

REVISIÓN

Actualización en el abordaje del tabaquismo. Interacciones del tabaco con los tratamientos farmacológicos

Update on the approach to smoking. Interactions of tobacco with pharmacological treatments

Miguel C. Aguiló Juanola

Servicio de Tabaquismo. Farmacia Aguiló Juanola, Palma de Mallorca

Correspondencia

Miguel C. Aguiló
Farmacia Aguiló Juanola
Padre Bartolomé Pou, 26. 07003 - Palma de Mallorca
E-mail: m.aguiló@acmcb.es

Recibido: 4 - VI - 2018
Aceptado: 20 - VIII - 2018

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.33.03.35

Resumen

El tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica de carácter multifactorial y, por tanto, de abordaje complejo. El terapeuta en tabaquismo debe conocer todos los aspectos que pueden afectar el proceso de cesación tabáquica.

Las interacciones del tabaco con los tratamientos farmacológicos han sido estudiadas durante los últimos años. Pueden ser de tipo farmacocinético, propiciadas por el potente efecto inductor de diferentes componentes del humo del tabaco sobre isoenzimas del citocromo P450, y farmacodinámicas, esencialmente debidas a efectos de la nicotina.

Aunque las más significativas corresponden a fármacos utilizados en patologías psiquiátricas, con las que el tabaquismo presenta elevada comorbilidad, se pueden producir con otros fármacos de diversos grupos terapéuticos, con mayor o menor significación clínica dependiendo del propio fármaco y la posología planteada, o del individuo y sus circunstancias personales.

El médico prescriptor debe conocer estos aspectos para valorar posibles ajustes posológicos cuando el paciente inicia la cesación o comienza a fumar.

Se propone bibliografía de consulta y la necesidad de una permanente actualización al respecto.

Palabras clave: Interacciones medicamentosas, citocromo P450, tabaco, nicotina, tratamientos farmacológicos, cesación tabáquica.

Abstract

Smoking is a chronic multifactorial addictive disease of complex approach. The smoking therapist must know all aspects that may affect the process of smoking cessation. The drug interactions with tobacco smoke have been studied in recent years. They can be of the pharmacokinetic type, favored by the powerful inducer effect of different components of tobacco smoke on cytochrome P450 isoenzymes, and pharmacodynamic interactions, essentially due to the nicotine effects.

Although the most significant interactions occur with drugs used in psychiatric pathologies, which present high comorbidity with smoking, they may also occur with drugs for another diseases, with greater or lesser clinical significance depending on the drug itself and dosage, or the individual and their personal circumstances.

The physician should be aware of these aspects to assess possible dose adjustment when patients start smoking cessation or begin to smoke. Bibliography and the need for a permanent update in this matter are recommended.

Keywords: Drug interactions, Cytochrome P450, Tobacco, Nicotine, Pharmacologic therapy, Smoking cessation.

Introducción

El tabaquismo es catalogado por la OMS como una enfermedad adictiva crónica con carácter pandémico (ICD-10, código F17: mental and behavioural disorders due to use of tobacco)¹, siendo la primera causa de muerte evitable en los países desarrollados² y es, por tanto, un problema de salud de primera magnitud. Tratándose de una enfermedad, se deben contemplar su prevención y su tratamiento. Cada vez son más y mayores los efectos perjudiciales demostrados como atribuibles al tabaquis-

mo, en todas sus formas³, y aún con un mínimo uso: un reciente metaanálisis publicado en BMJ concluye que fumar un sólo cigarrillo al día produce la mitad del daño cardiovascular que el consumo de 20 y que, por tanto, no existe ningún nivel de fumador seguro⁴.

