



Tabaco y medicamentos: ¿amistades peligrosas?*

GAUDONEIX-TAIEB, M.*; BEAUVÉRIE, P.*; POISSON, N.*

*Farmacéuticos

Enviar correspondencia a:

Hospital Paul Guiraud, Servicio Farmacia. 94, Avenue de la République. 94806 Villejuif cedex. Francia.

RESUMEN

El estilo de vida, los hábitos alimentarios, el consumo de bebidas alcohólicas y el tabaco pueden ocasionar ciertas modificaciones en la actividad y/o toxicidad de los medicamentos. Partiendo de un análisis de la literatura científica reciente, los autores han identificado una serie de puntos en lo que concierne a las interacciones entre tabaco y medicamentos, y los mecanismos y las consecuencias terapéuticas de estas interacciones. En cuanto al tabaco, las interacciones farmacodinámicas se deben a la nicotina, mientras que las interacciones farmacocinéticas a los principales compuestos presentes en el humo de los cigarrillos.

Tabaco e interacciones farmacocinéticas: el fenómeno principal, fuente de interacciones medicamentosas, es la inducción de los citocromos 1A1, 1A2, 2E1 por los hidrocarburos aromáticos policíclicos, con una variabilidad interindividual de origen genético.

Tabaco e interacciones farmacodinámicas: la mayor parte de las interacciones objetivadas en el plan biológico no implican una adaptación de la conducta terapéutica. Sin embargo, con ciertos medicamentos, es necesario adaptar la posología o los ritmos de las tomas. Ése es el caso de ciertos antiálgicos, antiulcerosos, antiarrítmicos, antidiabéticos o psicótropos.

La influencia del tabaco sobre las propiedades farmacológicas de los medicamentos es especialmente difícil de evaluar y todavía se ignoran un sinnúmero de interacciones potenciales. Sería de gran interés realizar más estudios durante el desarrollo de un nuevo medicamento.

Palabras-clave: Tabaco, interacciones medicamentosas, farmacocinética, farmacodinámica.

SUMMARY

Life style, eating habits, alcohol consumption, and smoking can induce modifications of the activity and/or toxicity of medicinal products. Based on a review of the recent scientific literature, the authors have identified a number of points concerning the interactions between tobacco and medicinal products, and the mechanisms and therapeutic consequences of these interactions. The pharmacodynamic interactions related to tobacco are due to nicotine, while the pharmacokinetic interactions are due to the main compounds present in cigarette smoke.

Tobacco and pharmacokinetic interactions: the main phenomenon responsible for drug interactions is induction of cytochromes 1A1, 1A2, 2E1 by polycyclic aromatic hydrocarbons, with a genetically-based inter-individual variability.

Tobacco and pharmacodynamic interactions: most of the interactions demonstrated in the laboratory do not require adaptation of therapeutic management. However, the dosages or dose frequencies need to be adapted for some medicinal products, such as certain analgesics, antiulceratives, anti-rhythmic, antidiabetics or psychotropic drugs.

The influence of tobacco on the pharmacological properties of medicinal products is particularly difficult to evaluate and many potential interactions are still poorly understood. Further studies therefore need to be performed during the development of a new medicinal product.

Key-words: Tobacco, drug interactions, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

INTRODUCCIÓN

El tabaco, como los hábitos alimentarios y el consumo de bebidas alcohólicas, puede introducir factores de variación en los efectos de ciertos medicamentos. Hoy en día, se estima que fuma alre-

dedor de un 30% de la población adulta. Esta cifra es tres veces más elevada entre los esquizofrénicos (1). La complejidad de las asociaciones de medicamentos utilizados en el tratamiento de las patologías psiquiátricas o somáticas ligada a una medicalización creciente no nos permite describir con exactitud las consecuencias del consumo de tabaco entre los

* Artículo ya publicado en *alcoologie/adictologie* 23 (1) marzo 2001 y que se reproduce con autorización.

pacientes; no obstante, actualmente es posible destacar, partiendo de un análisis de la literatura científica reciente, una serie de puntos que nos permiten consolidar el seguimiento médico.

Las modificaciones de la eficacia o de la toxicidad de los medicamentos producidas por el tabaco se pueden dividir en dos grupos: las interacciones de orden farmacocinético y las interacciones de orden farmacodinámico. Sus mecanismos son ahora mejor conocidos. Hemos estudiado con más detenimiento aquellas que tienen consecuencias terapéuticas, y necesitan eventualmente una adaptación de la posología.

