



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Revisión

Vacunas para la deshabituación tabáquica

P. Garrido^{a,*}, A. Prat^a, I. Crespo^b, A. Valverde^c y E. Salvador^d

^aDepartamento de Salud Pública, Unidad de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^bCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^cAgència de Salut Pública, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

^dCentro de Atención Primaria de Sants, Institut Català de la Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30-10-2012

Aceptado el 20-11-2012

Palabras clave:

Vacunas antinicotínicas

Deshabituación

Tabaquismo

Vacunas terapéuticas

Nicotina

Receptores $\alpha 4\beta 2$

R E S U M E N

El tabaquismo es una adicción que supone uno de los problemas más importantes de salud pública mundial y causa muertes prematuras, enfermedades crónicas y un coste económico considerable. Aun con fármacos eficaces para la deshabituación, las tasas de exfumadores continúan siendo bajas y las recaídas son frecuentes, por lo que la investigación se ha dirigido al desarrollo de nuevos tratamientos, incluidas las vacunas contra la adicción a la nicotina. Los anticuerpos generados se unirían a la nicotina y reducirían la entrada de esta al cerebro. Tres tipos de vacunas terapéuticas (NicVAX, TA-NIC y NIC002) se encuentran en avanzado estado de desarrollo. Las producidas por Chilka Ltd., Universidad de Nebraska, Scripps de San Diego, Pharmaceutica AB y otras se encuentran en fase experimental. Su eficacia se basa en el bloqueo de parte de la nicotina circulante, impidiendo su entrada en el cerebro y su influencia en los mecanismos neurobiológicos de la dependencia y la adicción. Resultados preliminares indican que sujetos con gran cantidad de anticuerpos antinicotínicos muestran altas tasas de deshabituación. Estas vacunas serían compatibles y complementarias con otros tratamientos para dejar de fumar. Estarían especialmente indicadas para fumadores importantes, con múltiples intentos de abandonar el tabaquismo, quienes hayan probado diferentes métodos de deshabituación, los muy motivados para dejar de fumar y los que adoptan actitudes positivas hacia las vacunas. Estos serían los candidatos idóneos para su utilización.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgarrido@ub.edu (P. Garrido).

Vaccines for Smoking Cessation

A B S T R A C T

Keywords:

Anti-nicotine vaccines
Cessation
Smoking
Therapeutic vaccines
Nicotine
 $\alpha 4\beta 2$ receptors

Smoking is an addiction and is one of the most important public health problems worldwide. It is responsible for premature deaths, chronic illness and considerable economic costs. Even with effective drugs for quitting smoking, cessation rates remain low, and many people start smoking again. Therefore, research has been directed at the development of new treatments, including vaccines against nicotine addiction, in which the antibodies generated would bind to nicotine, thereby reducing the amount reaching the brain. Three types of therapeutic vaccines (NicVAX, TA-NIC and NIC002) are in an advanced stage of development. In addition, vaccines produced by Chilka Ltd, University of Nebraska, Scripps of San Diego, Pharmaceutica AB and others are at the experimental stage. The efficacy of these vaccines is based on blocking part of the circulating nicotine, thereby preventing it reaching the brain and influencing the neurobiological mechanisms of dependence and addiction. Preliminary results indicate that subjects with high levels of anti-nicotine antibodies show high rates of cessation. These vaccines would be compatible and complementary with other smoking cessation treatments.

The vaccines would be especially indicated in heavy smokers who have repeatedly tried to stop smoking or who have tried many cessation methods, people heavily motivated to stop smoking, and people with positive attitudes to vaccination. These would be the most suitable candidates for vaccination.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El consumo habitual de tabaco o productos elaborados del tabaco determina una adicción que se define como la dependencia fisiológica y psicológica a esta sustancia, más allá de su control voluntario. El tabaquismo no es sólo un factor de riesgo que conduce a un consumo impulsivo, es una enfermedad que supone uno de los problemas más importantes de salud pública mundial, con un elevado número de muertes prematuras y enfermedades crónicas invalidantes evitables, así como un coste económico considerable^{1,2}. El tabaquismo se relaciona con un 15-18% de todas las muertes, cifra superior a la atribuida a los accidentes de tráfico, el sida, el suicidio, el homicidio o el alcohol.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el mundo hay más de 1.300 millones de fumadores y que cada año más de 5 millones de muertes están relacionadas con el tabaquismo^{3,4}. Los fumadores de consumo continuo pueden morir prematuramente y su esperanza de vida puede verse reducida en unos 10 años. Además de la nicotina, el monóxido de carbono y los alquitranes, el tabaco contiene gran número de sustancias químicas diferentes con efectos fisiopatológicos diversos⁵.

Dejar de fumar tiene como efecto una reducción importante de la mortalidad y la morbilidad. Sin embargo la mayoría de las personas siguen fumando por su adicción a la nicotina. Esta sustancia cumple los criterios para originar adicción: consumo compulsivo, conducta de refuerzo por el consumo, efectos psicoactivos (placer, euforia), recaídas, tolerancia, dependencia y síntomas físicos y psíquicos por la

abstinencia al dejar de fumar⁶. Se admite que la adicción a la nicotina es al menos tan intensa como la de otras drogas, y se mantiene en potencia aunque se deje de fumar.

