Prevención del Tabaquismo

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Editorial

¿Son suficientes 25 días de tratamiento con citisiniclina para dejar de fumar o debemos prolongarlo?

Are 25 days of cytisine treatment sufficient to quit smoking, or should we extend it?

Santos Asensio-Sánchez*

Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL, Alicante, España

Fecha de recepción: 07/04/2025
Fecha de aceptación: 10/07/2025
Fecha de publicación: 05/08/2025

***Correspondence:** Santos Asensio-Sánchez. asensio_san@gva.es

El tabaquismo es la primera causa de mortalidad prevenible en el mundo[1] y su abandono incrementa las expectativas de vida[2]. La mayor parte de los fumadores quiere dejar de fumar, sin embargo, solo entre un 5% y 10 % de los que lo intentan se mantienen abstinentes al año[3]. La principal dificultad viene motivada por el síndrome de abstinencia, con una duración media de 3 a 4 semanas[4,5]. Sin embargo, Huges, et al. describen que la finalización del síndrome de abstinencia en la cuarta semana solo ocurre en un porcentaje pequeño de fumadores y que del 38% al 61% tiene un curso más prolongado[6].

En la actualidad disponemos de fármacos efectivos para el tratamiento del tabaquismo como la terapia de sustitución nicotínica (TSN), bupropión, vareniclina y la citisiniclina, que fue la última en ser comercializada en España en noviembre de 2021[7]. La citisiniclina es un agonista parcial de la acetilcolina que, al incrementar los niveles de dopamina, alivia los síntomas del síndrome de abstinencia. Su pauta farmacológica es de 25 días, se empieza con una dosis de 9 mg/día con una reducción progresiva y se recomienda dejar de fumar antes del quinto día de tratamiento[8].

Aunque no cabe duda de que la citisiniclina es más efectiva para dejar de fumar que el placebo[9,10-13], hay autores[10] que plantean que un esquema de tratamiento con citisiniclina de mayor duración sería más eficaz que el clásico de 25 días basándose en un mejor control del síndrome de abstinencia y posibles recaídas. En este sentido, el objetivo de nuestro artículo es revisar la literatura existente que apoye la posible necesidad de prolongar la duración del tratamiento con citisiniclina.

Hajek P, et al. publicaron en el año 2013[11] un primer metaanálisis en el que citisiniclina en pauta estándar fue más eficaz que placebo para dejar de fumar, con un riesgo relativo (RR) de 1,59 (95% CI 1,43-1,75). Sin embargo, el índice de heterogeneidad fue del 76%, lo que implica que tanto la población escogida como la metodología utilizada no fueron homogéneas. En un segundo metaanálisis, que incluye solo dos de los estudios de mayor calidad, el RR aumentó a 3,29; (95% CI 1,84 a 5,90). Dos metaanálisis recientes del año 2024 –De Santi, et al.[12] y Puljevic, et al.[13]– siguen demostrando que la citisiniclina en pauta estándar es más efectiva que el placebo para dejar de fumar, en donde el RR es de 2,25 (CI 95% 1,42-3,56) y de 2,65 (95% CI 1,50-4,67), respectivamente. De todos modos, la heterogeneidad de los estudios incluidos sigue siendo muy alta.

Sin embargo, otros autores se plantean si pautas más prolongadas de citisiniclina serían más eficaces para dejar de fumar que la de 25 días, basándose en la hipótesis de un mejor control del síndrome de abstinencia. En este sentido Pastorino, et al.[14] incluyen a 869 fumadores y los aleatoriza a dos ramas de tratamiento con citisiniclina: una de 40 días de duración (156 comprimidos de 1,5 mg) y otra de 84 días de duración (274 comprimidos) frente a otra de solo consejo. La tasa de abstinencia continua al año en el grupo de intervención fue del 36,1% vs. el 8,7% en la de solo consejo. El *odds ratio* (OR) fue de 5,9 CI 95% (3,8-9,1). Además, la pauta de 84 días fue más eficaz que la de 40 días, donde el OR fue de 1,4 CI 95% (0,98-2,13). Con estos resultados, puede concluirse que la citisiniclina es más eficaz que la no intervención para dejar de fumar. Este estudio presenta la limitación de no comparar la pauta de tratamiento contra el placebo ni la pauta estándar de 25 días. Rigoti, et al.[10] aleatorizan un grupo de fumadores en tres ramas: placebo, seis semanas de tratamiento (3 mg/3 veces día) y doce semanas de tratamiento (3 mg/3 veces/día). En la semana doce de tratamiento, la tasa de abstinencia continua fue 32,6% vs. 7,0% para las semanas 9 a 12 (OR 6,3 [95%

