

## Interacciones del Tabaco con los Medicamentos, las Pruebas de Laboratorio y las Enfermedades

ANA MARIA MENENDEZ \*

*Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires,  
calle 5 N° 966, 1900 La Plata, Argentina*

**RESUMEN.** El creciente consumo de tabaco por parte de la población incrementa la posibilidad de que el humo del cigarrillo produzca modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en la terapia medicamentosa. En este trabajo se describen las interacciones del humo del tabaco con los medicamentos y las pruebas de laboratorio, así como los efectos que puede producir el hábito de fumar sobre ciertas patologías. El farmacéutico debe informar sobre este tema al equipo de salud y a los pacientes fumadores para favorecer un mejor diagnóstico y evolución de las enfermedades y lograr una óptima eficacia de los fármacos.

**SUMMARY.** "Smoking Interactions with Drugs, Laboratory Probes and Illness". The increasing use of tobacco among the population renders more possible pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in drug therapy. This work describes smoking and drugs interactions, tobacco and laboratory tests interactions, and the effects of smoking upon certain pathologies. The pharmacist must inform the health staff and the smoker patients about this subject in order to get a better diagnostic and illness evolution, and the best drug efficacy.

### INTRODUCCION

El metabolismo de muchos fármacos puede ser afectado por algunos de los componentes del humo del tabaco <sup>1</sup>. Además, dichos componentes pueden ejercer acciones contrapuestas que dan como resultado efectos inapreciables <sup>2</sup>. Esto sucede, por ejemplo, cuando aumenta el clearance y a la vez disminuye el volumen de distribución, permaneciendo por lo tanto inalterados los niveles plasmáticos del fármaco.

Las alteraciones medicamentosas pueden localizarse en distintas fases, como se observa en la tabla 1.

- 
- En la Fase Farmacéutica: en la forma de preparación galénica que se administra al paciente.
  - En la Fase Farmacocinética: durante la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción.
  - En la Fase Farmacodinámica: en la acción del medicamento sobre los receptores celulares.
- 

Tabla 1. Localización de las interacciones medicamentosas <sup>3</sup>.

Las interacciones que se producen entre los componentes del humo del tabaco y los medicamentos se ejercen en particular a nivel farmacocinético, dificultando el acceso

\* Asesora del Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico (CIMF) del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.

**PALABRAS CLAVE:** Tabaco; Medicamentos; Interacciones.

**KEY WORDS:** Smoking; Drugs; Interactions.

del fármaco a la biofase <sup>2</sup>. Estas interacciones se localizan en el curso de las modificaciones que sufren los medicamentos en su paso por el organismo desde que se absorbe hasta que se elimina como tal o en forma de metabolitos, modificando el resultado terapéutico <sup>3</sup>.

El efecto más común ejercido por el tabaco en la farmacocinética de un medicamento se debe a las variaciones que puede producir en su metabolización, siendo poco importantes o insignificantes las alteraciones que pudiera ocasionar a nivel de absorción, distribución o excreción renal. La interacción en el metabolismo se produce de-

bido a un mecanismo selectivo de inducción enzimática en el sistema microsómico hepático. La selectividad propia de los efectos producidos por el tabaco se han atribuido a la inducción del citocromo P448 (hemoproteína que difiere, en sus propiedades espectrales y catalíticas, del citocromo P 450). Esta se caracteriza porque acelera el metabolismo de un menor aumento de sustratos que la inducción del citocromo P450 <sup>5</sup>.

En la tabla 2 se presentan los fármacos cuyo metabolismo se ve afectado por el hábito de fumar.

Medicamento	Efecto	Mecanismo probable	Referencia
<i>Antidepresivos tricíclicos:</i> - Nortriptilina - Amitriptilina - Desipramina	Disminución de la concentración plasmática	Aumento del metabolismo hepático	2, 4, 11, 14
<i>Antipirina</i>	Disminución del efecto	Aumento del metabolismo hepático	2, 4, 7, 11
<i>Benzodiazepinas:</i> - Clordiazepóxido - Diazepam - Lorazepam	Disminución del efecto	Aumento del metabolismo hepático	2, 4, 14
<i>Cafeína</i>	Aumento del clearance	Aumento del metabolismo hepático	2, 4, 6, 8, 11
<i>Carbamacepina</i>	Escasa disminución de la plasmática	Potencia la inducción enzimática	14
<i>Contraceptivos orales</i>	Aumento de los efectos adversos de los contraceptivos	El tabaco puede alterar el metabolismo de progestágenos y estrógenos	4, 10
<i>Fenacetina</i>	Disminución de la concentración plasmática	Aumento del metabolismo hepático	2, 4, 6
<i>Fenilbutazona</i>	Disminución del efecto terapéutico. Aumento de la intolerancia gastrointestinal	Aumento del metabolismo hepático Irrigación gastrointestinal	14

(Cont.)