Es importante considerar la comorbilidad psiquiátrica en fumadores, que en USA es del 40% y en el Reino Unido, del 42%^{5,6}. Para algunos de estos pacientes resulta

un sistema para aliviar sus síntomas, lo que facilita que se conviertan en adictos y por tanto, de objetivo para las industrias tabaqueras y, por otra parte, el consumo diario de tabaco se asocia con un mayor riesgo de psicosis, en particular de la esquizofrenia, y una edad más temprana de inicio de la enfermedad psicótica⁷. Se describen trastornos de conducta en hijos de madres fumadoras durante el embarazo, y está descrita la comorbilidad de trastornos psiquiátricos y dependencia a la nicotina, también para los adolescentes⁸. Pero deben desterrarse las ideas erróneas de que el tabaco es esencial para este tipo de pacientes, que dejándolo empeorarían, que no pueden ni quieren dejarlo, o que son pacientes en los que no vale la pena realizar medidas a largo plazo, por ser menor su esperanza de vida⁹. Al mismo tiempo, el conocido y reciente estudio EAGLES (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study) concluye que vareniclina y bupropion no suponen un riesgo de seguridad neuropsiquiátrica y pueden utilizarse, como la terapia substitutiva con nicotina (TSN), en el tratamiento de cesación de fumadores con trastorno psiquiátrico estable¹⁰.

Se ha descrito el daño que el tabaquismo puede producir en la dotación genética del fumador, por metilación del genoma, que se mantiene hasta 30 años después de dejar de fumar¹¹. Por otra parte, se ha estudiado la diferente predisposición genética de determinados individuos para fumar y para desarrollar o no EPOC o cáncer de pulmón¹².

El abordaje terapéutico del tabaquismo es, por tanto, complejo, y requiere valorar las dependencias física, psíquica, social, conductual y gestual del paciente, su entorno y circunstancias, y llevar a cabo conjuntamente, en la mayoría de los casos, tratamientos farmacológico y cognitivo-conductual. Por esta complejidad, es conveniente que el terapeuta en tabaquismo esté familiarizado con todos los aspectos que puedan facilitar su resolución y evitar consecuencias que puedan provocar la recaída u otros problemas de salud no deseados.

Interacciones del tabaco con fármacos

En los últimos años van apareciendo artículos relativos a este tema, siendo contemplados en algunas guías de tratamiento^{13,14,15} y debería tenerse muy en cuenta ya que, en algunos casos, la significación clínica es considerable, y en ocasiones aparecen valoraciones diferentes para el mismo fármaco según autores y estudios consultados. Están bien descritas para algunos fármacos, y pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas. Prestando mayor atención a las de más relevancia, no deben descartarse las demás, valorándolas individualmente, según dosificación, características del fármaco y la respuesta de cada paciente, condicionada por sus circunstancias personales (edad, función hepática, nivel de fumador) y variaciones individuales debidas a polimorfismos genéticos expresados por fenotipos de metabolizadores

lentos, normales, rápidos o ultrarápidos¹⁶ y diferencias étnicas¹⁷ y de género: las mujeres metabolizan más rápidamente la nicotina, así como caucásicos y latinos más que asiáticos o afro-americanos¹⁸. Se deben prevenir, principalmente, las relativas a fármacos de estrecho margen terapéutico y pacientes psiquiátricos¹⁸, y consultar guías actualizadas con listados de fármacos o grupos terapéuticos y su valoración al respecto^{14,19-21}.

Es conveniente que el terapeuta en tabaquismo conozca la posibilidad de que se produzcan dichas interacciones, para contactar con el médico prescriptor cuando se sospeche la necesidad de un ajuste de dosis al dejar de fumar el paciente, o cuando vuelve a hacerlo tras un período de abstinencia.

Por otra parte, al producirse un ingreso hospitalario, el paciente deja de fumar, y deben valorarse las consecuencias que de ello se deriven en relación con su terapia habitual, si se mantiene, o con la introducción de nuevos fármacos, y para prevenir qué puede suceder al alta, si continúa fumando. Para estancias agudas en un hospital, de corta duración, no suele ser necesario el ajuste²².

