



TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO NUEVOS FÁRMACOS

**Dra. Lourdes Clemente Jiménez
Médico de Familia. CdS La Jota
Profesora Universidad de Zaragoza**



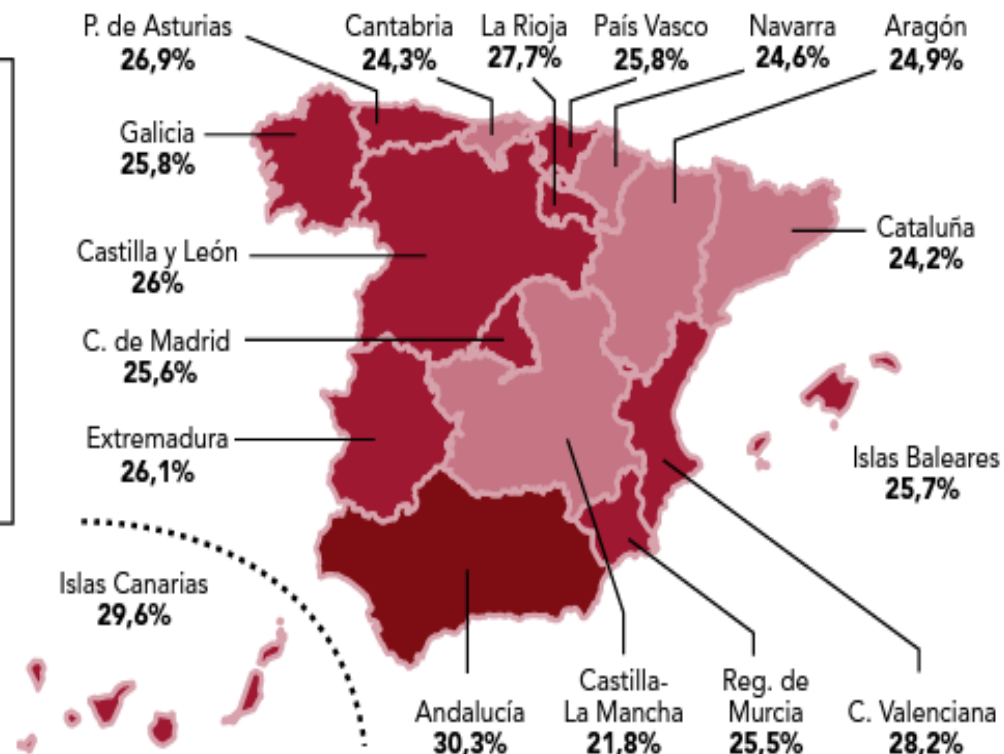
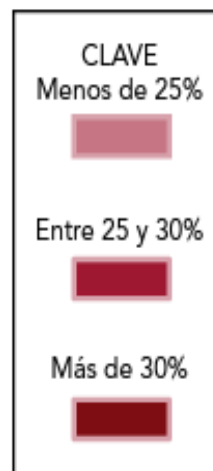
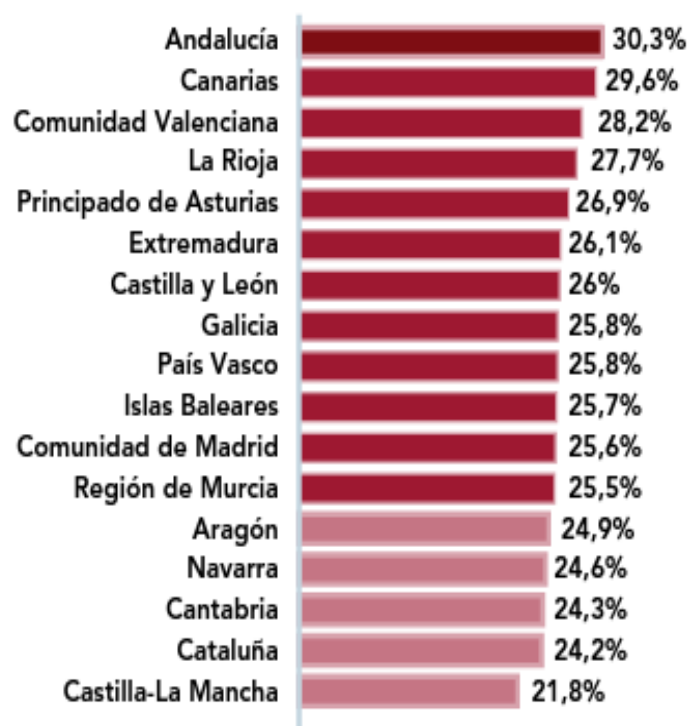
¿Por qué hablamos de tratamiento del tabaquismo en estas jornadas?