Medicamento	Efecto	Mecanismo probable	Referencia
<i>Fenotiacinas:</i> —Clorpromacina oral	Alteraciones de la respuesta terapéutica	Aumento del metabolismo hepático	4, 11
<i>Furosemida</i>	Disminución del efecto diurético	Aumento del clearance extrarrenal de furosemida. Aumento clearance de creatinina. Incremento de la hormona ADH por nicotina	2, 11, 14
<i>Glutemida</i>	Aumento de la absorción	No establecido	2, 11, 14
<i>Heparina</i>	Disminución de la vida media y aumento de la eliminación	No establecido	2, 4, 11, 14
<i>Insulina</i> IM-IV  Subcutánea	Disminución del efecto  Reduce la velocidad de absorción	Antagonismo por liberación de sustancias endógenas Por vasoconstricción periférica	4, 11
<i>Lidocaína</i>	Disminución de la biodisponibilidad de lidocaína oral. Altera la respuesta de lidocaína oral e intravenosa	Aumento del metabolismo hepático Tendencia a la reducción del flujo sanguíneo hepático	4, 14
<i>Pentazocina</i>	Disminución del efecto analgésico	Aumento del metabolismo hepático (40%)	2, 4, 14
<i>Propoxifeno</i>	Disminución o inhibición del efecto	Aumento del metabolismo hepático	2, 4, 11, 14
<i>Propranolol</i>	Disminución de efectos antianginosos	Disminución de los niveles plasmáticos y de la vida media	2, 4, 14
<i>Teofilina</i>	Disminución de la vida media y las concentraciones séricas; aumento del clearance	Aumento del metabolismo hepático	2, 4, 11, 14
<i>Vacunas:</i> —Influenza	Menor protección	Disminución de la tasa de anticuerpos	2
<i>Vitaminas:</i> —C, B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub>	Aumento de los requerimientos	Mecanismo desconocido	2, 11, 12
<i>Warfarina</i>	Disminución de los niveles séricos	Aumento del metabolismo hepático	11, 14

Tabla 2. Medicamentos cuyo efecto farmacológico es afectado por el tabaco.

## EFFECTOS DEL TABACO SOBRE LA FARMACOCINETICA DE LOS MEDICAMENTOS

A continuación se describirán las acciones que produce el hábito de fumar sobre la farmacocinética de cada uno de los medicamentos.

### *Antidepresivos tricíclicos*

El tabaquismo puede aumentar el metabolismo hepático de los antidepresivos tricíclicos <sup>4</sup>. En estudios realizados con un número elevado de pacientes se han observado en los fumadores concentraciones plasmáticas totales de amitriptilina, disipramina, imipramina y nortriptilina inferiores a la de los no fumadores <sup>2,4</sup>.

Hansten <sup>4</sup> indica que los fumadores tienen un porcentaje de nortriptilina plasmática superior al de los no fumadores. Así, es posible que la concentración plasmática del antidepresivo libre no se vea afectada de manera significativa, aún cuando la concentración plasmática total se reduzca.

Los niveles plasmáticos de imipramina son inferiores en un 45% en individuos fumadores. El mecanismo de esta reducción puede deberse al aumento del metabolismo por incremento de la N-demetilación. Aznar *et al.* <sup>2</sup> manifiestan que esto no puede generalizarse para todos los antidepresivos tricíclicos porque existe discrepancia con los datos obtenidos.

Aunque no se ha establecido una relación precisa entre las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos y el efecto terapéutico, la magnitud de las disminuciones de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos producidas por el tabaquismo parecen lo bastante importantes como para interferir con la eficacia terapéutica en algunos pacientes. Por este motivo, debe tenerse en cuenta que el tabaquismo puede alterar la respuesta a los antidepresivos tricíclicos <sup>4</sup>.

