

Efectos cardiovasculares de la vareniclina: revisión sistemática y metaanálisis

DRES. EDGARDO SANDOYA ¹, GUSTAVO ZABERT ², EDUARDO BIANCO ¹, CARLOS JIMÉNEZ RUIZ ³

PALABRAS CLAVE: REVISIÓN
METAANÁLISIS
CESE DEL TABAQUISMO
VARENICLINA

KEY WORDS: REVIEW
META-ANALYSIS
SMOKING CESSATION
VARENICLINE

RESUMEN

La vareniclina es un medicamento efectivo para dejar de fumar, pero recientemente se ha planteado que su empleo se asociaría a un aumento de eventos cardiovasculares graves. Con la finalidad de verificar este aspecto se realizó una revisión sistemática y metaanálisis del impacto de la vareniclina sobre la muerte de causa cardiovascular, el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular. Se realizó una búsqueda en Medline y en otras dos bases de datos, incluyéndose en el análisis a todos los ensayos clínicos randomizados que compararon vareniclina con placebo, los que fueron realizados en pacientes con enfermedad cardiovascular estable y en pacientes sin enfermedad cardiovascular. Hubo 0,3% (18/5.200) eventos cardiovasculares graves con vareniclina y 0,2% (8/3.656) con placebo, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa: odds ratio 1,91 IC 95% 0,84-0,94.

En conclusión, la vareniclina es un fármaco efectivo para la cesación de tabaquismo y su administración podría estar asociada con un leve aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares graves, pero aún ante esta eventualidad mantendría un adecuado perfil de riesgo-beneficio.

INTRODUCCIÓN

La vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ que actúa reduciendo el placer de fumar y contrarrestando los síntomas de la abstinencia; su administra-

ción a ocho pacientes durante 12 semanas consigue que uno de ellos deje de fumar ⁽¹⁾.

En el pasado mes de julio una noticia difundida por los medios de comunicación de todo el mundo generó profunda preocupación, pues decía que la vareniclina, un fármaco empleado para el tratamiento del tabaquismo, determinaba un aumento de eventos cardiovasculares graves como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular ^(2,3). Los medios reproducían los resultados de un metaanálisis publicado en la Revista de la Asociación Médica de Canadá, de acuerdo al cual, tratando a 28 pacientes con ese fármaco, podría ocurrir un evento cardiovascular grave ⁽⁴⁾.

Dado que lo observado en la práctica no se condecía con los resultados reportados y que este es uno de los pocos fármacos con que se cuenta para ayudar a los fumadores a dejar el hábito, se realizó el análisis crítico del estudio a los efectos de determinar su validez. El mismo reveló varios aspectos metodológicos que cuestionaban tanto su validez como sus resultados, entre los que destacan a qué se consideró eventos cardiovasculares graves por parte de sus autores, la exclusión del análisis estadístico a los ensayos clínicos que no tuvieron eventos cardiovasculares y el cálculo inapropiado del número necesario para dañar.

Ante ello se decidió realizar una revisión sistemática y metaanálisis acerca de los efectos

1. Centro para la Investigación para la Epidemia de Tabaquismo (CIET), Montevideo, Uruguay.

2. Director Regional para Latinoamérica de Global Bridges. Profesor, Cátedra de Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.