**“ EL TABACO CONSTITUYE LA
PRINCIPAL CAUSA PREVENIBLE
DE ENFERMEDAD Y MUERTE
PREMATURA EN LOS PAÍSES
DESARROLLADOS ”**



CARGA DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR ATRIBUIDA AL TABACO POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS



RADIOGRAFÍA DE LA MORTALIDAD POR TABAQUISMO EN ESPAÑA

HOMBRES



Aproximadamente **54.000** personas mueren al año en España por consumo de tabaco

84,5%

15,5%

MUJERES





- 200 personas fallecen en España cada día por el tabaco:
 - 166 varones
 - 44 mujeres

Eduardo Gutiérrez-Abejón, Javier Rejas-Gutiérrez, Paloma Criado-Espejel, Eva P. Campo-Ortega, María T. Breñas-Villalón, Nieves Martín-Sobrino. Impacto del consumo de tabaco sobre la mortalidad en España en el año 2012. Vol. 145. Núm. 06. Septiembre 2015





El encierro



Alta percepción de riesgo



¿Dónde está el riesgo ?



¿Dónde está el riesgo ?



Quince corredores muertos en los encierros de San Fermín desde su inicio en 1922



Esteban Domeño fue el primer corredor muerto de una comada en el encierro, el 13 de julio de 1924. (Imagen: Archivo de Fernando Hualde / SANFERMIN.COM)

Ampliar foto



88 AÑOS DE ENCIERROS

1.500.000 PARTICIPANTES

17.500 /AÑO

PROBABILIDAD DE
MORIR EN UN
ENCIERRO
0.00001



De cada 100.000 participantes
1 persona morirá en el encierro



PROBABILIDAD
DE MORIR
POR FUMAR



La mitad morirá por causa del tabaco



Tratamientos farmacológicos del tabaquismo



Tratamientos Nicotínicos

- Parches
- Chicles
- Comprimidos para chupar
- Spray nasal
- Inhalador bucal
- Spray bucal

Tratamientos No Nicotínicos

- Bupropión
- Vareniclina
- Citisina



Tratamientos farmacológicos del tabaquismo.



Tratamientos Nicotínicos

- Parches
- Chicles
- Comprimidos para chupar
- Spray nasal
- Inhalador bucal
- Spray bucal

Nivel de evidencia A

No financiados por SS.



Tratamientos farmacológicos del tabaquismo.



Tratamientos No Nicotínicos

- **Bupropión**
- **Vareniclina**
- **Citisina**

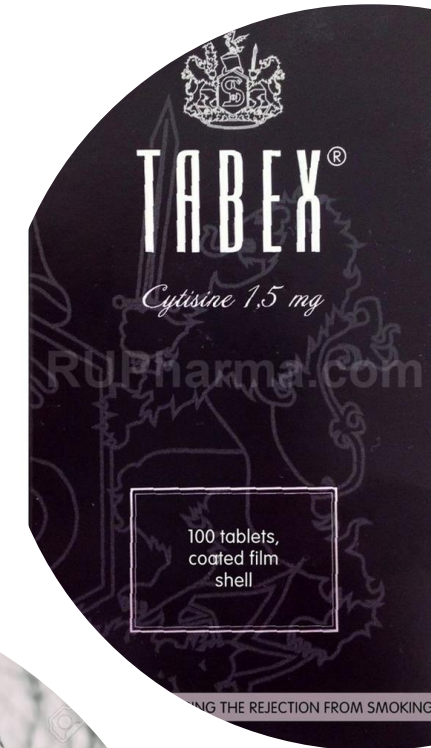
Nivel de evidencia A

Financiados por SS.

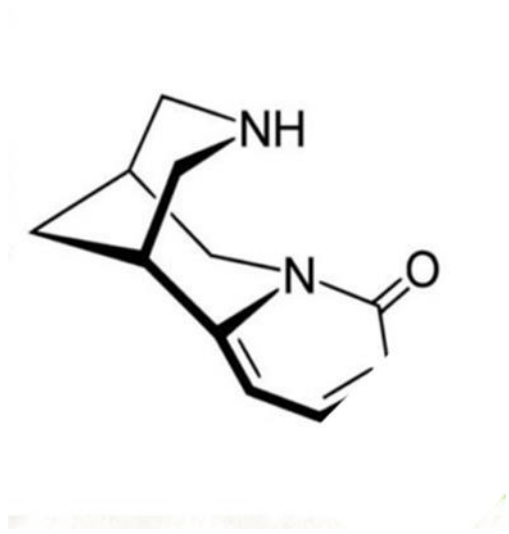


Citisina

- Alcaloide extraído de las semillas una planta “laburum”.
- Comercializado desde 1964 en Bulgaria, como un fármaco sin receta.
- Disponible en 18 países.



Farmacología CITISINA



Similar a la vareniclina:

- Agonista parcial de receptores nicotínicos de la acetilcolina, pero más débil que vareniclina.
- VM más corta (4,8 h vs 17 h).
- Compite con la nicotina por los mismos receptores y gradualmente desplaza la nicotina al tener un enlace más fuerte.
- Perfil de seguridad y efectos adversos muy parecidos a vareniclina.

CITISINA

En el sistema nervioso central:

- Disminuye la plena activación nicotínica del sistema mesolímbico/dopaminérgico.
- Aumenta moderadamente el nivel de dopamina.
- Alivia los síntomas del SAN.