EFFECTOS DE LOS COMPONENTES DEL TABACO

Generalidades sobre las interacciones medicamentosas

Para comprender mejor los mecanismos de las interacciones medicamentosas, es importante recordar algunos elementos de farmacología.

La farmacocinética es la ciencia que estudia el proceso de un medicamento en el organismo. La cinética del medicamento está condicionada por las diferentes etapas de degradación que sufre en el organismo, es decir: la absorción, la difusión, el metabolismo y la eliminación. Cualquier modificación de una de estas etapas puede manifestarse por un cambio de los parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (AUC^0), vida media de eliminación ($t_{1/2}$) y concentración máxima (C_{max}). En principio, cada etapa de la cinética de un medicamento puede ser afectada por factores psicológicos o patológicos, genéticos o medicamentosos, susceptibles de modificar la eficacia terapéutica. Son, de un modo no exhaustivo, los siguientes: el pH y la rapidez del tránsito en la absorción, las variaciones del volumen de distribución, el valor de las proteínas plasmáticas y el caudal sanguíneo para la difusión, la acción de los citocromos P450 para el metabolismo, la secreción tubular y el caudal urinario para la eliminación.

La farmacodinámica está ligada al efecto propio de las moléculas; se trata de la ciencia que estudia la actividad terapéutica o la presencia o frecuencia de efectos indeseables.

Tabaco e interacciones farmacocinéticas

El humo del tabaco es una mezcla compleja, compuesta en un 95% por una fase gaseosa con más de 500 elementos constituyentes (óxido de carbono,

CO₂, ácido cianhídrico, óxidos nítricos, benceno y amoniaco...) y en un 5% por una fase particular con más de 3.500 compuestos (2,3). Esta fase particular está constituida por compuestos hidrosolubles: nicotina y otros alcaloides, y por una fase liposoluble o alquitranes que contienen particularmente sustancias pro-cancerígenas, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), N-nitrosaminas, aminas aromáticas, y metales pesados (cadmio, níquel, plomo, cromo). En el curso de la inhalación, una parte de los componentes del humo del tabaco es absorbida y se encuentra en la circulación general hasta el hígado, lugar preferido del metabolismo de los medicamentos. Sólo algunos componentes han sido evaluados con respecto a su efecto farmacológico o toxicológico. Estas sustancias pueden interferir en la farmacocinética de los medicamentos o modificar su farmacodinámica.

El fenómeno principal, origen de interacciones medicamentosas, es la inducción de los citocromos P450 1A1, 1A2, 2E1 por los hidrocarburos aromáticos policíclicos, sobre todo el benzopireno, el antraceno y el fenantreno. Los HAP tienen asimismo el papel de inductor enzimático de algunas glucuronosyl-transferasas. La acción específica de los HAP sobre ciertos tipos de citocromos permite adivinar la existencia de interacciones medicamentosas en función de las vías metabólicas prestadas por las moléculas concernientes (cuadro 1): aceleración del metabolismo hepático y disminución de la eficacia o, más excepcionalmente, producción de sustancias tóxicas carcinógenas. Los HAP, por otra parte, favorecen la glucuroconjugación de ciertas moléculas. La inducción del sistema microsomal hepático está condicionado por una gran variabilidad inter-individual de origen genético (existencia de agentes metabolizantes lentos o rápidos). Puede señalarse que esta inducción enzimática no ha sido encontrada con los sustitutos nicotínicos, debido a su composición y al modo de administración.

Un segundo fenómeno hace intervenir a otro componente del humo del cigarrillo: la nicotina. Sus efectos vasoconstrictores han sido incriminados en los retrasos de absorción de medicamentos administrados por vía transcutánea (3). La nicotina es metabolizada principalmente en cotinina a nivel del hígado (citocromo P450 2A6). Este metabolismo es autoinductible. La nicotina tiene un efecto propio inductor de los citocromos 2B1/2B2 y 2A1/2A2 demostrado en las ratas, aunque de manera menos intensa.