1. Interacciones farmacocinéticas

En cuanto a estas interacciones, hay que considerar el potente efecto inductor enzimático de varios componentes del humo del tabaco sobre algunos isoenzimas del citocromo P450 (CYP), principalmente sobre los CYP1A2 y CYP2B6^{17,23,24}, aunque también sobre los isoenzimas CYP1A1 y posiblemente CYP2E1²⁵. Cuando se produce la cesación brusca, como en el caso de un paciente hospitalizado, en una semana puede revertirse la actividad inducida de CYP1A2, con el consiguiente aumento de efecto y posible toxicidad, lo que puede requerir ajuste de dosis, sobretodo en grandes fumadores. Si un paciente empieza a fumar y toma un medicamento susceptible, puede requerir aumento de dosis^{17,25}. La vida media de la actividad del CYP1A2 tras la cesación tabáquica es de 38,6 horas¹⁴. Se puede sugerir reducir diariamente un 10% la dosis de fármacos cuyo sustrato es el CYP1A2 hasta cuatro días después de dejar de fumar^{14,25}.

Los fármacos implicados pertenecen a grupos muy diferentes, y se citan algunos de ellos, para posteriormente describir las interacciones que presentan mayor significación clínica, junto con casos particulares especialmente destacables.

En general, será más significativa para fármacos cuya vía metabólica de eliminación principal sea CYP1A2²².

-Sustratos mayores del CYP1A2: acenocumarol (aunque depende más de CYP2C9), amitriptilina, cafeína, clomipramina, clozapina, doxepina, duloxetina, estradiol, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, metadona, mirtazapina, olanzapina, ondansetron, paracetamol, propranolol, rasagilina, ropinirol, teofilina, aminofilina, ciclobenzaprina,

pimozida, trifluoperazina, warfarina^{17,18,23} y algunos antiarrítmicos, antifúngicos, antimaláricos, antineoplásicos, antiretrovirales, antihelmínticos, o quinolonas²³.

-Sustratos del CYP2B6: bupropion, clopidogrel, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadona, o nevirapina¹⁷.

Los psicofármacos que tienen como sustrato CYP1A2 merecen especial consideración. Al dejar de fumar el paciente, puede ser necesario reducir las dosis gradualmente (sugiriendo algunos autores un 10% diario hasta cuatro días tras la cesación)²⁵, observar la clínica, y monitorizar niveles plasmáticos, que pueden variar desde el segundo día hasta las cuatro semanas¹⁴.

En el caso de clozapina y olanzapina, entre 7 y 12 cigarrillos al día ya provocan la máxima inducción, necesitando los fumadores un 50% más de dosis diaria^{17,23}. En el caso de Clozapina, de mucho menor margen terapéutico, hasta un 75% de la pauta original (o sea, reducir un 25% de la necesaria) o incluso más, según respuesta del paciente, monitorizando niveles plasmáticos¹⁹. De Leon apunta el factor de corrección de reducción aproximado de 1.5, incluso hasta 2.5, entre 2 y 4 semanas tras dejar de fumar, o de aumento de dosis si el paciente está estabilizado y comienza a fumar más de un paquete al día, requiriendo monitorización y valoración de efectos secundarios²⁶. En el tratamiento con Olanzapina, de mayor margen terapéutico, y metabolizada, principalmente, por glucuronoconjugación, se debe, al menos, reducir la pauta hasta un 25% y vigilar posibles efectos adversos, como mareos, sedación o hipotensión¹⁹.

A modo de ejemplo práctico: paciente esquizofrénico que ingresa en el hospital, deja de fumar y se le ajusta la medicación. Se le da el alta; si vuelve a fumar, los niveles ya no son terapéuticos por la interacción descrita, vuelven los brotes de esquizofrenia y el paciente debe reingresar. Si se trata un paciente psicótico ambulatorio, al que se aconseja dejar de fumar, y lo hace, aparecen efectos tóxicos en ausencia del inductor, como confusión, acatisia, o disquinesia, y debe ingresar de urgencia²⁷.

