

BÁSICA

Optimización de los programas de mantenimiento con metadona a través del conocimiento de sus interacciones farmacológicas

Optimization the programs of maintenance with methadone by means of knowledge the pharmacological interactions

PUCHE PINAZO, E.¹; FAUS SOLER, M. T.²; SOLER COMPANY, E.^{2,3}, y BLASCO GALLEGOS, J.¹

¹Unidad de Conductas Adictivas de Gandía. ²Servicio de Farmacia. Hospital «Francesc de Borja». Gandía. ³Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia.

RESUMEN: Los programas de sustitución con metadona son una alternativa terapéutica válida para el tratamiento de pacientes con diagnóstico por dependencia a opiáceos. Es frecuente en estos pacientes la concurrencia de diversas patologías que requieren otros tratamientos farmacológicos concomitantes.

Objetivo: con esta revisión se pretende incidir en la importancia que supone el control de las interacciones farmacológicas entre la metadona y los diferentes fármacos que se administran, para el éxito, tanto del programa de sustitución, como de los tratamientos asociados.

Resultados: el perfil farmacocinético de metadona conlleva un gran potencial de interacciones farmacocinéticas. Inductores enzimáticos como feñitoína, carbamazepina, fenobarbital, abacavir, nelfinavir y nevirapina disminuyen la concentración plasmática de metadona y el consecuente fracaso de la terapia de sustitución, mientras que inhibidores enzimáticos como fluvoxamina, maprotilina, imipramina, nortriptilina y delavirdina van a incrementar los niveles séricos de metadona y por tanto, mayor riesgo de efectos adversos de naturaleza opiácea. Benzodiazepinas y antipsicóticos

potencian los efectos depresores de la metadona a nivel del SNC.

Conclusiones: la optimización del tratamiento sustitutivo con metadona implica un conocimiento actualizado de su farmacología, monitorización de la eficacia y/o toxicidad de todos los fármacos administrados concomitantemente e información adecuada al paciente por la posible aparición de síntomas de abstinencia o sobredosis.

PALABRAS CLAVE: Metadona. Dependencia a opiáceos. Interacciones farmacológicas. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Monitorización.

ABSTRACT: The programs of substitution with methadone are a therapeutic valid alternative for the treatment of patients with diagnosis for dependence to opioids. It is frequent in these patients the concurrence of diverse pathologies that they require other concomitant pharmacological treatments.

Objective: this revision pretends to emphasize the importance of the control of the pharmacological interactions between methadone and the several drugs they are administered, for the success, so much of the program of substitution, like of the associate treatments.

Outputs: the pharmacokinetic profile of methadone involves a great potential of interactions. Enzymatic inducers like phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, abacavir, nelfinavir and nevirapine diminish the plasmatic concentration of meth-

Correspondencia:

E. SOLER COMPANY.
Servicio de Farmacia. Hospital «Francesc de Borja».
Paseo de las Germanías, 71.
46700 Gandía. Valencia.
e-mail: enriquesoler@nacom.es

adone and in consequence the therapy of substitution fails, while enzymatic inhibitors like fluvoxamine, maprotiline, imipramine, nortriptiline and delavirdine are going to increment the levels of methadone and therefore, greater risk of opioid adverse reactions. Benzodiazepines and antipsychotics increase the depressor effects of the methadone on the CNS.

Conclusions: the optimization of the substitutive treatment with methadone implicates a modernized knowledge of the pharmacology, the monitorization of the efficacy and/or toxicity of all the concomitant administered drugs and the adequate information to the patient for the possible apparition of symptoms of abstinence or overdose.

KEY WORDS: Methadone. Dependence to opioids. Pharmacological interactions. Acquired Immunodeficiency Syndrome. Monitorization.

Introducción

En la actualidad hay un consenso científico basado en la evidencia que los programas de sustitución con metadona son una alternativa terapéutica válida para el tratamiento de pacientes con diagnóstico por dependencia a opiáceos. A pesar de su introducción hace más de tres décadas¹ aún hoy en día se sabe poco sobre las interacciones, acciones y efectos secundarios. A esta situación han contribuido varias circunstancias, desde los posicionamientos ideológicos sobre este tipo de tratamiento a las características idiosincráticas de estos pacientes.

Los pacientes en Programa de Mantenimiento con Metadona (PMM) son una población que presentan una alta probabilidad de interacciones farmacológicas al concurrir en ellos una serie de factores: una situación orgánica precaria, acompañada en la mayoría de casos por una disfunción hepática, tratamiento concomitante de patologías orgánicas y mentales y consumo de alcohol y otras sustancias de abuso tanto ilegales como legales.

El problema de las interacciones entre metadona y otros fármacos está adquiriendo mayor relevancia por la aparición de sintomatología de abstinencia en pacientes estabilizados que se someten a las nuevas terapias de combinación antiVIH como sucedió años atrás cuando se observó un aumento de la aparición de síntomas de abstinencia en aquellos pacientes que recibían simultáneamente rifampicina o determinados anticonvulsivantes. Esta situación se agrava aún más por

la aparición de nuevos fármacos que actúan sobre el SNC, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), nuevos antidepresivos y antipsicóticos.