• En el sistema nervioso periférico provoca:

- Estimulación refleja de la respiración.
- La secreción de catecolaminas.
- Aumenta levemente la presión arterial.
- Previene los síntomas periféricos del SAN.



CITISINA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene **1,5 mg** de citisina.
(100 cp., suficiente para un ciclo de tratamiento completo)

Posología y forma de administración.

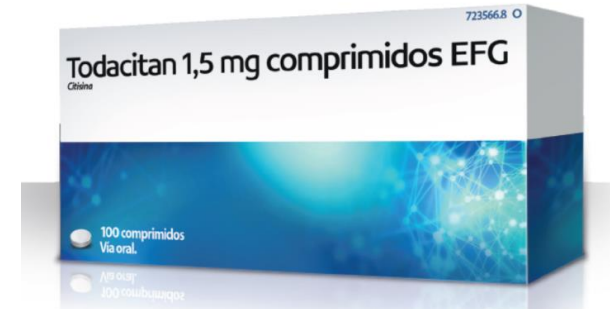
La duración del tratamiento es de **25 días**.

Pauta:

- Del 1.º al 3.º día 1 cp. cada 2 horas, máximo 6 cp.
- Del 4.º al 12.º día 1 cp. cada 2,5 horas, máximo 5 cp.
- Del 13.º al 16.º día 1 cp. cada 3 horas, máximo 4 cp.
- Del 17.º al 20.º día 1 cp. cada 5 horas, máximo 3 cp.
- Del 21.º al 25.º día 1-2 cp. al día, hasta 2 cp.

Pauta posológica

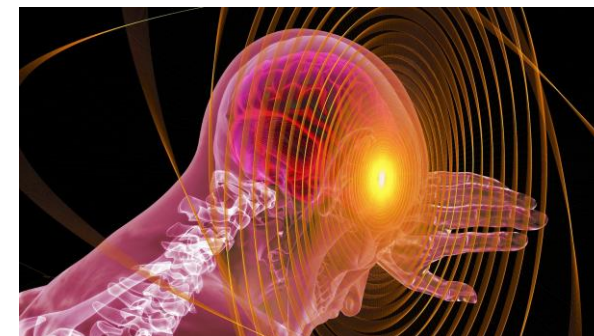
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|
| 1. Primera semana | 6 comprimidos | 6 comprimidos | 6 comprimidos | 5 comprimidos | 5 comprimidos | 5 comprimidos | 5 comprimidos |
| 2. Segunda semana | 5 comprimidos | 5 comprimidos | 5 comprimidos | 5 comprimidos | 5 comprimidos | 4 comprimidos | 4 comprimidos |
| 3. Tercera semana | 4 comprimidos | 4 comprimidos | 3 comprimidos | 3 comprimidos | 3 comprimidos | 3 comprimidos | 1.2 comprimidos |
| 4. Cuarta semana | 1.2 comprimidos | 1.2 comprimidos | 1.2 comprimidos | 1.2 comprimidos | | | |



Citisina

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a citisina o sus excipientes.
- Angina inestable.
- Antecedentes de infarto de miocardio reciente.
- Arritmias sintomáticas.
- Antecedente reciente de accidente cerebrovascular.
- Embarazo y lactancia.



Citisina

Cytisine for smoking cessation in patients with tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial



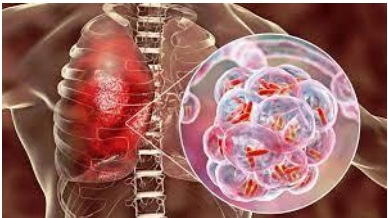
*Omara Dogar, Ada Keding, Rhian Gabe, Anna-Marie Marshall, Rumana Huque, Deepa Barua, Razia Fatima, Amina Khan, Raana Zahid, Sonia Mansoor, Daniel Kotz, Melanie Boeckmann, Helen Elsey, Eva Kralikova, Steve Parrott, Jinshuo Li, Anne Readshaw, Aziz Sheikh, Kamran Siddiqi, on behalf of the TB and Tobacco Consortium**



Interacciones

- Fármacos **antituberculosos**.
- **Anticonceptivos** hormonales:

Actualmente **se desconoce** si Citisina puede reducir la eficacia de los ACO y, por tanto, las mujeres que los usan deben añadir un segundo método de barrera.



Citisina

Reacciones adversas:

- El abandono de citisina por Reacciones Adversas fue de 6-15,5% similar al placebo.
- Fueron de leves a moderadas.
- Afectaron principalmente al tracto gastrointestinal.
- La mayoría de las RA se produjeron al principio del tratamiento y desaparecieron durante el tto.
- Estos síntomas también podrían ser consecuencia del SAN más que del uso de citisina.



Is cytisine contraindicated in smoking patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention?

