

Interacción entre metadona y antirretrovirales (estavudina, indinavir, ritonavir, nevirapina)

Sr. Editor: Para el tratamiento de la adicción a opiáceos se utiliza la metadona, analgésico sintético, utilizado clínicamente como mezcla racémica de R- y S-metadona. Para la valoración de las dosis terapéuticas se ha recomendado la medición de las concentraciones plasmáticas. Se considera que la dosis es terapéutica con concentraciones superiores a 150 ng/ml. La concentración plasmática media óptima durante 24 h se sitúa en 400-600 ng/ml^{1,2}.

Presentamos el caso clínico de un paciente en tratamiento de mantenimiento con metadona que, tras la introducción de nuevas pautas de fármacos antirretrovirales, presentó un síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) y una disminución de las concentraciones plasmáticas de metadona respecto a las previas que requirió un aumento de la dosis. La determinación de R-metadona fue la que mejor se correlacionó con la sintomatología clínica.

Varón de 33 años con historia de consumo de heroína intravenosa desde los 16, que seguía tratamiento de mantenimiento con metadona desde hacía 6 años, con una dosis mantenida de 60 mg/día. Se había detectado coinfección por el virus de la hepatitis B y hepatitis crónica por el virus C e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en estado C3, con recuento de linfocitos CD4 de 150 y carga viral de 88.000 copias. Tras un cambio en el tratamiento antirretroviral a estavudina (Zerit®, 40 mg/12 h), indinavir (Crixivan®, 800 mg/12 h), ritonavir (Norvir®, 600 mg/12 h) y nevirapina (Viramune®, 200 mg/12 h), el paciente refirió, a partir del cuarto día del inicio de la medicación, escalofríos, sudación, bostezos, lagrimeo, rincorrea, dolor lumbar, diarrea, piloerección, midriasis, vómitos, agitación, ansiedad, frecuencia cardíaca de 68 lat/min y presión arterial de 140/80 mmHg, a pesar de tomar la dosis habitual de metadona.

La dosis no se modificó inicialmente debido a una decisión firme por parte del paciente de no incrementarla. El día 13, el paciente presentó los mismos síntomas de abstinencia y accedió a incrementar la dosis a 60 mg por la mañana y 15 mg por la noche. A las 3 semanas seguía con los mismos síntomas de abstinencia y la dosis de metadona se mantuvo puesto que el paciente seguía presentando resistencia al aumento. El día 23 acudió a consulta sin cita, llorando, con dificultades de autocontrol, irritable, con síntomas objetivos y subjetivos de abstinencia, insomnio y comportamiento agresivo y violento. Se aumentó progresivamente la dosis hasta lograr la remisión de los síntomas de abstinencia, que desaparecieron con una dosis de 150 mg/día. El tratamiento antirretroviral no se modificó durante el período de seguimiento.

Se realizó la valoración clínica del SAO con las escalas subjetiva y objetiva de abstinencia a opiáceos^{3,4}. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de R-metadona, S-metadona y sus respectivos metabolitos, 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenil 1-pirrolidina (EDDP, R-EDDP y S-EDDP), en sangre y en orina, con electroforesis capilar⁵. En la figura 1 se observa la evolución temporal de los valores plasmáticos de R-metadona, S-metadona y los metabolitos de la metadona, R-EDDP y S-EDDP. Se aprecia un rápido e importante descenso de las concentraciones de R-metadona (desde 186 [30] a 46 [9] ng/ml en el día 4), netamente superior a la de S-metadona (desde 110 [10] a 35 [6] ng/ml), junto con una disminución menor de