Este artículo pretende ofrecer una actualización de las interacciones farmacológicas entre la metadona y los diferentes fármacos que se administran conjuntamente, aparecidas en la bibliografía. Creemos que para el clínico puede resultar interesante conocer las interacciones descritas hasta este momento con el fin de evitar o prevenir efectos secundarios innecesarios que redundarán en una mala cumplimentación y eficacia del programa de mantenimiento.

Aspectos farmacocinéticos de la metadona

Metadona es una mezcla racémica. La forma farmacológicamente activa es el enantiómero levo (R) con una semivida plasmática de 48 horas. Su absorción es buena por vía oral y presenta una biodisponibilidad del 80%. Sufre una intensa metabolización hepática a nivel microsomal, en la que están implicados varios subtipos del citocromo P450 (cyp 3A4, cyp 2D6, cyp 1A2). El cyp 3A4 es el sitio primario de desmetilación de la metadona, habiéndose descrito la posibilidad de inhibición de este subsistema por la propia metadona. Por otro lado, la metadona induce su propio metabolismo por activación del enzima cyp 1A2². Todavía se desconoce si existe un cuarto enzima implicado en su metabolización.

Sufre un proceso de N-desmetilación seguida de ciclación que da a lugar a los metabolitos EDDP (2-etilen-1,5 dimetil 3-3-difenilpirrolidina) y EMDP (2-etil-5-metil-3-3-difenilpirrolina). El aclaramiento plasmático es de 1,4 ml/min/Kg. El 24% se excreta por la orina sin metabolizar siendo pH dependiente, aumenta cuando la orina es acidificada. Al contrario que otros opiáceos, la metadona no sufre metabolismo por conjugación con el ácido glucurónico, aunque tiene capacidad inhibitoria sobre la UDP-glucuronosiltransferasa, tanto el fármaco como su metabolito N-demetilado³.

En pacientes fumadores las concentraciones plasmáticas de metadona se encuentran disminuidas y posiblemente este hecho se relacione con la inducción enzimática del cyp 1A2⁴.

La variación en las concentraciones de proteínas plasmáticas puede modificar la concentración de metadona activa circulante, dada su intensa unión a proteínas plasmáticas (90%).

En un estudio en el que se analizan las concentraciones plasmáticas de los enantiómeros R y S de me-

tadona y su modificación tras la administración de fluoxetina y fluvoxamina, se sugiere que el cyp 2D6 metaboliza preferentemente el enantiómero R-metadona. En contra, el enzima cyp 1A2 presenta escasa estereoselectividad, en tanto que metaboliza tanto el enantiómero R como S⁵.

Otro factor a tener en cuenta es el polimorfismo genético. Éste condiciona las variaciones interindividuales en las concentraciones plasmáticas del enantiómero levo (R) de metadona y por tanto, su eficacia clínica. Así, las concentraciones del enantiómero R pueden ser de una a siete veces superiores en metabolizadores lentos respecto a metabolizadores rápidos⁶.

Interacciones farmacológicas

Se entiende por interacción farmacológica la modificación de los efectos farmacológicos de un fármaco como consecuencia de la presencia o acción simultánea de otro/s fármaco/s.

Las interacciones farmacológicas pueden ser de tipo farmacéutico (incompatibilidades), farmacocinético (modificación de los niveles plasmáticos del fármaco libre) o farmacodinámicas (modificación de la respuesta al fármaco).

Las interacciones más frecuentemente observadas en la práctica son de tipo farmacodinámico debidas a la sumación de efectos de los diferentes fármacos sobre el SNC, sobre todo depresores, pero también se pueden observar interacciones farmacocinéticas.

Interacciones farmacocinéticas

1. Antidepresivos

Coexisten en una elevada proporción de trastornos depresivos en los pacientes en PMM al tiempo que éstos son un factor de riesgo para nuevos consumos o recaídas.

Entre los ISRS la fluoxetina se considera potencialmente útil como ayuda al tratamiento de la dependencia a la cocaína en pacientes en PMM. Tanto la fluoxetina como su metabolito norfluoxetina son inhibidores del citocromo P450 3A y su administración junto a metadona no modifica significativamente los niveles plasmáticos de ésta. En un estudio sí se detectó aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona tras administrar fluoxetina, si bien, no fueron clínicamente relevantes⁷. Baño et al⁸ concluyeron en un estudio realizado con una pequeña muestra, que

fluoxetina administrada a 11 pacientes adictos a cocaína en PMM disminuyó el uso de cocaína y sobre todo, se controló la vía de consumo (pasó de la inyectada a la fumada), además de ser útil en los pacientes que presentaban trastornos afectivos depresivos. Fue bien tolerada en combinación con metadona y la adherencia al tratamiento fue buena. Fluoxetina no modificó significativamente los niveles plasmáticos de metadona.