Bogumił Ramotowski, Andrzej Budaj

Department of Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warszawa, Poland



2021

Citisina y seguridad cardiovascular

- 117 Pacientes fumadores intervención coronaria percutánea 30 días antes del tratamiento con citisina
- Estudio prospectivo, no randomizado
- Citisina 25 días
- Grupo control: Pacientes que rechazaron tratamiento
- Endpoint primario: diferencias en **efectos adversos** entre los dos grupos

RESULTADOS:

- Los efectos adversos similares en ambos grupos. No hubo efectos adversos graves. Los más frecuentes: náuseas, dolor abdominal, boca seca.

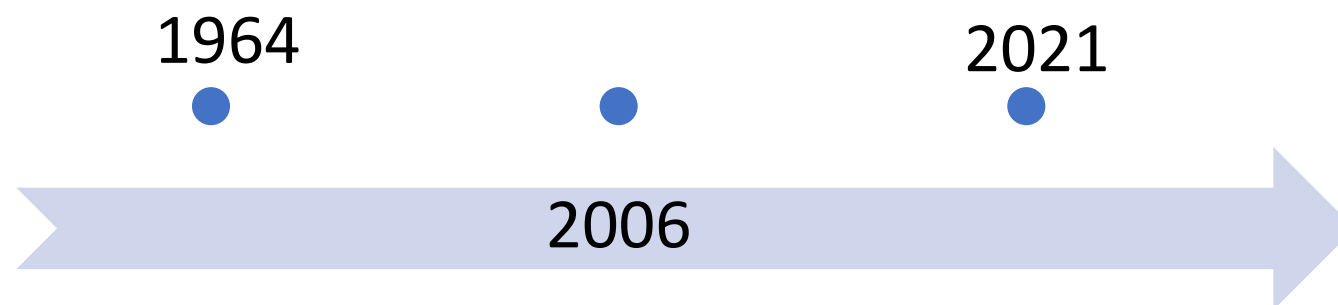
CONCLUSIONES: citisina **no se asocia a un incremento de efectos adversos** en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea

Ramotowski B, Budaj A. Is cytisine contraindicated in smoking patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention? *Kardiol Pol.* 2021;79(7-8):813-819.



Evidencias sobre la Citisina

- Hasta las dos últimas décadas, la experiencia decía que era eficaz, pero había pocos ensayos clínicos de calidad (financiación pública).
- A partir del año 2006 occidente pone el foco en esta medicación como una alternativa de bajo coste, para países en vías de desarrollo.



Eficacia Citisina frente a placebo

Review > Arch Intern Med. 2006 Aug 14-28;166(15):1553-9. doi: 10.1001/archinte.166.15.1553.

2006

Cy Review > Addiction. 2019 Nov;114(11):1951-1969. doi: 10.1111/add.14721. Epub 2019 Jul 19.

ar

Jear

Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation

Piotr Tutka^{1 2 3}, Denis Vinnikov^{4 5}, Ryan J Courtney³, Neal L Benowitz^{6 7}

2019

Affiliations + expand

PMID: 31240783 DOI: 10.1111/add.14721

2011

Review > Thorax. 2013 Nov;68(11):1037-42. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035.

Epub 2013 Feb 12.

Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis

Peter Hajek¹, Hayden McRobbie, Katie Myers

2013

Eficacia Citisina frente a placebo

Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis

Peter Hajek¹, Hayden McRobbie, Katie Myers

2013

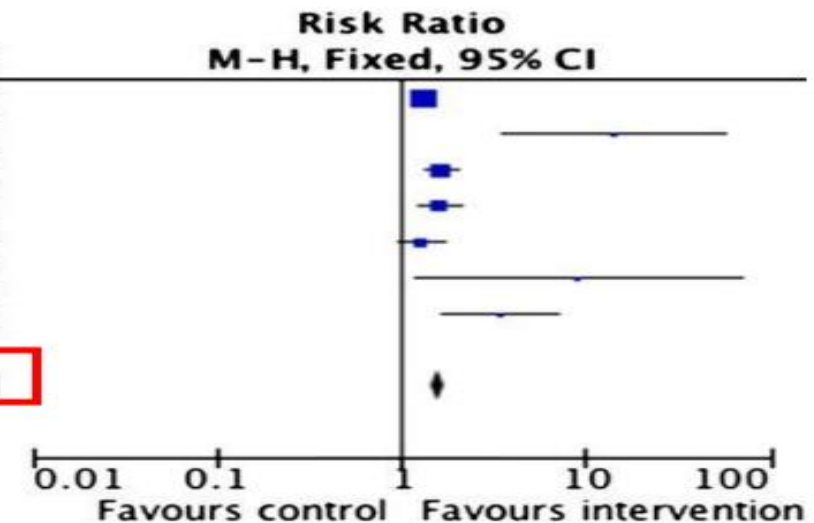
Revisión sistemática con metanálisis de 7 ECA con n= 4.020

- Tasa de abstinencia 59% más alta de citisina frente a placebo. ($p < 0,00001$).
- Número necesario a tratar (NNT) de 6,35.

