



Instituto de Bioingeniería  
Universidad Miguel Hernández

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ  
INSTITUTO DE BIOINGENIERÍA  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA APLICADA

**Morbimortalidad y monitorización de la  
concentración de los enantiómeros R y S de  
metadona mediante técnicas analíticas en suero  
de pacientes en tratamiento de mantenimiento  
con metadona**

**Memoria presentada por Javier Esteban Mozo para optar  
al grado de doctor**

Noviembre de 2004



**María de la Cruz Pellín Mira**, Profesor Colaborador de Toxicología de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

CERTIFICA

Que la investigación incluida en la memoria de tesis doctoral **“Morbimortalidad y monitorización de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona mediante técnicas analíticas en suero de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona”**, ha sido realizada por Javier Esteban Mozo, bajo mi dirección en la Unidad de Toxicología del Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Fdo. Dr. María de la Cruz Pellín Mira



Elche, octubre de 2004



**José Luis Micol Molina**, Catedrático de Genética, como Director del Departamento de Biología Aplicada de la Universidad Miguel Hernández de Elche, al que está adscrito el programa de Doctorado de Bioingeniería.

CERTIFICA

Que la investigación incluida en la presente memoria titulada “**Morbimortalidad y monitorización de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona mediante técnicas analíticas en suero de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona**”, ha sido realizada por **Javier Esteban Mozo**, con el objeto de alcanzar el grado de doctor, bajo la dirección de **María de la Cruz Pellín Mira**, Profesor Colaborador de Toxicología de la Universidad Miguel Hernández de Elche en la Unidad de Toxicología del Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Fdo. Prof. Dr. José Luis Micol Molina





Trabajo presentado para optar al grado de doctor

Elche, octubre de 2004

Javier Esteban Mozo





La parte experimental de este trabajo ha sido financiada por los siguientes proyectos de investigación en los cuales Javier Esteban Mozo ha sido becario de investigación en la Unidad de Toxicología del Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche:

2003-2005 “Seguimiento de pacientes en tratamiento con ziprasidona y metadona”. Ref. ZIP-IIG-4. Financiado por Pfizer Spain S.A.

2001 “Monitorización de niveles de R- y S-metadona y su metabolito principal en plasma y orina de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona: Interacciones con otros principios activos”. Financiado por Consejería de Bienestar Social.

2000 “Monitorización de niveles de R- y S-metadona y su metabolito principal en plasma y orina de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona: Interacciones con otros principios activos (ref.: BSC/15/09-00)”. Financiado por Instituto de Investigación en Drogodependencias de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

1999 “Estudio comparativo de la seguridad y eficacia de dos pautas de tratamiento con Isoniacida en la prevención de la enfermedad tuberculosa en usuarios de drogas en programas terapéuticos con metadona con infección tuberculosa (Ref.: ICBG04)”. Financiado por el Instituto de Investigación en Drogodependencias de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Trabajos relacionados con el Tema de la Memoria en los cuales el autor ha participado:

#### Capítulos de libros

C. Gimeno, M.C. Pellín, **J. Esteban**, D. Torres, J.M. Climent, Grupo de Investigación en Adicciones de Alicante 2002. Diagnóstico de gravedad en pacientes que inician tratamiento con metadona. Una aplicación del *opiate treatment index* (OTI). En: Ioseba Iraurgi Castillo, Francisco González Saiz (Editores), Instrumentos de evaluación en drogodependencias. (Barcelona – Madrid. Aula Médica Ediciones).

#### Artículos

Incluidos en ISI Journal Citation reports:

Detection of clinical interactions between methadone and anti-retroviral compounds using an enantioselective capillary electrophoresis for methadone analysis. **Javier Esteban**, María de la Cruz Pellín, Carmen Gimeno, José Barril, Eva Mora, Jesús Giménez, Eugenio Vilanova. *Toxicology Letters* 2004, 151(1):243-249.

Interacción entre metadona y antirretrovirales (estavudina, indinavir, ritonavir, nevirapina). María de la Cruz Pellín, **Javier Esteban**, Carmen Gimeno, Eva Mora. *Medicina Clínica* 2003, 121(11)439

Tratamiento directamente observado de la infección tuberculosa latente: estudio comparativo de dos pautas con isoniacida. Joaquín Portilla, Pilar Jordá, **Javier Esteban**, José Sánchez-Paya, Esperanza Merino, Vicente Boix y Grupo de Estudio Protocolo-INH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2003, 21(6):293-5.

Prevalencia de infección por VIH y hepatitis C en una cohorte de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona [Prevalence of infection by HIV and hepatitis C virus in a cohort of metadone maintenance treatment patients]. **Javier Esteban**, Carmen Gimeno, Amparo Aragones, José Barril, María de la Cruz Pellín. *Medicina Clínica* 2003, 120(20):765-7.

Survival study of opioid addicts in relation to its adherence to methadone maintenance treatment. **Javier Esteban**, Carmen Gimeno, José Barril, Amparo Aragonés, José María Climent, María de la Cruz Pellín. *Drug and Alcohol Dependence* 2003, 70(2): 193-200.

Prevalencia de infección oculta por virus de la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana e infección tuberculosa en una población de drogodependientes en tratamiento sustitutivo con metadona. Portilla, J; **Esteban, J**; Llinares, R; Belda, P; Sanchez-Payá, J; Manso, Grupo de Estudio Protocolo-INH, E. *Medicina Clínica*, 2001; 116(9): 330-2.

No incluidos en ISI Journal Citation reports:

El tratamiento de mantenimiento con metadona, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la supervivencia de los adictos a opioides. **Javier Esteban**, Carmen Gimeno, José Barril, María de la Cruz Pellín. *Salud y drogas* (en prensa).

Diferencias en los criterios diagnósticos DSM-IV y DSM-IV-TR de los trastornos relacionados con sustancias y comentarios sobre términos utilizados. M<sup>a</sup> de la Cruz Pellín, Carmen Gimeno, **Javier Esteban**. *Salud y drogas* 2003, 2(2):57-88.

Mejoría de la gravedad de la adicción en los tratamientos con metadona. Gimeno C, **Esteban J**, Pellin MC, Climent JM y Grupo de Investigación en Adicciones de Alicante: Camacho I, Gimeno MJ, Llinares R, Furio JL, Mora E, Torres D, Martín T, Saiz P. *Adicciones* 2002, 14(2): 151-160.

Consumo legal de metadona en población drogodependiente de la Provincia de Alicante. María de la Cruz Pellín Mira, Carmen Gimeno Escrig, José Barril Antuña, **Javier Esteban Mozo**, Eugenio Vilanova Gisbert. *Revista de Toxicología* 2000, 17(3): 115-9.

## Ponencias

“Interacción entre antirretrovirales (estavudina, indinavir, ritonavir, nevirapina) y metadona. A propósito de un caso”. IV Congreso Virtual de Psiquiatría, celebrado a través de la red Internet del 1 al 28 de febrero de 2003 organizado por Psiquiatría.com. Gimeno C, **Esteban J**, Mora E, Barril J, Pellín MC.

“Mortalidad en pacientes en tratamiento con metadona”. IV Congreso Virtual de Psiquiatría, celebrado a través de la red Internet del 1 al 28 de febrero de 2003 organizado por Psiquiatría.com. Gimeno C, **Esteban J**, Pellín MC, Barril J, Climent JM.

Determinación enantioselectiva de metadona, su metabolito principal, fármacos y drogas de abuso en muestras biológicas. XXVIII Jornadas Nacionales Socidrogalcohol, celebradas en Santander del 26 al 28 de abril de 2001. **Esteban J**, Barril, J, Vilanova E, Gimeno C & Pellín MC.

“Monitorización de niveles de R- y S-metadona y su metabolito principal en plasma y orina de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona”. XIV Congreso Español de Toxicología celebrado en Murcia del 26 al 28 de septiembre de 2001. MC Pellín, **J Esteban**, J Barril, C Gimeno, E Vilanova.

Electroforesis capilar en el tratamiento de las adicciones. X Jornadas de Socidrogalcohol Delegación Autonómica de la Comunidad Valenciana celebrado en Alcoy el 10 de junio de 2000. **Esteban J**, Barril, J, Vilanova E, Gimeno C & Pellín MC.

## **Deseo expresar mi agradecimiento a:**

La Dra. María de la Cruz Pellín Mira por la dirección y apoyo indiscutible durante la realización de esta Memoria. El Dr. José Barril por su formación académica y decisiva participación en la corrección de los borradores de los artículos.

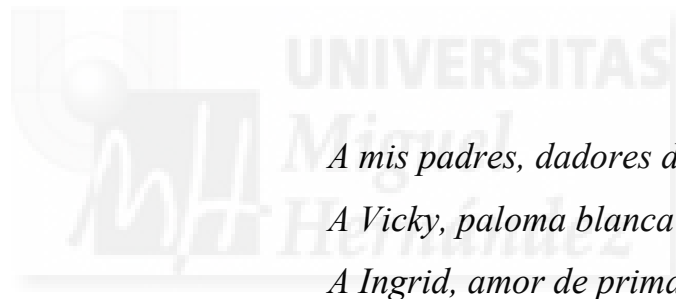
Amparo Aragonés por su ayuda incondicional en la búsqueda de datos de variables clínicas, así como por el seguimiento de pacientes en tratamiento con metadona. Pepe Sánchez por sus consejos iniciales en el diseño de la base de datos y su revisión de variables introducidas en el programa SPSS. Xema Climent por la iniciación en el uso del programa SPSS y diseño metodológico. Carmen Gimeno por su colaboración en la inclusión de pacientes. Eva Mora por su sorprendente habilidad en encontrar datos perdidos. Javier Morales Socuellamos por su ayuda en la discusión enviada a los revisores acerca del modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Ingrid por su colaboración en numerosas ocasiones incluyendo entre otras, la ayuda en la realización de los informes intermedios y finales de los proyectos de investigación.

Todos los integrantes de la Unidad de Toxicología. Prof. Dr. Eugenio Vilanova por incluirme en su grupo de investigación. Al resto de compañeros del laboratorio: Antonio Monroy, Adolfo García, Mari Carmen, Jorge Estévez, Jesús, Lucía, Encarna, Ester, Vanesa y Fátima.

A mis amigos porque después de todo me siguen llamando.





*A mis padres, dadores de vida*

*A Vicky, paloma blanca*

*A Ingrid, amor de primavera*

## CANCIÓN ÚLTIMA

*Pintada, no vacía:  
pintada está mi casa  
del color de las grandes  
pasiones y desgracias.*

*Regresará del llanto  
adonde fue llevada  
con su desierta mesa,  
con su ruinosa cama.*

*Florecerán los besos  
sobre las almohadas.  
Y en torno de los cuerpos  
elevantará la sábana  
su intensa enredadera  
nocturna, perfumada.*

*El odio se amortigua  
detrás de la ventana.*

*Será la garra suave.*

*Dejadme la esperanza.*



## Abreviaturas

CPD	Centro Provincial de Drogodependencias
CYP	Citocromo P450
DE	Desviación estándar
DSM-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
EM	Metabolizadores extensos
EDDP	2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina
et ál.	et álíi ( <i>lat.</i> : 'y otros')
FEO	Flujo electroosmótico
$\gamma$ -GT	Gamma-glutamyl transpectidasa
GOT	Glutámico oxalacético transaminasa
GPT	Glutámico pirúvico transaminasa
HPCE	Electroforesis capilar de alta resolución
HPLC-MS	Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectometría de masas
MAO	Monoaminaoxidasa
MC	Muestras control
MDA	<i>Rac</i> -metilenedioxianfetamina
MDE	<i>Rac</i> -metilenedioxietilamfetamina
MDMA	<i>Rac</i> -3,4-metilenedioximetamfetamina
p	Significación de la prueba estadística
PM	Pobres metabolizadores
R/D/M	Concentración de R-metadona en suero corregida respecto a dosis de metadona / enantiómero y masa corporal del individuo
<i>rac</i>	Racémica
S/D/M	Concentración de S-metadona en suero corregida respecto a dosis de metadona / enantiómero y masa corporal del individuo
SAO	Síndrome de abstinencia a opiáceos
t	t-student
TEA	Trietilamina
TMM	Tratamiento de mantenimiento con metadona
TOD	Tratamiento observado directamente.
UBE	Unidad de bebida estándar
UDVP	Usuarios de drogas por vía parenteral
UMW	U de Mann-Whitney
v.	Versión
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
vs.	Versus ( <i>lat.</i> : 'contra')



## Índice General

<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. EL TMM COMO FACTOR DE PROTECCIÓN FRENTE A LA INFECCIÓN POR EL VIH....</b>	<b>5</b>
2.1. INTRODUCCIÓN .....	7
2.2. PACIENTES Y MÉTODO.....	9
2.2.1. <i>Pacientes</i> .....	9
2.2.2. <i>Fuentes de información</i> .....	9
2.2.3. <i>Variables explicativas</i> .....	9
2.2.4. <i>Análisis estadístico</i> .....	10
2.3. RESULTADOS. ....	11
2.3.1. <i>Descripción de la muestra</i> .....	11
2.3.2. <i>Tendencia temporal de la frecuencia de infección por el VIH y por el VHC</i> .....	13
2.3.3. <i>Factores asociados a la infección por el VIH y por el VHC</i> .....	13
2.4. DISCUSIÓN .....	15
2.5. REFERENCIAS.....	19
<b>3. SUPERVIVENCIA DE DEPENDIENTES A OPIOIDES EN RELACIÓN CON SU ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA .....</b>	<b>23</b>
3.1. INTRODUCCIÓN .....	25
3.2. PACIENTES Y MÉTODO.....	27
3.2.1. <i>Pacientes</i> .....	27
3.2.2. <i>Fuentes de información</i> .....	27
3.2.3. <i>Variables explicativas</i> .....	27
3.2.4. <i>Análisis estadístico</i> .....	28
3.2.4.1. <i>Descripción de la muestra</i> .....	28
3.2.4.2. <i>Retención</i> .....	28
3.2.4.3. <i>Mortalidad</i> .....	29
3.3 RESULTADOS .....	31
3.3.1. <i>Descripción de la muestra</i> .....	31
3.3.2. <i>Retención</i> .....	32
3.3.3. <i>Mortalidad</i> .....	34
3.4 DISCUSIÓN .....	37
3.4.1. <i>Análisis estadístico y sesgos</i> .....	37
3.4.2. <i>Aspectos teóricos sobre el modelo de riesgos proporcionales de Cox y comparación de variables explicativas</i> .....	39
3.4.3. <i>Características especiales de la muestra</i> .....	40
3.4.4. <i>Efecto protector del TMM</i> .....	40
3.4.5. <i>Género</i> .....	42

3.5. REFERENCIAS .....	43
<b>4. MONITORIZACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA EN SUERO Y EVALUACIÓN DE TRASTORNOS MENTALES DE PACIENTES EN TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA.....</b>	<b>47</b>
4.1. INTRODUCCIÓN .....	49
4.1.1. <i>Metadona y sistema citocromo P450</i> .....	49
4.1.2. <i>Antecedentes inmediatos</i> .....	62
4.1.3. <i>Objetivos</i> .....	63
4.2. MATERIALES Y MÉTODO.....	65
4.2.1. <i>Evolución de la dosis de metadona tras la introducción de isoniacida o rifampicina</i> .....	65
4.2.2. <i>Electroforesis capilar de alta resolución</i> .....	65
4.2.2.1. <i>Productos químicos</i> .....	65
4.2.2.2. <i>Instrumentación</i> .....	66
4.2.2.3. <i>Condiciones experimentales</i> .....	66
4.2.2.4. <i>Procedimiento de extracción</i> .....	67
4.2.2.5. <i>Validación del método</i> .....	67
4.2.2.5.1. <i>Linealidad, exactitud, precisión, rendimiento, límite de identificación y de cuantificación</i> ...	67
4.2.2.5.3. <i>Interferencias</i> .....	68
4.2.3. <i>Cromatografía líquida de alta resolución acoplada espectrometría de masas</i> .....	69
4.2.3.1. <i>Instrumentación</i> .....	69
4.2.3.2. <i>Condiciones cromatográficas</i> .....	69
4.2.3.3. <i>Espectrometría de masas</i> .....	70
4.2.3.4. <i>Procedimiento de extracción</i> .....	70
4.2.3.5. <i>Validación del método</i> .....	70
4.2.3.5.1. <i>Linealidad, exactitud, precisión, límite de identificación y de cuantificación</i> .....	70
4.2.4. <i>Pacientes</i> .....	71
4.2.5. <i>Variables</i> .....	72
4.2.6. <i>Toma de muestras y recogida de datos</i> .....	73
4.2.7. <i>Escalas de medida del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes en tratamiento de metadona</i> .....	73
4.2.8. <i>Versión abreviada del MMPI (Minimult)</i> .....	74
4.2.9. <i>Corte transversal: concentración de los enantiómeros R y S de metadona, consumo de sustancias, trastornos psicopatológicos y comedicación en el tratamiento de mantenimiento con metadona</i> .....	75
4.2.9.1. <i>Descriptivo</i> .....	75
4.2.9.2. <i>Relaciones lineales entre la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, la puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos y la dosis de metadona</i> .....	75

4.2.9.3. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes consumidores y no consumidores de tabaco, etanol, heroína y cocaína .....	76
4.2.9.4. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos valorados por la versión abreviada del MMPI .....	77
4.2.9.5. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes tratados con medicación inductora, sin efecto e inhibidora del sistema CYP.....	77
4.2.10. Seguimiento de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona: Determinación de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero.....	78
4.3. RESULTADOS .....	79
4.3.1. Evolución de la dosis de metadona tras la introducción de isoniacida o rifampicina.....	79
4.3.2. Validación del método desarrollado mediante electroforesis capilar de alta resolución.....	82
4.3.2.1. Linealidad, exactitud, precisión, rendimiento, límite de identificación y cuantificación.....	82
4.3.2.2. Optimización de pH y concentración de $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas.....	83
4.3.2.3. Interferencias.....	86
4.3.3. Validación del método desarrollado mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas .....	87
4.3.3.1. Linealidad, exactitud, precisión, límite de identificación y cuantificación.....	87
4.3.3.2. Condiciones cromatográficas .....	88
4.3.4. Corte transversal: concentración de los enantiómeros R y S de metadona, consumo de sustancias, trastornos psicopatológicos y comedición en el tratamiento de mantenimiento con metadona.....	94
4.3.4.1. Descriptivo.....	94
4.3.4.2. Relación lineal entre la concentración de R- y S-metadona en suero y la dosis de metadona .....	101
4.3.4.3. Relación lineal entre la concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona en suero y la dosis de metadona .....	104
4.3.4.4. Relación lineal entre la dosis de metadona y la puntuación del síndrome de abstinencia a opiáceos .....	105
4.3.4.5. Relación lineal entre la puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia opiáceos y la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero .....	107
4.3.4.6. Comparación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de metadona en pacientes fumadores y no fumadores.....	107
4.3.4.7. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes bebedores habituales y no habituales de etanol .....	110

4.3.4.8. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en consumidores habituales de heroína y no consumidores .....	113
4.3.4.9. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes consumidores habituales y no habituales de cocaína .....	115
4.3.4.10. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos valorados por la versión abreviada del MMPI.....	117
4.3.4.10.1. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de hipocondría valorada por la versión abreviada del MMPI.....	117
4.3.4.10.2. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de depresión valorada por la versión abreviada del MMPI.....	118
4.3.4.10.3. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de histeria valorada por la versión abreviada del MMPI.....	120
4.3.4.10.4. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de psicastenia valorada por la versión abreviada del MMPI.....	122
4.3.4.10.5. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de paranoia valorada por la versión abreviada del MMPI.....	123
4.3.4.10.6. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de esquizofrenia valorada por la versión abreviada del MMPI.....	125
4.3.4.10.7. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos valorados por la versión abreviada del MMPI.....	127
4.3.4.11. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes tratados con medicación inductora, sin efecto e inhibidora del sistema CYP.....	129
4.3.5. Seguimiento de pacientes en TMM.....	132

4.3.5.1. Seguimiento de pacientes estables en TMM .....	132
4.3.5.2. Introducción de terapia antirretroviral .....	134
4.3.5.3. Introducción de tratamiento antirretroviral y antituberculoso .....	140
4.3.5.4. Cambio de antirretrovirales .....	146
4.3.5.5. Introducción de quimioprofilaxis con isoniácida .....	148
4.3.5.6. Consumidores habituales de heroína y cocaína .....	150
4.4. DISCUSIÓN .....	155
4.4.1. <i>Antecedentes: Tratamiento observado directamente con antituberculosos y la evolución temporal de la dosis de metadona como indicador de la aparición del síndrome de abstinencia a opiáceos</i> .....	155
4.4.2. <i>Relación lineal entre la concentración de R- y S-metadona en suero y la dosis de metadona</i> .....	156
4.4.3. <i>Relación lineal entre la concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona en suero y la dosis de metadona</i> .....	159
4.4.4. <i>Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes consumidores y no consumidores de tabaco, etanol, heroína y cocaína</i> .....	159
4.4.4.1. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de metadona en pacientes fumadores y no fumadores .....	160
4.4.4.2. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes bebedores habituales y no habituales de etanol .....	161
4.4.4.3. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en consumidores habituales de heroína y cocaína y no consumidores .....	163
4.4.5. <i>Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos valorados por la versión abreviada del MMPI</i> .....	164
4.4.6. <i>El sistema citocromo P450 y la monitorización de la concentración de R- y S-metadona en suero</i> .....	165
4.4.7. <i>Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes tratados con medicación inductora, sin efecto e inhibidora del sistema citocromo P450</i> .....	166
4.4.8. <i>Seguimiento de pacientes en TMM</i> .....	168
4.4.8.1. Seguimiento de 12 pacientes estables en TMM .....	168
4.4.8.2. Introducción de terapia antirretroviral .....	168
4.4.8.3. Introducción de tratamiento antirretroviral y antituberculoso .....	169
4.4.8.4. Cambio de antirretrovirales .....	172

4.4.8.5. Introducción de quimioprofilaxis con isoniacida.....	172
4.4.8.6. Consumidores habituales de heroína y cocaína .....	173
4.5. REFERENCIAS .....	175
<b>5. DISCUSIÓN FINAL .....</b>	<b>183</b>
5.1. PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR EL VIH Y POR EL VHC EN UNA COHORTE DE PACIENTES EN TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA .....	183
5.2. SUPERVIVENCIA DE DEPENDIENTES A OPIOIDES EN RELACIÓN CON SU ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA .....	185
5.3. TRATAMIENTO OBSERVADO DIRECTAMENTE CON ANTITUBERCULOSOS Y LA EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA DOSIS DE METADONA COMO INDICADOR DE LA APARICIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS .....	187
5.4. MONITORIZACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA EN SUERO Y EVALUACIÓN DE TRASTORNOS MENTALES DE PACIENTES EN TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA .....	188
5.4.1. Relaciones lineales entre la concentración de R- y S-metadona en suero y la dosis de metadona .....	188
5.4.2. Relación lineal entre la concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona en suero y la dosis de metadona .....	190
5.4.3. Relación lineal entre la puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos y la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero .....	191
5.4.4. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes consumidores y no consumidores de tabaco, etanol, heroína y cocaína .....	192
5.4.5. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos valorados por la versión abreviada del MMPI.....	193
5.4.6. El sistema CYP y la monitorización de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero .....	194
5.4.7. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes tratados con medicación inductora, sin efecto e inhibidora del sistema CYP .....	195
5.4.8. Seguimiento de 12 pacientes estables en tratamiento de mantenimiento con metadona .....	197
5.4.9. Seguimiento de 7 pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona.....	197
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>199</b>
<b>7. REFERENCIAS.....</b>	<b>201</b>



<b>6. ANEXOS.....</b>	<b>213</b>
ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN .....	213
ANEXO II. HOJA DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO.....	214
ANEXO III. ESCALA SUBJETIVA DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS.....	215
ANEXO IV. ESCALA OBJETIVA DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS .....	216
ANEXO V. VERSIÓN ABREVIADA DEL MMPI (MINIMULT) .....	217
ANEXO VI. CONSUMO DE DROGAS DE ABUSO.....	219





## Índice de Tablas

TABLA 2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA A LO LARGO DEL PERIODO ESTUDIADO.....	12
TABLA 2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA A LO LARGO DEL PERIODO ESTUDIADO.....	31
TABLA 3.1. TIEMPO TOTAL EN TMM Y TIEMPO TOTAL SIN RECIBIR METADONA ENTRE TMMS CONSECUTIVOS PARA LOS GRUPOS RETENIDO, READMITIDO Y ABANDONO.....	32
TABLA 3.2. EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD EN LA MUESTRA DE PACIENTES A LO LARGO DEL PERIODO ESTUDIADO. ....	34
TABLA 3.3. VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX EN EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE ADICTOS A OPIOIDES.....	35
TABLA 4.1. DOSIS Y CONCENTRACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA .....	50
TABLA 4.2. INTERACCIONES ENTRE METADONA Y OTROS COMPUESTOS .....	52
TABLA 4.3. ISOFORMAS DEL SISTEMA CYP IMPLICADAS EN EL METABOLISMO DE METADONA.....	58
TABLA 4.4. FUENTES DE IMPRECISIÓN EN LA EXTRAPOLACIÓN DE DATOS IN VITRO E IN VIVO PARA DETERMINAR LA PROBABILIDAD DE INTERACCIONES METABÓLICAS. ....	60
TABLA 4.5. EXTRAPOLACIÓN DE DATOS DE RATA Y CONEJO .....	61
TABLA 4.6. COMPARACIÓN DE DOSIS MEDIAS DE METADONA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA, CON INFECCIÓN O ENFERMEDAD TUBERCULOSA ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS.....	79
TABLA 4.7. COMPARACIÓN DE LAS DOSIS MEDIAS DE METADONA EN PACIENTES QUE PRESENTAN INFECCIÓN TUBERCULOSA CON PACIENTES QUE MANIFIESTAN ENFERMEDAD TUBERCULOSA ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS.....	81
TABLA 4.8. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DESARROLLADO MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR DE ALTA RESOLUCIÓN: PRECISIÓN, LINEALIDAD Y RENDIMIENTO DE R-METADONA, S-METADONA, R-EDDP Y S-EDDP .....	83
TABLA 4.9. EFECTO DEL PH SOBRE EL TIEMPO DE MIGRACIÓN Y RESOLUCIÓN DE S-METADONA VS. R-METADONA, R-METADONA VS. S-EDDP Y S-EDDP VS. R-EDDP .....	84

<b>TABLA 4.10. INFLUENCIA DEL PH EN LA MOVILIDAD EFECTIVA DE S-METADONA, R-METADONA, S-EDDP Y R-EDDP.....</b>	<b>84</b>
<b>TABLA 4.11. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DESARROLLADO MEDIANTE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASA: PRECISIÓN, EXACTITUD, LINEALIDAD DE LA CURVA DE CALIBRADO Y RENDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DE R-METADONA, S-METADONA Y EDDP .....</b>	<b>88</b>
<b>TABLA 4.12. RELACIÓN DE SUSTANCIAS CONSUMIDAS Y EDAD DE INICIO EN EL CONSUMO EN LOS PACIENTES EN TMM INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....</b>	<b>95</b>
<b>TABLA 4.13. TIEMPO DESDE EL ÚLTIMO CONSUMO DE LA RELACIÓN DE SUSTANCIAS CONSUMIDAS POR LOS PACIENTES EN TMM INCLUIDOS EN EL ESTUDIO .....</b>	<b>96</b>
<b>TABLA 4.14. CANTIDAD CONSUMIDA DE CADA SUSTANCIA POR LOS PACIENTES EN TMM INCLUIDOS EN EL ESTUDIO .....</b>	<b>97</b>
<b>TABLA 4.15. VARIABLES DISTRIBUIDAS ASIMÉTRICAMENTE: CONCENTRACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA EN SUERO, SU METABOLITO PRINCIPAL, DOSIS DE METADONA Y PUNTUACIÓN DE LA ESCALA OBJETIVA DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS.....</b>	<b>99</b>
<b>TABLA 4.16. VARIABLES DISTRIBUIDAS SIMÉTRICAMENTE: RAZÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R-METADONA Y S-METADONA EN SUERO, MASA CORPORAL Y PUNTUACIÓN DE LAS ESCALAS SUBJETIVA DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS Y SOBRE DOSIFICACIÓN.....</b>	<b>101</b>
<b>TABLA 4.17. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS EN PACIENTES FUMADORES Y NO FUMADORES.....</b>	<b>108</b>
<b>TABLA 4.18. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS EN PACIENTES FUMADORES Y NO FUMADORES QUE NO TOMARON FÁRMACOS A LOS QUE SE ATRIBUYA INDUCCIÓN O INHIBICIÓN DEL SISTEMA CYP .....</b>	<b>109</b>
<b>TABLA 4.19. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS EN BEBEDORES DE ETANOL Y PACIENTES EN LOS QUE EL TIEMPO DESDE EL ÚLTIMO CONSUMO DE ETANOL FUE MAYOR DE 30 DÍAS.....</b>	<b>111</b>

<b>TABLA 4.20. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS DE ETANOL EN BEBEDORES HABITUALES DE ETANOL Y PACIENTES EN LOS QUE EL TIEMPO DESDE EL ÚLTIMO CONSUMO DE ETANOL FUE MAYOR DE 7 DÍAS.....</b>	<b>112</b>
<b>TABLA 4.21. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS EN CONSUMIDORES HABITUALES DE HEROÍNA Y PACIENTES EN LOS QUE EL TIEMPO DESDE EL ÚLTIMO CONSUMO DE HEROÍNA FUE MAYOR DE 7 DÍAS.....</b>	<b>114</b>
<b>TABLA 4.22. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS EN CONSUMIDORES HABITUALES DE COCAÍNA Y PACIENTES EN LOS QUE EL TIEMPO DESDE EL ÚLTIMO CONSUMO DE COCAÍNA FUE MAYOR DE 7 DÍAS.....</b>	<b>116</b>
<b>TABLA 4.23. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS DE METADONA EN PACIENTES CON PRESENCIA Y AUSENCIA DE HIPOCONDRIA.....</b>	<b>118</b>
<b>TABLA 4.24. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS DE METADONA EN PACIENTES CON PRESENCIA Y AUSENCIA DE DEPRESIÓN.....</b>	<b>119</b>
<b>TABLA 4.25. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS DE METADONA EN PACIENTES CON PRESENCIA Y AUSENCIA DE HISTERIA.....</b>	<b>121</b>
<b>TABLA 4.26. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS DE METADONA EN PACIENTES CON PRESENCIA Y AUSENCIA DE PSICASTENIA. ....</b>	<b>122</b>
<b>TABLA 4.27. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS DE METADONA EN PACIENTES CON PRESENCIA Y AUSENCIA DE PARANOIA.....</b>	<b>124</b>

<b>TABLA 4.28. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS DE METADONA EN PACIENTES CON PRESENCIA Y AUSENCIA DE ESQUIZOFRENIA. ....</b>	<b>126</b>
<b>TABLA 4.29. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO, CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA Y DOSIS DE METADONA EN PACIENTES CON PRESENCIA Y AUSENCIA DE TRASTORNOS PSICOPATOLÓGICOS. ....</b>	<b>128</b>
<b>TABLA 4.30. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS R- Y S- DE METADONA EN SUERO DE PACIENTES QUE RECIBIERON MEDICACIÓN INDUCTORA, SIN EFECTO E INHIBIDORA DEL SISTEMA CYP. ....</b>	<b>130</b>
<b>TABLA 4.31. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R- Y S- DE METADONA EN SUERO DE PACIENTES QUE RECIBIERON MEDICACIÓN INDUCTORA, SIN EFECTO E INHIBIDORA DEL SISTEMA CYP. ....</b>	<b>131</b>
<b>TABLA. 4.32. CONCENTRACIÓN DE R- Y S-METADONA EN SUERO Y CONCENTRACIÓN NORMALIZADA DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA EN EL PRIMER Y ÚLTIMO PUNTO DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES ESTABLES EN TMM. ....</b>	<b>133</b>
<b>TABLA 4.33. INDUCTORES DEL SISTEMA CYP NEVIRAPINA Y RITONAVIR: EVOLUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA CORREGIDA RESPECTO A DOSIS DE METADONA Y MASA CORPORAL A LO LARGO DEL PERIODO DE SEGUIMIENTO.....</b>	<b>137</b>
<b>TABLA 4.34. INDUCTORES DEL SISTEMA CYP EFAVIRENZ, NEVIRAPINA Y RIFAMPICINA: EVOLUCIÓN DE LA DOSIS DE METADONA, RAZÓN R/S Y CONCENTRACIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS R Y S DE METADONA EN SUERO CORREGIDA RESPECTO A DOSIS DE METADONA Y MASA CORPORAL A LO LARGO DEL PERIODO DEL SEGUIMIENTO.....</b>	<b>140</b>

## Índice de Figuras

Figura 3.1. Mortalidad y prevalencia de la infección por el VIH de la muestra de pacientes clasificados en base a la variable retención en TMM. ....	33
Figura 3.2. Representación de la estimación Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia desde la primera entrada en TMM hasta la fecha de muerte o final del periodo de seguimiento para la muestra estratificada en base a las variables (a) estado actual del TMM, “en tratamiento con metadona” y “actualmente sin tratamiento con metadona” (b) retención en MMT, (c) infección por el VIH y (d) género. ....	36
Figura 4.1. Influencia de la concentración de $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas en la resolución de R-metadona, S-metadona, R-EDDP y S-EDDP .....	85
Figura 4.2. Electroforegrama de una muestra de suero a la que se le añadió (d,l)-anfetamina, cocaína, S-metadona, morfina, R-metadona, S-EDDP, R-EDDP, ( $\pm$ )-MDA, ( $\pm$ )-MDMA y ( $\pm$ )-MDE .....	86
Figura 4.3. Electroforegrama de una muestra de orina de paciente en TMM con graves signos y síntomas de abstinencia tras la introducción de un tratamiento con nevirapina y que informó de haber consumido heroína y cocaína antes de entrar a consulta .....	87
Figura 4.4. Condiciones cromatográficas: Selección de la concentración de acetato amónico .....	90
Figura 4.5. Condiciones cromatográficas: Selección de la proporción de acetonitrilo ..	91
Figura 4.6. Cromatograma de una muestra de suero de paciente en TMM .....	92
Figura 4.7. Espectrometría de masas: Selección de la energía de ionización para la formación del ión 310 m/z correspondiente a metadona .....	93
Figura 4.8. Distribución de la concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona en suero en la población estudiada .....	100
Figura 4.9. Representación de la concentración de R- y S-metadona en suero frente a la dosis de los pacientes incluidos en el estudio .....	103

Figura 4.10. Representación de la puntuación de las escalas objetiva y subjetiva del síndrome de abstinencia a opiáceos vs. dosis de metadona de los pacientes incluidos en el estudio .....	106
Figura 4.11 Inductores del sistema CYP nevirapina y ritonavir (Caso 1): Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento .....	135
Figura 4.12 Inductores del sistema CYP nevirapina y ritonavir (Caso 1): Evolución de la concentración de R- y S-metadona corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal a lo largo del periodo de seguimiento .....	136
Figura 4.13. Inductores del sistema CYP nevirapina y ritonavir (caso 2): Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento .....	139
Figura 4.14. Inductores del sistema CYP nevirapina y ritonavir (caso 2): Evolución de la concentración de R- y S-metadona corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal a lo largo del periodo de seguimiento .....	139
Figura 4.15. Inductores del sistema CYP efavirenz, nevirapina y rifampicina: Evolución de la concentración corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento .....	144
Figura 4.16. Inductores del sistema CYP efavirenz, nevirapina y rifampicina: Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento .....	145
Figura 4.17. Modificación de la terapia antirretroviral: Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento .....	147
Figura 4.18. Modificación de la terapia antirretroviral: Evolución de la concentración de R- y S-metadona corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal a lo largo del periodo de seguimiento .....	147
Figura 4.19. Quimioprofilaxis con isoniacida: Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento .....	149
Figura 4.20. Consumo de heroína y cocaína: Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento .....	151
Figura 4.21. Consumo de heroína: Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento .....	153



## **1. Justificación del estudio**

El trabajo aquí presentado como Tesis Doctoral con título “Morbimortalidad y monitorización de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona mediante técnicas analíticas en suero de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona” está estructurada en forma de capítulos que dan respuesta a las preguntas que han ido surgiendo a lo largo de la investigación que conforma la memoria. El trabajo se ha visto influenciado de forma importante por el carácter multidisciplinar y multicéntrico del grupo de investigación.