En otro estudio, Eap et al⁵ detectaron una elevación significativa de los niveles plasmáticos del enantiómero R de la metadona tras la administración de fluoxetina, al inhibir ésta el metabolismo de metadona vía cyp 2D6, pero tras su retirada, no observaron síndrome de abstinencia en ninguno de los pacientes tratados, probablemente debido a la larga semivida plasmática de fluoxetina (1-3 días). Al contrario, al administrar fluvoxamina comprobaron una elevación de las concentraciones plasmáticas de metadona, si bien este incremento se producía a expensas de un aumento de ambos enantiómeros, por inhibición del enzima cyp 1A2. Lo más relevante fue que tras retirar la fluvoxamina, sí se detectó síndrome de abstinencia en los pacientes, lo que se achacó, a la menor semivida plasmática de fluvoxamina (15 horas) comparada con fluoxetina. Comparativamente, fluvoxamina produce una elevación más marcada de los niveles séricos de metadona que fluoxetina. Bertshy et al⁹ detectaron un aumento de las concentraciones plasmáticas de metadona entre un 20 y 100% tras la coadministración de fluvoxamina. Respecto al resto de ISRS, sertralina, paroxetina y citalopram presentan menor potencial inhibitorio sobre los citocromos implicados en el metabolismo de metadona¹⁰.

De los antidepresivos tricíclicos, los que incrementan los niveles séricos de metadona por inhibición de su metabolismo son amitriptilina, clomipramina, imipramina y maprotilina¹¹. Metadona incrementa los niveles plasmáticos de desipramina, antidepresivo no comercializado en nuestro país. En la tabla I se recogen las principales interacciones entre antidepresivos y metadona.

2. Antiepilepticos

Fenitoína disminuye los niveles plasmáticos de metadona al 50% en 3-4 días de tratamiento concomitante, pudiendo precipitar síndrome de abstinencia. Otros inductores enzimáticos, como carbamacepina y fenobarbital también activan el metabolismo de metadona. Todos estos anticonvulsivantes son inductores enzimáticos del cyp 3A4¹².

Tabla I. Interacciones entre fármacos antidepresivos y metadona.

| Fármaco | Mecanismo de acción | Efecto | Recomendación |
|----------------------|-----------------------|---------------|------------------------|
| <i>Fluoxetina</i> | Inhibidor enzimático | Ligero ↑ MTD | Sin relevancia clínica |
| <i>Fluvoxamina</i> | Inhibidor enzimático | ↑ MTD, SAO | ↓ dosis MTD |
| <i>Desipramina</i> | Inhibición enzimática | ↑ desipramina | ↓ dosis desipramina |
| <i>Imipramina</i> | Inhibidor enzimático | ↑ MTD | ↓ dosis MTD |
| <i>Nortriptilina</i> | Inhibidor enzimático | ↑ MTD | ↓ dosis MTD |
| <i>Maprotilina</i> | Inhibidor enzimático | ↑ MTD | ↓ dosis MTD |
| <i>Clomipramina</i> | Inhibidor enzimático | ↑ MTD | ↓ dosis MTD |
| <i>Sertralina</i> | Inhibidor enzimático | Ligero ↑ MTD | Sin relevancia clínica |
| <i>Paroxetina</i> | Inhibidor enzimático | Ligero ↑ MTD | Sin relevancia clínica |
| <i>Citalopram</i> | Inhibidor enzimático | Ligero ↑ MTD | Sin relevancia clínica |

MTD: metadona. SAO: Síndrome de Abstinencia a Opiáceos.

Valproato sódico y los nuevos anticonvulsivantes, vigabatrina, lamotrigina o gabapentina no tienen este efecto sobre metadona¹². En la tabla II se resumen las interacciones farmacocinéticas entre metadona y antiépilepticos.

3. Antituberculosos

Rifampicina produce una rápida inducción del citocromo P450 disminuyendo significativamente los niveles plasmáticos de metadona en un 70%. La semivida plasmática de metadona no se modifica, pero sí disminuye las concentraciones plasmáticas y el AUC (área bajo la curva de niveles plasmáticos) de metadona. Consecuentemente, puede presentarse un síndrome de abstinencia, cuyos primeros síntomas se detectan a partir de la primera semana de tratamiento concomitante¹³. Rifabutina no altera la cinética de metadona¹⁴.

Tabla II. Interacciones entre fármacos anticonvulsivantes y metadona.

| Fármaco | Mecanismo de acción | Efecto | Recomendación |
|-------------------------|---------------------|-------------------|---------------|
| <i>Fenitoína</i> | Inductor enzimático | ↓ MTD ↑ dosis MTD | ↑ dosis MTD |
| <i>Fenobarbital</i> | Inductor enzimático | ↓ MTD | ↑ dosis MTD |
| <i>Carbamacepina</i> | Inductor enzimático | ↓ MTD | ↑ dosis MTD |
| <i>Valproato sódico</i> | No | | |
| <i>Lamotrigina</i> | No | | |
| <i>Vigabatrina</i> | No | | |
| <i>Gabapentina</i> | No | | |

MTD: metadona.