### *Antipirina*

Como la antipirina se metaboliza casi completamente en el hígado y se une poco a las proteínas plasmáticas, se considera que el estudio de su comportamiento en el organismo es un buen método para conocer la actividad del sistema microsómico hepático. Por este motivo el Cl o la vida media plasmática de la antipirina se aceptan como marcadores del metabolismo hepático de fármacos y en esto radica en gran parte su interés, ya que actualmente no tiene demasiada aplicación como agente terapéutico <sup>5</sup>.

El efecto del tabaco sobre el metabolismo de la antipirina parece ser dependiente de la edad y del número de cigarrillos fumados al día, observándose una disminución del Clearance (Cl) y del Volumen de Distribución (Vd) en individuos fumadores de edad avanzada <sup>2,5</sup>.

Los valores medios del clearance y de la vida media de antipirina para fumadores y no fumadores se observa en la tabla 3, de la que se desprende que el Clearance aumenta un 25-30% en fumadores.

Individuos	Vida Media	Clearance
Fumadores	10,8 horas	53,4 ml/kg/hora
No fumadores	12,5 horas	35,8 ml/kg/hora

Tabla 3. Influencia del tabaco sobre la farmacocinética de antipirina <sup>2</sup>.

La alteración en la vida media provocada por el tabaco no es un efecto permanente, recuperándose los valores normales tras dos semanas sin fumar <sup>2,6</sup>.

El mecanismo probable es un aumento del metabolismo. Este aumento se localiza en el hígado, donde la inducción enzimática de los microsomas hepáticos produce un incremento de la hidroxilación alifática, y en el pulmón, donde la inducción de la Arilhidrocarbonhidroxilasa (AHH) provoca también un aumento del metabolismo <sup>7</sup>.

### *Benzodicepinas*

Estudios epidemiológicos sobre la depresión del SNC debida al diacepan y al clordicepóxido indican que existe una relación entre el consumo de tabaco y la disminución de la somnolencia <sup>2,6</sup>. Este efecto es directamente proporcional al número de cigarrillos consumidos al día <sup>4</sup>. Sin embargo los resultados de los estudios de los efectos de tabaquismo sobre la farmacocinética de las benzodicepinas no han sido uniformes.

Como no se aprecian diferencias entre los valores del Vd, Cl y vida media del clordicepóxido en fumadores y no fumadores se han sugerido como responsables factores distintos a las alteraciones metabólicas <sup>2,9</sup>. El factor más probable es una disminución en la respuesta de los órganos diana <sup>2</sup>.

Con el diacepan y el cloxacepan se ha observado un aumento del clearance en los fumadores. Es menos probable que el Cl del diacepan aumente en los fumadores ancianos <sup>4</sup>.

Debe tenerse en cuenta que para alcanzar efectos sedantes equivalentes en los fumadores pueden ser necesarias mayores dosis de benzodicepinas que en los pacientes no fumadores <sup>3,4</sup>.

### *Cafeína*

La asociación del hábito de tomar café y el de fumar cigarrillos tiene como consecuencia el aumento del clearance de la cafeína, que en fumadores es 60% mayor <sup>8</sup>. Esto trae aparejada una disminución de la vida media, que alcanza en los individuos no fumadores valores de 6 horas, mientras que en los fumadores sólo tiene un valor medio de 3,5 horas. No se encuentran cambios significativos en el volumen de distribución <sup>8</sup>.

El fumar afecta la vida de la N-demetilación del metabolismo de la cafeína <sup>4</sup>.

Myers <sup>9</sup> hace referencia a un estudio realizado con 16 pacientes hipertensos donde

se observaron los efectos cardiovasculares de la combinación de fumar y tomar café. De los 16 pacientes, 8 eran tratados con diuréticos tiacídicos y el resto no recibía medicación. Se corroboró que sólo el fumar aumenta la presión sanguínea hasta los 15 minutos, y que la cafeína sola tenía poco efecto. Pero la combinación de ingerir café y fumar incrementaba significativamente la presión sanguínea diastólica de 8 a 11 mm de Hg durante 2 horas.

### *Carbamacepina*

La carbamacepina es un anticonvulsivante también usado en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, la enfermedad maniaco-depresiva y la neuropatía diabética periférica. La carbamacepina es metabolizada por las enzimas microsomales hepáticas y por este motivo puede ser susceptible de interacciones con el tabaco.

