

Evidencias sobre seguridad de vareniclina y bupropion

La **vareniclina** es un medicamento indicado para la deshabituación tabáquica en adultos, no financiado por el Sistema Nacional de Salud. Fue autorizado en Europa en septiembre de 2006 mediante un procedimiento centralizado de registro y se encuentra comercializado en España desde enero de 2007. La dosis recomendada es 1 mg dos veces al día después de una titulación semanal (días 1 a 3: 0,5 mg una vez al día; días 4 a 7 (0,5 mg dos veces al día).

El **bupropion**, que se autorizó en España en julio del año 2000, también tiene indicación autorizada para deshabituación tabáquica y para depresión mayor. Solo está financiado por el Sistema Nacional de Salud para depresión mayor. La dosis inicial en adultos es de 150 mg al día durante seis días, aumentando a 150 mg dos veces al día, el séptimo día.

Evidencias sobre seguridad de VARENICLINA

Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (EAN) asociados a vareniclina

La **Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA)** ha venido emitiendo desde 2007 varios comunicados sobre seguridad de vareniclina relacionados con posibles EAN:

- Casos de ideación suicida y conducta suicida ocasional ([2007](#))
- Advertencias sobre posibles cambios del estado de ánimo y de la conducta o la posible experiencia de sueños extraños o inusuales ([2008](#))
- Se obligó a los fabricantes de la vareniclina a que se añadieran nuevas advertencias y se elaboraran guías de medicación del paciente destacando el riesgo de síntomas neuropsiquiátricos graves (cambio en el comportamiento, hostilidad, agitación, depresión, pensamientos suicidas) ([2009](#))
- En [2011](#) se publicó nueva información sobre la seguridad de vareniclina. La FDA auspició dos estudios observacionales de EAN; uno de ellos, retrospectivo, denominado **estudio VA, no publicado** (n=14.131 usuarios tratados con vareniclina y un número similar de tratados con Terapia de Sustitución con Nicotina, TSN) y el otro, denominado **estudio DoD** (n=19.993 con vareniclina y 15.867 con TSN). No se observó en ninguno de ellos diferencias significativas en ingresos psiquiátricos entre los grupos comparados. Un aspecto positivo de ambos estudios fue la inclusión de pacientes con trastornos psiquiátricos previos, ya que estos pacientes habían sido excluidos de los ensayos clínicos realizados con vareniclina antes de su aprobación.

Aun así, se deben tener en cuenta varias **limitaciones de los estudios VA y DoD**:

- La variable ingresos psiquiátricos es útil para la valoración de los EAN graves, pero no para los menos graves que no precisan ingreso.
- Aunque no se detectaron diferencias en riesgo de ingreso psiquiátrico entre vareniclina y TSN, no se debe excluir la posibilidad de que ambos tratamientos tengan un riesgo y sea similar en magnitud.
- En el 'estudio del VA' no se incluyeron pacientes con síndrome de estrés postraumático como motivo de ingreso psiquiátrico, los cuales serían más proclives a padecer EAN graves.
- En el 'estudio DoD' sólo se evaluó un periodo de riesgo de 30 días tras la fecha de dispensación de la primera receta de vareniclina y no se evaluó la tasa de ingresos neuropsiquiátricos que sucedieron durante un periodo de tiempo más prolongado.

El 8 de abril de [2014](#), Pfizer presentó a la FDA información complementaria respecto a nuevos datos de EAN procedentes de ensayos clínicos, metaanálisis y estudios observacionales realizados en pacientes tratados con vareniclina.

En el [QuarterWatch del ISMP](#) (Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos), que controla la base de datos del sistema de notificación de reacciones adversas (FAERS) de la FDA, se comunicaron casos sospechosos relacionados con suicidio, autolesión e ideas homicidas durante el periodo 2007 hasta el tercer trimestre de 2013 y los casos de vareniclina eran tres veces mayores a montelukast y superiores al resto de los fármacos que figuran en la tabla. Para los casos de ideación homicida el valor llega a ser 5 veces mayor.

