
VACUNA ANTITABACO

Natalia Carolina Ayala , Teresa Mabel Canteros, María Inés Vizcaino
Dr. Mauricio Andrés Schmidt

RESUMEN

La vacuna antitabaco es una posible opción terapéutica ante el tabaquismo; ésta actúa a través de la formación de anticuerpos específicos que interceptan la concentración de nicotina en el cerebro poco antes de fumar, sin efectos secundarios. Las moléculas así formadas son demasiado grandes para atravesar la barrera cefalorraquídea y además, sin saber del todo el mecanismo, reducirían la velocidad de acceso de la nicotina al cerebro. En la actualidad se están desarrollando tres tipos de vacunas antitabaco: TA-Nic, de la empresa Xenova (Cambridge, Reino Unido), Nic VAX de Nabi Biopharmaceuticals (Rockville, MD, EEUU) y Nicotine-Qbeta de Cytos (Suiza). Pero por ahora, solo contamos con resultados de fase I y II de ensayos clínicos controlados que si bien demostraron seguridad y eficacia, todavía faltan los resultados de los experimentos en humanos (fase III) para poder traspolar sus beneficios a los seres humanos.

Palabra clave: vacuna antitabaco

SUMMARY

The antitobacco vaccine is a possible therapeutic option for tobacco smoking; which induces specific antibodies intercepting the nicotine concentration in the brain shortly after smoking, without secondary effects. The molecules formed are so big that they can't cross the barrier-brain-spinal, thought without knowing enough the mechanism, they would diminish the velocity of nicotine accessing at the brain. Actually three types of vaccine antitobacco are being developed: TA-Nic, of empresa Xenova (Cambridge, United Kingdom), Nic VAX de Nabi Biopharmaceuticals (Rockville, MD, EEUU) y Nicotine-Qbeta de Cytos (Switzerland). By the moment, we only have the results from the phase I and phase II controlled clinical trials that show security and efficacy, but we still don't have human being experiment results (phase III) to take the benefits to humans.

Key word: antitobacco vaccine

INTRODUCCION

El tabaquismo permanece como la causa más importante de morbilidad y mortalidad prevenible en el mundo. En forma inquietante, las tasas de incidencia de tabaquismo han aumentado entre personas jóvenes y recientemente, se ha generalizado el tabaquismo con puros (habanos) y persiste el consumo de tabaco para mascar e inhalar. ⁽¹⁾ La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 1,1 billones de personas alrededor del mundo son adictos a la nicotina del tabaco causando aproximadamente 4 millones de muertes prematuras cada año. ⁽²⁾

El tabaquismo es una adicción ya que reúne los criterios de esta: "enfermedad crónica caracterizada por el consumo compulsivo de sustancias que determinan daño físico, psicológico social, con uso continuado pese a la evidencia de ese daño". La nicotina, principal componente del tabaco, es muy adictiva y desencadena los mismos mecanismos encefálicos de otros fármacos adictivos, elevando las concentraciones de dopamina en el encéfalo. Los cambios encefálicos durante la supresión de nicotina son similares a los que produce la supresión de otras drogas de abuso. ⁽¹⁾

A pesar del hecho de que el consumo de tabaco constituye el problema médico común más serio (es un factor de riesgo y exacerbación de un gran número de enfermedades con repercusión sobre el gasto sanitario y sobre la

calidad de vida de los pacientes) el acceso a un tratamiento eficaz continúa limitado.

El enfoque inmunoterapéutico para el tratamiento de las adicciones se viene evaluando desde hace 25 años.

Después de varios años sin presentar novedades en el campo de la lucha contra esta enfermedad, la industria farmacéutica se prepara para lanzar al mercado revolucionarias vacunas que prometen mejorar las tasas de éxito de los tratamientos antitabaco actuales.

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo destacar los avances en la investigación de la vacuna antitabaco, analizando los resultados de estudios existentes sobre la misma.

MATERIALES Y METODOS

Para la confección de esta revisión se ha utilizado bibliografía de clínica médica y ensayos clínicos controlados, éstos últimos fueron extraídos por métodos de búsqueda electrónica a través de buscador PubMed utilizando las palabras clave: antinicotine vaccine, antitabaco vaccine. La búsqueda se restringió a artículos publicados en el período de junio del 2000 hasta mayo del 2005.