Prev Tab 2025; 27(2): 7-9
https://doi.org/10.69703/pt.v27i2.1
www.prevenciondeltabaquismo.com

© 2025 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Este es un artículo open access bajo la licencia **CC BY 4.0.** Publicado con index

CI, 3,7-11,6]; P<0,001) y de 21,1% vs. 4,8% de las semanas 9 a 24 (OR 5,3 [95% CI, 2,8-11,1]; P<0,001). Síntomas como náuseas, sueños anormales e insomnio ocurren en menos del 10% en cada grupo de intervención y solo el 2,9% de los participantes tuvo que interrumpir el tratamiento por efectos secundarios. El estudio concluye que ambas pautas de tratamiento (de seis y de doce semanas) son eficaces y con buena tolerabilidad para dejar de fumar. Otro aspecto relevante de la publicación es que se incrementa la probabilidad de abstinencia a lo largo de las seis semanas de tratamiento, hecho que incrementa la posibilidad de dejar de fumar frente al placebo.

En una revisión Cochrane publicada en 2023 por Livenstone-Banks, et al.[15], la eficacia de la citisiniclina frente al placebo para dejar de fumar es aparentemente menor con la pauta estándar de 25 días que con las más prolongadas y, en el metaanálisis publicado por Puljevic, et al. en 2024[13], las pautas extendidas de doce semanas y 80 días de tratamiento fueron más eficaces que las pautas de seis semanas y 40 días, respectivamente, donde el RR fue de 1,29 (CI 95% 1,02-1,63).

La citisiniclina también se ha comparado frente a otros tratamientos farmacológicos para dejar de fumar. Walker, et al. en 2014[16] publicaron un estudio de no inferioridad que incluye a 1.310 fumadores randomizados a una pauta estándar de la citisniclina vs. parches de 21 mg, durante ocho semanas. Al año, en el grupo de la citisiniclina, el 40% presentaba síntomas de abstinencia vs. el 31% del grupo de TSN. La diferencia de riesgos fue de un 9,2 (IC del 95%: 4,2 a 14,5, p<0,001), concluyendo que citisiniclina fue superior a la TSN. Uno de los limitantes del estudio es que no se compara la citisiniclina frente a la TSN combinada.

Tres ensayos clínicos[17-19] analizan vareniclina vs. citisiniclina con resultados discordantes: Walker, et al.[17] publicaron en 2011 un estudio de no inferioridad de citisiniclina vs. vareniclina, evaluando la abstinencia a los seis meses. Comparan la pauta estándar de citisiniclina de 25 días y la prolongan con dos comprimidos de 1,5 mg al día hasta completar doce semanas vs. vareniclina 1 mg/12 horas durante doce semanas. A los seis meses, la tasa de abstinencia continua fue del 12,1% con citisinilina vs. 7,9% con vareniclina. El RR fue de 1,55 95% IC: (0,97-2,46) y los autores concluyen que la citisiniclina es al menos tan eficaz como vareniclina para dejar de fumar. Aunque, estrictamente, lo que demuestran es que una pauta prolongada de citisiniclina es al menos tan eficaz como vareniclina para dejar de fumar y desconocemos qué hubiera pasado con la pauta de solo 25 días.

Las dos siguientes publicaciones[18,19] estudian la citisiniclina pauta estándar de 25 días vs. doce semanas de vareniclina para dejar de fumar. Courtney, et al. 2021[18] en un estudio de no inferioridad abierto y randomizado comparan citisiniclina 25 días vs. vareniclina durante doce semanas. La tasa de abstinencia continua a los seis meses fue del 11,7% en el grupo de citisiniclina y del 13,3% para el grupo de vareniclina, sin ser significativo (diferencia de riesgo −1,62% [1-sided 97,5%CI, −5,02% ∞]; P = 0,03) y concluyen que el tratamiento con citisiniclina de 25 días comparado con el tratamiento de vareniclina de 84 días fracasó en demostrar no inferioridad con respecto a dejar de fumar. Más recientemente, Oreskovic, et al.[19] publicaron en 2023 un estudio de no inferioridad randomizado de citisiniclina en pauta estándar vs. vareniclina doce semanas para dejar de fumar. La tasa de abstinencia a las 24 semanas fue de 32,46% en el grupo de vareniclina y de 23,12% en el grupo de citisiniclina. El OR fue de 0,63 (IC 95%: 0,39 a 0,98) y concluyen que el tratamiento con vareniclina es más efectivo que un tratamiento estándar de 25 días de citisiniclina para dejar de fumar. Por lo tanto, la citisiniclina solo fue igual de eficaz que la vareniclina para dejar de fumar en el trabajo de Walker, et al.[17], que prolonga el tratamiento con citisiniclina hasta las doce semanas y no lo fue utilizando la pauta de 25 días[18,19].

