

Revisión: METADONA

Interacciones farmacológicas y con los alimentos

Fernández Orrego, Jorge Luis

Residente de Anestesiología

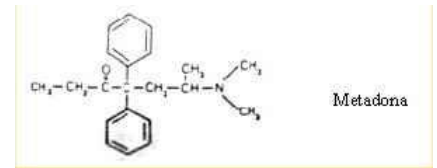
Hospital Regional Docente de Trujillo - Perú

Médico rotante. Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubiran” INCMNSZ - México

La metadona es un agonista opiáceo puro más potente que la morfina con la que comparte sus propiedades farmacológicas, fue sintetizada en Alemania en los años 40. Por su carácter agonista, produce dependencia física y psicológica. Presenta muy buena absorción oral, apareciendo en plasma a la media hora de la ingestión; alcanza concentraciones máximas a las cuatro horas de la administración (2-4 h.). Las concentraciones máximas cerebrales se alcanzan en el plazo de 1-2 horas tras administración parenteral (s.c. o i.m.) correlacionándose bien con los efectos analgésicos. Se une en elevada proporción a las proteínas plasmáticas (90%), por lo cual variaciones en la cantidad de proteínas (posibles en hepatopatías severas) modificarían la concentración de metadona libre. Se fija con intensidad a proteínas tisulares. Su administración repetida provoca una acumulación gradual en los tejidos. Esta fracción funciona como órgano de reserva, de forma que, al interrumpirse su administración, se conservan las concentraciones plasmáticas bajas por liberación lenta desde los sitios extravasculares.



Este agonista opiáceo sufre una intensa metabolización hepática, responsable de su inactivación; por ello, una insuficiencia hepática, aumentaría los niveles libres del opiáceo. Sigue varias rutas metabólicas superpuestas, entre ellas destaca la N-desmetilación y formación de compuestos cíclicos. Se ha señalado al citocromo P450 3A4 como sitio primario de desmetilación de la metadona y otros opiáceos en el hepatocito humano, habiéndose descrito la posibilidad de inhibición de esta isoenzima por la propia metadona. La metadona puede, a su vez, afectar al metabolismo de otros fármacos por inhibición del citocromo P450 2D6, sistema de biotransformación utilizado por numerosas sustancias, caso de algunos opiáceos, antipsicóticos y antidepresivos. Los metabolitos inactivos de la metadona, junto con pequeñas cantidades sin modificar de la misma, se eliminan por orina. Un 20% de su eliminación es renal por lo que es recomendable modificar la dosificación en enfermos con disminución de la función renal. La acidificación de la orina aumenta la eliminación de metadona.

Es importante entonces considerar la acción enzimática del citocromo P450 así como la inducción e inhibición que producen los fármacos o sustancias sobre estas enzimas para comprender la concentración plasmática, efectos deseados y/o adversos así como interacciones de otros medicamentos con la metadona.

Enzimas del citocromo P450 que metabolizan metadona	
CYP 3A4	Sitio primario de desmetilación de la metadona, habiéndose descrito la posibilidad de inhibición de este subsistema por la propia metadona.
CYP 2B6	Considerada como otra importante enzima metabolizadora de metadona.
CYP 2D6	Papel secundario (La metadona puede inhibir esta enzima en algunos casos y esta enzima está particularmente implicada en el metabolismo de la metadona activa R-enantiómero).
CYP 1A2	La metadona induce su propio metabolismo por activación de esta enzima.

Su vida media es prolongada (15-40 h.), por lo cual puede ser administrada 2-3 veces a la semana en tratamientos sustitutivos. Esta característica, junto con el lento descenso de sus concentraciones plasmáticas (por liberación desde los tejidos extravasculares) es aprovechada en los programas de desintoxicación (10-12 días) al tolerarse mejor la abstinencia por la menor brusquedad de los signos de privación.