Casos sospechosos relacionados con suicidio, autolesión e ideas homicidas (2007-tercer trimestre de 2013)

Ranking	Fármaco	Indicación principal	Número, (%)
1	Vareniclina	Abandono del tabaco	2748 (14,8)
2	Montelukast	Asma	835 (4,5)
3	Paroxetina	Depresión mayor	714 (3,8)
4	Quetiapina	Esquizofrenia	607 (3,3)
5	Venlafaxina	Depresión mayor	565 (3,0)
6	Interferon beta	Esclerosis múltiple	540 (2,9)
7	Isotretinoína	Acné resistente	523 (2,8)
8	Duloxetina	Depresión mayor	493 (2,6)
9	Pregabalina	Dolor neuropático	452 (2,4)
10	Bupropion	Depresión mayor	374 (2,0)

Disponible en la web del institute for Safe Medication Practices: <https://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2013Q3.pdf>

En [2015](#), la FDA incluye en un comunicado sobre seguridad la actualización de la ficha técnica de vareniclina para dejar de fumar, su posible interacción con el alcohol, riesgo de sufrir convulsiones y la inclusión de estudios en los que se observaron efectos secundarios sobre el estado de ánimo, el comportamiento o el pensamiento en pacientes en tratamiento con vareniclina.

Por otro lado, la **Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**, en una Nota Informativa ([2008](#)), establece unas recomendaciones según las conclusiones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que incluyen, entre otras, la precaución de uso de la vareniclina en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes y la posibilidad de desarrollar síntomas depresivos. Esta información se incorporó a la ficha técnica y al prospecto.

En un **análisis** combinado, de 10 ECA que fueron completados antes de julio de 2009 ([Tonstad 2010](#)), se valoró la incidencia y el riesgo de aparición de alteraciones psiquiátricas. En conjunto, estos estudios proporcionaron datos de 3.091 pacientes tratados con vareniclina y 2.005 tratados con placebo; con una duración de 12 semanas en 8 estudios, 6 o 7 semanas en uno de ellos y 52 semanas en otro. Se excluyeron los pacientes con trastornos psiquiátricos. No se encontraron evidencias de aumento significativo del riesgo de EAN en los pacientes tratados con vareniclina en comparación con placebo (10,7% vs 9,7%; RR=1,02 IC 95% 0,86-1,22); aunque el incremento sí fue significativo para los trastornos del sueño (RR: 1,70; IC95% 1,50-1,92). No hubo casos de conductas o ideación suicida con vareniclina, aunque sí hubo mayor abandono por efectos adversos con vareniclina que con placebo (10,5% vs 6,6%). Dado que existían pocos sujetos con comorbilidades psiquiátricas y poco uso de las escalas psiquiátricas validadas, se concluyó que se precisaban más estudios con pacientes en tratamiento con vareniclina y con alteraciones psiquiátricas para verificar o refutar las señales de seguridad postcomercialización.

En estos últimos 5 años también se han realizado **4 estudios observacionales**, 3 de ellos publicados ([Meyer 2013](#), [Pasternak 2013](#), [Thomas 2013](#)) y uno no publicado (**estudio VA**), en los que se incluyeron pacientes con alteraciones psiquiátricas, pero tampoco se encontró un aumento del riesgo de EAN graves para los tratados con vareniclina en comparación con los tratados con TSN o con bupropion. El riesgo de ingresos es menor para vareniclina en algunos de estos estudios (Meyer, HR 0,57 (IC 95% 0,33-0,98); Pasternak, HR 0,69 (IC 95% 0,49-0,98).

Los resultados en una revisión, [Cahill 2013](#), en los subgrupos de estudios realizados con vareniclina en comparación con placebo, aunque se observó un cierto riesgo en los eventos adversos graves cardiovasculares y en el análisis conjunto de los eventos neuropsiquiátricos y cardiovasculares, este no fue significativo. En los tratados con bupropion en comparación con placebo, no se demostró exceso de eventos adversos graves, neuropsiquiátricos o cardiovasculares. Es destacable que algunos de estos estudios excluyeron fumadores con enfermedades psiquiátricas, grupo al que se considera como gran fumador y más vulnerable a este tipo de eventos adversos, como suicidio y agresión.

En un metaanálisis y revisión sistemática (**RS**) de 39 ECA, con 10.761 participantes, [Thomas 2015](#), no se encontró un incremento de riesgo de suicidio o tentativa de suicidio, de ideación suicida, depresión, irritabilidad, agresividad o muerte en los tratados con vareniclina en comparación a los usuarios de placebo. Sin embargo, vareniclina se asoció con un incremento del riesgo de alteraciones del sueño (OR: 1,63, IC 95% 1,29-2,07), insomnio (OR: 1,56, 1,36 - 1,78), sueños anormales y fatiga, aunque con un reducido riesgo de ansiedad (OR: 0,75; IC 95% 0,61-0,93). Similares resultados se obtuvieron al calcular las diferencias de riesgo.