La metadona es un opioide sintético utilizado en clínica para la deshabituación del consumo de heroína. El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar la utilidad del tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) en una población de adictos a opioides de la provincia de Alicante y, secuencialmente, centrar la atención en algunos aspectos específicos. En primer lugar, teniendo en cuenta que en España más de la mitad de los casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se contaban entre los usuarios de heroína por vía parenteral (UDVP) (Sección 2.1.), nos interesaba saber si iniciar el TMM protegía a los usuarios de contraer la infección por el VIH (Secciones 2.3. y 2.4.), puesto que esa medida favorecería la reducción de la expansión de la epidemia. Adicionalmente, una significativa proporción de pacientes que había adquirido el VIH inició el TMM por vía de urgencia con un deteriorado estado de salud. Ese deterioro del estado de salud, junto con las altas tasas de sobredosis, eran los responsables de la elevada mortalidad asociada a adictos a opiáceos en TMM en la provincia de Alicante cuando se la comparaba con la de la población general o incluso con la de otras poblaciones adictas a heroína (Sección 3.1.). Sin embargo con cierta frecuencia, después de un tiempo en TMM el estado de salud de esos pacientes mejoraba significativamente, efecto también observado en pacientes sin anticuerpos del VIH (Secciones 3.3. y 3.4.). ¿Tenía una influencia significativa el TMM basado en la reducción de daños sobre la supervivencia de los adictos a opioides, especialmente en aquéllos con un deteriorado estado de salud?

Dentro del marco del TMM y con el objetivo de mejorar la expectativa de vida de los pacientes, se desarrolló un programa para combatir la infección tuberculosa mediante quimioprofilaxis con isoniacida y la enfermedad tuberculosa mediante tuberculostáticos,

entre los que se incluyó la rifampicina (Sección 4.1.2.). Aunque el efecto beneficioso de los mencionados programas implantados según la modalidad de tratamiento observado directamente (TOD) era evidente, también aparecieron efectos indeseados entre los que destaca el síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) (Sección 4.1.). Una parte importante de los pacientes que sufrieron el SAO se encontraban en tratamiento con rifampicina, un fármaco inductor del sistema de monooxigenasas microsomales asociadas al citocromo P450 (CYP) responsable del metabolismo de la metadona, por tanto de la disminución de la concentración de R-metadona en suero, enantiómero farmacológicamente activo de la metadona racémica administrada a los pacientes en TMM y, en consecuencia, de la aparición del SAO. A petición de dichos pacientes se incrementó la dosis diaria de metadona, lo que nos llevó a estudiar la evolución de la dosis administrada en pacientes que recibieron los citados tratamientos asociados (Sección 4.2.1., 4.3.1. y 4.4.1.). ¿Eran los inductores del sistema CYP los únicos responsables de la aparición del SAO o de síntomas indeseados? En realidad, dicha pregunta no podía ser respondida con seguridad de un modo afirmativo debido, entre otras razones, por el hecho de que pacientes con trastornos psicopatológicos o alcohólicos también solicitaban frecuentemente que se les aumentara la dosis de metadona a pesar de que no era evidente una inducción del sistema CYP. Por tanto, la información que suministraba el estudio de la evolución de la dosis o de síntomas similares a los del SAO no era suficiente para determinar un aumento del metabolismo y, por ende, del aclaramiento sérico de la metadona. Estas observaciones llevaban a la necesidad de monitorizar la concentración de R-metadona en suero de una parte de los pacientes en TMM, por ejemplo, para disponer de datos objetivos que permitieran efectuar un ajuste más riguroso de la dosis. Teniendo en cuenta los resultados del Capítulo 2. *El TMM como factor de protección frente a la infección por el VIH*, Capítulo 3. *Supervivencia de dependientes a opioides en relación con su adherencia al tratamiento de mantenimiento con metadona* y de la sección 4.4.1 *Evolución de la dosis de metadona tras la introducción de isoniacida o rifampicina*, avanzamos un peldaño en nuestra investigación, preguntándonos si el disponer de un método analítico que nos permitiera determinar la concentración de los enantiómeros R y S de metadona detectaría de modo objetivo y cuantitativo la presencia de interacciones entre fármacos que comprometiera el cumplimiento de dichas medicaciones. Por ello, se puso a punto

sendos métodos de separación enantioselectiva tanto mediante por electroforesis capilar de alta resolución (HPCE) (Secciones 4.2.2. y 4.3.2.) como mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS) (Secciones 4.2.3. y 4.3.3.).

Se aplicaron dichos métodos analíticos en un estudio con diseño de corte transversal en el cual fueron incluidos 61 pacientes (Secciones 4.2.9. y 4.3.4.). Además de la cuantificación en suero de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona se determinó, mediante cuestionarios específicos, la presencia de trastornos psicopatológicos, SAO, sobredosificación y el consumo de drogas de abuso en los 61 pacientes del estudio. Tratamos de conocer en que extensión las variaciones en la concentración de los enantiómeros R y S de metadona se podían explicar mediante variaciones en la dosis de metadona y comprobar la posible inducción mediada por metadona en su propio metabolismo (Secciones 4.3.4.2.; 4.3.4.3.; 4.4.2. y 4.4.3.). Se planteó conocer cual era el comportamiento estadístico de las variables puntuación de las escalas subjetiva (SOWS) y objetiva (OOWS) del SAO en función de la dosis de metadona y la concentración de los enantiómeros R y S de metadona (Secciones 4.3.4.4. y 4.3.4.5.), con el fin de poder relacionar la evolución de la puntuación de las escalas SOWS y OOWS con la evolución de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes tratados con fármacos inductores del sistema CYP (Secciones 4.2.9.5.; 4.3.4.11. y 4.4.7.). Sin embargo, para que un aumento de la dosis o una disminución de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero con inductores se asociaran con la administración de fármacos inductores del sistema CYP, antes era necesario comprobar que el consumo de drogas de abuso o los trastornos psicopatológicos no se comportaban como variables de confusión. Por lo tanto, se comprobó si el consumo de drogas de abuso (Secciones 4.2.9.3.; 4.3.4.6. - 4.3.4.9. y 4.4.4.) y los trastornos psicopatológicos (Secciones 4.2.9.4.; 4.3.4.10. y 4.4.5.) se relacionaban significativamente con la concentración de los enantiómeros R y S de metadona, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y puntuación en las escalas del SAO.

Teniendo en consideración que la reducción del consumo de drogas de abuso es uno de los objetivos del TMM, se estudió la posible influencia del consumo de tabaco en el consumo de heroína y cocaína (Secciones 4.2.9.3.; 4.3.4.6. y 4.4.4.1.), y si un umbral de

concentración plasmática de los enantiómeros R y S de metadona se asocia a una reducción en el consumo de heroína y/o cocaína (Secciones 4.2.9.3.; 4.3.4.8. y 4.4.4.3.).

Adicionalmente, se realizó un estudio de tipo longitudinal en 19 de los 61 pacientes con el objetivo de estudiar la evolución temporal de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero (Secciones 4.2.10 y 4.3.5.). Doce de los 19 pacientes se clasificaron como estables en TMM (Secciones 4.3.5.1. y 4.4.8.1.) y, de los 7 restantes, 2 recibieron tratamiento antirretroviral que incluyó nevirapina y ritonavir (Secciones 4.3.5.2. y 4.4.8.2.), un paciente fue tratado con efavirenz, nevirapina y rifampicina (Secciones 4.3.5.3. y 4.4.8.3.), a un paciente le sustituyeron ritonavir por efavirenz (Secciones 4.3.5.4. y 4.4.8.4.), un paciente fue tratado con quimioprofilaxis con isoniacida (Secciones 4.3.5.5. y 4.4.8.5.) y dos pacientes consumidores habituales de drogas de abuso tales como heroína y cocaína (Secciones 4.3.5.6. y 4.4.8.6.).



## **2. El TMM como factor de protección frente a la infección por el VIH**





## **2.1. Introducción**

La metadona es un opioide sintético utilizado en clínica para la deshabitación del consumo de heroína. El objetivo fundamental de cualquier intervención terapéutica es la de curar o aliviar la enfermedad y evitar la mortalidad. En este sentido tratar la dependencia a opiáceos parece la razón de ser del tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM). Sin embargo, no es el único objetivo de los TMMs. De hecho, la causa de muerte en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) se debe fundamentalmente a enfermedades infecciosas como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y a efectos adversos del uso de sustancias. La morbilidad se ha asociado al uso de la vía parenteral con alta incidencia de infecciones víricas y bacterianas. El uso de la vía parenteral, el aprendizaje sobre el uso y la técnica de la inyección a través de otros usuarios y los rituales de compartir jeringuillas y material de inyección facilitan que las infecciones sobre todo el virus de la hepatitis C (VHC) y VIH aparezca en estadios iniciales del proceso de dependencia.

Los programas de reducción de daños aparecieron en la década de 1980 en Inglaterra con el objetivo de disminuir la alta incidencia de hepatitis B en adictos a la heroína. En nuestro medio, los programas de reducción de daños y, entre ellos, los tratamientos de mantenimiento con metadona se desarrollaron en la década de los 90 debido a la alta prevalencia de infección por el VIH en este colectivo.

Los TMM se han demostrado eficaces en la reducción del uso o abuso de drogas y en la transmisión de enfermedades infecciosas como la infección por el VIH. Así mismo facilitan a pacientes con infecciones ya diagnosticadas el acceso a tratamientos especializados, proporcionando asistencia psicológica además de mejorar su situación social (Ward et ál., 1999; Rounsaville y Kosten, 2000).

Sin embargo, se han propuesto algunas medidas para aumentar su efectividad entre ellas se encuentran la accesibilidad del mayor número de pacientes posibles, ampliando los criterios de inclusión, restringiendo los criterios de exclusión y eliminando al máximo los tramites administrativos innecesarios; utilizando las dosis adecuadas y sin limitaciones en la duración del tratamiento (de la Fuente y Barrios, 1996; D'Ippoliti et ál., 1998; Fernández, 2001); así como ofreciendo una oferta asistencial amplia que de respuesta a las necesidades del usuario (Fernández, 2001).

Los objetivos del presente trabajo son describir las características de los adictos a opioides en TMM de la provincia de Alicante, conocer los cambios temporales en la prevalencia de la hepatitis C y VIH, y valorar si permanecer vinculado al TMM protege frente a la infección por el VIH y hepatitis C.





## **2.2. Pacientes y método.**

### **2.2.1. Pacientes**

El trabajo se realizó en el Centro Provincial de Drogodependencias (CPD) de la Cruz Roja de Alicante, durante el periodo comprendido entre Julio de 1990 y diciembre de 1997. El diseño fue el de un estudio retrospectivo de (1.487) pacientes que reunían criterios de dependencia a heroína según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV), y recibían TMM con una cobertura del centro de ámbito provincial. No se incluyeron en este estudio aquellos pacientes desplazados temporalmente de otras zonas geográficas.

### **2.2.2. Fuentes de información**

Para la obtención de los datos, se utilizaron las siguientes fuentes de información: historias médicas y las hojas de registro del CPD de donde se obtuvieron las variables sociodemográficas, historia toxicológica y otras variables clínicas.

### **2.2.3. Variables explicativas**

Se utilizaron las siguientes variables: *Infección por el VIH e infección por el VHC* se determinaron mediante ELISA y confirmación por Western Blot con antelación a la inclusión del sujeto en TMM o reingreso en caso de que el paciente hubiera abandonado el TMM. Una vez en TMM las determinaciones de dichos parámetros se realizaron tras comportamientos de riesgo de infección por el VIH, como por ejemplo, tras recaídas en el consumo de opiáceos por vía intravenosa o al año de la última determinación. *Vía de administración* que se clasificó como intravenosa y no intravenosa. *Edad de inicio en TMM*, es decir, la edad en años del paciente cuando ingresó por primera vez en TMM. *Tiempo total en TMM* se definió como el tiempo en meses que el paciente recibió metadona en el CPD. En el caso de que el paciente abandonara y posteriormente reingresara en TMM se sumó la duración en meses de los diferentes periodos que el paciente recibió metadona en el CPD. *Género*.

#### **2.2.4. Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de la población. Las variables cuantitativas distribuidas simétricamente fueron descritas utilizando la media y la desviación estándar (DE). La prueba de la  $\chi^2$  de Pearson se utilizó para comparar variables cualitativas (infección por el VIH, infección por el VHC y género frente a vía de administración, e infección por el VIH e infección por el VHC frente a género). Se elaboró un modelo de regresión logística para cuantificar la importancia de los factores: vía de administración, edad de inicio en TMM y tiempo total en TMM en la infección por el VIH y el de la hepatitis C. Donde, la vía de administración se consideró como variable categórica con dos valores (intravenosa y no intravenosa) y las variables tiempo total en TMM y la edad de inicio se consideraron variables continuas. Se rechazó la hipótesis nula para valores de  $p < 0,05$ .



## 2.3. Resultados.

### 2.3.1. Descripción de la muestra

De los 1.487 sujetos, 1.175 (79%) fueron hombres y 312 (21%) mujeres. La edad media de entrada por primera vez en TMM fue 30 años (DE = 5 años; n = 1443), pero difirió estadísticamente ( $t = 5.8$ ,  $p < 0.001$ ) entre mujeres (28 años; DE = 6 años; n = 300) y hombres (30 años; DE = 5 años; n = 1143).

El número de pacientes que inició TMM a lo largo de los años aumentó exponencialmente (Tabla 2.1.). La edad media anual de los pacientes en TMM aumentó ligeramente pero la distribución de género permaneció constante a lo largo del periodo de estudio. El resto de las variables de estudio están resumidas en la Tabla 2.1.

Tanto la infección por el VIH como por la del VHC se relacionaron con la ruta de administración ( $\chi^2 = 95$ ,  $p < 0,001$  y  $\chi^2 = 118$ ,  $p < 0,001$  respectivamente). Aunque el género no presentó una asociación estadísticamente significativa con la infección por el VIH ( $\chi^2 = 0,05$ ,  $p = 0,8$ ), si lo hizo con la vía de administración ( $\chi^2 = 4,2$ ,  $p = 0,04$ ) y la infección por el VHC ( $\chi^2 = 6,4$ ,  $p = 0,01$ ); las mujeres utilizaron con más frecuencia la vía de administración no-intravenosa y presentaron una menor prevalencia de infección por el VHC que los hombres.

**Tabla 2.1. Características de la muestra a lo largo del periodo estudiado.**

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
<b>Género masculino</b>								
n	130	132	137	176	274	394	568	832
%	76	76	81	80	76	76	81	80
<b>Edad (años)</b>								
Media	29	30	30	31	31	31	32	32
DE	5	5	5	5	5	5	6	6
Rango	18-40	18-41	18-45	18-62	18-63	19-64	18-65	18-66
<b>Prevalencia VIH</b>								
n	100	102	112	141	223	307	368	491
%	66	65	68	66	64	61	54	50
<b>Prevalencia VHC</b>								
n	44	49	54	78	142	249	364	553
%	66	68	70	77	81	87	85	82
<b>Vía parenteral</b>								
n	149	146	157	202	330	447	567	772
%	92	92	96	94	94	88	82	77
Pacientes en tratamiento	171	174	169	221	361	517	703	1035
Pacientes fallecidos	5	18	15	12	22	36	29	23
Pacientes seguidos	171	208	264	344	510	709	960	1350

### **2.3.2. Tendencia temporal de la frecuencia de infección por el VIH y por el VHC**

Como se observa en la Tabla 2.1., la prevalencia de infección por el VIH disminuyó del 66% en 1990 al 50% en 1997; la prevalencia de infección por el VHC aumentó del 66% en 1990 a 82% en 1997.

### **2.3.3. Factores asociados a la infección por el VIH y por el VHC**

En el modelo de regresión logística no se utilizó el género por estar relacionado con la vía de administración. Los predictores independientes asociados a la infección por el VIH fueron la edad de inicio en TMM (odds ratio [OR] = 0,95; intervalo de confianza del 95% [IC95%] = 0,93 – 0,97;  $p < 0,001$ ), el tiempo total en TMM (OR = 0,99; IC95% = 0,98 – 1,0;  $p = 0,01$ ) y la vía de administración no-parenteral (OR = 0,25; IC95% = 0,18 – 0,33;  $p < 0,001$ ). En el caso de la infección por Virus de Hepatitis C (VHC) el uso de la vía no-parenteral presentó menor riesgo de infección que la parenteral (OR = 0,15; IC95% = 0,11 – 0,22;  $p < 0,001$ ). La edad de inicio en TMM no se incluyó en el modelo por no cumplir el criterio de significación estadística ( $p < 0,05$ ), pero se mostró como predictor independiente a un nivel límite (OR = 0,97; IC95% = 0,94 – 1,0;  $p = 0,06$ ).



## **2.4. Discusión**

El TMM comienza con la apertura del CPD y por tanto con el inicio de la dispensación supervisada de metadona en la zona. En este estudio se incluyen todos los usuarios de metadona de la provincia de Alicante en el periodo estudiado. El TMM descrito ha sido desarrollado por Cruz Roja Española, siguiendo las modificaciones de la legislación que regula el tratamiento de la adicción a heroína de la región (Pellín et ál., 2000a).

En la literatura se ha mostrado que la dosificación de metadona es uno de los factores que se ha correlacionado con la efectividad del TMM (Fernández, 2001). La media de las dosis de metadona dispensadas en el centro aumentó de 29,9 mg / día en 1990 hasta 47,3 mg / día en 1997 (Pellín et ál., 2000b). Dosis inferiores a las informadas en la literatura, situándose el intervalo aceptado como útil entre 50-120 mg/día (Fernández, 2001).

Las características sociodemográficas estudiadas como la edad y el sexo son similares a otras muestras de otras zonas del estado (Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas, 1998; Torrens et ál., 1997; Rus et ál., 1998). La prevalencia de infección por el VIH en pacientes adictos a opioides fue 54%, cifra muy superior a la encontrada en el resto de los países de nuestro entorno europeo, como en Gran Bretaña donde el 1% de los pacientes presentaron infección, en Suiza del 5%, e incluso a los resultados obtenidos por Hartel y Schoenbaum (1998) del 43% de pacientes adictos infectados en el Bronx de New York. En Texas la prevalencia fue del 9% (Rhoades et ál., 1998), en Australia del 2% (UNAIDS, 2000).

A pesar de que la prevalencia de infección por el VIH disminuyó a lo largo del periodo estudiado (Tabla 2.1.) esta tendencia descendente fue mucho menor que la encontrada en Holanda (de 37% en 1990 a 5% en 1996) (UNAIDS, 2000), donde se desarrollaron y difundieron las políticas de reducción de daños de forma más temprana.

La prevalencia de infección por el VHC aumentó del 66% en 1990 al 82% en 1997 (Tabla 2.1.). Estos resultados fueron similares a los informados por Carter et ál. (2001) donde la prevalencia por infección por el VHC se situó en un 84,1% y por Steffen et ál. (2001) donde la prevalencia de infección por el VHC en pacientes que iniciaban TMM se situó en un 82%. En otras muestras como la de (Broers et ál., 1998) se obtuvo una tendencia a la baja en la prevalencia de infección por el VHC en pacientes que iniciaban TMM (91,6% en 1988 y 29,8% en 1993).

Respecto a la infección por el VIH, la tendencia fue a la baja probablemente debido a los cambios en la vía de administración y al desarrollo de los tratamientos de mantenimiento con metadona. Apoyándonos en los resultados del modelo de regresión logística la alta prevalencia de infección por el VIH pudo tener relación con el consumo de heroína durante largos periodos de tiempo antes de entrar en TMM. La edad media de inicio de consumo de heroína (Portilla et ál., 2001) fue de 18 años, DE = 5 años mientras que la edad media de los pacientes cuando iniciaron TMM fue 30 años, la variable edad de inicio en TMM se consideró como factor de protección frente a la infección por el VIH (OR = 0,95, IC95% = 0,93 – 0,97;  $p < 0,001$ ). Es decir a mayor periodo de adicción sin recibir terapia de sustitución mayor riesgo de infección por el VIH.

Steffen et ál. (2001) y Portilla et ál. (2001), encontraron que la prevalencia de HIV y hepatitis B/C aumentó con el tiempo de consumo de drogas. Por otra parte la edad temprana de inicio en TMM fue un factor de protección frente a la infección por el VIH, mostrando junto al tiempo total en TMM un efecto protector. Largos periodos de tiempo en TMM permiten separar al paciente de su anterior vida de adicto: disminuir sus prácticas de riesgo; e incorporarse al trabajo o a la educación y al cuidado de sus hijos (Bell y Zador, 2000).

La edad de inicio en TMM y tiempo total en TMM no se mostraron como factores que influyeran en el riesgo de infección por hepatitis C.

El aumento de la prevalencia de infección por el VHC se podría explicar por diversos factores: En primer lugar, la aplicación sistemática de las pruebas diagnósticas. De hecho, Freeman et ál. (2000), concluyeron que la alta prevalencia de infección por hepatitis C en Australia en la década de los 70 (84%) confirmaba que la epidemia había estado presente al menos 25 años; en segundo lugar, la infección por el VHC se produce en etapas tempranas de la adicción. En nuestra muestra los pacientes estaban en etapas muy tardías de la dependencia a opiáceos, presentando altas cifras de infección por hepatitis C.

La prevalencia de infección por el VHC fue menor entre las mujeres probablemente porque utilizaron con menor frecuencia la vía de administración parenteral que los



hombres. En otros estudios (Broers et ál., 1998), la incidencia de infección por el VHC fue mayor entre las mujeres.

La alta prevalencia de infección por el VHC hace necesario un seguimiento de los pacientes en TMM para identificar infecciones crónicas ocultas (Portilla et ál., 2001); monitorizar el desarrollo de dicha enfermedad desde su aparición, fibrosis, posible progresión a cirrosis, posterior descompensación hepática y hepatocarcinoma; informar a los pacientes sobre los riesgos del alcohol (McCusker et ál., 2001), especialmente a pacientes VIH positivos, más vulnerables a la progresión de la enfermedad (Soriano et ál., 1999), ya que la infección por el VIH y el consumo excesivo de alcohol se asociaron como predictores independientes a la aparición de cirrosis (Pol et ál., 1998) e incluir en tratamiento antirretroviral, habitualmente Interferón y Ribavirina a aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión (Calleja et ál., 2001).

Deberían diseñarse estrategias para evitar la transmisión en este intervalo de alto riesgo, entre el inicio del uso de la vía intravenosa (18 años) y la entrada en TMM (30 años), probablemente favoreciendo el acceso a los tratamientos con metadona incluso en etapas muy iniciales de la dependencia.

Nuestros resultados mostraron que la prevalencia de infección por el VIH disminuyó, mientras que la de infección por el VHC aumentó a lo largo del periodo estudiado. Finalmente, se desprende de nuestros resultados que permanecer vinculado al TMM, es decir, ingresar por primera vez a una edad temprana tras haber desarrollado dependencia a opiáceos y mantenerse largos periodos en tratamiento, disminuye el riesgo de infección por el VIH.



## 2.5. Referencias

- Bell, J. y Zador, D., 2000. A risk-benefit analysis of methadone maintenance treatment. *Drug Saf* 22, 179-190.
- Broers, B., Junet, C., Bourquin, M., Deglon, J. J., Perrin, L., y Hirschel, B., 1998. Prevalence and incidence rate of HIV, hepatitis B and C among drug users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995. *AIDS* 12, 2059-2066.
- Calleja, J. L, Martínez, J. L., y Albillos, A., 2001. Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 25, 69-76.
- Carter, H., Robinson, G., Hanlon, C., Hailwood, C., y Massarotto, A., 2001. Prevalence of hepatitis B and C infection in a methadone clinic population: implications for hepatitis B vaccination. *N Z Med J* 114, 324-326.
- Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas. Informe nº 1. Observatorio Español sobre Drogas. Madrid, Ministerio del Interior. 1998.
- D'Ippoliti, D., Davoli, M., Perucci, C. A., Pasqualini, F., y Bargagli, A. M., 1998. Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug Alcohol Depend* 52, 167-171.
- de la Fuente, Hoz y Barrio, Anta G., 1996. Control de los problemas de salud asociados al consumo de drogas en España: Hacia un abordaje científico y priorizado. *Gac Sanit* 10, 255-260.
- Fernandez, Miranda JJ, 2001. Methadone maintenance programs effectiveness. An outcome evaluation studies review. *Med Clin (Barc)* 116, 150-154.
- Freeman, A. J., Zekry, A., Whybin, L. R., Harvey, C. E., van, Beek, I, de Kantzow, S. L., Rawlinson, W. D., Boughton, C. R., Robertson, P. W., Marinou, G., y Lloyd, A. R., 2000. Hepatitis C prevalence among Australian injecting drug users in the 1970s and profiles of virus genotypes in the 1970s and 1990s. *Med J Aust* 172, 588-591.
- Hartel, D. M. y Schoenbaum, E. E., 1998. Methadone treatment protects against HIV infection: two decades of experience in the Bronx, New York City. *Public Health Rep* 113 Suppl 1, 107-115.

- McCusker, M., 2001. Influence of hepatitis C status on alcohol consumption in opiate users in treatment. *Addiction* 96, 1007-1014.
- Pellin, M. C., Gimeno, C., Barril, J., Climent, J. M., y Vilanova, E., 2000a. Estudio de costes de un tratamiento de mantenimiento con metadona de bajo nivel de prestaciones. *Med Clin (Barc)* 114, 171-173.
- Pellin, M. C., Gimeno, C., Barril, J., Esteban, J., y Vilanova, E., 2000b. Consumo legal de metadona en población drogodependiente de la provincia de Alicante. *Revista de Toxicología* 17, 115-119.
- Portilla, J., Esteban, J., Llinares, R., Belda, J., Sanchez-Paya, J., Isabel, Manso M., y de Estudio, Protocolo, 2001. Prevalencia de infecciones crónicas ocultas en una cohorte de pacientes en tratamiento sustitutivo con metadona. *Med Clin (Barc)* 116, 330-332.
- Rhoades, H. M., Creson, D., Elk, R., Schmitz, J., y Grabowski, J., 1998. Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. *Am J Public Health* 88, 34-39.
- Rounsaville, B. J. y Kosten, T. R., 2000. Treatment for opioid dependence: quality and access. *JAMA* 283, 1337-1339.
- Rus Franzi, I., González-Saiz, F., y Ruiz Avila, F., 1998. Pacientes toxicómanos en programa de tratamiento con metadona: evaluación del perfil de gravedad psicosocial y orgánico en atención primaria. *Aten Primaria* 21, 384-387.
- Soriano, V., Garcia-Samaniego, J., Valencia, E., Rodriguez-Rosado, R., Munoz, F., y Gonzalez-Lahoz, J., 1999. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 15, 1-4.
- Steffen, T., Blattler, R., Gutzwiller, F., y Zwahlen, M., 2001. HIV and hepatitis virus infections among injecting drug users in a medically controlled heroin prescription programme. *Eur J Public Health* 11, 425-430.
- Torrens, M., San, L., Martinez, A., Castillo, C., Domingo-Salvany, A., y Alonso, J., 1997. Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction* 92, 707-716.

UNAIDS (Updated on 2000). Epidemiological Fact Sheets by Country. [on line].  
[www.unaids.org/hivaidsinfo/statistics/june00/fact\\_sheets/index.html](http://www.unaids.org/hivaidsinfo/statistics/june00/fact_sheets/index.html).

Ward, J., Hall, W., y Mattick, R. P., 1999. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 353, 221-226.





