

## **Actualización por la FDA de la alerta de seguridad sobre los riesgos cardiovasculares asociados al uso de vareniclina.**

El tabaquismo es uno de los principales problemas de salud pública. Dejar de fumar tiene claros beneficios a corto, medio y largo plazo sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular y de otras causas. No obstante la nicotina es una sustancia altamente adictiva, y constituye el principal motivo de recaída en los pacientes que intentan dejar de fumar. Por ello la Guía Americana de Tratamiento del Tabaquismo <sup>(1)</sup> recomienda además del asesoramiento, el uso de fármacos para dejar de fumar en todos los pacientes que quieran intentar el cese, salvo contraindicación.

Vareniclina es un fármaco utilizado en la deshabituación tabáquica, que actúa como un agonista parcial del receptor  $\alpha 4\beta 2$  nicotínico, implicado en los procesos de adicción y dependencia a la nicotina. Por su efecto agonista mantiene unos niveles suficientes de dopamina como para evitar los síntomas de abstinencia, y por su efecto antagonista evita la sensación de recompensa que produce fumar. En una revisión sistemática reciente de 10 ensayos clínicos <sup>(2)</sup>, vareniclina a dosis de 1 mg 2 veces al día aumentó la tasa de abstinencia los 6 meses frente a placebo (OR 2,3, IC 95% 2,01-2,66). A dosis de 1 mg vareniclina también fue eficaz (OR 2,09, IC 95% 1,56-2,78). Vareniclina es más eficaz que bupropion, y su eficacia es similar a la de los sustitutos de la nicotina. Además de eficaz, vareniclina es un fármaco que puede considerarse seguro, y generalmente bien tolerado, siendo las náuseas su efecto secundario más frecuente. Su única contraindicación es la hipersensibilidad al principio activo.

No obstante, en el periodo post-comercialización se han añadido ciertas alertas sobre la seguridad neuropsiquiátrica y cardiovascular de vareniclina. Tras ser notificados casos aislados de depresión, agitación, ideación suicida, suicidio y alteraciones del comportamiento en pacientes tratados con vareniclina, la FDA en 2008 solicitó a los fabricantes incluir una advertencia de seguridad en ficha técnica, instando al facultativo a informar al paciente y a sus familiares sobre la importancia de suspender el tratamiento en caso de observarse alteraciones del comportamiento, y a monitorizar la evolución de dichas alteraciones si se dieran. Los análisis secundarios de los ensayos clínicos y los estudios de farmacovigilancia no han demostrado una asociación sólida entre el uso de vareniclina y dichos efectos, que además pueden presentarse en el contexto del síndrome de abstinencia a la nicotina, por lo que existe una dificultad añadida a la hora de establecer su posible relación con el uso de vareniclina.

Otro aspecto que ha ensombrecido el uso de vareniclina es el relativo a su seguridad cardiovascular. La polémica se avivó a raíz de la publicación de un controvertido meta-análisis por un grupo canadiense, de metodología muy discutida, que concluía que el uso de vareniclina aumentaba en un 72% el riesgo relativo de eventos cardiovasculares graves <sup>(3)</sup>. Analizado en términos absolutos, la diferencia de riesgo era de 0,24% entre vareniclina y placebo. A raíz de esta controversia, la FDA solicitó al fabricante de vareniclina (Champix<sup>R</sup>) la realización de un meta-análisis para determinar su seguridad cardiovascular. Se analizaron 15 ensayos randomizados de vareniclina frente a placebo (7.002 pacientes). Los eventos fueron adjudicados de forma ciega por un comité independiente, y se consideraron aquellos que aparecieron desde el inicio del tratamiento hasta 30 días después de su suspensión. En este meta-análisis se detectó mayor incidencia del objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto no fatal e ictus no fatal en el grupo tratado con vareniclina. No obstante, la incidencia de dichos eventos fue escasa en ambos grupos (0,31% en el grupo de vareniclina frente a 0,21% en el grupo placebo), y las diferencias no fueron significativas (hazard ratio 1,95, IC 95% 0,70-4,82). Cabe reseñar que la mortalidad cardiovascular fue menor en el grupo tratado con vareniclina (0,14% frente a 0,25%) y también fue menor la mortalidad de cualquier causa

(0,14% frente a 0,25%), aunque esta diferencia tampoco alcanzó la significación estadística.

Los hallazgos están en la línea del estudio de N. Rigotti, único ensayo de vareniclina frente a placebo en pacientes con enfermedad cardiovascular estable, en el que vareniclina fue eficaz triplicando la tasa de abstinencia frente a placebo a los 12 meses, y en el que a pesar de reportarse escasos eventos cardiovasculares, éstos fueron más frecuentes en el grupo tratado con vareniclina sin diferencias significativas (7.1% versus 5.7%; diferencia 1.4%; 95% IC, -2.3 - 5.0). <sup>(3)</sup>. No obstante, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total fueron inferiores en el grupo de vareniclina, aunque sin alcanzar tampoco la significación estadística <sup>(4)</sup>.

A raíz de esta información el 12/12/2012 la FDA ha emitido un comunicado actualizando la advertencia sobre la seguridad cardiovascular de vareniclina en el que insta a los profesionales a ponderar el pequeño aumento de riesgo cardiovascular asociado al uso de vareniclina, frente a la evidencia de los beneficios del cese tabáquico tanto a corto como a largo plazo. En este sentido, cabe reseñar que el cese tabáquico redujo un 36% la mortalidad total en pacientes con enfermedad coronaria en una revisión sistemática de estudios con un seguimiento de al menos 2 años. <sup>(5)</sup>

En nombre de la Sección de Riesgo Cardiovascular y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología y del Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo, nos gustaría transmitir que estas alertas de seguridad no deberían desalentar el uso de vareniclina a la hora de abordar el cese tabáquico, factor de riesgo ya de por si bastante desatendido. El cese tabáquico es una prioridad en cualquier programa de prevención cardiovascular, y deben usarse los fármacos como herramienta útil a la hora de aumentar las tasas de abstinencia. En cambio es necesario enfatizar la importancia del seguimiento y la monitorización de la tolerancia a los fármacos como aspectos claves a la hora de mejorar la adherencia a la medicación y de aumentar la probabilidad de abstinencia a largo plazo.

## **Bibliografía:**

1. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, U.S. Public Health Service, 2008.
2. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub5.
3. Sonal Singh, Yoon K. Loke, John G. Spangler, Curt D. Furberg, Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis, CMAJ 2011. DOI:10.1503 /cmaj.110218
4. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. Circulation 2010;121:221-9.
5. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary artery disease. JAMA. 2003;290(1)86-97.