

Vareniclina en el tratamiento del tabaquismo: eficacia y seguridad en población general, psiquiátrica y drogodependiente

Pilar Roig Cutillas¹, Cristina Pinet Ogué², Montse Ballbè Gibernau^{3, 4}, Gemma Nieva Rifa⁵, Sílvia Mondon Vehils³, Blanca Carcolé Batet⁶, Jaume Serrano Jordán⁷ y Grupo de Trabajo de Tabaco de la Coordinadora de CAS de Drogodependencias de Cataluña

¹ Servei de Drogodependències. Hospital Universitari de Sant Joan. Reus (Tarragona).

² Unitat de Toxicomanies. Servei de Psiquiatria. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

³ Unitat d'Alcoholologia i addiccions. Servei de Psiquiatria. Institut de Neurociències. Hospital Clínic de Barcelona.

⁴ Xarxa Catalana d'Hospitals sense Fum. Institut Català d'Oncologia.

⁵ Servei de Psiquiatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Grup clínic vinculat al CIBERSAM. Departament de Psiquiatria. Universitat Autònoma de Barcelona.

⁶ CAS de Drogodependències. GIPSS Tarragona.

⁷ CAS de Drogodependències Horta-Guinardó. Barcelona.

Recibido: 06/06/2012 · Aceptado: 15/11/2012

Resumen

Desde el año 2006 la vareniclina se está utilizando como tratamiento de primera elección para dejar de fumar. La mayoría de estudios publicados sobre eficacia y seguridad de este producto se han hecho sobre muestras de fumadores sanos. El presente trabajo es una revisión de estudios publicados que aportan datos sobre eficacia y seguridad de vareniclina en tres tipos de población: población general, psiquiátrica y drogodependiente. En población general se presentan los resultados sobre eficacia en comparación a placebo, Terapia Sustitutiva de Nicotina y Bupropion. Se valoran los estudios relacionados con la seguridad que tratan sobre los efectos adversos psiquiátricos de la medicación. En población psiquiátrica y población drogodependiente se valoran las conclusiones de los pocos estudios relacionados con el tema. Se concluye que la eficacia y la seguridad de vareniclina en población general están confirmadas. Destaca la escasez de estudios controlados realizados con población psiquiátrica y drogodependiente. Se recomienda monitorizar bien los pacientes psiquiátricos y drogodependientes que tomen este fármaco.

— Correspondencia a:
Pilar Roig Cutillas.
Servei de Drogodependències.
Hospital Universitari de Sant Joan.
Av. Dr Josep Laporte, 1.
43204 Reus (Tarragona).
E-mail: proig@grupsagessa.com



Palabras Clave

Vareniclina, tratamiento del tabaquismo, trastorno psicótico, abuso de sustancias, alcoholismo, metadona.

Abstract

Varenicline has been used as a first-line treatment for smoking cessation since 2006, but most studies to date on its efficacy and safety have been conducted in samples of healthy smokers. This paper reviews published studies about the efficacy and safety of varenicline in three types of population: the general population, psychiatric patients and drug addicts. In the general population we present the results of efficacy of varenicline compared to placebo, nicotine replacement therapy and bupropion. Results about neuropsychiatric adverse events are also presented. In psychiatric patients and drug-dependent population we present the conclusions of the few studies on the topic.

Our findings confirmed the efficacy of varenicline in the general population and emphasize the paucity of controlled studies in psychiatric and drug addict populations. We thus recommend that treatment should be monitored in these latter populations.

Key Words

Varenicline, smoking cessation, psychotic disorders, substance abuse, alcoholism, methadone.

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos farmacológicos de primera elección que han demostrado su eficacia para dejar de fumar en población general son la Terapia Sustitutiva de Nicotina (TSN), el Bupropion (BPN) y la Vareniclina (VCN). Está comprobado que la eficacia de estos fármacos se incrementa cuando se combina con tratamiento psicológico (Ranney, Melvin, Lux, McClain y Lohr, 2006).

Vareniclina es el fármaco de más reciente aparición. Se comercializó en mayo de 2006 autorizada por la FDA (*Food and Drug Admi-*

nistration) en EEUU. Es un agonista parcial de los receptores alfa4 beta2 de la acetilcolina que son los responsables de las propiedades reforzadoras de la nicotina. El mecanismo de este nuevo fármaco tiene la ventaja de una doble acción, por un lado alivia los síntomas de la abstinencia debido al efecto agonista y por otro reduce la sensación gratificante del tabaco debido al efecto antagonista (Oncken et al., 2006).

Se han publicado diferentes estudios de eficacia y seguridad del producto (Gonzales et al., 2006). La mayoría se hacen sobre muestras de pacientes sin enfermedad mental ni adicciones.



Estos trastornos son considerados motivos de exclusión. Por tanto, la utilidad de VCN en esta población con patología mental que presenta alta prevalencia de fumadores y dificultades para dejar de fumar, es bastante desconocida.

En el presente artículo se realiza una revisión bibliográfica sobre los estudios de eficacia de la vareniclina en tres tipos de poblaciones: población general, población psiquiátrica y población drogodependiente, además se valoran estudios sobre efectos adversos psiquiátricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de estudios para la revisión se realizó a través de las bases de datos Medline y Scopus utilizando palabras clave o términos de búsqueda en inglés e incluidos en el *Medical Subject Headings*. La sintaxis utilizada para la revisión de la eficacia en población general fue: (tobacco OR smok* OR nicotine) AND (varenicline). Para la revisión en población psiquiátrica y drogodependiente, se utilizó la sintaxis: (tobacco OR smok* OR nicotine) AND (varenicline) AND (psychiatric OR drug dependence OR substance use OR alcohol OR psychotic OR schizophrenia OR methadone). También se revisaron las listas de referencias de los estudios encontrados.

Los criterios de inclusión se limitaron a trabajos en los que se utilizara la vareniclina para dejar de fumar en pacientes adultos, escritos en lengua inglesa y publicados dentro de los límites temporales de enero de 2006 y febrero de 2012.

Para la revisión de estudios de eficacia se recogieron sólo ensayos controlados y aleatorizados con muestras mayores de 30 sujetos

por grupo, con seguimientos de al menos 6 meses y validación bioquímica de la abstinencia durante los meses de febrero y marzo de 2012. La revisión de los estudios de seguridad se limitó a los trabajos que trataban de los efectos adversos psiquiátricos y se incluyeron ensayos con un solo caso.

RESULTADOS

Se encontraron 8 estudios de eficacia en población general que cumplieron las características especificadas. Trataban de VCN por sí misma, frente a placebo y en comparación con otros fármacos (TSN y BPN).

Se revisaron 10 estudios que abordaban la cuestión de la seguridad (efectos adversos psiquiátricos) en población general y psiquiátrica.

Para los estudios sobre la eficacia de vareniclina en población psiquiátrica o drogodependiente se utilizaron todos los trabajos publicados en revistas indexadas debido a la escasez de estudios realizados hasta el momento de la búsqueda. Se encontraron 7 trabajos sobre población psiquiátrica y 8 sobre la drogodependiente que cumplieron las características especificadas.

Los resultados más importantes de los estudios de eficacia se han clasificado en tres apartados según la población de la que se trate y los datos más relevantes de los estudios sobre seguridad se han incluido en un apartado de efectos adversos psiquiátricos de VCN.

Vareniclina en población general

La eficacia de VCN ha quedado demostrada por sí misma y frente a placebo.



El primer estudio de Tonstad et al. (2006) se realizó en distintos consultorios médicos de 7 países y sobre una amplia muestra ($n=1.927$). Se evaluó el beneficio de administrar un ciclo de tratamiento adicional de 12 semanas con VCN para mantener la abstinencia a las 24 semanas en un estudio sobre 1.210 pacientes que seguían abstinentes tras las 12 semanas de tratamiento. Se asignó aleatoriamente a los sujetos que seguían abstinentes tras 12 semanas para recibir 12 semanas adicionales de VCN 1mg dos veces al día o placebo. Se mantuvieron controles de monóxido de carbono para confirmar abstinencia continuada durante la fase de tratamiento (semanas 13 a 24) y durante el periodo de seguimiento (semanas 13 a 52). Por una parte, los resultados mostraron significativamente mayores tasas de abstinencia continua en las semanas 13 a 24 en comparación con el placebo y esta ventaja se mantuvo a través del seguimiento hasta la semana 52. Por otra parte, los sujetos que recibieron tratamiento adicional (24 semanas) contaban con una probabilidad significativamente menor de recaer en un año frente a los que recibieron VCN durante 12 semanas (OR: 1,34; IC del 95%: 1,06 a 1,69; $p=0,02$).