Otros componentes del humo del tabaco son susceptibles de generar interacciones de orden farmacocinético con ciertas moléculas: la inhibición de los citocromos, sobre todo del citocromo 2D6 por el óxido de carbono, es bien conocido in vitro. Es un efecto dosis dependiente, directo (más que por hipoxia de tejidos) y selectivo. El cadmio inhibiría el citocromo P450 2F1, pero no tendría efecto sobre el 3A4. Por último, se puede observar en el fumador un

aumento de al-glicoproteína ácida implicada en el transporte de los medicamentos básicos (clorpromacina, propanolol, quinidina). Pero esto parece ser de una importancia modesta en el cómputo de las interacciones medicamentosas.

Tabaco e interacciones farmacodinámicas

Las interacciones medicamentosas farmacodinámicas son a menudo el fruto de observaciones clínicas aisladas o de investigaciones epidemiológicas. Se hallan principalmente ligadas a los efectos cardiovasculares de la nicotina, por activación a la vez central y periférica del sistema simpático por liberación de catecolaminas (4). Como consecuencia de ello, aumenta el ritmo cardíaco y la presión arterial. Se observa también una vasoconstricción coronaria y cutánea, así como un aumento de la vigilia o de las secreciones gástricas.

CONSECUENCIAS TERAPÉUTICAS DEL TABAQUISMO

Como en las interacciones entre medicamentos, la mayor parte de las interacciones entre tabaco y medicamentos objetivadas en el plano biológico no necesitan adaptación a la conducta terapéutica. No obstante, con algunos medicamentos, se hace necesario adaptar la posología o los ritmos de las tomas. En el cuadro II están representadas todas las moléculas en las que estudios previos han demostrado la existencia de interacciones de orden farmacocinético y/o farmacodinámico con el tabaco y que necesitan eventualmente una adaptación en la posología.

Tabaco y teofilina

Se trata de una interacción conocida y documentada (1, 5). Por su efecto inductor enzimático, el tabaco acelera el metabolismo de la teofilina. La eliminación es mucho más rápida, traduciéndose en una vida media más corta. Las dosis pueden ser entre un 30 y un 50% más elevadas en los fumadores (3, 6). A la inversa, una privación brusca de tabaco va acompañada de una acumulación de la teofilina por disminuir la activación del metabolismo, con riesgo de sobredosis. Los artículos discrepan sobre el plazo de retorno del metabolismo normal de la teofilina, que oscila, según el tipo de tabaquismo y los individuos, entre unos días y más de tres meses. A causa del estrecho margen terapéutico de este medicamento, se recomienda realizar una teofilinemia de siete a quince días después de la interrupción del consumo de tabaco.

Tabaco y heparina

El tabaco modifica la hemostasis a través de diversos mecanismos cuyas consecuencias clínicas no son todavía claras. In vitro, el humo del tabaco comporta un retraso en la polimerización de la fibrina. Paralelamente, existe un aumento significativo de la agregación plaquetaria por inhibición de la síntesis de la prostaciclina por el endotelio vascular (2, 3). El aclaramiento de la heparina es mayor entre los fumadores, lo que se traduce en una vida media más corta (40 minutos, en lugar de una hora). En la práctica, habría que aumentar las dosis en los fumadores y adaptarlas en función de la medida de la actividad anti-Xa.

Tabaco y psicótropos

Las interacciones con los psicótropos han sido bien estudiadas (7). Son, sobre todo, de orden farmacocinético y ponen en juego prioritariamente al citocromo 1A2, así como, en menor grado, al citocromo 2D6.

*Neurolépticos.

Como ya hemos descrito, la prevalencia de los fumadores entre los esquizofrénicos es muy elevada. Esto puede explicarse por diferentes razones. La nicotina parece jugar un papel de modulador de los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos y glutaminérgicos implicados en las psicosis (1). Varios estudios han demostrado que los esquizofrénicos fumadores presentaban muy a menudo una sintomatología negativa (8). Fumar sería en cierto modo una automedicación para luchar contra las perturbaciones del metabolismo de la dopamina y del relarguage en el *nucleus accumbens*. Por otra parte, la nicotina permitiría también atenuar los efectos secundarios de los neurolépticos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad.

La farmacocinética de la mayoría de los neurolépticos estudiados (clorpromacina, flufenacina, haloperidol, clozapina, olanzapina, risperidona) muestra una disminución de las concentraciones plasmáticas y un aumento del aclaramiento (2, 3) cuando el tabaquismo es crónico, lo que puede ir acompañado de una disminución en su eficacia. Estas variaciones podrían necesitar una adaptación posológica en el caso de una interrupción brusca en el consumo de tabaco. Factores como la edad, el sexo, el tipo de metabolizadores, deberán igualmente ser tomados en cuenta en el metabolismo de los psicótropos.