**3. Supervivencia de dependientes a opioides en relación con su adherencia al tratamiento de mantenimiento con metadona**







### **3.1. Introducción**

El aumento en las tasas de mortalidad de adictos a opioides se debe fundamentalmente a tres factores: En primer lugar, enfermedades infecciosas tales como la infección por el VIH (De la Fuente y Barrio, 1996a). La causa de muerte por SIDA se registró en España 27.905 veces en 1998, siendo 18.168 casos (61,1%) usuarios de drogas por vía parenteral. Las mayores tasas de mortalidad se observaron en hombres (82%) con edades comprendidas entre los 25 y 39 años. En segundo lugar, sobredosis o reacciones agudas tras el consumo (Neelman y Farrell, 1997; Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas, 1998; Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas, 1999). Por último, muertes violentas (Muga et ál., 1999) y suicidio, generalmente mediante sobredosis (Oyefeso et ál., 1999a; Oyefeso et ál., 1999b).

En España se contabilizaron 93 casos de muerte por sobredosis o reacciones agudas tras el consumo en 1983, aumentando a 813 en 1991, mientras que en 1995 se informaron 573 casos (Secretaría General Técnica, 1995). A partir de 1996 los casos de muerte disminuyeron progresivamente hasta el año 2002 (Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas, 2003).

Debido a la falta de resultados acerca de mortalidad de adictos a opioides en TMM en nuestro medio, el objetivo del presente trabajo es estudiar el papel que juega el TMM en la supervivencia de adictos a opioides que han recibido tratamiento en la provincia de Alicante.



## **3.2. Pacientes y método**

### **3.2.1. Pacientes**

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo a los 1.487 pacientes en TMM de la provincia de Alicante (Sección 2.2.1 en Pacientes y método).

### **3.2.2. Fuentes de información**

Las variables sociodemográficas, historia toxicológica y otros datos clínicos se obtuvieron de la historia clínica y las hojas de registro en el CPD.

Los informes forenses y hospitalarios se utilizaron para confirmar tanto la fecha como la causa de muerte. Las causas de muerte de pacientes en TMM se registraron conforme sucedieron durante el periodo de estudio. La Oficina de Registro de Alicante proporcionó la fecha de muerte de los pacientes que abandonaron voluntariamente el TMM, así como la de los que se deshabituaron del consumo de opiáceos y perdieron la dependencia a opioides después de un periodo de tiempo en TMM. No obstante, la causa de muerte de esos pacientes no fue revelada por la Oficina de Registro, de acuerdo con el sistema de protección de datos por el que se consideran confidenciales los datos médicos del sujeto.

### **3.2.3. Variables explicativas**

*La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)* fue diagnosticada mediante el ensayo inmunológico ELISA y confirmada por la técnica Western Blot. *Retención en TMM:* los sujetos fueron clasificados en los grupos retenidos, abandonos o readmitidos. El grupo “retenido” incluyó (1) pacientes que permanecieron en TMM a lo largo del periodo de estudio; (2) individuos que fueron trasladados temporalmente a otros recursos asistenciales tales como hospitales o unidades de conductas adictivas distintas del CPD. En estos casos se estableció una comunicación bidireccional entre los centros implicados que permitió confirmar el cumplimiento del TMM por parte del paciente. Siempre y cuando se produjo un abandono de TMM, el centro de destino del paciente informó dicho evento al CPD. (3) Pacientes que se deshabituaron del consumo de opiáceos y perdieron la dependencia a opioides después de un periodo de tiempo en TMM. Aunque esos pacientes no volvieron a recibir metadona, visitaron regularmente a los terapeutas para evitar posibles recaídas en el uso de opiáceos,

habitualmente heroína y por lo tanto se mantuvieron vinculados a la estructura terapéutica del CPD. El grupo “abandono” incluyó aquellos individuos que prescindieron del tratamiento voluntaria y permanentemente. El grupo “readmitido” comprendió aquellos pacientes, no retenidos, que abandonaron tratamiento pero que fueron readmitidos en TMM posteriormente. *Estado actual del TTM*: los pacientes fueron clasificados como “actualmente en tratamiento con metadona” y “actualmente sin tratamiento con metadona” en la fecha de la muerte o el final del periodo de seguimiento. *Tiempo total en TMM* es el tiempo total en meses que los pacientes utilizaron metadona a lo largo del periodo de seguimiento. *Tiempo total sin recibir metadona entre TMMs consecutivos* (sólo aplicable al grupo readmitido). *Vía de administración* que se clasificó como “intravenosa” y no intravenosa” y *género*.

### **3.2.4. Análisis estadístico**

#### **3.2.4.1. Descripción de la muestra**

Se realizó un análisis descriptivo a la muestra. Las variables distribuidas simétricamente se describieron utilizando la media y la desviación estándar, mientras que las variables cuantitativas con una distribución asimétrica se describieron con la mediana y los percentiles 25 y 75%. La prueba de la t-student se utilizó para comparar medias de variables distribuidas simétricamente. La prueba de la  $\chi^2$  de Pearson se utilizó para comparar variables cualitativas. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas para valores de  $p < 0,05$ .

#### **3.2.4.2. Retención**

Se registró el número de tratamientos realizados por paciente y el tiempo total sin recibir metadona entre TMMs consecutivos.

La retención se estudió utilizando curvas de supervivencia de Kaplan-Meier desde la fecha de inicio de la primera entrada en TMM hasta la fecha en la que los pacientes abandonaron tratamiento, fueron dados de alta en TMM o finalizó el periodo de seguimiento.

### *3.2.4.3. Mortalidad*

Las tasas anuales de mortalidad se calcularon como el número total de fallecimientos anuales por mil sobre el total de pacientes que recibieron metadona. La probabilidad de supervivencia se evaluó utilizando curvas de supervivencia de Kaplan-Meier desde la fecha de inicio de la primera entrada en TMM hasta la fecha en la que los pacientes fallecieron o finalizó el periodo de seguimiento. Se registró también la duración del intervalo de tiempo entre la fecha de abandono de tratamiento y la de muerte. Se comparó la probabilidad de supervivencia utilizando la prueba de Log-rank entre los siguientes grupos: “actualmente en tratamiento con metadona” vs. “actualmente sin tratamiento con metadona” en la fecha de la muerte o el final de seguimiento; readmitido, retenido y abandono; VIH seropositivos vs. negativos; varón vs. mujer. Se realizó un estudio multivariante de supervivencia mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox considerando las variables infección por el VIH, estado actual del TMM, retención en TMM y género.



### 3.3 Resultados.

#### 3.3.1. Descripción de la muestra

La descripción, detallada, de la muestra se encuentra en la sección 2.3.1 en 2.3. Resultados. Los resultados se resumen a continuación.

**Tabla 2.1. Características de la muestra a lo largo del periodo estudiado.**

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Género masculino								
n	130	132	137	176	274	394	568	832
%	76	76	81	80	76	76	81	80
Edad (años)								
Media	29	30	30	31	31	31	32	32
DE	5	5	5	5	5	5	6	6
Rango	18-40	18-41	18-45	18-62	18-63	19-64	18-65	18-66
Prevalencia VIH								
n	100	102	112	141	223	307	368	491
%	66	65	68	66	64	61	54	50
Prevalencia VHC								
n	44	49	54	78	142	249	364	553
%	66	68	70	77	81	87	85	82
Vía parenteral								
n	149	146	157	202	330	447	567	772
%	92	92	96	94	94	88	82	77
Pacientes en tratamiento	171	174	169	221	361	517	703	1035
Pacientes fallecidos	5	18	15	12	22	36	29	23
Pacientes seguidos	171	208	264	344	510	709	960	1350

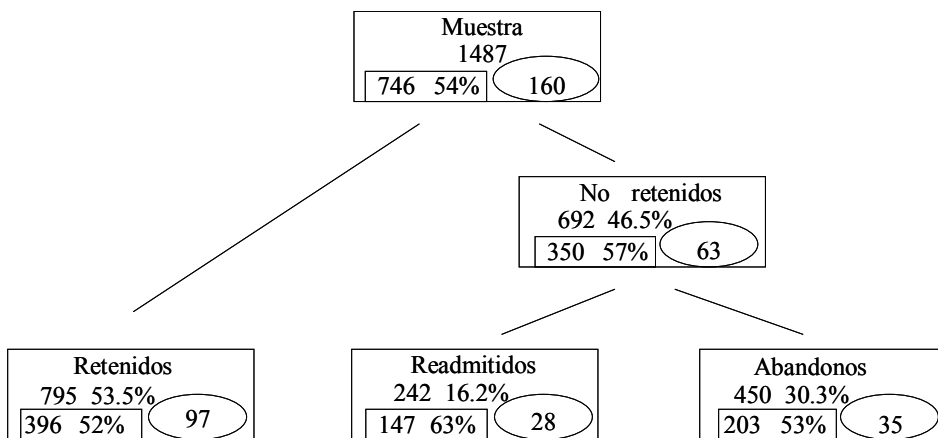
### 3.3.2. Retención

La probabilidad de que los pacientes permanecieran retenidos durante el primer año de tratamiento fue 60%, disminuyendo progresivamente hasta 44%, 38% y 28%, después de dos, tres y cinco años, respectivamente. La distribución del número de veces que los pacientes iniciaron tratamiento durante el periodo estudiado fue la siguiente: 1 tratamiento, n = 1245 pacientes (83,7%); 2 tratamientos, n = 195 pacientes (13,1%); 3 tratamientos, n = 37 pacientes (2,5%); 4 tratamientos, n = 7 pacientes (0,5%) y 5 tratamientos, n = 3 pacientes (0,2%). El tiempo total en TMM y el tiempo total fuera de TMM entre TMM consecutivos de los grupos retenidos, abandonos y readmitidos se muestran en la Tabla 3.1. La mediana del tiempo total en TMM para pacientes medicados con metadona en la fecha de la muerte o en el final del periodo de seguimiento fue 17 meses (percentil 25% – 75% = 6 – 33 meses), mientras que para los pacientes no medicados con metadona en ese momento fue 6,4 meses (percentil 25% – 75% = 1,7 – 15,5 meses). La clasificación de la muestra en relación a la retención en TMM se muestra en la Figura. 3.1.

**Tabla 3.1. Tiempo total en TMM y tiempo total sin recibir metadona entre TMMs consecutivos para los grupos retenido, readmitido y abandono.**

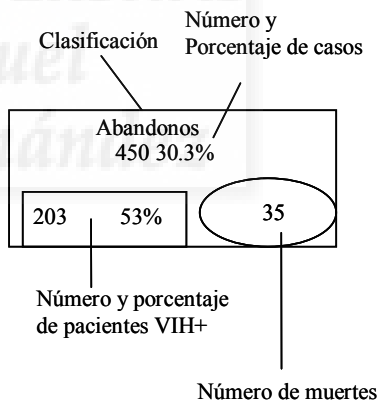
Grupo	n	Tiempo total en TMM (meses)			Tiempo sin TMM (meses)		
		Mediana	Percentil (%)		Mediana	Percentil (%)	
			25	75		25	75
Abandono	450	5	1	12	—	—	—
Retenido	795	11	5	25	—	—	—
Readmitido	242	41	23	63	13	6	27





**Figura 3.1. Mortalidad y prevalencia de la infección por el VIH de la muestra de pacientes clasificados en base a la variable retención en TMM.**

Los pacientes fueron clasificados a lo largo del diagrama en relación a la variable retención en TMM, como retenidos o no retenidos, siendo estos últimos reclasificados como abandonos o readmitidos.



### 3.3.3. Mortalidad

Las tasas de mortalidad anuales variaron considerablemente, disminuyendo desde 87/1.000 en 1991 a 17/1.000 en 1997 (Tabla 3.2.). La mortalidad y la prevalencia de la infección por el VIH de la muestra clasificada según la retención se muestran en la Fig. 3.1.

**Tabla 3.2. Evolución de la mortalidad en la muestra de pacientes a lo largo del periodo estudiado.**

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Fallecidos	5	18	15	12	22	36	29	23
Tasas de mortalidad <sup>α</sup>	29	87	57	35	43	51	30	17
Pacientes seguidos	171	208	264	344	510	709	960	1350

<sup>α</sup> Número de fallecidos por 1000

De los 966 sujetos medicados con metadona en la fecha de la muerte o el final del periodo de seguimiento, murieron 113, mientras que se contabilizaron 47 fallecimientos de los 521 individuos clasificados como no tratados con metadona. De los 70 pacientes que se deshabituaron del consumo de opiáceos y perdieron la dependencia a opioides después de un periodo de tiempo en TMM, fallecieron 3 sujetos. La causa de muerte más frecuente fue SIDA (n = 77, 68%) entre aquellos pacientes que murieron mientras que estaban siendo tratados con metadona. Por otro lado, dentro de este último grupo de individuos, en ocho ocasiones (7%) la causa de muerte fue sobredosis.

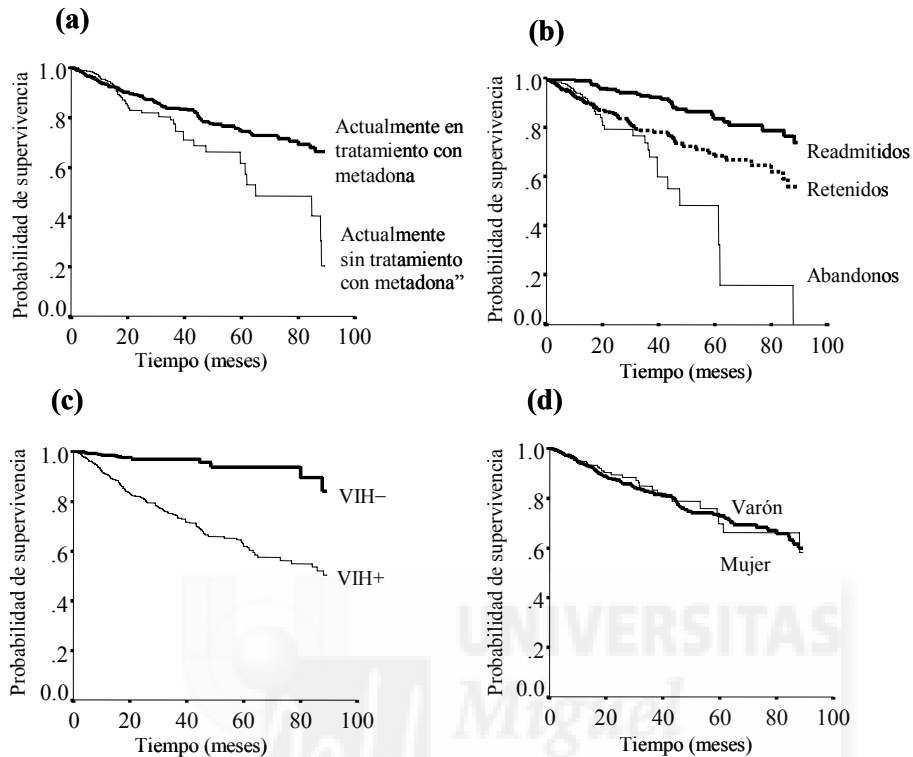
La mediana del intervalo de tiempo desde que los sujetos abandonaron TMM hasta que fallecieron fue 6,5 meses (percentil 25% – 75% = 4,1 – 14,9 meses). La probabilidad de supervivencia de los 1.487 sujetos después de 3 años en TMM fue 83%, disminuyendo hasta 72% después de 5 años en TMM. La probabilidad de supervivencia de los individuos clasificados como tratados con metadona en la fecha de la muerte o fin del

periodo de seguimiento fue mayor que la de los que no estaban siendo medicados con metadona (log rank = 5,3,  $p = 0,02$ , Figura 3.2.a). Por otra parte, la probabilidad de supervivencia del grupo de los pacientes readmitidos fue significativamente superior que la del grupo de los retenidos (log rank = 14,  $p = 0,0002$ , Figura 3.2.b). Sin embargo, dicha probabilidad del grupo de los retenidos no difirió significativamente con la del grupo de los abandonos (log rank = 2.0,  $p = 0.2$ , Figura 3.2.b). En relación a la infección por el VIH, la expectativa de vida de los pacientes seropositivos resultó significativamente inferior que la de los seronegativos (log rank = 61,  $p < 0,0001$ , Figura 3.2.c). El análisis de las curvas de supervivencia no presentó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres (log rank = 0,1,  $p = 0,8$ , Figura 3.2.d).

Las variables incluidas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que presentaron una mayor influencia en la expectativa de vida fueron: infección por el VIH, estado actual del TMM y la retención en TMM (Tabla 3.3.). El género no fue una variable estadísticamente relevante en dicho modelo.

**Tabla 3.3. Variables incluidas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox en el análisis de supervivencia de adictos a opioides.**

Variable	HR	95%CI	p	
Infección VIH vs. sin infección	7	4 – 12	< 0.001	
Actualmente sin tratamiento vs. en tratamiento	3.2	1.5 – 7.1	0.003	
Retención TMM	Retenido vs. abandono	0.5	0.2 – 1.1	0.07
	Readmitido vs. abandono	0.3	0.2 – 0.5	< 0.001
Varón vs. mujer	1.0	0.7 - 1.6	0.8	



**Figura 3.2.** Representación de la estimación Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia desde la primera entrada en TMM hasta la fecha de muerte o final del periodo de seguimiento para la muestra estratificada en base a las variables (a) estado actual del TMM, “en tratamiento con metadona” y “actualmente sin tratamiento con metadona” (b) retención en MMT, (c) infección por el VIH y (d) género.

### 3.4 Discusión

El presente estudio comienza con la apertura del CPD y por lo tanto con el inicio de la dispensación de metadona en nuestra área. El TMM descrito en este trabajo fue desarrollado por la organización no gubernamental Cruz Roja Española bajo el marco de la regulación vigente en materia de adicción a opiáceos (Pellín et ál., 2000).

Nuestros resultados muestran una probabilidad de supervivencia para los pacientes que se encontraban recibiendo metadona en el momento de la muerte o fin del periodo de seguimiento significativamente superior que la de aquéllos que habían abandonado dicho tratamiento. Adicionalmente, a mayor tiempo de permanencia en TMM mayor probabilidad de incrementar su supervivencia. El efecto protector descrito en esta memoria fue consistente con el de otros TMMs. (Fugelstad et ál., 1995; Caplehorn y Dummer, 1999; Bell y Zador, 2000; Langendam et ál., 2001).

#### 3.4.1. Análisis estadístico y sesgos

Las dos hipótesis planteadas en esta investigación *¿ser usuario del TMM de la provincia de Alicante incrementa la expectativa de vida de los adictos a opioides?* y *¿la probabilidad de supervivencia aumenta cuanto mayor sea el tiempo de permanencia en TMM?*, se validaron utilizando las siguientes variables explicativas: *estado actual del TMM* y *tiempo total en TMM*, respectivamente.

Se encontró una asociación significativa entre las variables *tiempo total en TMM* y *retención en TMM*, de tal forma que el grupo *readmitido* permaneció en TMM un periodo de tiempo cerca de cuatro veces mayor que el grupo *retenido* y este último el doble que en el caso del *abandono* (Tabla 3.1.). Por esta razón, la variable *retención en TMM* se empleó tanto en la prueba Log-rank de comparación de curvas de supervivencia Kaplan y Meier, como en el modelo de riesgos proporcionales de Cox en vez de la variable cuantitativa *tiempo total en TMM* facilitando la interpretación de tanto las curvas de supervivencia de Kaplan y Meier (Figura. 2b) como las razones de riesgo del modelo de riesgos proporcionales de Cox (Tabla 3.3.).

Para interpretar los resultados de supervivencia se han de tener en cuenta ciertas limitaciones del estudio.

Los pacientes que permanecieron en TMM pudieron diferir sistemáticamente de aquéllos que abandonaron el tratamiento, ya que los pacientes pudieron decidir el permanecer más o menos tiempo en TMM. Por ejemplo, los pacientes que gozaban de una mayor expectativa de vida y llevaron un estilo de vida más saludable podrían haber preferido estar en TMM un periodo de tiempo mayor que los pacientes enfermos quienes podrían haber abandonado TMM a la vez que su enfermedad progresaba, sobrevalorando la estimación de la razón de riesgo a favor del efecto protector del TMM (Tabla 3.3.).

Por el contrario, el presente estudio también incluye pacientes que recibían metadona como parte de su cuidado médico después de haber sido derivados de cualquiera de los hospitales de la provincia de Alicante. Esos pacientes, con un estado de salud más bien comprometido y por lo tanto con una expectativa de vida menor, podrían haber introducido un posible sesgo en contra del efecto protector del TMM.

Otra limitación del estudio se debe a que el sistema de protección de datos personales, impidió que el Registro de mortalidad nos revelara la causa de muerte de los pacientes. Por lo tanto los fallecimientos debidos a sobredosis y SIDA no se pudieron analizar por separado, lo que pudo enmascarar el efecto protector del TMM para las muertes relacionadas con sobredosis.

Durante el periodo de seguimiento, la información de los pacientes que iniciaron TMM en el centro de estudio pero que después se desplazaron a otras áreas geográficas se perdió. Es posible que algunos de esos pacientes hubieran muerto, de tal forma que sus datos no se hubieran incluido en el presente estudio, ya que solamente se solicitó información a la Oficina de Registro de la provincia de Alicante. Sin embargo, este hecho no compromete los resultados relacionados con el efecto protector del TMM, pues fue más probable que la información perdida correspondiera a certificados de muerte pertenecientes a pacientes que hubieran abandonado el TMM que la de aquéllos que permanecieron en él. Por esa razón, las tasas de mortalidad de los pacientes que abandonaron el TMM podrían ser más altas que las que se encuentran en esta memoria.

### 3.4.2. Aspectos teóricos sobre el modelo de riesgos proporcionales de Cox y comparación de variables explicativas.

En el capítulo 2. *Prevalencia de infección por el VIH y hepatitis C en una cohorte de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona* se utilizó como variable explicativa el *tiempo total en tratamiento con metadona*. En el presente capítulo se utilizó la *retención en TMM* para interpretar con más claridad las estimaciones de la razón de los riesgos proporcionales del modelo de Cox. Tal y como se indica en la sección 3.4.1. *Análisis estadístico y sesgos* y la Tabla 3.1., la variable “*tiempo total en TMM*” esta asociada con la variable “*retención en TMM*”.

A continuación se incluye una explicación detallada, con las estimaciones de la razón del riesgo si se hubiera tenido en cuenta la variable cuantitativa “*tiempo total en TMM*”. De ese modo se facilita la comparación de los resultados de este Capítulo con los del Capítulo 2.

El modelo de riesgos proporcionales para cada individuo en la muestra (*caso i*) se describe según la siguiente expresión:

$$h_i(x) = e^{(b_1 H_{VIH} + b_2 t)} h_0(x)$$

Donde  $h_0(x)$  representa la función de riesgo base;  $h_i(x)$  es la función de riesgo para el caso  $i$  al tiempo  $x$  de seguimiento;  $VIH$  representa la variable categórica “*infección por el VIH*” que tiene dos posibles valores;  $t$  representa la variable cuantitativa “*tiempo total en TMM*” con valores desde unos pocos días hasta 90 meses;  $b_1$  y  $b_2$  son dos constantes utilizadas para estimar la razón del riesgo de las variables “*infección por el VIH*” ( $e^{b_1}$ ) o “*tiempo total en TMM*” ( $e^{b_2}$ ), respectivamente. Normalmente, la constante  $b$  de las variables cuantitativas (ver expresión anterior) poseen un valor cercano a cero y por lo tanto  $e^{b^2}$  cercano a 1. Si se hubiera tenido en cuenta la variable “*tiempo total en TMM*” en la Tabla 3.3., el valor de  $b$  hubiera sido  $-0,09$  y por tanto  $e^{b^2}$   $0,91$ . Cuando se compara el resultado de la variable “*retención en TMM*” que aparece en la Tabla 3.3. (HR = 0,5 para retenido vs. abandono y HR=0,3 para reinicio vs. abandono) con el de la variable “*tiempo total en TMM*” (HR=0,91) se puede considerar que la variable “*tiempo total en TMM*” no protege de la mortalidad. Sin embargo, eso no es correcto.

De hecho cuando “*tiempo total en TMM*” toma un valor alto (por ejemplo la mediana del tiempo de estancia del grupo reinicio, es decir 48 meses),  $b_2t$  consigue un peso relativo importante en el modelo como efecto protector.

### **3.4.3. Características especiales de la muestra**

La alta prevalencia de infección por el VIH en la muestra estudiada se debió probablemente al largo periodo de tiempo que los inyectores compartieron jeringuillas hasta que iniciaron TMM por primera vez (Portilla et ál., 2000). La alta prevalencia de infección por el VIH junto con la del VHC en nuestro estudio, fue similar con la de otros estudios desarrollados por la Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas, 1998 (Torrens et ál., 1997; Rus et ál., 1998).

### **3.4.4. Efecto protector del TMM**

El TMM, sujeto a estudio, se basó en la reducción de daños, proporcionando a los adictos a opioides asistencia médica, psicológica y social tal y como sucedió en otros TMMs en estudio (Des Jarlais et ál., 1998; Ward et ál., 1999; Rounsaville y Kosten, 2000), lo que incrementó la expectativa de vida de los pacientes cuando se la comparó con la de pacientes en otros TMMs sin dicha asistencia (Langendam et ál., 2001).

De hecho, la asistencia anteriormente mencionada incluyó soporte psicológico con objetivos como evitar la recaída en el uso de opiáceos y los comportamientos de riesgo para adquirir el VIH; entrega gratuita de jeringuillas y preservativos; controles analíticos en orina para determinar, habitualmente, la presencia de opioides y cocaína, tanto para conocer el cumplimiento del tratamiento como para acreditar abstinencia de dichas drogas de abuso ante la justicia; así como seguimiento de las enfermedades mediante atención primaria y los servicios hospitalarios. Además, se ha demostrado que el TMM incrementa el cumplimiento de tratamientos antirretrovirales y otros tratamientos médicos (Umbricht-Schneiter et ál., 1994), tales como tratamientos observados directamente tanto a sujetos que sufrieron infección o enfermedad tuberculosa como aquéllos a los que se les disuadió del consumo continuado de etanol, ambos disponibles para los pacientes incluidos en el presente estudio.



Adicionalmente, muchos estudios han mostrado que el TMM reduce el riesgo de adquirir la infección por el VIH (Rhoades et ál., 1998; Sees et ál., 2000; Bell y Zador, 2000; Boning et ál., 1995).

Por otra parte se ha de tener en cuenta el riesgo de sufrir una sobredosis o una reacción adversa tras el consumo, por lo que se ha de considerar de una manera independiente el efecto protector del TMM respecto a este factor.

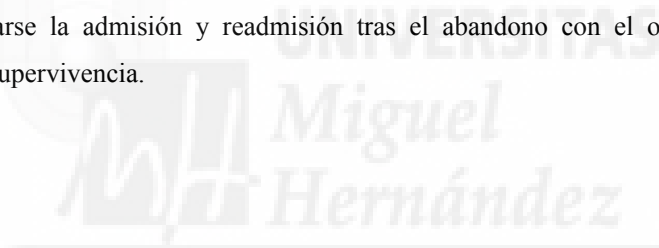
Se ha evidenciado que la tolerancia a la depresión respiratoria en humanos inducida por opioides es más lenta e incompleta que cuando se la compara con la tolerancia a otros efectos de los opioides, entre los que hay que destacar, especialmente, los preferidos por los adictos a opiáceos, es decir los eufóricos (White e Irvine, 1999). En cuanto a esto último, los TMM probablemente protegen frente a la muerte por sobredosis, ya que los pacientes en TMM que reciben diariamente una dosis fija de metadona, especialmente aquéllos con dosis altas, alcanzan una tolerancia considerable a los efectos de los opioides cuando se los compara con los adictos a opiáceos que usan heroína, la que no siempre está disponible y cuya pureza es altamente variable (de la Fuente et ál., 1996b). Se ha informado que los niveles plasmáticos de metadona de pacientes que murieron por sobredosis fueron significativamente mayores que los de aquellos sujetos que murieron sin haber iniciado TMM (Heinemann et ál., 2000) y los niveles post-mortem de tanto metadona como de heroína encontrados en sujetos que no se encontraban en TMM fueron considerados dentro del rango terapéutico (Seymour et ál., 2001) lo que apoya el hecho que los pacientes en TMM alcanzan unos niveles de tolerancia mayores que los adictos a opiáceos que no se encuentran en TMM. Hay que añadir, que los adictos a opiáceos fuera de TMM frecuentemente utilizan varias sustancias simultáneamente, incluyendo benzodiazepinas y alcohol, lo que trae consigo consecuencias fatales (Ghodse et ál., 1998; Heinemann et ál., 2000; Seymour et ál., 2001) a causa de interacciones entre sedantes y opioides (White e Irvine, 1999). A lo largo de su historia, los TMMs, siempre y cuando cumplieron la normativa referente al tratamiento de la adicción a opiáceos, se han mostrado muy seguros en todas las etapas del tratamiento. Sin embargo, se ha encontrado una asociación entre pacientes que murieron por sobredosis durante la inducción y una mala práctica clínica (Heinemann et ál., 2000) o un diagnóstico equivocado a la dependencia a opioides (Caplehorn et ál., 1999). Todo lo anterior explica porque la muerte relacionada con sobredosis ocurre

con más probabilidad entre adictos a opiáceos sin tratamiento con metadona que aquéllos en TMM (Caplehorn et ál., 1999; Hall et ál., 2000; Langendam et ál., 2001).

### **3.4.5. Género**

En nuestro análisis de mortalidad no se establecieron diferencias significativas en lo que respecta al género. Por el contrario, algunos autores han descrito que las mujeres presentaban más riesgo que los hombres (Ghodse et ál., 1999; Oyefeso et ál., 1999a), explicado en parte, porque las mujeres utilizan en menor medida los recursos asistenciales en comparación con los hombres (Oyefeso et ál., 1999b).

Nuestros resultados mostraron que los sujetos que recibieron metadona tuvieron una expectativa de vida estadísticamente superior que aquéllos que no la recibían y que cuanto mayor fue el tiempo que permanecieron en TMM mayor fue su probabilidad de supervivencia. Por lo anterior, se desprende que los pacientes deberían permanecer en TMM y facilitarse la admisión y readmisión tras el abandono con el objetivo de incrementar la supervivencia.



### **3.5. Referencias**

- Bell, J., Zador, D., 2000. A risk-benefit analysis of methadone maintenance treatment. *Drug. Saf.* 22, 179-190.
- Boning, E., Brussel G.V., Santen, G.V., 1995. El impacto de la política de reducción de daños en la prevención del SIDA en Amsterdam. In: O'Hare, P. Newcombe, R., Matthews, A., Buning, E. C., Drucker, E. (Eds.), *La reducción de los daños relacionados con las drogas [Drug related harm reduction]*. (Barcelona. Grup IGIA).
- Broers, B., Junet, C., Bourquin, M., Deglon, J. J., Perrin, L., Hirschel, B., 1998. Prevalence and incidence rate of HIV, hepatitis B and C among drug users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995. *AIDS* 12, 2059-2066.
- Caplehorn, J. R., Drummer, O. H., 1999. Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved. *Med. J. Aust.* 170, 104-109.
- Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas, 1998. Informe nº 1. Observatorio Español sobre Drogas. [First Report. Spanish Observatory of Abused Drugs]. (Madrid, Ministerio del Interior).
- Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas. 1999. Informe nº 2. Observatorio Español sobre Drogas. [Second Report. Spanish Observatory of Abused Drugs]. (Madrid, Ministerio del Interior).
- Davies, A. G., Cormack, R. M., Richardson, A. M., 1999. Estimation of injecting drug users in the City of Edinburgh, Scotland, and number infected with human immunodeficiency virus. *Int. J. Epidemiol.* 28, 117-121.
- De la Fuente, G., Barrio Anta, G., 1996a. Control de los problemas de salud asociados al consumo de drogas en España: Hacia un abordaje científico y priorizado. [The control of the health problems associated with drug consumption in Spain: towards a scientific and prioritized approach]. *Gac. Sanit.* 10, 255-260.
- De la Fuente, L., Saavedra, P., Barrio, G., Royuela, L., Vicente, J., 1996b. Temporal and geographic variations in the characteristics of heroin seized in Spain and their relation with the route of administration. Spanish Group for the Study of the Purity of Seized Drugs. *Drug Alcohol Depend.* 40, 185-194.