La nicotina tiene una afinidad especial por los receptores cerebrales y atraviesa la barrera hematoencefálica. Llega al cerebro en unos 7 s y es captada por los receptores nicotínicos de acetilcolina situados en el sistema mesolímbico dopaminérgico del cerebro. El receptor principal es el $\alpha 4\beta 2$ situado en los cuerpos neuronales y axones terminales del área tegmental ventral. Al unirse la nicotina circulante al receptor $\alpha 4\beta 2$, se produce una liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* relacionado con el área de recompensa. Al fumar, la nicotina estimula la liberación de dopamina en áreas del cerebro relacionadas con la percepción gratificante de recompensa y satisfacción. En el hígado se metaboliza en varios componentes; el principal es la cotinina (el 80% de la nicotina pasa a cotinina). Un 5% de nicotina se elimina por la orina sin metabolizar. La evidencia científica de los beneficios asociados a la deshabituación ha incrementado el interés por la investigación en este campo de la salud pública⁷.

A nivel asistencial se utilizan estrategias para conseguir deshabituación al fumador y convertirlo en exfumador mediante diferentes intervenciones simples o combinadas, así como con el uso de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, según el grado de dependencia y la motivación del fumador, para abandonar la adicción. Los tratamientos farmacológicos disponibles incluyen la terapia sustitutiva con nicotina (TSN) y el bupropión. Recientemente se ha aprobado la vareniclina, que ha mostrado gran eficacia en el control del deseo

de fumar (*craving*) durante la deshabituación. Se trata de un agonista parcial del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$. Bloquea físicamente la unión de la nicotina, con efecto suficiente para aliviar los síntomas de ansiedad y abstinencia (actividad agonista) y simultáneamente produce efecto de recompensa (actividad antagonista)⁸⁻¹².

La vareniclina reduce significativamente el efecto refuerzo del tabaco, el deseo de fumar y los síntomas de abstinencia al dejar de fumar.

Nuevos tratamientos para la deshabituación tabáquica. Vacunas antinicotínicas

Aun disponiendo de fármacos eficaces para ayudar a dejar de fumar, en general, las tasas de abandono del tabaco a los 6 meses y al año continúan siendo bajas. Las tasas de recaídas en exfumadores recientes o antiguos son frecuentes, sobre todo en los meses siguientes al abandono total del tabaco. Aunque las leyes antitabaco y el encarecimiento de sus precios han ayudado, no se consigue disminuir el consumo ni reducir el inicio de los individuos, sobre todo los jóvenes, en el hábito de fumar.

La adicción al tabaco es uno de los mayores problemas de salud en el mundo; la investigación se ha dirigido al desarrollo de nuevos tratamientos, como las vacunas contra la adicción a la nicotina, capaces de producir anticuerpos bloqueadores de los efectos de la nicotina en el cerebro¹³⁻¹⁵.

En general, las vacunas contra la nicotina podrían tener un importante éxito en un futuro inmediato, ya que se podría fabricarlas a un coste relativamente bajo, la población total de fumadores en todo el mundo es muy elevada y la motivación para dejar de fumar es relativamente fuerte. El bajo coste de una vacuna contra la nicotina también facilitaría su distribución generalizada a grandes grupos de población de países desarrollados y en desarrollo.

El enfoque inmunológico para el tratamiento del tabaquismo tiene varias ventajas fundamentales: la inmunización parece ser segura debido a su baja reactividad cruzada con otros compuestos, sólo requiere una reducida serie de dosis de vacuna para producir inmunidad de varios meses de duración, la ausencia de efectos secundarios importantes, que junto con las dosis mínimas inmunizantes se asociarían a un mejor cumplimiento terapéutico, y su mecanismo de acción único la haría muy adecuada para la combinación con otros fármacos¹⁶.

Los objetivos de una vacuna para dejar de fumar serían:

- Ayudar a controlar los síntomas de abstinencia los primeros días tras abandonar el consumo de tabaco.
- Prevenir las recaídas de los exfumadores recientes.
- Combinar fármacos con la vacuna para llegar a una deshabituación definitiva.
- Prevenir la adicción en grupos de riesgo.

Varias compañías farmacéuticas han mostrado su interés y han desarrollado vacunas antinicotínicas que se hallan en diferentes estadios de desarrollo¹⁷. Tres de ellas ya han superado las fases I y II de los ensayos clínicos. Su formulación y

la producción de anticuerpos varía entre ellas, pero la farmacocinética, el mecanismo de acción, el comportamiento y los efectos en los animales y el género humano son similares^{13,18-20}.

Los anticuerpos generados por este tipo de vacunas se unen a la nicotina y reducen la tasa de entrada de esta al cerebro, con lo que se inhiben sus efectos en el organismo. Como la unión anticuerpo-nicotina es muy grande, no puede atravesar la barrera hematoencefálica, lo que impide su entrada al cerebro^{21,22}. Con ello, son posibles la reducción del consumo de tabaco, un menor riesgo de recaídas y hasta la desaparición de la dependencia.

