



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Dr. Pedro Grosso, Dra. Leticia Cuñetti

Seguridad de la Vareniclina: interacción con alcohol, convulsiones y efectos adversos graves a nivel neuropsiquiátrico.

Vareniclina es un agonista parcial selectivo del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4 \beta 2$, que está indicado en adultos para dejar de fumar. Fue aprobado para este fin por la FDA y la EMA en el año 2006 (Chantix® – Pfizer). (1,2)

Este receptor activa la vía dopaminérgica en el sistema mesolímbico. La actividad agonista parcial de vareniclina en este receptor nicotínico determina un nivel de estimulación de dopamina leve a moderado, evitando la estimulación máxima, resultando en una disminución del “craving” y de los síntomas de abstinencia (3). Por otro lado al ser un agonista parcial se comporta en cierto modo como antagonista ya que impide la activación máxima que se traduce en una disminución de la satisfacción percibida luego de fumar. (4).

Vareniclina es un medicamento de amplio uso dada la eficacia demostrada para el tratamiento de un factor de riesgo tan relevante como el tabaquismo. En este sentido existe gran preocupación por los datos que han surgido sobre el riesgo neuropsiquiátrico que conlleva su uso. Esto ha dado lugar a un extenso informe y alerta de la FDA, que ha culminado con un “warning box” al inicio de la ficha técnica del medicamento. (5)

Las reacciones adversas descritas para vareniclina en la ficha técnica, surgen de los ensayos clínicos controlados (ECC) pre-comercialización, a partir de más de 4500 pacientes expuestos al medicamento en su mayoría con un seguimiento menor a 12 semanas. Los efectos adversos más comunes asociados con vareniclina fueron náuseas, disturbios del sueño, constipación, flatulencia y vómitos. (2)

La FDA examinó su base de datos del Sistema de Denuncia de Efectos Adversos (FAERS, por sus siglas en inglés) para valorar su asociación con el consumo concomitante de alcohol e identificaron 48 casos de efectos adversos relacionados con una menor tolerancia al alcohol (n=11) o con una conducta agresiva (n=37) en pacientes que tomaban Chantix y que también consumían alcohol. También se informó de casos de amnesia después de la ingestión de alcohol en pacientes que tomaban Chantix. (5)

Respecto de las convulsiones, se identificaron 64 casos de convulsiones en pacientes que utilizaban el Chantix (entre la FAERS y reportes de casos publicados). La mediana del tiempo para el inicio de la convulsión después de comenzar el Chantix fue de 2 a 3 semanas. (5, 6, 7)

Sobre otros efectos adversos neuropsiquiátricos graves, hay datos provenientes de ECC y de estudios observacionales pos-comercialización.

Por un lado se realizó un análisis combinado de 18 ECC para evaluar la seguridad psiquiátrica de vareniclina. Este análisis combinado incluyó 8,521 pacientes (5,072 con vareniclina y 3,449 controles), algunos de los cuales tenían afecciones psiquiátricas previas. Los resultados mostraron una incidencia similar de efectos psiquiátricos comunes en pacientes tratados con el vareniclina, en comparación con los tratados con un placebo(2).

Como es de esperarse para valorar el perfil de seguridad de un medicamento ya aprobado se diseñaron estudios observacionales (cohortes o caso control) con un seguimiento de 10.000 a 100.000 pacientes cada uno. En éstos, además de las limitaciones propias del diseño, no es posible evitar el riesgo de sesgo en la selección de la población a recibir vareniclina. En un EC sí se puede distribuir en forma equitativa las distintas características de las poblaciones a recibir intervención con vareniclina o control. Se ha reportado este sesgo en los estudios observacionales que se realizaron para valorar la seguridad de vareniclina Chantix® ya que ésta se indicaba en aquellos pacientes sin historial de enfermedades neuropsiquiátricas siendo de elección el tratamiento con NRT en los que tenían antecedentes de la esfera neuropsiquiátrica. Este sesgo claramente invalida los resultados de éstos estudios. A esto se le suma además que en el diseño de estos estudios sólo se valoraba algunos los efectos adversos neuropsiquiátricos evidenciados con el uso de vareniclina. (2, 8, 9)

Es por todo lo analizado que se debió diseñar un ensayo clínico controlado en el que se pueda valorar la incidencia de efectos adversos de vareniclina sin sesgos de selección ni factores confusores. Se espera que Pfizer publique los resultados para fines del presente año.

Dada la pobre eficacia demostrada es fundamental conocer el perfil de efectos adversos, sin el cual es imposible realizar una correcta valoración riesgo beneficio. Es fundamental contar con estudios que valoren en forma eficaz su perfil de seguridad. Conociéndolo podremos tener herramientas para definir su lugar en la terapéutica sintomática del tabaquismo. Con la evidencia disponible hasta ahora consideramos necesario recomendar evitar la prescripción de vareniclina en pacientes con antecedentes o cursando un cuadro neuropsiquiátrico.

Bibliografía:

1. Ficha Técnica EMA:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000699/WC500025251.pdf
2. Ficha Técnica FDA:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021928s012s013lbl.pdf
3. Coe JW, Brooks PR, Wirtz MC, Bashore CG, Bianco KE, Vetelino MG, et al. 3,5-Bicyclic aryl piperidines : A novel class of alpha4beta2 neuronal nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation. *Bioorg Med Chem Lett* 2005 ; 15 : 4889-97.
4. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, et al. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007 ; 52 : 985-94.
5. Comunicado de seguridad FDA:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM438247.pdf>
6. *Epileptic Disord* 2010; 12 (1): 338
7. Australian adverse drug reactions bulletin. Volume 27, number 6. December 2008.
8. HK Thomas, et al. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704 doi: 10.1136/bmj.f5704 (Published 11 October 2013)
9. Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement patch users in the Military Health System. Meyer TE, Taylor LG, Xie S, et al. [Addiction](#). 2013 Jul; 108(7):1336-43