4. AntiVIH

La terapia antiVIH supone la administración tanto de inhibidores de la transcriptasa inversa como de inhibidores de proteasa. Con esta politerapia se obtienen beneficios clínicos significativos, en tanto que se consigue mejorar el estado inmunitario del paciente, disminuir la incidencia de infecciones oportunistas y la tasa de episodios de hospitalización y prolongar la supervivencia. En contrapartida, estas nuevas pautas implican un aumento de la complejidad de los regímenes de medicación, de efectos adversos y del riesgo de interacciones farmacológicas. En la tabla III se detallan los fármacos antiVIH comercializados en España, por su mecanismo de acción.

Los inhibidores de proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa se metabolizan primariamente, al igual que metadona, en el isoenzima cyp 3A4¹⁵.

Tabla III. Clasificación de los fármacos antirretrovirales.

| Mecanismo de acción | Principio activo | Nombre comercial |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) | Zidovudina (AZT) Estavudina (d4T) Didanosina (ddl) Zalcitabina (ddC) | Retrovir, Combivir Zerit Videx Hivid |
| Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) | Lamivudina (3TC) Nevirapina (NVP) Delavirdina (DLV) Efavirenz (EFV) | Epivir, Combivir Viramune Rescriptor Sustiva |
| Inhibidores de proteasa (IP) | Abacavir (ABV) Indinavir (IDV) Ritonavir (RTV) Saquinavir (SQV) Nelfinavir (NFV) | Ziagen Crixivan Norvir Invirase, Fortovase Viracept |

De los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa la zidovudina no afecta al metabolismo de metadona, pero sí la inversa. Metadona, por su capacidad inhibitoria de la glucurononconjagación, incrementa el AUC de zidovudina en un 43%¹⁶. En otro estudio, se constató que el aclaramiento renal de zidovudina disminuía un 45% en presencia de metadona¹⁷. Recientemente se ha comprobado que el AUC de didanosina disminuye un 41% y en el caso de estavudina un 27% en presencia de metadona, posiblemente por un enlentecimiento en la absorción y un aumento en el efecto de primer paso¹⁸.

Respecto a los inhibidores de la proteasa, el ritonavir fue uno de los primeros en estudiarse. Los primeros estudios *in vitro* evidenciaron una inhibición de la N-demetilación de la metadona, y por ello, existiría un riesgo potencial para que se produjeran interacciones clínicamente relevantes derivadas de un incremento de los niveles séricos de metadona¹⁹. Por el contrario, cuando se administró ritonavir a voluntarios sanos provocó una disminución del AUC y del pico de concentraciones plasmáticas de metadona del 36 y del 38%, respectivamente, no modificando su semivida plasmática²⁰. Esta discrepancia entre los estudios *in vitro* e *in vivo* parece indicar que ritonavir tiene, además de su carácter inhibidor del metabolismo, propiedades inductoras enzimáticas. Actualmente

se cree que los efectos de ritonavir, están mediados por el cyp 3A4 y es un inductor/inhibidor del cyp 3A4.

En un estudio realizado en pacientes VIH en PMM²¹, las concentraciones de metadona en estado estacionario no se modificaron tras adicionar a la terapia indinavir y saquinavir. Por el contrario, tras la adición de ritonavir y nelfinavir las concentraciones de metadona disminuyeron entre un 40-50%.

Con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, el potencial de interacciones con la metadona también existe, ya que se metabolizan en el cyp 3A4. Nevirapina es inductora de este isoenzima y desencadena síndrome de abstinencia en pacientes VIH en tratamiento crónico con metadona. Los primeros síntomas de abstinencia se manifiestan ya en la primera semana de iniciar la terapia con nevirapina y revierten al incrementar la dosis diaria de metadona. Cuando se interrumpe la terapia con nevirapina, la actividad del isoenzima cyp 3A4 se recupera al nivel preinducción en 14 días, por lo que será conveniente monitorizar los niveles de metadona para prevenir su sobredosificación²². Delavirdina es inhibidora y efavirenz inductor/inhibidor de dicho citocromo. También se han comunicado casos de privación opiácea con efavirenz²³. En la tabla IV se detallan las interacciones descritas con antiVIH.

Tabla IV. Interacciones entre fármacos antiVIH y metadona.

| Fármaco | Mecanismo de acción | Efecto | Recomendación |
|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| AZT <i>Zidovudina</i> | Inhibición glucuronidación | ↑ AZT | Monitorizar toxicidad hematológica |
| ddI <i>Didanosina</i> | ↓ absorción y ↑ efecto primer paso | ↓ ddI | ↑ dosis ddI |
| d4T <i>Estavudina</i> | ↓ absorción y ↑ efecto primer paso | ↓ d4T | Sin relevancia clínica |
| RTV <i>Ritonavir</i> | Inductor/inhibidor enzimático | Possible ↓ MTD SAO ↓ MTD Possible SAO | Monitorizar eficacia/toxicidad MTD |
| ABV <i>Abacavir</i> | Inductor enzimático | ↓ MTD | Monitorizar eficacia MTD |
| IDV <i>Indinavir</i> | No | | |
| NFV <i>Nelfinavir</i> | Inductor enzimático | ↓ MTD | ↑ dosis MTD |
| SQV <i>Saquinavir</i> | No | | |
| NVP <i>Nevirapina</i> | Inductor enzimático | ↓ MTD SAO | ↑ dosis MTD |
| DLV <i>Delavirdina</i> | Inhibidor enzimático | ↑ MTD | Monitorizar toxicidad de MTD ↓ dosis MTD |
| EFV <i>Efavirenz</i> | Inductor/inhibidor enzimático | Possible ↓ o ↑ MTD | Monitorizar eficacia/toxicidad MTD |