La molécula de nicotina es demasiado pequeña (167 kDa) para obtener respuesta inmunitaria, es decir, no es inmunógena, y los fumadores no generan anticuerpos. Por este motivo, la nicotina se ha de unir a una proteína inmunógena transportadora o a un compuesto relacionado estructuralmente, por lo que se produce una vacuna conjugada. Se han usado varias, entre ellas la toxina de *Vibrio cholerae* subunidad B o la exoproteína A de *Pseudomonas*, y/o adyuvantes como el ácido succínico y otros²³.

Las pautas de vacunación tratan de mantener una cantidad de anticuerpos satisfactoria. En los ensayos clínicos en humanos, las dosis han variado, generalmente de 2 a 6 inyectables en intervalos de 1, 2 o 4 semanas.

Los primeros estudios señalan que una dosis de vacuna reduce significativamente la concentración de nicotina en el cerebro de animales de experimentación tratados con ella^{21,22}. La nicotina se une a los anticuerpos, pero parte de estos quedan disponibles para unirse a dosis adicionales de nicotina.

Los efectos adversos más frecuentes han sido irritación y dolor en el lugar de la inyección, malestar general y dolor de cabeza y muscular.

Tipos de vacunas en estudio

Las cantidades de nicotina que pasan a un fumador con cada cigarrillo son mucho menores que las que adquiere un adicto a la heroína o la cocaína. Esto ha determinado que una vacuna antinicotínica sea más fácil de obtener que la de otras sustancias adictivas como la cocaína y que sea una de las primeras candidatas para la investigación en vacunas terapéuticas contra sustancias adictivas²⁴⁻²⁶.

La mayoría de las vacunas contra la nicotina se hallan en avanzado estado de evaluación clínica, pero precisan de su aprobación para utilizarlas como tratamiento en humanos.

Todas las vacunas, excepto una, se componen de una molécula de nicotina unida a una proteína transportadora y un adyuvante y se aplican mediante inyección.

Al unirse la nicotina a los anticuerpos, una proporción importante de la molécula resultante no puede atravesar la barrera hematoencefálica, como se ha señalado; el efecto de recompensa de la nicotina disminuye considerablemente y son menos probables las recaídas de los exfumadores²⁷. Los transportadores utilizados en las vacunas son diferentes según la empresa fabricante. Cytos AG utiliza como transportador una partícula *virus-like*; Nabi Inc. y Celtic Pharma utilizan componentes de toxinas bacterianas, y la vacuna desa-

rollada por la Universidad de Nebraska utiliza como transportador un componente del complemento C5 modificado²⁸.

Los adyuvantes usados en los ensayos clínicos son los clásicos como el hidróxido de aluminio, los fosfatos y otros.

Vacuna NIC002

Desarrollada por Cytos AG Biotechnology (Schlieren, Suiza), también llamada NicQb y NIB002, en asociación con Novartis AG. En 2003 se inició el desarrollo de una vacuna antinicotínica, NIC002, y se planificó un ensayo clínico en fase I para valorar eficacia, inmunogenicidad, seguridad y tolerancia. Se formaron cuatro grupos de 10 voluntarios sanos no fumadores que recibieron diferentes dosis y preparaciones de la vacuna. Todos ellos respondieron con elevados títulos de anticuerpos antinicotínicos y respuesta inmunitaria duradera. La concentración de anticuerpos fue reduciéndose con el transcurso del tiempo. Los efectos adversos en la mitad de los participantes consistieron en elevación térmica, escalofríos y dolor muscular en la zona de aplicación, que desaparecían en 1 día. Cytos concluyó que la vacuna era inmunógena y segura^{13,29}.

Los estudios indican que los títulos de anticuerpos elevados se correlacionaban con mayor tasa de abandono del tabaco.

La evaluación de esta vacuna antinicotínica conjugada continuó con la fase IIb/III de ensayos clínicos, cuyo objetivo es documentar la eficacia y la seguridad prevista para NicQb. En el ensayo clínico en fase II realizado con 341 fumadores, dos tercios recibieron cinco dosis de 100 µg de vacuna conjugada a intervalos mensuales y un tercio, placebo. Todos los que recibieron vacuna desarrollaron anticuerpos específicos, y en el grupo control, ninguno. Los criterios de eficacia fueron de abstinencia estricta de la semana 8 a la 24 y a la 52 después del inicio de la vacunación. La vacuna fue bien tolerada, aunque un 70% de los participantes informaron de reacciones locales y síntomas similares a una gripe que desaparecían a las 24 h.

En mayo y noviembre de 2005 se publicaron los resultados. Se dividió a los participantes en ligeros, medianos y grandes respondedores, según sus concentraciones de anticuerpos. No se observaron diferencias en las tasas de abstinencia entre fumadores ligeros y medianos y el grupo placebo, pero sí en el de grandes respondedores, con tasas elevadas de abstinencia a los 6 y 12 meses de seguimiento, del 57 y el 42% respectivamente, y en el grupo placebo, del 31 y el 21%³⁰. Se presentaron efectos adversos locales y seudogripales en el 69,4% de los sujetos.

