

Correspondencia
E-mail gezabert@speedy.com.ar

Vareniclina: un nuevo agonista parcial del receptor nicotínico

Autor Gustavo Zabert
Universidad Nacional del Comahue

El tabaquismo constituye un serio problema de salud pública en el mundo entero y para aquellos países que no lo enfrenten con seriedad y coherencia se pronostica que padecerán peores consecuencias para los próximas décadas. Las políticas de control consideran estrategias de acción multidimensionales entre las cuales la cesación tabáquica se destaca como la intervención más rápida para disminuir las consecuencias sanitarias^{1, 2, 3}.

El fumar tabaco se reconoce como una triple dependencia química, psicológica y social, siendo la adicción a la nicotina en factor de mayor peso en la persistencia del consumo^{4, 5}. Los programas de cesación requieren de personal de salud capacitado, de recursos para dar cobertura a los programas y de disponer de recursos terapéuticos efectivos^{2, 3, 6, 7}.

Las evidencias científicas son consistentes en que algunas intervenciones farmacológicas mejoran las probabilidades de cesación, en particular el uso de nicotina o bupropion al menos duplican las tasas de abstinencia cuando se suman a las estrategias de intervenciones de conductas, motivo por el cual todas las guías de tratamiento las recomiendan^{2, 6}. En los últimos 10 años no han existido adelantos significativos para el abordaje farmacológico de esta adicción hasta la aparición de un nuevo enfoque terapéutico basado en los receptores nicotínico de acetilcolina del SNC^{8, 9, 10, 11, 12}.

Los receptores nicotínicos (nAChR), ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, están constituidos por 5 subunidades y la composición de ellos caracteriza su funcionamiento. Existen 17 subunidades identificadas hasta la fecha, los receptores constituidos por dos α_4 y tres β_2 subunidades expresan los sitios de mayor afinidad de unión a la nicotina en el cerebro^{12, 11, 13}. El área ventral tegmental (AVT) presenta una elevada concentración en neuronas dopaminérgicas

relacionadas con el núcleo accumbens (NA), que es el centro, complejo e apenas entendido, de recompensa del cerebro^{5, 11, 12}.

Cuando una cantidad suficiente de nicotina activa los nAChR $\alpha_4\beta_2$ del área ventral tegmental se produce liberación de dopamina en el NA y también mayor liberación de dopamina extrasináptica¹². Las dosis repetidas de nicotina resultan de un aumento de los receptores nicotínicos cerebrales y en particular en una mayor sensibilización de la respuesta dopamínica del sistema mesolímbico a la nicotina. Estos mecanismos son comunes a otras drogas^{5, 11} y se interpreta como responsable de refuerzo positivo de las señales asociadas al consumo (Ej: rito de fumar para la nicotina).

Los nAChR se encuentran en tres estados bien definidos, *reposo*: sin unión con el agonista y con los canales iónicos cerrados, *activado*: cuando se ha unido el agonista produce la apertura de los canales y ocasiona la despolarización, y por último *desensibilizado*: que se caracteriza por canales iónicos cerrados pero refractario a la activación por el agonista¹¹. Si bien la secuencia sería *reposo* → *activado* → *desensibilizado* → *reposo*, muy bajas concentraciones del agonista pueden condicionar *reposo* → *desensibilizado* sin pasar por el estado activo y por el contrario elevadas concentraciones podrían forzar la secuencia *desensibilizado* → *activado*.

El tartrato de vareniclina¹⁴ es una nueva droga desarrollada especialmente para cesación tabáquica, a partir de un alcaloide natural de la planta *Cytisus Laburnum*, la cytisina, con efectos de agonista parcial del receptor nicotínico¹⁵ se comercializa en algunos países de Europa del este^{16, 17}. La molécula de vareniclina posee un selectivo y potente efecto agonista parcial¹⁴ del nAChR $\alpha_4\beta_2$, activando los receptores y logrando una liberación de dopamina en el cerebro de las ratas entre el 32% y 60 % del máximo efecto nicotínico para lue-

go mantenerlos en estado desensibilizado ante la exposición sostenida a la droga. Este mecanismo produciría una estimulación dopaminérgica baja a moderada que disminuiría la urgencia por fumar (“craving”) y los síntomas de abstinencia pero además por el bloqueo del receptor disminuiría los efectos de recompensa ante la administración de nicotina.

El vareniclina *in vitro* demostró alta afinidad por los nAChR $\alpha_4\beta_2$ con propiedades de agonista parcial, pero no para otros nAChR¹³, y la liberación de dopamina *in vivo* en el sistema mesolímbico de ratas confirmó las experiencias¹⁴. Esta nueva droga se absorbe bien por vía oral logrando máximas concentraciones plasmáticas en 2 a 4 hs, su vida media es de 20 a 30 hs y se elimina el 80% por orina si ser metabolizado^{118, 19}.