3. Coordinador del Área de Tabaquismo. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Madrid, España

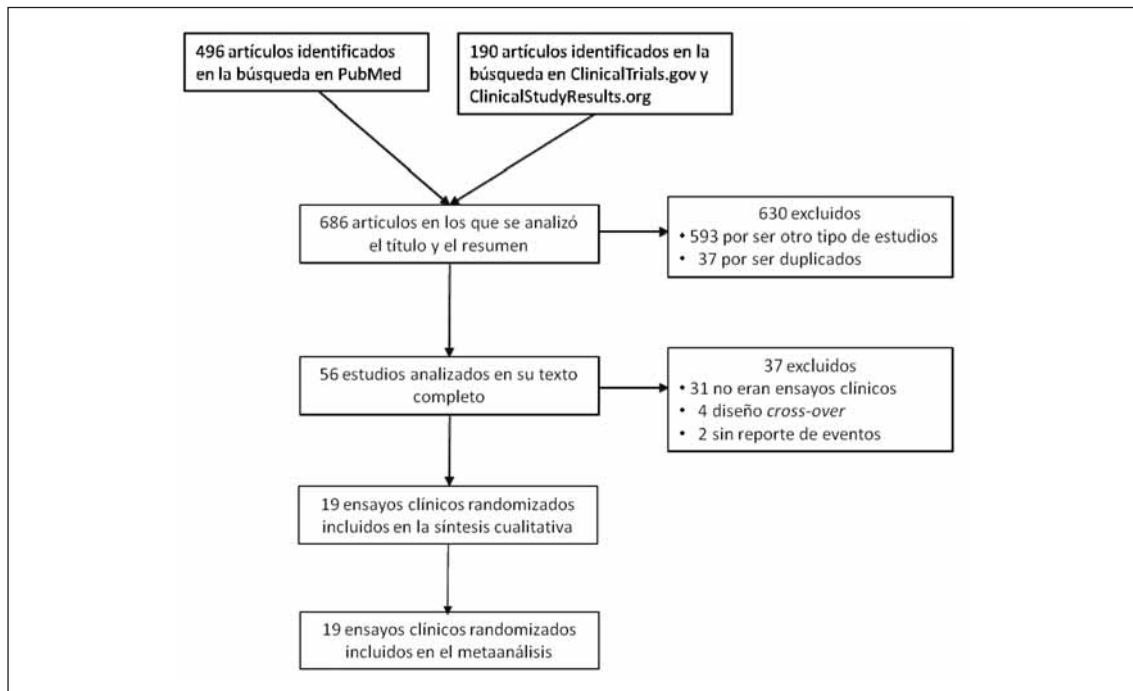


FIGURA 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios

tos cardiovasculares graves incluyendo en la misma a todos los ensayos clínicos randomizados que investigaron a la vareniclina comparada con placebo.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en tres fuentes: en PubMed, en la base de datos de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov y en la base de datos de la industria farmacéutica ClinicalStudyResults.org, empleando el término “varenicline”, incluyendo las publicaciones existentes hasta el 30 de agosto de 2011. Del listado de artículos obtenido, se seleccionaron los ensayos clínicos controlados que compararon vareniclina con placebo. Algunos de estos estudios incluía una tercera rama de comparación con bupropión, pero esta última no fue considerada para el análisis. Tampoco se incluyeron en el análisis los estudios con diseño *cross-over*, en los que luego de una fase inicial de vareniclina o placebo, los pacientes que recibían vareniclina inicialmente pasaban a recibir placebo y viceversa. Asimismo se excluyeron los estudios que reportaban los mismos pacientes de forma duplicada, y aquellos en los que no se reportaron los efectos adversos cardiovasculares.

La búsqueda de eventos cardiovasculares se complementó analizando lo reportado en el memorándum NDA 21-928 de Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. (5), documento empleado en la aprobación del fármaco por ese organismo regulatorio.

VARIABLE DE RESULTADO

Se utilizó como variable de resultado una variable combinada de eventos cardiovasculares graves, considerando como tales la muerte de causa cardiovascular, al infarto agudo de miocardio (IAM) y al accidente cerebrovascular (ACV).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de resultados se realizó por el principio de intención de tratar. En los ensayos clínicos en que los pacientes recibieron dosis diferentes de vareniclina, a los efectos del análisis se consideraron todos juntos en la rama vareniclina. El metaanálisis se realizó a nivel de los pacientes individuales de cada estudio y se realizó empleando el programa Review Manager 5.1.2 de la Cochrane Collaboration mediante el método de análisis de Mantel-Haenszel de efectos aleatorios (6). La heterogeneidad estadística fue evaluada mediante el estadístico I²; se consideró significativo cuando el valor de p fue menor de 0,05. Se

