

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 18, núm. 5 • octubre - diciembre 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Interacciones farmacológicas al dejar de fumar
- Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Interacciones farmacológicas al dejar de fumar ■

El humo del tabaco acelera el metabolismo de varios medicamentos por inducción enzimática, en concreto del citocromo P₄₅₀ 1A₂ (CYP1A₂). Cuando se deja de fumar, esta inducción desaparece progresivamente y expone al paciente a efectos adversos asociados a concentraciones plasmáticas elevadas de los medicamentos, con consecuencias a veces graves, sobre todo con fármacos de estrecho margen terapéutico.¹ En este número se comenta con qué medicamentos se tendría que tener especial cuidado cuando se deja de fumar.

Cuando un paciente ingresa en el hospital y tiene que dejar de fumar de manera repentina, el metabolismo de los fármacos que toma se puede ver afectado. Aunque la mitad de los pacientes tratados con fármacos susceptibles de interactuar con la interrupción del tabaco puede presentar interacciones clínicamente significativas, a menudo estas interacciones son infradiagnosticadas.² Incluso la toxicidad como consecuencia de la reducción o el abandono reciente del tabaco puede ser motivo de ingreso hospitalario.³

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo del tabaco son inductores del CYP1A₂, de manera que los fármacos metabolizados por esta isoenzima se pueden ver alterados y hacen falta dosis más altas

para conseguir una eficacia adecuada. Asimismo, la retirada del tabaco da lugar a una disminución de la actividad del CYP1A₂ y aumentan las concentraciones plasmáticas del sustrato de manera proporcional a la disminución inicial. La nicotina, en cambio, no induce la actividad de esta isoenzima y no está implicada en este tipo de interacciones farmacológicas. Por lo tanto, el tratamiento sustitutivo con nicotina no afecta a las concentraciones de los fármacos.⁴

El cambio en el metabolismo del fármaco puede suceder en cualquier persona que reduzca el consumo de tabaco. Incluso las personas consideradas fumadoras leves pueden necesitar un ajuste de la dosis del medicamento según cómo fumen (por ejemplo, si inhalan más profundamente).

■ Antipsicóticos: clozapina y olanzapina

La prevalencia de fumar entre los pacientes con esquizofrenia es muy elevada (cerca de un 60-65%). Dado que la **clozapina** y la **olanzapina** son metabolizadas principalmente por el CYP1A₂, el tabaco reduce sus concentraciones por inducción enzimática. Varios estudios farmacocinéticos han mostrado que en fumadores las concentraciones plasmáticas de clozapina y de olanzapina son menores (en las mismas dosis) que en no fumadores.⁵ Algunos autores sugieren que después de dejar el tabaco se tendrían que reducir las dosis de clozapina (en un 50%) y de olanzapina (en un 30%) con el fin de obtener concentraciones equivalentes.⁶

Se han publicado varios casos de pacientes tratados y estabilizados con clozapina u olanzapina que presentaron efectos adversos después de dejar el tabaco, como empeoramiento de los síntomas psiquiátricos, somnolencia, hipersalivación, fatiga extrema, efectos extrapiramidales, crisis convulsivas y síndrome de QT alargado,^{3,7,8} y recientemente un cuadro de mioclonías y tartamudez.⁹ En los casos en que se determinaron las concentraciones plasmáticas se observaron elevaciones después de dejar el tabaco, y se requirieron reducciones de un 30-40% de las dosis para alcanzar las concentraciones previas a dejar de fumar. Los autores concluyen que hay que ser conscientes de los posibles riesgos asociados al abandono del tabaco en pacientes estabilizados con clozapina u olanzapina.

En cuanto a los pacientes hospitalizados, habría que disponer de información sobre el estado de su hábito tabáquico (incluidos los intentos de dejar el tabaco) y tener en cuenta los signos y síntomas de concentraciones elevadas de clozapina u olanzapina en relación con su estado clínico mientras el paciente está ingresado. Puede ser adecuado determinar las concentraciones plasmáticas basales y/o ajustar la dosis de manera empírica a pacientes en que se prevé que su estancia hospitalaria será prolongada y con cesación tabáquica forzosa.