Evidencias

La vareniclina fue recientemente aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) de EEUU como droga para el tratamiento de la cesación tabáquica. Más recientemente se publicaron los 3 ensayos clínicos del grupo Vareniclina Fase III que investigaron el efecto del tartrato de vareniclina en pacientes fumadores^{20, 21, 22}. Dos de ellos^{20, 21} exploraron la efectividad de la droga (medida como abstinencia continua) luego de 12 semanas de tratamiento con vareniclina. El tercer estudio²² 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 de tratamiento (12 semanas iniciales) se randomizaban a 12 semanas más de vareniclina o placebo. Los resultados de las variables de egreso se resumen en la tabla 1, donde se puede 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 bupropion al finalizar el tratamiento y en la semana 24.

Los reportes de Jorenby²¹ y González²⁰ también son coincidentes al evidenciar mayor efectividad de este agonista parcial de los receptores nicotínicos en lograr abstinencia puntual con respecto a placebo y bupropion (Figura 1).

Los síntomas de abstinencia y la urgencia por fumar (“craving”) se vieron disminuidos entre los que recibieron vareniclina y bupropion aunque no fueron homogéneos en las dimensiones exploradas por el score de Minnesota (MNWS), cuestionario corto de urgencia por fumar (QSU-brief) y el cuestionario modificado de evaluación de fumar (mCEQ). El grupo que recibió Bupropion reportó más insomnio, posiblemente asociado su efecto indeseable ya conocido.

La tasa de efectos adversos que obligo discontinuar el tratamiento fue de 10,5% y 8,6% para vareniclina, 12,6% y 15,2% para bupropion y 7,3% y 9,0% para placebo respectivamente. En ambos estudios el efecto adverso más reportado de la vareniclina fueron las náuseas (29,4% y 28,1%) pero solo pocos pacientes debió suspender el tratamiento por este motivo (2,3% y 2,6%). En segundo lugar, fueron los sueños anormales descritos como vívidos (13,1% y 10,3%) pero la incidencia de insomnio fue menor al bupropion y similar al placebo.

Reportes de fase II, sugieren que las náuseas disminuyen al incrementar progresivamente la dosis, aspecto que no fue explorado en estos estudios¹⁸.

En el tercer estudio de Tonstad²² (Tabla 2), la vareniclina fue más efectiva que el placebo para prevenir recaídas durante el periodo de tratamiento (semana 24) y el seguimiento hasta finalizar el

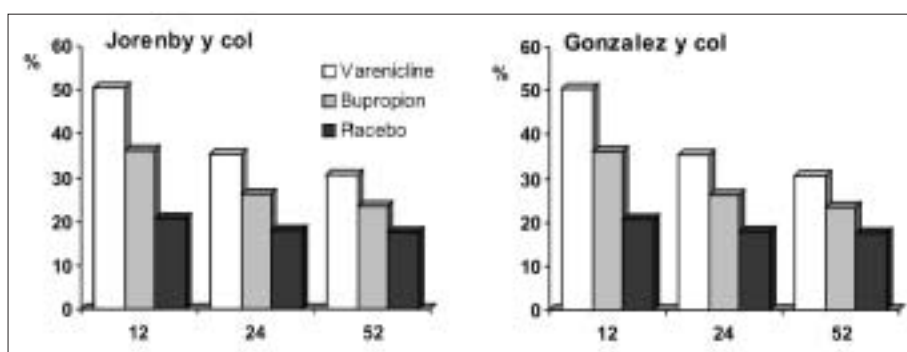


Figura 1: Abstinencia puntual de 7 días confirmado por CO_{esp}. Jorenby y Gonzales en ambos estudios la diferencias de abstinencia puntual fue significativa ($p < 0,001$) contra placebo y en las semanas 12 y 24 contra bupropion ($p < 0,001$ y $< 0,01$) Solo en el segundo reporte la diferencia fue significativa en la semana 52 contra bupropion ($p = 0,05$)^{20, 21}.

