

# La citisina sería una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de cesación tabáquica

Cytisine could be an effective and safe alternative for smoking cessation treatment

## Comentado de:

Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, et al. *JAMA*. 2023;330(2):152–160. doi:10.1001/jama.2023.10042 PMID: 37432430<sup>1</sup>

## Objetivo

Evaluar la eficacia y tolerabilidad de la citisiniclina (citisina) para dejar de fumar cuando es administrada en un nuevo régimen terapéutico de seis o 12 semanas para la cesación tabáquica.

## Diseño y lugar

Ensayo clínico aleatorizado de tres ramas, doble ciego, controlado con placebo (denominado ORCA-2), realizado en 17 centros de los EE.UU. principalmente en el sureste del país, entre octubre de 2020 y diciembre de 2021.

## Pacientes

Fue incluida población mayor de 18 años con un consumo mayor a 10 cigarrillos al día y/o mayor a 10 ppm de monóxido de carbono (CO) medido en el aire espirado, con intención de dejar de fumar y listos para establecer un día para la cesación.

Fueron excluidos los pacientes con consumo de tabaco de otro tipo, cigarrillos electrónicos, marihuana, medicación para dejar de fumar, con diagnóstico de enfermedad psiquiátrica, insuficiencia hepática o renal, enfermedad cardiovascular reciente, y/o dosaje de drogas ilícitas positivo en orina.

## Intervención

Los participantes fueron aleatorizados en relación 1:1:1 a una de tres ramas:

1. Intervención 1: citisina 3 mg tres veces al día durante 12 semanas
2. Intervención 2: citisina 3 mg tres veces al día durante seis semanas y luego placebo durante las seis semanas restantes
3. Control: placebo 3 veces por día durante 12 semanas

Todos los participantes recibieron apoyo conductual.

## Medición de resultados

El resultado principal fue la abstinencia tabáquica, verificada por pruebas bioquímicas durante las últimas cuatro semanas de tratamiento. Como desenlace secundario, la misma variable medida desde la finalización del tratamiento hasta la semana 24.

El seguimiento fue realizado en forma semanal por 12 semanas y luego en las semanas 16, 20 y 24, mediante métodos de autoreporte y medición de CO en el aire espirado (<10 ppm para ser considerado abstinencia).

## Resultados

Fueron aleatorizados 810 pacientes: 270 en la rama citisina durante 12 semanas, 269 en la rama citisina durante 6 semanas y 271 en la rama placebo (edad media, 52,5 años; 54,6 % mujeres; media de consumo de 19,4 cigarrillos diarios). Del total, 618 (76,3 %) completaron el ensayo.

Para el esquema de seis semanas de citisina frente a placebo, las tasas de abstinencia continua fueron de 8,9 y 2,6 % durante las semanas 3 a 24; mientras que para el curso de 12 semanas de citisina, estas fueron 21,1 y 4,8 % durante el mismo horizonte temporal (ver Tabla 1).

Los efectos colaterales observados fueron náuseas, sueños anormales e insomnio en menos del 10 % de los participantes de cada grupo. Un total de 16 (2,9 %) participantes suspendieron la citisina debido a un evento adverso. No hubo eventos adversos graves relacionados con las intervenciones.

## Conclusiones

Los programas de tratamiento con citisina durante seis y 12 semanas frente a placebo, con apoyo conductual, demostraron eficacia para dejar de fumar y una excelente tolerabilidad, ofreciendo nuevas opciones de tratamiento de la dependencia de la nicotina.

**Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores:** Estudio financiado por Achieve Life Sciences. Los autores recibieron honorarios o eran empleados de Achieve Life Sciences al momento de realizar el estudio.

**Tabla 1.** Comparación de la tasa de abstinencia entre los dos esquemas de tratamiento (diferente duración) con citisina 3 mg tres veces al día frente al placebo. Nota: IC: intervalo de confianza

Tasa de abstinencia desde la finalización hasta la semana 24	Odds Ratio (IC 95 %)	p-valor
Placebo (referencia)	1	NA
Cistina (6 semanas)	3,7 (1,5 a 10,2)	0,002
Cistina (12 semanas)	5,3 (2,8 a 11,1)	<0,001

## Comentario

Según datos oficiales el impacto del consumo de tabaco en la República Argentina es de 45.000 muertes anuales (14 % de todas las muertes), y constituye una de las principales causas de pérdida de productividad por enfermedad, discapacidad y muerte prematura<sup>2,3</sup>. Dejar de fumar se asocia con claros beneficios para la salud. El tratamiento farmacológico con distintos



medicamentos, incluidos el reemplazo de nicotina, la vareniclina y el bupropión, han demostrado eficacia como ayuda para dejar de fumar<sup>4</sup>.