Respecto a otros estudios a doble ciego VCN/placebo, Fagerström, Gilljam, Metcalfe, Tonstad y Messig (2010), publicaron un ensayo aleatorio a doble ciego, controlado con placebo con grupo paralelo, en Noruega y Suecia. Participaron 431 fumadores: 213 asignados a vareniclina y 218 a placebo. Se evaluó la abstinencia continua al final del tratamiento (semanas 9-12) y se confirmó mediante medidas de concentración de cotinina en saliva. La tasa de abstinencia continua en la semana

9-12 fue mayor en el grupo de vareniclina que en el grupo placebo (59% [125] vs. 39% [85]), (RR: 1,60; IC del 95%: 1,32 a 1,87; $p<0,001$). La diferencia persistió en semanas posteriores y disminuyó la tasa de abstinencia en ambos grupos. Los autores concluyeron que vareniclina podía ser eficaz y contaba con un perfil de seguridad y tolerancia aceptable, también señalaron que los participantes de este estudio fueron todos física y psicológicamente saludables y que sería conveniente replicarlo en otros grupos de población.

Otro ensayo en EEUU (Niaura et al., 2008), con 434 sujetos evaluados concluyó que la auto-regulación (régimen de dosificación flexible de vareniclina) se toleraba bien, con eficacia superior versus placebo para dejar de fumar. También advirtieron que los participantes fueron principalmente sanos y caucásicos, por lo que se necesitaba más investigación para determinar cómo estos hallazgos eran aplicables a otras poblaciones.

En comparación con los otros fármacos (TSN y BPN), VCN también fue objeto de investigación. Los estudios revisados por Cahill, Stead y Lancaster (2011) evidenciaron que las diferencias entre VCN y TSN son moderadas y que VCN presentaba una eficacia significativamente mayor frente a BPN.

El primer ensayo clínico aleatorio (Aubin et al., 2008) en que se evaluó VCN/TSN fue desarrollado en Europa y EEUU sobre una muestra de 757 fumadores. Los participantes fueron aleatorizados para recibir vareniclina ($N=378$) con pauta estándar para 12 semanas (inducción la primera semana de 0,5 mg/ \times 3 días y 0,5 mg/12h \times 4 días, seguido de 1 mg dos veces al día durante 11 semanas) o TSN



transdérmico (N= 379) durante 10 semanas (21 mg / día × 6 semanas, 14 mg/día × 2 semanas y 7 mg/día × 2 semanas). Se realizó un seguimiento continuado hasta la semana 52. Se valoró la abstinencia continuada informada (RCA – *reported continuous abstinence*) por el paciente durante las 4 últimas semanas (visitas o seguimientos telefónicos) y la determinación de CO (valorado < 10 ppm). La proporción de participantes que mantuvo constante la abstinencia durante los seguimientos (RCA) y controles de CO en la semana 4 del tratamiento fue significativamente mayor para la vareniclina, pero no en la semana 24. La diferencia en la semana 52 fue significativa (vareniclina, 25,9%; TSN, el 19,8%, OR: 1,44; IC 95%: 1,02 a 2,03; p=0,040). Por tanto, vareniclina demostró tener tasas significativamente mayores de abstinencia y además ser segura, bien tolerada, tener mayor reducción del *craving*, del síndrome de abstinencia y de la sensación de satisfacción de fumar en comparación con la TSN.