Abstinence rates at longest follow-up from all studies.

| Study or Subgroup | Intervention | | control | | Weight | Risk Ratio |
|-----------------------|--------------|-------------|---------|-------------|---------------|--------------------------|
| | Events | Total | Events | Total | | M-H, Fixed, 95% CI |
| Marakulin 1984 | 272 | 388 | 123 | 232 | 38.8% | 1.32 [1.15, 1.52] |
| Monova 2004 | 28 | 75 | 2 | 75 | 0.5% | 14.00 [3.46, 56.68] |
| Paun 1968 | 202 | 366 | 80 | 239 | 24.4% | 1.65 [1.35, 2.02] |
| Scharfenberg 1970 | 127 | 607 | 79 | 607 | 19.9% | 1.61 [1.24, 2.08] |
| Schmidt 1974 | 68 | 250 | 57 | 270 | 13.8% | 1.29 [0.95, 1.75] |
| Vinnikov 2008 | 9 | 85 | 1 | 86 | 0.3% | 9.11 [1.18, 70.32] |
| West 2011 | 31 | 370 | 9 | 370 | 2.3% | 3.44 [1.66, 7.13] |
| Total (95% CI) | | 2141 | | 1879 | 100.0% | 1.59 [1.43, 1.75] |

Total events 737 351
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 25.11$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.0003$); $I^2 = 76\%$
Test for overall effect: $Z = 8.95$ ($P < 0.00001$)



Eficacia Citisina frente a placebo

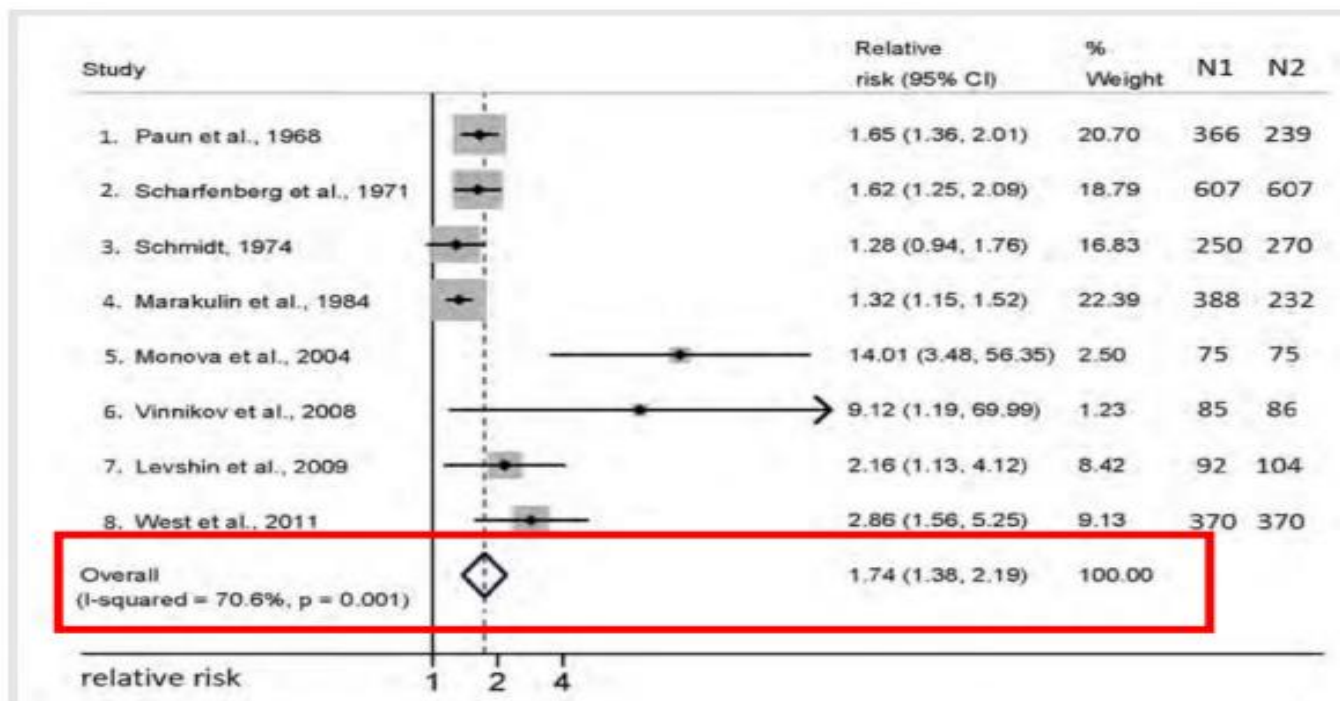
2019

Monograph

Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation

Piotr Tutka, Denis Vinnikov, Ryan J. Courtney, Neal L. Benowitz


First published: 25 June 2019 | <https://doi.org/10.1111/add.14721> | Citations: 23



Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction*. 2019 Nov;114(11):1951-1969



