

# Metadona y efavirenz

Antonio Rivero Roman<sup>1</sup>, Ana Aparicio Aparicio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

<sup>2</sup>Centro de Conductas Adictivas de Córdoba

Correspondencia:

Antonio Rivero Román

Sección de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario Reina Sofía. Avda. Menéndez Pidal s/n. 14004 Córdoba

E-mail: ariveror@saludalia.com

## Resumen

La interacción de fármacos antirretrovirales con metadona puede producir síntomas de síndrome de abstinencia a metadona (SAM). Este hecho se ha descrito con fármacos de la familia de los inhibidores de la proteasa y con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos. Efavirenz puede inducir el metabolismo de otros fármacos, que como metadona, son metabolizados en el citocromo P-450, disminuyendo los niveles plasmáticos de los mismos. El manejo de los pacientes con SAM consiste en una escalada de dosis de metadona hasta revertir el cuadro clínico. Los estudios realizados han permitido conocer que la mayor parte de los pacientes con efavirenz y metadona requieren ajuste de dosis de este fármaco, que el incremento medio de metadona para obtener una reversión del SAM es del 25% de la dosis basal, que el control clínico es suficiente para dirigir la escalada de dosis y que la determinación de niveles plasmáticos de metadona no es necesaria para el manejo de los pacientes. La utilización de una estrategia de revertir el SAM supone aceptar que éste se produzca. Ello entraña el riesgo abandono del TARGA por muchos pacientes para evitar la reaparición de un SAM. Por eso, en la actualidad en los centros de terapias adictivas se plantea una estrategia de prevención del SAM en pacientes en programa de metadona que inician tratamiento con efavirenz, mediante un aumento "preventivo" de la dosis de metadona.

**Palabras clave:** Efavirenz. Metadona. Síndrome de abstinencia a metadona.

## Summary

The pharmacokinetic interaction between antiretroviral drugs and methadone can produce an opiods abstinence syndrome (OAS). This fact has been described as protease inhibitors as non-nucleoside transcriptase inverse inhibitors. Efavirenz can induce the metabolism of other drugs, that like methadone, are metabolized in the cytochrome P-450, diminishing the plasmatics levels of such. The treatment of the patients with OAS consists of a scaling of dose of methadone until reverting the symptoms. Studies have allowed to know that most of the patients with efavirenz and methadone require adjustment of dose of this drug, the average increase of methadone required to obtain a reversion of AMS is a 25% of the basal dose and that the clinical control is sufficient and the determination of plasmatics levels of methadone is not necessary to direct the scaling of dose of methadone of the patients. The use of a strategy to revert AMS supposes to accept that this one takes place. It involves the risk abandonment of the HAART by many patients to avoid the reappearance of AMS. So, at the present time a strategy of prevention of AMS in patients in program of methadone who initiate treatment with efavirenz, by means of "a preventive" increase of the dose of metadona can be considered.