Entre los estudios en los que se comparaba VCN/BPN destacan tres ensayos (Gonzales et al., 2006; Jorenby et al., 2006; Nides et al., 2006). Utilizando un diseño de doble placebo, la vareniclina fue notablemente más efectiva que el bupropion en dos de ellos y mostró una tendencia no significativa en el tercero. El estudio más favorable fue el de Jorenby et al. (2006) que demostró que al cabo de 1 año, un tratamiento de 12 semanas de VCN ayudó al 23% a dejar de fumar en comparación con el 14,6% que tomó bupropion durante 12 semanas (OR: 1,77; IC del 95%: 1,19 a 2,63; p=0,004) o el 10,3% que tomó placebo (OR: 2,66; IC del 95%: 1,72 a 4,11; p<0,001). En estos tres ensayos, las tasas de abandono entre

las personas que utilizaron bupropion fueron ligeramente inferiores que las tasas típicas registradas en otros estudios de bupropion, lo que sugirió que se necesitaban más pruebas para confirmar una mayor eficacia de la vareniclina frente al bupropion.

Efectos adversos psiquiátricos de VCN

Desde la comercialización de VCN se han presentado numerosos informes sobre la exacerbación de síntomas neuropsiquiátricos preexistentes en pacientes tratados con esta medicación, así como la aparición de trastornos psiquiátricos en pacientes sin antecedentes. Los síntomas principales descritos son: cambios en el comportamiento o emocionales, depresión, pensamientos suicidas e intentos autolíticos. La relación entre el tratamiento con VCN y la aparición de diferentes desórdenes psiquiátricos no es clara y ha suscitado algunos estudios al respecto.

En un metaanálisis de datos de abstinencia a largo plazo realizado por la *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no se encontró un riesgo mayor en la abstinencia con VCN que con BPN y TSN. Los autores de este estudio, Tonstad, Davies, Flammer, Russ y Hughes (2010), destacaron que todos los participantes (3.091 recibieron como mínimo una dosis de vareniclina y 2.005 placebo) eran fumadores sin enfermedades psiquiátricas. La incidencia de los desórdenes del sueño fue la más frecuente (30,6% tratados con vareniclina frente al 13,4% con placebo) y más elevada si se trataban con dos dosis de 1 mg de vareniclina que si se trataban con placebo o con dosis más bajas. Concluyeron que los efectos psiquiátricos adversos eran excepcionales.



En este análisis se hace referencia a dos estudios, el de Kasliwal, Wilton y Shakir (2009) y el de Gunnell, Irvine, Wise, Davies y Martin (2009) con resultados similares sobre la seguridad del producto. Kasliwal et al. (2009) aconsejaron vigilar a los pacientes con enfermedades psiquiátricas preexistentes. Gunell et al. (2009) comentaron que los individuos tratados con vareniclina eran menos susceptibles de iniciar a posteriori tratamiento con antidepresivos y discutieron sobre los posibles factores relacionados.

En el estudio de Xi (2010) se advirtió del riesgo neuropsiquiátrico no sólo en pacientes con enfermedad mental sino también en operadores de vehículos comerciales o maquinaria pesada y en particular pilotos, controladores aéreos y conductores de camiones y autobuses que tomaron vareniclina.

Otros autores, Moore, Furberg, Glenmullen, Maltsberger y Singh (2011) estudiaron el riesgo de suicidio y depresión en los tratamientos para dejar de fumar (VCN, BPN y TSN) comparándolo con el tratamiento antibiótico. Seleccionaron una amplia muestra de casos reportados entre 1998 y 2010, y concluyeron que VCN muestra diferencias significativas de incremento de riesgo. Los estudios que advierten de mayor riesgo, como el de Moore et al. (2011) trabajan a partir de los informes sobre los efectos secundarios y no se conoce el tamaño de las muestras que utilizan, por tanto no se puede saber la incidencia real de los efectos adversos entre los diferentes grupos de tratamiento. Las diferentes conclusiones según los autores se deben a que utilizan una metodología distinta.

Moore, Glenmullen y Furberg (2010), publicaron otro trabajo sobre VCN y crisis

de ansiedad y concluyeron que existía una asociación temporal, pero que la crisis de ansiedad era un efecto adverso de naturaleza muy poco habitual, en sujetos sin antecedentes previos. Recomendaron tomar precauciones y realizar más estudios.