En el siguiente estudio realizado en voluntarios sanos, se modificó la dosis de vacuna conjugada elevándola a 300 µg, y se obtuvieron tasas de anticuerpos 4 veces mayores que las alcanzadas en la fase II inicial con dosis de 100 µg.

La compañía Cytos informó asimismo de un estudio con vacuna conjugada a dosis de 100 µg administrada cinco veces por semana, cinco veces en 2 semanas o cinco veces al mes. Los títulos de anticuerpos obtenidos a las 5 semanas mostraron los valores más elevados para la pauta de inmunización de cinco veces por semana, 4 veces mayores que con la pauta mensual. La pauta de 2 semanas mostró bajos títulos de anticuerpos.

El equipo de investigación preparó una nueva formulación de la vacuna conjugada NIC002, encaminada a alcanzar una mayor tolerabilidad y reducir los efectos secundarios observados con las anteriores. La nueva formulación redujo la incidencia de fiebre de un 40% a casi cero y la de síntomas seudogripales del 70 al 10%^{14,31-33}.

Vacuna TA-NIC

Immunologic Pharmaceutical Company desarrolló un proyecto para obtener una vacuna antinicotínica en 1997. Cantab Pharmaceuticals PCL adquirió este programa de Immunologic en 1999, y en 2001 se unió al grupo Xenova. Posteriormente Celtic Pharma Holdings LP se unió con Xenova en 2005. En 2007 anunció la investigación con un nuevo fármaco, la vacuna conjugada antinicotínica denominada TA-NIC.

En estudios preliminares en fases I y II, la vacuna había mostrado eficacia, inmunogenicidad y mínimos efectos adversos.

En 2007 la vacuna conjugada recombinante con toxina de *V. cholerae* fue objeto de un nuevo ensayo clínico multicéntrico aleatorizado en fase IIb con dos formulaciones de TA-NIC (100 o 250 µg) para valorar su eficacia y su seguridad y como ayuda para abandonar definitivamente el tabaco. El resultado primario para evaluación fue la tasa de abstinencia a los 6 meses de iniciar la vacunación.

Se inició el estudio cuando más de la mitad de los 520 participantes ya habían recibido siete dosis de vacuna según el protocolo. La tasa de abstinencia fue muy baja. La compañía ha completado el estudio en fase II.

En el ensayo de la vacuna TA-NIC, los sujetos inmunizados con cuatro dosis durante las primeras 8 semanas y después con una dosis de refuerzo a las 32 semanas fueron motivados para dejar de fumar después de las 12 semanas del ensayo. A los 12 meses, la tasa de abstinencia en el grupo de mayor dosis fue considerablemente superior a la del grupo control (el 38 frente al 8%)³⁴⁻³⁶.

Vacuna NicVAX

Es una vacuna conjugada con una exoproteína bacteriana (*Pseudomonas aeruginosa*) y 3'-aminometilnicotina como hapteno, desarrollada por Nabi Biopharmaceuticals/Glaxo SmithKline^{23,37-40}.

En el periodo 2004-2006, Nabi realizó cinco ensayos clínicos en fases I y II con más de 475 fumadores, que demostraron que la vacuna se tolera bien, con una elevada concentración de anticuerpos dependiente de la dosis, y muestra eficacia clínica en la cesación tabáquica. Las tasas de respuesta clínica se relacionaban con la concentración de anticuerpos, tal y como sucedía con otras vacunas antinicotínicas.

En la fase IIb se demostró correlación no sólo entre la concentración de anticuerpos y la cesación tabáquica, sino en la permanencia en abstinencia sin recaídas más de 12 meses. El estudio finalizó en 2007. Se diseñó para establecer la dosis óptima y el régimen de inmunización. Se realizó con 301 fumadores con una media de 24 cigarrillos/día. Un 30% mostró elevados títulos de anticuerpos y se mantenía abstinentes 2 meses después. Al año se obtuvieron tasas de abstinencia

3 veces mayores que las del grupo placebo. Además, los fumadores vacunados que no abandonaron la adicción mostraron una tasa elevada de anticuerpos y habían disminuido en aproximadamente un 50% el consumo de cigarrillos. En el 70% restante de fumadores vacunados, las tasas de abstinencia no fueron mejores que las del grupo placebo, lo que pone de manifiesto que sólo un tercio de los vacunados adquiere títulos de anticuerpos suficientes para bloquear la nicotina circulante.

En 2008 Nabi mejoró las pautas de inmunización administrando 400µg en seis dosis; se alcanzaron cifras de anticuerpos en el 80% de la muestra a las 14 semanas, en comparación con el 50% en las pautas de vacunación de los ensayos anteriores.

La compañía inició un ensayo clínico aleatorizado y controlado en fase III con 1.000 fumadores. El objetivo primario fue la tasa de abstinencia a los 4 meses. El objetivo final fue la tasa de abstinencia a varios intervalos de tiempo y a los 12 meses, además de analizar la seguridad de la vacuna, la inmunogenicidad y su efecto en los síntomas de abstinencia, el consumo de cigarrillos, el placer de fumar y la acción sobre la dependencia^{13,41,42}.