Miller <sup>14</sup> cita varios estudios donde se compara a 15 hombres que fumaban con 16 no fumadores y se observó una menor concentración de carbamacepina en suero, pero no una apreciable diferencia. Los datos fueron de  $3,83 \pm 0,89$  mg/l para los fumadores y de  $4,25 \pm 1,35$  mg/l para los no fumadores. El mismo fenómeno se notó en mujeres, en las que la concentración de carbamacepina en suero fue de  $4,56 \pm 1,30$  mg/l para las fumadoras y de  $4,58 \pm 1,66$  mg/l para las no fumadoras.

Como la carbamacepina también induce las enzimas hepáticas, se postula que la acción del tabaco sobre estas enzimas es mínima o casi nula. Por lo tanto no parece tan necesario el ajuste de la dosis de este medicamento en pacientes fumadores <sup>14</sup>.

### *Contraceptivos orales*

Las pruebas epidemiológicas realizadas indican que el tabaquismo aumento el riesgo de los efectos adversos cardiovasculares asociados al consumo de contraceptivos ora-

les, como por ejemplo ictus, infarto de miocardio y tromboembolismo. Este riesgo aumenta en las mujeres de más de 35 años y en las que fuman más de 15 cigarrillos al día <sup>4</sup>.

El tabaco no parece afectar el metabolismo de los progestágenos o estrógenos que se encuentran en los anticonceptivos orales <sup>4,10</sup>.

Se debe aconsejar a las mujeres que toman anticonceptivos orales que no fumen. En caso que la mujer continúe fumando debería utilizarse un método de contracepción alternativo <sup>4</sup>.

#### *Fenacetina*

En los fumadores los niveles plasmáticos de fenacetina disminuyen hasta valores cuatro veces inferiores a los obtenidos en los no fumadores <sup>2</sup>. El mecanismo de esta disminución parece ser doble: por un lado aumenta el metabolismo a nivel del tracto gastrointestinal; por otro aumenta el efecto de primer paso, quizás por aumento de la O-desalquilación hepática, que tiene lugar como consecuencia de la inducción enzimática provocada por el tabaco. Estos mecanismos están aún por ser dilucidados.

Desde el punto de vista farmacocinético se observa una reducción importante en el área bajo la curva, mientras que la vida media no experimenta cambios significativos <sup>2,6</sup>.

#### *Fenilbutazona*

La fenilbutazona es un antiinflamatorio no esteroide usado en el tratamiento de artritis y gota.

Miller <sup>14</sup> cita un estudio en el que se administró una dosis oral de 6 mg/kg de este fármaco a fumadores de 7 cigarrillos por día y a no fumadores. Se observó una reducción de la vida media y un aumento del clearance metabólico. En fumadores la vida media fue de  $36,77 \pm 4,74$  horas y en los

no fumadores de  $64,18 \pm 5,83$  horas. El Cl fue de  $0,044 \pm 0,012$  ml/min/kg en fumadores y de  $0,020 \pm 0,002$  ml/min/kg en los no fumadores.

En todos los casos se sugiere que el mecanismo de esta interacción se debe al aumento del metabolismo, ya que la asociación tabaco-fenilbutazona produce la inducción de las enzimas hepáticas <sup>14</sup>.

Además, está demostrado que tanto los antiinflamatorios no esteroideos como el hábito del fumar pueden exacerbar la intolerancia gastrointestinal en caso de pacientes con lesiones ulcerosas. Este último efecto demuestra la importancia clínica de tener en cuenta esta interacción en la prescripción y administración de fenilbutazona a pacientes fumadores <sup>14</sup>.

#### *Fenotiacina*

El tabaquismo puede aumentar el metabolismo hepático de las fenotiacinas <sup>4</sup>.

Hansten <sup>4</sup> cita un estudio epidemiológico sobre la frecuencia de la somnolencia atribuida a clorpromacina oral, donde sólo en 3% de los fumadores importantes (más de 20 cigarrillos/día) presentaban somnolencia, mientras que la frecuencia en los fumadores moderados (20 cigarrillos/día o menos) y en los no fumadores era del 11% y 16%, respectivamente.

Se ha observado que la frecuencia de hipotensión en los pacientes tratados con clorpromacina es nulo en los fumadores importantes, del 8% en los fumadores moderados y del 10% en los no fumadores. En todos los trabajos se afirma que parece improbable que el tabaquismo pueda reducir selectivamente las reacciones adversas de la clorpromacina, sin afectar la respuesta terapéutica de este fármaco. Sin embargo no se han estudiado sistemáticamente los efectos del tabaco sobre la respuesta terapéutica de las fenotiacinas.