DESARROLLO

Siendo la vacuna antitabaco una posible opción terapéutica futura, debe experimentarse, antes de llegar al hombre, en modelos ani-

males, según lo indica el Contralor de Drogas y Medicamentos. Los estudios en fase I y II ya han arrojado resultados y se esta pendiente de los de fase III.

Esta vacuna produce la formación de anticuerpos específicos que ligan, con gran afinidad, la nicotina en el plasma y líquidos extracelulares, de modo que impiden su acceso al cerebro, sin efectos secundarios. Las moléculas así formadas son demasiado grandes para atravesar la barrera cefalorraquídea y además, no se sabe del todo el mecanismo, reducen la velocidad de acceso de la nicotina al cerebro. Tratando de dar respuesta a esto Satoskar y col., estudiaron, mediante la comparación entre un grupo que recibió nicotina inyectada a dosis pautadas y otro en el que se aportaba en perfusión continua, el posible mecanismo por el cual la vacuna afectaba la distribución de la nicotina en el cerebro y en otros órganos. Entre los resultados de este trabajo se destaca que los efectos de la vacuna varían notablemente dependiendo de los tejidos; la distribución al cerebro se reduce en todo momento, pero se incrementa en la grasa corporal y en los pulmones. Esto indicaría que la vacuna actúa tanto ligando como secuestrando la nicotina presente en el suero y dirigiéndola a otros tejidos.⁽³⁾

En otro estudio, Hieda y col. examinaron la inmunocitogenética de una vacuna conjugada de nicotina durante la administración de una dosis de nicotina continúa en ratas, y sus efectos sobre la distribución de la nicotina en el cerebro, para ello en un primer experimento administraron nicotina a razón de 20 inyecciones en bolo endovenoso por día durante 11 semanas a ratas para simular el usual modelo de entrada de la nicotina de fumadores de cigarrillo y luego en un segundo experimento las ratas recibieron una infusión subcutánea continúa de nicotina por bomba osmótica por 11 semanas que proveyó concentraciones de nicotina sérica equivalente a aquéllas de un gran fumador y exposición de nicotina de 24 horas por día; por último administraron una única dosis endovenosa adicional al finas de cada experimento. La distribución de la última dosis en el cerebro fue reducida al 40-60% en las ratas vacunadas comparadas con las del grupo control; sugiriendo que la administración de nicotina concurrente es factible y que la habilidad de la vacunación de reducir la distribución de nicotina en el cerebro es conservada aún meses después de administración dosis de nicotina en ratas con hábito de fumar cigarrillo.⁽⁴⁾

Al evitar la llegada de la nicotina al encéfalo, se reduce la liberación de dopamina en el núcleo acumbens (lo cual es clave en el desarrollo de la dependencia). Se interrumpe, de esta manera, el ciclo vicioso entre fumar y la

gratificación que proporciona la nicotina en el cerebro.⁽⁵⁾

En cuanto a las vías de administración, Cerny y col. evaluaron el efecto de una vacuna antibacaco administrada a ratas tanto por vía intranasal como subcutánea y concluyeron que la protección inducida por la vía intranasal es al menos igual de eficaz que por la vía subcutánea. Los anticuerpos inducidos por vía intranasal ligan algo menos de nicotina en el suero que los inducidos por vía subcutánea, pero las inmunoglobulinas A producidas por vía nasal en la saliva y el tracto respiratorio compensarían este déficit, por lo que se deduce que combinando ambas vías, aumentaría aun más la protección. Además los autores encontraron que la formación de anticuerpos es similar tanto si se utiliza una dosis única de nicotina, como si se administra continuamente (como ocurriría en un fumador). Asimismo señalan que sería necesario en humanos un recuerdo vacunal al menos a los 2 años de la primera dosis.⁽⁶⁾

Para valorar los efectos de la vacuna en la esfera psicoactiva, Carrera y col. Utilizaron en ratas un modelo de actividad locomotora. Encontraron que en las ratas inmunizadas que recibieron 0,03 mg/kg de nicotina endovenosa equivalente a fumarse 2 cigarrillos, se ligaron los antígenos a los anticuerpos y evitaron la estimulación de la nicotina sobre la actividad locomotora comparado con las ratas del grupo control.⁽⁷⁾ A demás, consecuente con los resultados funcionales se observó que la administración de anticuerpos específico de nicotina no evitó la activación locomotora de la cocaína, demostrando su especificidad por la nicotina; pudiéndose impedir algunas de las consecuencias farmacocinéticas, cardiovasculares y funcionales de la nicotina en las ratas.⁽⁸⁾