En población psiquiátrica los estudios de Kohen y Kremen (2007), de Morstad y Kutscher (2008) y de Alhatem, y Black (2009) describieron algunos casos aislados de depresión, ideación suicida, activación de sintomatología psicótica o maníaca al dejar de fumar. Sin embargo otros autores como Smith et al. (2009) no documentaron alteraciones psicopatológicas en relación con este fármaco administrado a pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

Vareniclina en población psiquiátrica

Purvis, Nelson y Mambourg (2010) revisaron estudios sobre el uso de vareniclina en pacientes con enfermedades mentales. Consideraron que existían factores de confusión como el riesgo de suicidio, la sintomatología de abstinencia de la nicotina solapada con síntomas de la enfermedad mental y con posibles efectos secundarios de vareniclina, la medicación concomitante que toma el paciente con sus interacciones correspondientes, el consumo de cigarrillos aun tomando vareniclina y el consumo de otros tóxicos: alcohol, cannabis y otros. Es necesario, por tanto, valorar el riesgo/beneficio entre el inicio del tratamiento con vareniclina y el consumo continuado de tabaco. Los riesgos que se conocen están basados en casos aislados publicados y no hay estudios prospectivos controlados.



Existe un estudio en el que se compara la efectividad en el abandono del tabaco de vareniclina respecto a la TSN con enfermos mentales (Stapleton et al., 2008). Se realizaba sobre una muestra de 412 pacientes (204 con TSN y 208 con vareniclina) en tratamiento durante 6 semanas incluyendo 7 sesiones de terapia grupal. Los resultados fueron que con vareniclina se conseguía antes el abandono del tabaco, que vareniclina no exacerbaba la enfermedad mental y era igual de efectiva en pacientes tanto con enfermedad mental como sin ella y, por último, que el deseo de fumar (*craving*) era menos grave con la administración de vareniclina respecto a la TSN. La conclusión era que se podía utilizar indistintamente uno u otro fármaco, todo ello apoyado por los grupos de soporte.

Los estudios publicados sobre un solo caso tratan de pacientes fumadores que presentan episodios psicóticos con historia de depresión (Pumariega, Nelson y Rotenberg, 2008), trastorno bipolar y dependencia de opiáceos (Ochoa, 2009), esquizofrenia paranoide (Angheliescu, 2009) y depresión recurrente (Popkin, 2008). El único caso que mantuvo la abstinencia a los 6 meses fue el de esquizofrenia que también recibió tratamiento depot con risperidona. El autor interpretó la acción dopaminérgica de la vareniclina. Los pacientes esquizofrénicos parecían tener alterados los receptores nicotínicos acetilcolinérgicos y la nicotina tendría un efecto positivo compensatorio sobre la cognición de dichos pacientes, ya que la nicotina es un agonista de dichos receptores con una gran afinidad hacia ellos. Vareniclina es un agonista parcial de dichos receptores que compensaría la falta de nicotina

y dejaría el sistema en equilibrio sin ninguna descompensación clínica, a su vez, la risperidona también tendría su papel protector en el no desarrollo de sintomatología positiva.

La revisión de estudios realizado por Karkhane Yousefi, Folsom y Fatemi (2011) consideraba que la eficacia y tolerancia de VCN en pacientes con esquizofrenia era menor que en la población general y destacaba la necesidad de monitorizar bien estos pacientes por la potencial exacerbación de los síntomas psiquiátricos.

Vareniclina en población drogodependiente

Existen pocos estudios relativos al uso de VCN en pacientes con historia de adicción a drogas. Las características del producto no contienen ninguna contraindicación específica, alertas o precauciones en cuanto a su uso en pacientes con historia de adicción a drogas.

En EEUU, cuatro años antes de la autorización de VCN, Sullivan y Covey (2002) revisaron los estudios sobre tratamiento del tabaquismo en abusadores de sustancias como alcohol, cocaína, marihuana y opiáceos. Una de sus conclusiones fue que aunque los resultados de abandono del tabaco pudieran ser más bajos que en la población general, dejar de fumar estaría indicado para drogodependientes ya recuperados y podría proteger de las recaídas en drogas ilícitas de abuso.

La mayoría de estudios de VCN en fumadores con otras drogodependencias han sido realizados con pacientes alcohólicos.

Un estudio con población no dependiente al alcohol, fue el de Poling, Rounsaville, Gonsai,



Severino y Sofuoglu (2010). Se realizó sobre una muestra de 31 pacientes dependientes de opiáceos y consumidores de cocaína que estaban en mantenimiento de metadona. El estudio era aleatorizado: se adjudicaron 13 pacientes a VCN (2mg/día) y 18 a placebo. Durante las 12 semanas de tratamiento con VCN observaron que tuvieron que incrementar la dosis de metadona. VCN fue segura para esta población y no fueron relatados efectos secundarios. VCN sólo fue asociada con una reducción del número de cigarrillos fumados al día (redujeron hasta la mitad, incluso los sujetos que recibieron sólo consejo breve de cesación, $p < 0,001$ vs placebo). Los autores discutieron sobre que estos resultados podían estar relacionados con el pequeño número de sujetos del estudio y por la genuina falta de efecto, por tanto, serían necesarios más estudios para valorar el potencial terapéutico de VCN en el abandono del tabaco.

Estudios recientes son los de Hays, Croghan, Schroeder, Ebbert y Hurt (2011) y el de Fucito et al. (2011). El primero presentó datos preliminares de eficacia y refirió datos de abstinencia del 28% a las 2 semanas en fumadores recuperados de la dependencia del alcohol (N=32). El segundo (N=30), no encontró diferencias respecto a placebo y concluyó que VCN podría ser una estrategia prometedora y promover cambios sobre el fumar en los bebedores excesivos.

Los estudios con ratas (Bito-Onon, Simms, Chatterjee, Holgate y Bartlett, 2011; Hendrickson, Zhao-Shea, Pang, Gardner y Tapper, 2010; Wouda et al., 2011) apuntan en la misma dirección sobre que la VCN podría ser un tratamiento eficaz para dependencia de la nicotina.

La relación entre la historia de alcohol y la probabilidad de dejar de fumar ha sido frecuentemente estudiada con otros tratamientos para dejar de fumar diferentes a la VCN. Leeman, Huffman y O'Malley (2007) revisaron 149 estudios, la mayoría de tratamientos se realizaron con TSN (125 estudios), seguido de Bupropion (22 estudios) y VCN (3 estudios). Concluyeron que el tener un pasado con historia de problemas de alcohol no fue una desventaja para los fumadores, al contrario, encontraron mayor probabilidad de éxito para conseguir dejar de fumar.

DISCUSIÓN

La eficacia de VCN en población general está suficientemente avalada por los datos pero los hallazgos no son concluyentes en población psiquiátrica y drogodependiente.

En población sana son poco relevantes los efectos adversos psiquiátricos. La seguridad es un tema importante y debería ser estudiada de manera específica en población psiquiátrica y drogodependiente.

Las limitaciones de la revisión bibliográfica están relacionadas con la falta de estudios del uso de la vareniclina en pacientes con trastornos mentales y drogodependencias que se puedan realizar con muestras grandes, aleatorizados, controlados y con un seguimiento a largo plazo. Esto hace que las conclusiones extraídas en esta revisión deban tomarse con cautela, aunque permiten empezar a vislumbrar las fortalezas de VCN y precauciones a tomar por parte del clínico en el tratamiento del tabaquismo.



CONCLUSIONES

La aparición en el mercado de la vareniclina ha ampliado la oferta farmacológica de tratamientos para dejar de fumar. Este fármaco de doble acción agonista y antagonista permite ofrecer un recurso a los fumadores para ayudarles en su proceso de deshabituación tabáquica.

La mayoría de estudios revisados demuestran que en población general sana vareniclina es bien tolerada y presenta tasas de abstinencia superiores frente a otros tratamientos, TSN/BPN y a placebo. Sin embargo, el porcentaje de abandonos del tabaco no sobrepasa el 23 o 26% al cabo de 1 año de seguimiento. Es necesario que los tratamientos farmacológicos se acompañen de intervenciones psicológicas de ayuda para los fumadores y no se creen expectativas milagrosas sobre este tipo de medicación.

Las dificultades para dejar de fumar, y por tanto las probabilidades de recaer, son más elevadas por parte de los fumadores con patología psiquiátrica o drogodependencias. En esta población no se tienen resultados de eficacia destacables.