El tabaco también puede disminuir las concentraciones plasmáticas de otros antipsicóticos, como el **haloperidol** o la **clorpromacina**, de manera que al dejar de fumar pueden aumentar las concentraciones y requerir dosis más bajas, aunque su relevancia clínica es menor.¹⁰

■ Warfarina

También se han descrito algunos casos de pacientes tratados con **warfarina** que presentaron un aumento del índice internacional normalizado (INR). En dos pacientes fumadores tratados con warfarina y con un INR entre 2 y 3, un mes después de dejar el tabaco el INR aumentó en 3,4 en uno y en 5,5 en el otro, y se tuvo que reducir la dosis de warfarina en un 15-25%. Ninguno de los dos pacientes presentó ningún episodio de hemorragia.^{11,12} Otro paciente con un INR estable, después de dejar el tabaco, requirió una reducción de más del 30% de la dosis semanal de warfarina para mantener un INR en rango terapéutico.¹³ Por lo tanto, en pacientes que dejan de fumar parece prudente vigilar el efecto anticoagulante de la warfarina.

■ Antidepresivos y otros

Algunos antidepresivos también se pueden ver afectados por la retirada del tabaco. En algunos estudios, el consumo de tabaco se ha asociado a una reducción de las concentraciones plasmáticas de **fluvoxamina**,¹⁴ y, por lo tanto, al dejar de fumar estas concentraciones pueden aumentar. La **duloxetina** es metabolizada

por el CYP1A2;¹⁵ se ha descrito el caso de un paciente que el tercer día de haber dejado el tabaco presentó náuseas, vómitos y taquicardia; y el quinto día, mioclonías, trastornos que se resolvieron al reducir la dosis de duloxetina.¹⁶

El **ropinirol** también es sustrato del CYP1A2 y sus concentraciones plasmáticas pueden disminuir en fumadores. Se ha publicado el caso de una paciente tratada con ropinirol por un síndrome de las piernas inquietas que presentó efectos adversos significativos, como sudoración profusa por la noche, 4 días después de haber dejado el tabaco.¹⁷

El metabolismo de otros principios activos, como la **cafeína**, la flecainida, el **propranolol**, la mexiletina (autorizada, no comercializada) y la **teofilina**, así como de algunos antineoplásicos, como el **erlotinib** y el **irinotecán**, también se puede ver afectado por la interrupción del consumo de tabaco.¹⁸

■ Conclusión

Aunque los efectos beneficiosos para la salud de dejar de fumar son indiscutibles, los fumadores que dejan el tabaco pueden sufrir efectos tóxicos a causa de la inducción enzimática del humo del tabaco. Por lo tanto, se recomienda hacer una vigilancia estrecha de los pacientes durante unas semanas después de dejar el tabaco, sobre todo de los pacientes que toman fármacos con un margen terapéutico estrecho. En algunos casos puede ser necesario ajustar su posología con el fin de evitar la aparición de efectos adversos por toxicidad.

Las interacciones farmacológicas que implican el paro de un inductor enzimático son un peligro oculto. Los sistemas de vigilancia de las interacciones están diseñados para alertar a los profesionales cuando se introduce un fármaco responsable, pero no lo están cuando se retira el fármaco implicado. Muchas veces, los efectos adversos son infradiagnosticados, especialmente cuando estos son similares a los síntomas de la patología de base. Es importante tener presente los efectos de dejar de fumar sobre el metabolismo de algunos medicamentos para mantener su eficacia y evitar los posibles efectos adversos.

■ Bibliografía

1. Arrêt du tabac: surdose de certains médicaments. *Rev Prescrire*. 2020;40(445): 830-2.
2. Chui CY, Taylor SE, Thomas D, George J. Prevalence and recognition of highly significant medication-smoking cessation interactions in a smoke-free hospital. *Drug Alcohol Depend*. 2019;200:78-81.
3. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother*. 2010;44(4):727-32.
4. Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. *Aust Prescr*. 2013;36:102-4.
5. Murayama-Sung L, Ahmed I, Goebert D, Alaimalo E, Sung H. The impact of hospital smoking ban on clozapine and norclozapine levels. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(1):124-6.
6. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking

- on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004216.
7. Arnoldi J, Repking N. Olanzapine-induced parkinsonism associated with smoking cessation. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(5):399-401.
 8. ten Bokum EM, van de Oever HL, Radstake DWS, Arbouw ME. Clozapine intoxication due to cessation of smoking and infection. *Neth J Med*. 2015;73(7):345-7.
 9. Chochol MD, Kataria L, O'Rourke MC, Lamotte G. Clozapine-Associated Myoclonus and Stuttering Secondary to Smoking Cessation and Drug Interaction: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(3):275-7.
 10. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(11):1353-68.
 11. Evans M, Lewis GM. Increase in international normalized ratio after smoking cessation in a patient receiving warfarin. *Pharmacotherapy*. 2005;25(11):1656-9.
 12. Colucci VJ, Knapp JF. Increase in international normalized ratio associated with smoking cessation. *Ann Pharmacother*. 2001;35(3):385-6.
 13. Jordan SD, Stone MD, Alexander E, Haley J, McKee A. Patient case: impact of smoking cessation on international normalized ratio. *J Pharm Pract*. 2014;27(5):470-3.
 14. Oliveira P, Ribeiro J, Donato H, Madeira N. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16:17.
 15. Augustin M, Schoretsanitis G, Hiemke C, Gründer G, Haen E, Paulzen M. Differences in Duloxetine Dosing Strategies in Smoking and Nonsmoking Patients: Therapeutic Drug Monitoring Uncovers the Impact on Drug Metabolism. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(5):17m12086.
 16. Tancredi N, Kohli N. Smoking cessation and duloxetine toxicity: A case report. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020;60(4):e117-e120.
 17. Juergens TM. Adverse effects of ropinirole-treated restless leg syndrome (RLS) during smoking cessation. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(4):371-2.
 18. Perlík F. Impact of smoking on metabolic changes and effectiveness of drugs used for lung cancer. *Cent Eur J Public Health*. 2020;28(1):53-8.

Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ■

Textos completos de estas comunicaciones

Nota informativa (fecha y vínculo)	Riesgos	Recomendaciones
<p>Nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con el uso de dimetilfumarato (Tecfidera®)</p> <p>6 de noviembre de 2020</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2020099</p>	<p>Hasta ahora se consideraba como factor de riesgo de LMP la linfopenia grave y prolongada (recuentos linfocitarios de $0,5 \times 10^9$ más de 6 meses).</p> <p>Se han identificado casos de LMP en pacientes con linfopenia leve ($\geq 0,8 \times 10^9$) y por debajo del límite superior de la normalidad (LSN).</p>	<p>Las nuevas recomendaciones incluyen nuevas pautas en cuanto a la vigilancia del recuento de linfocitos o la retirada del tratamiento de acuerdo con la gravedad de la linfopenia y la presencia de factores de riesgo adicionales, como la duración del tratamiento, tratamientos inmunosupresores previos y reducción de linfocitos CD4+ y CD8+.</p>
<p>Nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático con el uso de fingolimod (▼ Gilyenya®).</p> <p>6 de noviembre de 2020</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2020100</p>	<p>Durante la última revisión periódica de seguridad del fingolimod se han identificado algunos casos de lesión hepática, entre los cuales hay algunos casos de insuficiencia hepática aguda que han necesitado trasplante.</p>	<p>Se recomienda monitorizar periódicamente la función hepática antes, durante y hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento.</p> <p>Hay que explicar a los pacientes la importancia de consultar al médico si presentan síntomas de daño hepático.</p>
<p>Dolutegravir y riesgo de defectos del tubo neural: actualización de la información sobre su uso durante el embarazo.</p> <p>11 de noviembre de 2020</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2020102</p>	<p>Los últimos datos disponibles indican que el uso del dolutegravir durante el primer trimestre de embarazo no se asocia a un riesgo más alto de defectos del tubo neural que presentan otros medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH.</p>	<p>Se han suprimido las restricciones y recomendaciones que había hasta ahora en relación con el uso del dolutegravir durante el primer trimestre del embarazo. No obstante, no se puede descartar totalmente este riesgo y se recomienda a los profesionales sanitarios que aconsejen métodos anticonceptivos eficaces a mujeres en edad fértil y que valoren el cambio a una alternativa terapéutica en caso de que se produzca un embarazo durante el tratamiento con dolutegravir.</p>
<p>Información sobre la COVID-19</p> <p>13 de noviembre de 2020 (última actualización: 1 de noviembre de 2020)</p> <p>Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos para la COVID-19</p>	<p>La AEMPS publica la última actualización del informe de las sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en la COVID-19 y los hallazgos más relevantes. Como novedad incluye información sobre glucocorticoides y heparinas.</p>	<p>Se recomienda notificar las sospechas de reacciones adversas relacionadas con los tratamientos utilizados en la COVID-19.</p> <p>La información disponible sobre el uso de los medicamentos para tratar la COVID-19 es muy escasa y es de vital importancia obtener información precoz sobre la seguridad de estos tratamientos.</p>

Campaña #MedSafetyWeek

Durante la semana del 2 al 8 de noviembre de 2020 celebramos la cuarta edición de la [#MedSafetyWeek](#), una campaña de sensibilización sobre las reacciones adversas a los medicamentos y la importancia de notificarlas, con el lema “**Cada notificación cuenta**”.

Esta iniciativa fue patrocinada por Uppsala Monitoring Centre (UMC), y coordinada en España por la [AEMPS](#).

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comité editorial Mercè Armelles, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Anna Jambri-
na, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Suscripciones y bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se ha de realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farma-
cèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>