Por lo expuesto, es importante tener en

cuenta que en los fumadores puede ser necesario aumentar las dosis de las fenotiacinas <sup>4, 11</sup>.

#### *Furosemida*

En fumadores se observa una disminución del efecto diurético. Esta disminución puede deberse <sup>2, 11</sup>:

- a) a un ligero aumento del Clearance extrarenal de furosemida.
- b) a un incremento del Clearance de creatinina, inducido por furosemida, inferior al observado en no fumadores.
- c) a un aumento en la secreción de hormona antidiurética (HAD) inducido por la nicotina.

#### *Glutetimida*

La vida media de la glutetimida no presenta modificaciones significativas en los fumadores. Sin embargo el área bajo la curva en las 8 hs posteriores a una dosis de glutetimida, sufre un incremento importante y pasa de 26 mg/l.h a 41 mg/l.h en fumadores <sup>2</sup>. Si bien no se conoce el mecanismo, estos resultados sugieren que la biodisponibilidad ha cambiado y que el volumen de distribución aparente ha disminuido, o la fracción de medicamento absorbida ha aumentado, aunque esto último parece improbable <sup>4</sup>.

Hansten <sup>4</sup> menciona un estudio realizado con 7 individuos normales donde se observó que la glutetimida tenía un efecto nocivo sobre una prueba psicomotora y que en los fumadores era superior a los no fumadores. Los estudios farmacocinéticos en estos individuos fueron compatibles con un aumento de la absorción de glutetimida en los fumadores, pero el número de casos es demasiado bajo para permitir llegar a conclusiones definitivas.

#### *Heparina*

Los fumadores pueden presentar una vi-

da media más corta y una eliminación más rápida de heparina aunque el mecanismo no ha sido aún establecido <sup>2, 4, 11</sup>.

En un estudio de los factores que afectaban la farmacocinética de la heparina en 20 pacientes con enfermedad tromboembólica, se observó que los fumadores tenían una vida media de la heparina más corta (0,62 horas frente a 0,97 horas) y una eliminación de este fármaco más rápida que los no fumadores <sup>4</sup>.

Por esto, el tabaquismo puede ser uno de los factores que influyan en la necesidad de modificar la dosificación de la heparina. Son necesarios más estudios para determinar la incidencia y magnitud de esta interacción <sup>2</sup>.

#### *Insulina*

Los pacientes diabéticos fumadores pueden tener necesidades de insulina superiores en casi un tercio a las de los no fumadores. Esto puede deberse, al menos en parte, a la liberación del tabaco, que reducen el efecto hipoglucémico de la insulina. Se ha demostrado también que el tabaco reduce la rapidez de absorción de la insulina tras su inyección subcutánea, probablemente por la vasoconstricción periférica inducida por el tabaco <sup>4</sup>.

El hábito de fumar en el paciente debe considerarse como uno de los factores que pueden influir en las necesidades de insulina, así como la evolución temporal de su acción <sup>11</sup>.

#### *Lidocaína*

El tabaco parece estimular las enzimas microsómicas hepáticas responsables del metabolismo de la lidocaína, pero tiende a reducir el flujo sanguíneo hepático <sup>4</sup>.

La biodisponibilidad de la lidocaína oral está muy reducida en los fumadores. Asimismo, se observa que la inducción enzimática causada por el tabaco tiene un efecto

relativamente pequeño sobre la eliminación de la lidocaína intravenosa, puesto que la extracción hepática de este medicamento es alta. Además, es probable que la capacidad del tabaco de reducir en parte el flujo sanguíneo hepático compense sobradamente cualquier efecto de inducción enzimática sobre la lidocaína administrada por vía intravenosa, que tiene una eliminación similar en fumadores y no fumadores. Sin embargo, es posible que en algún paciente el tabaco tenga un efecto suficiente para alterar la respuesta a la lidocaína <sup>4</sup>.

#### *Pentazocina*

La capacidad analgésica de la pentazocina disminuye en los pacientes fumadores, por lo que son necesarias dosis superiores para reducir el dolor <sup>2</sup>.

