características demográficas y la intensidad y

duración del hábito de fumar fueron similares para ambos grupos. En el primero, 247 individuos (65.7%) completaron la totalidad del estudio (65 abandonaron durante la fase de tratamiento y otros 64 en el período de seguimiento). En cuanto a los participantes que recibieron parches de nicotina, 230 (62.2%) fueron controlados hasta la última semana, mientras que 75 y 65 sujetos no continuaron a partir de las fases de tratamiento y seguimiento, respectivamente.

La proporción de pacientes que se mantuvo en el cese sostenido del hábito de fumar durante las 4 últimas semanas de tratamiento fue significativamente superior en los que recibieron vareniclina ($p < 0.001$, *odds ratio* [OR]: 1.70). En cuanto a la tasa de abstinencia continua, medida en la semana 24, fue mayor en los sujetos que recibieron vareniclina, aunque sin significación estadística ($p = 0.118$, OR: 1.29). Del mismo modo, cuando se valoró el cese sostenido en la semana 52, las cifras fueron superiores para los sujetos tratados con vareniclina, tanto para la población para el análisis principal (OR: 1.40, $p = 0.056$) como para la población total, si bien sólo en este último caso se alcanzó relevancia estadística (OR: 1.44, $p = 0.04$).

En relación con la distribución geográfica, no se observaron diferencias entre los centros participantes al evaluar las escalas de dependencia en las 4 semanas finales del tratamiento, por un lado, ni en el nivel de cese sostenido alcanzado en la semana 52, por el otro. La estratificación de los pacientes según el uso previo de parches de nicotina sugirió que el efecto de la vareniclina fue superior en este grupo, aunque el análisis de interacción no mostró cifras de significación ($p = 0.155$ para el final del tratamiento farmacológico y $p = 0.681$ al concluir el estudio). De todas maneras, este factor no influyó en las diferencias observadas entre cada país en relación con la eficacia de la vareniclina.

Por otra parte, los puntajes obtenidos en la MNWS fueron menores con la vareniclina que con los parches de nicotina en cada uno de los controles semanales. Según los autores, el promedio de estos resultados permitió inferir que la vareniclina disminuyó de modo significativo la compulsión por fumar, el efecto negativo y la inquietud, en todos los casos con un valor de $p < 0.001$. No sucedió lo mismo con el aumento del apetito y el insomnio. Del mismo modo, los sujetos que recibieron este fármaco señalaron menor placer al fumar y mejor sensación al respirar en los puntajes del mCEQ.

En relación con la seguridad, los efectos adversos más habituales en ambos grupos fueron las náuseas, el insomnio, la cefalea y las pesadillas; éstos se consideraron graves en el 9.8% de los sujetos que recibieron vareniclina y en el 7.3% de los tratados con los parches de nicotina.

Durante el período de administración de la medicación, 2 de los pacientes tratados con vareniclina y 8 de los que recibían nicotina presentaron efectos colaterales graves. En la fase de seguimiento, lo mismo sucedió con 2 sujetos y 1 participante, respectivamente. Ninguno de los individuos falleció durante la realización de este trabajo.

En cuanto al peso corporal, el incremento en promedio fue de 2.02 kg en los pacientes tratados con vareniclina y 2.07 kg en los que recibieron nicotina.

Discusión

En este trabajo, los pacientes con motivación para el abandono del hábito tabáquico mostraron mayores tasas de abstinencia durante las 4 últimas semanas de tratamiento con vareniclina respecto del uso de nicotina transdérmica. Este efecto también fue evidente al final del esquema terapéutico realizado, con una droga o la otra, si bien no resultó significativo al analizar la población del análisis principal hacia el final del período de seguimiento.

Los autores destacan que, en la mayoría de las publicaciones, se considera referencia el resultado obtenido según el principio de intención de tratar. Sin embargo, en el presente ensayo, se

examinó lo sucedido con una población del análisis principal y la población total, debido a que mayor número de pacientes tratados con parches de nicotina abandonaron el estudio ($n = 9$) respecto del grupo que recibió vareniclina ($n = 2$). Se señala que, dado que el diseño del trabajo fue abierto, esta diferencia puede atribuirse a la falta de satisfacción con el tratamiento asignado.