**Key words:** Efavirenz, methadone, opiods abstinence syndrome.

España ha sido el país de la Unión Europea con la mayor tasa anual de incidencia de SIDA por millón de habitantes hasta el año 1998, en que fue superada por Portugal. La principal característica diferencial de la epidemia de VIH/SIDA en España respecto a otros países de su entorno radica en el predominio del consumo de drogas por vía parenteral como principal práctica de riesgo para la transmisión del retrovirus. En la década de los ochenta las tasas de infección por el VIH entre consumidores de drogas por vía parenteral (CDVP) superó el 50%. Ello originó varios tipos de respuesta. En primer lugar las distintas campañas preventivas institucionales lograron una menor incorporación de nuevos consumidores de drogas por vía parenteral entre la población juvenil. En segundo lugar las campañas de reducción de daño consiguieron progresivamente la sustitución de la vía parenteral de administración de la heroína por la fumada. Por último los programas de mantenimiento con metadona consiguieron evitar el consumo de drogas parenteral o inhalada en un gran número de consumidores. Como resultado de todo ello la prevalencia de infección VIH en CDVP ha disminuido al 30%, (aunque éstos todavía representen más de la mitad de los casos de SIDA diagnosticados en España en los últimos años)<sup>1</sup> y en la actualidad el 30% de los pacientes que adquirieron la infección por el VIH a través del consumo de drogas por vía parenteral, atendidos en consultas de nuestros hospitales se encuentran recibiendo tratamiento sustitutivo con metadona<sup>2</sup>.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto una revolución en la evolución de los pacientes con infección por VIH, con una importante disminución de la mortalidad y de la incidencia de enfermedades oportunistas<sup>3</sup>. El TARGA consiste en la combinación de dos inhibidores de la retrotranscriptasa inversa análogos de los nucleósidos y un inhibidor de la proteasa (IP) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (NNRTI)<sup>4</sup>. Sin embargo, esta combinación de fármacos se ha mostrado incapaz de erradicar la infección por el VIH-1<sup>5-8</sup> y pautas de mantenimiento más sencillas no han podido mantener la supresión de la replicación viral conseguida inicialmente con la pauta triple<sup>9-11</sup>. Por ello, el TARGA, con al menos tres de los fármacos disponibles en la actualidad, debe utilizarse de forma indefinida para conseguir una supresión mantenida de la replicación viral. En este escenario, la complejidad de algunas pautas, es un obstáculo importante para el cumplimiento

correcto del tratamiento por parte de una elevada proporción de pacientes<sup>12-14</sup>.

La alta frecuencia de pacientes infectados por el VIH que requieren tratamiento sustitutivo con metadona determina que muchos pacientes infectados por el VIH reciban TARGA al tiempo que reciben metadona para el tratamiento de su drogadicción<sup>2</sup>. En estos casos la interacción del TARGA con el metabolismo de la metadona puede suponer un serio obstáculo en el manejo de los pacientes. Por ello, y especialmente en España, el correcto y eficaz manejo de la interacción farmacológica entre metadona y los agentes antirretrovirales es esencial para conseguir una evolución favorable de los pacientes.

Las recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral de mayor difusión en el mundo son las del Departamento de Salud de Estados Unidos, cuya última revisión ha sido realizada en Mayo del 2006. En estas guías de práctica clínica se establece que la combinación de Efavirenz o Kaletra más dos análogos de los nucleósidos, son las dos opciones electivas para iniciar el TARGA<sup>15</sup>. Estas recomendaciones recientes han sido seguidas por instituciones de nuestro país<sup>4</sup>. Además Efavirenz es un fármaco de elección en el tratamiento de rescate en pacientes que han fracasado a inhibidores de la proteasa<sup>15</sup> y en terapias de simplificación en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la proteasa y presentan alteraciones metabólicas inducidas por éstos (hiperlipemia, diabetes, redistribución de grasas, etc)<sup>16</sup>. A diferencia de los inhibidores de proteasa (IP) que precisan de dosis relativamente elevadas de fármacos y restricciones dietéticas para que su biodisponibilidad sea adecuada. Efavirenz permite la dosificación una vez al día de un solo comprimido administrado sin restricciones dietéticas. Ello permite construir regímenes de TARGA con un reducido número de comprimidos<sup>3,15</sup> que pueden ser administrados una sola vez al día. Además las pautas de TARGA que incluyen 2 análogos de los nucleósidos y efavirenz han demostrado una mayor eficacia como terapia inicial que la terapia basada en IP en los ensayos clínicos en los que se compararon ambas opciones<sup>17-19</sup>. Todo ello ha llevado a la OMS a considerar que los regímenes de tratamiento basados en Efavirenz u otros NNRTI deben ser electivos en el tratamiento inicial de la infección VIH<sup>20</sup>. De todo esto podemos deducir que Efavirenz es un fármaco ampliamente usado en terapia antirretroviral y que las situaciones en las que debe ser usado de forma concomitante con metadona son frecuentes.