Van apareciendo estudios sobre el uso de vareniclina que ponen de manifiesto el potencial riesgo de suicidio, de depresión y exacerbación de síntomas neuropsiquiátricos en ciertos pacientes. No hay resultados concluyentes sobre la seguridad del producto en pacientes con trastornos mentales y adicciones. Se ha de monitorizar bien a los pacientes con trastornos de salud mental y adicciones y a los fumadores con profesiones de riesgo como controladores aéreos, pilotos o conductores de materias peligrosas.

Son necesarios más estudios y con muestras mayores para demostrar la eficacia y seguridad de vareniclina, como tratamiento para dejar de fumar en población psiquiátrica y drogo-dependiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alhatem, F. y Black, J.E. (2009). Varenicline-induced mania in a bipolar patient. *Clinical Neuropharmacology*, 32: 117-8.

Anghelescu, I. (2009). Successful smoking cessation and improvement of negative symptoms with varenicline in a stable schizophrenia patient. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 21, 102-103.

Aubin, H.J.; Bobak, A.; Britton, J.R.; Oncken, C.; Billing, C.B. Jr.; Gong, J.; Williams, K.E. y Reeves, K.R. (2008). Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax*, 63, 717-724.

Bito-Onon, J.J.; Simms, J.A.; Chatterjee, S.; Holgate, J. y Bartlett, S.E. (2011). Varenicline, a partial agonist at neuronal nicotinic acetylcholine receptors, reduces nicotine-induced increases in 20% ethanol operant self administration in Sprague-Dawley rats. *Addiction Biology*, 16, 440-449. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00309.x.

Cahill, K.; Stead, L.F. y Lancaster, T. (2011). Nicotine receptor partial agonist for smoking cessation (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16, 2.

Fagerström, K.; Gilljam, H.; Metcalfe, M.; Tonstad, S. y Messig, M. (2010). Stopping smokeless tobacco with varenicline: ran-



domised double blind placebo controlled trial. *British Medical Journal*, 6, 341-c6549. doi: 10.1136/bmj.c6549.

Fucito, L.M.; Toll, B.A.; Wu, R.; Romano, D.M.; Tek, E. y O'Malley, S.S. (2011). A preliminary investigation of varenicline for heavy drinking smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 215, 655-663.

Gonzales, D.; Rennard, S. I.; Nides, M.; Oncken, C.; Azoulay, S.; Billing, C.B.; Watsky, E.J.; Gong, J.; Williams, K.E.; Reeves, K.R.; Varenicline Phase 3 Study Group. (2006). Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296, 47-55.

Gunnell, D.; Irvine, D.; Wise, L.; Davies, C. y Martin, R.M. (2009). Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *British Medical Journal*, 1, 339-b3805. doi: 10.1136/bmj.b3805.

Hays, J.T.; Croghan, I.T.; Schroeder, D.R.; Ebbert, J.O. y Hurt, R.D. (2011). Varenicline for tobacco dependence treatment in recovering alcohol-dependent smokers: an open-label pilot study. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 40, 102-107.

Hendrickson, L.M.; Zhao-Shea, R.; Pang, X.; Gardner, P.D. y Tapper, A.R. (2010). Activation of alpha4* nAChRs is necessary and sufficient for varenicline-induced reduction of alcohol consumption. *The Journal of Neuroscience*, 28, 10169-10176.

Jorenby, D.E.; Hays, J.T.; Rigotti, N.A.; Azoulay, S.; Watsky, E.J.; Williams K.E.; Billing, C.B.; Gong, J.; Reeves, K.R. y Varenicline Phase 3

Study Group (2006). Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296, 56-63.

Karkhane Yousefi, M.; Folsom, T.D. y Fatemi, S.H. (2011). A review of varenicline's efficacy and tolerability in smoking cessation studies in subjects with schizophrenia. *Journal of Addiction Research & Therapy*, s4, 1-7. doi:10.4172/2155-6105.S4-001.

Kasliwal, R.; Wilton, L.V. y Shakir, S.A. (2009). Safety and Drug Utilization Profile of Varenicline as Used in General Practice in England: interim results from a prescription-event monitoring study. *Drug Safety*, 32, 499-507. doi: 10.2165/00002018-200932060-00006.

Kohen, I. y Kremen, N. (2007). Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164: 1269-70.