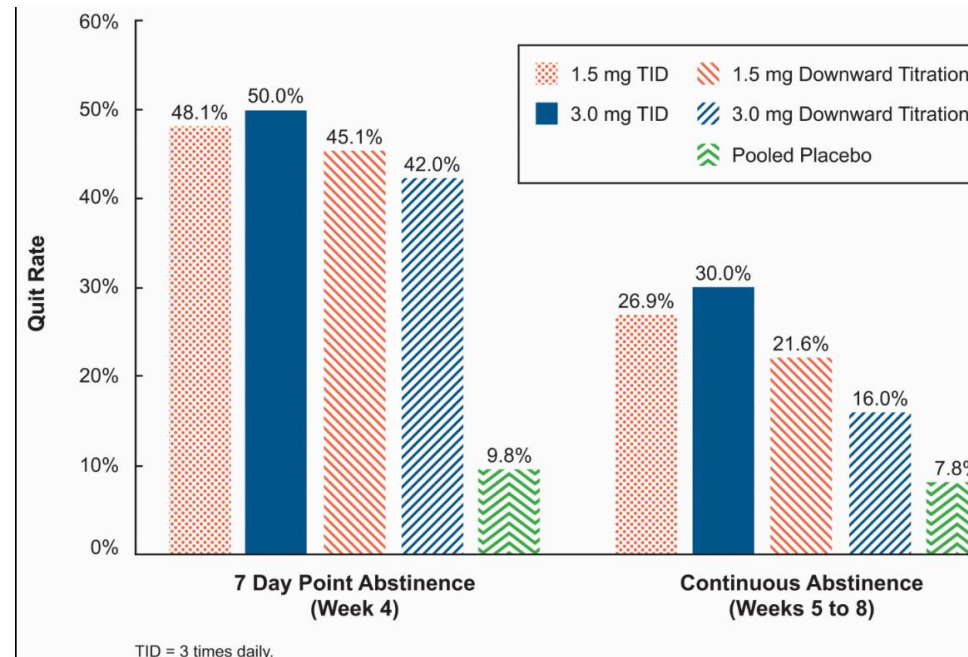
A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial of Cytisinicline in Adult Smokers (The ORCA-1 Trial)

Mitchell Nides, PhD , Nancy A Rigotti, MD, Neal Benowitz, MD, Anthony Clarke, PhD, Cindy Jacobs, PhD, MD

Nicotine & Tobacco Research, Volume 23, Issue 10, October 2021, Pages 1656–1663,
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntab073>

Comparación de 1,5 vs 3 mg de citisina vs placebo y dosis fija vs dosis descendente vs placebo

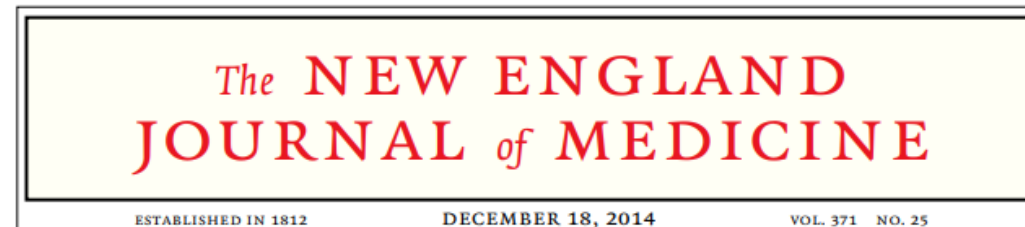
2021



Eficacia Citisina frente a TRN



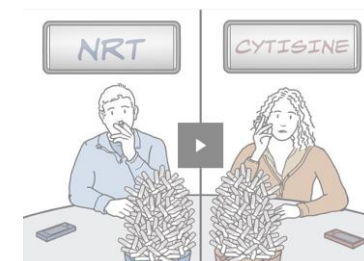
Eficacia Citisina frente a TRN



Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation

Natalie Walker, Ph.D., Colin Howe, Ph.D., Marewa Glover, Ph.D., Hayden McRobbie, M.B., Ch.B., Ph.D., Joanne Barnes, Ph.D., Vili Nosa, Ph.D., Varsha Parag, M.Sc., Bruce Bassett, B.A., and Christopher Bullen, M.B., Ch.B., Ph.D.

- 1 ECA de **no inferioridad** ($n = 1310$) compara citisina 25 días frente a TRN 8 semanas en fumadores diarios adultos.
- Encuentra **tasas de abstinencia autoinformadas más altas con citisina frente a TRN**:
 - Al mes (40% frente a 31%, respectivamente; $p < 0,001$; NNT 11).
 - A los 6 meses (22% versus 15%, respectivamente; $p = 0,002$; NNT 14).



Eficacia Citisina frente Vareniclina EC I

2021



Cochrane Central Register of Controlled Trials

Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: a Randomized Clinical Trial

Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, Shakeshaft A, Talukder S, Macdonald C, Thomas D, Kwan BCH, Walker N, Gartner C, Mattick RP, Paul C, Ferguson SG, Zwar NA, Richmond RL, Doran CM, Boland VC, Hall W, West R, Farrell M
JAMA, 2021, 326(1), 56-64 | added to CENTRAL: 31 July 2021 | 2021 Issue 07

<https://doi.org/10.1001/jama.2021.7621>

Eficacia Citisina frente Vareniclina

2021



QUESTION Is cytisine noninferior to varenicline regarding smoking cessation?