A través de los informes de casos notificados a los sistemas de farmacovigilancia de Europa, Estados Unidos y otros países, se detectó una posible señal en la que se asociaba el uso de vareniclina con eventos adversos neuropsiquiátricos (EAN), situación que se extendió para bupropion. Por ello, la FDA, solicitó un estudio post-comercialización y obligó a los fabricantes de bupropion y vareniclina a realizar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para evaluar el riesgo de EAN.

Possible interacción del uso de la vareniclina con el alcohol y aparición de convulsiones

La **FDA**, en [2015](#) advierte que vareniclina puede alterar la reacción de las personas al alcohol. También se han comunicado casos poco comunes de convulsiones en pacientes tratados con vareniclina. Es por ello que se han hecho cambios en la ficha técnica del medicamento para advertir de estos riesgos, aconsejando a los pacientes disminuir la dosis de alcohol hasta que se tengan más datos sobre la capacidad para tolerarlo e interrumpir el fármaco en aquellos pacientes que presenten convulsiones.

Eventos Cardiovasculares (CV) asociados a vareniclina

En [2011](#), la **FDA** revisó un ensayo clínico de 700 fumadores con enfermedad CV que recibieron vareniclina 1 mg 1 vez al día o placebo durante 12 semanas y tuvieron un seguimiento durante 40 semanas. Este ensayo mostró que algunos efectos adversos cardiovasculares eran más frecuentes en el brazo de vareniclina. No obstante, el estudio no estaba diseñado para detectar diferencias significativas.

Eventos CV durante las 52 semanas de seguimiento

Evento CV	Vareniclina (N=353*) (%)	Placebo (N= 350) (%)
IM no fatal	7 (2,0)	3 (0,9)
Necesidad revascularización coronaria	8 (2,3)	3 (0,9)
Ingreso por angina de pecho	8 (2,3)	8 (2,3)
Nuevo diagnóstico de EVP o ingreso durante un procedimiento para tratamiento de EVP	5 (1,4)	3 (0,9)

*3 pacientes no cumplieron con la definición de protocolo de ECV estable, pero fueron incluidos en el análisis de seguridad. Los pacientes con necesidad de revascularización coronaria con vareniclina incluyen 5 pacientes del grupo IAM no fatal y/o eventos para ingreso por angina de pecho. Los pacientes con necesidad de revascularización coronaria incluyen 2 pacientes con IAM no fatal y/o ingreso por angina de pecho.

EVP. Enfermedad vascular periférica

La **AEMPS**, en [2011](#), realizó una evaluación de un nuevo análisis de reacciones CV basado en la evaluación realizada por el CHMP, concluyendo que el ligero aumento de eventos CV no sobrepasa los beneficios que vareniclina proporciona para dejar de fumar.

La AEMPS emite esta conclusión a pesar de los resultados del **metaanálisis** de [Singh 2011](#) (n= 8216), realizado sobre los eventos adversos CV producidos con el uso de vareniclina, en el que se analizaron 14 ECA, con una duración de 7-52 semanas y en el que se observó que el uso de vareniclina se asoció con un aumento del riesgo de eventos adversos CV en comparación con placebo (OR: 1,72; IC 95% 1,09-2,71).

Aunque en este metaanálisis también se encontraron varias **limitaciones**:

- Los ensayos incluyeron diferentes poblaciones, distintas dosis de vareniclina y diferentes duraciones de seguimiento y proporciones de abandonos.
- Las estimaciones resultan imprecisas por la baja tasa de eventos.
- Ninguno de los ensayos tuvo potencia suficiente para detectar diferencias en eventos CV.

En la **RS** de [Cahill 2013](#), se observó en el análisis de algunos subgrupos con vareniclina un aumento de riesgo no significativo en eventos CV, aunque precisa contrastarse con otras evidencias; sin embargo, no se encontró asociación entre el uso de bupropion y eventos CV.