Las interacciones medicamentosas suponen un importante obstáculo para la eficacia del TARGA. Los IP y NNRTI se metabolizan en el citocromo P450, además de ser inhibidores e inductores respectivamente de dicho citocromo. Ello tiene dos consecuencias importantes. En primer lugar las concentraciones de IP o NNRTI pueden disminuir por el tratamiento coincidente con inductores del metabolismo del citocromo P450 (por ejemplo rifampicina) de forma que impida que se consigan niveles terapéuticos de fármaco. En segundo lugar los IP pueden inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados en el citocromo P-450, aumentando los niveles plasmáticos de los mismos e incrementando su toxicidad. Un ejemplo de

ello lo constituye rifabutin, cuyo uso concomitante con IP aumenta de forma notable su toxicidad y requiere disminuir de forma considerable su dosis. En último lugar los fármacos antirretrovirales pueden inducir el metabolismo de otros fármacos metabolizados en el citocromo P-450, disminuyendo los niveles plasmáticos de los mismos. Un ejemplo de ello lo constituye, efavirenz que puede disminuir los niveles plasmáticos de fármacos que se metabolizan por el citocromo P-450 como metadona.

Metadona es un fármaco que se metaboliza en el citocromo P-450 y por tanto su metabolismo se puede ver alterado por aquellos fármacos que interaccionan con dicho sistema. El efecto de los distintos fármacos antirretrovirales sobre el

metabolismo de metadona son resumidos en la Tabla 1<sup>15</sup>.

La interacción del TARGA con metadona puede llegar a producir síntomas de síndrome de abstinencia a metadona (SAM), lo cual se ha descrito tanto con IP como con NNRTI<sup>15,21-26</sup>. El manejo de los pacientes con SAM consiste en una escalada de dosis de metadona hasta revertir el cuadro clínico. Dicha escalada de dosis debe estar dirigida por parámetros clínicos, sin que la monitorización de niveles plasmáticos de metadona haya demostrado que aporte beneficio en el manejo de los pacientes. Los diversos estudios realizados han permitido conocer que la mayor parte de los pacientes con efavirenz y metadona requieren ajuste de dosis de este fármaco, que el incremento medio de metadona requerido para obtener una reversión del SAM es del 25% de la dosis basal, que el control clínico es suficiente para dirigir la escalada de dosis y que la determinación de niveles plasmáticos de metadona no es necesaria para el manejo de los pacientes<sup>27</sup>.

La utilización de una estrategia de revertir el SAM supone lógicamente aceptar que éste se produzca. Ello entraña el riesgo abandono del TARGA por muchos pacientes para evitar la reaparición de un SAM. En evitación de lo cual, en la actualidad en los centros de terapias aditivas se plantea una estrategia de prevención del SAM en pacientes en programa de metadona que inician tratamiento con efavirenz, mediante un aumento "preventivo" de la dosis de metadona.

El objetivo de esta estrategia es prevenir el SAM y con ello disminuir el riesgo de abandono del tratamiento antirretroviral por este motivo. En esta línea, se encuentra en fase de desarrollo un ensayo clínico diseñado para validar la eficacia y seguridad de una estrategia de prevención del SAM mediante un esquema de aumento escalonado de dosis de metadona, en pacientes que, encontrándose en programa de metadona con dosis estable de éste fármaco, inician tratamiento antirretroviral con Efavirenz.

