

Caso 1

Varón de 30 años, infectado por el VIH, con virus de la hepatitis C (VHC), ex ADVP y en programa de metadona desde tres meses antes del inicio del tratamiento. La dosis de metadona estabilizada en los últimos tres meses era de 80 mg. Además tomaba mirtazapina y alprazolam desde hacía 9 meses. Presentaba una carga viral de 191.000 copias ARN/ml y CD4 292/mm³ cuando se inicia el tratamiento con Trizivir® (zidovudina 300 mg/lamivudina 150 mg/abacavir 300 mg), un comprimido cada 12 horas. Al tercer día de tratamiento presentó síntomas compatibles con síndrome de abstinencia (náuseas, vómitos, dolor abdominal, ansiedad, bostezos, piel de gallina y dolor muscular). En las 4 semanas siguientes fue aumentándose la dosis de metadona progresivamente hasta 105 mg al día, dosis con la que desaparecieron los síntomas, observándose buena tolerancia a la medicación antirretrovírica.

Caso 2

Varón de 36 años, infectado por el VIH, VHC y ex ADVP, en tratamiento con metadona conocido desde 1999, actualmente con pauta en descenso de 65 mg al día. Presentaba una carga vírica de 85.000 copias ARN/ml y CD4 326/mm³. Inicia tratamiento con Trizivir®, un comprimido cada 12 horas y al cuarto día presenta náuseas, vómitos y dolor abdominal, con despeño diarreico. De forma progresiva se incrementa la dosis de metadona hasta 95 mg en dos semanas, con lo que se normaliza su situación clínica.

Caso 3

Varón de 22 años, infectado por VIH, VHC y ex ADVP en tratamiento con metadona desde abril de 2002, en la actualidad con una dosis de 90 mg al día, estabilizado desde hace más de un mes. Presentaba carga vírica de 238.000 copias ARN/ml y CD4 de 338/mm³. Inició tratamiento antirretrovírico con Trizivir®, un comprimido cada 12 horas. Al cuarto día presentó náuseas, vómitos y dolor abdominal, así como ansiedad e intenso deseo de consumir. El enfermo abandonó por su cuenta el tratamiento antirretrovírico, sin modificar la dosis de metadona, desapareciendo la sintomatología.

La metadona es el agonista opiáceo más utilizado en los programas de desintoxicación a los mismos¹. Presenta características farmacocinéticas que posibilitan numerosas interacciones medicamentosas². Es conocida su interacción con antirretrovíricos del grupo de los inhibidores de la proteasa (especialmente ritonavir y nelfinavir) y no análogos de nucleósidos al metabolizarse todos ellos en el hígado y compartir el citocromo P450 (mayoritariamente la subunidad CYP3A4), disminuyendo la concentración sérica de metadona^{3,4}. Se han descrito cuadros de síndrome de abstinencia, especialmente al asociarse con nevirapina o efavirenz^{2,5}. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) no tienen acción inductora o inhibidora sobre el citocromo P450, metabolizándose principalmente por glucuronización, sin que se haya descrito a dosis terapéuticas interacción con la metadona⁵.

Trizivir® es una asociación de tres ITIAN que permite su administración en forma de un comprimido dos veces al día, lo que le hace especialmente idóneo para facilitar la adherencia al tratamiento. Es un fármaco bien tolerado, aunque en ocasiones pueden aparecer como efectos adversos náuseas, vómitos, dolor de estómago o diarrea⁶, síntomas que podrían confundirse con un síndrome de abstinencia.

Síndrome de abstinencia a opiáceos tras la administración de zidovudina + lamivudina + abacavir en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento con metadona

Sr. Director:

Hemos tenido ocasión de estudiar tres enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ex adictos a drogas por vía parenteral (ex ADVP) y en programa de mantenimiento con metadona, que desarrollaron un síndrome de abstinencia al recibir un tratamiento antirretrovírico que incluía abacavir. Dada la falta de literatura al respecto, tanto por parte del fabricante como en una búsqueda realizada en Medline, nos ha parecido de interés su comunicación, así como sus posibles implicaciones.

TABLA 1
Características de los tres pacientes tratados
con Trizivir® + metadona

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Fecha de diagnóstico infección	1997	1995	2001
Estadio	A2	B2	A2
Inicio de tratamiento ART	Septiembre 2002	Noviembre 2002	Noviembre 2002
Carga vírica (copias ARN/ml)	191.000	85.000	238.000
CD4/mm ³	338	326	298
Inicio con Trizivir®	Septiembre 2002	Noviembre 2002	Noviembre 2002
Inicio de tratamiento con metadona	Marzo 2001	Conocido desde 1999	Abril 2002
Dosis metadona antes de inicio de tratamiento	80 mg/día	65 mg/día	90 mg/día
Dosis de metadona después de introducir Trizivir®	105 mg/día	95 mg/día	90 mg/día
Otros tratamientos concomitantes	Mirtazapina 30 mg/día Alprazolam 3 mg/día		Clorazepato 100 mg/día

ART: antirretrovírico.