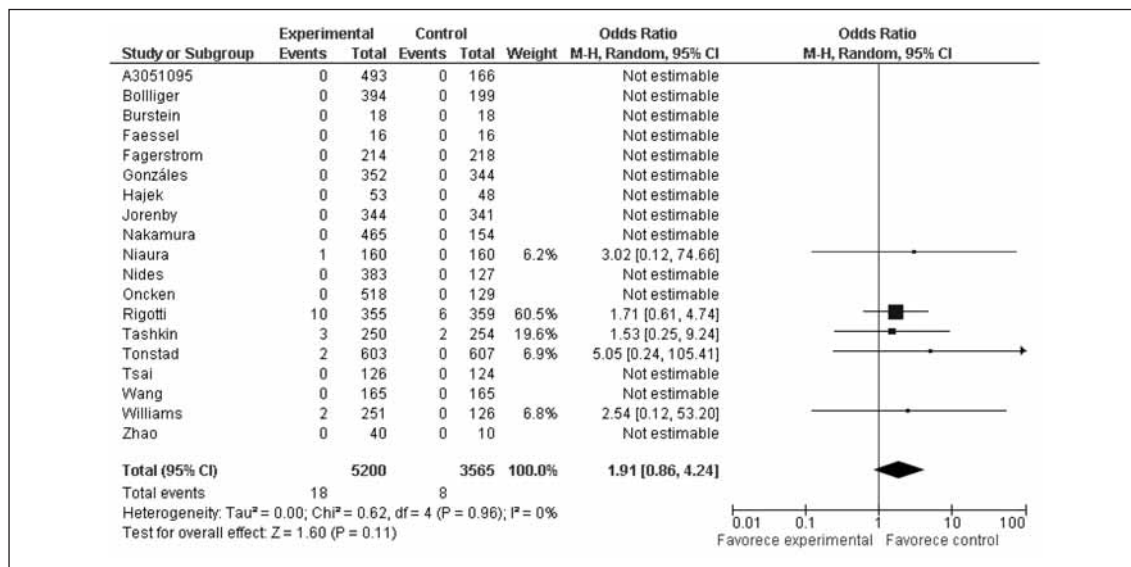


FIGURA 2. Metaanálisis de eventos cardiovasculares graves con vareniclina y placebo.

realizó análisis de sensibilidad excluyendo sucesivamente a cada uno de los estudios para determinar la influencia de cada uno de ellos en el resultado del metaanálisis.

RESULTADOS

ESTUDIOS SELECCIONADOS

El diagrama de flujo de la figura 1 muestra la forma en que fueron seleccionados los estudios.

Luego de consolidar en un listado a los 686 artículos identificados en la búsqueda, se analizaron sus títulos y resúmenes, excluyendo a aquellos que eran revisiones, estudios en animales, estudios descriptivos, estudios observacionales y publicaciones duplicadas. De los 56 restantes se realizó la lectura del texto completo, excluyendo aquellos que no eran ensayos clínicos randomizados, los ensayos clínicos que tenían diseño *cross-over* y los que no reportaban los efectos adversos cardiovasculares.

Luego de este proceso quedaron 19 ensayos clínicos randomizados que cumplían con los criterios de selección establecidos, los que totalizaron 5.200 pacientes tratados con vareniclina y 3.656 con placebo (7-25).

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Las características principales de los ensayos clínicos incluidos se presentan en la tabla 1. Como puede observarse, la mayoría excluyó a los pacientes con patología cardiovascular seria o inestable, mientras que uno de los estudios (16)

incluyó solamente a pacientes con patología cardiovascular. La mayoría de las investigaciones administraron 1 mg de vareniclina dos veces al día durante 12 semanas, existiendo además tres estudios destinados a evaluar aspectos farmacológicos que administraron la vareniclina durante períodos más cortos.

Dos estudios también incluyeron una rama de tratamiento con 150 mg de bupropión, la que no fue considerada en el análisis (10,11). El seguimiento de los eventos se realizó hasta las 52 semanas en diez de los estudios, hasta las 24-26 semanas en cinco y 12 o menos semanas en los restantes. La cantidad de pacientes perdidos en el seguimiento fue mayor en el grupo placebo que en el grupo vareniclina. En cinco de los 19 estudios ocurrieron eventos cardiovasculares graves, 18 con vareniclina (dos muertes de causa cardiovascular, 11 IAM y cinco ACV) y ocho con placebo (dos muertes de causa cardiovascular, cuatro IAM y dos ACV), lo que representa un riesgo absoluto de eventos de 0,346% (18/5.200) en el grupo vareniclina y de 0,224% (8/3.656) en el grupo placebo.

El metaanálisis (figura 2) no mostró diferencia significativa entre vareniclina y placebo respecto al evento combinado: odds ratio (OR) 1,91 IC 95% (0,86-4,24).