La citisiniclina (citisina) es un alcaloide de origen vegetal que se ha utilizado durante décadas para dejar de fumar en Europa central y oriental, no aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU. Su mecanismo de acción es similar a la vareniclina. Logra su efecto al unirse en forma selectiva a los receptores nicotínicos de acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$  y, siendo agonista parcial, logra controlar los síntomas de abstinencia de nicotina en las personas que intentan dejar de fumar. El esquema recomendado por el fabricante consiste en una tableta de 1,5 mg administrada por vía oral seis veces al día al principio del tratamiento, para luego reducir la dosis en forma gradual hasta completar 25 días en total.

Un metaanálisis reciente comunicó que la esta droga fue más efectiva que el placebo (riesgo relativo [RR] 1,30; intervalo de confianza [IC] del 95 % 1,15 a 1,47) y que la terapia de reemplazo de nicotina (RR 1,43; IC 95 % 1,13 a 1,80). Si bien podría ser inferior a la vareniclina (RR 0,83; IC 95 % 0,66 a 1,05), presentaría menos efectos secundarios (náuseas, insomnio, sueños anormales)<sup>5</sup>. Sin embargo, estudios recientes indican que la citisina podría administrarse tres veces por día, lo que permitiría simplificar su posología y facilitar la adherencia a cursos de tratamiento más prolongados, en consistencia con los esquemas terapéuticos de otras drogas para dejar de fumar que abordan el periodo en el que las recaídas en el consumo de tabaco son más frecuentes.

El ensayo clínico que hemos resumido<sup>1</sup> evaluó la eficacia de la citisina en dos nuevos esquemas de tratamiento, más extensos con respecto al esquema tradicionalmente empleado en Europa y en dosis constantes administradas por vía oral tres veces al día, con resultados prometedores en comparación con el placebo. Una de las limitaciones para su aplicabilidad incluyen la selección de la población, predominantemente de raza blanca, y la exclusión de personas con enfermedades mentales graves, enfermedades cardiovasculares inestables, consumo de marihuana u otras drogas ilícitas, e insuficiencia hepática o renal, lo que obliga a reflexionar sobre su potencial extrapolación a poblaciones de diferentes grupos étnicos y/o que presenten esas comorbilidades. Además, los efectos colaterales fueron evaluados en las 24 semanas del seguimiento, lo que no permitiría descartar reacciones adversas poco frecuentes o de largo plazo.

A pesar de que los datos indican que estos nuevos esquemas terapéuticos con citisina podrían sumar alternativas de ayuda farmacológica para las personas que desean dejar de fumar, es importante señalar que este medicamento no está disponible actualmente en la mayoría de los países fuera de Europa. Por otro lado, aún queda pendiente conocer la eficacia y la seguridad de estos nuevos esquemas de indicación de citisina en comparación con otros tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad en Argentina y otros países de Latinoamérica, como el bupropion y la terapia de reemplazo nicotínico.

### Conclusiones de los comentaristas

Si bien este estudio presenta un avance promisorio en las opciones de esquemas terapéuticos para el abandono del tabaquismo, aún faltan más estudios de seguridad y eficacia en diferentes grupos poblacionales y en comparación con otras drogas activas de eficacia comprobada.

**Andrés O Tomasone** [ Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires; GRANTAHÍ Programa de Control de Tabaco, Hospital Italiano de Buenos Aires. andres.tomasone@hospitalitaliano.org.ar ]

**Guillermo R Espinosa** [ Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. guillermo.espinosa@hospitalitaliano.org.ar ]

Tomasone AO, Espinosa GR. La citisina sería una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de cesación tabáquica . Evid Actual Pract Ambul. 2024;27(1):e007011. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v27i2.7111>. Comentario de: Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, et al. Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Jul 11;330(2):152-160. doi: 10.1001/jama.2023.10042. PMID: 37432430; PMCID: PMC10336611.

### Referencias

1. Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, et al. Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(2).
2. Argentina, Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 565/2023; 2023. Available from: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/283303/20230327>.
3. Palacios A, Bardach A, Casarini A, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, et al.. La importancia de aumentar los impuestos al tabaco; 2020. Available from: <https://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/tabaco-argentina-1.pdf>.
4. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, et al. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2018;72(25):30527452–30527452.
5. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2023;5(5):CD006103.