- Des Jarlais D. C., Perlis, T., Friedman, S. R., Deren, S., Chapman, T., Sotheran, J. L., Tortu, S., Beardsley, M., Paone, D., Torian, L. V., Beatrice, S. T., DeBernardo, E., Monterroso, E., Marmor, M., 1998. Declining seroprevalence in a very large HIV epidemic: injecting drug users in New York City, 1991 to 1996. *Am. J. Public Health* 88, 1801-1806.
- Fugelstad, A., Rajs, J., Bottiger, M., Gerhardsson, de, V, 1995. Mortality among HIV-infected intravenous drug addicts in Stockholm in relation to methadone treatment. *Addiction* 90, 711-716.
- Ghodse, H., Oyefeso, A., Kilpatrick, B., 1998. Mortality of drug addicts in the United Kingdom 1967-1993. *Int. J. Epidemiol.* 27, 473-478.
- Hall, W., Lynskey, M., Degenhardt, L., 2000. Trends in opiate-related deaths in the United Kingdom and Australia, 1985-1995. *Drug Alcohol Depend.* 57, 247-254.
- Hartel, D. M., Schoenbaum, E. E., 1998. Methadone treatment protects against HIV infection: two decades of experience in the Bronx, New York City. *Public Health Rep.* 113, 107-115.
- Heinemann, A., Iwersen-Bergmann, S., Stein, S., Schmoldt, A., Puschel, K., 2000. Methadone-related fatalities in Hamburg 1990-1999: implications for quality standards in maintenance treatment? *Forensic Sci. Int.* 113, 449-455.
- Langendam, M. W., van Brussel, G. H., Coutinho, R. A., van Ameijden, E. J., 2001. The impact of harm-reduction-based methadone treatment on mortality among heroin users. *Am. J. Public Health* 91, 774-780.
- Muga, R., Egea, J. M., Navio, M., Sirera, G., Vall, M., Tor, J., 1999. Mortalidad en una cohorte de usuarios de drogas por vía intravenosa antes de la introducción de la terapia VIH potente. [Mortality in a cohort of intravenous drug users before the introduction of potent HIV therapy]. *Med. Clin. (Barc)* 112, 721-725.
- Neeleman, J. Farrell, M., 1997. Fatal methadone and heroin overdoses: time trends in England and Wales. *J. Epidemiol. Community Health* 51, 435-437.
- Oyefeso, A., Ghodse, H., Clancy, C., Corkery, J. M., 1999a. Suicide among drug addicts in the UK. *Br. J. Psychiatry* 175, 277-282.

Oyefeso, A., Ghodse, H., Clancy, C., Corkery, J., Goldfinch, R., 1999b. Drug abuse-related mortality: a study of teenage addicts over a 20-year period. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 34, 437-441.

Pellin, M. C., Gimeno, C., Barril, J., Climent, J. M., Vilanova, E., 2000. Estudio de costes de un tratamiento de mantenimiento con metadona de bajo nivel de prestaciones. [Costs of a low payment maintenance treatment with methadone]. *Med. Clin. (Barc)* 114, 171-173.

Portilla, J., Esteban, J., Llinares, R., Belda, J., Sanchez-Paya, J., Manso, M., 2001. [Prevalence of chronic hidden infections in a cohort of patients in substitutive treatment with methadone]. *Med. Clin. (Barc)* 116, 330-332.

Rhoades, H. M., Creson, D., Elk, R., Schmitz, J., Grabowski, J., 1998. Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. *Am. J. Public Health* 88, 34-39.

Rounsaville, B. J., Kosten, T. R., 2000. Treatment for opioid dependence: quality and access. *JAMA* 283, 1337-1339.

Rus Franzi, I., González-Saiz, F., Ruiz Avila, F., 1998. Pacientes toxicómanos en programa de tratamiento con metadona: evaluación del perfil de gravedad psicosocial y orgánico en atención primaria. [Drug dependent patients in the methadone maintenance program: evaluation in primary care of psychosocial and organic severity]. *Aten. Primaria* 21, 384-387.

Secretaría General Técnica, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. 1995. Memoria de 1995. [Memory of 1995] (Madrid, Ministerio del Interior).

Sees, K. L., Delucchi, K. L., Masson, C., Rosen, A., Clark, H. W., Robillard, H., Banys, P., Hall, S. M., 2000. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 283, 1303-1310.

Seymour, A., Black, M., Oliver, J. S., 2001. Drug related deaths in the Strathclyde region of Scotland, 1995-1998. *Forensic Sci. Int.* 122, 52-59.

Torrens, M., San, L., Martinez, A., Castillo, C., Domingo-Salvany, A., Alonso, J., 1997. Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction* 92, 707-716.

Umbricht-Schneider, A., Ginn, D. H., Pabst, K. M., Bigelow, G. E., 1994. Providing medical care to methadone clinic patients: referral vs on-site care. *Am. J. Public Health* 84, 207-210.

Ward, J., Hall, W., Mattick, R. P., 1999. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 353, 221-226.

White, J. M. Irvine, R. J., 1999. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 94, 961-972.



**4. Monitorización de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero y evaluación de trastornos mentales de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona**







## 4.1. Introducción

### 4.1.1. Metadona y sistema citocromo P450

La exposición crónica a opiáceos da lugar a importantes cambios comportamentales y neurológicos conocidos: tolerancia, dependencia y adicción. La metadona es un opioide sintético, utilizado clínicamente como mezcla racémica de R- y S-metadona, para la deshabitación del consumo de heroína en adictos a opiáceos. El carbono en la posición 6 de la metadona (6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona) es quiral por lo que dicho compuesto consta de dos enantiómeros con configuración R y S. Ambos enantiómeros tienen las mismas propiedades físicas, exceptuando la capacidad de girar el plano de la luz polarizada y químicas exceptuando la geometría. La norma establecida para nombrar cada par de enantiómeros es la de la IUPAC, siendo R ó S en función de la geometría de cada enantiómero. Tradicionalmente se nombraba cada enantiómero en función de su capacidad de girar la luz polarizada dextrógiro (+ ó d) o levógiro (- ó l). La forma más activa de la metadona es R-(-)-metadona siendo la menos activa S-(+)-metadona.

La dosis de metadona ha sido y sigue siendo tema de estudio, ya que se ha asociado a un cumplimiento óptimo del TMM. Algunos investigadores han afirmado la necesidad de unos niveles mínimos de metadona en suero entre 150-600 ng / mL, si bien estos no han sido validados todavía. La metadona se suministra como una forma racémica de dos enantiómeros R- y S-metadona, el contenido es el 50% de cada enantiómero, y se ha observado que la concentración en suero de la forma activa R-metadona varía 17 veces con una misma dosis de metadona.

En la Tabla 4.1 se resumen las observaciones presentadas en la bibliografía más relevantes.

**Tabla 4.1. Dosis y concentración de los enantiómeros R y S de metadona**

Comentario	Referencia
Se estableció una relación lineal entre la dosis y el nivel plasmático	Wolf et ál., 1991a, 1991b
El incremento en la dosis produce un aumento en el nivel plasmático que se estabiliza 4 ó 5 días después de su mantenimiento. La semivida plasmática después de una sola dosis fue menor que la correspondiente a pacientes en tratamiento de mantenimiento	Verebely et ál., 1975
La actividad analgésica de R-metadona es de 8 a 50 veces mayor que la del isómero S-	Reisine y Pasternak, 1996
R-metadona presentó alrededor de 10 veces mayor afinidad que S-metadona por los receptores $\mu_1$ , $\mu_2$ y $\delta$ .	Kristensen et ál., 1995
R-metadona presentó mayor vida media de eliminación que S-metadona	Eap et ál., 1996
R-metadona presentó vida media de eliminación mas larga, mayor volumen de distribución y mayor aclaramiento que S-metadona.	Kristensen et ál., 1996
La relación entre la concentración plasmática y la respuesta subjetiva al SAO, es consecuencia de un más rápido descenso en la concentración de metadona, no es debido a diferencias en el área bajo la curva de concentración frente a tiempo	Dyer et ál., 1999
En voluntarios no dependientes, la concentración de R-metadona fue menor que la de S-metadona	Olsen et ál., 1977
En pacientes que estaban en tratamiento con R-metadona y cambiaron a la forma racémica, la concentración plasmática del metabolito principal de la metadona, 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina, se incrementó 3 veces, sugiriendo que la metadona induce su propio metabolismo.	De Vos et ál., 1998

En la literatura se ha informado acerca de interacciones entre metadona y otros principios activos y su relación con el SAO y los niveles de metadona en suero. Sin embargo, existen numerosas contradicciones entre distintos estudios clínicos. En la Tabla 4.2. se recogen las interacciones publicadas entre metadona y otros compuestos.



**Tabla 4.2. Interacciones entre metadona y otros compuestos**

<b>Fármaco</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Comentario</b>	<b>Referencia</b>
Rifampicina	Caso clínico	Incremento de dosis de metadona de 40 a 60 mg/día	Bending y Skacel, 1977
Rifampicina	Casos clínicos	La concentración plasmática de metadona disminuyó después del tratamiento con rifampicina. No hubo cambios en la semivida de metadona. Los síntomas se manifiestan entre los días 1 y 33, los mayores en la primera semana.	Kreek et ál., 1976
Fenobarbital	Caso clínico	Disminución de niveles plasmáticos de metadona	Liu y Wang, 1984
Fenitoina	Ensayo clínico	Disminuyó el área bajo la curva para metadona. Los síntomas comenzaron a los 3 ó 4 días	Tong et ál., 1981
Fluconazol	Ensayo clínico	El fluconazol produjo un incremento del área bajo la curva de metadona	Cobb et ál., 1998
Fluoxetina	Ensayo clínico	La concentración plasmática de metadona permaneció estable durante 9 semanas en pacientes en metadona y adictos a cocaína,	Batki et ál., 1993
Fluoxetina	Ensayo clínico	La fluoxetina incrementó el nivel plasmático en 4 pacientes y disminuyó en 5. Es improbable que la interacción tenga consecuencias clínicas	Bertschy et ál., 1996
Fluvoxamina	Ensayo clínico	Pacientes en metadona presentaron incremento en el nivel plasmático debido a fluvoxamina y manifestaciones de SAO al finalizar la fluvoxamina	Bertschy et ál., 1994
Fluoxetina y fluvoxamina	Ensayo clínico	La concentración plasmática de R- y S-metadona incrementó con fluvoxamina. Fluoxetina incrementó sólo R-metadona	Eap et ál., 1997

Fluoxetina y fluvoxamina	Microsomas hepáticos humanos	La fluoxetina y la fluvoxamina inhibieron la N-desmetilación de metadona. In vivo sería relevante la interacción con fluvoxamina	Iribarne et ál., 1998
Dextrometorfan	Microsomas hepáticos humanos	La metadona inhibió competitivamente la O-desmetilación de dextrometorfan. Un sustrato de CYP2D6	Wu et ál., 1993
Dextrometorfan	Microsomas hepáticos humanos	Rac-metadona inhibió la O-desmetilación, mientras que la N-desmetilación, probablemente por CYP3A4 no fue inhibida	Kerry et ál., 1994
Zidovudina	Estudio clínico	Aumento del área bajo la curva para las concentraciones plasmáticas de zidovudina	Burger et ál., 1994
Ritonavir, indinavir, saquinavir	Microsomas humanos	La potencia de la inhibición fue: ritonavir>indinavir>saquinavir, siendo significativa clínicamente con ritonavir	Iribarne et ál., 1998
Ritonavir	Revisión Estudio clínico	La adaptación posológica de metadona no es necesaria. Vigilar si aparece SAO	Schlatter et ál., 1999
Ritonavir	Caso clínico	Descenso en los niveles plasmáticos de metadona	Geletko y Erickson, 2000
Zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina	Revisión Estudio clínico	Sin efecto sobre los niveles plasmáticos de metadona. La metadona incrementa el área bajo la curva de la zidovudina	Gourevitch y Friedland, 2000. Eap et ál., 2002
Nevirapina, efarivenz, ritonavir, nelfinavir, amprenavir	Revisión Estudio clínico	Disminución de los niveles plasmáticos de metadona.	Gourevitch y Friedland, 2000. Eap et ál., 2002
Abacavir	Revisión Estudio clínico	El abacavir no modificó la vida media de la metadona, pero produjo un ligero incremento en el aclaramiento	Eap et ál., 2002

Zidovudina	Estudio clínico	El mantenimiento con metadona puede resultar en toxicidad por zidovudina debido a que incrementa sustancialmente las concentraciones de zidovudina y posiblemente requerirá ajuste de dosis	McCance-Katz et ál., 2001
Abacavir, amprenavir.	Estudio clínico	La administración de estos dos fármacos durante 14 días produjo una disminución de la concentración de metadona. Como el amprenavir es un sustrato de CYP3A4, la reducción de la concentración podría explicarse por una inducción del CYP3A4.	Bart et ál., 2001
Nevirapina	Estudio clínico	La administración de nevirapina a pacientes que adquirieron el VIH produjo una reducción en la exposición de metadona después de 7-10 días de terapia. Muchos pacientes requirieron incrementar la dosis de metadona	Clarke et ál., 2001
Ritonavir, saquinavir.	Estudio clínico	Ritonavir/saquinavir puede utilizarse en pacientes que adquirieron el VIH sin necesidad de ajustar la dosis de metadona.	Gerber et ál., 2001
Didanosina estavudina.	Estudio clínico	El tratamiento con metadona redujo el área bajo la curva y las concentraciones máximas para didanosina y para estavudina. Estos resultados sugieren que se requieren mayores dosis o una formulación alternativa cuando se suministra didanosina a sujetos en tratamiento con metadona.	Rainey et ál., 2000
Nevirapina	Casos clínicos	Se encontraron niveles plasmáticos subterapéuticos de metadona en tres pacientes en el momento en que desarrollaban el SAO debido al tratamiento con nevirapina. Fue necesario incrementar la dosis de metadona.	Altice et ál., 1999
Nevirapina	Revisión	Nevirapina y efavirenz son sustratos e inductores de CYP3A4 y CYP2B6. Efavirenz inhibe CYP2C19	Back et ál., 2003

---

Lamivudina/ zidovudina	Estudio clínico	La farmacocinética de la metadona se determinó en 16 pacientes seronegativos al VIH en TMM. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos antes y después de suministrar un comprimido con 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina. No se encontraron diferencias en los distintos parámetros. Los autores concluyeron que no es probable que se requieran cambios en la dosis de metadona en pacientes tratados con la combinación lamivudina y zidovudina.	Rainey et ál., 2002
Nevirapina y efavirenz	Caso clínico	Los autores describen un caso clínico en el que se presentaron síntomas de abstinencia en un paciente. El paciente que estaba tratado con metadona, zidovudina y lamivudina, cambio la medicación a estavudina, didanosina y nevirapina y manifestó el SAO hasta que se retiró la nevirapina. Más tarde volvió a padecer el SAO cuando se introdujo efavirenz y remitió cuando se suprimió el efavirenz.	Pinzani et ál., 2000
Ritonavir	Revisión	Los autores revisan la bibliografía sobre el ritonavir, describen que las interacciones con algunos fármacos son consistentes con una inhibición del CYP3A, así el ritonavir incrementa el área bajo la curva de rifabutina, claritromicina y ketoconazol. Sin embargo, el ritonavir no tiene efecto sobre el aclaramiento del alprazolam, y también la coadministración de ritonavir con metadona disminuye la concentración máxima y el área bajo la curva de la metadona. Los autores comentan lo inesperado de estos resultados puesto que tanto alprazolam como metadona se creían metabolizados principalmente por CYP3A. Posterior examen de los datos in vitro e in vivo sugieren una posible implicación del CYP1A2 en el metabolismo del alprazolam y del CYP2C9 en la metadona. Se concluyó que es posible que la inhibición del CYP3A estuviera compensada por una inducción de CYP1A2 y CYP3A en el caso del alprazolam y por una inducción de CYP3A y CYP2C9 en el caso de la metadona	Hsu et ál., 1998

---

Etanol	Revisión ensayos en rata	El alcoholismo crónico reduce el área bajo la curva y la semivida de metadona. La toxicidad aguda incrementa el área. Se debe a una inducción en el primer caso y a una inhibición del sistema CYP en el último.	Schlatter et ál., 1999
Etanol	Ensayos in vitro e in vivo	La perfusión aguda de etanol no alteró la biotransformación de metadona en hígado perfundido de conejo. Después de un tratamiento crónico de metadona y etanol en ratas, disminuyeron los niveles de metadona y también el etanol se eliminó mas rápidamente. En pacientes en TMM no se observaron interacciones con etanol, dosis aguda, y disulfiram, 1 semana	Kreek, 1976
Paroxetina	Ensayo in vivo	Se midió la concentración de metadona en estado estacionario antes y después de la introducción de paroxetina en 10 pacientes. Respecto al metabolismo mediado por el CYP2D6, ocho pacientes fueron genotipados como metabolizadores extensos (EM) y 2 como metabolizadores pobres (PM). La paroxetina incrementó la concentración de ambos enantiómeros R y S de metadona de forma significativa en la media de todo el grupo, y en el grupo de los ocho EM. En los 2 PM la paroxetina incrementó S-metadona pero no R-metadona. La paroxetina es un fuerte inhibidor de CYP2D6 y estos resultados confirman estudios previos mostrando una implicación de CYP2D6 en el metabolismo de metadona con una estereoselectividad hacia el enantiómero R. Como la paroxetina es un inhibidor suave de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, incrementos en S-metadona podrían estar mediados por la inhibición en algunos de estos isoenzimas.	Begré et ál., 2002



En el metabolismo de la metadona se han implicado varias isoformas del sistema CYP: CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19, (Tabla 4.3.).

Los citocromos CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2 son todos inducibles. Los genes que codifican CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 son polimórficos. En el caso de CYP2D6 y CYP2C19 se conocen alelos completamente inactivos y también alelos que expresan un enzima que presenta una menor capacidad para metabolizar xenobióticos. Por el contrario se conoce un metabolismo ultrarrápido por amplificación del gen que codifica CYP2D6. La isoforma CYP2D6 selectivamente metaboliza R-metadona.

El citocromo CYP3A4 es la isoforma más abundante expresada en el hígado humano y la principal implicada en el metabolismo de metadona. No presenta polimorfismo genético, pero la variabilidad interindividual puede llegar al 30% de su actividad en hígado.



**Tabla 4.3. Isoformas del sistema CYP implicadas en el metabolismo de metadona**

<b>Enzima</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Referencia</b>
CYP2C8, 2C18, 2D6 y 3A4	Microsomas humanos. Debido a la cantidad relativa el 3A4 es el principal	Iribarne et ál., 1996.
CYP3A4, 2D6, 2E1, 2C19 y 1A2	Microsomas humanos	Moody et ál., 1997
CYP3A4	Microsomas. Inhibición de la actividad 3A4 por metadona	Iribarne et ál., 1997
CYP3A4, 2C9, 2C19	Microsomas humanos	Foster et ál., 1999
CYP3A4, 2D6 y 1A2	Artículo de revisión	Eap et ál., 1999
CYP3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 2B6 y 1A2	Artículo de revisión	Eap et ál., 2002
CYP2B6 > 2C19 ≥ 3A4	Enzimas humanas clonadas y microsomas humanos.	Gerber et ál., 2004
CYP2D6	Pacientes	Eap et ál., 2001
CYP3A4, 2C8 y 2D6	Microsomas humanos y enzimas Citocromo P450 recombinantes	Wang y DeVane, 2003

Respecto a las últimas publicaciones acerca del metabolismo de la metadona la contribución de tres artículos merece hacer un comentario más detallado.

Wang y DeVane (2003) publicaron que CYP3A4 fue el enzima predominante implicado en el metabolismo de R-metadona. Sin embargo, tiene diferente estereoselectividad hacia R- y S-metadona. Con CYP3A4 recombinante el aclaramiento metabólico de R-metadona fue alrededor de 4 veces mayor que el de S-metadona. La isoforma CYP2C8 esta también implicada en el metabolismo de metadona, pero su contribución al metabolismo de R-metadona fue menor que la de CYP3A4. En cuanto al metabolismo de S-metadona el papel de CYP2C8 y CYP3A4 parecen igual. Aunque CYP2D6 esta implicado en el metabolismo de R- y S-metadona, su papel es menor comparado con CYP3A4 y CYP2C8. Utilizando concentraciones relevantes clínicamente de

ketoconazol (inhibidor de CYP3A4), trimetoprim (inhibidor de CYP2C8), y paroxetina (inhibidor de CYP2D6), estos inhibidores disminuyeron el metabolismo hepático de R- y (S)-metadona por 69% (47%), 22% (51%) y 41% (77%), respectivamente. La inhibición del metabolismo de R- y S-metadona por paroxetina fue debida a la inhibición no sólo de CYP2D6, sino también CYP3A4 y en menor extensión CYP2C8. El presente estudio indica que CYP3A4, CYP2C8 y CYP2D6 están implicados en el metabolismo estereoselectivo de R- y S-metadona.

Gerber et ál. (2004), informaron que sólo los citocromos indicados generaron EDDP a partir de 1 µg / mL de metadona racémica, CYP2B6 tuvo la mas alta relación  $V_{max} / K_m$ . Los CYP2C9 y CYP2D6 también generaron EDDP a partir de 10 µg / ml de metadona, pero al menos 10 veces menor cantidad que CYP2B6.

En cuanto al metabolismo estereoselectivo se observó que CYP2B6 preferentemente metaboliza S-metadona, CYP2C19 preferentemente R-metadona y CYP3A4 no mostró preferencia. Los autores comentaron que sus datos podrían explicar porque la razón R/S metadona es variable y porque fármacos que inducen CYP2B6 tales como nevirapina y efavirenz también inducen el metabolismo de metadona, mientras que el inductor de CYP3A4 rifabutina no tiene efecto en la farmacocinética de la metadona. Los autores comentan que la  $V_{max}$  y  $K_m$  de CYP3A4 no se calculó exactamente porque la saturación de la reacción enzimática no fue posible, lo que sugiere una  $K_m$  bastante alta, en el rango micromolar, lo que podría indicar que CYP3A4 es de baja afinidad y de alta capacidad. CYP2B6 y CYP2C19 tienen mayor afinidad hacia metadona a bajas concentraciones que son las utilizadas en clínica.

Eap et ál. (2001) midieron los niveles plasmáticos en estado estacionario de R, S y *rac*-metadona en pacientes en TMM y que fueron genotipados para CYP2D6. De 256 pacientes 18 fueron pobres metabolizadores, 228 fueron metabolizadores extensos y 10 metabolizadores ultrarrápidos. Se encontró una diferencia significativa para la concentración de R-metadona entre metabolizadores ultrarrápidos y pobres. Estos resultados confirman la implicación del CYP2D6 en el metabolismo de la metadona.

Además en la extrapolación de datos *in vitro* e *in vivo* a humanos existen imprecisiones que hacen necesario el estudio en humanos (Tabla 4.4. y 4.5.).

**Tabla 4.4. Fuentes de imprecisión en la extrapolación de datos in vitro e in vivo para determinar la probabilidad de interacciones metabólicas.**

(Bertz y Granneman, 1997)

A- In vitro

1- La naturaleza y el diseño del experimento para determinar las constantes:

Se asume que la cantidad de enzima no varía, y esto no ocurre si hay inducción o inhibición basada en el mecanismo.

La velocidad del metabolismo depende de diversos factores incluyendo pH, presencia de proteínas y contenido en fosfolípidos.

B- In vivo:

2- La concentración del inhibidor en el citosol hepático comparada con el plasma:

Diferencias en el gradiente de pH.

Procesos activos que retiren el fármaco del hepatocito tales como metabolismo y secreción biliar.

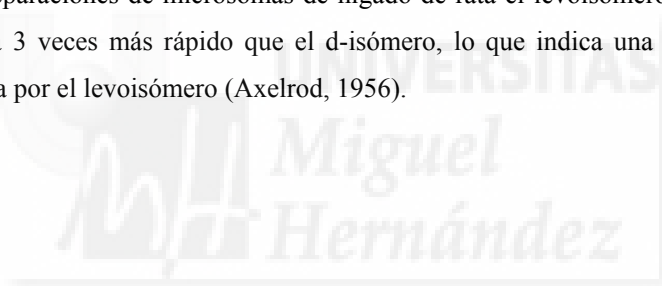
3- Metabolismo prehepático.

4- Presencia de metabolitos activos

5- Inducción enzimática: hay evidencias de la inducción enzimática de ciertos inhibidores.

**Tabla 4.5. Extrapolación de datos de rata y conejo**

- 1- Rifampicina es inductor de CYP3A en humanos y conejos. No en rata y ratón (Parkinson, 1996).
- 2- En rata adulta el nivel de CYP3A2 es mucho mayor en macho (>10 veces) que en hembra. En humanos no se observan diferencias debidas al sexo en el nivel de CYP3A (Parkinson, 1996; Guengerich, 1996).
- 3- Microsomas de hígado de conejo producen la N-desmetilación de (l)-metadona alrededor de dos veces más rápido que la preparación microsomal de hígado de rata (Axelrod, 1956).
- 4- En preparaciones de microsomas de hígado de rata el levoisómero fue desmetilado de 2 a 3 veces más rápido que el d-isómero, lo que indica una especificidad del enzima por el levoisómero (Axelrod, 1956).



#### **4.1.2. Antecedentes inmediatos**

Teniendo en consideración que el TMM disminuyó la probabilidad de adquirir el VIH y la mortalidad de los 1487 pacientes estudiados en el periodo comprendido entre julio de 1990 y diciembre de 1997, se desarrollaron programas dentro del marco de la reducción de daños para combatir la infección tuberculosa mediante quimioprofilaxis con isoniacida y la enfermedad tuberculosa mediante tuberculostáticos entre los que se incluyeron la rifampicina. Aunque el efecto beneficioso de esos tratamientos, en los que la ingesta de la medicación se observaba directamente, era evidente, puesto que contribuían a mejorar la expectativa de vida, también aparecieron efectos indeseados como el SAO que comprometían el cumplimiento de los tratamientos mencionados anteriormente. El aumento de la dosis de metadona se realizó a demanda del paciente durante consulta médica en base a signos y síntomas del SAO y no estuvo limitado a restricciones de ningún tipo. En este momento de la investigación no se dispuso de una técnica analítica que permitiera determinar variaciones en la concentración de metadona en suero de pacientes que recibieron isoniacida o rifampicina.

En base a estas observaciones dirigimos la investigación conforme a los objetivos que se indican a continuación.

### **4.1.3. Objetivos**

4.1.3.1 Estudiar la variación de la dosis en los 69 pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) que iniciaron tratamiento observado directamente (TOD) con isoniacida o rifampicina.

4.1.3.2. Poner a punto y optimizar un método de detección y cuantificación por electroforesis capilar (HPCE) de los enantiómeros R y S de metadona y los de su metabolito principal, EDDP (2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina) en suero de pacientes en TMM.

4.1.3.3. Desarrollar un método mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS) que permita la detección y cuantificación de R-metadona, S-metadona y EDDP en suero de pacientes en TMM.

4.1.3.4. Estudiar la influencia de la dosis de metadona en la variación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero.

4.1.3.5. Estudiar la inducción mediada por metadona en su propio metabolismo.

4.1.3.6. Comprobar si se relacionan la puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) con la dosis y la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero.

4.1.3.7. Conocer si el consumo de tabaco, etanol, heroína y cocaína explica variaciones en la concentración de R-metadona, S-metadona en suero, concentración normalizada respecto a dosis y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y la puntuación en las escalas del SAO.

4.1.3.8. Estudiar la influencia del consumo de tabaco en el consumo de heroína y cocaína.

4.1.3.9. Conocer si un umbral de concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero se asocia a una reducción en el consumo de heroína y/o cocaína.

4.1.3.10. Conocer si la presencia de trastornos psicopatológicos explica variaciones en la concentración de R-metadona y S-metadona en suero, concentración normalizada respecto a dosis y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación en las escalas del SAO.

4.1.3.11. Estudiar la influencia de fármacos inductores del metabolismo de la metadona sobre la concentración de tanto R-metadona como S-metadona en suero, concentración normalizada respecto a dosis y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona, razón de la concentración de R- y S-metadona, dosis de metadona y puntuación en las escalas del SAO.

4.1.3.12. Estudiar la evolución de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero y concentración corregida respecto a dosis y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona en pacientes estables en TMM.

4.1.3.13. Estudiar la evolución de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero y concentración corregida respecto a dosis y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona en pacientes en TMM a los que se les introdujo un fármaco susceptible de inducir el metabolismo de la metadona.

4.1.3.14. Conocer la influencia de la presencia de fármacos inductores del sistema CYP sobre la razón de la concentración de R- y S-metadona en suero.

4.1.3.15. Estudiar la evolución de la concentración de R-metadona y S-metadona y concentración corregida respecto a dosis y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona en pacientes en TMM que consumen heroína y cocaína.



## 4.2. Materiales y método.

### 4.2.1. Evolución de la dosis de metadona tras la introducción de isoniacida o rifampicina

Se realizó un estudio longitudinal en una población de 69 pacientes que recibieron TMM y un TOD de quimioprofilaxis con isoniacida o tratamiento antituberculoso en la provincia de Alicante durante el periodo comprendido entre diciembre de 1995 y diciembre de 1998. Los pacientes acudieron diariamente a la ingesta de la medicación. Se clasificaron los pacientes en función del tratamiento: quimioprofilaxis con isoniacida o tratamiento con tuberculostáticos. Se recogieron las siguientes variables: dosis diaria de metadona durante los 12 meses anteriores al inicio de la medicación, dosis diaria de metadona durante los 9 ó 12 meses de la toma de la medicación antituberculosa y dosis diaria de metadona durante los 12 meses posteriores a la finalización de la medicación. Se compararon las medias de cada uno de los tres periodos, antes, durante y después, mediante el test estadístico de la *t student* para muestras relacionadas. La media de cada periodo se calculó realizando la media a las medias mensuales de cada paciente. El tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el empleo del programa SPSS 10.0.

### 4.2.2. Electroforesis capilar de alta resolución.

#### 4.2.2.1. Productos químicos

Sigma (St. Louis, MO, USA) suministró los siguientes compuestos químicos: *Rac*-metadona, *S*-metadona, *Rac*-EDDP, ecgonina metil ester benzoato (cocaína), dl- sulfato de anfetamina, *Rac*-metilenedioxianfetamina (MDA), *Rac*-metilenedioxietilfanfetamina (MDE), *Rac*-3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA) y morfina. Dichos compuestos estaban constituidos como la sal hidrocioruro excepto cuando se indica lo contrario. Las  $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas se obtuvieron de Beckman (Palo Alto, CA, USA). Panreac (Barcelona, Spain) proveyó n-hexano y metanol con grado para análisis instrumental. Los reactivos utilizados no indicados anteriormente tenían pureza para análisis. Una unidad Milli Q (Millipore, Molsheim, France) purificó agua desionizada.

#### *4.2.2.2. Instrumentación*

La electroforesis capilar se realizó empleando la técnica de separación denominada cromatografía capilar electrocinética en un instrumento P/ACE System 5500 (Beckman, Palo Alto, CA, USA). La absorbancia de los analitos se midió a 200 nm. Los datos se adquirieron con el software P/ACE Station v. 1.21 (Beckman, Palo Alto, CA, USA) y se analizaron utilizando los programas SPSS v. 11.5 (SPSS Inc.) y Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corporation 1983-2001). Las dimensiones del capilar de sílice fundida fueron las siguientes: longitud total y efectiva, 36,8 cm y 30 cm respectivamente, y un diámetro interno de 50  $\mu\text{m}$ . El muestreador contó con un termostato de circulación (Selecta, Barcelona, Spain) que mantuvo las muestras refrigeradas a 7 °C. Antes de iniciar el análisis mediante HPCE, se filtraron a través de filtros Millex de 13 mm ó 4 mm de diámetro (tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$ ) tanto las disoluciones como las muestras.

La centrifuga utilizada fue el modelo Allegra™ 21R con el rotor S4180 (Beckman, Palo Alto, CA, USA).

