

Nuevos regímenes de dosificación de la citisina para la terapia de deshabituación tabáquica.

Victoria Maneu

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

Existen pocos fármacos aprobados para ayudar a los pacientes fumadores que quieren dejar de fumar. Entre las herramientas de las que se dispone se encuentra la terapia de reemplazo con nicotina, el inhibidor de la receptación de catecolaminas bupropión y los agonistas parciales de los receptores nicotínicos, vareclidina y citisina. Se acaba de publicar el resultado de un ensayo clínico que plantea buscar nuevos regímenes de dosificación de la citisina, para mejorar la adherencia al tratamiento y las posibilidades de éxito de los pacientes que recurren a una terapia coadyuvante farmacológica para dejar de fumar.

Dejar de fumar es un objetivo difícil de alcanzar para un gran número de fumadores que lo intentan. En 1984 la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (Food and Drug Administration, FDA) aprobó la administración de nicotina en forma de chicles como terapia de reemplazo que sirviera de ayuda a la deshabituación tabáquica, lo que sin duda ha ayudado a muchos sujetos a dejar el hábito de fumar, si bien algunos fumadores combinaron la terapia de reemplazo con el tabaco (1). El bupropión, en 1997 fue el primer fármaco no nicotínico aprobado por la FDA (2). Se trata de un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y dopamina que se utiliza en el tratamiento de la depresión mayor. Su utilidad en la terapia de deshabituación radicaría en el aumento de los niveles de dopamina, que estarían implicados en las vías de recompensa asociadas con la nicotina, además de mediante un antagonismo de los receptores nicotínicos (3). Un metaanálisis publicado en la base de datos Cochrane mostró que las tasas de abstinencia al tabaco al utilizar bupropión se doblaron respecto al placebo, de forma similar a la terapia de reemplazo con nicotina (4). En 2006 se aprobó el uso de vareniclina, un agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos de subtipo $\alpha 4\beta 2$, como ayuda para dejar de fumar (5, 6). Un mecanismo de acción similar tiene la citisina (también llamada citisiniclina), comercializada en Europa, pero no en Estados

Unidos. La citisina es un alcaloide natural que actúa como agonista parcial de los receptores nicotínicos de subtipo $\alpha 4\beta 2$, compitiendo con la nicotina por la unión a estos receptores. Se cree que estos son fundamentales en las vías de recompensa y que facilitan la adicción. La vida media de este fármaco es de 4,8 horas (7). Los agonistas parciales de los receptores nicotínicos pueden ejercer su efecto mediante la combinación de sus efectos agonistas y antagonistas. Por una parte, mantendrían niveles moderados de dopamina que contrarrestarían los síntomas de la abstinencia (efecto agonista) y por otra parte reducirían la satisfacción asociada al consumo del tabaco (efecto antagonista) (8). La eficacia de estas terapias es limitada, debido en parte a un problema habitual común a todas ellas, que es la falta de adherencia al tratamiento (alrededor del 60% de los pacientes) (9).

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico (ORCA-2, NCT04576949) sobre el uso de citisina en fumadores que tenían intención de dejar de fumar (10). Es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 810 pacientes que fumaban diariamente. El objetivo del estudio fue encontrar un régimen de dosificación y duración del tratamiento mejores que el tradicional, que implica la administración frecuente (hasta seis comprimidos diarios administrados cada dos horas al inicio del tratamiento) (6), para ayudar a aumentar la adherencia al tratamiento de los pacientes. En el estudio se administró a un grupo de pacientes citisina 3 mg, tres veces al día durante 12 semanas, otro grupo recibió citisina 3 mg, tres veces al día durante 6 semanas, seguido de placebo tres veces al día durante otras 6 semanas y por último un tercer grupo de pacientes recibió placebo tres veces al día durante 12 semanas (10). Tanto los grupos que recibieron citisina 6 semanas como los que la recibieron 12 semanas consiguieron resultados positivos, con un mayor efecto en el grupo que la recibió durante 12 semanas. Lamentablemente el ensayo no incluyó un grupo tratado con vareclidina, lo que habría permitido comparar la eficacia de ambos tratamientos. Un total de 16 pacientes abandonaron el estudio debido a reacciones adversas pero, en general, los efectos adversos que se comunicaron fueron leves, e incluyeron sueños anormales e insomnio en menos del 10% de los pacientes en cada grupo. Así pues, encontrar nuevos regímenes de dosificación podría suponer una mejor opción terapéutica para la dependencia tabáquica y ayudar a los pacientes que quieren dejar de fumar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apollonio D, Glantz SA. Tobacco Industry Research on Nicotine Replacement Therapy: "If Anyone Is Going to Take Away Our Business It Should Be Us". *Am J Public Health*. 2017;107(10):1636-1642.
2. Wilkes S. Bupropion. *Drugs Today (Barc)*. 2006 Oct;42(10):671-81.
3. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01156>. Recuperado en 2023.
4. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD009329.
5. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01273>. Recuperado en 2023.
6. Foulds J, Allen SI, Yingst J. Cytisinicline to Speed Smoking Cessation in the United States. *JAMA*, 2023; 330 (2): 129-130.
7. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09028>. Recuperado en 2023.
8. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, Theodoulou A, Hajizadeh A, Hartman L, Lindson N. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD006103.
9. Karadoğan D, Önal Ö, Şahin DS, Kanbay Y, Alp S, Şahin Ü. Treatment adherence and short-term outcomes of smoking cessation outpatient clinic patients. *Tob Induc Dis*, 2018;16:38.
10. Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, Blumenstein B, Clarke A, Cain D, Jacobs C. Cytisinicline for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2023;330(2):152-160.