El valor de I² muestra que no hubo heterogeneidad estadística entre los estudios. En la figura 3 se presenta el *funnel plot*, el que permite descartar los sesgos de publicación dada

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA VARENICLINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

DRES. EDGARDO SANDOYA, GUSTAVO ZABERT, EDUARDO BIANCO Y COLABORADORES

TABLA 1

<i>Autor</i>	<i>Pacientes</i>		<i>Vareniclina</i>	<i>Seguidos (semanas)</i>	<i>Perdidos (%)</i>		<i>Exclusión por patología cardiovascular</i>
	<i>vareniclina</i>	<i>placebo</i>			<i>vareniclina</i>	<i>placebo</i>	
A3051095 ⁽⁷⁾	493	166	1 mg bid por 12 semanas	24	2,3	2,5	Enfermedad inestable seria en los 6 meses previos
Bolliger ⁽⁸⁾	394	199	1 mg bid por 12 semanas	24	1,9	6,1	Enfermedad inestable seria en los 6 meses previos
Burstein ⁽⁹⁾	18	18	0,5 y 1 mg bid 1 semana	1	0	0	Patología seria o ECG anormal
Faessel ⁽¹⁰⁾	16	16	1 mg bid por 2 semanas	2	0	0	Patología seria o ECG anormal
Fagerstrom ⁽¹¹⁾	214	218	1 mg bid por 12 semanas	26	4,2	2,8	Enfermedad seria
Gonzales ⁽¹²⁾	352	344	1 mg bid por 12 semanas	52	12,2	14,2	Enfermedad significativa en los 6 meses previos
Hajek ⁽¹³⁾	53	48	1 mg bid por 12 semanas	12	0	0	No
Jorenby ⁽¹⁴⁾	344	341	1 mg bid por 12 semanas	52	9,5	12,6	Enfermedad clínica significativa en los 6 meses previos
Nakamura ⁽¹⁵⁾	465	154	1 mg bid por 12 semanas	52	-	-	Enfermedad seria
Niaura ⁽¹⁶⁾	160	160	1 mg bid por 12 semanas	52	-	-	Patología seria o ECG anormal
Nides ⁽¹⁷⁾	383	127	1 mg bid por 12 semanas	52	9,5	12,6	Enfermedad en los 12 meses previos
Oncken ⁰	518	129	1 mg bid por 12 semanas	52	16,2	28,6	Enfermedad cardiovascular
Rigotti ⁽¹⁶⁾	355	359	1 mg bid por 12 semanas	52	1,7	0,8	No excluidos, excepto enfermedad inestable
Tashkin ⁽¹⁷⁾	250	254	1 mg bid por 12 semanas	52	11,7	12,4	Enfermedad inestable o no controlada en 6 meses previos
Tonstad ⁽¹⁸⁾	603	607	1 mg bid por 12 semanas	52	1,9	5,1	Enfermedad en los 6 meses previos
Tsai ⁽¹⁹⁾	126	124	1 mg bid por 12 semanas	24	1,5	0	Enfermedad seria o inestable en los 6 meses previos
Wang ⁽²¹⁾	165	165	1 mg bid por 12 semanas	24	0	0	Enfermedad clínica significativa en los 6 meses previos
Williams ⁽²⁰⁾	251	126	1 mg bid por 12 semanas	52	10,0	15,1	Enfermedad clínica significativa en los 6 meses previos
Zhao ⁽²³⁾	40	10	1 mg bid por 3 semanas	3	0	0	Patología seria o ECG anormal

la distribución de los resultados alrededor del valor observado.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Al excluir el estudio con el mayor número de eventos ⁽¹⁶⁾, el resultado siguió siendo no significativo OR 2,29 (IC 95% 0,64-8,11) y lo mismo sucedió al ir excluyendo de forma sucesiva a cada uno de los otros cuatro estudios que presentaron eventos (OR 1,86 IC 95% 0,82-4,24 al excluir el estudio de Niaura OR 2,02 IC 95% 0,83-4,91) al excluir el estudio de Tashkin; OR 1,78 IC 95% 0,70-4,07 al excluir el estudio de Tonstad, y OR 1,88 IC 95% 0,82-4,28 al excluir el de Williams).

COMENTARIOS

La incidencia global de eventos cardiovasculares graves asociados a vareniclina fue muy baja y no fue significativamente diferente a la observada con placebo, lo que no permite descartar que la misma sea fruto del azar. Por otro lado este resultado también podría estar influido por el mayor porcentaje de pacientes perdidos para el seguimiento en el grupo placebo. El estudio que incluyó solamente a pacientes cardiovasculares fue el que tuvo mayor incidencia de eventos, siendo estos 2,8% (10/355) con vareniclina y 1,7% (6/359) con placebo, no existiendo diferencia significativa entre ambos: odds ratio 1,71 (IC 95% 0,61 a 4,74).