Leeman, R.F.; Huffman, C.J. y O'Malley, S.S. (2007). Alcohol history and smoking cessation in nicotine replacement therapy, bupropion sustained release and Varenicline trials: a review. *Alcohol and Alcoholism*, 42, 196-206.

Moore, T.J.; Glenmullen, J. y Furberg, C.D. (2010). Thoughts and acts of aggression/violence toward others reported in association with varenicline. *The Annals of Pharmacotherapy*, 44, 1389-1394.

Moore, T.J.; Furberg, C.D.; Glenmullen, J.; Maltzberger, J.T. y Singh, S. (2011). Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One*, 6, e27016.

Morstad A.E. y Kutscher, E.C. (2008). Hypomania and agitation associated with varenicline



use in bipolar II disorder. *The Annals of Pharmacotherapy*, 42: 288-9

Niaura, R.J.; Hays, J.T.; Jorenby, D.E.; Leone, F.T.; Pappas, J.E.; Reeves, K.R.; Williams, K.E.; Billing, C.B. Jr. (2008). The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Current Medical Research and Opinion*, 24, 1931-1941.

Nides, M.; Oncken, C.; Gonzales, D.; Renard, S.; Watsky, E.J.; Anziano, R. y Reeves, K. (2006). Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1561-1568.

Ochoa, E.L. (2009). Varenicline reduced smoking behaviour in a mentally ill person. *Journal of Psychopharmacology*, 23, 340-341.

Oncken, C.; Gonzales, D.; Nides, M.; Renard, S.; Watsky, E.; Billing, C. B.; Anziano, R. y Reeves, K. (2006). Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1571-1577.

Poling, J.; Rounsaville, B.; Gonsai, K.; Severino, K. y Sofuoglu, M. (2010). The safety and efficacy of varenicline in cocaine using smokers maintained on methadone. A pilot study. *The American Journal on Addictions*, 19, 401-408.

Popkin, M.K. (2008). Exacerbation of recurrent depression as a result of treatment with varenicline. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 774.

Pumariega, A.J.; Nelson, R. y Rotenberg, L. (2008). Varenicline-induced mixed mood

and psychotic episode in a patient with a past history of depression. *CNS Spectrums*, 13, 511-514.

Purvis, T.L.; Nelson, L.A. y Mambourg, S.E. (2010). Varenicline use in patients with mental illness: an update of the evidence. *Expert Opinion on Drug Safety*, 9, 471-482.

Ranney, L.; Melvin, C.; Lux, L.; McClain, E. y Lohr, K. N. (2006). Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults in special populations. *Annals of Internal Medicine*, 145, 845-856.

Smith, R.C.; Lindenmayer, J.P.; Davis, J.M.; Cornwell, J.; Noth, K.; Gupta S.; Sershen, H. y Lajtha, A. (2009). Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 110: 149-55.

Stapleton, J.A.; Watson, L.; Spirling, L.I.; Smith, R.; Milbrandt, A.; Ratcliffe, M. y Sutherland, G. (2008). Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction*, 103, 146-154.

Sullivan, M.A. y Covey, L.S. (2002). Current perspectives on smoking cessation among substance abusers. *Current Psychiatry Reports*, 4, 388-396.

Tonstad, S.; Tønnesen, P.; Hajek, P.; Williams, K.E.; Billing, C.B.; Reeves, K.R. y Varenicline Phase 3 Study Group. (2006). Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296, 64-71.

Tonstad, S.; Davies, S.; Flammer, S.M.; Russ, C. y Hughes, J. (2010). Psychiatric adverse



events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Safety*, 33, 289-301. doi: 10.2165/11319180-000000000-00000.

Wouda, J.A.; Riga, D.; De Vries, W.; Stegeman, M.; van Mourik, Y.; Schetters, D.; Schoffemeer, A.N.; Pattij, T. y De Vries, T.J. (2011). Varenicline attenuates cue-induced relapse to alcohol, but not nicotine seeking, while reducing inhibitory response control. *Psychopharmacology (Berl)*, 216, 267-77.

Xi, Z.X. (2010). Preclinical pharmacology, efficacy and safety of varenicline in smoking cessation and clinical utility in high risk patients. *Drug Healthcare and Patient Safety*, 2, 39-48. doi: 10.2147/DHPS.S6299.