El efecto sobre Clorpromazina es de moderada significación clínica, hay que considerar una reducción de dosis en el caso de dejar de fumar, y vigilar efectos adversos por sobredosificación como mareos, sedación o náuseas¹⁹. Lo mismo ocurre con Flufenazina y Haloperidol, pudiendo aparecer efectos extrapiramidales o somnolencia, e hipotensión con Haloperidol²¹, y puede ser necesario reducir un 25% o más la dosificación del primero, y un 10% la del segundo²⁰. Ropinirol no presenta una interacción significativa, pero conviene vigilar la aparición de efectos adversos, como mareos o náuseas, que sugieran haber de reducir la dosis en la cesación¹⁹.

Puede producirse un aumento del efecto de las benzodiazepinas al dejar de fumar, variable según el fármaco,

el paciente y su nivel de fumador, y se debe considerar reducir la dosis si aparece una excesiva sedación^{19,21}.

Los Opioides pueden disminuir su efecto analgésico en el fumador. La Metadona sufre un fuerte metabolismo hepático y está descrito algún caso de insuficiencia respiratoria y alteración psiquiátrica al dejar de fumar, debiéndose controlar posibles signos de intoxicación opioide en estos casos¹⁹. La gran mayoría de pacientes en terapia de mantenimiento con Metadona suelen fumar. La Metadona afecta al sistema opioide endógeno, y fumar disminuye el efecto de la Metadona, pero al atenuar el síndrome de abstinencia, reducir las dosis al dejar de fumar puede ser perjudicial¹⁷.

Entre los ISRS, se debe prestar especial atención a Fluvoxamina, vigilando un posible incremento de efectos adversos, al igual que con los antidepressivos tricíclicos, principalmente Imipramina¹⁷, de los que puede ser necesario disminuir de 10 a 25% la dosis al dejar de fumar^{19,20}.

Risperidona, Aripiprazol, Ziprasidona o Quetiapina no presentan interacción significativa, al ser metabolizados por otros isoenzimas del CYP, y la de Zopiclona es menor, de tipo farmacodinámico. En todo caso, siempre es conveniente vigilar la clínica¹⁴.

La interacción con Lamotrigina no parece presentar significación clínica²⁰, aunque algún autor defiende que fumar reduce sus niveles séricos significativamente, aún indicando que el mecanismo es incierto, ya que Lamotrigina no es sustrato del CYP y que el efecto puede ser mediado por UDPGT2B7, responsable de su glucuronoconjugación²⁸.

Acenocumarol se elimina principalmente por CYP2C9 y también por el CYP1A2 y se recomienda estudio farmacogenético, ya que polimorfismos de CYP2C9 y VKORC1 modifican las dosis requeridas para diferentes poblaciones²⁹. Si el paciente empieza a fumar, la dosis debe aumentarse, al menos, en un 15%, y disminuirse en esa proporción si deja de fumar, vigilando el INR²⁷. Warfarina, menos utilizado en España, puede presentar una variación del 12%, lo que, según algún autor requiere monitorización y valoración del INR¹⁷, aunque otros consideran la interacción de relevancia clínica moderada¹⁹.

Clopidogrel es un profármaco que se transforma en activo por varios isoenzimas del CYP, incluyendo el CYP1A2, a diferencia de Prasugrel y Ticagrelor, por lo que si el paciente fuma se produce un aumento de su efecto antiagregante por mayor presencia de metabolito activo, aspecto citado en varios estudios^{30,31}, y denominado "paradoja del tabaquismo", aunque la relevancia clínica de dicho efecto no está bien establecida, por carecer de datos prospectivos, y no parece aconsejable sugerir a los pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea, que retrasen el he-

cho de dejar de fumar por ese efecto³², pero sí vigilar, en general, el riesgo de hemorragia, en fumadores de 10 o más cigarrillos/día³³.

En cuanto a la Teofilina y Aminofilina, los grandes fumadores (20-40 cigarrillos/día) pueden necesitar dosis mucho mayores, por acortamiento de su vida media e incremento de eliminación. Al dejar de fumar, tras una semana puede requerirse una disminución de dosis de hasta 25-33%, y no se revierte la inducción enzimática producida por el tabaco hasta pasadas muchas semanas. Conviene monitorizar al paciente y avisarle de la posible aparición de los típicos síntomas de intoxicación por Teofilina: vómitos, diarrea, náuseas o palpitaciones¹⁹. Se han descrito tasas de eliminación de Teofilina aumentadas un 51% en niños expuestos al humo del tabaco de padres fumadores desde 20 cigarrillos/día²⁵.