**Tabla 1. Interacción de fármacos antirretrovirales con metadona**

Fármaco antirretroviral	Efecto sobre metadona
<b>Inhibidores de la TI análogos de nucleósidos</b>	
Zidovudina	Ninguno
Didanosina	Ninguno
Zalcitabina	Desconocido
Estavudina	Ninguno
Lamivudina	Ninguno
Abacavir	Aumenta aclaramiento de metadona en un 23%
<b>Inhibidores de la TI no análogos de nucleósidos</b>	
Nevirapina	Disminuye el AUC en un 46%
Efavirenz	Disminuye niveles de metadona 44%
<b>Inhibidores de proteasa</b>	
Indinavir	Ninguno
Ritonavir	Disminuye niveles de metadona en un 37%
Saquinavir	Ausencia de datos
Nelfinavir	Disminuye niveles de metadona en un 29-47%
Amprenavir	Ausencia de datos
Lopinavir/Ritonavir	Disminuye niveles de metadona en un 53%

## Bibliografía

- Cañas EJ, García FJ, Andérica G. Epidemiología de la infección VIH y SIDA. En: Pachón J, Pujol E, Rivero A. *La infección por el VIH. Guía práctica*, 2ª edición, Sevilla: SAEI 2003.
- Cañas EJ, Viciano P, Lozano F, Torres M. La infección por el VIH en Andalucía. Una década de encuestas hospitalarias de prevalencia. Sevilla: SAEI 2001.
- Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- Pujol E, Rivero A, Cuesta F, Viciano P. Principios generales del tratamiento antirretroviral. En: Pachón J, Pujol E, Rivero A. *La infección por el VIH. Guía práctica*, 2ª edición, Sevilla: SAEI 2003.
- Finzi D, Hermanková M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997;278:1295-300.
- Wong JK, Hazareh M, Gunthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of HIV viremia. *Science* 1997;278:1211-5.
- Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1605-13.
- Furtado M, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1614-22.
- Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet* 1998;352:185-90.
- Havir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-1 infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *N Engl J Med* 1998;339:1261-8.
- Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1 infected patients. *N Engl J Med* 1998;339:1269-76.
- Fätkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-1 infected patients. *AIDS* 1997;11:F111-6.
- Ferrer E, Consiglio E, Podzamczek, et al. Early discontinuation of protease inhibitor therapy in routine clinical practice. *Scand J Infect Dis* 1999;31:495-9.
- Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-3.
- US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. May, 2006. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- E Ribera, K Aguirrebengoa, C Miralles, A Antela, A Rivero, JR Arribas. Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enf Infect Microbiol Clin* 2002;20(Sup 2):48-57.
- Haas D, Seekins D, Cooper R, et al. A phase II, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the antiretroviral activity and safety of efavirenz in combination with open-label zidovudine with lamivudine at 36 weeks (DMP 266-005). 12th World AIDS Conference, Geneva 1998: abst 22334.
- Katlama C, Murphy R, Johnson V, et al. The Atlantic Study: a randomized open-label study comparing two protease inhibitor-sparing

- antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 1999: abstract 18.
19. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, *et al*. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999;341: 1865-73.
20. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach. Draft version for public consultation; 2003 revision, October 2003 (Disponible en <http://www.who.int>).
21. Muniain MA, Rodríguez-Baño J, Domínguez-Castellano A. Interacciones farmacológicas frecuentes en pacientes con infección por el VIH. En: Pachón J, Pujol E, Rivero A. *La infección por el VIH*. Guía práctica, 2ª edición. Sevilla: SAEI 2003.
22. Geletko SM, Erickson AD. Decreased methadone effect alter ritonavir initiation. *Pharmacotherapy* 2000;20:93-4.
23. McCance-Katz EF, Farber S, Selwyn PA. Decrease in methadone levels with nelfinavir mesylate. *Am J Psychiatry* 2000;157:481.
24. Marzolini C, Troillet N, Telenti A, *et al*. Efavirenz decreases methadone blood concentrations. *AIDS* 2000;14:1291-2.
25. Pinzani V, Faucherre V, Peyriere H, Blayac JP. Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz. *Ann Pharmacother* 2000;34:405-7.
26. Otero MJ, Fuertes A, Sánchez R, Luna G. nevirapine-induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme: an alert. *AIDS* 1999;13:1004-5.
27. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, *et al*. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:213-7.