Si se asumiese como hipótesis de trabajo que la diferencia observada en el metaanálisis fuera verdadera y derivase de un error tipo β por insuficiente tamaño muestral, habría un aumento del riesgo absoluto de eventos de 0,122% (lo que resulta de restar 0,224% a 0,346%), es decir que existiría un incremento de 1,22 pacientes por cada 1.000 pacientes tratados. El número necesario para dañar (NND), es decir la cantidad de pacientes que es necesario tratar para producir un evento cardiovascular grave sería de 821 ⁽²⁶⁾. Este aumento, de ser real, se vería largamente compensado por la reducción en la cantidad de eventos que se evitan al dejar de fumar, sabiendo que por cada ocho fumadores que reciben el medicamento durante 12 semanas uno deja de fumar (número necesario a tratar o NNT).

En el metaanálisis de Singh y colaboradores se reportó mayor tasa de eventos cardiovasculares con vareniclina, pero la definición opera-

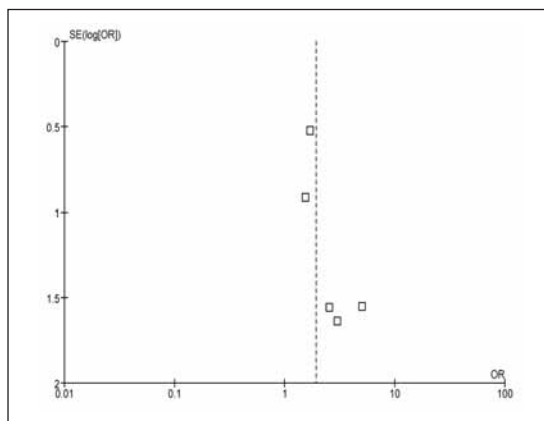


FIGURA 3. Funnel plot de la comparación entre vareniclina y placebo

tiva de eventos cardiovasculares graves incluyó sospecha de IAM, taquicardia o necesidad de internación, entre otros, los que a nuestro juicio no pueden ser considerados como tales. Asimismo se reporta que el NND es de 28, valor que no corresponde al calculado a partir de sus propios resultados. El NND resulta de dividir 1 sobre el aumento de riesgo absoluto, el que en su estudio fue de 0,24%, por lo que el NND de acuerdo a sus resultados fue 417. Este cálculo erróneo así como otros aspectos del análisis estadístico realizado ha sido puesto en cuestión por diferentes autores inmediatamente de publicado el artículo ⁽²⁷⁻³⁰⁾. Otra limitación metodológica importante del metaanálisis de Singh y colaboradores, fue excluir los ensayos clínicos que no presentaron eventos cardiovasculares, pues de esa forma aumentó artificialmente la incidencia de eventos al disminuirse el número de pacientes en el denominador.

La alarma generada por el artículo llevó a que pocos días después de que sus resultados tomasen estado público, European Medicines Agency publicase un comunicado de prensa ⁽³¹⁾ en el que señalaba: “Los beneficios como fármaco para dejar de fumar superan el ligero aumento reportado en eventos cardiovasculares” y al día siguiente la FDA de Estados Unidos, estableció: “El riesgo absoluto de eventos cardiovasculares adversos con Chantix es pequeño con relación a su eficacia” ⁽³²⁾. Ambos reportes hacen mención a la necesidad de monitorizar la ocurrencia de eventos cardiovasculares en los pacientes que reciben vareniclina. De esta forma se podrá complementar el conocimiento del riesgo de eventos cardiovasculares graves asociado a su empleo, dado que por su baja

incidencia, se hubiera requerido de ensayos clínicos con decenas de miles de fumadores para tener certeza al respecto.