#### *4.2.2.3. Condiciones experimentales*

El gradiente de potencial en la separación fue 17.5 KV a 20 °C. El tampón quirral, introducido en el capilar antes de la aplicación del gradiente de potencial, se preparó con tampón fosfato 100 mM a pH 5 con una concentración final de  $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas igual a 0.2 %. En la separación se utilizó tampón fosfato 100 mM a pH 5. Antes de cada análisis, el capilar se lavó secuencialmente con NaOH 100 mM durante 2 min, agua desionizada Milli Q (resistividad > 18 M $\Omega$ -cm) durante 1 min y finalmente se acondicionó el capilar con tampón quirral durante 2 min. Después del acondicionamiento, las muestras se introdujeron electrocinéticamente durante 8 s mediante la aplicación de un gradiente de potencial de 10 KV. El extremo de salida del capilar de sílice permaneció sumergido en un vial que contenía tampón fosfato 100 mM a pH 5 durante la introducción electrocinética. Los tampones se desgasificaron durante 15 min en un sonicador (Selecta, Barcelona, Spain) antes de ser utilizados.

#### 4.2.2.4. Procedimiento de extracción

Se añadieron en un tubo de polipropileno (15×100 mm) 500 µL de suero y 50 µL de la solución madre de estándar interno (2 µg difenhidramina / mL metanol), se alcalinizaron con 200 µL de NH<sub>3</sub> al 25 %, se agitaron con un vortex durante 3 s, y se extrajeron con 3 mL de n-hexano durante 2 min con agitación asistida por un vortex. La mezcla se centrifugó (5000 g, 10 min), la fase orgánica se traspasó a un tubo de polipropileno de 5 mL y se evaporó a sequedad a 40 °C en un baño termostatzado (Selecta, Barcelona, Spain) mediante la aplicación de una suave corriente de nitrógeno. El residuo seco y 500 µL de metanol se sonicaron durante 10 s y posteriormente se mezclaron en un vortex durante 30 s.

#### 4.2.2.5. Validación del método

##### 4.2.2.5.1. Linealidad, exactitud, precisión, rendimiento, límite de identificación y de cuantificación.

Se prepararon cinco patrones en el rango de 25-500 ng / mL para obtener la linealidad de la calibración (seis medidas por patrón). La precisión y exactitud para los análisis realizados en el mismo día se calculó utilizando seis muestras control (MC) con concentración 50 ng / mL y 500 ng / mL. En el caso de la precisión y exactitud para análisis realizados en diferentes días se prepararon seis MC de concentración conocida (500 ng / mL de los enantiómeros R y S de metadona y 50 ng / mL para los enantiómeros de EDDP) y se analizaron en seis días diferentes. Se añadió R-metadona, S-metadona, R-EDDP y S-EDDP en suero a una concentración final de 50 ng / mL y 500 ng / mL y se extrajeron con el procedimiento descrito en la sección 4.2.2.4. El rendimiento se calculó como el área corregida de las muestras de suero / muestras patrón. El límite de identificación se calculó para una relación señal / ruido igual a 3, mientras que en el límite de cuantificación la relación señal / ruido fue igual a 6.

#### 4.2.2.5.2. Optimización de pH y concentración de $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas

Se estudió la influencia del pH tanto en el tiempo de migración como en la resolución en el rango de pH entre 3-5. La movilidad se calculó mediante la siguiente expresión.

$$\mu_{ef} = \frac{\frac{L_{ef}}{t_{mig}} - \frac{L_{ef}}{t_{FEO}}}{\frac{U}{L_{tot}}}$$

Donde  $L_{ef}$  (cm) es la longitud efectiva del capilar,  $t_{mig}$  (s) es el tiempo de migración del analito,  $t_{FEO}$  (s) es el tiempo de migración del flujo electroosmótico,  $U$  es el gradiente de potencial (KV) y  $L_{tot}$  (cm) es la longitud total del capilar.

Para obtener una separación óptima de los enantiómeros R y S de metadona y los de su metabolito principal, se ensayaron las siguientes concentraciones de  $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas: 0, 0'05, 0'1, 0'2, 0'25, 0'3 y 0'4%.

#### 4.2.2.5.3. Interferencias

Dado que los pacientes en TMM utilizan con frecuencia numerosas drogas de abuso se estudió si R-metadona, S-metadona, R-EDDP y S-EDDP comigraban con estas. Por lo tanto, a una muestra de suero se le añadió (d,l)-anfetamina, cocaína, S-metadona, morfina, R-metadona, S-EDDP, R-EDDP, ( $\pm$ )-MDA, ( $\pm$ )-MDMA y ( $\pm$ )-MDE para conocer las posibles interferencias inherentes al método.

### **4.2.3. Cromatografía líquida de alta resolución acoplada espectrometría de masas**

#### **4.2.3.1. Instrumentación**

Para la determinación de los enantiómeros R y S de metadona y EDDP se utilizó un equipo de HPLC-MS (Agilent 1100 Series). La técnica cromatográfica se desarrolló en un equipo 1100 Series Liquid Chromatography/Mass Selective Detector (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA), sistema equipado con un desgasificador (G1379A), una bomba binaria (G1312A), un muestreador (G1313A), un compartimiento para columnas termostaticado (G1316A), un detector selectivo de masas (MSD) (G1946A) y un generador en línea de nitrógeno (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). Los datos fueron adquiridos mediante el programa LC/MSD ChemStation (Rev. A. 09. 01 [1206], 1990 – 2001) (Hewlett-Packard) y analizados empleando los programas SPSS v. 12 (SPSS Inc.) y Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corporation 1983-2001), que fueron ejecutados mediante un PC Vectra 1.50 GHz (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, USA). La ionización de los analitos se realizó mediante electrospray. El detector operó en el modo de detección de iones seleccionados, para optimizar la sensibilidad y aumentar la especificidad del análisis.

Tanto las disoluciones como las muestras se filtraron con filtros de membrana de nylon de 47 mm (tamaño de poro 0,45  $\mu\text{m}$ ) o con filtros de jeringa tipo Millex PVDF de 13 mm o 4 mm (tamaño de poro 0,45  $\mu\text{m}$ ) según el volumen de muestra antes de introducirlas en el equipo LC/MSD.

#### **4.2.3.2. Condiciones cromatográficas.**

Se utilizó en la separación quiral una columna Cyclobond I<sup>TM</sup> 2000 (ASTEC, Whippany, USA) cuyo selector quiral se obtuvo mediante reacción de  $\beta$ -ciclodextrinas con óxido de propileno y dimensiones 250 mm de largo y 4,6 mm de ancho. Durante la separación la temperatura de la columna se mantuvo a 20 °C. La fase móvil consistió en una mezcla de acetonitrilo (20%) y tampón acetato amónico 50 mM a pH 4,0 bombeada a 0,7 mL / min.

#### *4.2.3.3. Espectrometría de masas*

La presión de nebulización (nitrógeno) fue 40 p.s.i., el flujo del gas de nebulización (nitrógeno) 12 ml / min, temperatura del gas (nitrógeno) 350 °C, temperatura del cuadrupolo 100 °C y el voltaje en el capilar (positivo) 3000 V. La detección de los iones seleccionados se determinó en base a la probabilidad de aparición de un ión determinado en función de la energía de fragmentación (V). Se ensayaron diferentes energías de fragmentación con el propósito de determinar la energía de ionización que proporcionó una mayor abundancia del ión seleccionado. La monitorización de los iones seleccionados se realizó mediante dos señales a las siguientes relaciones masa / carga (energía de fragmentación): señal 1, metadona 310 m/z (150V), difenhidramina 167 m/z (250V) y señal 2, EDDP 278 m/z (100V).

#### *4.2.3.4. Procedimiento de extracción*

Se centrifugaron los tubos de extracción de sangre a 1000 – 1500 g durante 10 min. En un tubo de polipropileno (85 × 12 mm) se añadieron: 300 µL de suero y 15 µL de difenhidramina 10 µg / mL. La mezcla se agitó en un Vortex durante 3s a máxima velocidad. Posteriormente se añadieron 600 µL acetonitrilo, la suspensión se agitó con Vortex durante 2 min y se centrifugó durante 10 min a 11000 g. La fase líquida se trasvasó a un tubo cónico de vidrio 110 mm × 15 mm donde se evaporó con N<sub>2</sub> a 40°C durante 7,5 min hasta un volumen final de aproximadamente 300 – 400 µL.

#### *4.2.3.5. Validación del método*

##### *4.2.3.5.1. Linealidad, exactitud, precisión, límite de identificación y de cuantificación*

Se prepararon siete patrones de calibrado en suero a las siguientes concentraciones de los enantiómeros R y S de metadona: 5, 10, 20, 50, 100, 200 y 500 ng / mL. La concentración de EDDP fue 10 veces menor que en el caso de los enantiómeros R y S de metadona. Dichos patrones se sometieron al método de extracción y análisis descrito previamente. Se obtuvo la ecuación de la recta de calibrado para estos analitos, así como su coeficiente de regresión. La precisión y la exactitud de los análisis realizados en el mismo día, se calcularon realizando medidas de R-metadona, S-metadona y EDDP en muestras control (MC). Las MC consistieron en suero al que

se le añadieron los anteriormente mencionados analitos hasta una concentración conocida, se extrajeron y analizaron. Se ensayaron dos MC con seis réplicas cada una. En la primera muestra control la concentración de R-metadona y S-metadona fue 50 ng / mL, siendo para EDDP 5 ng / mL. En el caso de la segunda muestra control, la concentración de R-metadona y S-metadona fue 200 ng / mL, mientras que la de EDDP 20 ng / mL. Para calcular la precisión y exactitud de los análisis realizados en días diferentes se realizaron las mismas operaciones que para el caso de los análisis en un mismo día con la excepción de que las seis muestras se analizaron en seis días diferentes. El límite de identificación se calculó para una relación señal / ruido igual a 3, mientras que en el límite de cuantificación la relación señal / ruido fue igual a 6.

#### **4.2.4. Pacientes**

El ámbito de estudio fue provincial, donde los 61 pacientes recibieron tratamiento en las Unidades de Conductas Adictivas (UCA) de Villajoyosa, Denia, y Alicante (área 16).

Fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes que presentaron dependencia a opiáceos (según criterio del DSM-IV) y permanecieron en TMM.

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos sexos en TMM.
- Pacientes que voluntariamente aceptaron incorporarse al estudio tras leer la hoja de información al paciente (Anexo I) y firmaron el consentimiento informado (Anexo II).
- Edad comprendida entre 18 y 40 años.

### **Criterios de exclusión**

- Cualquier evento que, según práctica médica habitual, obligue a la retirada del tratamiento de metadona, provocará la salida del paciente del estudio.
- Sólo se admitirá medicación concomitante anterior a 30 días del inicio del estudio, mantenida en un régimen estable y continuada en el mismo régimen a través del estudio.
- En los pacientes incluidos en el corte transversal, la introducción de medicación que pueda presentar interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas será motivo de exclusión del estudio.
- Embarazo.

#### **4.2.5. Variables**

Se registraron los siguientes tipos de variables (1) dosis de metadona diaria (mg/día), tiempo en tratamiento con metadona, concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero y su metabolito principal; (2) medicación concomitante: tipo y dosis (antirretrovirales, antituberculosos, antipsicóticos, ... etc.); (3) puntuación en las siguientes escalas: puntuación de la escala subjetiva del SAO (SOWS, Anexo III), puntuación de la subescala para determinar efectos positivos (sobredosificación) incluida en la escala SOWS, puntuación de la escala objetiva del SAO (OOWS, Anexo IV), puntuación del cuestionario de la versión abreviada del MMPI (Anexo V) para las siguientes escalas: hipocondría, histeria, depresión, psicastenia, paranoia, psicopatía, esquizofrenia, manía; (4) edad de inicio de consumo de sustancias, vía de administración, cuantificación referida por el sujeto del consumo de drogas de abuso (alcohol, tabaco, cannabis, heroína, cocaína, estimulantes, alucinógenos, inhalantes, según Anexo VI); (5) fecha de nacimiento, masa corporal, datos clínicos obtenidos de analíticas (bioquímica, hemograma, enfermedades infecciosas).



#### ***4.2.6. Toma de muestras y recogida de datos***

Las muestras de sangre fueron obtenidas antes de la dosis de metadona de la mañana, durante el horario de dispensación, para evitar que los niveles en el estado estacionario de R(-) y S(+)-metadona se vieran influidos por fenómenos de absorción y distribución. Siempre que fue posible, la extracción de sangre se realizó el mismo día que se había programado una analítica por motivo de seguimiento médico habitual. Coincidiendo con la extracción de sangre, cada paciente cumplimentó los cuestionarios indicados en la sección 4.2.5.

#### ***4.2.7. Escalas de medida del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes en tratamiento de metadona***

Para evaluar el efecto percibido por el paciente se seleccionaron dos escalas: escala objetiva del SAO (OOWS) y escala subjetiva del SAO (SOWS). Estas escalas fueron desarrolladas por Handelsman et ál. (1987), y la escala subjetiva fue modificada por Hiltunen et ál. (1995) con objeto de monitorizar, además de síntomas de abstinencia, efectos “positivos” de las drogas de abuso y metadona.

La escala OOWS (ANEXO IV) consta de 13 ítems (máxima puntuación 14 puntos) y se realizó mientras el paciente cumplimentaba la escala subjetiva, sin necesidad de mediar comunicación verbal entre el paciente y el evaluador. La escala SOWS (ANEXO III) consta de 29 ítems, de los que los 16 primeros sirven para determinar el SAO (máxima puntuación 64 puntos) y el resto para determinar efectos “positivos” de las drogas de abuso y metadona (máxima puntuación 52 puntos). Esta escala la cumplimentó el paciente.

#### **4.2.8. Versión abreviada del MMPI (Minimult)**

El cuestionario Minimult consta de 71 preguntas auto y heteroadministradas que el sujeto elige entre verdaderas o falsas. El resultado del cuestionario se obtiene mediante el programa informático denominado Minimult e incluye escalas de validez del resultado y la puntuación a las siguientes escalas psicopatológicas: hipocondría, histeria, psicastenia, psicopatía, esquizofrenia y manía. Se consideró presencia de patología para puntuaciones superiores a 70 puntos. A continuación se indica una breve descripción de los trastornos psicopatológicos. Hipocondría, trastorno caracterizado por una preocupación por las funciones corporales y la interpretación de sensaciones normales o anomalías menores como signos de problemas graves que requieren atención médica. Histeria, este trastorno puede manifestarse a través de la mayor parte de las enfermedades orgánicas conocidas. Las alteraciones pueden ser de tipo motor como los movimientos anormales y sensoriales de forma que el dolor puede afectar a cualquier parte del cuerpo. Depresión, estado mental de alteración del estado de ánimo que se caracteriza por sentimientos de tristeza, desesperanza y desaliento. Psicastenia, la obsesión es la presencia de un sentimiento, impulso o pensamiento que no puede ser eliminado de la conciencia mediante un esfuerzo lógico; para reducir su angustia, el sujeto se ve obligado a realizar rituales o actos estereotipados, y sus palabras o pensamientos están investidos con un poder irreal que los resguarda de los peligros. Paranoia, conducta caracterizada por delirios bien sistematizados por persecución, delirios de grandeza, o una combinación de los dos. La psicopatía o personalidad antisocial, es un trastorno que se inicia precozmente, siendo las principales características de estos sujetos: falta de remordimiento por su conducta antisocial, incapacidad para aprender de la experiencia, narcisismo, intereses que rara vez van más allá de la satisfacción inmediata, incapacidad para experimentar emociones profundas y facilidad para la adicción a drogas de abuso. Esquizofrenia, trastorno mental o grupo de trastornos caracterizados por alteraciones en la forma y el contenido del pensamiento, del estado de ánimo, del sentido del yo y de las relaciones con el mundo exterior. Manía, una de las fases de trastorno bipolar caracterizada por expansibilidad, exaltación, agitación, hiperexcitabilidad, hiperactividad y aumento en la velocidad del pensamiento y de las ideas (Seisdedos y Roig-Fusté, 1986).

**4.2.9. Corte transversal: concentración de los enantiómeros R y S de metadona, consumo de sustancias, trastornos psicopatológicos y medicación en el tratamiento de mantenimiento con metadona**

La información correspondiente a los 61 pacientes incluidos en el estudio del corte transversal, variables, toma de muestras y recogida de datos, se indican en las secciones 4.2.4., 4.2.5. y 4.2.6. en Materiales y métodos, respectivamente. El análisis estadístico correspondiente a esta sección se realizó con el programa SPSS v. 12.0.

*4.2.9.1. Descriptivo*

Se comprobó utilizando la prueba de la Z de Kolmogorov-Smirnov, si las variables siguieron una distribución normal. Las variables distribuidas normalmente se describieron utilizando la media, desviación estándar y número de casos, mientras que en el caso de variables con distribución asimétrica se utilizó la mediana, percentiles 25% y 75% y número de casos.

Las variables concentración de R- y S-metadona en suero, dosis de metadona y masa corporal se utilizaron para calcular la concentración de dichos analitos normalizada a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo.

*4.2.9.2. Relaciones lineales entre la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, la puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos y la dosis de metadona*

Se realizaron representaciones gráficas y regresiones lineales para conocer si un modelo lineal se ajustaba a las siguientes relaciones: concentración de R- y S-metadona en suero vs. dosis de metadona, concentración normalizada de R- y S-metadona vs. dosis de metadona, puntuación de las escalas SOWS y OOWS vs. dosis de metadona y la puntuación de las escalas SOWS y OOWS vs. concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero. El ajuste del modelo se describió mediante el valor del coeficiente de regresión lineal corregido ( $R^2$ ), la significación estadística del modelo lineal (p) y una representación gráfica de los residuos tipificados del modelo lineal frente a la variable dependiente. En el caso de la relación de la concentración

normalizada de los enantiómeros R y S de metadona en suero y la dosis no se realizó ninguna representación gráfica.

*4.2.9.3. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes consumidores y no consumidores de tabaco, etanol, heroína y cocaína*

Se realizó la prueba de la U de Mann-Whitney para contrastar las siguientes variables asimétricas: dosis, concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de R- y S-metadona y puntuación de las escalas del SAO, agrupando los pacientes en consumidores y no consumidores de drogas de abuso (tabaco, alcohol, heroína y cocaína). Cuando se analizó si el tabaco influyó en las variables mencionadas anteriormente, en una primera aproximación se incluyeron todos los casos y, en un segundo análisis estadístico se incluyeron únicamente aquellos pacientes que no recibieron medicación conocida por su efecto inductor o inhibidor del sistema CYP. En el caso del etanol, sólo se tuvieron en cuenta aquellos pacientes que fueron medicados con fármacos que no inducían o inhibían el sistema CYP. Se clasificaron los casos como bebedores diarios y pacientes no consumidores de etanol. Con el fin de ampliar la población disponible para el análisis, en un primer grupo se incluyó a los bebedores de etanol diarios y de fin de semana y en un segundo grupo a los consumidores ocasionales y no consumidores de etanol. Respecto al consumo de heroína y cocaína, se tuvieron en cuenta solamente aquellos pacientes que no recibieron fármacos que alteraran el metabolismo de la metadona. Se analizó la influencia de la heroína y cocaína por separado pero utilizando la misma agrupación. En un primer grupo se incluyeron los pacientes que consumieron a diario o en el fin de semana y en el segundo aquellos que consumieron ocasionalmente o no consumieron.

Se realizó un análisis adicional para comprobar mediante la prueba de la  $\chi^2$  si se podía asociar una concentración normalizada respecto a dosis de metadona y masa corporal de R-metadona en suero a una disminución en el consumo de heroína. Se agrupó a los pacientes como consumidores de heroína y no consumidores y se establecieron 3 umbrales de concentración normalizada de R-metadona 50 ng / mL, 75 ng / mL y 100 ng / mL. Se tuvieron en cuenta solamente aquellos pacientes que no recibieron fármacos

que alteraran el metabolismo de la metadona. Adicionalmente, para conocer si fumar tabaco estaba asociado al consumo de cocaína o heroína, se realizó igualmente la prueba de la  $\chi^2$ .

*4.2.9.4. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos valorados por la versión abreviada del MMPI*

Para estudiar la posible influencia de los trastornos psicopatológicos sobre las variables concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis y signos y síntomas del SAO se realizó la prueba de la U de Mann-Whitney. Para ello se clasificó a los pacientes que presentaron algún tipo de trastorno según la versión abreviada del MMPI en un grupo y a los que no en otro. Las escalas estudiadas fueron: hipocondría, depresión, histeria, psicastenia, paranoia, psicopatía, esquizofrenia y manía.

*4.2.9.5. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes tratados con medicación inductora, sin efecto e inhibidora del sistema CYP*

La población se clasificó en los siguientes tres grupos: comedición inductora del sistema CYP, sin efecto e inhibidora. Para ello se creó una nueva variable según la cual los siguientes fármacos fueron codificados como inductores (CYP inducido): rifampicina (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4), ritonavir y lopinavir (CYP1A2, CYP3A4), nevirapina y efavirenz (CYP2B6, CYP3A4) y omeprazol (CYP1A2). Por otro lado, los siguientes compuestos se codificaron como inhibidores (CYP inhibido): nelfinavir (CYP3A4), fluoxetina y celecoxib (CYP2D6). Debe señalarse que ritonavir se consideró inductor cuando hubo otro inductor del CYP3A4 presente. El efavirenz se codificó como inductor a pesar de inhibir el CYP2C19.

Se realizó la prueba de la U de Mann-Whitney para contrastar las siguientes variables: dosis de metadona, concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y puntuación de las escalas del

SAO, incluyendo los pacientes que recibieron fármacos susceptibles de inducir el sistema CYP en un grupo y los que no los recibieron en otro.

Se estudió la estereoselectividad de la metadona en cada uno de los tres grupos anteriormente descritos realizando la prueba del ANOVA de un factor sobre la razón de la concentración de R- y S-metadona en suero. Las comparaciones múltiples “post hoc” se realizaron con el contraste Tukey-b.

#### ***4.2.10. Seguimiento de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona: Determinación de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero***

Los pacientes incluidos en el estudio de seguimiento, variables y toma de muestras y recogida de datos, se indican en las secciones 4.2.4., 4.2.5. y 4.2.6. en Materiales y métodos, respectivamente. Por un lado se siguió a pacientes estables en TMM y, por otro, a pacientes en TMM que recibieron una medicación susceptible de inducir o inhibir el sistema CYP, en quimioprofilaxis con isoniacida o que eran consumidores habituales de heroína y cocaína.

En el caso de los pacientes estables en TMM, estableció un grupo control de 12 pacientes a los que no se les administró ningún fármaco que fuera susceptible de alterar el sistema CYP y se estudio la evolución temporal de la concentración de R- y S-metadona en TMM.

Se realizó la prueba de la t-student para muestras relacionadas para determinar si la concentración de R-metadona en suero de la muestra inicial de los 12 pacientes estables en TMM difirió significativamente de la final.

En otro grupo de pacientes se estudió la evolución de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero a lo largo del periodo de seguimiento en los siguientes casos: (1) Dos pacientes en los que se administró tratamiento antirretroviral que incluyó nevirapina y ritonavir; (2) un paciente en tratamiento antirretroviral (efavirenz y nevirapina) y antituberculoso (rifampicina); (3) un paciente que sufrió modificación de la terapia antirretroviral (efavirenz sustituye a ritonavir); (4) un paciente en quimioprofilaxis con isoniacida y (5) dos pacientes de consumidores habituales de heroína y cocaína.

### 4.3. Resultados

#### 4.3.1. Evolución de la dosis de metadona tras la introducción de isoniacida o rifampicina

Se encontraron diferencias significativas cuando se comparó la dosis media antes del tratamiento con tuberculostáticos y la dosis media durante el tratamiento. La dosis se incrementó durante el tratamiento y permaneció aumentada en relación a la dosis inicial durante los meses posteriores al tratamiento (Tabla 4.6).

**Tabla 4.6. Comparación de dosis medias de metadona en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona, con infección o enfermedad tuberculosa antes, durante y después del tratamiento con fármacos antituberculosos.**

<b>Tuberculostáticos n= 44</b>		<b>Diciembre 1995-diciembre 1998</b>		
<b>Par</b>	<b>n</b>	<b>Dosis (mg/día) ± SD</b>	<b>t*</b>	<b>p</b>
Antes vs. Durante TOD	21	41 ± 12 vs. 62 ± 19	- 5.3	< 0.001
Durante vs. Después TOD	14	63 ± 26 vs. 58 ± 25	0.8	ns**
Antes vs. Después TOD	11	43 ± 14 vs. 56 ± 27	- 1.5	ns
<b>Quimioprofilaxis n = 25</b>		<b>Febrero 1996 – diciembre 1998</b>		
<b>Par</b>	<b>n</b>	<b>Dosis (mg/día) ± SD</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Antes vs. Durante TOD	15	45 ± 15 vs. 52 ± 22	- 1.8	ns
Durante vs. Después TOD	4	57 ± 11 vs. 64 ± 17	- 1.3	ns
Antes vs. Después TOD	2	52 ± 6 vs. 73 ± 5	- 57	ns

\* t student para muestras relacionadas.

\*\* Estadísticamente no significativo.

TOD: Tratamiento observado directamente.

Puesto que el estudio se realizó con muestras relacionadas, los pacientes de los pares de grupos comparados (antes y durante, durante y después y antes y después) fueron los mismos para cada par, y correspondió al número de pacientes de los que se dispuso la media de ambos periodos comparados. Por ello, el número de pacientes utilizados en cada comparación es distinto. Dentro del tratamiento con quimioprofilaxis se dispuso de pocos datos de pacientes durante el periodo de después del tratamiento, puesto que coincidió con el final del estudio de seguimiento.

Cuando se compararon las dosis medias en pacientes con enfermedad tuberculosa y con infección no se observaron diferencias significativas, ambos grupos evolucionaron incrementando la dosis de metadona (Tabla 4.7.).





**Tabla 4.7. Comparación de las dosis medias de metadona en pacientes que presentan infección tuberculosa con pacientes que manifiestan enfermedad tuberculosa antes, durante y después del tratamiento con fármacos antituberculosos**

Par	Pacientes con infección			Pacientes con enfermedad			t*	p
	n	Media	DE	n	Media	DE		
Antes	16	44	14	21	41	12	-0,75	ns**
Durante	21	52	21	32	62	22	1.57	ns
Después	4	64	17	14	58	25	-0,39	ns

\* t student para muestras independientes.

\*\* Estadísticamente no significativo.

Teniendo se cuenta la limitación que supone el número de pacientes en el grupo clasificado como después del TOD, la dosis aumentó significativamente como consecuencia de la administración del TOD en pacientes con enfermedad tuberculosa por una inducción del metabolismo de la metadona mediada por la rifampicina.

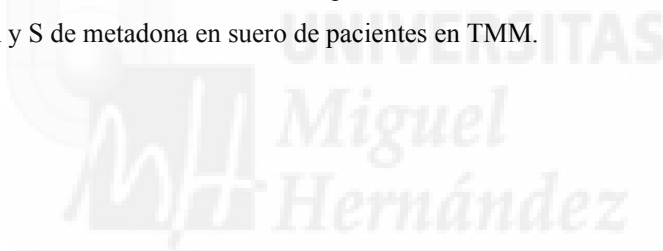
A raíz de este estudio nos preguntamos si el disponer de una técnica analítica para la determinación de R-metadona podría facilitar la detección de interacciones entre la metadona y otros fármacos.

#### **4.3.2. Validación del método desarrollado mediante electroforesis capilar de alta resolución**

A continuación se describe la puesta a punto del método de medida de R-metadona, S-metadona, R-EDDP y S-EDDP en suero de pacientes en TMM mediante HPCE.

##### *4.3.2.1. Linealidad, exactitud, precisión, rendimiento, límite de identificación y cuantificación*

La precisión, linealidad y rendimiento permitieron la separación y cuantificación de R-metadona, S-metadona, R-EDDP y S-EDDP (Tabla 4.8.). El límite de identificación fue igual a 2 ng / mL para R- y S-metadona y el de cuantificación fue igual a 4 ng / mL para ambos enantiómeros R y S de metadona. Los límites de cuantificación de R- y S-metadona fueron suficientemente sensibles para cuantificar la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes en TMM.



**Tabla 4.8. Validación del método desarrollado mediante electroforesis capilar de alta resolución: Precisión, linealidad y rendimiento de R-metadona, S-metadona, R-EDDP y S-EDDP**

	Concentración calculada			Linealidad del calibrado: Patrones 25-500ng / mL	Rendimiento	
	(ng / mL)				(%)	
	Media ± DE					
	Mismo día	Días diferentes				
	50	500	500	50	500	
SM	52,9±0,2	510±25	498 ± 42	r=0,995 y=110,74x-875,17	94	99
RM	50,8±0,2	509±24	500 ± 46	r=0,997 y=103,25x-633,45	92	94
SE	52±1	517±32	48,2 ± 5,1	r=0,988 y=120,94x-1680	79	84
RE	52±1	514±29	47,4 ± 5,2	r=0,992 y=105,79x-1431	78	76

#### 4.3.2.2. Optimización de pH y concentración de $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas

El pH del tampón de la separación fue un factor significativo en la determinación enantioselectiva de metadona y EDDP. R-Metadona y S-EDDP comigraron a pH 3, aunque se resolvieron convenientemente S-metadona y R-EDDP. La resolución de R-metadona y S-EDDP aumentó progresivamente conforme el pH se incremento, alcanzando una resolución de 4,9 a pH 5. El aumento de la resolución no se consiguió a costa de un aumento en el tiempo total de la separación sino que se redujo, ya que el flujo electroosmótico (FEO) aumentó con el pH (Tabla 4.9), y por lo tanto, la separación enantioselectiva de R-metadona, S-metadona, R-EDDP y S-EDDP se hizo efectiva en 4 minutos.

**Tabla 4.9. Efecto del pH sobre el tiempo de migración y resolución de S-metadona vs. R-metadona, R-metadona vs. S-EDDP y S-EDDP vs. R-EDDP**

pH	Tiempo de migración (min)				Resolución		
	SM	RM	SE	RE	S/RM	RM/SE	S/RE
3,0	6,21±0,04	6,70±0,05	6,90±0,05	7,89±0,08	4,7±0,2	1,7±0,1	8,1±0,8
3,5	5,64±0,04	6,07±0,05	6,29±0,05	6,77±0,05	4,7±0,4	2,2±0,1	4,6±0,2
4,0	4,92±0,06	5,31±0,07	5,64±0,09	6,19±0,11	4,7±0,4	3,0±0,6	4,2±0,6
4,5	3,78±0,02	4,10±0,03	4,49±0,04	5,03±0,05	4,6±0,5	4,1±0,3	4,6±0,3
5,0	2,86±0,04	3,09±0,04	3,43±0,04	3,80±0,05	4,6±0,4	4,9±0,8	4,0±0,4

S, enantiómero S; R, enantiómero R; M, metadona; E, EDDP.

El tiempo de migración del marcador neutro (acetona al 10%) correspondió con el FEO que tomó los siguientes valores: 4,87 (0,05) min [media (DS)] a pH 5,0; 9,6 (0,6) min a pH 4,5 y mayor de 15 min a valores de pH por debajo de 4,5.

La movilidad efectiva de R-metadona se muestra en la Tabla 4.10. La temperatura del tampón de la separación afectó significativamente a la movilidad del FEO y los tiempos de migración. Por esa razón, las muestras se analizaron una vez que la temperatura del muestreador se había estabilizado.