Evidencias sobre seguridad de BUPROPION

La **AEMPS**, en una Nota Informativa en [2001](#), alertó del posible riesgo de convulsiones, con una incidencia de 1 de cada 1.000 pacientes tratados, por lo que los laboratorios procedieron a actualizar la ficha técnica y el prospecto, estableciéndose además **contraindicaciones absolutas** en pacientes con un tumor en el Sistema Nervioso Central y en los que estén en proceso de deshabituación alcohólica o en retirada de benzodiazepinas. Además, informan de que se debe tener **precaución** con el uso de medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo, como antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides sistémicos, antimaláricos, tramadol, quinolonas o antihistamínicos.

La **FDA**, en [2009](#), hace las mismas advertencias sobre el riesgo de síntomas neuropsiquiátricos graves para bupropion que para vareniclina.

En un [boletín del Medicine Safety Update de 2014](#) del Departamento de Salud de la Administración de Bienes Terapéuticos australiana (**Therapeutic Goods Administration, TGA**) se publicó la posible asociación de eventos cardiovasculares graves con el uso de bupropion. Se recogieron 24 notificaciones de infarto agudo de miocardio, 5 de accidentes cerebrovasculares y 1 de ataque isquémico transitorio. Se encontraron casos de hipertensión en pacientes en tratamiento con bupropion, solo o en combinación con TSN, con o sin hipertensión preexistente.

En una **RS**, [Hughes 2014](#), se incluyen 10 ECA con nortriptilina y 65 ECA con bupropion de los cuales 4 compararon bupropion con vareniclina. En este metaanálisis no se detectó un incremento significativo de los eventos adversos entre los participantes que tomaron bupropion, aunque se alcanzó el límite de la significación estadística (RR=1,30; IC 95%: 1,00-1,69). Hubo un riesgo aproximado de 1 cada 1.000 casos de convulsiones en los que tomaron bupropion. Parece que bupropion es menos efectivo que vareniclina, pero los autores señalan que se precisa confirmar este resultado.

Nuevas evidencias sobre seguridad de vareniclina y bupropion: estudio EAGLES

En un reciente ensayo multicéntrico ([Antenelli 2016](#); 140 centros de 16 países), con 8.144 participantes (4.116 de una cohorte psiquiátrica y 4.028 de una no-psiquiátrica), se valoró la seguridad en variables neuropsiquiátricas durante 12 semanas - con 12 semanas adicionales de seguimiento sin tratamiento- de bupropion (150 mg, dos veces al día) y vareniclina (1 mg, dos veces al día) en comparación con los parches de nicotina (21 mg por día) y con placebo en fumadores. Se valoraron los EAN moderados y graves como variable primaria.

Estudio EAGLES. Resultados de la variable principal neuropsiquiátrica compuesta

Resultado Variable principal	Cohorte No-psiquiátrica (n=3984)				Cohorte Psiquiátrica (n=4074)			
	Vareniclina (n= 990)	Bupropion (n= 989)	TSN (n=1006)	Placebo (n=999)	Vareniclina (1026)	Bupropion (n=1017)	TSN (n=1016)	Placebo (n=1015)
VPCN	1,3%	2,2%	2,5%	2,4%	6,5%	6,7%	5,2%	4,9%
EAN (estimado) (IC 95%)	1,25% (0,60 a 1,90)	2,44 (1,52 a 3,36)	2,31 (1,37-3,25)	2,52 (1,58-3,46)	6,42 (4,91-7,93)	6,62 (5,09 a 8,15)	5,20 (3,84 a 6,56)	4,83 (3,51 a 6,16)
Diferencia de riesgo en la variable compuesta primaria (IC 95%)								
Vs placebo	-1,28 (-2,40 a -0,15)	-0,08 (-1,37 a 1,21)	-0,21 (-1,54 a 1,12)	----	1,59 (-0,42 a 3,59)	1,78 (-0,24 a 3,81)	0,37 (-1,53 a 2,26)	---
Vs TSN (parches)	-1,07 (-2,21 a 0,08)	0,13 (-1,19 a 1,45)	---	---	1,22 (-0,81 a 3,25)	1,42 (-0,63 a 3,46)	---	---
Vs bupropion	-1,19 (-2,30 a -0,09)	---	---	---	-0,20 (-2,34 a 1,95)	---	---	---

VPCN: variable principal compuesta neuropsiquiátrica; Vs: versus; IC: intervalo de confianza; TSN terapia de sustitución de nicotina (parches de nicotina).