De esta manera, las probabilidades de permanecer en cese sostenido del hábito de fumar al final de este ensayo fueron similares a las de las últimas 4 semanas de tratamiento, al comparar la vareniclina con los parches de nicotina (OR: 1.70). Estos resultados son semejantes a los de publicaciones anteriores que compararon la vareniclina con el bupropión de liberación sostenida (OR: 1.90). Además, los investigadores destacan que en un metanálisis de estudios que compararon los parches de nicotina con placebo, la tasa de abstinencia a largo plazo fue de 13.7%, mientras que la de del presente trabajo alcanzó el 20.3% en la semana 52 de seguimiento.

Los ensayos en fase preclínica muestran que la vareniclina es un agonista parcial del receptor nicotínico para la acetilcolina. Los participantes que no abandonaron el tabaco mientras recibían la medicación tuvieron mayor reducción en la necesidad de fumar que los que fueron tratados con el sustituto de la nicotina. Además, los niveles de compulsión resultaron más bajos. Según los investigadores, estos efectos pueden atribuirse al efecto agonista sobre el citado receptor, para el que la vareniclina tiene mayor afinidad que la acetilcolina.

En cuanto a la seguridad, los resultados observados se asemejan a las otras publicaciones previas. De esta manera, el porcentaje de pacientes que abandonó el protocolo debido a efectos colaterales fue del 8%. Sin embargo, el número de participantes con náuseas (37.2%), insomnio (21.3%), cefalea (19.1%) y constipación (8.2%) fue más elevado que los habitualmente descritos.

Los investigadores señalan que algunos efectos adversos pueden deberse al propio cese del tabaquismo en lugar de a la medicación elegida; entre ellos, se menciona que el insomnio se considera un síntoma del síndrome de abstinencia a la nicotina y se presume que la constipación puede ser un componente del mismo trastorno. Lo mismo sucede con el aumento de peso, para el que no existieron diferencias entre los 2 grupos de pacientes.

Limitaciones del estudio

Se reconoce que el diseño abierto es una de las limitaciones del presente ensayo, dado que existirían problemas técnicos para crear un placebo con formato de parche que resultara indistinguible por su apariencia y olor al de la nicotina.

Por otra parte, el tratamiento con vareniclina se extendió por 12 semanas, mientras que la nicotina transdérmica se utilizó durante 10 semanas, de acuerdo, en ambos casos, con las normas propuestas para cada producto. De todos modos, los efectos adversos de ambas estrategias fueron similares para las semanas correspondientes a cada fármaco.

Los criterios de selección también pueden limitar la interpretación de los resultados. Por lo tanto, la superioridad de la vareniclina no puede generalizarse a otros grupos poblacionales, como los adolescentes, los pacientes con enfermedades cardíacas en actividad o los sujetos fumadores con trastornos psiquiátricos.

Por otro lado, los autores afirman que, si bien en este estudio sólo se incluyeron muy pocos pacientes caucásicos, algunos ensayos efectuados en Taiwán, Corea y Japón señalan que la vareniclina es superior al placebo en su población.

Conclusiones

En este estudio de diseño abierto se realizó una comparación entre la presentación transdérmica de nicotina y la vareniclina, en la que esta última droga pareció más segura y mejor tolerada.

Además, la vareniclina se asoció con una tasa de abandono del tabaco significativamente superior al final del tratamiento, en coincidencia con algunos trabajos previos que habían comparado este fármaco con placebo o el bupropión de liberación sostenida.

Por su parte, los pacientes tratados con vareniclina presentaron, al realizar la comparación con los que recibieron susti-

tutos de nicotina, mayor reducción en las puntuaciones relacionadas con la compulsión, los síntomas de abstinencia y la necesidad de fumar.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Pfizer.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, agosto de 2008.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.