Para concluir, en los trabajos en los que se utilizan pautas prolongadas de tratamiento con citisiniclina se obtienen mejores tasas de abstinencia frente a placebo que con la pauta clásica de 25 días, sin incrementar los efectos secundarios y con una buena adherencia al tratamiento. Por su parte, en los estudios de comparación de citisiniclina con vareniclina no se puede demostrar la no inferioridad de la citisiniclina, excepto en el estudio en el que se utiliza una pauta estándar inicial de 25 días de tratamiento con prolongación posterior a una dosis de un mg cada doce horas durante doce semanas.

La prolongación del tratamiento con citisiniclina de la pauta de 25 días de seis o doce semanas necesitaría nuevas formas de presentación por parte de la industria, valoración de la adherencia a la nueva pauta y valoración del coste/efectividad. De tal forma que necesitamos de manera prioritaria estudios con citisiniclina que comparen, en primer lugar, la pauta estándar de 25 días vs. la pauta prolongada de seis y doce semanas en diferentes dosificaciones, dado que no se disponen en la literatura. De esta forma, se podrían identificar las características de los fumadores que se beneficiarían mejor de cada pauta de tratamiento. Asimismo, también necesitamos estudios que comparen vareniclina vs. citisiniclina, tanto la pauta estándar de 25 días como las prolongadas, no solo para comparar qué tratamiento es más eficaz para la cesación de tabaquismo sino para que nos permita identificar que subtipos de fumadores se beneficiarían mejor de cada tratamiento.

Financiamiento

Esta editorial no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Referencias

1. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019: Monitoring Tobacco Use and Prevention Policies. World Health Organization; 2019.
2. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. N Engl J Med 2013; 368:341-50. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMsa1211128.
3. US Deparment of Health and Human Services. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. Rockville (MD). 2008. Disponible en: http://www.hhs.gov/
4. Benowitz NL. Nicotine addiction. N Engl J Med 2010; 362:2295–303. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra0809890.

5. Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. Arch Gen Psychiatry 1986; 43:289-94. Disponible en: https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800030107013.
6. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. Nicotine Tob Res 2007; 9:315-27. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14622200701188919.
7. Rábade-Castedo C, de Granda-Orive JI, Riesco-Miranda JA, de Higes-Martínez E, Ramos-Pinedo A, Cabrera-César E, et al. Clinical Practice Guideline of Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) on Pharmacological Treatment of Tobacco Dependence 2023. Arch Bronconeumol 2023; 59:651-61. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.07.024.
8. Tutka P. Pharmacologycal reports 2006; 58:77-798. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83407/FT_83407.htm.
9. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. N Engl J Med 2011; 365:1193-200. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102035
10. Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, Blumenstein B, et al. Cytisinicline for smoking cessation a randomized clinical trial. JAMA 2023; 330:152-60. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2023.10042.
11. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. Thorax 2013; 68:1037-42. Disponible en: https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203035.
12. De Santi O, Orellana M, Di Niro CA, Greco V. Evaluation of the effectiveness of cytisine for the treatment of smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. Addiction 2024; 119:649-63. Disponible en: https://doi.org/10.1111/add.16399.
13. Puljevic C, Stjepanovic D, Meciar I, Kang H, Chan G, Morphett K, et al. Systematic review and meta-analyses of cytisine to support tobacco cessation. Addiction 2024; 119:1713-25. Disponible en: https://doi.org/10.1111/add.16592.
14. Pastorino U, Ladisa V, Trussardo S, Sabia F, Rolli L, Valsecchi C, et al. Cytisine therapy improved smoking cessation in the randomized screening and multiple intervention on lung epidemics lung cancer screening trial. J Thorac Oncol 2022; 7:1276-86. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.007.
15. Livenstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, Theodoulou A, Hajizadeh A, Hartman L, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023; 6: CD006103. Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub9.
16. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. N Engl J Med 2014; 371(25):2353-62. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407764.
17. Walker N, Smith B, Barnes J, Verbiest M, Parag V, Pokhrel S, et al. Cytisine versus vareniclina for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. Addiction 2021; 116:2847-58. Disponible en: https://doi.org/10.1111/add.15489.
18. Courtney R, McRobbie H, Tutka P, Weaver N, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of cytisine vs vareniclina on smoking cessation a randomized clinical trial. JAMA 2021; 326:56-64. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2021.7621.
19. Oreskovic T, Percac-Lima S, Ashburner JM, Tiljak H, Rifel J, Ketis ZK, et al. Cytisine versus vareniclina for smoking cessation in a primary care setting: a randomized non-inferiority trial. Nicotine Tob Res 2023; 25: 1547–55. Disponible en: https://doi.org/10.1093/ntr/ntad065.