**Tabla 4.10. Influencia del pH en la movilidad efectiva de S-metadona, R-metadona, S-EDDP y R-EDDP**

pH	Movilidad efectiva(cm <sup>2</sup> /KV·s)			
	SM	RM	SE	RE
4,5	0,164	0,147	0,124	0,099
5,0	0,140	0,124	0,091	0,061

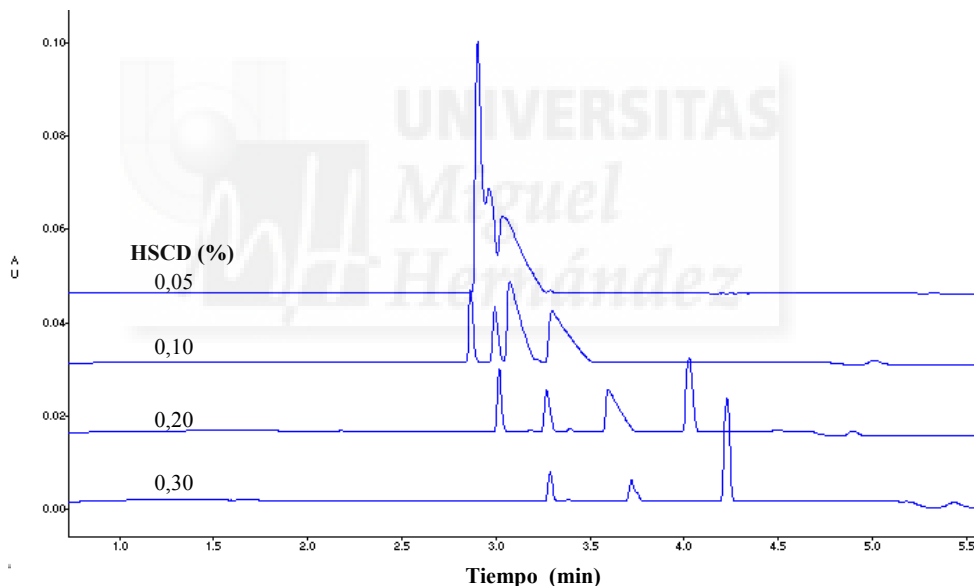
S, enantiómero S; R, enantiómero R; M, metadona; E, EDDP.

La movilidad efectiva se obtuvo mediante la siguiente expresión:

$$\mu_{ef} = \frac{\frac{L_{ef}}{t_{mig}} - \frac{L_{ef}}{t_{FEO}}}{U}$$

Donde  $L_{ef}$  (cm) es la longitud efectiva del capilar,  $t_{mig}$  (s) es el tiempo de migración del analito,  $t_{FEO}$  (s) es el tiempo de migración del flujo electroosmótico,  $U$  es el gradiente de potencial (KV) y  $L_{tot}$  (cm) es la longitud total del capilar.

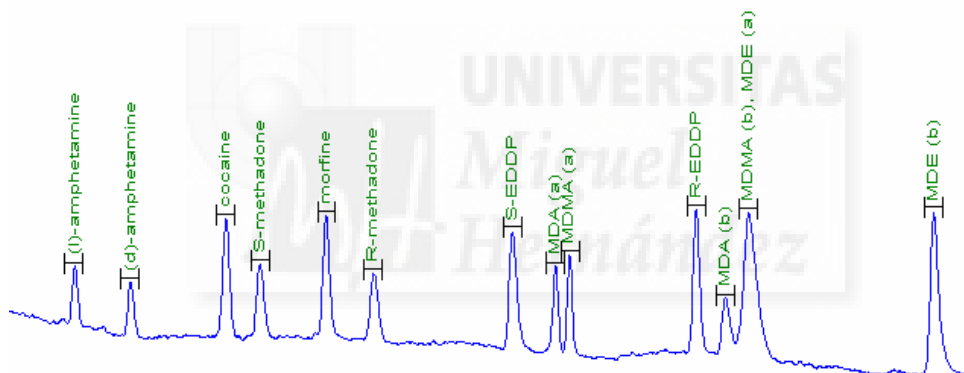
Respecto al selector quiral, en la Figura 4.1. se muestra como influyó la concentración de  $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas en la resolución. En general, cuanto mayor fue la concentración, el tiempo de migración aumentó ligeramente. La resolución fue tal que permitió la separación de los analitos de interés para concentraciones comprendidas entre 0.1 y 0.25%. Cuando se ensayaron concentraciones superiores a 0.25% no se consiguió una separación adecuada (Figura 4.1.).



**Figura 4.1. Influencia de la concentración de  $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas en la resolución de R-metadona, S-metadona, R-EDDP y S-EDDP.** Condiciones experimentales: gradiente de potencial, 17.5 KV; temperatura, 20 °C, Tampón de la separación fosfato 100 mM a pH 5; se indica la concentración de  $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas en la línea base de cada electroforegrama. El orden de aparición en el electroforegrama es R-metadona, S-metadona, R-EDDP y S-EDDP. La concentración 0,30% no permite la resolución de R-EDDP y S-EDDP.

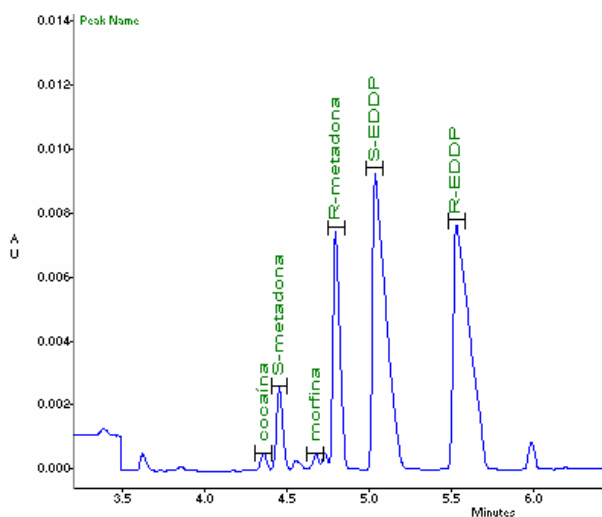
## 4.3.2.3. Interferencias

Acerca de las interferencias, R-metadona, S-metadona, R-EDDP y S-EDDP no comigraron con ninguno de los compuestos añadidos en la muestra de suero (Figura 4.2.). Los enantiómeros de MDA, MDE, MDMA y anfetamina se resolvieron satisfactoriamente mediante el método descrito. Sin embargo, el segundo enantiómero de MDMA comigró con el primer enantiómero de MDE. No se pudo determinar la identidad de cada enantiómero de MDA, MDMA y MDE ya que no se dispuso de cada enantiómero puro, sino de la mezcla racémica.



**Figura 4.2. Electroforegrama de una muestra de suero a la que se le añadió (d,l)-anfetamina, cocaína, S-metadona, morfina, R-metadona, S-EDDP, R-EDDP, (±)-MDA, (±)-MDMA y (±)-MDE.** Condiciones experimentales: gradiente de potencial, 17.5 KV; temperatura, 20 °C, Tampón de la separación fosfato 100 mM β-ciclodextrinas altamente sulfatadas 0,2% a pH 5. Ver sección 4.2.2.3. Condiciones experimentales en 4.2. Materiales y métodos.

El método analítico descrito se aplicó en muestras de pacientes, a continuación se muestra la determinación enantioselectiva de los enantiómeros R y S de metadona y los de su metabolito principal (Figura 4.3.).



**Figura 4.3.** Electroforegrama de una muestra de orina de paciente en TMM con graves signos y síntomas de abstinencia tras la introducción de un tratamiento con nevirapina y que informó de haber consumido heroína y cocaína antes de entrar a consulta.

Tampón de la separación fosfato 100 mM  $\beta$ -ciclodextrinas altamente sulfatadas 0,2% a pH 5. Ver sección 4.2.2.3. Condiciones experimentales en 4.2. Materiales y métodos.

#### 4.3.3. Validación del método desarrollado mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas

Se puso a punto un método mediante HPLC-MS para la determinación de R- y S-metadona y EDDP en plasma de pacientes en TMM.

##### 4.3.3.1. Linealidad, exactitud, precisión, límite de identificación y cuantificación

La linealidad, exactitud y precisión del método de medida permitió la cuantificación de R- y S-metadona y EDDP en plasma de pacientes en TMM. En la Tabla 4.11. se muestran los resultados correspondientes a la validación del método. El límite de identificación fue igual a 0,5 ng / mL para R- y S-metadona y el de cuantificación fue igual a 1 ng / mL para ambos enantiómeros R y S de metadona. Los límites de cuantificación de R- y S-metadona fueron suficientemente sensibles para cuantificar la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes en TMM.

**Tabla 4.11. Validación del método desarrollado mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masa: Precisión, exactitud, linealidad de la curva de calibrado y rendimiento de extracción de R-metadona, S-metadona y EDDP**

	Concentración calculada				Linealidad de la recta de calibrado
	Media ± DE				
	Mismo día		Días diferentes		
	25	100	25	100	
RM	24,3±1,2	101,4±4,6	22,7±1,6	104,3±7,6	R=0,9994 y=0,21x-0,19
SM	24,7±0,7	101,6±2,1	23,1±2,4	104,1±3,8	R=0,9996 y=0,18x-0,11
E*	23,1±0,7	51,4±1,7	21,9±1,2	53,0±1,6	R=0,991 y=0,17x-0,65

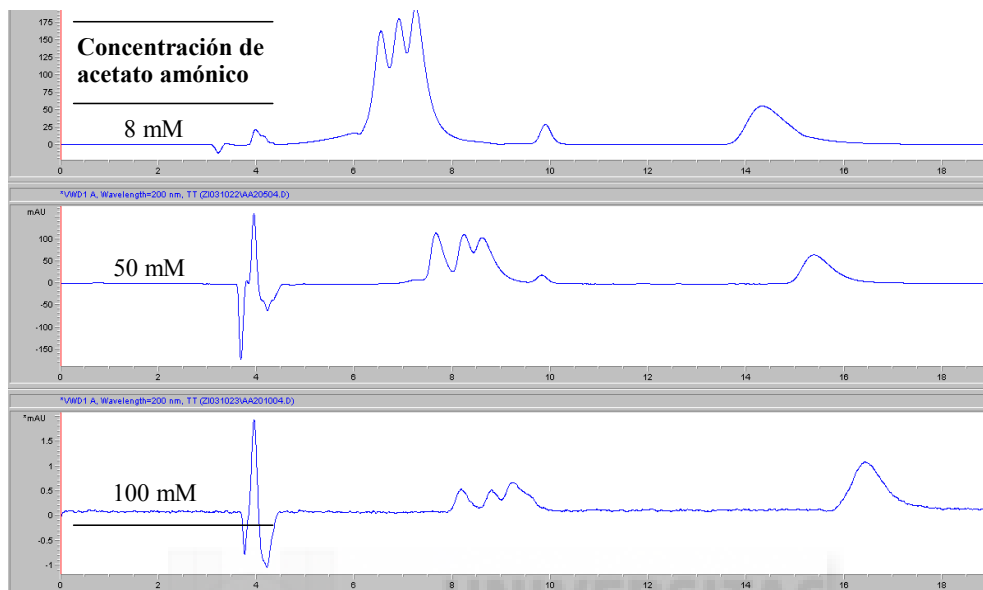
MC, muestra control; Zip, ziprasidona; S, S enantiómero; R, R enantiómero; M, metadona; E, EDDP. \* La concentración de la segunda muestra control de EDDP fue 50 ng / mL.

#### 4.3.3.2. Condiciones cromatográficas

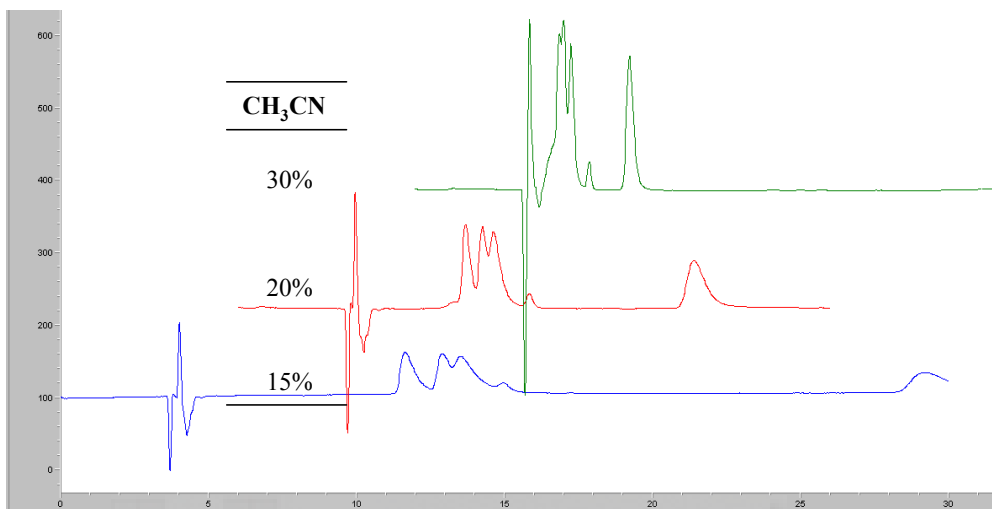
Las condiciones cromatográficas iniciales fueron las descritas por Pham-Huy et ál. (1997) que consistieron en acetonitrilo (19%), trietilamina (TEA) al 1% ajustando el pH a 4,5 con ácido acético (8%) y agua (73%). En esas condiciones cromatográficas no se pudieron resolver EDDP y el enantiómero de S-metadona. De forma similar, Rudaz y Veuthey (1999) y Foster et ál. (2000a) no consiguieron resolver los tres analitos. Mediante una extracción con HCl 5 mM, fase inyectada en el cromatógrafo, eliminaron interferencia por la presencia de EDDP.



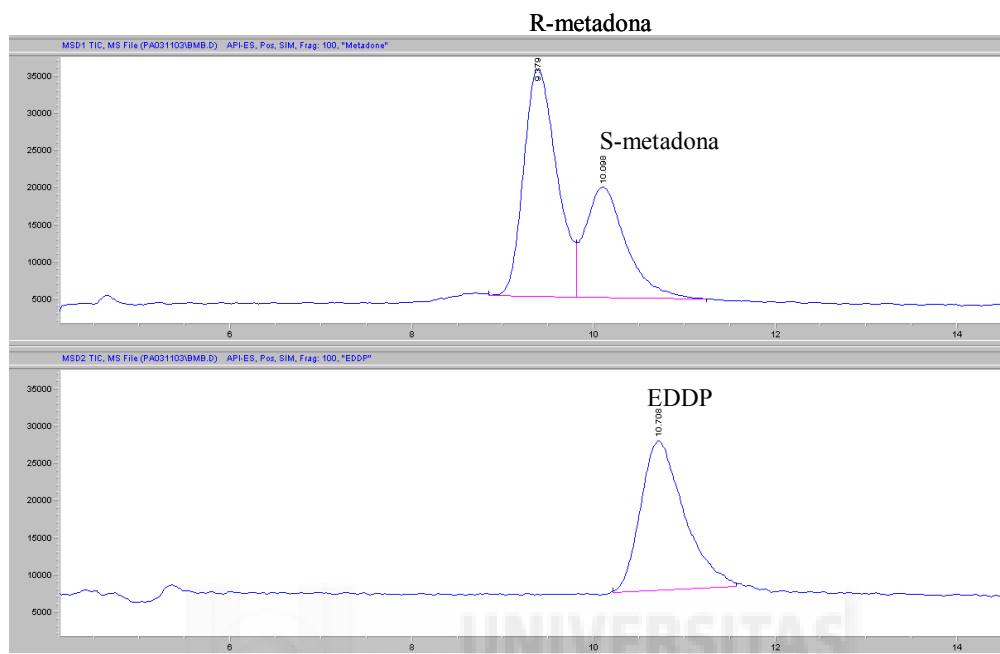
Con el fin de mejorar las condiciones cromatográficas de nuestro método, se ensayaron diferentes fases móviles en las que se modificó la proporción de TEA. Conforme aumentó la proporción de TEA desde 0,01% hasta 5% la resolución de R-metadona frente a S-metadona aumentó, aunque de una forma no significativa. Cuando se modificó el pH se observó que a mayor pH mayor tiempo de retención, mientras que cuando se modificó la temperatura a menor temperatura mayor tiempo de retención, en cualquier caso la resolución no mejoró significativamente. Se encontraron mejores resultados cuando se utilizó acetato amónico y acetonitrilo en comparación con los resultados en los que la fase móvil contenía TEA. Se ensayaron diferentes concentraciones de acetato amónico (rango 8 – 100 mM, Figura 4.4.) y proporciones de acetonitrilo (10 – 50%, Figura 4.5.). La resolución de los tres analitos aumentó conforme se incrementó la concentración de acetato amónico, de forma que se consiguió la resolución de los tres analitos. Se seleccionó la concentración 50 mM de acetato amónico y proporción de acetonitrilo 20% para no comprometer la sensibilidad del método, ya que a mayor concentración de acetato amónico menor sensibilidad. La resolución de R- y S-metadona en las condiciones cromatográficas finales fue 1,3. El método permitió identificar y cuantificar la concentración de R- y S-metadona y EDDP en suero de pacientes en TMM (Figura 4.6.). Respecto a la selección de la energía de fragmentación, se obtuvo la mayor abundancia del ión seleccionado utilizando 150 V en el fragmentador (Figura 4.7.).



**Figura 4.4. Condiciones cromatográficas: Selección de la concentración de acetato amónico:** columna, Cyclobond I<sup>TM</sup> 2000; fase móvil, acetonitrilo (20%) y tampón acetato amónico a pH 4,0; flujo, 0,7 mL / min. El orden de aparición es: R-metadona, S-metadona y EDDP, el cuarto pico con tiempo de retención entre los 14 y 16 minutos es ziprasidona. La concentración de los analitos fue 10 µg / mL. El detector de longitud de onda variable se ajustó a 200 nm.

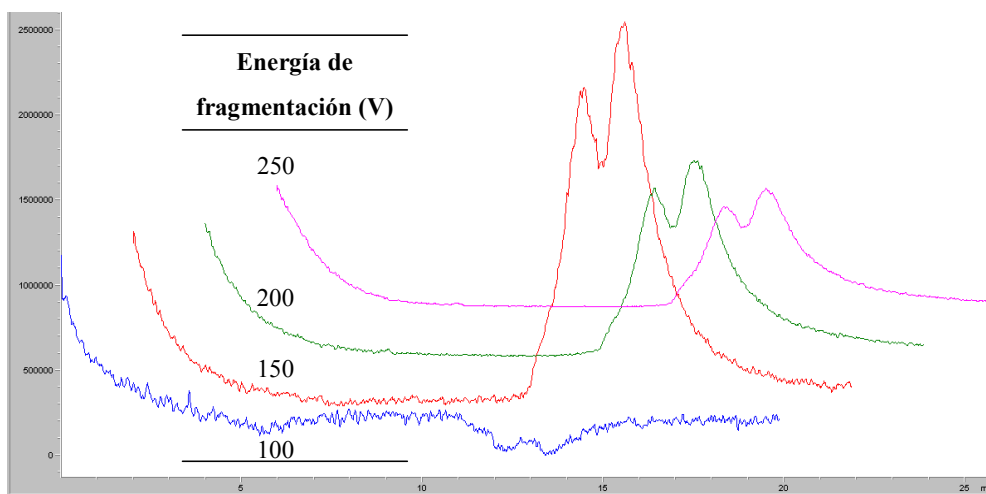


**Figura 4.5. Condiciones cromatográficas: Selección de la proporción de acetonitrilo:** columna, Cyclobond I<sup>TM</sup> 2000; fase móvil, y tampón acetato amónico 50 mM a pH 4,0; flujo, 0,7 mL / min. El orden de aparición es: R-metadona, S-metadona y EDDP, el cuarto pico con tiempo de retención entre los 20 y 30 minutos es ziprasidona. La concentración de los analitos fue 10 µg / mL. El detector de longitud de onda variable se ajustó a 200 nm.



**Figura 4.6. Cromatograma de una muestra de suero de paciente en TMM.** Condiciones cromatográficas: columna, Cyclobond I<sup>TM</sup> 2000; fase móvil, acetonitrilo (20%) y tampón acetato amónico 50 mM a pH 4,0; flujo, 0,7 mL / min.

Se selecciono la energía de fragmentación que dio lugar a la mayor abundancia, es decir 150 V para metadone (310 m/z) y 100 V para EDDP (278 m/z).



**Figura 4.7. Espectrometría de masas: Selección de la energía de ionización para la formación del ión 310  $m/z$  correspondiente a metadona:** columna, Cyclobond I<sup>TM</sup> 2000; fase móvil, acetonitrilo (20%) y tampón acetato amónico 50 mM a pH 4,0; flujo, 0,7 mL / min.

Miguel  
Hernández

**4.3.4. Corte transversal: concentración de los enantiómeros R y S de metadona, consumo de sustancias, trastornos psicopatológicos y comedicación en el tratamiento de mantenimiento con metadona**

A continuación se muestran los resultados obtenidos en muestras de suero de 61 pacientes en los que se determinó la concentración de los enantiómeros R y S de metadona y para los que, además, se registró la puntuación de las escalas subjetiva (SOWS) y objetiva (OOWS) del SAO, medición de consumo y trastornos psicopatológicos.

**4.3.4.1. Descriptivo**

Como se muestra en la Tabla 4.12., la edad de inicio de consumo fue diferente para las distintas sustancias, situándose en el rango de los 14 hasta los 24 años. Los inhalantes se comenzaron a utilizar a una edad media de 14 años (n = 4), el cannabis a los 15 años (n = 43), el alcohol a los 16 años (cualquier dosis n = 40, grandes cantidades n = 16), anfetaminas (n = 26) y alucinógenos (n = 16) a los 17 años, heroína (n = 55) y cocaína (n = 42) a los 21 años. El alcohol, una droga habitual y de fácil acceso en nuestra sociedad, se utilizó después que los inhalantes y el cannabis.

**Tabla 4.12. Relación de sustancias consumidas y edad de inicio en el consumo en los pacientes en TMM incluidos en el estudio**

Sustancia	Edad (años)						p
	n	Media	DE	Mín	Máx	Z K-S	
Alcohol – cualquier dosis	40	16	6	2	42	1,3	0,07
Alcohol - grandes cantidades	16	16	4	8	24	0,5	0,98
Heroína	55	21	6	8	40	1,2	0,14
Otros opiáceos	4	24	8	16	33	0,5	0,94
Tranquilizantes	25	21	6	11	30	0,8	0,50
Cocaína	42	21	7	8	40	1,1	0,17
Anfetaminas	26	17	3	13	24	1,1	0,16
Cannabis	43	15	4	3	30	1,3	0,08
Alucinógenos	16	17	3	13	26	1,0	0,31
Inhalantes	6	14	1	12	15	0,5	0,96
Metadona	39	30	7	19	50	0,8	0,60

Respecto al consumo de heroína, la vía de administración endovenosa se informó en el 35% (n = 15) de los casos.

n: Número de casos, DE: Desviación estándar, Mín: Mínimo, Máx: Máximo, Z K-S: Prueba de la Z de Kolmogorov-Smirnov, p: Significación de la Z K-S

En el mes previo a la toma de la muestra, la siguiente proporción de pacientes que no consumió las siguientes drogas fue: alcohol 32% (n = 17), cannabis 41% (n = 22), tabaco 11% (n = 6), tranquilizantes 59% (n = 31), heroína 69% (n = 35), anfetaminas 96% (n = 49), cocaína 59% (n = 31) y por último alucinógenos e inhalantes 100%. Como se muestra en la Tabla 4.13., el alcohol, cannabis y tabaco se consumieron diariamente con una mediana en el tiempo desde el último consumo de 0 a 1 días. Sin embargo, la distribución de la variable tiempo desde el último consumo de etanol fue ligeramente más asimétrica que las anteriores, ya que el percentil 25% fue 0 días, la mediana 1 día y el percentil 75% se situó en 4 días que se asoció a consumo de fin de semana. La amplitud de la variable tiempo desde el último consumo de heroína y

cocaína fue mayor que en el caso del tabaco y etanol, pasando desde el consumo diario (percentil 25% heroína = 0 días, cocaína = 2 días), consumo de fin de semana (mediana heroína = 4 días, cocaína = 7 días), hasta el consumo esporádico (percentil 75% heroína = 28 días, cocaína 30 días).

**Tabla 4.13. Tiempo desde el último consumo de la relación de sustancias consumidas por los pacientes en TMM incluidos en el estudio**

Sustancia	n	Tiempo desde el último consumo (días)			Z K-S	p
		Mediana	Percentil (%)			
			25	75		
Tabaco	49	0	0	0	3,8	<0,001
Alcohol	37	1	0	4	2,2	<0,001
Heroína	16	4	0	28	1,1	0,16 <sup>a</sup>
Tranquilizantes	22	0	0	0	2,5	<0,001
Cocaína	23	7	2	30	1,2	0,08 <sup>a</sup>
Anfetaminas	2	15				
Cannabis	32	0	0	0	2,3	<0,001

n: Número de casos, Z K-S: Prueba de la Z de Kolmogorov-Smirnov, p: Significación de la Z K-S, <sup>a</sup> Asimetría > 1,0.

Respecto a la cantidad de sustancia consumida (Tabla 4.14.) los valores de la mediana de consumo fueron 20 cigarrillos / día, dos UBE / día de etanol, dos porros / día y la heroína y cocaína se consumieron en una o dos dosis / día. Una unidad de bebida estándar (UBE) equivale a 10 g de etanol. Aunque con el fin de estandarizar la medición de consumo de etanol, un vaso de vino o caña de cerveza cuentan como 1 UBE y un combinado de bebida destilada cuenta como 2 UBE.



**Tabla 4.14. Cantidad consumida de cada sustancia por los pacientes en TMM incluidos en el estudio**

Sustancia	Cantidad consumida					
	n	Mediana	Percentil (%)		Z K-S	p
			25	75		
Tabaco (cigarrillos/día)	49	20	20	20	2,4	<0,001
Alcohol (UBE/día)	36	2	2	4	1,7	0,007
Heroína (dosis/día)	16	1	1	1	1,6	0,012
Tranquilizantes (comprimidos/día)	22	1	1	3	1,6	0,014
Cocaína (dosis/día)	23	1	1	2	1,5	0,02
Anfetaminas (comprimidos/día)	2	1	–	–	–	–
Cannabis (porros/día)	32	2	1	5	1,2	0,1 <sup>a</sup>

n: Número de casos, Z K-S: Prueba de la Z de Kolmogorov-Smirnov, p: Significación de la Z K-S, UBE: Unidad de bebida estándar, <sup>a</sup> Asimetría > 1,0

#### **Prevalencia de enfermedades infecciosas en los pacientes en TMM incluidos en el estudio**

Acerca de la prevalencia de las enfermedades infecciosas, el 25% (n = 15) presentó infección por el VIH y un 62% (n = 32) por el VHC. En un caso se detectó hepatitis B activa. El anticuerpo de superficie del VHB se encontró en un 55% (n = 23) y el de core en un 45% (n = 18).

#### **Trastornos psicopatológicos en los pacientes en TMM incluidos en el estudio**

Los resultados del cuestionario Minimult (versión abreviada del MMPI) mostraron patología en las siguientes escalas hipocondría 25%, depresión 15%, histeria 5%, psicastenia 11%, paranoia 8%, psicopatía 5%, esquizofrenia 29% y manía 0%.

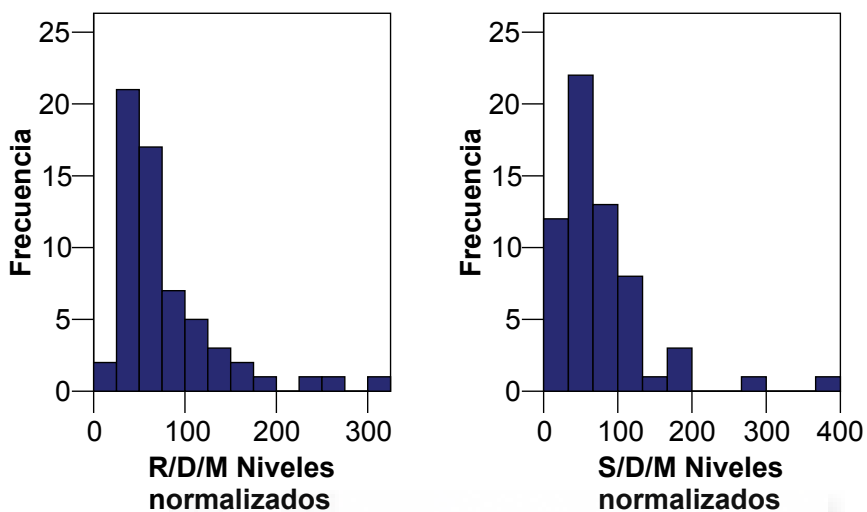
**Concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero, concentración normalizada respecto a dosis de metadona y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona, masa corporal y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos.**

Las distribuciones de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero, EDDP, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, razón de las concentraciones de EDDP y metadona, dosis y puntuación de la escala OOWS fueron asimétricas, presentando el enantiómero R una mediana para la concentración (percentil 25%, 75%) igual a 63 (42, 102) ng / mL y 62 (39, 105) ng / mL el enantiómero S. Asimismo, cuando se normalizó la concentración de R- y S-metadona a una dosis por enantiómero de 35 mg / día y una masa corporal de 70 Kg (Tabla 4.15.), se alcanzó una concentración de R-metadona de 58 (40, 97) ng / mL y el S de 62 (39, 93) ng / mL. La mediana de la dosis fue 70 (41, 99) mg y la puntuación de la escala OOWS fue 0 (0,2). La distribución de la concentración normalizada a una dosis de metadona de 35 mg / día por enantiómero y una masa corporal de 70 kg por individuo de los 61 pacientes en TMM se muestra en la Figura 4.8.

**Tabla 4.15. Variables distribuidas asimétricamente: concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero, su metabolito principal, dosis de metadona y puntuación de la escala objetiva de abstinencia a opiáceos.**

Parámetro	Variables distribuidas asimétricamente					
	n	Mediana	Percentil (%)		Z K-S	p
			25	75		
R-metadona (ng / mL)	61	63	42	102	1,55	0,02
S-metadona (ng / mL)	61	62	39	105	1,40	0,04
EDDP (ng / mL)	61	12	1	25	2,3	<0,001
R-metadona normalizada <sup>a</sup> (ng / mL)	61	58	40	97	1,50	0,02
S-metadona normalizada <sup>a</sup> (ng / mL)	61	62	39	93	1,48	0,03
EDDP/Metadona	61	0,07	0,01	0,18	1,86	0,002
Dosis (mg/día)	61	70	41	99	1,55	0,02
OOWS	60	0	0	2	2,05	<0,001

n: Número de casos, Z K-S: Prueba de la Z de Kolmogorov-Smirnov, p: Significación de la Z K-S, <sup>a</sup>: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa de 70 Kg por individuo.



**Figura 4.8. Distribución de la concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona en suero en la población estudiada.**

Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo.

Las variables con distribución normal fueron: razón de la concentración de R-metadona y S-metadona (R/S-metadona), masa corporal y puntuación de las escalas SOWS y sobredosificación (Tabla 4.16.). La razón R/S-metadona se situó alrededor de la unidad aunque presentó una amplia variabilidad interindividual con un rango de valores comprendido entre 0,56 y 2,62. La masa corporal media fue igual a 66 Kg. La puntuación media de las escalas SOWS y sobredosificación fue 10 puntos y 17 puntos, respectivamente.