Nabi anunció en julio de 2011 los primeros resultados⁴³, y concluye que no se ha alcanzado el objetivo señalado en su primer *endpoint*, que fuese significativamente mayor en los vacunados que en el grupo placebo.

La compañía ha analizado estos resultados para encontrar una respuesta plausible. Al parecer esta evaluación se realizó varios meses después de que los títulos de anticuerpos contra la nicotina hubiesen caído por debajo de los valores terapéuticos esperados. Nabi está pendiente de obtener los resultados de un segundo ensayo en fase III, pero ha tenido problemas similares de diseño, es decir, la eficacia de la vacuna se evaluó después de que el agente del efecto terapéutico (los elevados títulos de anticuerpos contra la nicotina) hubiese desaparecido.

NicVax ha conseguido una elevada respuesta de anticuerpos, con cifras de hasta 130 mg/ml, y una reactividad cruzada con disminución del principal metabolito de la nicotina (cotinina y nicotina-N-óxido). En los fumadores, estas concentraciones de anticuerpos son muy eficaces para bloquear cantidades suficientes de nicotina que podrían llegar al cerebro al fumar unos cuantos cigarrillos²¹. De hecho, los datos correspondientes a un estudio clínico diseñado con dosis escalonadas para probar la seguridad de la vacuna demostraron que los sujetos con mayores respuestas de anticuerpos dejaron de fumar en proporción significativa, en comparación con aquellos cuyas respuestas de anticuerpos fueron más bajas. Estas observaciones son importantes, ya que no se motivó a los sujetos ni se les preguntó específicamente sobre sus intenciones de abandonar definitivamente la adicción al tabaco⁴⁴⁻⁴⁶.

Desarrollo de otras vacunas antinicotínicas

Chilka Ltd. (Islas Vírgenes Británicas) planificó el inicio de un ensayo clínico combinado en fase I-II en 2011 con una vacuna antinicotínica⁴⁷⁻⁴⁹.

Una vacuna peptídica que vincula la nicotina en forma modificada con el componente del complemento C5a se ha desarrollado en la Universidad de Nebraska y también está pendiente de pasar a evaluación clínica.

También se están desarrollando en Scripps (San Diego, California).

Pharmaceutica AB, una compañía sueca con sede en el Instituto Karolinska de Estocolmo, proyectaba iniciar un ensayo clínico con su vacuna contra la nicotina en el año 2011. No se tiene información ni referencias sobre su inicio o sus resultados^{23,28,44}.

Consideraciones sobre el desarrollo de vacunas terapéuticas antinicotínicas

La tasa de deshabitación de los fumadores es muy baja a pesar de las numerosas medicaciones actualmente disponibles, los programas para dejar de fumar existentes, los consejos de los profesionales sanitarios y otros tratamientos. Abandonar definitivamente el hábito de fumar es difícil por las propiedades adictivas de la nicotina, la dificultad de superar el síndrome de abstinencia y los condicionantes psicológicos individuales y sociales.

Las ventajas de un enfoque terapéutico para dejar de fumar basado en las vacunas son innegables. Como el uso del cigarrillo es frecuente, la concentración de nicotina en sangre persiste bastante tiempo. En este contexto, la presencia de cantidades sustanciales de anticuerpos antinicotínicos inhibiría la respuesta de refuerzo a una mínima exposición a la nicotina, con lo que se reduce el riesgo de recidiva.

Algunos resultados notables de la investigación preclínica y clínica deben ser examinados como posibles áreas para futuros avances en la consecución de la mayor eficacia de las vacunas para el tratamiento del tabaquismo. Por ejemplo, la inmunogenicidad de una formulación de la vacuna varía ampliamente entre los individuos y, como es lógico, la eficacia de cualquier vacuna en particular aparece directamente relacionada con su capacidad de elevar los anticuerpos específicos⁵⁰⁻⁵².

Una mejor comprensión de las características, el diseño y la formulación de las vacunas basadas en haptenos, así como la forma de activar el sistema inmunitario, su interacción con las diferencias observadas entre individuos y la capacidad de respuesta a la inmunización, son elementos que valorar en la mejora de las futuras vacunas.

Actualmente se está explorando la potenciación de las vacunas con nuevos adyuvantes para estimular la respuesta inmunitaria. La aplicación de las vacunas por vía intramuscular es dolorosa, lo que ha conducido a la búsqueda de otras vías distintas de la parenteral para la administración de vacunas.

También son objeto de investigación la selección de individuos con respuestas muy elevadas de anticuerpos y la combinación de vacunas y farmacoterapia para el mantenimiento de la abstinencia y la prevención de recaídas, como en, por ejemplo, el ensayo clínico en fase IIb iniciado a finales de 2009 en la Universidad de Maastricht para evaluar la eficacia y la seguridad de Nic-VAX administrada junto con vareniclina.

Una propuesta para minimizar la variabilidad individual en la inmunogenicidad sería el posible uso de combinaciones de vacunas de diferentes diseños para aumentar su eficacia general.

La lentitud de los actuales protocolos de inmunización, que requieren varias dosis separadas en el tiempo, hace que los títulos terapéuticos de anticuerpos aparezcan tardíamente. El retraso de la aparición de la eficacia inmunizante hace pensar que es más probable que estas vacunas sean más útiles para la prevención de recaídas que para conseguir el abandono tabáquico desde el primer día que el sujeto se lo propone.