Desde el punto de vista farmacodinámico, los efectos sedantes y la hipotensión ortostática inducida por la clorpromacina (7) se ven atenuados en el fumador, probablemente en razón de la actividad psicoestimulante.

lante del tabaco. La interrupción brusca del tabaco puede entonces desencadenar una mayor intensidad de los efectos no deseables. El metabolismo de la clozapina ha sido estudiado por Perry (9). El normograma de las concentraciones plasmáticas pone en evidencia las diferencias entre fumadores y no fumadores. Las concentraciones plasmáticas esperadas, según la ecuación del normograma, son más bajas entre los fumadores, independientemente del sexo. Estas variaciones se explican probablemente por el efecto del tabaco sobre el metabolismo y/o sobre los fenómenos de absorción intestinal.

* Benzodiazepinas

Los efectos del humo del tabaco sobre el citocromo 1A3 implicado en el metabolismo de las benzodiazepinas (alprazolam, clordiazepoxida, diazepam, lorazepam, nordiazepam, oxazepam, prazepam, triazolam) son insignificantes. Los estudios que valoran la vida media, aclaramiento y área bajo la curva son divergentes, pues deben ser tenidos en cuenta otros parámetros. (7, 10). En cambio, estudios epidemiológicos han mostrado que el consumo de tabaco disminuye la eficacia de las benzodiazepinas en la sedación entre los fumadores con respecto a los no fumadores, como ocurre con los neurolépticos. Este efecto es proporcional al número de cigarrillos fumados al día (2) y puede necesitar un aumento en la posología.

* Antidepresivos.

Los antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, imipramina, clomipramina, amitriptilina) son metabolizados por el citocromo 2D6 inactivado por el óxido de carbono. La concentración en equilibrio parece más baja en los fumadores que en los no fumadores, sobre todo con la imipramina, la desipramina y la clomipramina, por inducción de la demetilación. Los efectos del tabaco sobre la amitriptilina y la nortriptilina son menos evidentes (2, 5). En razón del amplio margen terapéutico de esta clase medicamentosa (variabilidad relativa del coeficiente en sangre con una misma posología), las consecuencias clínicas apenas son apreciables (3).

Algunos estudios sobre los nuevos antidepresivos (12, 13), y en especial sobre la fluvoxamina, cuyo metabolismo hace intervenir al citocromo 1A2 sin que sea el mecanismo principal (3A4, 2C y débilmente 2D6), han evidenciado un área bajo la curva y una concentración máxima más bajas entre los fumadores. Esto no parece tener consecuencias clínicas sobre las posologías.

Tabaco y antiulcerosos

La interacción medicamentosa está sobre todo ligada al aumento de la secreción clorhídrica gástrica

por el tabaco. Las dosis de antiulcerosos deberán ser más importantes, así como la duración del tratamiento (2, 6).

Tabaco y antiálgicos

Sea cual sea el tipo de antiálgicos estudiados, las observaciones han mostrado que las dosis administradas deben ser más importantes en el fumador (3, 5). Esto proviene más bien de una disminución del umbral de tolerancia al dolor (efecto estimulante central de la nicotina) (2) que de una inducción enzimática hepática.

Tabaco y medicamentos cardio-vasculares (quinidina, beta-bloqueantes, flecainida)

Los beta-bloqueantes parecen ser menos eficaces en la tensión arterial y la frecuencia cardiaca de los fumadores, si los comparamos con los no fumadores (2, 3). Esto es el resultado, por un lado, del aumento de la liberación de catecolaminas por la nicotina. Por otra parte, el tabaco favorece la destrucción de los beta-bloqueantes liposolubles de fuerte metabolismo hepático (labetolol, metoprolol, propranolol) y su eliminación renal por inducción del fenómeno de glucuronidación (2, 5). Será, por tanto, preferible utilizar con un fumador hipertenso un beta-bloqueante hidrosoluble o poco metabolizado (atenolol, betaxolol) u otra clase terapéutica: inhibidor cálcico o inhibidor de la enzima de conversión.