Vareniclina fue más efectiva que placebo o que los parches de nicotina; y bupropion consiguió mejores resultados para lograr la abstinencia. Por otro lado, bupropion y los parches de nicotina fueron más efectivos que el placebo.

Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas (vareniclina, 25%), insomnio (bupropion, 12%), alteraciones del sueño (parches de nicotina, 12%), y dolor de cabeza (placebo, 10%).

La incidencia global de EAN fue similar para todos los grupos de tratamiento. Pero hubo más EAN en la cohorte psiquiátrica (5,8%,) que en la cohorte no-psiquiátrica (2,1%,) en todos los grupos de tratamiento y, muy en especial, en los tratados con vareniclina (2,1% y 6,5%- cohorte no psiquiátrica y psiquiátrica) y bupropion (2,2% y 6,7%- cohorte no psiquiátrica y psiquiátrica), por lo que la evidencia es menos consistente en fumadores con desórdenes psiquiátricos. Sin embargo, cuando se comparó vareniclina o bupropion con TSN con parches o placebo en pacientes con o sin alteraciones psiquiátricas, no se observó un incremento significativo en las tasas de eventos neuropsiquiátricos moderados o graves.

Pero existen varias **limitaciones** en este ensayo:

- Se incluyeron fumadores con alteraciones psiquiátricas estables y en tratamiento, o con condiciones psiquiátricas previas (como depresión mayor) en remisión; una población tan seleccionada puede afectar los resultados y limitar la extrapolación de los mismos.
- Se restringió la cohorte psiquiátrica a 4 categorías -estado de ánimo, ansiedad, psicosis y trastorno límite de la personalidad- y se excluyeron pacientes con abuso de sustancias o con riesgo de suicidio, escenario que limita también la generalización de los resultados en este tipo de pacientes.
- Las 24 semanas del estudio y la monitorización frecuente podrían no representar a los fumadores reales que intentan dejar de fumar.
- Algunas poblaciones de la cohorte psiquiátrica son demasiado pequeñas y pudieran no tener potencia suficiente para detectar diferencias en eventos raros, tales como suicidios. No se puede descartar un incremento en EAN basándonos en el límite superior del intervalo de confianza, definido como 4% en la cohorte psiquiátrica.
- Los individuos seleccionados para el estudio fumaban al menos 10 cigarrillos/día, los cuales se consideraron como dependientes moderados a la nicotina. Estos resultados no se podrían generalizar a los dependientes leves.
- No se consideraron los potenciales efectos moduladores del género, gravedad de la enfermedad y síntomas como depresión o ansiedad entre las cohortes, los cuales pueden ser considerados en otros estudios posteriores.
- Los abandonos en todos los grupos de tratamiento en ambas cohortes y la ausencia de ciertos datos pueden afectar a los resultados.

Conclusiones

- A lo largo de estos años las Agencias Reguladoras (FDA, EMA, AEMPS, TGA) han comunicado eventos neuropsiquiátricos y/o cardiovasculares con el uso de vareniclina y bupropion. La vareniclina también se ha asociado con interacción con el alcohol. Con ambos, se han descrito convulsiones. Por estas razones, se han realizado cambios en la ficha técnica con nuevas advertencias, precauciones y/o contraindicaciones.
- En la mayoría de las revisiones sistemáticas y metaanálisis y estudios observacionales de cohortes no se encontró asociación de vareniclina y bupropion con eventos neuropsiquiátricos, aunque también en la mayoría de ellos se excluyeron pacientes fumadores con alteraciones psiquiátricas. Sin embargo, sí se encontraron aumentos significativos en las alteraciones del sueño.
- A la vista de los resultados del ensayo EAGLES, parece poco probable que la vareniclina produzca un aumento de eventos adversos neuropsiquiátricos moderados o graves en fumadores sin alteraciones psiquiátricas; sin embargo, la evidencia es menos clara en fumadores con alteraciones psiquiátricas. Por otro lado, no se encontró un aumento significativo de eventos adversos neuropsiquiátricos atribuibles a vareniclina o bupropion en comparación con los parches de nicotina o placebo en los pacientes con o sin alteraciones psiquiátricas.

Autoras: M^a Rosa Miranda Hidalgo y M^a Isabel Jiménez Serranía – Dirección Técnica de Farmacia