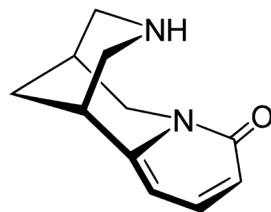


Citisina: el nou fàrmac disponible per a la cessació tabàquica

Què és la citisina?

La citisina és un fàrmac aprovat recentment a Espanya per ajudar a deixar de fumar. Es comercialitza amb el nom de *Todacitan* i té un cost de 198€ (inclou el tractament sencer). Tot i ser nou a Espanya, ja fa més de 50 anys que s'usa per aquesta indicació als països de l'est d'Europa i Àsia¹.

La citisina també es coneix com a bautoxina o soforina i és un alcaloide tòxic que es produeix de manera natural en diversos gèneres vegetals, com ara *Laburnum* i *Cytisus* de la família de les lleguminoses (algunes espècies de ginesta i banús fals).



Imatges: Wikipedia

Com actua la citisina?

La seva estructura molecular té alguna similitud amb la de la nicotina i té efectes farmacològics similars. Igual que la vareniclina, la citisina és un **agonista parcial dels receptors nicotínics d'acetilcolina (nAChR)**¹. Els nAChR $\alpha 4\beta 2$ modulen l'alliberament de dopamina al sistema mesolímbic, cosa que produeix els efectes de recompensa positiva i addicció de la nicotina. És un agonista parcial dels receptors nicotínics colinèrgics del sistema dopaminèrgic mesolímbic i augmenta moderadament el nivell de dopamina al cervell. Alleugereix els símptomes centrals d'abstinència de la nicotina i disminueix els efectes positius addictius.

La citisina té una absorció ràpida gastrointestinal i la concentració plasmàtica màxima és a les 0,92 hores de mitjana, amb un temps mitjà de permanència en plasma de 4,8 hores. Té una mínima metabolització hepàtica i la seva eliminació és renal.

*L'ús de la citisina es remunta a la Segona Guerra Mundial, quan es va interrompre el subministrament de tabac als Balcans i la gent va començar a fumar les fulles d'una planta endèmica, la *Cytisus laburnum*, que conté citisina, un anàleg de la nicotina. El fet que la citisina satisfés els fumadors va conduir al desenvolupament dels comprimits de citisina com a tractament per deixar de fumar. Aquests van començar a fabricar-se a Bulgària l'any 1964 amb el nom de "Tabex" i van passar a comercialitzar-se a diversos països de l'Europa de l'Est².*

Quins són els possibles efectes secundaris de la citisina?

La major part dels efectes adversos es produeixen al principi del tractament i després desapareixen. Alguns d'aquests símptomes també poden ser conseqüència de deixar de fumar, més que no pas els derivats del tractament amb citisina.

Els efectes adversos de la presa de citisina són, generalment, gastrointestinals i d'intensitat lleu-moderada, per exemple: nàusees, vòmits, dolor abdominal, cremor d'estómac, diarrea o restrenyiment. Altres efectes secundaris descrits a la fitxa tècnica són: canvis en la gana (normalment incrementant-la), augment del pes, marejos, irritabilitat, canvis d'humor, ansietat, hipertensió, sequedat de boca, erupció cutània, esgotament, trastorns del son (insomni, somnolència, malsons), mal de cap, augment de la freqüència cardíaca, alteració del gust i dolor muscular.

Contraindicacions

La citisina està contraindicada en casos de:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a qualsevol dels excipients
- Angina inestable
- Antecedents d'infart de miocardi recent
- Arrítmies amb rellevància clínica
- Antecedent recent d'accident cerebrovascular
- Embaràs i lactància.

No està recomanat el seu ús per manca de dades en:

- Poblacions especials (insuficiència renal i hepàtica)
- Població major de 65 anys
- Població pediàtrica, menors de 18 anys

Per a més detalls sobre possibles interaccions i altres contraindicacions, podeu consultar la fitxa tècnica del *Todacitan*.

Com s'ha de prendre?

El tractament amb citisina dura 25 dies i cal que la persona deixi de fumar al cinquè dia de tractament com a molt tard (no fer-ho podria agreujar les reaccions adverses). El tractament farmacològic amb citisina és, en l'actualitat, el més curt que hi ha per deixar de fumar¹.