MTD: metadona. SAO: Síndrome de Abstinencia a opiáceos.

Cuando un paciente en mantenimiento con metadona inicia tratamiento con fármacos antiVIH hay que considerar una serie de efectos secundarios de éstos que pueden inducir erróneamente a creer que el paciente presenta síntomas de abstinencia. En general, para todos los inhibidores de proteasa y los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa puede aparecer sintomatología gastrointestinal muy inespecífica como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Con este último grupo puede presentarse un síntoma como el insomnio que el paciente interpreta como una infradosificación. Entre las reacciones adversas de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa es común en todos ellos el rash cutáneo, que suele aparecer durante las tres a seis primeras semanas de tratamiento y además el efavirenz puede desencadenar alteraciones a nivel del SNC como son ansiedad, trastornos en el sueño, irritabilidad y déficit de atención.

Finalmente comentar que los antiVIH presentan interacciones farmacológicas no sólo con la metadona, sino además con otros fármacos que son de prescripción habitual en el tratamiento de estos pacientes.

A continuación se describen los fármacos que no deberían prescribirse junto a los inhibidores de proteasa ya que pueden alterarse mutuamente las concentraciones en sangre y su efectividad verse o muy reducida o aumentar hasta niveles tóxicos.

— Con ritonavir, el antidepresivo contraindicado es el buproprión no comercializado en nuestro país, entre los antipsicóticos la clozapina y de las benzodiacepinas alprazolam, cloracepato, diazepam, estazolam, fluracepam, y como hipnóticos tanto benzodiacepínicos, midazolam, triazolam, cómo no, zolpidem. La utilización de ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de determinados antidepresivos: nefazodona, ISRS, antidepresivos tricíclicos y de algunos antipsicóticos: tiroidiazina, perfenacina y risperidona.

— Respecto al indinavir no está descrita ninguna contraindicación formal con los antidepresivos ni los antipsicóticos, las benzodiacepinas hipnóticas que no deben prescribirse son midazolam y triazolam.

— Recientemente, un estudio realizado con voluntarios sanos²⁴ ha demostrado que la administración concomitante de *Hypericum perforatum* con indinavir reduce de forma significativa las concentraciones plasmáticas del antiviral. Esta interacción es muy probable que se relacione con la inducción enzimática de *Hypericum perforatum* sobre el isoenzima cyp 3A4. Hasta la fecha, no se dispone de información sobre si esta interacción ocurre también con otros antiVIH. Los extractos de esta hierba (hierba de San Juan) contienen al menos diez principios activos, entre ellos la hipericina, con actividad

inhibidora de la monoaminooxidasa, de ahí su utilización como antidepresivo. *In vitro*, también ha demostrado poseer actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina. También se investiga sobre su posible actividad antiVIH.

— No hay descrita ninguna contraindicación del empleo concomitante de saquinavir con antidepresivos, antipsicóticos y benzodiacepinas.

— El empleo de nelfinavir junto con antidepresivos no está contraindicado hasta la fecha. El único antipsicótico contraindicado es pimocide y no debe prescribirse como hipnótico midazolam.

Con los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa, señalar que no hay descrita ninguna recomendación respecto a la administración de nevirapina con antidepresivos, neurolépticos y benzodiazepinas. Tanto para delavirdina como efavirenz no hay reseñada ninguna contraindicación con antidepresivos ni neurolépticos y no debería administrarse, conjuntamente con aquellos, benzodiacepinas hipnóticas como midazolam y triazolam.

5. Alcohol

Estudios experimentales en ratas²⁵ demuestran que el alcoholismo crónico reduce tanto el AUC como la semivida plasmática de metadona y por tanto, sus efectos farmacológicos. Por el contrario, la intoxicación aguda por alcohol, provocaría una inhibición de los enzimas microsómicos hepáticos, potenciando los efectos de la metadona.

6. Fármacos interdictores del alcohol. Disulfiram

El abuso de alcohol en los pacientes incluidos en PMM con metadona se estima alrededor del 45%. La utilización del disulfiram para el tratamiento del alcoholismo crónico asociado al tratamiento sustitutivo con metadona puede suponer la aparición de alguna sintomatología de abstinencia, ya que aumenta ligeramente la excreción urinaria del metabolito activo de la metadona. Con una vigilancia clínica estrecha parece suficiente sin necesitar un ajuste de la dosis²⁶.