Es importante considerar también la relación establecida entre la metadona y la prolongación del intervalo QT y la aparición de torsades de pointes; pero estudios recientes han establecido que si bien existe prolongación del QT con el uso de metadona esta no es significativa, pero se recomienda la monitorización muy de cerca cuando se usa junto a otros fármacos que provocan también este efecto.

El riesgo de aparición de interacciones se incrementa, evidentemente, con el número de principios activos coadministrados. Con frecuencia las consecuencias de las mismas no sólo no son beneficiosas sino que pueden resultar incluso nocivas, es por ello que en los pacientes usuarios de metadona, existe una mayor posibilidad de presentación de interacciones medicamentosas dada la elevada probabilidad de confluencia de diversos factores interrelacionados como son:

Causas de la mayor susceptibilidad de los pacientes en tratamiento con metadona a las interacciones medicamentosas.

POLIMEDICACIÓN:

–Tratamiento patología infecciosa asociada (VIH, TBC, VHB, VHC,...).

- Politerapia
- Terapia agresiva
- Fármacos tóxicos
- Alteraciones orgánicas múltiples
- Alteraciones funcionales debidas al trastorno inmunológico

–Tratamiento patología psiquiátrica asociada: uso de benzodiazepinas, antidepresivos, antipsicóticos,...

UTILIZACIÓN DE PSICOFÁRMACOS COMO SUSTANCIAS DE ABUSO

EMPLEO DE SUSTANCIAS DE ABUSO NO MEDICAMENTOSAS:

Alcohol, Anfetaminas, Cánnabis, Cocaína, Tabaco,...

LESIONES DE LOS ÓRGANOS ENCARGADOS DE LA ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS:

Hígado, Riñón (historia toxicológica y patológica)

Considerando todos los mecanismos conocidos por los cuales la metadona se metaboliza y se elimina, se han identificado fármacos, sustancias, así como alimentos, que interactúan con dicho fármaco, provocando variabilidad en la biodisponibilidad y por ende en la intensidad de su acción en el organismo, como en el posible efecto nocivo que pueda provocar este desequilibrio.

Las interacciones de muchos fármacos y sustancias han sido demostradas mediante estudios clínicos, otros en base a estudios de casos o experimentación en animales y otros en base a propuestas a partir de principios farmacológicos generales.

Drogas contraindicadas con metadona		
<u>Analgésicos agonista / antagonista</u> buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina, pentazocina	Analgésicos opioides con alguna actividad opioide antagonista	Puede desplazar a la metadona de los receptores μ y provocar un síndrome de abstinencia
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	Antidepresivos	Contraindicado con metadona debido a su potencial reacción adversa. La metadona es un inhibidor de la captación de serotonina.
<u>Antagonistas opiodes</u> naltrexona, nalmefeno, naloxona	El bloqueo o la reversión de efectos opiodes o tratamiento de alcoholismo.	Desplaza la interacción con metadona en los receptores opiodes μ , provoca síndrome de abstinencia aguda
tramadol	Analgésico sintético	Potencialmente puede causar síntomas de abstinencia en personas que están tomando opiodes

Drogas que pueden alterar el metabolismo o provocar interacciones impredecibles con metadona		
<u>benzodiazepinas</u> alprazolam, flurazepam, estazolam, midazolam, triazolam, zopiclona	Sedantes	Interacción potencial por vía metabólica común CYP450. Puede causar depresión, potencialmente fatal. Nota: El diazepam ha sido más estudiado a fondo y aumenta los efectos de metadona
Cannabis (marihuana)	Agente psicotrópico	Interacción propuesta por vía metabólica común CYP450
Dextrometorfano	antitusígeno	Posible aumento de los niveles / efectos de dextrometorfano. Riesgo de prolongación del QT

<p><u>opioides</u> alfentanilo, hidrocodona, fentanilo, meperidina, morfina, oxycodona, propoxifeno</p>	opioides	Efecto aditivo de los opioides. Acción prolongada de metabolitos excitatorios por lo que meperidina y propoxifeno puede alcanzar niveles tóxicos
<p><u>Antidepresivos tricíclicos</u> amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, protriptilina</p>	antidepresivos	En combinación con metadona aumenta la toxicidad de los antidepresivos. Informes mixtos de aumento o disminución de metadona. Posibles efectos proarrítmicos.
<p><u>Antiretrovirales</u> Zidovudina, Abacair</p>	Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa	Metadona puede provocar el aumento de efectos tóxicos dosis-dependientes por parte de los antirretrovirales debido a la inhibición de la glucoronidación de los mismos

<p>Drogas que pueden disminuir el nivel plasmático de metadona y disminuir sus efectos (Riesgo de síndrome de abstinencia e ineficacia analgésica)</p>		
<p><u>Antiretrovirales</u> Efovirenz, nevirapina</p>	No nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa	Autoinductor, inductor y sustrato de la CYP 3A4
<p><u>Antiretrovirales</u> Amprenavir, lapinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir</p>	Inhibidores de la proteasa	Sustratos e inhibición de la CYP 3A4, así como inducción de la glucoronil transferasa
<p><u>Barbitúricos</u> Amilobarbitona, amobarbital, butobarbital, mefobarbital, fenobarbital, pentobarbital, secobarbital,</p>	Sedantes y/o hipnóticos	Inducen a la CYP450 Fenobarbital, el más estudiado, puede causar fuerte disminución de la metadona
Carbamazepina	anticonvulsivante	Potente inductor de CYP3A4 y CYP2B6, puede causar síntomas de abstinencia.
cocaína	Estimulante ilícito	Acelera la eliminación de la metadona.
dexametasona	corticoesteroide	Inductor de CYP3A4 y CYP2B6; casos reportados en pacientes con manejo de dolor.
Etanol (uso crónico)		Induce a la CYP450
heroína	Opioide ilícito	Disminuye la fracción libre de metadona

fenitoina	anticonvulsivante	Severa disminución de los niveles de metadona por inducción enzimática de CYP3A4 y CYP2B6
Rifampicina y Rifampicina/Izoniasida	antituberculosos	Induce enzimas CYP450, se ha reportado casos graves de síndrome de abstinencia.
Hierva de San Juan <i>Hypericum perforatum</i>	Usada como antidepresivo	Induce a la CYP3A4 y P-gp, Se observó una disminución de hasta el 47% de niveles séricos de metadona
Tabaco	Fumador habitual	Existen reportes contradictorios, algunos indican disminución del efecto de la metadona, posiblemente debido a la inducción de CYP1A2
Acidificantes urinarios (Vit C a altas dosis)	Suplemento dietético	Excreción más rápida de metadona por disminución del ph.
Las crucíferas (coliflor, brócoli, col)	Alimentos	Aumentan la actividad de la CYP 1A2
Café sin filtrar	Contiene cafestol	Podría inducir a la CYP3A4
Jugo de uvas	alimentos	Podría inducir activación de CYP1A2

Drogas que pueden incrementar el nivel sérico de metadona y aumentar sus efectos (Riesgo de sedación y depresión respiratoria)		
zafirlukast, zileuton	Prevención y control de la sintomatología asmática	Propuesto en la literatura debido a la inhibición de CYP450, pero clínicamente no verificadas.
amiodarona, diltiazem, quinidina	Antihipertensivos, anti arrítmicos	Propuesto en la literatura posiblemente debido a la inhibición del CYP450
Cimetidina	Antagonista H2	Inhibidor de la enzima CYP450.
Ciprofloxacino	Antibiótico (quinolona)	La inhibición selectiva de enzimas CYP450
Diazepan	benzodicepina	Mecanismo no determinado
Ergotamina	antimigrañoso	Debido a la inhibición de la enzima CYP3A4
Etanol (ingesta aguda)		Competencia por las enzimas o inhibición de CYP450

Fluconazol	antifúngico	Inhibición de la enzima CYP450 , produce aumento de los niveles de metadona.
Pomelo o toronja	fruta	Inhibe la CYP3A4 intestinal y la P-gp, aunque, hay algunas pruebas contradictorias (Kharasch et al. 2004).
<u>antibióticos macrólidos</u> eritromicina, claritromicina	antibióticos	Debido a la fuerte inhibición de la enzima CYP3A4.
Metronidazol	antibiótico	Propuesto en la literatura debido a la inhibición del CYP3A4
<u>Suplementos "naturales"</u> <i>Uncaria tomentosa</i> (uña de gato), <i>Matricaria recutita</i> (manzanilla), <i>echinacea angustifolia</i> , <i>Hydrastis canadensis</i> (sello de oro), <i>quercetina</i> (flavonol, presente en frutas y verduras)	Productos a base de plantas utilizadas para terapia gastrointestinal, para mejorar el sistema inmune, otros.	No se ha estudiado específicamente con metadona, potencial efecto debido a la fuerte inhibición de la enzima CYP3A4
omeprazol	IBP (antiulceroso)	En estudios en animales, posiblemente afecta la absorción de metadona.
fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, nefazodona, sertralina	Tratamiento de la depresión y desordenes compulsivos	Las posibles elevaciones séricas de metadona son debido a la variable inhibición de las enzimas CYP450. Se ha observado un gran efecto con fluvoxamina.
alcalinizantes urinarios (por ejemplo, bicarbonato de sodio)	Tratamiento de cálculos renales, terapia antigotosa.	La orina alcalina (pH más alto) disminuye la excreción de metadona por los riñones.
vino	Bebida alcohólica (elevado contenido de flavinoides)	Podría inhibir la actividad de CYP3A4, además de que actuaría como sustrato.
ajo	alimentos	Podría inhibir la actividad de CYP3A4
<u>vegetales apiáceos</u> (apio, perejil, zanahoria)	alimentos	Los vegetales apiáceos disminuyen la actividad de la enzima CYP 1A2

BIBLIOGRAFIA

1. Michael J. Brennan, The Clinical Implications of Cytochrome P450 Interactions With Opioids and Strategies for Pain Management. *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 44 No. 6S December 2012
2. Eric E. Prommer. Review: Methadone for Cancer Pain Palliative Care: Research and Treatment 2010:4
3. Jeffrey Gudín, MD. Opioid Therapies and Cytochrome P450 Interactions. Vol. 44 No. 6S December 2012 . pp1-14
4. Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, et al. Exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among osteoarthritis patients: incremental risk of multiple prescriptions. *Pain Pract* 2011
5. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009. Holmquist GL. Opioid metabolism and effects of cytochrome P450. *Pain Med* 2009;10(Suppl 1): S20.
6. Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, et al. Prevalence of exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among patients with chronic low back pain taking opioids. *Pain Pract* 2011
7. McCance-Katz EF, Rainey PM, Smith P, et al. Drug interactions between opioid and antiretroviral medications: Interaction between methadone, LAAM, and nelfinavir. *Am J Addictions*. 2004;13:163-180.
8. Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *Am J Cardiol*. 2005;95(7):915-918.
9. Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C, Lovrecic M, Perugi G, Tagliamonte A. QTc Interval Prolongation in Patients on Long-Term Methadone Maintenance Therapy. *Eur Addict Res*. 2005;11(1):44-49.
10. Reddy S, Hui D, El Osta B, et al. The Effect of Oral Methadone on the QTc Interval in Advanced Cancer Patients: A Prospective Pilot Study. *Journal of Palliative Medicine*. 2000;0(0).
11. Harris RZ, Jang GR y Tsunoda S. Dietary Effects on Drug Metabolism and Transport. *Clinical Pharmacokinetics*. 42(13):1071-1088, 2003
12. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *Journal of Palliative Medicine*. 2002;5(1):127-38.