**Tabla 4.16. Variables distribuidas simétricamente: razón de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero, masa corporal y puntuación de las escalas subjetiva de abstinencia a opiáceos y sobre dosificación**

Parámetro	Variables distribuidas simétricamente						
	n	Media	DE	Mín	Máx	Z K-S	p
R/S-metadona	61	1,1	0,4	0,56	2,62	1,15	0,15
Masa (Kg)	61	66	11	43	112	1,05	0,2
SOWS	59	10	9	2	18	1,14	0,15
Sobredosificación	59	17	7	0	29	0,75	0,62

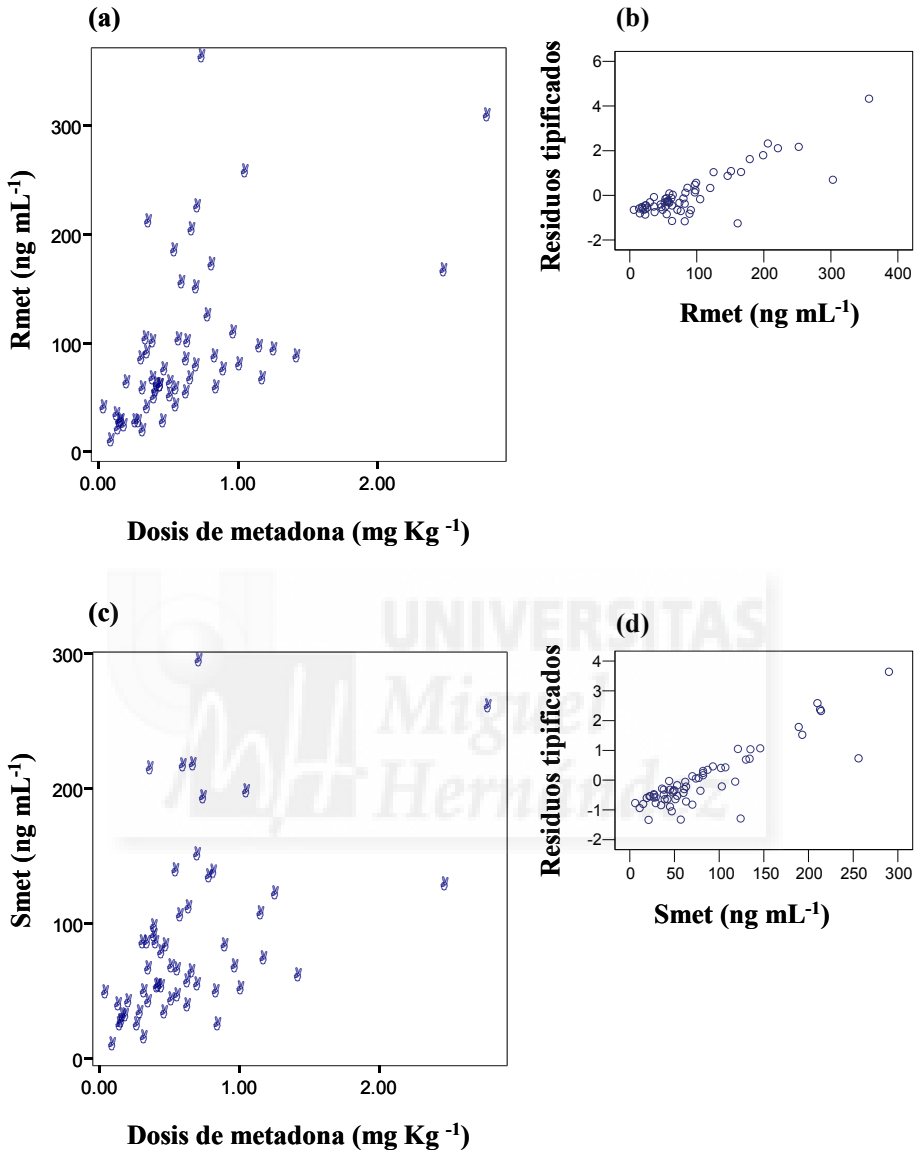
n: Número de casos, DE: Desviación estándar, Mín: Mínimo, Máx: Máximo, Z K-S: Prueba de la Z de Kolmogorov-Smirnov, p: Significación de la Z K-S, R/S-metadona: razón de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero.

#### 4.3.4.2. Relación lineal entre la concentración de R- y S-metadona en suero y la dosis de metadona

Se midió la concentración de R- y S-metadona en suero en los 61 pacientes y se estudió su relación con la dosis.

Cuando se representó la concentración de R-metadona en suero frente a la dosis se observó una tendencia lineal ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,24$ ;  $p < 0,001$ ). Del mismo modo ocurrió en el caso de la concentración del enantiómero S ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,15$ ;  $p = 0,001$ ). Cuando se eliminaron de la gráfica los pacientes que recibieron medicación codificada como inductora o inhibidora del sistema CYP el modelo mejoró ligeramente, para la concentración en suero del enantiómero R de la metadona ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,26$ ;  $p < 0,001$ ) y la del S ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,19$ ;  $p = 0,001$ ).

Como se muestra en la Figura 4.9.a, cuando se utilizó la dosis de metadona corregida respecto a la masa corporal ( $\text{mg Kg}^{-1} \text{ día}^{-1}$ ) en vez de la dosis, los puntos de tanto la concentración de R-metadona en suero ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,30$ ;  $p < 0,001$ ) como la del enantiómero S (Figura 4.9.c,  $R^2_{\text{corregido}} = 0,21$ ;  $p < 0,001$ ) se ajustaron ligeramente mejor a una recta que en el caso anterior. Eliminar de la gráfica los puntos correspondientes a pacientes que tomaron medicación inhibidora o inductora mejoraron ligeramente el modelo lineal de la concentración frente a la dosis de metadona corregida respecto a masa corporal tanto del enantiómero R de la metadona ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ) como el S ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,26$ ;  $p < 0,001$ ). En cualquier caso se observó una gran dispersión de los puntos alrededor del modelo lineal. Esta dispersión se puede observar en la regresión de los residuos tipificados frente a la concentración (Figura 4.9.b,d), donde se aprecia la desviación de cada punto respecto al modelo lineal. Los valores de concentración de metadona en suero menores de 100 ng / mL se ajustaron de forma homogénea a un modelo lineal sin embargo, a valores mayores de 100 ng / mL la desviación del modelo lineal se hizo cada vez mayor, excepto en dos casos.



**Figura 4.9.** Representación de la concentración de R- y S-metadona en suero frente la dosis de los pacientes incluidos en el estudio.

RMet: concentración de R-metadona en suero (ng mL<sup>-1</sup>), SMet: concentración de S-metadona en suero (ng mL<sup>-1</sup>). Representación de (a) la concentración de R-metadona en suero vs. dosis de metadona (mg Kg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup>), (b) residuos tipificados vs. concentración de R-metadona, (c) la concentración de S-metadona en suero vs. dosis de metadona, (d) residuos tipificados vs. concentración de S-metadona.

Cuando se tuvieron en cuenta todos los pacientes, la máxima variación de la concentración de metadona en suero no explicada mediante un cambio en la dosis se produjo en el intervalo de dosis comprendido entre los 0,7 y 0,8 mg / Kg, donde se encontraron valores comprendidos en el rango 74 - 357 ng / mL para R-metadona y 51 - 290 ng / mL para el enantiómero S. Es decir valores 5 y 6 veces mayores que el mínimo para ese rango de dosis, para la concentración de R- y S- metadona en suero, respectivamente.

#### *4.3.4.3. Relación lineal entre la concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona en suero y la dosis de metadona*

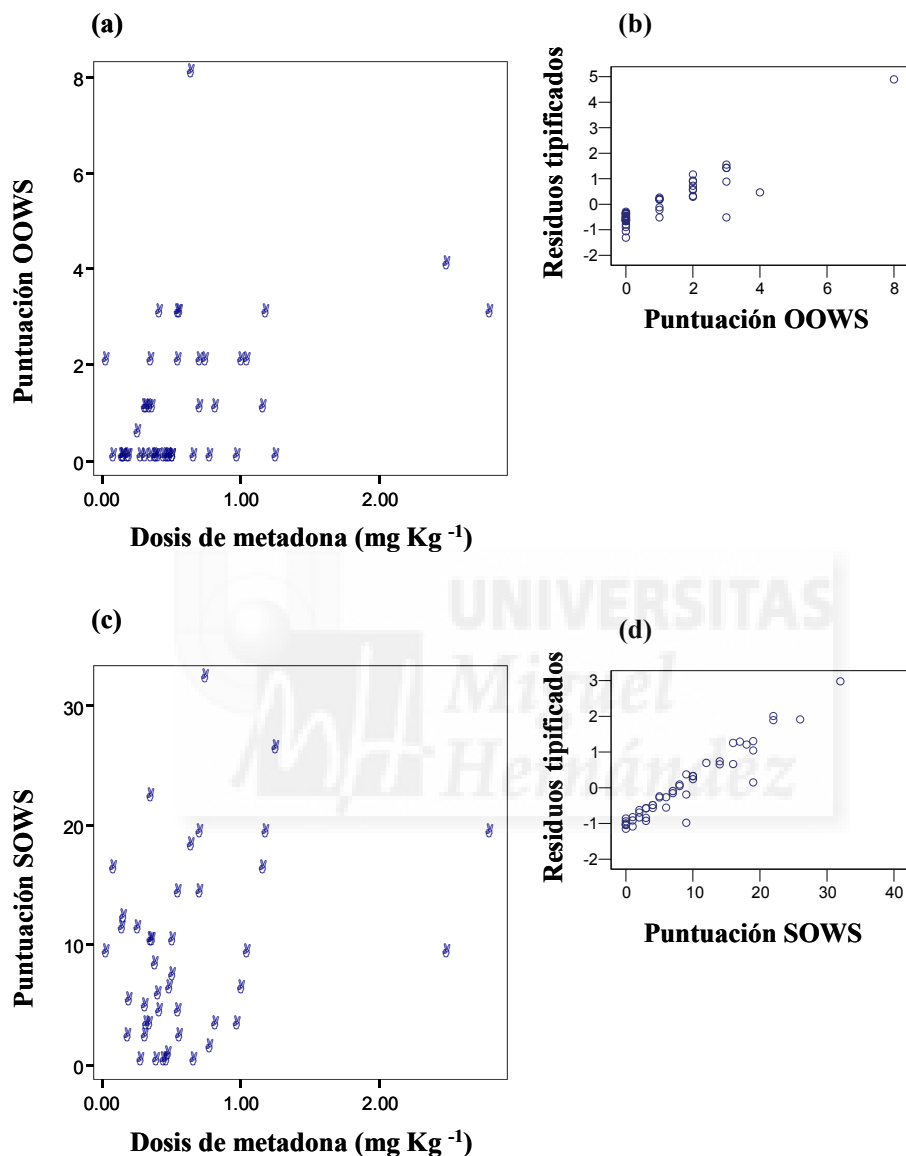
Se representó la concentración normalizada a una dosis de metadona de 35 mg / día por enantiómero y una masa corporal de 70 kg de R- y S-metadona frente a la dosis de metadona. La concentración normalizada de S-metadona en suero se ajustó a un modelo lineal con pendiente ligeramente negativa ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,07$ ;  $p = 0,02$ ), sin embargo, no ocurrió lo mismo en el caso del enantiómero R ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,05$ ;  $p = 0,08$ ). Respecto a la concentración de R-metadona en suero, el rango de valores se situó entre 22 ng / mL y 310 ng / mL, mientras que el rango fue mayor (12 ng / mL y 379 ng / mL) para la concentración en suero del enantiómero S de la metadona. Esos resultados ponen de manifiesto una variabilidad de hasta 14 y 32 veces en la concentración normalizada a una dosis de metadona de 35 mg / día por enantiómero y una masa corporal de 70 kg. Los valores mínimo y máximo del rango de la concentración normalizada de R-metadona en suero anteriormente mencionado, fue el mismo que cuando se eliminaron del análisis los pacientes que tomaron medicación susceptible de inducir o inhibir el sistema CYP. En el caso de la concentración normalizada del enantiómero S en suero, el rango fue 16 ng / mL y 379 ng / mL para pacientes sin medicación susceptible de inducir o inhibir el sistema CYP.



#### 4.3.4.4. Relación lineal entre la dosis de metadona y la puntuación del síndrome de abstinencia a opiáceos

Se utilizaron la escala subjetiva de abstinencia a opiáceos (SOWS) y la escala objetiva de abstinencia a opiáceos (OOWS) para determinar el grado del SAO y la escala sobredosificación para determinar los efectos positivos de metadona. Solamente la escala OOWS (Figura 4.10.a) se ajustó débilmente a un modelo de regresión lineal cuando se representó frente a la dosis corregida respecto a masa corporal en el grupo de pacientes que no recibieron fármacos codificados como inductores o inhibidores del sistema CYP (Figura 4.10.b,  $R^2_{\text{corregido}} = 0,15$ ;  $p = 0,003$ ).

Sin embargo cuando se representó la puntuación de la SOWS frente a la dosis (Figura 4.10.c), el modelo lineal tuvo un coeficiente de regresión  $R^2_{\text{corregido}} = 0,1$  y una  $p = 0,054$  por tanto en el límite de la significación estadística (Figura 4.10.d). Cabe destacar que dicha correlación tuvo pendiente positiva, es decir a mayor dosis, mayor puntuación en las escalas. Los pacientes que presentan signos objetivos del SAO tienen más fácil el aumento de la dosis de metadona que los que no los tienen. Eso justificaría que consigan dosis de metadona mayores que los que no presentan tales signos. Sin embargo, debería apreciarse un límite, es decir, con dosis lo suficientemente altas no deberían aparecer signos del SAO. De hecho los pacientes tuvieron la posibilidad de conseguir dosis tan altas como necesitaran. Es probable que algunos pacientes puntuaran alto en la escala SOWS en situaciones de estrés, por ejemplo una vista judicial por causas pendientes. En esas situaciones al completar el cuestionario de la escala SOWS, algunas de las frases como por ejemplo *me siento ansioso/a*, *tengo temblores*, *tengo calambres en el estómago* o *tengo ganas de consumir* podrían puntuar alto. Sin embargo, para realizar esa afirmación se debería realizar un seguimiento a los 6 meses o 12 meses y relacionar la puntuación de la escala SOWS con otras variables como la dosis diaria de metadona y situaciones de estrés.



**Figura 4.10. Representación de la puntuación de las escalas objetiva y subjetiva del síndrome de abstinencia a opiáceos vs. dosis de metadona de los pacientes incluidos en el estudio.**

OOWS, escala objetiva del síndrome de abstinencia a opiáceos; SOWS, escala subjetiva del síndrome de abstinencia a opiáceos. Representación de (a) la puntuación de OOWS vs. dosis de metadona (mg Kg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup>), (b) residuos tipificados vs. puntuación de OOWS, (c) puntuación de SOWS vs. dosis de metadona, (d) residuos tipificados vs. puntuación de SOWS.

*4.3.4.5. Relación lineal entre la puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia opiáceos y la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero*

Cuando se representó la concentración de R-metadona en suero de pacientes en TMM frente a la puntuación de las escalas SOWS y OOWS se observó que a mayor concentración mayor puntuación. Del mismo modo ocurrió cuando se representaron la puntuación de las escalas SOWS y OOWS con la dosis de metadona. Teniendo en consideración que hay una correlación tanto entre las escalas SOWS y OOWS vs. dosis de metadona como concentración de R-metadona en suero vs. dosis de metadona se puede esperar que ocurra lo mismo entre la puntuación de las escalas SOWS y OOWS vs. concentración de R-metadona en suero. A pesar de que el modelo lineal de la escala SOWS cuando se representó vs. concentración de R-metadona en suero de pacientes que no recibieron medicación susceptible de alterar el sistema CYP presentó significación estadística ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,1$ ;  $F = 7$ ;  $p = 0,01$ ), los puntos se ajustaron con mucha dispersión a una recta. Cuando se tuvieron en cuenta todos los pacientes no hubo significación estadística, en el modelo lineal entre la escala SOWS y los niveles de R-metadona. Cuando se estudió la relación lineal entre SOWS y la concentración de S-metadona en suero de pacientes en TMM, los puntos se ajustaron con mayor error a un modelo lineal (resultados no mostrados).

*4.3.4.6. Comparación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de metadona en pacientes fumadores y no fumadores*

Se midió la concentración de R- y S-metadona en suero y se comparó contra el consumo de tabaco. En la Tabla 4.17., se muestra la dosis de metadona, concentración de R- y S-metadona en suero, concentración de R- y S-metadona en suero normalizada a una dosis de metadona de 35 mg / día por enantiómero y una masa corporal de 70 kg, la U de Mann-Whitney y la significación de la prueba agrupando los pacientes en fumadores y no fumadores. Como se puede observar, no se apreciaron diferencias significativas con esta prueba entre ambos grupos de pacientes (Tabla 4.17.).

**Tabla 4.17. Comparación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis en pacientes fumadores y no fumadores.**

Variable	Fumadores				No fumadores				Contraste	
	n	Mediana	Percentil (%)		n	Mediana	Percentil (%)			
			25	75			25	75	UMW	p
RM	44	61	46	96	7	63	14	166	144	0,77
SM	44	59	37	99	7	45	19	134	131	0,53
RM N	44	60	38	96	7	48	42	54	116	0,31
SM N	44	65	36	94	7	46	27	57	103	0,17
Dosis	44	71	43	99	7	102	20	160	149	0,63

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

Debido a que algunos de los pacientes estaban recibiendo fármacos susceptibles de inducir o inhibir el sistema CYP, lo que podría constituir una variable de confusión, se calculó la mediana y los percentiles 25 y 75% de la concentración en suero de R- y S-metadona, la concentración normalizada en plasma de R- y S-metadona y dosis de metadona tomando, en ambos grupos (fumadores y no fumadores), pacientes que no recibieron medicación que alterara el metabolismo de la metadona y tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos (Tabla 4.18.). El grupo de fumadores (n = 44) fue mayor que los que no fumaban (n = 7) lo que constituye una limitación en el análisis.

**Tabla 4.18. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis en pacientes fumadores y no fumadores que no tomaron fármacos a los que se atribuya inducción o inhibición del sistema CYP**

Variable	Fumadores				No fumadores				Contraste	
	n	Mediana	Percentil (%)		n	Mediana	Percentil (%)			
			25	75			25	75		
RM	37	62	41	98	5	36	10	234	77	0,53
SM	37	63	39	105	5	38	12	195	79	0,59
RM N	37	60	41	106	5	48	34	76	69	0,36
SM N	37	67	40	93	5	51	36	68	64	0,27
Dosis	37	60	40	81	5	45	18	260	89	0,77

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día. UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

En cuanto a la puntuación de las escalas SOWS, OOWS y sobredosificación, cuando se comparó la puntuación total de los grupos fumadores vs. no fumadores (excluyendo a los tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP) no se encontraron diferencias significativas (UMW = 77, p = 0,4; UMW = 69, p = 0,3 y UMW = 82, p = 0,5; respectivamente). Cuando se incluyeron en el análisis todos los pacientes, tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos.

No se encontró una asociación entre el consumo de tabaco y el consumo de heroína ( $\chi^2 = 0,58$ ; p = 0,4) ni con el de cocaína ( $\chi^2 = 0,41$ ; p = 0,8).

*4.3.4.7. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes bebedores habituales y no habituales de etanol*

Se agrupó a los pacientes en bebedores de etanol y pacientes en los que el tiempo desde el último consumo de etanol fue mayor de 30 días y se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney las siguientes variables: dosis, concentración de R- y S-metadona, concentración normalizada de R- y S-metadona de ambos grupos. Para que no interfiriera la inducción o inhibición del sistema CYP, se eliminaron del análisis los pacientes que recibieron fármacos susceptibles de alterar el metabolismo de la metadona. En la Tabla 4.19., se muestra los valores de las siguientes variables: dosis de metadona, concentración de R- y S-metadona en suero y concentración normalizada de R- y S-metadona, así como la U de Mann-Whitney y la significación de la prueba. No se observaron diferencias con esta prueba entre ambos grupos de pacientes (Tabla 4.19.).

**Tabla 4.19. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis en bebedores de etanol y pacientes en los que el tiempo desde el último consumo de etanol fue mayor de 30 días.**

Variable	n	Tiempo inferior a 31 días				Tiempo mayor de 30 días				Contraste	
		Mediana	Percentil (%)		n	Mediana	Percentil (%)				
			25	75			25	75	UMW	p	
RM	16	53	24	96	11	64	20	161	83	0,79	
SM	16	54	29	115	11	62	27	124	87	0,94	
RM N	16	45	29	117	11	60	42	115	63	0,23	
SM N	16	47	31	93	11	79	32	83	80	0,69	
Dosis	16	60	40	80	11	55	26	107	96	0,79	

Se excluyeron en el análisis los pacientes tratados con fármacos que indujeran o inhibieran el sistema CYP.

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

Como se mostró en la Tabla 4.13. respecto al tiempo desde el último consumo, el percentil 25% fue 0 días, la mediana 1 día y el percentil 75% 4 días por lo que el patrón de consumo de alcohol fue bebedor diario, de fin de semana, ocasional o no consumidor de alcohol. En base a ese patrón de consumo, se incluyeron a los consumidores de alcohol habituales (tiempo desde el último consumo menor o igual a 7 días) en un grupo y consumidores ocasionales o no consumidores (tiempo desde el último consumo mayor de 7 días) en otro. No se incluyeron los pacientes tratados con fármacos conocidos como inductores o inhibidores del sistema CYP. Utilizando dicha agrupación se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney los valores de las siguientes variables: dosis de metadona, concentración de R- y S-metadona en suero y concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona (Tabla 4.20.). No se

observaron diferencias significativas con esta prueba entre ambos grupos de pacientes (Tabla 4.20.).

**Tabla 4.20. Comparación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de etanol en bebedores habituales de etanol y pacientes en los que el tiempo desde el último consumo de etanol fue mayor de 7 días.**

Variable	Tiempo inferior a 8 días				Tiempo mayor de 7 días				Contraste	
	n	Mediana	Percentil (%)		n	Mediana	Percentil (%)			
			25	75			25	75	UMW	p
RM	27	55	26	91	22	85	51	132	226	0,46
SM	27	51	29	103	22	76	49	126	240	0,25
RM N	27	54	37	78	22	78	51	118	210	0,08
SM N	27	52	37	96	22	80	57	96	226	0,15
Dosis	27	60	40	80	22	70	40	81	293	0,58

Se excluyeron en el análisis los pacientes tratados con fármacos que indujeran o inhibieran el sistema CYP.

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

En cuanto a la puntuación de las escalas SOWS, OOWS y sobredosificación en pacientes tratados con fármacos sin efecto sobre el sistema CYP, cuando se comparó la puntuación total de los grupos bebedores de etanol vs. pacientes en los que el tiempo desde el último consumo de etanol fue mayor de 7 días no se encontraron diferencias significativas (UMW = 77, p = 0,3; UMW = 76, p = 0,3 y UMW = 100, p = 0,9; respectivamente). Cuando se hizo el mismo análisis utilizando los datos de los 61 pacientes tampoco se encontraron diferencias.



*4.3.4.8. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en consumidores habituales de heroína y no consumidores*

El tiempo desde el último consumo en los 61 pacientes se distribuyó del siguiente modo (Tabla 4.13.): percentil 25% 0 días, mediana 4 días y percentil 75% 28 días por lo que el patrón de consumo de heroína fue consumidor diario, de fin de semana, ocasional o no consumidor de heroína. Por lo tanto, se incluyeron a los consumidores de heroína habituales en un grupo (tiempo desde el último consumo menor o igual a 7 días) y consumidores ocasionales o no consumidores en otro (tiempo desde el último consumo mayor de 7 días). Para que no interfiriera la inducción o inhibición del sistema CYP, se eliminaron del análisis los pacientes tratados con fármacos susceptibles de alterar el metabolismo de la metadona. Utilizando esa agrupación se compararon los valores de las siguientes variables: dosis de metadona, concentración de R- y S-metadona en suero y concentración normalizada de R- y S-metadona con la prueba de la U de Mann-Whitney (Tabla 4.21.).

**Tabla 4.21. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis en consumidores habituales de heroína y pacientes en los que el tiempo desde el último consumo de heroína fue mayor de 7 días.**

Variable	Consumo de heroína										
	n	Últimos siete días				Anterior a los siete días				Contraste UMW p	
		Mediana	Percentil		n	Mediana	Percentil				
			25	75			25	75			
RM	9	62	42	93	40	61	36	116	172	0,8	
SM	9	82	38	113	40	63	43	117	178	0,8	
RM N	9	73	39	107	40	59	43	111	176	0,9	
SM N	9	80	41	95	40	66	44	94	175	0,9	
Dosis	9	63	38	80	40	60	40	83	188	1	

Se excluyeron en el análisis los pacientes tratados con fármacos que indujeran o inhibieran el sistema CYP.

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

No se observaron diferencias significativas con esta prueba entre ambos grupos de pacientes (Tabla 4.21.). No obstante, en el grupo de los consumidores de heroína la concentración de S-metadona en suero fue mayor que la del enantiómero R de la metadona cuando se los comparó con los que no consumen, aunque dichas concentraciones no difirieron con significación estadística. Sin embargo, esta diferencia se debió probablemente a la diferente distribución de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona más que debido a una diferente disposición de la metadona en ambos grupos de pacientes. La distribución de la concentración de S-metadona en suero de los consumidores de heroína en los últimos 7 días fue ligeramente más simétrica que en el de los no consumidores, por lo que la diferencia entre la mediana y la media fue mayor en el caso de este último grupo. De hecho el grupo de pacientes que no consumieron heroína los últimos siete días presentaron una media de la

concentración de S-metadona en suero igual a 86 ng / mL, valor similar a la mediana de la misma variable del grupo de los consumidores. Por otro lado la población de los consumidores habituales de heroína fue inferior a la de los no consumidores, lo que constituye una limitación en el análisis.

La puntuación de las escalas SOWS, OOWS y sobredosificación no difirieron significativamente cuando se compararon los grupos consumidores habituales de heroína vs. sujetos en los que el tiempo desde el último consumo de heroína fue mayor de 7 días (UMW = 148, p = 0,5; UMW = 150, p = 0,6 y UMW = 134, p = 0,3; respectivamente). No hubo diferencias significativas entre los grupos mencionados anteriormente cuando se realizó la misma prueba en los 61 pacientes entre los que se incluyen los pacientes tratados con inductores o inhibidores del sistema CYP.

Los tres umbrales de concentración normalizada de R-metadona en suero (50 ng / mL, 75 ng / mL y 100 ng / mL) no se asociaron significativamente con un menor consumo de heroína ( $\chi^2 = 0,35$ , p = 0,6;  $\chi^2 = 0,03$ , p = 0,7 y  $\chi^2 = 0,02$ , p = 0,9; respectivamente). No se realizó la prueba  $\chi^2$  para umbrales superiores de concentración normalizada de R-metadona en suero puesto que el tamaño de los grupos impedía el análisis.

#### *4.3.4.9. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes consumidores habituales y no habituales de cocaína*

Respecto al tiempo desde el último consumo (Tabla 4.13.), el percentil 25% fue 2 días, la mediana 7 días y el percentil 75% 30 días desde el último consumo por lo que el patrón de consumo de cocaína fue consumidor diario, de fin de semana, ocasional o no consumidor de cocaína. Por lo tanto, se incluyeron a los consumidores de cocaína habituales en un grupo (tiempo desde el último consumo menor o igual a 7 días) y consumidores ocasionales o no consumidores en otro (tiempo desde el último consumo mayor de 7 días). Para que la inducción o inhibición del sistema CYP no enmascarara diferencias entre ambos grupos sólo se excluyeron los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP. Utilizando esa agrupación se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney los valores de las siguientes variables: dosis de

metadona, concentración de R- y S-metadona en suero y concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona (Tabla 4.22.).

**Tabla 4.22. Comparación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis en consumidores habituales de cocaína y pacientes en los que el tiempo desde el último consumo de cocaína fue mayor de 7 días.**

Variable	Consumo de cocaína										
	n	Últimos siete días				Anterior a los siete días				UMW	p
		Mediana	Percentil (%)		n	Mediana	Percentil (%)				
			25	75			25	75			
RM	12	68	48	91	49	62	37	102	213	0,8	
SM	12	50	38	106	49	63	39	113	205	0,7	
RM N	12	48	37	74	49	60	43	107	166	0,2	
SM N	12	47	36	84	49	67	45	93	162	0,2	
Dosis	12	75	43	106	49	60	40	80	204	0,5	

Se excluyeron en el análisis los pacientes tratados con fármacos que indujeran o inhibieran el sistema CYP.

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

Cuando se compararon los grupos consumidores habituales de cocaína vs no consumidores de cocaína mediante la prueba de Mann-Whitney, no se observaron diferencias significativas en la puntuación de las escalas SOWS (U = 154, p = 0,2), OOWS (U = 193, p = 0,7) y sobredosificación (U = 143, p = 0,1). Cuando se realizó la misma prueba para los 61 pacientes entre los que se incluyen los tratados con inductores o inhibidores del sistema CYP, tampoco se encontraron diferencias significativas.

*4.3.4.10. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos valorados por la versión abreviada del MMPI*

Los pacientes completaron el cuestionario de la versión abreviada del MMPI (Minimult) y se obtuvo la puntuación correspondiente a cada escala. Para realizar las comparaciones con la concentración en suero de R- y S-metadona, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y la puntuación de las escalas del SAO no se tuvieron en cuenta los datos pertenecientes a pacientes tratados con medicación susceptible de inducir o inhibir el sistema CYP.

*4.3.4.10.1. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de hipocondría valorada por la versión abreviada del MMPI*

Doce pacientes puntuaron en la escala de la hipocondría. La concentración de R- y S-metadona en suero hallada en estos pacientes se comparó con la concentración de 37 pacientes que no presentaron este trastorno (Tabla 4.23.) y la diferencia en la concentración de R- y S-metadona en suero en ambos grupos no se consideró significativa.

**Tabla 4.23. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de metadona en pacientes con presencia y ausencia de hipocondría.**

Variable	Hipocondría									
	Presencia					Ausencia				
	n	Mediana	Percentil		n	Mediana	Percentil		UMW	p
			25	75			25	75		
		(% )				(% )				
RM	12	58	30	89	37	63	37	113	196	0,6
SM	12	60	31	98	37	63	41	120	195	0,5
RM N	12	57	37	83	37	64	45	116	194	0,5
SM N	12	61	31	84	37	74	46	100	182	0,3
Dosis	12	60	40	93	37	62	43	80	252	0,9

Se excluyeron en el análisis los pacientes tratados con fármacos que indujeran o inhibieran el sistema CYP.

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

Excluyendo del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, la puntuación de las escalas SOWS, sobredosificación y OOWS en el grupo con patología no difirió significativamente cuando se la comparo con la del grupo sin patología (U = 208, p = 0,6; U = 221, p = 0,8 y U = 226, p = 0,9; respectivamente).

*4.3.4.10.2. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de depresión valorada por la versión abreviada del MMPI.*

Excluyendo del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, cinco pacientes puntuaron en la escala de la depresión. La concentración de R- y S-metadona en suero de pacientes con depresión se comparó con la

concentración del resto de pacientes que no presentó este trastorno (Tabla 4.24.) y no se encontraron diferencias con significación estadística en ambos grupos.

**Tabla 4.24. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de metadona en pacientes con presencia y ausencia de depresión.**

Depresión											
		Presencia				Ausencia					
Variable	n	Mediana	Percentil (%)		n	Mediana	Percentil (%)		UMW	p	
			25	75			25	75			
RM	5	86	22	170	46	61	37	101	111	0,9	
SM	5	62	22	130	46	67	39	110	108	0,8	
RM N	5	35	28	136	46	62	45	103	87	0,4	
SM N	5	30	26	101	46	70	47	98	78	0,3	
Dosis	5	76	48	156	46	60	40	80	105	0,3	

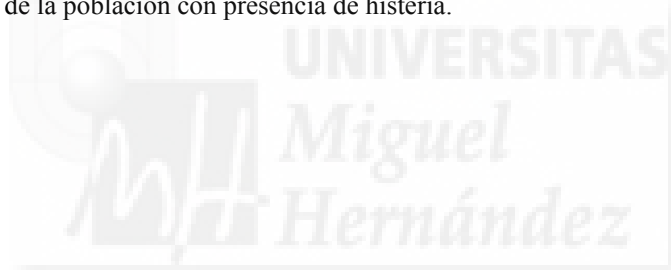
Se excluyeron en el análisis los pacientes tratados con fármacos que indujeran o inhibieran el sistema CYP.

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

Excluyendo del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, la puntuación de las escalas SOWS, sobredosificación y OOWS en el grupo con depresión no difirió significativamente cuando se la comparo con la del grupo sin patología (UMW = 106, p = 0,5; UMW = 112, p = 0,7 y UMW = 120, p = 0,8; respectivamente).

*4.3.4.10.3. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de histeria valorada por la versión abreviada del MMPI*

De los 51 pacientes evaluados, tres pacientes puntuaron en la escala de la histeria. Excluyendo del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, la concentración de R- y S-metadona en suero de los pacientes incluidos en el grupo presencia de histeria se comparó con la concentración del resto de pacientes que no presentaron este trastorno (Tabla 4.25.) y no se obtuvo una diferencia significativa en la concentración de R- y S-metadona en suero de ambos grupos. Teniendo en cuenta que el tamaño de la población con patología es menor que el grupo sin trastorno, los resultados correspondientes a esta sección pueden no ser representativos de la población con presencia de histeria.