Los tres casos que presentamos desarrollaron un síndrome de abstinencia en mayor o menor grado, medido con un cuestionario autoadministrado, según una versión abreviada de la escala subjetiva de abstinencia a opiáceos (SOWS)⁷, de manera retrospectiva. Los síntomas cedieron al aumentar la dosis de metadona en dos casos y al suspender el tratamiento antirretrovírico en el tercero.

La farmacocinética de la metadona sigue un modelo tri-compartimental con una fase de distribución rápida seguida de una lenta eliminación. Está sujeta a una gran variación interindividual, existiendo diferencias importantes en su semivida de eliminación (15 a 58 horas)^{8,9}. La metadona no se metaboliza por glucorinización, pero se conoce su capacidad inhibitoria de esta vía¹⁰, por lo que cabría esperar una interacción con fármacos metabolizados por glucuronización (abacavir, zidovudina), con un aumento de sus concentraciones plasmáticas. En relación con zidovudina (ZDV), numerosos estudios *in vivo* evidencian un aumento del área bajo la curva (AUC) cuando se administra con metadona, por inhibición de la glucorinización del fármaco, sin repercusiones clínicas¹¹⁻¹³. Con lamivudina no se han descrito interacciones.

En nuestros casos, abacavir podría ser el responsable del síndrome de abstinencia que presentaron, sin que esté claro cuál puede ser el mecanismo. Aunque no se han descrito interacciones clínicamente relevantes con metadona, a las dosis habituales de abacavir (300 mg dos veces al día), un estudio farmacocinético de Selles et al mostró que la administración conjunta de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona aumentó el aclaramiento de ésta en un 22%, por lo que no puede excluirse la inducción de enzimas metabolizadoras sobre la metadona¹⁴. En este mismo estudio no hay un aumento del AUC de abacavir, aunque sí se produce un aumento del T_{máx} probablemente por disminución de la motilidad intestinal por la metadona, que modifica la

velocidad de absorción. Este dato excluiría toxicidad por aumento de la concentración del fármaco en sangre como causa de la sintomatología observada.

Por otro lado, debido a que abacavir puede producir, entre otros síntomas, vómitos y diarrea como efectos adversos, éstos podrían dificultar la absorción de metadona, facilitando la aparición de un síndrome de abstinencia. Esto explicaría la precoz sintomatología a los 3 ó 4 días del tratamiento con Trizivir®, a diferencia de otros inductores conocidos como los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), que afecta a los 8-10 días del tratamiento.

Aunque serán necesarios estudios que contemplen la medida de niveles séricos de abacavir y de metadona para confirmar y explicar sus posibles interacciones, creemos que en el uso de ambos fármacos se debe monitorizar estrechamente al enfermo. En caso de intolerancia, antes de suspender el abacavir se debe descartar un síndrome de abstinencia y, en su caso, reajustar la dosis de metadona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Methadone. Drugdex drug evaluation. Micromedex Health Care Series 1997;114:1997-2002.
2. Gourevitch MN, Friedland GH. Interaction between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. Mt Sinai J Med 2000;67(5-6):429-36.
3. Moody DE, Alburgues ME, Parker RJ, Collins JM, Strong JM. The involvement of Cytochrome P450A34 in the N-demethylation of L-a-acetyl-methadol (LAAM), norlam and methadone. Drug Met Dispos 1997;25:1347-53.
4. Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. Br J Clin Pharmacol 1999;47(4):403-12.
5. 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(6):224-9.
6. Monografía del producto. Ziagen® 2002. GlaxoSmithKline.
7. Gossop M. Development of a Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS). Addict Behav 1990;15(5):487-90.
8. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics on methadone: implications for the treatment of opioid dependence. Clin Pharmacokinet 2002;41(14):1153-93.
9. Quinn DI, Wodak A, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of illicit drug use and treatment of illicit drug users. Clin Pharmacokinet 1997;33(5):344-400.
10. Trapnell CB, Klecker RW, Jamis-Dow C, Collins JM. Glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine (zidovudine) by human liver microsomes: relevance to clinical pharmacokinetic interactions with atovaquone, fluconazole, methadone and valproic acid. Antimicrob Agents Chemother 1998;42(7):1592-6.
11. Schwartz EL, Brechbü AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, Friedland GH. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infections. J Acquir Immune Defic Syndr 1992;5:619-26.
12. Burguer DM, Meenhorst PL, Napel CH, Mulder JW, Neef C, Kok CH, et al. Pharmacokinetic variability of zidovudine in HIV-infected individuals: subgroup analysis and drug interactions. AIDS 1994;8(12):1683-9.
13. McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). J Acquir Immune Defic Syndr 1998;18(5):435-43.
14. Sellers E, Lam R, McDowell J, et al. The pharmacokinetics of abacavir (ABC) and (M) following coadministration: CNA1012. 39th Intecience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No 305. San Francisco, CA; 1999 p. 26-29.

M. A. Pardo López, J. M. Cuadrado Pastor^a,
M. P. Pérez Hervás^b y E. Fernández Villalba
Servicio de Farmacia. ^aUnidad de Enfermedades Infecciosas.
^bUnidad de Conductas Adictivas Área 16.
Hospital Universitario de San Juan de Alicante.