Debe tenerse precaución con Bendamustina, ya que también se metaboliza por CYP1A2³³, teniendo en cuenta las patologías en las que se utiliza (leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple).

Lo mismo ocurre con Erlotinib, otro antineoplásico, cuyo aclaramiento puede aumentar en un 24%³³ y en ficha técnica se recomienda a los fumadores que dejen de fumar antes de iniciar el tratamiento, por ser la reducción de su efecto clínicamente significativa, o con Riociguat (hipertensión pulmonar), cuyo efecto por el tabaco puede reducirse hasta un 60%^{19,33}. Está establecida, para ambos fármacos, la pauta de aumento de dosis para pacientes fumadores, así como su reducción en el caso de que dejen de fumar¹⁹.

La Cafeína, muy ingerida como café por los fumadores, se metaboliza en un 99% por CYP1A2, aumentando en ellos su eliminación en un 56%. Al dejar de fumar, la ingesta de cafeína debería reducirse a la mitad en una semana para evitar su toxicidad, cuyos síntomas, como insomnio o irritabilidad, podrían confundirse con el síndrome de abstinencia a la nicotina²⁵. Lo mismo debería hacerse con la ingesta de bebidas alcohólicas³⁴. Por otra parte, la Cafeína a su vez actúa como inhibidor competitivo, pudiendo aumentar los efectos de Clozapina y Olanzapina. Se recomienda precaución, sobre todo con Clozapina, cuya ventana terapéutica es mucho menor, en el caso de no fumadores que, estando en tratamiento con este fármaco, aumentan o disminuyen su ingesta en una taza de café o dos latas de refresco de cola; y en el caso de fumadores, en cantidad tres veces superior²⁶.

El Litio es un caso particular. Existe una teórica interacción indirecta para el fumador, que se considera de baja relevancia clínica. Al dejar de fumar, si se mantiene la misma ingesta de café, los niveles elevados de xantinas (como la cafeína) pueden aumentar la eliminación del Litio. Se debe monitorizar si se aprecian síntomas de descompensación en el paciente^{6,20}.

Fumar marihuana disminuye el efecto de clorpromazina y teofilina. Se requieren más estudios para conocer el efecto sobre otros fármacos, considerando que también induce al CYP1A2, siendo este efecto similar y aditivo al que produce el tabaco sobre este mismo isoenzima¹⁸.

La TSN no afecta la actividad del CYP1A2¹⁷. La nicotina, metabolizada por el CYP2A6 no parece inducir, de manera clínicamente significativa, las enzimas del CYP²⁵. Cuando el paciente deja de fumar y empieza a utilizar la TSN, los cambios metabólicos en su farmacoterapia, en cuanto a interacciones farmacocinéticas, son los mismos que si no la utilizara.

2. Interacciones farmacodinámicas

Se pueden manifestar incrementando los efectos secundarios de los fármacos o reduciendo su efectividad, pudiendo ser un motivo para sugerir al paciente dejar de fumar.

Los efectos farmacodinámicos más significativos son debidos a la nicotina. Por su efecto activador sobre el sistema nervioso simpático, puede reducir los efectos sedantes de las benzodiacepinas, necesitando una dosis mayor, y atenuar la capacidad de los betabloqueantes de reducir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca (Los betabloqueantes liposolubles, como Metoprolol o Propranolol, presentan también interacciones de tipo farmacocinético).

La nicotina, por su efecto vasoconstrictor, puede disminuir la absorción cutánea de la Insulina, que parece presentar otros mecanismos de interacción, ya que los fumadores pueden necesitar mayores dosis por liberación de sustancias endógenas que causan resistencia a la Insulina³³. Al dejar de fumar, se puede requerir disminuir la dosis, debiendo avisar al paciente de estar alerta a signos de hipoglucemia y controlar la glucemia con mayor frecuencia¹⁹. El efecto vasoconstrictor también puede afectar a la Heparina, con la que hay que considerar también los efectos protrombóticos descritos para el humo del tabaco³³, como se ha mencionado anteriormente.

Al finalizar el tratamiento con la TSN, puede ser necesario ajustar las pautas de tratamiento con estos fármacos^{13,17}.

Otros ejemplos son un posible menor efecto de la vacuna de la gripe, déficits vitamínicos, o mayor riesgo cardiovascular para el uso de anticonceptivos orales con estrógenos²³. En este caso, no existe asociación clara con los que sólo llevan progestágeno, por lo que parecen más recomendables en fumadoras¹⁷. Esta interacción se produce aún con dosis baja de estrógeno, se presupone también para otras formas farmacéuticas, como parches y anillos, y se contraindica su uso en mujeres a partir de 35 años y que fuman 15 o más cigarrillos al día²⁵. Por otra parte, CYP2A6 es inducido por los estrógenos, por lo que la nicotina se metaboliza más rápidamente en mujeres que en hombres, y más aún si toman anticonceptivos orales con estrógenos¹⁸.

Finalmente, la eficacia de los corticoides inhalados puede estar disminuida en asmáticos fumadores, que requerirán mayores dosis para su control. Algunos mecanismos propuestos son la inhibición de la histona deacetilasa,

que producirá una reducción de la función glucocorticoide, y el aumento de la secreción de mucus y el de la permeabilidad pulmonar¹⁷.

Bibliografía

1. The World Health Organization. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. WHO: Geneva; 2010.
2. Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, editores. Tratado de Tabaquismo. 3^a ed. Madrid: Grupo Aula Médica, S.L.; 2011.
3. Sociedad Española de Cirugía Torácica y Neumología (SEPAR). 2018. SEPAR advierte que las pipas de agua son tan nocivas como fumar cigarrillos, ya que pueden causar cáncer, EPOC e infecciones. 9 de abril de 2018. Recuperado a partir de: <https://www.separ.es/?q=node/1092>.
4. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018 Jan 24;360:j5855.
5. Weinberger AH, Sacco KA, George TP. Comorbid tobacco dependence and psychiatric disorders. *Psychiatry Times*. 2006.41:35-41.
6. Champion J, Hewitt J, Shiers D, Taylor D. (2017) Pharmacy guidance on smoking and mental disorder - 2017 update. Royal College of Psychiatrists, National Pharmacy Association and Royal Pharmaceutical Society. Recuperado a partir de: <https://www.rcpsych.ac.uk/pdf/Pharmacy%20guidance%20smoking%20and%20mental%20health%202017%20update%20FINAL.pdf>.
7. Gurillo P. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2(8): 718-25.
8. Griesler PC, Hu MCh, Schaffran C, Kandel DB. Comorbid Psychiatric Disorders and Nicotine Dependence in Adolescence. *Addiction*. 2011;106(5): 1010-20.
9. Sarraea F. Tabaquismo bipolar. "Sólo tomo lo que me fumo". Barcelona, 2016. Recuperado a partir de: www.academia.cat/files/425-9703-DOCUMENT/Sarraea-4229Gen16.pdf.
10. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. 2016;387(10037):2507-20.
11. Joehanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling LC, Reynolds LM, Mandavya PR, et al. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(5):436-47.
12. Wain LV, Shrine N, Miller S, Jackson VE, Ntalla I, Soler M, et al. Novel insights into the genetics of smoking behaviour, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease (UK BiLEVE): a genetic association study in UK Biobank. *Lancet Respir Med*. 2015;3(10):769-81.
13. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update*. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008. Traducción al español: *Guía de tratamiento del tabaquismo*. Jiménez Ruiz CA, Jaén CR (Coordinadores de la traducción). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR. Mayo 2010.
14. Ballbè M, Gual A, coordinadores. Guía de intervención clínica en el consumo de tabaco en pacientes con trastorno mental. Barcelona: Xarxa Catalana d'Hospitals sense Fum, Institut Català d'Oncologia, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, 2012.
15. López-González AA, Gayá M, coordinadores. Guía de intervención individual para el tratamiento del tabaquismo. Palma: Direcció General de Salut Pública i Participació. Conselleria de Salut, Govern de les Illes Balears, 2017.
16. Andrés I. Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Academia de Farmacia "Reino de Aragón". Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza: Zaragoza, 2010.
17. Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. *Aust Prescr*. 2013; 36:102-4.
18. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(11):1353-68.
19. Specialist Pharmacy Service. UK Medicines Information. NHS. What are the clinically significant drug interactions with cigarette smoking?. 14 de noviembre de 2017. Recuperado a partir de: https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/11/UKMI_QA_Drug-interactions-with-smoking-cigarettes_update_Nov-2017.pdf.
20. North East London NHS Foundation Trust. Smoking Cessation_Guidance on Medication and Smoking. 21 de julio de 2015. Recuperado a partir de: www.nelft.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n1413.pdf.
21. Ministry of Health. New South Wales (NSW) government. Medication interactions with smoking and smoking cessation. 23 de junio de 2014. recuperado a partir de: <http://www.health.nsw.gov.au/tobacco/Publications/tool-14-medication-intera.pdf>.
22. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) and the Commission on Human Medicines (CHM). UK. Smoking and smoking cessation: clinically significant interactions with commonly used medicines. *Drug Safety Update*. 2009;Vol3 (3):9-10.
23. Fankhauser MP, Ellingrod VL. Drug interactions with tobacco smoke: Implications for patient care. *Current Psychiatry*. 2013;12(1):12-6.
24. Washio I, Maeda M, Sugiura C, Shiga R, Yoshida M, Nonen S, et al. Cigarette Smoke Extract Induces CYP2B6 through Constitutive Androstane Receptor in Hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition*. 2011; 39 (1) 1-3.
25. Kroon, LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64(18):1917-21.

26. De Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv.* 2004; 55(5): 491-3.
27. Sabater-Tobella J. Blog de Farmacogenómica y Medicina Genómica [Internet]. Barcelona: Juan Sabater-Tobella. Tabaquismo: interacción con fármacos; 6 de octubre de 2017. Recuperado a partir de: <https://www.medicinapersonalizadagenomica.com/taquismo-interaccion-farmacos/#.WnAMxk7iaUk>.
28. Reinsberger C, Dorn T, Krämer G. Smoking reduces serum levels of lamotrigine. *Seizure* 2008;17:651-3.
29. Benavides F, Grossman N, Poggi H, Nieto E, Bertrán A, Araos D, et al. Efecto de las variantes de VKORC1 y CYP2C9 sobre la dosis de anticoagulantes orales en individuos chilenos. *Rev Med Chile.* 2015; 143(11):1369-76.
30. Gurbel PA, Bliden KP, Logan DK, Kereiakes, DJ, Lasseter KC, White A, et al. The Influence of Smoking Status on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel and Prasugrel. The PARADOX Study. *J Am Coll Cardiology.* 2013; 62(6):505-12.
31. Ueno M, Ferreiro JL, Desai B, Tomasello S, Tello-Montoliu A, Capodanno D, et al. Cigarette Smoking Is Associated With a Dose-Response Effect in Clopidogrel-Treated Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2012; 5(3):293-300.
32. Bonello L, Frère C, Paganelli F, Laine M. The Impact of the Environment on Diseases and Drugs. *J Am Coll Cardiology.* 2013; 62(6):513-5.
33. Smoking Cessation Leadership Center. University of California. San Francisco. Drug Interactions with Tobacco Smoke. Revisado en julio de 2017. Recuperado a partir de: https://smokingcessationleadership.ucsf.edu/sites/smokingcessationleadership.ucsf.edu/files/Documents/FactSheets/Drug-Interactions-with-Tobacco-Smoke_2017.pdf.
34. Ministry of Health. NSW government. 2016. Tool 7. Quick guide to drug interactions with smoking cessation. 19 de marzo de 2016.