Se ha tratado de solucionar este retraso en el desarrollo de anticuerpos específicos en cantidad suficiente con la inmunización pasiva a partir de anticuerpos monoclonales, pero esto es mucho más caro y no está exento de efectos secundarios importantes^{53,54}.

Otro aspecto importante en la investigación de vacunas es conseguir que estas generen una respuesta inmunitaria específica que mejore la calidad de los anticuerpos producidos y logre una mayor afinidad en la unión antígeno-anticuerpo y una vida media más larga.

Como la nicotina no parece tener efectos inmunogénicos por sí sola, la eficacia de la vacunación precisa de dosis de recuerdo periódicas. La investigación debería centrarse también en diseños de regímenes de vacunación que proporcionen una respuesta inmunitaria más duradera.

Algunos autores señalan la importancia de que la vacuna neutralice precozmente la nicotina circulante antes de llegar al cerebro, para así disminuir el efecto recompensa y su influencia en el mantenimiento de la dependencia. La eficacia de la vacuna se debe a su capacidad de actuar como antagonista farmacocinético pero, como se ha señalado, las diferencias individuales pueden influir. Por ejemplo, las mujeres parecen ser menos sensibles que los varones a los efectos placenteros de la nicotina. Asimismo, los factores sociales pueden ser más importantes en las mujeres. Con base en estas afirmaciones, se puede pensar que las vacunas antinicotínicas podrían ser más eficaces en los varones que en las mujeres.

En general, se puede decir que la vacuna podría ser más adecuada para personas para quienes los efectos farmacológicos de la nicotina sean determinantes para el mantenimiento del hábito de fumar, independientemente de su sexo, mientras que en otras para las que los factores cognitivo-conductuales y sociales son relevantes, para dejar de fumar serían más efectivas otras intervenciones alternativas, pues una vacuna no actúa directamente sobre los procesos afectivos y cognitivos que van unidos a la adicción al tabaco^{51,55}. Con estos razonamientos, se puede decir que la vacuna sería más eficaz si se combina con intervenciones farmacológicas y/o cognitivo-conductuales.

Otros aspectos que requieren más investigación tratan de responder a la pregunta sobre la duración de la efectividad de la vacuna, si esta es suficiente para poder abandonar definitivamente el hábito de fumar y evitar recaídas.

Las vacunas experimentadas tienen pocos efectos adversos en el sistema nervioso central y no alteran las funciones cerebrales. Otros aspectos como la comodidad de aplicación y

el precio no son relevantes, pero habrá que esperar a su comercialización, ya que, como se ha dicho, las inyecciones intramusculares son dolorosas, sobre todo en los protocolos de seis inyecciones. Probablemente en el futuro la aplicación subcutánea reemplace a la intramuscular.

Lindblom et al⁵⁵ demostraron en animales que la inmunización intranasal produce anticuerpos en concentraciones elevadas, ya que la nicotina se adsorbe por las mucosas y estas contienen altas concentraciones de anticuerpos IgA, lo que permite pensar en la investigación de una futura formulación de vacuna por vía intranasal.

Todas las vacunas existentes hasta ahora han sido evaluadas como vacunas terapéuticas. La pregunta es si habrá en el futuro una vacuna preventiva para la nicotina. En teoría es posible porque el sistema inmunitario se desarrolla antes de que el individuo se haga fumador, pero entonces estaríamos cambiando la educación sanitaria por una vacuna.

El desarrollo en fase III de estas vacunas va muy lento y la aprobación por las oficinas reguladoras de medicamentos y productos biológicos suele tardar. Se espera que próximamente puedan ser comercializadas.

Conclusiones

El propósito de las vacunas antinicotínicas es naturalmente distinto del de las vacunas preventivas, dirigidas contra agentes productores de enfermedades transmisibles. Estas vacunas están especialmente indicadas para fumadores importantes.

Los fumadores con múltiples intentos de abandonar el tabaquismo, los que han ensayado distintos métodos de deshabitación, los que están muy motivados para dejar el tabaco y los que adoptan una actitud positiva hacia las vacunas serían los candidatos idóneos para utilizarlas.

Los motivos para el desarrollo de estas vacunas son: el elevado número de fumadores en el mundo, el impacto del tabaquismo en la salud pública y el hecho de obtener un producto inmunoterapéutico que comercialmente es interesante. A una elevada proporción de fumadores le gustaría dejar de fumar y probablemente mostraría buen cumplimiento terapéutico con este tratamiento.

Los resultados preliminares parecen indicar que los sujetos con altos valores de anticuerpos contra la nicotina muestran altas tasas de abandono del tabaco, y que las vacunas parecen ser compatibles y complementarias con otras formas aprobadas de tratamientos para dejar de fumar.

Las vacunas antinicotínicas pueden prolongar su efecto en el sistema inmunitario entre 6 y 12 meses. Esto tendría como consecuencia una importante reducción de la tasa de recaídas.