7. Otros fármacos

Existen evidencias experimentales pero no clínicas de una posible interacción metadona-litio²⁶. Se ha propuesto que el litio pudiera ser útil en clínica para el tratamiento de la adicción a opiáceos²⁷, pues reduce los efectos reforzadores de la morfina y quizás pudiera tener un papel significativo en los programas de mantenimiento y deshabituación a opiáceos.

Metadona disminuye de un 40% a un 70% el nivel plasmático de interferón²⁸. Se desconoce el mecanismo de acción. Dicha interacción ha de considerarse teniendo en cuenta la prevalencia de hepatitis C entre la población en tratamiento sustitutivo.

Un estudio de interacción entre metadona y omeprazol realizado en ratas²⁹, muestra un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de metadona. El mecanismo de acción por el cual se produce esta elevación consiste en un aumento de la biodisponibilidad de metadona en función de la modificación del pH gástrico por omeprazol, por lo que cualquier fármaco que eleve el pH gástrico es susceptible de favorecer la absorción de metadona y el consiguiente riesgo de aparición de efectos adversos.

Las concentraciones plasmáticas de metadona aumentan cuando se administra con eritromicina, ketoconzol, al inhibir éstos los sistemas microsómicos hepáticos. Se resumen estas interacciones en la tabla V.

Interacciones farmacodinámicas

Metadona es un agonista selectivo de receptores mu de membrana. Los agonistas-antagonistas de receptores morfínicos, como brupenorfina, nalbufina, pentazocina, metopirona, disminuyen los efectos de metadona, por un fenómeno de antagonismo competitivo por los receptores mu, desencadenando un síndrome de abstinencia. En cambio, los agonistas morfínicos, como codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno, morfina, incrementan el riesgo de depresión respiratoria de la metadona.

1. Benzodiacepinas

El uso y/o abuso de benzodiacepinas en pacientes en PMM es un hecho frecuente. Un estudio en nuestra

comunidad concluye que el 36% de los pacientes las consumen al inicio del tratamiento³⁰. Una cifra similar se aporta en un estudio de pacientes que se encuentran durante un año en el programa, aunque el porcentaje al inicio del tratamiento se situaba en el 11%³¹. A pesar de esta alta prevalencia de consumo no existen estudios específicos sobre las interacciones entre ambos. No parece que altere el metabolismo de metadona, pero aumenta los efectos sedativos. La asociación de metadona con BZD a dosis elevadas entraña un alto riesgo de depresión respiratoria por un efecto aditivo de toxicidad³². Del estudio de los fallecimientos que se producen en pacientes con metadona se relaciona con el consumo de otros fármacos sobre todo BZD y alcohol^{33,34}.

Las BZD más usadas por los adictos en PMM, legal o ilegalmente, para conseguir efectos euforizantes son flunitracepam, diacepam, loracepam y triazolam, aunque la mayoría de estos datos se basan en estudios extranjeros. En nuestro medio, una de las BZD que se utilizan preferentemente por estos pacientes es alprazolam. Se han comunicado fallecimientos asociados al consumo de esta BZD lo que indica el peligro potencial de la misma³⁵. La baja detección de alprazolam (debido a las bajas concentraciones de sus metabolitos en orina dificulta su detección en análisis rutinarios) puede haber infravalorado su uso.

Algunos autores apuntan a la correlación entre dosis de metadona y el consumo de BZD. Dosis diarias de metadona mayores de 60 mg muestran un mayor abuso de BZD³⁶. Este grupo puntúa más alto en los test de ansiedad, depresión y psicopatología, con una peor respuesta al tratamiento³⁷.

Tal y como apunta Moreno³⁸, debemos tener en cuenta las posibles consecuencias del uso de algunas BZD junto a metadona, debiendo mantener una especial vigilancia de los pacientes en PMM con historial de abuso

Tabla V. Otras interacciones.

| Fármaco | Mecanismo de acción | Efecto | Recomendación |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------------------------|
| <i>Alcoholismo crónico</i> | Inducción enzimática | ↓ MTD | Tratar alcoholismo Valorar posible ↑ dosis |
| MTD | | | |
| <i>Intoxicación aguda por alcohol</i> | Inhibición enzimática | ↑ MTD | ↓ dosis MTD |
| <i>Rifampicina</i> | Inductor enzimático | ↓ MTD SAO | ↑ dosis MTD |
| <i>Rifabutina</i> | No | | |
| <i>Omeprazol</i> | ↑ absorción | ↑ MTD | Monitorizar toxicidad MTD |
| <i>Disulfiram</i> | Ligero ↑ excreción | Ligera ↓ MTD | Vigilancia clínica |

MTD: metadona. SAO: Síndrome de Abstinencia a Opiáceos.

de BZD, y cuando haya que tratar pacientes en PMM de ansiedad e insomnio, se recomienda usar BZD con potencial de refuerzo bajo, evitando sobre todo, flunitrazepam y diacepam. Desgraciadamente no hay ninguna referencia sobre el uso/abuso tan mayoritario de otra BZD de vida media larga tan usada como el cloracepato dipotásico y que en algunos pacientes se desaconseja su uso por sus efectos de desinhibición conductual.