Tabla 1

Estudio	Tasa de Abstinencia continua 4 semanas-CO _{esp} (%)					
	Jorenby (n 1027)			Gonzalez (n 1025)		
	%	OR(IC) Placebo	OR (IC) Bupropion	%	OR(IC) Placebo	OR (IC) Bupropion
Semana 12						
Varenicilina	43,9	3,85 (2,65-5,50)	1,90 (1,38-2,62)	44	3,85 (2,70-5,50)	3,85 (2,70-5,50)
Bupropion	29,8	2,02 (1,40-2,92)		29,5	2,00 (1,38-2,89)	
Placebo	17,6			17,7		
Semana 24						
Varenicilina	29,7	2,83 (1,91-4,19)	1,69 (1,19-2,42)	29,5	3,68 (2,42-5,60)	1,63 (1,14-2,33)
Bupropion	20,2		20,7			
Placebo	13,2		10,2			
Semana 52						
Varenicilina	23	2,66 (1,72-4,11)	1,77 (1,19-2,63)	21,9	3,09 (1,95-4,91)	1,46* (0,99-2,17)
Bupropion	14,6	1,50* (0,94-2,39)		16,1		
Placebo	10,3			8,4		

Todos los OR $p < 0,05$ excepto * $p > 0,05$

Tabla 2

	Tasa de Abstinencia continua-CO _{esp} (%)					
	Semanas 13-24			Semanas 13-52		
Tonstad (n 1210)	Placebo	607	49,6	OR= 2,48 (1,95-3,16)	36,9	OR=1,34 (1,06-1,69)
	Varenicilina	603	70,5		43,6	

periodo de observación (la semana 52). El tiempo a la primera recaída fue significativamente más largo entre los que recibieron varenicilina que placebo (198 [95% CI, 159-260] días vs. 87 [95% CI, 58-143] días, respectivamente; log-rank $P < 0,001$). Los efectos adversos reportados en la fase inicial (náusea 33,5%, sueños anormales 14,3%, suspensión por cualquier causa 11,9%, suspensión por náuseas 3,2%) fueron similares a los dos estudios anteriores, pero durante el período doble ciego la incidencia de efectos adversos fue similar para ambos grupos y no hubo diferencias en la suspensión del tratamiento por estas manifestaciones (1,7% y 1,3%). Finalmente los que recibieron varenicilina experimentaron menos sín-

tomas de abstinencia en la semana 13 y 25 al ser evaluados por el MNWS.

Conclusiones

La reciente aprobación de la varenicilina por la FDA para tratamiento de cesación tabáquica constituirá una novedad en el tratamiento farmacológico por su efecto de agonista parcial del receptor nicotínico. Los reportes muestran promisorias tasas de abstinencia en los ensayos clínicos a pesar de haber realizado solo intervención mínima. Los efectos adversos no constituyeron un condicionamiento para discontinuar el tratamiento y no exhibe mayores contraindicaciones para su

uso. Más allá de lo expuesto, es la primera droga que se muestra efectiva en prevenir la recaída en el seguimiento hasta el año.

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

Bibliografía

1. Convenio Marco Contra el Tabaco <http://www.ftc.org>
2. Guía Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. www.msal.gov.ar/htm/site_tabaco/info-prof.asp
3. Minervini MC, Patiño C, Zabert GE, Ronelli MP, Gómez M, Castaños C. Tabaquismo: una epidemia. Por qué y cómo intervenir en los pacientes fumadores. *AAIC* 2001;v 32, Supl 1.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
5. Camí, J and Farré M. Mechanisms of disease: Drug Addiction. *N Engl J Med* 2003; 349: 975-86.
6. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: Quick Reference Guide for Clinicians. Rockville, Md: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service; 2000.
7. Müller F y Col Cesación Tabáquica tiempo de intervenir MEDEF2006.
8. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
9. Hurt R, Sachs DIP, David E y col. A comparison of sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Eng J Med* 1997;337: 1195-202.
10. Maskos U, Molles BE, Pons S, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature* 2005; 436: 103-7.
11. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996; 382: 255-257.
12. Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 295-314.
13. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004; 306: 1029-1032.
14. Coe JW, Brooks PR, Wirtz MC, et al. 3,5-Bicyclicaryl piperidines: a novel class of alpha4beta2 neuronal nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15: 4889-97.
15. Papke RL, Heinemann SF. Partial agonist properties of cytosine on neuronal nicotinic receptors containing the beta 2 subunit. *Mol Pharmacol* 1994;45: 142-149.
16. Scharfenberg G, Benndorf S, Kempe G. Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking [in German]. *Dtsch Gesundheitsw.* 1971; 26: 463-465.
17. Etter JF. Cytisine for Smoking Cessation: A Literature Review and a Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1553-1559.
18. Oncken C, Watsky E, Reeves K et al. Smoking cessation with Varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist. Results from phase 2. 7th European Conference SRNT 2005 Prague Czech Republic.
19. Oncken C, Watsky E, Reeves K et al. Varenicline is efficacious and well tolerated in promoting smoking cessation: Results from a 7 week randomized-placebo and bupropion controlled trial. 7th European Conference SRNT 2005 Prague Czech Republic.
20. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
21. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
22. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296: 64-71.