Aquest medicament es presenta en envasos de 100 comprimits d'1,5mg, de manera que amb un envàs n'hi ha prou per fer el tractament complet.

La posologia recomanada s'indica a la taula següent:

Dia de tractament	Dosi recomanada	Dosi màxima diària
Del 1r al 3r dia	1 comprimit cada 2 hores	6 comprimits
Del 4rt al 12è dia	1 comprimit cada 2,5 hores	5 comprimits
Del 13è al 16è dia	1 comprimit cada 3 hores	4 comprimits
Del 17è al 20è dia	1 comprimit cada 5 hores	3 comprimits
Del 21è al 25è	1-2 comprimits al dia	Fins a 2 comprimits

Eficàcia de la citisina

Les dues metaanàlisis que hi ha publicades fins ara, confirmen que la citisina és un medicament eficaç per aconseguir deixar de fumar quan es compara amb placebo i també resulta ser més eficaç que el tractament amb TSN^{1,2}.

La citisina en tractament durant 25 dies s'ha mostrat 3,29 cops més eficaç que el placebo als 6 mesos² i 3,4 cops més eficaç que el placebo als 12 mesos³. En comparació amb la TSN, la citisina s'ha mostrat més eficaç a les 8 setmanes, 1 mes, 2 mesos i 6 mesos, tot i mostrar més efectes adversos³. Finalment, en comparació amb el tractament amb vareniclina, la vareniclina es va mostrar lleugerament més eficaç que la citisina als 3 i 6 mesos, tot i que amb més efectes adversos⁴. En un estudi on es donava citisina durant els 25 dies de tractament afegint 2 mesos de manteniment, a fi d'igualar el temps de presa de vareniclina, l'eficàcia va ser similar als 6 mesos⁵.

La taula següent resumeix els estudis més rellevants que s'han dut a terme els últims 20 anys, comparant la citisina amb placebo o amb altres tractaments per deixar de fumar.

Intervenció	Estudi	Tipus	n	Resultats	Comentari
Citisisina	Zatonski et al. (2006) ⁶	noRCT	436	27,5% d'abstinència a les 12 setmanes (13,8% al cap d'un any).	
Citisisina vs Placebo	Vinnikov et al. (2008) ⁷	RCT	171	10,6% d'abstinència a les 26 setmanes, comparat amb 1,2% del grup control; RR=8,76 (IC95%) = 1,13–67,61	
	West et al. (2011) ⁸	RCT	740	L'abstinència als 12 mesos (verificada amb CO) va ser 8,4% amb citisisina i 2,4% amb placebo (diferència de risc = 6,0; IC95% = 1,66–7,13; p=0,001).	
Citisisina vs TSN	Walker et al. (2014) ³	RCT	1.310	La citisisina va resultar més eficaç que la TSN en tots els seguiments: 1 setmana (60 versus 46%, p<0,001), 2 mesos (31 versus 22%, p<0,001) i 6 mesos (22 versus 15%, p=0,002). Al cap d'un mes del dia D, l'abstinència reportada era d'un 40% al grup amb citisisina i d'un 31% al grup amb TSN (diferència de risc = 9,3; IC95% = 4,16–4,48). Als 6 mesos la diferència del risc era 6,6 (IC95% = 2,4–10,8).	
	Walker et al. (2021) ⁵	RCT	679	L'abstinència continuada verificada al cap de 6 mesos d'abandonar el tabac va ser de 12,1% (41 of 337) per la citisisina versus 7,9% (27 of 342) per la vareniclina [diferència de risc = 4,29%; IC95% = -0,22-8,79; risc relatiu 1,55; IC95% = 0,97-2,46].	Conclou que la citisisina (12 setmanes) és, almenys, igual d'efectiva que la vareniclina (12 setmanes) però amb menys efectes adversos.
Citisisina vs Vareniclina	Courtney et al. (2021) ⁴	RCT	1.452	L'abstinència continuada verificada al cap de 6 mesos va ser de 11,7% per la citisisina i 13,3% per la vareniclina (diferència de risc = -1,62% [IC 97,5% unilateral, -5,02%-∞]; p=0,03 per no inferioritat). El grup de la citisisina va informar de menys efectes adversos (997 entre 482 participants) comparat amb els de la vareniclina (1.206 entre 510 participants).	Amb aquest estudi no s'ha pogut demostrar la <i>no inferioritat</i> de la citisisina (25 dies) envers la vareniclina (84 dies), és a dir, la vareniclina es mostra lleugerament més efectiva.