Aunque la vacunación puede facilitar la abstinencia en el consumo de tabaco, se necesitan más estudios para validar este hallazgo. Los datos disponibles no permiten aún dar resultados definitivos sobre las tasas de abandono del tabaco a largo plazo. La función principal de esta intervención probablemente resida en la prevención de recidivas en fumadores motivados para dejar de fumar.

Otra ventaja de estas vacunas es hacer innecesaria la administración diaria de un fármaco para disminuir los sínto-

mas de abstinencia en el exfumador reciente. Serían suficientes dosis de refuerzo ocasionales para mantener una cantidad óptima de anticuerpos. Pero hay discordancia en el grado de respuesta, y algunas personas no alcanzarían los títulos adecuados de anticuerpos.

Las múltiples dosis en inyección y la lentitud en alcanzar una respuesta inmunitaria eficaz son algunos de sus inconvenientes.

La eficacia de las vacunas antinicotínicas se basa en el bloqueo de una parte de la nicotina circulante e impedir su entrada en el cerebro, donde ejercería su influencia en los mecanismos neurobiológicos que mantienen la dependencia y la adicción. La vacunación, junto con tratamientos efectivos y la investigación de factores iniciadores y promotores del tabaquismo, probablemente mejore los esfuerzos para dejar de fumar.

Otra función importante de la intervención inmunológica sería facilitar la reducción del consumo de tabaco por personas que no están dispuestas o no pueden dejar de fumar. Las intervenciones inmunológicas no se dirigen a factores no farmacológicos que mantienen la dependencia del tabaco, por lo que la máxima eficacia se obtiene con la combinación con medicamentos y con las intervenciones conductuales que motivan a la abstinencia en el consumo de tabaco.

Con estas vacunas no hay inmunidad de grupo, aunque probablemente disminuiría la exposición de la población general al humo del tabaco, pero habría un efecto social positivo en los jóvenes si la vacuna se hiciese popular y sería una forma peculiar de inmunidad de grupo.

Algunos argumentan que esta adicción es un estilo de vida, una forma de comportamiento, y no una enfermedad. Aun suponiendo que no sea una enfermedad, el individuo conoce sus efectos y puede valorarlos y ponderarlos.

Estas consideraciones las diferenciarían de las vacunas preventivas clásicas, y el gran valor de estas vacunas antinicotínicas sería ayudar a la decisión de abandonar la dependencia al tabaco.

Ninguno de los estudios sobre estas vacunas llevados a cabo hasta el momento ha informado de efectos secundarios importantes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. The health consequences of smoking: nicotine addiction: a report of the Surgeon General. Washington: US Department of Health and Human Services; 1988.
- World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
- Mackay J, Eriksen M. The tobacco atlas. 2.^a ed. Geneva: World Health Organization; 2006.
- World Health Organization. The tobacco epidemic: a global public health emergency. Tobacco alert. Geneva: World Health Organization; 1996.
- Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ*. 2005;331:614.
- Jarvis MJ. Why people smoke. *BMJ*. 2004;328:277-9.
- Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence. Washington: US Department of Health and Human Services; Public Health Service; 2000.
- Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, et al. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *Cancer J Clin*. 2005;55:1-99.
- Dhalaria RK, Friderici J, Wu K, et al. Effectiveness of varenicline for smoking cessation at 2 urban academic health centers. *Eur J Intern Med*. 2012;23:461-4.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000146.
- Lancaster T, Stead LF. Self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD001118.
- Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001007.
- Maurer P, Jennings GT, Willers J, et al. A therapeutic vaccine for nicotine dependence: Preclinical efficacy, and Phase I safety and immunogenicity. *Eur J Immunol*. 2005;35:2031-40.
- Maurer P, Bachmann MF. Vaccination against nicotine: an emerging therapy for tobacco dependence. *Exp Opin Invest Drugs*. 2007;16:1775-83.
- Escobar-Chávez JJ, Domínguez-Delgado CL, Rodríguez-Cruz IM. Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:211-24.
- Raupach T, Van Schayck CP. Pharmacotherapy for smoking cessation: current advances and research topics. *CNS Drugs*. 2011;25:371-82.
- Foulds J, Burke M, Steinberg M, et al. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9:39-53.
- Carrera MR, Ashley JA, Hoffman TZ, et al. Investigations using immunization to attenuate the psychoactive effects of nicotine. *Bioorg Med Chem*. 2004;12:563-70.
- Hatsukami D, Rennard S, Jorenby DE, et al. Safety and immunogenicity of nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78:456-67.
- Cerny EH, Levy R, Mael J, et al. Preclinical development of a vaccine 'against smoking'. *Onkologie*. 2002;25:406-11.
- Hieda Y, Keyler DE, Vandervoort JT, et al. Active immunization alters the plasma nicotine concentration in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283:1076-81.
- De Villiers SH, Lindblom N, Kalayanov G, et al. Active immunization against nicotine suppresses nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens shell. *Respiration*. 2002;69:247-53.
- Meijler MM, Matsushita M, Altobelli L, et al. A new strategy for improved nicotine vaccines using conformationally constrained haptens. *J Am Chem Soc*. 2003;125:7164-5.
- Martell BA, Mitchell E, Poling J, et al. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry*. 2005;58:158-64.
- Hall W, Gartner C. Ethical and policy issues in using vaccines to treat and prevent cocaine and nicotine dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24:191-6.
- Kosten TR, Rosen M, Bond J, et al. Human therapeutic cocaine vaccine: Safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2002;20:1196-204.
- Bevins RA, Wilkinson JL, Sanderson SD. Vaccines to combat smoking. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8:379-83.