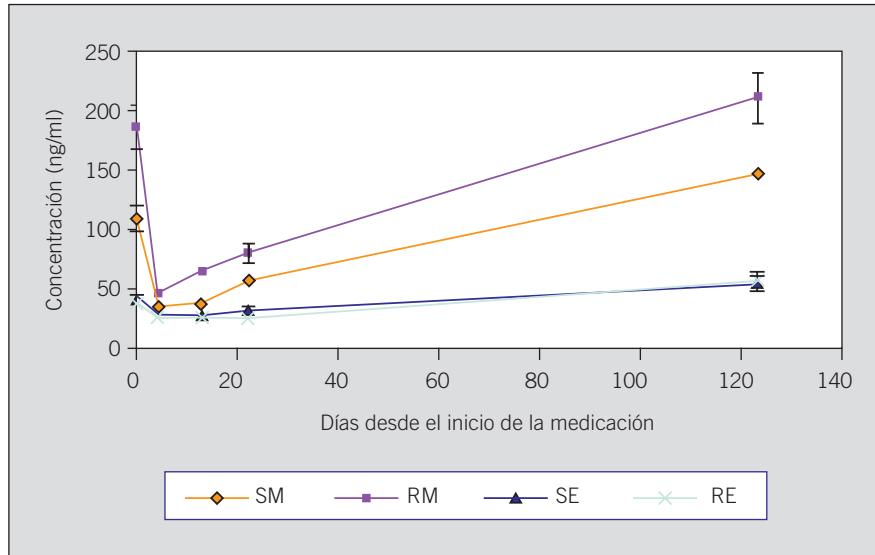


Fig. 1. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de R-metadona (RM), S-metadona (SM), R-EDDP (RE) y S-EDDP (SE): basal (antes de la introducción de la medicación antirretroviral), a los 4 días, a las 2 y 3 semanas y a los 4 meses del inicio del tratamiento con antirretrovirales.

los valores de los enantiómeros del metabolito principal de la metadona EDDP. A las 3 semanas se advierte un ligero aumento correspondiente al incremento de 15 mg en la dosis. Al cuarto mes (día 123) el valor de R-metadona que se obtuvo corresponde aproximadamente al inicial, siendo la dosis final de 150 mg/día, 2,5 veces superior a la inicial (60 mg/día), previa a la toma de los antirretrovirales. Durante el período comprendido entre el cuarto día y las 3 semanas, las diferencias en las concentraciones de R-metadona respecto a la medida basal fueron estadísticamente significativas; entre la medida basal y la del cuarto mes los valores no presentaron diferencia significativa. Los valores plasmáticos de S-metadona los días 4, 13, 23 y 123 presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto al basal, siendo superior la concentración del día 123. Al restablecerse los valores plasmáticos de R-metadona a los valores anteriores, el SAO remitió. En nuestro paciente, la disminución de las concentraciones plasmáticas de la forma activa, la R-metadona, se produjo probablemente como consecuencia de la suma de interacciones inducidas del ritonavir y la nevirapina⁶⁻¹⁰. Esta interacción afectó de forma diferente a R-metadona y a S-metadona, con un descenso más rápido de la forma R y un aumento mayor desde el día 4 al 123. Los valores plasmáticos se correlacionaron con la puntuación del SAO.

La determinación enantioselectiva permitió determinar R-metadona, el enantiómero que produce fundamentalmente el efecto farmacológico deseado. La monitorización de las concentraciones plasmáticas de R-metadona puede ser una herramienta útil para la adaptación de la dosis de metadona en estos pacientes y mejor indicador que la determinación de la mezcla racémica.

María de la Cruz Pellín^a,
Javier Esteban^a, Carmen Gimeno^b
y Eva Mora^b

^aDivisión de Toxicología.
Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante.

^bUnidad de Conductas Adictivas.
Villajoyosa. Alicante. España.

- Jaffe JH. Opioid-related disorders. En: Kaplan HI, Sadock BJ, editores. Comprehensive textbook of psychiatry. 6th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995.
- Parrino MW. Manual de tratamiento con metadona. Barcelona: IGI, 1997.
- Handelman L, Cockrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. Two new rating scales for opiate withdrawal. Am J Drug Alcohol Abuse 1987;13:293-308.
- Hiltunen AJ, Lafolie P, Martel J, Ottosson EC, Borcus LO, Beck O, et al. Subjective and objective symptoms in relation to plasma methadone concentration in methadone patients. Psychopharmacol 1995;118:122-6.
- Esteban J, Gimeno C, Barril J, Pellín MC, Vilanova E. Enantioselective determination of methadone and benzodiazepines by capillary electrophoresis. Toxicol Lett 2001;116:113.
- Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. AIDS 1999;13:957-62.
- Bachiller P, Marcos A, De Hoyos M, Navarro C. Síndrome de abstinencia a metadona inducido por nevirapina. Med Clin (Barc) 2000; 114:399.
- Pérez JC, Jornet S, Bonnet A. Interacciones farmacocinéticas entre metadona y antirretrovirales en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 2002; 119:224-9.
- Hsu A, Granneman R, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. Clin Pharmacokinet 1998;35: 275-91.
- Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone. Implications for the treatment of opioid dependence. Clin Pharmacokinet 2002; 41:1153-93.

El estudio fue financiado con una ayuda de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana.