

TERAPIA DE SUSTITUCIÓN CON METADONA: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS

Manel Rabanal Tornero

Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

Resumen

La metadona es un analgésico narcótico sintético empleado para aliviar el dolor grave agudo y crónico, y para la deshabituación de pacientes adictos a narcóticos como la heroína y drogas similares a la morfina. Desde que se comenzó a utilizar en los años sesenta, los programas de tratamiento de mantenimiento con metadona han reportado beneficios muy importantes, no tanto para la salud de los pacientes en relación con la deshabituación opioide, como para la salud pública, ya que han reconducido determinados comportamientos de riesgo que pueden implicar al resto de la población. Sin embargo, la probabilidad de interacciones entre la metadona y otros fármacos o sustancias es alta, debido a las características farmacológicas de la metadona, que utiliza la vía de metabolización del citocromo P450, común en muchos fármacos, y también por determinadas conductas de riesgo y otras enfermedades relacionadas con el consumo de drogas que presentan estos pacientes. Así pues, este Boletín pretende revisar las principales interacciones farmacológicas y no farmacológicas en pacientes sometidos a tratamiento de mantenimiento con metadona, y también los principales efectos adversos que pueden aparecer. Profundizar en el conocimiento de estas interacciones nos permitirá conseguir un tratamiento mejor para los pacientes e incrementar la seguridad.

Palabras clave: metadona, interacciones farmacológicas, deshabituación opioide, drogas.

Introducción

La metadona es un opioide sintético con propiedades farmacológicas cualitativamente similares a las de la morfina. Los efectos de la metadona se relacionan fundamentalmente con la acción sobre el

sistema nervioso central y periférico, concretamente sobre los mismos receptores cerebrales de la heroína y otros opioides. De esta manera bloquea los efectos euforizantes y sedantes de los opioides; alivia la ansiedad de consumir opioides (lo cual constituye un factor muy importante en las recaídas de los pacientes en deshabituación de estas sustancias); alivia la sintomatología asociada a la retirada de los opioides y no suele causar euforia ni intoxicación (a dosis estables). Por todo ello, este analgésico permite que los pacientes tengan una buena calidad de vida. A mediados de la década de los sesenta se empezó a utilizar el Programa de mantenimiento como estrategia terapéutica para el tratamiento de la dependencia a la heroína. Actualmente, en Cataluña, el Programa de mantenimiento con metadona se lleva a cabo en diferentes recursos de la red sanitaria, como los centros de atención y seguimiento ambulatorio a las drogodependencias, las oficinas de farmacia, los centros de atención primaria y los centros de salud mental, previamente autorizados. Toda la información sobre el Programa de mantenimiento con metadona en Cataluña se puede encontrar en la web Canal Drogas del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya (<http://www10.gencat.cat/gencat/AppJava/cat/actualitat2/2012/21015canaldrogues.jsp>).

Los objetivos de este programa son tratar como pacientes a las personas que sufren dependencia a los opioides y considerar el tratamiento con metadona igual que cualquier otro tratamiento farmacológico, con el fin de normalizar la situación del paciente, desde un punto de vista sanitario y social. Este tratamiento ofrece beneficios importantes, no solamente para la persona afectada, sino también para la salud pública, ya que:

- Elimina o reduce el consumo de opioides ilegales.¹
- Reduce el riesgo de adquirir y transmitir enfermedades como el sida, la hepatitis B o C, infecciones bacterianas, endocarditis, infecciones de tejidos blandos, tromboflebitis, tuberculosis o enfermedades de transmisión sexual debido a la vía de administración.^{1,2}
- Disminuye las actividades ilícitas y conductas delic-

tivas en relación con la adquisición de estupefacientes ilegales.³

- Reduce la tasa de mortalidad en personas dependientes a opioides y también el riesgo de sufrir sobredosis.⁴
- Mejora la calidad de vida de los pacientes, de forma directa en su salud e indirecta en relación a la estabilidad familiar o laboral.⁵

El seguimiento de los pacientes durante el tratamiento es un factor muy importante. En este sentido, y de acuerdo con los estudios actuales, el mantenimiento con metadona (a dosis ≥ 50 mg/día) o con buprenorfina (a dosis ≥ 8 mg/día) es la pauta que mejor retiene en el tratamiento a los pacientes.¹

Sin embargo, el tratamiento con metadona es complejo, ya que presenta una alta probabilidad de interacciones entre la metadona y otros fármacos o sustancias, ya sea por las características farmacológicas de la metadona o por su conducta de riesgo y otras enfermedades relacionadas. Este *Boletín* pretende revisar las principales interacciones farmacológicas y no farmacológicas en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona y también exponer los principales efectos adversos.

Farmacología de la metadona

La metadona es un derivado de la 3,3-difenilpropilamina y es un agonista opioide puro de los receptores opioides μ y δ . La mayoría de los efectos farmacológicos (como en el caso de la morfina o la heroína) se debe fundamentalmente al efecto sobre el receptor μ . La metadona es una sustancia lipófila y, por tanto, presenta una buena absorción a nivel de sistema nervioso central (SNC), aunque sólo penetra la forma libre. Presenta una buena absorción oral, ya que aparece en plasma a los 30 minutos de la ingestión, y alcanza una concentración máxima a las 4 horas de la administración. Presenta una buena biodisponibilidad (80%-95%) y aproximadamente el 90% de la metadona se encuentra unida a proteínas plasmáticas (lipoproteínas, gammaglobulinas y α 1-glicoproteínas), por tanto, la fracción libre en sangre es reducida. Se acumula cuando se administra de forma continuada, llegando a alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas, en hígado, pulmones y riñones. Desde los tejidos se libera lentamente hacia el plasma, lo que le confiere una semivida

plasmática prolongada. La metadona sufre una intensa metabolización hepática mediada por isoenzimas del citocromo P450 (CYP), y sigue varias rutas metabólicas como la N-desmetilación y la formación de compuestos cíclicos. Su velocidad metabólica se debe a la isoenzima CYP3A4, donde tiene lugar la desmetilación. Asimismo, su capacidad para inhibir el CYP2D6, isoenzima implicada en la biotransformación de numerosas sustancias, puede afectar el metabolismo de algunos fármacos como los opioides, los antipsicóticos y los antidepresivos. Además, induce su metabolismo al activar la enzima CYP1A2. Otras isoenzimas del citocromo P450 presuntamente implicadas en el metabolismo de la metadona son el 2C9, el 2C19 y el 2B6.⁶ La administración crónica de metadona produce un incremento de su metabolismo, debido a la autoinducción de las enzimas microsomales hepáticos.

Se elimina en forma de pirrolidina y pirrolina por la bilis y la orina. La eliminación por la orina (entre el 15% y el 35%) aumenta con el pH ácido y disminuye con el pH alcalino. La semivida de eliminación varía en función de los pacientes (15-60 horas) y, junto con el descenso lento de la concentración plasmática debido a la liberación lenta desde los tejidos extravasculares, permite que se tolere mejor la abstinencia, con una sintomatología leve pero prolongada. De acuerdo con sus características, las interacciones farmacocinéticas de la metadona se deben a varios factores:⁷

- Fármacos que alteran la unión a proteínas plasmáticas y aumentan, por tanto, la metadona libre en plasma.
- Factores que afectan el pH de la orina (por ejemplo, las sustancias acidificantes, como la vitamina C, aceleran la eliminación urinaria).
- Fármacos o sustancias que utilizan las vías de metabolización hepática del CYP3A4 y CYP2D6 y, en menor grado, la del CYP1A2.

La tabla 1 muestra los preparados farmacéuticos que actualmente están autorizados en España.⁸

Efectos adversos de la metadona

De forma general, el tratamiento de mantenimiento con metadona presenta buena tolerancia.⁹ Los efectos adversos que puedan aparecer dependen de varios factores como la duración del tratamiento, do-

Tabla 1. Preparados de metadona autorizados en España.⁸

Medicamento	Número de registro (NR)
Eptadone® 20 mg solución oral	69913
Eptadone® 100 mg solución oral	69909
Eptadone® 5 mg/ml solución oral	69910
Metasedin® 5 mg comprimidos	17129
Metasedin® 30 mg comprimidos	62422
Metasedin® 40 mg comprimidos	62423
Metasedin® inyectable	17128

sis, vía de administración, edad del paciente, función hepática y renal, medicación concomitante o el uso de otras sustancias.⁶ Las reacciones adversas más graves, como sucede también con otros opioides, son la depresión respiratoria y, en menor medida, la hipotensión, con casos asociados de parada respiratoria, shock y paro cardíaco. Sin embargo, en términos generales, los efectos secundarios son mínimos y relativamente tolerables. Los más frecuentes son delirio, vértigo, sedación, mareo, náuseas, vómitos e incremento de la sudoración. Asimismo, durante el tratamiento, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*, especialmente a dosis altas (> 200 mg/día). Por este motivo se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, enfermedad cardíaca avanzada o pacientes que reciban un tratamiento con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT o medicamentos que incrementen la concentración plasmática de metadona.

En general, parece que los efectos adversos son más intensos en los pacientes ambulatorios y en los que no presentan dolor crónico intenso. Es necesario destacar que, en la mayoría de casos, los pacientes desarrollan una tolerancia parcial a los efectos de los antieméticos, anoréxicos, mióticos, sedantes y depresores de la metadona, relacionada con los efectos acumulativos de la metadona o de sus metabolitos. Sin embargo, en algunos pacientes se ha observado que esta tolerancia aparece de forma más lenta que en el caso de la morfina, especialmente en los efectos depresores. En casos de sobredosis aguda, la principal manifestación es la depresión del SNC, que puede presentarse en forma de estupor hasta el coma profundo. Las principales manifestaciones de sobredosis son disminución de la conciencia, depresión respiratoria, piel fría y húmeda, miosis, relajación muscular, bradicardia e hipertensión. En casos de sobredosis grave, especialmente cuando la administración es intravenosa, puede aparecer apnea y colapso circulatorio, seguido de una parada cardiorrespiratoria que puede conllevar la muerte. El tratamiento de la sobredosis consiste generalmente en aplicar medidas de apoyo y asistencia respiratoria, además de la administración de naloxona, un antagonista específico.

Embarazo y lactancia

La metadona atraviesa la barrera placentaria. No hay datos suficientes sobre seguridad en la administración de metadona en mujeres embarazadas, con lo cual, hay que valorar los posibles beneficios y riesgos para la madre y el feto. Los posibles efectos adversos para el feto o el recién nacido son depresión respiratoria, bajo peso al nacer, síndrome de abstinencia neonatal y un índice de mortalidad neonatal más alto.^{10,11} Asimismo, la metadona se secreta por la leche materna y, por tanto, la lactancia no está recomendada en estos casos y sólo debe administrarse

a madres en período de lactancia cuando los beneficios para el lactante superen los posibles riesgos. La lactancia en estas condiciones podría prevenir la aparición en el bebé de un síndrome de abstinencia por impregnación opioide intrauterina.^{10,11}

Factores que pueden modificar la eficacia y seguridad del tratamiento con metadona

Los pacientes incluidos en el Programa de mantenimiento con metadona requieren una vigilancia especial en relación a las interacciones farmacológicas y no farmacológicas, ya que sus consecuencias son potencialmente peligrosas e, incluso, pueden modificar el cumplimiento del programa. Entre los factores que pueden modificar la eficacia del tratamiento con metadona destacan:

- La **polimedicación** debida al tratamiento concomitante de enfermedades asociadas. Es necesario destacar las enfermedades infecciosas como el VIH o la hepatitis B o C, dada la alta incidencia y el historial de conductas de riesgo (la mayoría de los pacientes han sido usuarios de drogas por vía parenteral), además del tratamiento de las enfermedades psiquiátricas asociadas que puedan requerir el uso de antipsicóticos, antidepresivos o benzodiazepinas.
- La ingesta de **medicamentos no prescritos**, como el consumo de psicoestimulantes u **otras sustancias de abuso** como el alcohol, las anfetaminas o la cocaína, que junto con la presencia de un cuadro de politoxicomanía, modifican el efecto de los fármacos. La ingesta de determinados alimentos o suplementos vitamínicos pueden incrementar o disminuir la concentración plasmática de la metadona y modificar su efecto.
- La **coexistencia de lesiones en órganos** implicados en la eliminación de los fármacos del organismo, sobre todo hígado y también riñón, como consecuencia de la historia toxicológica (efectos hepatotóxicos de sustancias de abuso y adulterantes) o patológica (hepatitis crónicas por infección vírica, cirrosis, etc.). En estos casos, la permanencia del fármaco en el organismo, su concentración plasmática y tisular se pueden ver afectadas.

Interacciones farmacológicas

A partir de los mecanismos conocidos sobre el metabolismo y eliminación de la metadona se han identificado varios fármacos que interactúan y que provocan variaciones importantes en su biodisponibilidad y, por tanto, en su acción sobre el organismo. Estas interacciones se han demostrado en estudios clínicos, estudios de casos o de experimentación en animales y, a veces, a partir de principios farmacológicos generales. Estos fármacos se pueden clasificar en:

Tabla 2. Fármacos contraindicados en pacientes en tratamiento con metadona. ^{6,12}

Grupo terapéutico	Fármaco
Analgésicos opioides agonistas/antagonistas	Buprenorfina Butorfanol Nalbufina Pentazocina
Antagonistas opioides	Naltrexona Naloxona Nalmefeno
Analgésico sintético	Tramadol

Tabla 3. Fármacos que pueden alterar el metabolismo de la metadona. ^{6,13,14}

Fármaco	Mecanismo de interacción y efectos adversos
Benzodiacepinas: alprazolam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam.	Interacción potencial con estos fármacos, ya que comparten la vía metabólica del citocromo P450. El diazepam incrementa los efectos de la metadona y puede causar una depresión del sistema nervioso central potencialmente mortal.
Dextrometorfano (antitusivo).	La metadona puede incrementar la concentración plasmática y el efecto del dextrometorfano. Alteraciones cardiovasculares: riesgo de prolongación del intervalo QT.
Opioides: fentanilo, morfina, oxicodona, dextropropoxifeno, petidina.	Efecto aditivo de los opioides. Acción prolongada de los metabolitos que alcanzan concentraciones tóxicas de opioides.
Antidepresivos: inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO).	Los IMAO pueden potenciar y prolongar los efectos depresores de la metadona. También pueden estimular el sistema nervioso central. Por lo tanto, se debe evitar la administración de metadona en combinación con los IMAO y deben transcurrir dos semanas entre la interrupción del tratamiento con un IMAO y el inicio del tratamiento con metadona.
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina.	La metadona incrementa la toxicidad de los antidepresivos. Estudios mixtos de incremento o descenso de la metadona. Posible efecto pro-arrítmico.
Nifedipino (angina de pecho y antihipertensivo).	La metadona puede incrementar la concentración plasmática del nifedipino y potenciar su efecto.
Octreotida (análogo de la somatostatina).	Puede reducir el efecto analgésico de la metadona y la morfina.
Antidiarreicos: difenoxilato, loperamida.	El uso concomitante de metadona y antidiarreicos puede provocar estreñimiento grave y una depresión mayor del SNC.
Antirretrovirales: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN), como la zidovudina, abacavir, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina.	Los ITIAN no se metabolizan por la vía enzimática del citocromo P450. La metadona actúa sobre la absorción, la glucuronización y el metabolismo de primer paso de los ITIAN. Además, incrementa los efectos tóxicos dependientes de los antirretrovirales.

Tabla 4. Fármacos que pueden disminuir la concentración plasmática de metadona. ^{6,13,14}

Fármaco	Mecanismo de interacción y efectos adversos
Antirretrovirales: análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa. Nevirapina, efavirenz, delavirdina.	Estos fármacos son inductores y sustratos de la vía del CYP3A4, y pueden disminuir la eficacia de la metadona. Aparición de síndrome de abstinencia (se recomienda incrementar la dosis de metadona en un 10%-20%).
Antirretrovirales: inhibidores de la proteasa. Abacavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, telaprevir, boceprevir. Barbitúricos.	Estos fármacos son sustratos e inhibidores del CYP3A4 e inductores de la glucuroniltransferasa. Posible falta de eficacia y aparición de síndrome de abstinencia. Inducen la vía metabólica del citocromo P450. El fenobarbital es el más estudiado y puede causar un fuerte descenso de la concentración de metadona.
Carbamazepina (antiepiléptico).	Potente inductor del CYP3A4 y CYP2B6. Puede causar síndrome de abstinencia.
Dexametasona (corticosteroide).	Inductor de los CYP3A4 y CYP2B6.
Espironolactona (antihipertensivo, insuficiencia cardíaca).	Inductor del CYP3A4.
Fenitoína (antiepiléptico).	Inductor del CYP3A4 y CYP2B6. Disminución de la concentración de metadona. Aparición de síndrome de abstinencia.
Rifampicina o rifampicina/isoniazida (antituberculosos).	Se han descrito casos graves de síndrome de abstinencia.

- Fármacos contraindicados en pacientes en tratamiento con metadona. Los fármacos incluidos en la tabla 2 pueden desplazar la metadona de su unión con los receptores μ y, consecuentemente, pueden disminuir su eficacia y provocar un síndrome agudo de abstinencia. ^{6,12}
- Fármacos que pueden interferir con el metabolismo de la metadona (tabla 3). En estos casos se pueden producir efectos adversos imprevisibles y muy diversos relacionados con la administración de la metadona y también con la del fármaco que se ha utilizado para tratar la enfermedad concomitante. ^{6,13,14}
- Fármacos que pueden disminuir la concentración plasmática de metadona y, por tanto, disminuir los efectos, e incrementar así el riesgo de aparición del síndrome de abstinencia y disminuir su eficacia analgésica (tabla 4). ^{6,13,14}
- Fármacos que pueden incrementar la concentración plasmática de metadona y, por tanto, potenciar sus efectos, e incrementar el riesgo de sedación y de depresión respiratoria (tabla 5). ^{6,13,14}

Tabla 5. Fármacos que pueden incrementar la concentración plasmática de metadona.^{6,13,14}

Fármaco	Mecanismo de interacción
Antidepresivos: fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina. Verapamilo (bloqueante del calcio).	Inhibición del CYP2D6. Efecto relevante con la fluvoxamina, que también inhibe el CYP1A2, preferiblemente, no se deben coadministrar. Inhibición del citocromo P450. En combinación con la metadona, produce efectos potencialmente adversos como arritmias.
Antibióticos macrólidos: eritromicina, claritromicina. Metronidazol (antibiótico).	Fuerte inhibición del CYP3A4. Inhibición del CYP3A4.
Cimetidina (antagonista del receptor H2 de la histamina). Ciprofloxacino (antibiótico).	Inhibición de la vía del citocromo P450. Inhibición selectiva de isoenzimas del citocromo P450.
Ergotamina (antimigrañoso). Antifúngicos: fluconazol, ketoconazol, miconazol, itraconazol.	Inhibición selectiva del CYP3A4. Inhibición del citocromo P450. Incrementa la concentración de metadona.
Terapia antigotosa, tratamiento de los cálculos renales: alcalinizantes urinarios (bicarbonato sódico). Omeprazol (antiulceroso).	La orina alcalina disminuye la secreción de metadona por el riñón. Estudios en animales. Posiblemente afecta la absorción de la metadona.
Antiasmáticos: zafirlukast, pranlukast, montelukast.	Propuestos en algunos estudios publicados, ya que inhiben el citocromo P450. Clínicamente no verificado.
Antihipertensivos, antiarrítmicos: amiodarona, diltiazem, quinidina.	Propuestos en algunos estudios publicados, ya que inhiben el citocromo P450. Clínicamente no verificado.

Interacciones con sustancias de abuso

Pese a que el tratamiento con metadona ha demostrado ser eficaz, una parte de los pacientes mantiene el consumo de otras sustancias con capacidad adictiva. En relación con estos patrones de consumo, las principales interacciones observadas han sido:

- a) **Sustancias psicoestimulantes:** se ha descrito que la cocaína disminuye la concentración plasmática de metadona, ya que induce la vía metabólica del CYP3A4 y la eliminación de la metadona.¹⁵ Además, se ha observado que el consumo de cocaína durante el tratamiento de mantenimiento con metadona es un factor de riesgo de recaída del consumo de heroína o de otras sustancias como el alcohol y las benzodiacepinas.¹⁶ En relación con el abuso de sustancias psicoestimulantes como la anfetamina, metanfetamina o el metilfenidato, no se han observado interacciones importantes. No obstante, hay que remarcar que estas sustancias se han usado a menudo en pacientes que reciben medicación opioide para paliar los efectos depresivos. Por lo tanto, hay que prestar atención especial al uso de estas sustancias en pacientes con terapia de deshabitación opioide, ya que su consumo constituye un factor de riesgo de recaída del consumo de heroína u otras sustancias como el alcohol y las benzodiacepinas.¹³
- b) **Alcohol:** la interacción entre el alcohol y la metadona se produce como consecuencia de la competencia metabólica, ya que ambos son sustratos del citocromo P450. El alcohol es un inductor de estas enzimas, mientras que la metadona les induce débilmente. Así pues, cuando se combina con el alcohol, la metadona se metaboliza más lentamente, porque compiten por las enzimas. Por ello, las ingestas agudas de grandes dosis de alcohol, junto con metadona, incrementan notablemente la concentración plasmática de ésta y producen una sedación intensa y una depresión respiratoria que puede resultar fatal. En cambio, el consumo crónico de alcohol favorece la inducción enzimática del citocromo P450, pero no la

competencia, lo que disminuye la concentración plasmática de metadona y provoca una aparición precoz del síndrome de abstinencia.¹⁷ Por tanto, se recomienda no consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento con cualquier analgésico opioide (incluyendo la metadona).

- c) **Tabaco:** los estudios realizados muestran la existencia de influencias recíprocas entre el consumo de tabaco y de metadona. La nicotina, así como otros hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el tabaco, actúan como inductores enzimáticos del metabolismo hepático, concretamente del CYP1A2, y se asocian a una disminución del efecto de la metadona en pacientes fumadores.^{18,19}
- d) **Heroína:** el consumo simultáneo de heroína y metadona hace disminuir los efectos de la metadona debido a la competencia entre ambas sustancias para unirse a los receptores μ . No está claro por qué algunos pacientes continúan consumiendo heroína durante el tratamiento con metadona, pero se han sugerido varios factores, como el hecho de no haber llegado a una dosis de metadona capaz de controlar el síndrome de abstinencia opioide o la búsqueda de efectos psicoactivos que la metadona no les proporciona. Por lo tanto, si el consumo de opioides como la heroína persiste en este tipo de pacientes, en primer lugar hay que valorar un aumento de la dosis de metadona.^{20, 21}

Interacciones con alimentos y suplementos

Las tablas 6 y 7 recogen los principales alimentos y suplementos que interaccionan o pueden interaccionar con la metadona, y que incrementan (tabla 6) o disminuyen (tabla 7) el efecto de ésta.^{6,22,23} Se aconseja especialmente no tomar pomelo, ya que a nivel intestinal inhibe el CYP3A4 y la proteína transportadora P-gp, disminuyendo así la velocidad de metabolización de la metadona e incrementando su efecto.

Tabla 6. Principales alimentos y suplementos que incrementan el efecto de la metadona.^{6,22,23}

Producto	Mecanismo
Pomelo	Inhibe el CYP3A4 y la P-gp intestinal. Este efecto no ha sido demostrado en otras frutas.
Ajo	Inhibe la actividad de los CYP3A4.
Apiáceas (apio, perejil, zanahoria)	Disminuyen la actividad enzimática del CYP1A2.
Suplementos naturales: uña de gato, manzanilla, <i>Echinacea angustifolia</i> , <i>Hydrastis canadensis</i>	No se han estudiado específicamente con la metadona. Su efecto potencial se debe a la fuerte inhibición de la enzima CYP3A4.
Vino y otras bebidas de baja graduación	Puede inhibir la actividad del CYP3A4, además de actuar como sustrato.

Tabla 7. Principales alimentos y suplementos que disminuyen el efecto de la metadona.^{6,22,23}

Producto	Mecanismo
Suplementos de vitamina C	Aumentan la eliminación de la metadona al disminuir el pH de la orina.
Brasicáceas o crucíferas (col, coliflor, brócoli)	Incrementan la actividad del CYP1A2.
Café	Determinados compuestos pueden inducir el CYP3A4.
Zumo de uva	Podría inducir la actividad del CYP1A2.

Conclusiones

Hoy en día se dispone de una evidencia científica clara de la eficacia del tratamiento sustitutivo con metadona en la disminución del consumo de opioides ilegales. Además, este tratamiento ha demostrado su eficacia en la disminución de conductas de riesgo, en la reducción de la conflictividad legal debida a las drogas y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes dependientes de opioides que siguen el tratamiento. Aunque en líneas generales el tratamiento con metadona está bien tolerado, hay numerosas circunstancias que pueden interferir en el tratamiento, ya sean relacionadas con las propiedades farmacológicas de los medicamentos empleados, un número considerable de los cuales se metaboliza por la vía del citocromo P450, o a las conductas de riesgo inherentes al propios pacientes en relación con el consumo de drogas ilegales. Hay que tener en cuenta todas estas circunstancias a la hora de manejar correctamente la medicación de cada paciente y evaluar de manera individualizada para evitar problemas relacionados con la seguridad del tratamiento, debiéndose adaptar igualmente el marco terapéutico a las posibilidades y necesidades del paciente. Asimismo, es importante destacar que muchas posibles interacciones entre medicamentos y agonistas opioides no se han estudiado aún en humanos y los estudios in vitro no siempre son indicativos de lo que ocurrirá en la práctica clínica habitual. Por tanto, conviene seguir estudiando y vigilando las posibles interacciones para incrementar la seguridad del tratamiento en estos pacientes. Se debe favorecer la formación de los profesionales que están en contacto con estos pacientes y hay que elaborar procedimientos de actuación claros, coherentes e integrados por todos los profesionales sanitarios implicados.

Bibliografía

1. Farr. M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Cam. J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2002;65:283-90.

2. Shields LB, Hunsaker JC III, Corey TS, Ward MK, Stewart D. Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *J Forensic Sci.* 2007;52:1389-95.

3. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction.* 1998;93(4):515-32.

4. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts risk of fatal heroin overdose. *Sust Use Misuse.* 1996;31(2):177-96.

5. Torrens M, Domingo-Salvany A, Alonso J, Castillo C, San L. Methadone and quality of life. *Lancet.* 1999;353:1101.

6. Vendramin A, Sciacchitano AM. Pharmacology and neurochemistry of methadone. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2009;11(3):11-28.

7. Soler PA. Interacciones medicamentosas con la metadona. *JANO* 2003;65(1486):48-50.

8. Centro de Información online de medicamentos de la AEMPS. [Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>. Consultada el 22 de julio de 2013].

9. Novick DM, Richman BL, Friedman JM, Friedman JE, Fried C, Wilson JP, et al. The medical status of methadone maintained patients in treatment for 11-18 years. *Drug Alcohol Depend.* 1993;23:235-45.

10. Ficha técnica de Eptadone. [Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62423&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. Consultada el 22 de julio de 2013].

11. Ficha técnica de Metasedin. [Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62423&formato=pdf&formulario=FI CHAS&file=ficha.pdf>. Consultada el 22 de julio de 2013].

12. DeMaria PAJ. Methadone drug interactions. *J Maint Addict.* 2003;2(2):1048-53.

13. McCance-Katz EF, Sullivan L, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: A review. *Am J Addict.* 2010;19(1):4-16.

14. San L. Fisiología i farmacología de la metadona. A: Tractament de manteniment de metadona. Manual de pràctica clínica. Barcelona: Ed. Òrgan Tècnic de Drogodependències; 2005. p. 37-47.

15. McCance-Katz EF, Jatlow P, Rainey PM. Effect of cocaine use on methadone pharmacokinetics in humans. *Am J Addict.* 2010;19(1):47-52.

16. Baño MD, López ML, Agujetas M, Millán I, Guillem JL. Niveles plasmáticos de metadona. Resultados después de 15 meses de seguimiento en el Programa Municipal de Drogas de Majadahonda. *Adicciones.* 2001;13:17-30.

17. Moreno MR, Rojas MO, Gibert-Rahola J, Mico JA. Interacciones de metadona con fármacos antiinfecciosos y sustancias de abuso. *Adicciones.* 2000;12(1):65-75.

18. McCool RH, Richter KP. Why do so many drug users smoke? *J Subst Abuse Treat.* 2003;25:43-9.

19. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz N. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005;57:79-115.

20. Moolchan ET, Umbricht A, Epstein D. Therapeutic drug monitoring in methadone maintenance: choosing a matrix. *J Addict Dis.* 2001;20(2):55-73.

21. Batlle F, Guardia J. Abús de substàncies en tractaments de manteniment amb metadona. Maneig clínic. A: Tractament de manteniment de metadona. Manual de pràctica clínica. Barcelona: Ed. Òrgan Tècnic de Drogodependències; 2005. p.107-17.

22. Stewart B. Leavitt, MA. Pain Treatment Topics. [Disponible en: <http://pain-topics.org/>. Consultada el 6 de junio de 2013].

23. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and mitotic effects of methadone. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(3):250-69.

Visítad la web:
www.cedimcat.info



CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- **CIM virtual.** Servicio "on line" de consultas sobre medicamentos para profesionales
- **Buscador de medicamentos** con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir **un plan de medicación personalizado** para el paciente

Fecha de redacción: **Julio 2013**

En el próximo número: **Novedades terapéuticas 2013 (I)**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Roser Vallés Navarro

Subdirecció: Neus Rams i Pla

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Pilar López, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria técnica: Adela Perisé i Piquer

Soporte técnico: CedimCat

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica es
miembro de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**



<http://medicaments.gencat.cat>