28. Sanderson SD, Cheruku SR, Padmanilayam MP, et al. Immunization to nicotine with a peptide-based vaccine composed of a conformationally biased agonist of C5a as a molecular adjuvant. *Int Immunopharmacol.* 2003;3:137-46.
29. Cornuz J, Klingler K, Mueller P, et al. A therapeutic vaccine for nicotine dependence: results of a phase I and a randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2005;23 Suppl:1008.
30. Maurer P, Bachmann MF. Cytosl therapeutic vaccines for nicotine dependence. *Curr Opin Mol Ther.* 2006;8:11-6.
31. Cornuz J, Zwahlen S, Jungi WF, et al. A vaccine against nicotine for smoking cessation: a randomized controlled trial. *PLoS ONE.* 2008;3:e2547.
32. Heading CE. Drug evaluation: CYT-002-NicQb, a therapeutic vaccine for the treatment of nicotine addiction. *Curr Opin Invest Drugs.* 2007;8:71-7.
33. Cornuz J, Zwahlen S, Jungi WF, et al. A vaccine against nicotine for smoking cessation: a randomized controlled trial. *PLoS ONE.* 2008;3:e2547.
34. Heading CE. TA-CD. *Xenova. Drugs.* 2002;5:1070-4.
35. Trial watch: Xenova's TA-NIC vaccine shows promise. *Expert Rev Vaccines.* 2004;3:386.
36. LeSage MG, Keyler DE, Pentel PR. Current status of immunologic approaches to treating tobacco dependence: vaccines and nicotine-specific antibodies. *Aaps J.* 2006;8:65-75.
37. Heading CE. NicVAX (Nabi Biopharmaceuticals). *I Drugs.* 2003;6:1178-81.
38. Haney M, Kosten TR. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines.* 2004;3:11-8.
39. Dickerson TJ, Yamamoto N, Janda KD. Antibody-catalyzed oxidative degradation of nicotine using riboflavin. *Bioorg Med Chem.* 2004;12:4981-7.
40. Oliver JL, Pashmi G, Barnett P, et al. Development of an anti-cotinine vaccine to potentiate nicotine-based smoking cessation strategies. *Vaccine.* 2007;25:7354-62.
41. Vocci FJ, Chiang CN. Vaccines against nicotine: how effective are they likely to be in preventing smoking? *CNS Drugs.* 2001;15:505-14.
42. Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D, et al. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:396.
43. Nabi Biopharmaceuticals Clinical Trials: NicVAX® (nicotine conjugate vaccine). News Release: First NicVAX® Phase III Clinical Trial. smoking cessation immunotherapy failed to meet primary endpoint. Disponible en: <http://www.nabi.com/clinicaltrials>.
44. Keyler DE, Roiko SA, Earley CA, et al. Enhanced immunogenicity of a bivalent nicotine vaccine. *Int Immunopharmacol.* 2008;8:1589-94.
45. Hatsukami DK, Jorenby DE, Gonzales D, et al. Immunogenicity and smoking-cessation outcomes for a novel nicotine immunotherapeutic. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:392-9.
46. Fahim RE, Kessler PD, Fuller SA, et al. Nicotine vaccines. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011;10:905-15.
47. Cerny EH, Cerny T. Anti-nicotine abuse vaccines in the pipeline: an update. *Expert Opin Invest Drugs.* 2008;17:691-6.
48. Cerny EH, Cerny T. Vaccines against nicotine. *Hum Vaccin.* 2009;5:200-5.
49. Pentel PR, Malin DH, Ennifar S, et al. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;65:191-8.
50. Pentel PR, Keyler DE. Vaccines to treat drug addiction. En: Levine MM, editor. *New generation vaccines.* 3.^a ed. New York: Dekker; 2004.
51. Hasman A, Holm S. Nicotine conjugate vaccine: Is there a right to a smoking future? *J Med Ethics.* 2004;30:344-5.
52. Ottney AR. Nicotine conjugate vaccine as a novel approach to smoking cessation. *Pharmacotherapy.* 2011;31:703-13.
53. Raupach T, Hoogsteder PH, Onno van Schayck CP. Nicotine vaccines to assist with smoking cessation: current status of research. *Drugs.* 2012;72:1-16.
54. Keyler DE, Roiko SA, Benlhabib E, et al. Monoclonal nicotine specific antibodies reduce nicotine distribution to brain in rats: dose and affinity-response relationships. *Drug Metab Dispos.* 2005;33:1056-61.
55. Lindblom N, De Villiers SH, Kalayanov G, Gordon S, Johansson AM, Svensson TH. Active immunization against nicotine prevents reinstatement of nicotine-seeking behavior in rats. *Respiration.* 2002;69:254-60.