Hansten <sup>4</sup> menciona un estudio que se realizó en 41 pacientes, los fumadores requirieron dosis de pentazocina superiores a las de los no fumadores cuando se utilizó este medicamento como complemento de la anestesia con óxido nitroso. Otro estudio en 70 individuos sanos demostró que los fumadores metabolizaban un 40% más de pentazocina que los no fumadores, según lo verificado en la extracción urinaria acumulada de este fármaco.

Estos efectos se deben a que en fumadores hay un aumento del metabolismo hepático de la pentazocina, debido a la inducción enzimática de la hidroxilación alílica <sup>2</sup>.

#### *Propoxifeno*

Se ha observado una disminución de los efectos clínicos del propoxifeno en los fumadores. El mecanismo probable parece ser un aumento del metabolismo hepático, aunque existen divergencias entre los autores, ya que los parámetros farmacocinéticos no se encuentran alterados y entonces proponen que se produce un descenso del umbral doloroso en los fumadores <sup>2 4</sup>.

Hansten <sup>4</sup> menciona un estudio epidemiológico efectuado para verificar la eficacia del propoxifeno. Se observó que era ineficaz en un 20% de los fumadores importantes (aquellos que fuman más de 20 cigarrillos diarios), en un 15% en los fumadores moderados (20 cigarrillos por día o menos) y en un 10% en los no fumadores. Estos resultados concuerdan con una reducción, inducida por el tabaquismo, en el efecto del propoxifeno, pero es necesario confirmarlos <sup>4</sup>.

Se debe estar pendiente de la posible aparición de signos de analgesia insuficiente con el propoxifeno en los fumadores, en especial en aquellos que fuman más de 20 cigarrillos por día. En estos casos puede ser adecuado seleccionar un analgésico alternativo <sup>11</sup>.

#### *Propranolol*

Se ha observado una disminución de los efectos terapéuticos del propranolol en los fumadores de más de 10 cigarrillos diarios <sup>2,14</sup>.

Los niveles plasmáticos del fármaco son un 200% más elevados en no fumadores. El clearance aumenta y la vida media tiende a disminuir <sup>2</sup>.

Las diferencias entre fumadores y no fumadores son menores a medida que aumenta la edad de los pacientes. Se ha comprobado que el propranolol muestra una cinética dependiente de la edad solamente en fumadores, lo que sugiere que los cambios no son objeto directo de la edad avanzada de por sí, sino que implica factores adicionales <sup>2</sup>.

#### *Teofilina*

Numerosos estudios han demostrado la influencia del tabaco sobre la farmacocinética de la teofilina. La teofilina (1,3-dimetilxantina), utilizada como agente broncodilatador, tiene un margen terapéutico es-



trecho, lo que hace muy importante cualquier circunstancia que modifique los niveles plasmáticos <sup>2,4,5</sup>.

La concentración plasmática media obtenida en fumadores es 1,5 a 2 veces inferior a la obtenida en no fumadores. El mecanismo se basa en la inducción del citocromo P448, el cual metaboliza la teofilina por oxidación y N-demetilación <sup>2,5</sup>.

El volumen de distribución no varía. La vida media disminuye un 30% y el clearance aumenta un 45% en fumadores (tabla 4).

Individuos	Vida Media	Clearance
Fumadores	4-6 horas	0,06 1/h/kg
No fumadores	7-9 horas	0,04 1/h/kg

Tabla 4. Influencia del tabaco sobre la farmacocinética de la teofilina <sup>2</sup>.

Asimismo el tabaquismo reduce las concentraciones séricas de teofilina. Se ha observado que las reacciones adversas a la teofilina tienden a producirse con menos frecuencia en los fumadores que en los no fumadores, lo cual concuerda con las reducciones inducidas por el tabaco en la teofilina sérica <sup>4</sup>.

Es importante destacar que los mismos efectos tóxicos se observan en individuos habituados luego de dos o tres meses sin fumar, por lo que es improbable el aumento brusco de la toxicidad en individuos que abandonan el hábito, aunque esta circunstancia debe ser tenida en cuenta a largo plazo <sup>2</sup>.

Debe recordarse que los fumadores requieren dosis de mantenimiento de teofilina superiores a los no fumadores para alcanzar concentraciones séricas de teofilina suficientes <sup>2,7</sup>.