2. Antipsicóticos

Los neurolépticos se prescriben en pacientes en tratamiento con metadona, bien por presentar patología dual, bien como fármacos que inciden sobre las alteraciones conductuales. Se han descrito efectos adversos extrapiramidales y reacciones distónicas en estos pacientes^{39,40}. Además, pueden incrementar el potencial depresor del SNC de los opiáceos.

Los antipsicóticos con actividad anticolinérgica, especialmente las fenotiazinas, provocan una inhibición de la motilidad intestinal que podría alterar la absorción de metadona³⁸. Antipsicóticos metabolizados por el isoenzima cyp 2D6, como haloperidol, perfenacina, risperidona y tiroidacina, pueden ver inhibido su metabolismo por la metadona.

Conclusiones

De la revisión de las interacciones farmacológicas de metadona aparecidas en la bibliografía, se constata que algunos fármacos aceleran el metabolismo de la metadona por inducción de los enzimas microsómicos, como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, abacavir, nelfinavir y nevirapina, mientras que otros, como fluvoxamina, maprotilina, imipramina, nortriptilina y delavirdina, aumentan la concentración de metadona por inhibición de los procesos de metabolización.

De lo que se desprende que las interacciones medicamentosas son potencialmente numerosas y pueden resultar peligrosas para el paciente en tratamiento sustitutivo con metadona. El conocimiento de la farmacología de la metadona va a ser primordial para optimizar el tratamiento sustitutivo y así evitar tanto la infra/sobredosificación de metadona como el fracaso del tratamiento concomitante.

Aun cuando el tratamiento con metadona sea una de las principales bases para la estabilización del paciente, desgraciadamente en la mayoría de los casos no será el único. Sea cual sea el tratamiento concomitante a metadona, ésta nunca primará sobre el primero, ya que al ser la metadona un fármaco vulnerable desde el punto de vista farmacocinético, sus efectos farmacológicos van a depender y alterarse en el momento que se administre junto a ella un nuevo fármaco, por lo que el clínico debe monitorizar la eficacia y/o toxicidad de todos los fármacos administrados, realizando las oportunas modificaciones en la dosificación de metadona.

Otro aspecto a tener en cuenta, es el de informar adecuadamente a los pacientes en PMM que inicien o se les modifique el tratamiento de cualquier patología asociada, por la posible aparición de síntomas de abstinencia o sobredosis.

Dado el gran número de interacciones medicamentosas sería aconsejable realizar un registro de toda la medicación y un estrecho seguimiento en cuanto a toxicidad o eficacia. Desgraciadamente es difícil realizar una correcta farmacovigilancia reglada por el frecuente desconocimiento por parte del clínico del número y tipo de sustancias activas que toman realmente estos pacientes.

Es importante sensibilizar al clínico por la posibilidad de estas y otras muchas interacciones farmacológicas desconocidas que puedan aparecer, especialmente en estos pacientes cuyo estado clínico, situación y entorno sociofamiliar les son precarios y requieren de terapias múltiples.

Bibliografía

1. Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965;193:80-4.
2. Iribarne C, Dreano Y, Bardou LG, Menez JF, Berthou F. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P4503A4. *Toxicology* 1997;117:13-23.
3. Creton-Scott E, de Sousa G, Nicholas F, Rahmani R, Sommadossi JP. Methadone and its metabolite, N-demethylmethadone, inhibit ZDV glucuronidation *in vitro*. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:168.
4. Kalow W, Tang BK. Caffeine as a metabolic probe: exploration of the enzyme-inducing effect of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:44-8.
5. Eap CB, Berstschy G, Powell K, Baumann P. Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:113-7.
6. Eap CB, Berstschy G, Baumann P. High interindividual variability of methadone enantiomer blood levels to dose ratios *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:89-90.