RCT (Randomized Controlled Trial): Assaig clínic controlat i aleatoritzat / RR: Risc Relatiu / IC 95%: Intèrval de Confiança del 95% / OR: Odds Ratio / TSN: Teràpia Substitutiva amb Nicotina

Altres estudis sobre la citisina

A banda dels assajos clínics controlats i aleatoritzats (RCT, en les seves sigles en anglès) inclosos a la taula, un altre RCT del 2019⁹ va explorar l'efecte de diferents dosis en la farmacocinètica de la citisina en fumadors sense altres patologies. Els participants van ser assignats aleatòriament per rebre 1,5, 3 o 4,5 mg de citisina (6 participants a cada grup). Els resultats informen que el pic de citisina en sang es produeix 1-2 hores després de la presa i s'elimina sense canvis segons la dosi administrada. L'estudi conclou que la citisina té una farmacocinètica previsible en dosis de fins a 4,5mg i que en aquesta dosi resulta segura, tot i ser tres vegades superior a la presa habitual durant el tractament.

Un altre RCT¹⁰, de 2020, explora l'efectivitat i la seguretat de la citisina versus placebo exclusivament en pacients amb tuberculosi (n=2.472). L'abstinència continuada al cap de 6 mesos va ser de 32,4% en el grup de la citisina i 29,7% en el grup control, amb diferències no estadísticament significatives. Pel que fa als efectes adversos, no hi va haver diferències significatives entre els dos grups. En no haver-hi diferències estadísticament significatives en l'eficàcia, els autors conclouen que la citisina no proporciona cap benefici rellevant per deixar de fumar en pacients amb tuberculosi. Així mateix, la fitxa tècnica d'aquest medicament no recomana el seu ús en pacients amb tuberculosi.

Finalment, en un estudi recent del 2021¹¹ amb 117 pacients amb arteriopatia coronària es va mostrar que, després d'una intervenció coronària percutània, la teràpia amb citisina no s'associava a un increment dels efectes adversos per a aquests pacients.

Referències

- 1 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;114(11):1951-1969. doi:10.1111/ADD.14721
- 2 Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(11):1037-1042.
- 3 Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2353-2362. doi:10.1056/NEJMOA1407764
- 4 Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, et al. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(1):56-64.
- 5 Walker N, Smith B, Barnes J, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2021; 116(10):2847-2858. doi:10.1111/ADD.15489
- 6 Zatonski W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytisine (Tabex) for smoking cessation. *Tob Control*. 2006;15(6):481-484. doi:10.1136/TC.2006.016097
- 7 Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubaeva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers. *J Smok Cessat*. 2008;3(1):57-62.
- 8 West R, Zatonski W, Cedzynska M, et al. Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1193-1200. doi:10.1056/NEJMOA1102035
- 9 Jeong SH, Sheridan J, Bullen C, Newcombe D, Walker N, Tingle M. Ascending single dose pharmacokinetics of cytisine in healthy adult smokers. *Xenobiotica*. 2019;49(11):1332-1337. doi:10.1080/00498254.2018.1557760
- 10 Dogar O, Keding A, Gabe R, et al. Cytisine for smoking cessation in patients with tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(11):e1408-e1417. doi:10.1016/S2214-109X(20)30312-0
- 11 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. doi:10.33963/KPa2021.0025.

Com citar aquest document

Citisina: el nou fàrmac disponible per a la cessació tabàquica. AccionsXarxa #6. Barcelona: Xarxa Catalana d'Hospitals sense Fum, Institut Català d'Oncologia; 2021. Disponible a ACCIONS#6



Centre col·laborador
de l'OMS per al Control del Tabac