#### Vacunas

Aznar *et al.* <sup>2</sup> mencionan un estudio que sugiere que hay una rápida disminución de

la tasa de anticuerpos producidos por la vacuna de la influenza en fumadores. Si esto se confirma, nos indica que esta vacuna, y probablemente otras, producen menos protección a los fumadores.

#### Vitaminas C, B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>

Se ha demostrado que las concentraciones séricas de las vitaminas C, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> son más bajas en las mujeres embarazadas fumadoras que en las no fumadoras <sup>12</sup>.

Algunos autores manifiestan que la interacción del tabaco y la vitamina C es directa y se produce una disminución del nivel plasmático del medicamento <sup>11</sup>.

#### Warfarina

Si el individuo deja de fumar pueden aumentar los efectos terapéuticos de la warfarina por disminución del metabolismo y aumento de los niveles séricos. En estos casos puede ser necesario el ajuste de la dosis <sup>9</sup>.

#### OTRAS INTERACCIONES

##### Alimentos

En un trabajo realizado por Lee *et al.* <sup>13</sup> se estudió el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de la nicotina, dado que los fumadores acostumbraban a fumar luego de las comidas. Como el flujo sanguíneo hepático aumenta aproximadamente un 40% después de una comida y la nicotina es una droga cuyo metabolismo es flujo sanguíneo-dependiente, se supuso que se incrementa el clearance por acción de la comida.

Este estudio se realizó sobre 7 fumadores sanos y se analizó la influencia de una comida con alto contenido proteico sobre la disposición de nicotina. Los resultados mostraron que el flujo sanguíneo hepático aumentó un 30% 50 minutos después de la comida y que el nivel sanguíneo de nicotina disminuyó un 12%, llegando al nivel más bajo 30 minutos después de las comidas.

Estos datos confirman la hipótesis de que la comida acelera el metabolismo de la nicotina y que quizás ésta sería una de las causas por las cuales los fumadores sienten necesidad de fumar luego de comer <sup>13</sup>.

#### EFFECTO DEL TABACO SOBRE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Los resultados de las pruebas de laboratorio clínico pueden verse alterados por diversos motivos. Uno de los factores que pueden afectar los resultados obtenidos en los procedimientos de laboratorio es la presencia en el organismo de principios activos que provienen de algunos hábitos o costumbres de los pacientes, como por ejemplo el consumo de tabaco o alcohol.

Existen pruebas de laboratorio que se ven alteradas por la presencia en el organismo de nicotina proveniente del humo del tabaco <sup>4</sup>:

##### a) Prueba de corticosteroides plasmática

Un estudio en 8 sujetos demostró que los grandes fumadores muestran un aumento del 27% al 77% de los niveles plasmáticos de 11-dihidroxycorticosteroides. Un estudio posterior mostró un efecto análogo cuando se emplearon cigarrillos con alto contenido

en nicotina, pero los que tenían un bajo contenido en nicotina parecían afectar en menor grado los corticosteroides plasmáticos <sup>4</sup>.

##### b) Prueba de la hormona del crecimiento sérica

Un estudio en 17 fumadores habituales de sexo masculino mostró que la inhalación del humo del cigarrillo provocaba el aumento de los niveles de la hormona del crecimiento. Cuando se fuma 8 cigarrillos con alto contenido de nicotina en un período de dos horas, el nivel de hormona del crecimiento aumentaba después del segundo cigarrillo, alcanzaba su pico a la hora (quinto cigarrillo) y luego descendía hasta los valores normales mientras se continuaba fumando <sup>4</sup>.

#### EFFECTOS DEL TABACO SOBRE LAS ENFERMEDADES EXISTENTES

El tabaco puede actuar adversamente sobre las enfermedades existentes, haciendo la terapia farmacológica más dificultosa. En la Tabla 5 se enumeran aquellas patologías que son afectadas por el hábito de fumar <sup>11</sup>.

Enfermedades	Efectos del tabaco
<i>Alergia</i>	Pueden producir síntomas en los individuos alérgicos <sup>11</sup> .
<i>Angina de pecho</i>	El fumar o exponerse al humo producido por otra persona puede agravar la angina <sup>11</sup> .
<i>Diabetes mellitus</i>	Aumenta la aterosclerosis en pacientes diabéticos <sup>11</sup> .
<i>Hipertensión</i>	Los pacientes hipertensos que fuman aumentan el riesgo de producir enfermedad arterial coronaria y además se agrava la hipertensión <sup>11</sup> .
<i>Úlcera péptica</i>	Aumenta el riesgo de aparición de la enfermedad y aumenta la incidencia de morbilidad y mortalidad <sup>11 15</sup> .
<i>Enfermedad pulmonar</i>	Exacerba una serie de enfermedades pulmonares: bronquitis crónica, enfermedades broncoobstructivas crónicas y cáncer pulmonar <sup>11</sup> .
<i>Enfermedad vascular</i>	Aumenta el riesgo de enfermedad vascular periférica, formación de trombos y enfermedad cerebrovascular <sup>11</sup> .