CONCLUSION The clinical trial findings failed to demonstrate noninferiority of cytisine compared with varenicline regarding smoking cessation in adult daily smokers.

POPULATION

742 Women
710 Men



Adult daily smokers
willing to make
a quit attempt

Mean age: 43 years

LOCATIONS

Australia



INTERVENTION

1452 Patients randomized
1108 Patients completed
final follow-up

725

Cytisine

1.5-mg capsules taken
6 times daily initially, then
reduced over 25-day course



727

Varenicline

0.5-mg tablets titrated
to 1 mg twice daily
for 12 weeks



PRIMARY OUTCOME

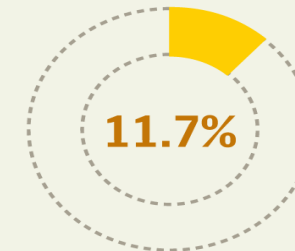
6-month continuous abstinence verified using carbon monoxide
breath test at 7-month follow-up, and noninferiority set at 5%

FINDINGS

6-month biochemically verified
continuous abstinence rate

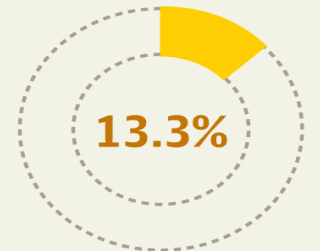
Cytisine

85 of 725 patients



Varenicline

97 of 727 patients



Cytisine was not noninferior to varenicline:
between-group difference, **-1.62%**
(1-sided 97.5% CI, -5.02% to ∞)

© AMA

Eficacia Citisina frente a Vareniclina EC II

2021



- ECA de no inferioridad n=679 (tribu de maoríes de N. Zelanda).
- Compara citisina pauta de 25 días + 2 cp /día hasta el día 84, con vareniclina 84 días.
- Tasa de abstinencia verificada a los 6 meses 12,1% para la citisina frente al 7,9% para la vareniclina [diferencia de riesgo 4,29%, intervalo de confianza (IC) del 95% = -0,22 a 8,79; riesgo relativo 1,55; IC del 95% = 0,97-2,46]. **Demuestra no inferioridad (citisina fue al menos tan efectiva como vareniclina)**
- Los eventos adversos autoinformados fueron significativamente más frecuentes en el grupo de vareniclina

Cytisine Versus Varenicline for Smoking Cessation in a Primary Care Setting: A Randomized Non-inferiority Trial

2023

Tin Oreskovic^{1 2}, Sanja Percac-Lima^{3 4}, Jeffrey M Ashburner^{3 5}, Hrvoje Tiljak^{6 7}, Janez Rifel⁷, Zalika Klemenc Ketiš⁷, Stjepan Oreskovic⁶

Eficacia Citisina frente a Vareniclina EC III

- Ensayo aleatorizado de no inferioridad (n = 377)

- El tratamiento estándar con **citisina de 4 semanas es menos efectivo** que el tratamiento estándar con **vareniclina de 12 semanas**.
- La **adherencia** al plan de tratamiento fue **mayor** y la tasa de eventos **adversos fue menor** entre los participantes asignados al tratamiento con **citisina**.
- Alto coste-efectividad de cistisina.

What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation

Joanna Leaviss, William Sullivan, Shijie Ren, Emma Everson-Hock, Matt Stevenson, John W Stevens, Mark Strong and Anna Cantrell

2014

Costo-efectividad Citisina vs. Vareniclina

Una revisión sistemática con metanálisis. Se incluyeron 23 ECA, n=10610.

21 ensayos de vareniclina con diferentes esquemas de dosificación y 2 ensayos de citisina en dosis estándar.

- Concluye que la **vareniclina y la citisina son intervenciones efectivas** para ayudar a dejar de fumar.
- Citisina produjo menos efectos secundarios.
- Se estima que la **citisina es más costoefectiva** (menos coste por año de vida ganado).

Estudio DESTINA

- PRIMER estudio realizado en España con citisina.
- Estudio observacional de corte transversal, multicéntrico, para evaluar la **satisfacción** del paciente y **tolerabilidad** del tratamiento del tabaquismo con citisina.
- Se evaluaban los pacientes que habían sido tratados con Todacitan los 3 meses anteriores.
- Se incluyeron 105 pacientes.
- N=105.

C.A. Jiménez-Ruiz, J.A.R. Miranda, A.M. Picó et al. Archivos de Bronconeumología 2023

Estudio DESTINA



• CONCLUSIONES:

- La mayoría de los pacientes (77,1%) estuvieron satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento con citisina (Todacitan) al finalizar el tratamiento.
- La mayoría de los pacientes (76%) estaban abstinentes al finalizar el tratamiento.
- Los pacientes presentaron una elevada adherencia durante el tratamiento.
- La mayoría de los pacientes (62,9%) no experimentaron ningún efecto adverso y, entre los que lo experimentan, éstos fueron leves o moderados.
- En general, no hubo diferencias significativas en los resultados en función del sexo, los intentos previos de tratamiento, el grado de dependencia al tabaco o el grado de recompensa.