7. Berstschy G, Eap CB, Powell K, Baumann P. Fluoxetine addition to methadone in addicts: pharmacokinetic aspects. *Ther Drug Monit* 1996;18:570-2.
8. Baño MD, Agujetas M, López ML, Tena T, Rodríguez A, Lora-Tamayo C, Guillén JL. Eficacia de fluoxetina en el tratamiento con metadona y su interacción en los niveles plasmáticos. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;24:321-4.
9. Berstschy G, Baumann P, Eap CB, Baetting D. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Ther Drug Monit* 1994;16:42-5.
10. Nemeroff C HB, De Vane L, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatr* 1996;153:311-20.
11. Härtter S, Wetzel H, Hammes E, Heimke C. Inhibition of antidepressant demethylation and hydroxylation by fluvoxamine in depressed patients. *Psychopharmacology* 1993;110:302-8.
12. Sahai, J. Risk and synergies from drug interactions. *AIDS*, 1996;10 Supl:221-5.
13. Borg L, Kreek MJ. Clinical problems associated with interactions between methadone pharmacotherapy and medications used in the treatment of HIV-1-positive and AIDS patients. *Curr Opin Psychiatry* 1995;8:199-202.
14. Brown LS, Sawyer RC, Li R, Cobb MN, Colborn DC, Narang PK. Lack of a pharmacologic interaction between rifabutin and methadone in HIV-infected former injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 1996;43:71-7.
15. Moody DE, Alburges ME, Parker RJ, Collins JM, Strong JM. The involvement of cytochrome P 450 3A4 in the n-demethylation of 1-alpha-acetylmethadol (LAMM), norLAMM and methadone. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1347-53.
16. Schwartz EL, Brechbühl AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, Friedland GH. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5/6:619-26.
17. Mc Cance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trial Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1998;18:435-43.
18. Rainey PM, Mc Cance EF, Mitchell SM, Jatlow P, Andrews L, Friedland G. Interaction of methadone with didanosine (ddI) and stavudine (d4T)[abstract]. Presented at the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, January 31-February 4, 1999.
19. Iribarne C, Berthou F, Carlhant D. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylation by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metabol Dis* 1998;26:257-60.
20. Hsu, A, Granneman GR, Carothers L. Ritonavir does not increase methadone exposure in healthy volunteers. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic infections. Chicago, February 1-5, 1998.
21. Beauverie P, Taburet MC, Dessalles V, Furlan V, Touzeau D. Therapeutic drug monitoring of methadone in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *AIDS* 1998;12(18):2510-1.
22. Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* 1999;13:957-62.
23. Pulido F, Miralles C, Antela A. Últimas recomendaciones de tratamiento antirretroviral. Simposio DuPont Pharma. SEISIDA. Santiago de Compostela, 1999.
24. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Fallon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 2000;355:547-8.
25. Donnelly B, Balkon J, Lasher C, dePaul Lynch V, Bidanset JH, Bianco J. Evaluation of the methadone-alcohol interaction. I. Alterations of plasma concentration kinetics. *J Anal Toxicol* 1983;7:146-8.
26. Schlatter J, Madras JL, Saulnier JL, Poujade F. Interactions médicamenteuses avec la méthadone. *Presse Med* 1999;28:1381-4.
27. Abrahamson JR. Use of lithium to control drug abuse. *Am J Psychiatr* 1983;140:1256.
28. Geber WF, Lefkowitz SS, Hung CM. Effect of morphine, hydromorphone, methadone, mescaline, tryptan blue, vitamine A, sodium salicylate and caffeine on the serum interferon level in response to viral infection. *Arch Int Pharmacodyn* 1975;214:322-7.
29. de Castro J, Aguirre C, Rodríguez-Sasiain JM, Gómez E, Garrido MJ, Calvo R. The effect of changes in gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of methadone. *Biopharm Drug Dispos* 1996;17:551-63.
30. Gimeno C, Pellin MC, Torres D, Furió JL, Botella G. Consumo de benzodiacepinas y cocaína en pacientes que inician tratamiento con metadona: relación con el estado de salud mental y la gravedad clínica. *Trast Adictivos* 1999;1:287.
31. Oyefeso A, Ghodse H, Williams H. Prevalence and pattern of benzodiazepine abuse and dependence among patients in methadone detoxification programme: a repeated cross-sectional analysis. *Adicc Res* 1996;4:57-64.
32. Rogers WO, Hall MA, Brissie RM, Robinson CA. Detection of alprazolam in three cases of methadone/benzodiazepine overdose. *J Forensic Sci* 1997;42:155-6.
33. Barrett DH, Luk AJ, Parrish RG, Jones TS. An investigation of medical examiner cases in which methadone was detected, Harris County, Texas, 1987-1992. *J Forensic Sci* 1996;41:442-8.
34. Williamson PA, Foreman KJ, White JM, Anderson G. Methadone-related overdose deaths in South Australia, 1984-1994. *Med J Aust* 1997;166:302-5.
35. Rogers WO, Hall MA, Brissie RM, Robinson CA. Detection of alprazolam in three cases of methadone/benzodiazepine overdose. *J Forensic Sci* 1997;42:155-6.
36. Swensen G, Ilet KF, Dusci LJ, Hackett LP, Ong RTT, Quigley AJ, et al. Patterns of drug use by participants in the west Australian methadone program, 1984-1991. *Med J Aust* 1993;159:373-6.
37. Darke S, Swift W, Hall W. Prevalence, severity and correlates of psychological morbidity among methadone maintenance clients. *Addiction* 1994;89:211-7.
38. Moreno MR, Rojas O, Gisbert J, Micó JA. Interacciones medicamentosas de metadona con psicofármacos. *Actas Luso-Esp Psiquiatr* 1999; 27:103-10.
39. Hriso E, Kuhn T, Masdeu J, Grundman M. Extrapyramidal symptoms due to dopamine-blocking agents in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991;148:1558-61.
40. Halstead S, Riccio M, Harlow P, Oretti R, Thompson C. Psychosis associated with HIV infection. *B J Psychiatry* 1988;153:618-23.