Actualmente se están desarrollando tres tipos de vacunas antibacaco: TA-Nic, de la empresa Xenova (Cambridge, Reino Unido), Nic VAX de Nabi Biopharmaceuticals (Rockville, MD, EEUU) y Nicotine-Qbeta de Cytos (Suiza), que utilizaron como moléculas transportadoras: toxina B del cólera recombinado, proteína transportadora seleccionada especialmente y partícula similar virus VLP, respectivamente. Si bien las tres ya están en la fase III, las dos primeras ya comenzaron a probarse en voluntarios fumadores, mientras que la última se esta aun probando en voluntarios sanos no fumadores.⁽⁵⁾

Desde el punto de vista práctico, la vacuna podría ser útil en la prevención de recaídas, en la preparación para ayudar a dejar de fumar al reducir la frecuencia de consumo y eliminar la recompensa en el cerebro y en la prevención del consumo. Además podría evitar el daño del tabaco sobre el feto en mujeres embarazadas,

ya que el complejo nicotina – anticuerpo no atravesaría la barrera feto placentaria.⁽⁹⁾

CONCLUSION

Actualmente no se dispone de ningún tratamiento eficaz para dejar de fumar y por lo tanto la idea de una vacuna es una gran esperanza para la lucha contra el tabaquismo.

Se sabe que la vacuna actúa tanto ligando como secuestrando la nicotina presente en el suero y dirigiéndola a otros tejidos.

Se ha observado que la protección inducida por la vía intranasal es al menos igual de eficaz que por la vía subcutánea y que la protección aumenta con la combinación de ambas.

La formación de anticuerpos es similar tanto si se utilizan dosis pautadas de nicotina como si esta se administra continuamente (como sucede en los fumadores) y se ha planteado que en humanos sería necesario un recuerdo vacunal cada dos años.

La vacuna sería útil:

- En la prevención del inicio del hábito
- Para ayudar a dejar de fumar, sumado a otras terapias ya existentes
- En la prevención de las recaídas
- En la prevención del daño del tabaco sobre el feto

Pero por ahora, solo contamos con resultados de fase I y II de ensayos clínicos controlados que si bien demostraron seguridad y eficacia, todavía faltan los resultados de los expe-

rimientos en humanos (fase III) para poder beneficiarnos de esta nueva propuesta de terapéutica contra el tabaquismo.

BIBLIOGRAFIA

- 1- L M Tierney, S J mcPhee, M A Papadakis. Diagnóstico clínico y tratamiento. 37ª Ed. México: Editorial Manual Moderno, 2002: 5-10.
- 2- Hasman A, Holm S. Nicotine conjugate vaccine: is there a right to a smoking future? J Med Ethics. 2004 Aug; 30(4):344-5.
- 3- Satoskar S, Keyler D, Le Sage M, Raphael D, Ross C, Pentel P. Tissue dependent affects of immunization with a nicotine conjugate vaccine on the distribution of nicotine in rats. Int Immunopharmacol. 2003, 3957 - 70
- 4- Hieda Y, Keyler DE, Ennifar S, Fattom A, Pentel PR. Vaccination against nicotine during continued nicotine administration in rats: immunogenicity of the vaccine and effects on nicotine distribution to brain. Int J Immunopharmacol. 2000 Oct; 22(10):809-19.
- 5- Cerny T. Anti-nicotine vaccination: where are we? Recent Results Cancer Res. 2005; 166:167-75.
- 6- Cerny EH, Levy R, Mauel J y col. Preclinical development of a vaccine 'against smoking'. Onkologie. 2002 Oct; 25(5):406-11.
- 7- Carrera MR, Ashley JA, Hoffman TZ y col. Investigations using immunization to attenuate the psychoactive effects of nicotine. Bioorg Med Chem. 2004 Feb 1; 12(3):563-70
- 8- Pentel PR, Malin DH, Ennifar S y col. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2000 Jan 1; 65(1):191-8.
- 9- Granda Orive JI, Solano reina S, Jiménez Ruiz CA, Gutiérrez Jiménez T, Martínez Albiach JM. La vacuna anti-nicotina. Otoneumoalergia Práctica. 2003, 12:20 – 4.