En conclusión, de acuerdo a la evidencia existente acerca de su efectividad⁽¹⁾ y a nuestros resultados acerca de su seguridad, la vareniclina mantiene un favorable perfil de riesgo-beneficio para ayudar a dejar de fumar y puede ser prescrita en pacientes fumadores sin enfermedad cardiovascular así como en pacientes fumadores con enfermedad cardiovascular estable.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Cahill K, Stead LF, Lancaster T.** Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD006103. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD006103.
2. **Wilson D.** Study links smoking drug to cardiovascular problems. *The New York Times* [artículo en Internet]. 2011 Jul. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2011/07/05/business/05smoke.html> (consultado 16/11/11)
3. Vinculan una droga antitabaco con el riesgo de infarto y ACV. *Clarín* [artículo en Internet]. 2011 Jul. Disponible en: http://www.clarin.com/sociedad/salud/Vinculan-antitabaco-riesgo-infar-tos-ACV_0_512348886.html (consultado 16/11/11)
4. **Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD.** Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CAMJ* 2011; 183: 1359-66.
5. **FDA; Center for Drug Evaluation and Research. Division of Anesthesia, Analgesia, and Rheumatology product.** Approval Package for: Application Number NDA 21-928. Medical review(s) [monografía en Internet]; 2006. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021928s000Chantix_MedR.pdf (consultado 07/07/2011)
6. Review Manager [programa de computación] Versión 5.1: Cochrane; 2011. Disponible en: <http://ims.cochrane.org/revman> (consultado 06/07/2011)
7. **Bolliger CT, Issa JS, Posadas-Valay R, Safwat T, Abreu P, Correia EA, et al.** Effects of Varenicline in Adult Smokers: A Multinational, 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clin Ther* 2011; 33: 465-77.
8. Protocol A3051 095. New York (NY): Pfizer; 2009. Disponible en: www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_10818_0.pdf. Accedido el 20/07/2011
9. **Fagerström K, Gilljam H, Metcalfe M, Tonstad S, Messig M.** Stopping smokeless tobacco with varenicline: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6549
10. **Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken, Azoulay S, Billing CB, et al.** Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
11. **Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al.** Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
12. **Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR.** Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007;29:1040-56
13. **Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, Leone FT, Pappas JE, Reeves KR, et al.** The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1931-41.
14. **Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al.** 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. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1561-8.
15. **Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al.** Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166:1571-7
16. **Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S.** Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-9
17. **Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC.** Effects of varenicline on smoking cessation in mild-to-moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-9
18. **Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KA, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group.** Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
19. **Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, Kim CH, Hsueh KC, Billing CB, et al.** A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther* 2007; 29: 1027-39.

20. **Williams KE, Reeves KR, Billing CB Jr, Pennington AM, Gong J.** A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 793-801.
21. **Wang C, Xiao D, Chan KP, Pothirat C, Garza D, Davies S.** Varenicline for smoking cessation a placebo controlled randomized study. *Respirology* 2009; 14: 384-9.
22. **Hajek P, McRobbie HJ, Myers KE, Stapleton J, Dhanji AR.** Use of varenicline for 4 weeks before quitting smoking: decrease in ad lib smoking and increase in smoking cessation rates. *Arch Intern Med* 2011; 171: 770-7.
23. **Zhao Q, Schwam E, Fullerton T, O'Gorman M, Burstein AH.** Pharmacokinetics safety and tolerability following multiple oral doses of varenicline under various titration schedules in elderly nonsmokers. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 492-501.
24. **Faessel HM, Burstein AH, Troutman MD, Willavize SA, Rohrbacher KD, Clark DJ.** Lack of a pharmacokinetic interaction between a new smoking cessation therapy, varenicline, and digoxin in adult smokers. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1101-9.
25. **Burstein AH, Fullerton T, Clark DJ, Faessel HM.** Pharmacokinetics, safety, and tolerability after single and multiple oral doses of varenicline in elderly smokers. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1234-40.
26. **Sedwick P.** Number needed to treat. *BMJ* 2011; 342: d2811.
27. **Takagi H, Umemoto T.** Varenicline: quantifying the risk. *CMAJ* 2011; 183: 1404.
28. **Woods DJ, Caswell MD.** Varenicline: quantifying the risk. *CMAJ* 2011; 183: 1404.
29. **Squire E.** Varenicline: quantifying the risk. *CMAJ* 2011; 183: 1404-5.
30. **Alper B.** Varenicline: quantifying the risk. *CMAJ* 2011; 183: 1405.
31. **European Medicines Agency. Science Medicines Health.** European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance for Champix [página en Internet]. Londres: European Medicines Agency; 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001314.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true. (consultado 22/07/2011)
32. **U.S Food and Drug Administration.** Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) drug label now contains updated efficacy and safety information [página en Internet]: FDA [actualizado 8 May 2011] Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264436.htm> (consultado 22/07/2011)