Seguridad de citisina

- **Baja incidencia de náuseas y vómitos con citisina**

debido a su **baja afinidad por los recetores 5-HT3A** menor que la de vareniclina.

- La activación de los receptores 5-HT3 se asocia con náuseas y vómitos.
 - Vareniclina es un potente y total agonista de los receptores 5-HT3.
 - Citisina es un agonista muy débil de los recetores 5-HT3 .
- **2000 veces menos potencia que vareniclina para activar estos receptores.**

Datos presentados en la 20th Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) Annual Conference Lummis, SCR , Price, KL .Department of Biochemistry, University of Cambridge, United Kingdom

Abstracts

Session 4 | 13:00-14:30 | Friday, 18th September 2020

Cytisine's lower potency at 5-HT3 receptors may explain its lower incidence of nausea and vomiting than varenicline

Sarah Lummis¹, Kerry Price¹, Anthony Clarke²

¹University of Cambridge, UK; ²Achieve Life Sciences, US

Background The 5-HT3 receptor (5-HT3R) is a member of the Cys-loop ligand-gated ion channel family, of which the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) is the prototypic member. These receptors play roles in synaptic transmission in both the central and peripheral nervous systems, with highest levels of 5-HT3R in parts of the brainstem that are involved in the vomiting reflex. The receptors are pentameric assemblies of one, or, more usually, several subunits, which surround a central ion-conducting pore. Five 5-HT3R subunits (A-E) have been identified to date, and whereas the A subunit can form functional homomeric receptors, subunits B to E function only as heteromeric receptors in combination with the A subunit. Varenicline is a synthetic derivative of the naturally-occurring substance cytisine: both drugs are agonists or partial agonists of nAChRs and both are used as smoking cessation agents. Here we assess the potency of cytisine in comparison with varenicline at 5-HT3R using radioligand binding.

Methods Crude cell membranes derived from HEK293 cells transfected with human 5-HT3R subunit cDNA were incubated in HEPES buffer (pH 7.4) containing the 5-HT3R antagonist [³H]GR65630 (0.1 nM) for 1h at 4°C ± cytisine or ± varenicline. Non-specific binding was determined using 1 μM quipazine. Data were analyzed by iterative curve fitting.

Results Displacement of specific [³H]GR65630 binding revealed an IC50 for varenicline and cytisine of 0.25 nM and 0.5 nM respectively. Hence, the radioligand displacement assays revealed that cytisine had an approximate 2000-fold lower affinity for 5-HT3R compared to varenicline.

Conclusions Cytisine can displace specific [³H]GR65630 binding to the 5-HT3R binding site indicating it acts at the same site as varenicline. However, it has a 2000-fold lower potency than varenicline. These findings help to explain why the incidence of nausea and vomiting in subjects treated with cytisine is significantly lower than that reported for varenicline.



Eficacia Citisina

- **Frente a placebo**, una revisión sistemática con metanálisis de 8 ECA con n= 4.020 encuentra una tasa de abstinencia 59% **más alta de Citisina** frente a placebo (p <0,00001). Número necesario para tratar (NNT) de 6,35. ([Hajek P I](#)).
- **Frente a TSN**, un estudio encuentra tasas de abstinencia autoinformadas **más altas con Citisina** 22% frente a TSN 15% ([Walker](#)).
- **Frente a vareniclina**, dos estudios demuestran inferioridad de Citisina y otro no. ([Courtney RJ](#), [Oreskoric](#) y [Walker N](#))
- Una revisión sistemática **del coste efectividad de Citisina frente a Vareniclina** concluye que la Vareniclina y la Citisina son intervenciones efectivas para ayudar a dejar de fumar, Citisina produjo menos efectos secundarios, estimándose que es **más costoefectiva citisina** (menos coste por año de vida ganado) ([Leaviss](#)).

Seguridad de citisina

- Efectos adversos (EA) más frecuentes: Nauseas, insomnio, cefalea.
- En ningún ECA se han reportado EA de gravedad.
 - **EA citisina vs placebo:** Similar a placebo, o ligeramente más que placebo.
 - **EA citisina vs TSN:** Mayor reporte de citisina que TSN.
 - **EA citisina vs Vareniclina:** Menos efectos adversos de citisina, incluso alargando pauta de citisina.

Conclusiones

- Similar a vareniclina.
- Con menor vida media → Posología más engorrosa.
- Parece tratarse de un fármaco seguro y eficaz (a falta de más estudios).
- Se cuestiona la duración del tratamiento.
- Puede ser una alternativa interesante por su bajo coste (198 Euros tto completo).
- Financiado actualmente.

Les animo a que persistan en su trabajo de cambiar los estilos de vida de sus pacientes para que puedan disfrutar de paisajes tan maravillosos como este en nuestros Pirineos.

Muchas gracias