Tabla 5. Efectos del tabaco sobre las enfermedades.

## CONCLUSIONES

El consumo masivo del tabaco y la propaganda indiscriminada del mismo por todos los medios de comunicación de nuestra sociedad, a pesar de los efectos nocivos que produce sobre la salud, nos demuestra que el farmacéutico tiene un importante papel que desempeñar en este tema.

La cantidad de medicamentos de uso habitual en los cuales el tabaco produce una alteración de su metabolismo, evidencia que el habito de fumar debe ser considerado una de las fuentes de interacción importante.

La mayor parte de la bibliografía consultada indica que el mecanismo de acción predominante de la interacción es el incremento del metabolismo causado por inducción de las enzimas microsomales hepáticas. Los componentes del humo del tabaco causante de las interacciones son preponde-

ramente los hidrocarburos aromáticos polinucleares<sup>1</sup>.

Las alteraciones farmacocinéticas clínicamente significativas se han observado en los siguientes fármacos: antidepresivos tricíclicos, antipirina, benzodiazepinas, cafeína, carbamacepina, contraceptivos orales, fenacetina, fenilbutazona, fenotiacinas, furosemida, glutetimida, heparina, insulina, lidocaína, pentazocina, propoxifeno, propranolol, teofilina, vacunas, vitaminas y warfarina.

El farmacéutico debe informar al médico y al paciente fumador de las posibles alteraciones farmacocinéticas que se producen con los medicamentos que se administra, así como aconsejar para este tipo de enfermos la modificación de la dosis o la sustitución por otros fármacos cuya acción terapéutica no se vea alterada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Menéndez, A.M. (1989) "El tabaco: su acción sobre la salud, la enfermedad y el efecto terapéutico de los medicamentos". *Bifase* (en prensa)
2. Aznar, T., P. Escobar, J.L. Marco y J. Ronda (1987) *Pharmaklinik* 1: 53-60
3. Bada Aínsa, J.L. y J.A. Salvá Miquel (1980) "Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades yatrógenas". Ed. Toray, Barcelona, España, págs. 801-3
4. Hansten, P.D. (1988) "Interacciones Farmacológicas", Ed. Doyma, Barcelona, España
5. Mariné Font, A., R. Codony Salcedo, D. Godia Nuez, J.B. Montoro Ronsano y M.C. Vidal Carou (1986) "Manual de Interacciones Alimentos - Medicamentos", Ed. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Barcelona, España, págs. 251-62
6. Saunier, J.L. y M. Talbert (1986) *Sem. Hosp. Paris* 62: 2203-6
7. Crowley, J.J., B.J. Cusack, S.G. Jue, J.R. Koup, B.K. Park y R.E. Vestal (1988) *J. Pharm. Exp. Ther.* 245: 513-22
8. Brown, C.R., P. Jacob III, M. Wilson y N.L. Benowitz (1988) *Clin. Pharmacol. Ther.* 43: 488-91
9. Myers, M.G. (1988) *Arch. Intern. Med.* 148: 1189-93
10. Kanarkowski, R., K.M. Tornatore, R., D'Ambrosio, M.J. Gardner y W.J. Jusko (1988) *Clin. Pharmacol Ther.* 43: 23-31
11. Hansten, P. (1982) *Am. Pharm.* 22: 492-4
12. Chiani, M. (1986) *Acta Farm. Bonaerense* 5: 165-74
13. Lee, B.L., N.L. Benowitz, M.E. Jarvir, P. Jacob III (1988) *Clin. Pharmacol. Ther.* 43: 2
14. Miller, L.G. (1989) *Clin. Pharmacokinet* 17: 90-108
15. Nowak, A., K. Jonderko, R. Kaczor, S. Nowak y A. Skrzypek (1987) *Scand. J. Gastroenterology* 60: 1105-8