Tabaco y estroprogestágenos

La asociación de tabaquismo y contracepción oral aumenta el riesgo de infarto de miocardio o de enfermedad trombo-embólica en la mujer (2, 13). En efecto, el tabaco favorece el metabolismo del estradiol y la formación del 2-OH estradiol, metabolito inactivo, pero con un efecto pro-coagulante (6). Sin embargo, la eficacia de la píldora entre las fumadoras no se altera. Pero esta última no será prescrita a una mujer de más de cuarenta años que fume regularmente (esta contraindicación habrá que modularla tras la introducción de las píldoras con microdosis) (3).

INTERACCIONES DE TABACO, ALCOHOL Y CAFÉ

Aunque no se trate de medicamentos propiamente dichos, no podemos abstenernos de considerar las interacciones entre tabaco, alcohol y café, dada la frecuencia de la asociación de estos productos. En los EEUU, en 1995, en una población de individuos dependientes del alcohol, la prevalencia de los fuma-

dores se valoró en un 90%, frente al 30% de la población general; el 90% de los fumadores beben regularmente, contra el 60% entre los no fumadores.

* Alcohol y tabaco

Individualmente, los efectos de cada sustancia son bien conocidos, considerándose más bien la nicotina un estimulante, y el alcohol un depresor (14). Administrándose de forma aislada, la nicotina aumenta los efectos subjetivos y la sensación de vértigo. El alcohol aumenta los eritemas faciales, la sensación de vértigo, pero tiene menos efectos estimulantes. Cuando éstos son administrados al mismo tiempo, los efectos subjetivos se potencian, y más en el hombre que en la mujer. La nicotina tiene tendencia a disminuir la sensación de fatiga producida por el alcohol. Esto nos lleva a pensar que el tabaco atenúa los efectos sedantes del alcohol. Sin embargo, los efectos cardiacos se potencian con el aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca. Desde el punto de vista farmacocinético, el tabaco disminuye significativamente la absorción del alcohol y rebaja la concentración máxima del alcohol en sangre, lo que viene a atenuar los efectos del mismo. Se llega pues a la conclusión de que, al tener igualmente el alcohol una acción inhibidora sobre el citocromo 2D6, las interacciones medicamentosas serán tanto más abundantes si se acumulan tabaco y alcohol.

* Cafeína y tabaco

El catabolismo de la cafeína aumenta entre un 60 y un 70% por inducción del citocromo 1A2 (2, 3). La cafeinemia puede ser doble con el mismo consumo de café, si se interrumpe el tabaco, y ello explicaría, en parte, el nerviosismo que ocasiona la privación de este último.

CONCLUSIÓN

La repercusión del tabaco en las propiedades farmacológicas de los medicamentos es especialmente difícil de apreciar. Los efectos del tabaco sólo han sido analizados en un número muy pequeño de moléculas. Quedan por estudiar muchas interacciones potenciales. La dificultad de evaluación en la práctica clínica reside, asimismo, en el hecho de que el comportamiento individual respecto a los cigarrillos es muy variable (tipo y número fumados al día, inhalación o no inhalación del humo).

En la práctica, la iniciación de un tratamiento medicamentoso en un paciente fumador crónico se puede efectuar con las dosis habituales. Una adaptación de la posología puede hacerse necesaria en los pacientes receptores de terapéuticas que necesiten un ajuste muy preciso de la dosis (hipoglucemiantes, antiasmá-

ticos, anticoagulantes, antihipertensivos), o cuando se tema un efecto no deseable de la asociación con el tabaco (píldora anticonceptiva o psicotropos). En el caso de privación de tabaco, habrá que vigilar, sobre todo, los medicamentos con un margen terapéutico estrecho, como la teofilina. Habría que señalar, para el futuro, las interacciones medicamentosas posibles con el tabaco en el Resumen de las Características del Producto de un medicamento (RCP).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (11): 1490-1501.
2. Vial T, Evreux JC. Tabac et médicaments: des interactions à ne pas méconnaître. *La revue du Praticien* 1992; 6 (185): 11-15.
3. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36 (6): 425-438.
4. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl Med* 1998; 319: 1318-1330.
5. Miller LG. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17 (2): 90-108.
6. Talbert M. Médicaments, alcool et tabac. *J Pharm Clin* 1992; 11: 23-27.
7. Shoaf SE, Linnoila M. Interaction of ethanol and smoking on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medications. *Psychopharmacol Bulletin* 1991; 27 (4): 577-595.
8. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 546-553.
9. Perry PJ, Bever KA, Arndt S. Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 733-738.
10. Ereshefsky L, Riesenman C, Francis Lam YM. Serotonin selective reuptake inhibitor drug interactions and the cytochrome P450 system. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (8): 17-24.
11. Spigset O, Carleborg L. Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58 (4): 399-403.
12. Devorne CL, Gill HS. Clinical pharmacokinetics of fluvoxamine: applications to dosage regimen dose. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (5): 7-14.
13. Back DJ, Orme M. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18 (6): 472-484.
14. Perkins KA, Sexton JE, Di Marco A. Subjective and cardiovascular responses to nicotine combined with alcohol in male and female smokers. *Psychopharmacol* 1995; 119 : 205-212.

Cuadro I: algunos sustratos de los citocromos hepáticos (10)

CYP 2D6	CYP 3A3/4	CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 2C9	2E1	CYP 2C19
Paroxetina Sertralina Venlafaxina Desipramina Nortriptilina	Imipramina Alprazolam Triazolam Midazolam Metadona Terfenadina Astemizole	Imipramina Cafeína Teofilina Clozapina Olanzapina Tacrine Fluvoxamina	Estrógenos Teofilina	Warfarina Fenitoína Tolbutamina Diclofenac Ácido mefenámico	Paracetamol Alcohol NMDA	Imipramina Propranolol Diacapan Mefenitoína Omeprazole Hexobarbital
Clozapina Risperidona Tioridazina Perfenazina	Cisaprida			Piroxicam Naproxene Ibuprofen		
Propranolol Metoprolol Timolol	Diltiazem Verapamil Nifedipina					
Dextrometorfane Encainida Flecainida Propafenona Codeína.	Carbamazepina Eritromicina Ciclosporina Lidocaína Acetaminofene Quinidina.					

Cuadro II: Interacciones farmacológicas entre tabaco y medicamentos.

Medicamentos (DCI)	Interacción		Consecuencias terapéuticas
	Farmacocinética	Farmacodinámica	
Anticoagulantes Warfarina	Aclaramiento	Sin efecto sobre los tiempos de protrombina	
Heparina	Aclaramiento		Aumento de la posología
Antiálgicos Paracetamol, codeínas, dextropropoxifene	Inducción Cyt 2E1	Descenso del nivel de tolerancia al dolor	Aumento de la posología
Glucosteroidez	No	No	
Antiulcerosos		Aumento de la secreción gástrica. Retraso en la cicatrización	Aumento de la posología y e la duración del tratamiento
Medicamentos cardiovasculares Quinina Beta-bloqueantes	No Glucuronidación (inducción Cyt 1A, 2C, 2E) Eliminación renal Aclaramiento	Non Aumento de la liberación de las catecolaminas	Prescripción de beta-bloqueantes hidrosolubles o poco metabolizados.
Flecainida	Aclaramiento		Aumento de las dosis (17%)
Ostroprogestativos Estradiol	Metabolismo (hidroxilación)	Aumento del riesgo de infarto de miocardio. Y del riesgo tromboembólico	Precaución al emplearlos en mujeres fumadoras de más de 40 años.
Antidiabéticos Insulinas	Disminución de la absorción subcutánea		Posible ajuste de posología
Psicótrópos *Antidepresivos: Tricíclicos ISRS *Benzodiazepinas *Neurólépticos	Aclaramiento Inducción Cyt 1A2 Inducción Cyt 1A2, 2D6	Descenso de la sedación Descenso de la sedación y de la hipotensión ortostática	Sin consecuencias clínicas Vigilancia clínica Vigilancia clínica
Clorpromazina Clozapina Haloperidol Olanzapina Risperidona	Inducción Cyt 1A2 Inducción Cyt 1A2 Aclaramiento Inducción Cyt 1A2 Inducción Cyt 1A2, 2D6		Consecuencias clínicas sin conocer
Teofilina	Inducción Cyt 1A2 Aclaramiento		Dosis terapéuticas 7-15 días
Otros Alcohol	Inducción Cyt 2D6, 2E1 (inducción del metabolismo)	Efectos subjetivos Potenciación de los efectos cardíacos.	Riesgo de múltiples interacciones si se asocian medicamentos.
Cafeína	Inducción Cyt 1A2 Aclaramiento (60%)		En caso de la suspensión del tabaco, riesgo de hipervigilancia.