4.3.4.10.4. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de psicastenia valorada por la versión abreviada del MMPI

Excluyendo del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, cuatro pacientes puntuaron en la escala de la psicastenia. La concentración de R- y S-metadona encontrada en estos pacientes no se consideró significativamente diferente de los del resto de pacientes (Tabla 4.26.). Teniendo en cuenta que el tamaño de la población con patología es menor que el grupo sin trastorno, los resultados correspondientes a esta sección pueden estar sesgados.

**Tabla 4.26. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de metadona en pacientes con presencia y ausencia de psicastenia.**

Variable	Psicastenia									
	Presencia					Ausencia				
	n	Mediana	Percentil		n	Mediana	Percentil		UMW	p
			25	75			25	75		
		(% )				(% )				
RM	4	141	95	175	47	59	36	98	38	0,049
SM	4	127	78	134	47	63	38	103	47	0,1
RM N	4	95	43	146	47	60	44	99	74	0,5
SM N	4	82	39	109	47	66	46	96	83	0,7
Dosis	4	81	65	235	47	60	40	80	60	0,07

Se excluyeron en el análisis los pacientes tratados con fármacos que indujeran o inhibieran el sistema CYP.

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

Teniendo en consideración que la dosis es mayor en el grupo con psicastenia es de esperar que los niveles sean mayores que en el grupo sin patología. Sin embargo, teniendo en cuenta que la población de pacientes con psicastenia es relativamente reducida no se puede generalizar que este grupo de pacientes reciba dosis mayores que aquellos pacientes sin psicastenia.

Excluyendo del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, la puntuación en las escalas SOWS, sobredosificación y OOWS no difirió significativamente entre grupos (UMW = 98,  $p = 0,8$ ; UMW = 105,  $p = 0,9$  y UMW = 107,  $p = 0,9$ ; respectivamente).

*4.3.4.10.5. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de paranoia valorada por la versión abreviada del MMPI*

De los 51 pacientes que completaron el Minimult y no fueron tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, cuatro pacientes puntuaron en la escala de la paranoia. A pesar de que la dosis de metadona en los dos grupos no difirió significativamente (Tabla 4.27.), la concentración de R- y S-metadona en suero y la concentración normalizada de ambos enantiómeros de los pacientes que presentaron paranoia fue significativamente mayor que los pacientes sin ese trastorno (Tabla 4.27.). Sin embargo, teniendo en cuenta que el tamaño de la población con patología es menor que el grupo sin trastorno, la validez de los resultados de esta sección se encuentran limitados por el tamaño de la población con paranoia.

**Tabla 4.27. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de metadona en pacientes con presencia y ausencia de paranoia.**

Paranoia											
		Presencia				Ausencia					
Variable	n	Mediana	Percentil (%)		n	Mediana	Percentil (%)		UMW	p	
			25	75			25	75			
RM	4	193	109	217	47	59	36	98	26	0,02	
SM	4	173	80	270	47	63	38	103	32	0,03	
RM N	4	154	124	240	47	58	42	83	16	0,01	
SM N	4	158	92	254	47	65	44	85	20	0,01	
Dosis	4	60	50	78	47	60	40	80	96	0,9	

Se excluyeron en el análisis los pacientes tratados con fármacos que indujeran o inhibieran el sistema CYP.

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

Excluyendo del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, la concentración de R- y S-metadona en suero de pacientes incluidos en el grupo con paranoia fue significativamente mayor que en el grupo sin trastorno, asimismo, la puntuación de la escala SOWS (12 puntos) fue mayor en ese grupo en comparación con el grupo sin patología (6 puntos; UMW = 41, p = 0,08). La puntuación de las escalas sobredosificación y OOWS no fueron significativamente diferentes en ambos grupos (UMW = 71, p = 0,5 y UMW = 76, p = 0,6; respectivamente).

*4.3.4.10.6. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de esquizofrenia valorada por la versión abreviada del MMPI*

Excluyendo del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, trece pacientes puntuaron en la escala de la esquizofrenia. La concentración de R- y S-metadona en suero y la concentración normalizada de esos enantiómeros del grupo con esquizofrenia fueron significativamente mayores que en el grupo de pacientes sin dicho trastorno. Sin embargo, debido a la amplitud de la distribución de dichas variables en los dos grupos, las distribuciones de las variables en los dos grupos se solaparon de forma que no se encontraron diferencias significativas (Tabla 4.28.). En concreto, la mediana de la concentración de R-metadona en suero de los pacientes incluidos en el grupo con esquizofrenia (percentil 25 - 75%) fue igual a 97 (36 - 214) ng / mL vs. 59 (36 - 97) ng / mL en el grupo sin patología. De forma similar ocurrió con la concentración del enantiómero S. La dosis de metadona y la esquizofrenia fueron factores independientes.

**Tabla 4.28. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de metadona en pacientes con presencia y ausencia de esquizofrenia.**

Variable	Esquizofrenia									
	Presencia					Ausencia				
	n	Mediana	Percentil (%)		n	Mediana	Percentil (%)		Contraste	
			25	75			25	75	UMW	p
RM	13	97	36	214	38	59	36	97	173	0,1
SM	13	103	38	202	38	62	38	91	174	0,1
RM N	13	75	50	135	38	59	41	86	186	0,2
SM N	13	81	51	116	38	66	37	88	196	0,3
Dosis	13	65	48	100	38	60	40	80	243	0,5

Se excluyeron en el análisis los pacientes tratados con fármacos que indujeran o inhibieran el sistema CYP.

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

Excluyendo del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, La puntuación de la escala SOWS del grupo con esquizofrenia fue 10 puntos mientras que en el grupo sin patología 5 puntos (UMW =148; p = 0,04). Por el contrario, las escalas sobredosificación y OOWS no difirieron significativamente en los dos grupos (UMW =210; p = 0,5; UMW =220; p = 0,5; respectivamente).

*4.3.4.10.7. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos valorados por la versión abreviada del MMPI*

Se excluyeron del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP. El tamaño de las poblaciones no fueron homogéneas, especialmente en depresión, histeria, psicastenia y paranoia, cuando se compararon la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del SAO del grupo con trastornos psicopatológicos vs. dichas variables del grupo sin patología. Por lo que se consideró la posibilidad de realizar el contraste mencionado más arriba reclasificando a los pacientes que puntuaron al menos a una escala del Minimult en el grupo con trastorno psicopatológico y al resto en el grupo sin trastorno psicopatológico. De ese modo, el tamaño de las muestras fue similar. Aunque, la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas SOWS y OOWS del SAO del grupo con trastorno psicopatológico tendieron a ser mayores que dichas variables del grupo sin trastorno, no se encontraron diferencias significativas (Tabla 4.29.).

**Tabla 4.29. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de metadona en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos.**

Variable	Trastorno psicopatológico									
	Presencia					Ausencia				
	n	Mediana	Percentil		n	Mediana	Percentil		UMW	p
			25	75			25	75		
RM	22	85	45	184	29	58	36	98	247	0,2
SM	22	78	36	150	29	61	39	95	250	0,2
RM N	22	67	38	122	29	65	45	89	281	0,5
SM N	22	80	45	107	29	64	41	90	288	0,6
Dosis	22	65	43	88	29	60	40	80	296	0,3

Se excluyeron en el análisis los pacientes tratados con fármacos que indujeran o inhibieran el sistema CYP.

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día, UMW: U de Mann-Whitney, p: significación.

Excluyendo del análisis los pacientes tratados con fármacos inductores o inhibidores del sistema CYP, la puntuación de las escalas SOWS, sobredosificación y OOWS en el grupo con patología no difirió significativamente cuando se la comparo con la del grupo sin trastorno (UMW = 287, p = 1,0; UMW = 252, p = 0,5 y UMW = 298, p = 1,0; respectivamente).



*4.3.4.11. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes tratados con medicación inductora, sin efecto e inhibidora del sistema CYP*

Los fármacos utilizados por los siete pacientes que tomaron alguna de las sustancias codificadas como inductores fueron: nevirapina n = 4, efavirenz n = 3, estavudina n = 2, lamivudina n = 3, lopinavir n = 3, rifampicina n = 1, nelfinavir n = 1, didanosina n = 2, ritonavir n = 1, omeprazol n = 1, alprazolam n = 1, lorazepam n = 1, oxazepam n = 1, olanzapina n = 1, gabapentina n = 1, mirtazapina n = 1, amitriptilina n = 1, sulfametoxazol n = 1, trimetoprim n = 2, metamizol n = 1, ibuprofeno n = 1, trazodona n = 1 de los cuales se consideraron inductores: ritonavir y lopinavir (CYP1A2, CYP3A4), nevirapina y efavirenz (CYP2B6, CYP3A4), omeprazol (CYP1A2) y rifampicina (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4) (Sección 4.2.9.5.). Un paciente fue tratado con lopinavir y ritonavir simultáneamente. El Ritonavir se comportó como un inhibidor en ensayos in vitro con microsomas humanos (Iribarne et ál., 1998). Por el contrario in vivo se comportó como inductor de CYP3A y CYP1A2 y quizás de CYP2C9 y CYP2C19 (Hsu et ál., 1998). En el presente trabajo ritonavir se codificó como sin efecto en el sistema CYP cuando no hubo otro inductor presente (CYP3A4). El efavirenz codificó como inductor (CYP2B6, CYP3A4) a pesar de inhibir el CYP2C19.

Mientras que los fármacos utilizados por los tres pacientes que tomaron compuestos susceptibles de inhibir el sistema CYP fueron: isoniacida n = 1, estavudina n = 2, lopinavir n = 1, lamivudina n = 1, clorazepato dipotásico n = 2, fluoxetina n = 2, ritonavir n = 1, didanosina n = 1, metilfenidato n = 1, alprazolam n = 1, mirtazapina n = 1, pentamidina n = 1, olanzapina n = 1, celecoxib n = 1, risperidona n = 1. Donde, los siguientes compuestos codificaron como inhibidores (CYP inhibido): fluoxetina y celecoxib (CYP2D6).

La mediana (percentiles 25%, 75%) de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de los 7 pacientes en TMM y nevirapina o efavirenz, inductores conocidos del sistema CYP, fue 71 (55, 82) ng / mL y 53 (35, 60) ng / mL,

respectivamente. Respecto a los 51 pacientes en TMM que no recibieron nevirapina o efavirenz, la mediana de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero fue 62 ng / mL y 63 ng / mL, respectivamente. Por lo tanto la concentración en suero de los enantiómeros R y S de metadona no difirió significativamente (UMW = 177; p = 1,0; UMW = 127; p = 0,22; respectivamente) en los dos grupos citados anteriormente (Tabla 4.30.).

**Tabla 4.30. Comparación de la concentración de los enantiómeros R- y S- de metadona en suero de pacientes que recibieron medicación inductora, sin efecto e inhibidora del sistema CYP.**

Clasificación	Concentración normalizada en suero (ng / mL)							
	n	R-metadona			S-metadona			n
		Mediana	Percentil (%)		Mediana	Percentil (%)		
			25	75		25	75	
Inductor	7	71	55	82	7	53	35	60
Sin efecto	51	62	36	105	51	63	38	118
Inhibidor	3	56	30	146	3	48	36	146

Como se muestra en la Tabla 4.31., la concentración normalizada de ambos enantiómeros aumentó en el sentido fármaco inductor del sistema CYP, sin efecto e inhibidor. Este incremento tuvo significación estadística cuando se comparó la concentración normalizada respecto a una dosis de 35 mg / día por enantiómero y masa corporal de 70 Kg por individuo de R- y S-metadona en los grupos inductor vs. sin efecto sobre el sistema CYP (UMW = 86; p = 0,03; UMW = 44; p = 0,001; respectivamente).

**Tabla 4.31. Comparación de la concentración normalizada de los enantiómeros R- y S- de metadona en suero de pacientes que recibieron medicación inductora, sin efecto e inhibidora del sistema CYP.**

Clasificación	Concentración normalizada en suero(ng / mL)							
	n	R-metadona			S-metadona			n
		Mediana	Percentil (%)		Mediana	Percentil (%)		
			25	75			25	75
Inductor	7	38	32	48	7	27	20	43
Sin efecto	51	60	44	115	51	67	46	96
Inhibidor	3	95	60	101	3	101	52	113

Concentración normalizada a una dosis de metadona de 35 mg / día por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo.

Los pacientes que recibieron medicación conocida como inductora del sistema CYP, puntuaron más alto en las escalas SOWS y sobredosificación que los que no los recibieron (SOWS = 22 puntos vs. 9 puntos y sobredosificación = 21 puntos vs. 16 puntos), aunque la significación fue ligeramente mayor que el valor establecido para rechazar la hipótesis nula (UMW = 99,  $p = 0,07$  y UMW = 97,  $p = 0,07$ ; respectivamente). Asimismo, la mediana (percentil 25, 75%) de la dosis de metadona de los pacientes que tomaron fármacos inductores del sistema CYP fue igual a 111 (100, 124) mg / día mientras que los que no los recibieron 60 (40, 80) mg / día, es decir, a los primeros se les prescribió dosis significativamente mayores que a los últimos ( $U = 66, p = 0,002$ ).

Debido al tamaño del grupo de pacientes tratado con inhibidores del sistema CYP ( $n = 3$ ), no se indica el valor de la U de Mann-Whitney y la significación de la prueba. A pesar de que hubo más pacientes tratados con fármacos susceptibles de inhibir o inducir el sistema CYP estos corresponden al proceso de seguimiento y no al punto de inicio del estudio en el corte transversal por lo que no fueron incluidos en el contraste.

En cuanto a la estereoselectividad del metabolismo de la metadona, la media (DE) de la razón R/S fue 1,5 (0,6), 1,04 (0,3) y 1,0 (0,2) para los grupos inductor, sin efecto e inhibidor, respectivamente. Es decir, dicha razón del grupo inductor fue significativamente mayor que las de los grupos sin efecto e inhibidor ( $F = 7,3$ ,  $p = 0,001$ ). Todos los pacientes clasificados dentro del grupo tratamiento inductor del sistema CYP recibieron nevirapina, efavirenz o rifampicina, fármacos inductores de tanto el CYP2B6, metaboliza estereoselectivamente el enantiómero S, como el CYP3A4. La razón del único caso que recibió fluoxetina fue igual a 1,2.

#### **4.3.5. Seguimiento de pacientes en TMM**

##### **4.3.5.1. Seguimiento de pacientes estables en TMM**

En aquellos pacientes tratados con fármacos que no alteraron el metabolismo de metadona, la correlación entre la concentración de R-metadona en suero del primer punto de seguimiento y la del final de seguimiento fue alta (correlación = 0,97,  $p < 0,001$ ) por lo que no difirieron significativamente ( $t$ -student = - 0,34,  $p = 0,74$ ). La concentración del enantiómero S de la metadona en suero del primer punto de seguimiento tampoco difirió significativamente de la del último ( $t$ -student = - 0,97,  $p = 0,35$ ). El tiempo medio (n, DE) comprendido entre la primera extracción de sangre y la última fue 109 días (n = 12, 70). A ocho pacientes extrajeron 2 muestras de sangre, a tres extrajeron 3 muestras y a un paciente extrajeron 5 muestras. En la Tabla 4.32. se muestran los valores de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero y la concentración normalizada de R- y S-metadona en el primer y último punto de seguimiento.

**Tabla. 4.32. Concentración de R- y S-metadona en suero y concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona en el primer y último punto de seguimiento de pacientes estables en TMM.**

Caso	Seguimiento								
	Inicio					Final			
	RM	SM	RM N	SM N	Tiempo	RM	SM	RMN	SMN
1	145	101	50	35	56	150	118	52	41
2	91	103	39	44	110	98	101	43	44
3	56	74	60	79	268	50	55	53	59
4	161	124	32	25	18	187	88	36	17
5	59	53	55	59	130	60	56	47	52
6	99	82	135	112	98	95	66	130	90
7	56	82	60	88	94	51	66	55	71
8	143	95	99	66	7	127	92	79	58
9	105	63	53	32	89	110	74	55	37
10	18	22	54	66	174	12	13	65	70
11	53	45	78	67	126	51	49	75	73
12	36	44	310	379	143	55	65	474	560

RM: concentración de R-metadona en suero (ng / mL), SM: concentración de S-metadona en suero (ng / mL), N: Valores normalizados a una dosis de 35 mg / día de metadona por enantiómero y una masa corporal de 70 Kg por individuo, Dosis: mg de metadona racémica / día. El tiempo de seguimiento se indica en días.

#### 4.3.5.2. Introducción de terapia antirretroviral

##### **Caso 1.**

Paciente en TMM que tras la introducción de nuevas pautas de fármacos antirretrovirales presentó síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO), así como una disminución en la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero respecto a los niveles previos a la modificación del tratamiento, necesitando aumentar 2,5 veces la dosis diaria de metadona inicial para resolver el SAO.

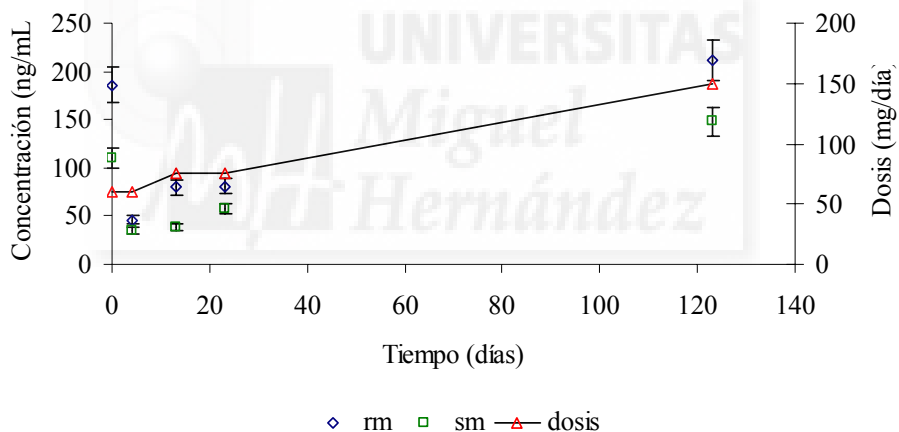
Varón de 33 años con historia de consumo de heroína intravenosa desde los 16 años. Varios intentos de tratamientos con antagonistas opiáceos con periodos breves de abstinencia, el TMM se inició en diciembre de 1996 de forma ininterrumpida, estabilizado con una dosis mantenida de 60 mg / día desde hacía 3 años coinfección por el VHB y hepatitis crónica por el VHC, infección por el VIH conocida desde hace más de 11 años, en estadio C3 con nivel de CD4 de 150 células /  $\mu$ L y carga viral de 88.000 copias / mL. A raíz de un cambio de medicación fue tratado con estavudina (40 mg / 12 h), indinavir (800 mg / 12 h), ritonavir (600 mg / 12 h) y nevirapina (200 mg / 12 h).

A partir del cuarto día a partir del inicio de la medicación antirretroviral el paciente refirió SAO y presentó los siguientes síntomas objetivos: bostezos, vómitos, rinorrea, piloerección, transpiración, lagrimeo, midriasis, calambres, agitación, ansiedad, pulso 68 p / min, TA: 130/60.

La dosis de metadona no se modificó debido a una decisión firme por parte del paciente de no querer incrementar la dosis. El día nº 13 el paciente presentó los mismos síntomas del SAO que el día nº 4 y accedió a subir la dosis de metadona de la siguiente forma: 60 mg / día por la mañana y 15 mg por la noche. El día nº 22 siguió presentando los mismos síntomas del SAO descritos el día nº 4, la dosis de metadona se mantuvo en 60 mg / día por la mañana y 15 mg / día por la noche, puesto que el paciente seguía presentando una gran resistencia a aumentar la dosis. Al día siguiente (día nº 23) el paciente acudió a consulta sin cita, llorando, con dificultades en su autocontrol, irritable y con síntomas objetivos y subjetivos del SAO. Relató que estuvo toda la noche sin dormir con comportamiento agresivo hacia las personas y cosas, así como conductas violentas y autoagresiones. Se propuso un aumento progresivo de la dosis de metadona

hasta lograr la remisión del SAO, desapareciendo la sintomatología a una dosis de 150 mg / día de metadona restableciendo la estabilización previa. El tratamiento antirretroviral no se modificó durante el periodo de seguimiento. La puntuación de la OOWS los días de seguimiento 0, 4, 13, 23 y 123 fueron 0, 9, 4, 8 y 0 respectivamente.

En la Figura 4.11. se muestra la evolución de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero a lo largo del periodo de seguimiento. Se registró una drástica disminución la concentración en suero de los enantiómeros R y S de metadona el cuarto día desde la introducción de la terapia antirretroviral. Al final del seguimiento la concentración de R-metadona en suero se equiparó a la del inicio del seguimiento, momento en el que desapareció el SAO.

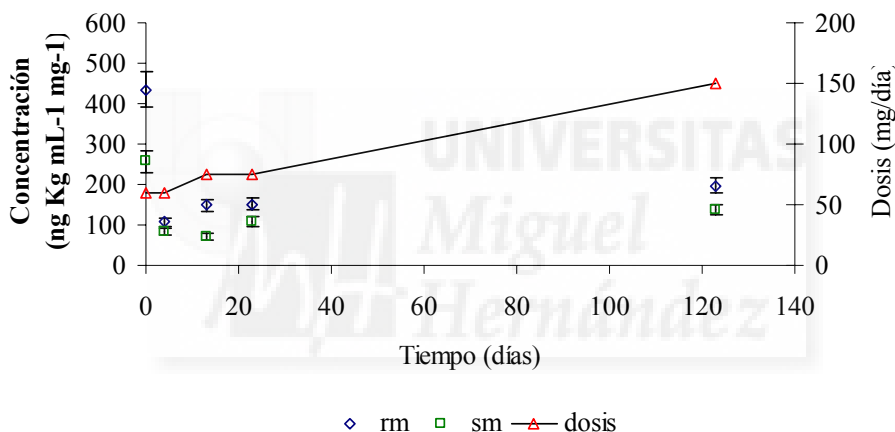


**Figura 4.11 Inductores del sistema CYP nevirapina y ritonavir (Caso 1): Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento.**

rm, R-metadona; sm, S-metadona.

Adicionalmente, corregir la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero respecto a dosis de metadona y masa corporal fue útil para determinar la magnitud de la interacción entre metadona y nevirapina-ritonavir. De hecho la concentración de R-metadona corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal en suero (R/D/M) al final del seguimiento fue un 45% de la concentración inicial, mientras que la de S-metadona (S/D/M) un 54% de la concentración inicial (Figura 4.12.).

En la Figura 4.12. y Tabla 4.33. se muestra la evolución de R/D/M y S/D/M a lo largo del periodo de seguimiento.



**Figura 4.12 Inductores del sistema CYP nevirapina y ritonavir (Caso 1): Evolución de la concentración de R- y S-metadona corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal a lo largo del periodo de seguimiento.**

rm, R-metadona; sm, S-metadona.



**Tabla 4.33. Inductores del sistema CYP nevirapina y ritonavir: Evolución de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal a lo largo del periodo de seguimiento**

Analito	Concentración (ng Kg mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )				
	Día				
	0	4	13	23	123
R/D/M	434	107	149	151	197
S/D/M	257	82	71	108	134
Razón R/S	1,7	1,3	2,1	1,4	1,4
Dosis (mg / día)	60	60	75	75	150

R/D/M, R-metadona; S/D/M, S-metadona.

**Caso 2.**

En este caso clínico se informa acerca de un varón de 37 años fumador de heroína desde los 22 años que inició el TMM a los 34 años.

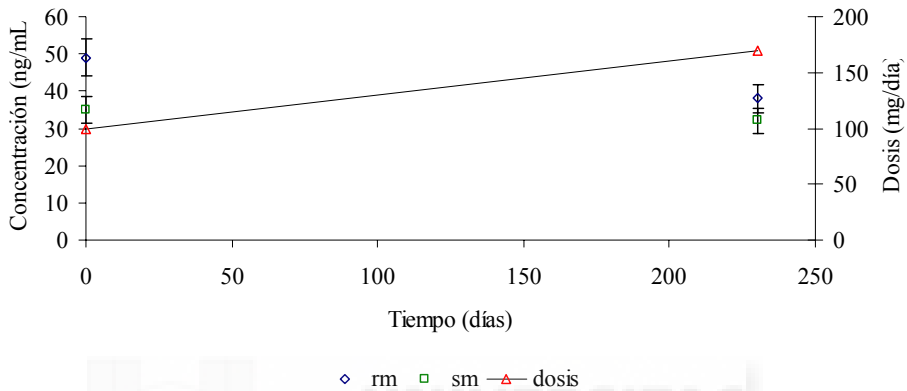
Los ensayos ELISA y posterior confirmación por Western Blot determinaron la presencia de anticuerpos de los VIH y VHC. El seguimiento se inició cuatro días después (día 0 de seguimiento) de la introducción de nevirapina, estavudina, lopinavir y ritonavir. El día 195 se suprimió el ritonavir del tratamiento manteniéndose el tratamiento con el resto de antirretrovirales. El día 230 se tomó una segunda muestra.

Respecto a la dosis de metadona, se administró 100 mg / día al inicio del estudio y 170 mg / día el día 230 de seguimiento (Figura 4.13.). En ambos casos en la fecha de la extracción de sangre, llevaba más de tres semanas con la dosis de metadona estable.

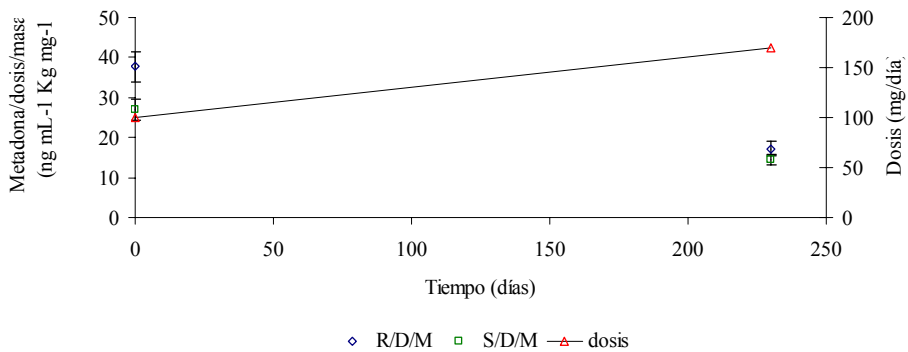
En el primer punto de seguimiento la comedicación consistió en trazodona, sulfametoxazol y trimetoprim. En el segundo y último punto además recibió metamizol, ibuprofeno y amitriptilina.

El consumo de drogas referido por el paciente consistió en 20 cigarrillos / día y un porro / día, durante todo el periodo de seguimiento. En la fecha de la segunda extracción de sangre el paciente, además, refirió el consumo de dos UBE de etanol en los siete días previos a la extracción.

En la Figura 4.13. se muestra la evolución de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero a lo largo del periodo de seguimiento. Adicionalmente en la Figura 4.14., se puede observar el efecto que la interacción tuvo sobre la concentración de los enantiómeros y la dosis de metadona.



**Figura 4.13. Inductores del sistema CYP nevirapina y ritonavir (caso 2): Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento.**  
 rm, R-metadona; sm, S-metadona.



**Figura 4.14. Inductores del sistema CYP nevirapina y ritonavir (caso 2): Evolución de la concentración de R- y S-metadona corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal a lo largo del periodo de seguimiento.**  
 R/D/M, R-metadona; S/D/M, S-metadona.

## 4.3.5.3. Introducción de tratamiento antirretroviral y antituberculoso

Caso clínico en que se informa acerca de una mujer que comenzó a inyectarse heroína a los 25 años, inició el TMM a los 32 años y alcanzó una dosis de mantenimiento con metadona de 80 mg / día desde el 1/1/02.

Presentó infección por el VIH (fase CDC C2; células CD4 = 265 células /  $\mu\text{L}$ ; carga viral del VIH= 750000 copias de ARN /mL), el VHC, así como por *Mycobacterium tuberculosis* (Mantoux positivo).

**Tratamiento con metadona: modificación de dosis de metadona.**

Se indica la dosis de metadona del día anterior a la extracción de sangre (Tabla 4.34.). De esa forma, fue posible medir los niveles valle de R- y S-metadona en suero que están sujetos a una variación mínima.

**Tabla 4.34. Inductores del sistema CYP efavirenz, nevirapina y rifampicina: Evolución de la dosis de metadona, razón R/S y concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal a lo largo del periodo del seguimiento.**

Día	Concentración corregida ( $\text{ng Kg mL}^{-1} \text{mg}^{-1}$ )		Razón R/S	Dosis ( $\text{mg / día}$ )
	R/D/M	S/D/M		
3	464	245	1,9	80
4	418	229	1,83	90
6	204	166	1,23	185
11	48	54	0,88	200
26	90	79	1,14	200
40	36	32	1,12	220
(a) 151	41	37	1,12	220
160	44	43	1,04	220
(b) 171	66	61	1,08	190
179	71	79	0,92	170
185	104	92	1,13	150
196	153	156	0,98	120
215	166	159	1,04	75
707	275	163	1,69	95

R, R-metadona; S, S-metadona.

Sin tratamiento con: (a) rifampicina a partir del día 131 y (b) nevirapina a partir del día 161.

A continuación se describe la comedificación recibida por la paciente a lo largo del periodo de estudio.

### **Terapia antirretroviral**

La terapia antirretroviral se inició tres días antes del comienzo del seguimiento (lamivudina 300 mg / día, estavudina 60 mg / día y efavirenz 600 mg / día). Sin embargo, se relacionó efavirenz con una reacción ansiolítica grave con trastorno del sueño e intento de suicidio por lo que el día 6 de seguimiento se sustituyó por nevirapina 400 mg / día. Coincidiendo con un control médico (ver más abajo en Tratamiento con antituberculosos), el día 6 de seguimiento la dosis de estavudina se aumentó a 80 mg / día, mientras que las dosis del resto de antirretrovirales se mantuvieron como en el día 4. La evolución de la infección por el VIH fue favorable (Recuento de células CD4 = 265 células /  $\mu$ L; carga viral del VIH no detectable). Finalmente, el día 160 de seguimiento se asoció hepatotoxicidad a la terapia antirretroviral, por lo que se suspendió durante el resto del seguimiento.

### **Tratamiento con antituberculosos**

Junto con el inicio de la terapia antirretroviral (Ver arriba) se inició, tres días antes del comienzo del seguimiento, quimioprofilaxis con isoniacida (300 mg / día). Coincidiendo con un cambio en la terapia antirretroviral (Ver arriba), el día 4 se diagnosticó tuberculosis pulmonar activa tanto por procedimientos radiológicos como bacteriológicos (tinción de Ziehl-Neelsen), comenzando el día 6 tratamiento con isoniacida 300 mg, pirazinamida 300 mg y rifampicina 600 mg / día. Posteriormente, el día 40 de seguimiento se modificó la pauta del tratamiento antituberculoso (isoniacida 300 mg / día, rifampicina 600 mg / día). A raíz de la presencia en cultivo *Micobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina, el día 131 se modificó el tratamiento antituberculoso (isoniacida 300 mg/ día, etambutol 600 mg / día y pirazinamida 300 mg / día). El final del tratamiento antituberculoso se produjo el día 430 de seguimiento.

### Otros tratamientos

Debido a que la paciente sufría, trastornos del sueño esta fue tratada durante todo el seguimiento con zolpidem (DCI) hemitartrato, 20 mg / día. Tres meses antes del inicio del seguimiento comenzó tratamiento antidepresivo con trazodona, 100 mg / día, hasta el día 103 de seguimiento. Ese mismo día, comenzó un tratamiento con quetiapina, 200 mg / día, hasta el final del seguimiento y con fluoxetina, 20 mg / día, hasta el día 160 de seguimiento.

### Tratamiento con antirretrovirales y tuberculostáticos (días 3 a 160 de seguimiento)

A partir de la introducción de la terapia antirretroviral, se registró una drástica disminución de la concentración en suero de los enantiómeros R y S de metadona corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal (R/D/M y S/D/M) en función del tiempo. En el día 160 de seguimiento los niveles se habían reducido a un 10% y 17% respecto a los niveles de R/D/M y S/D/M del día 3 de seguimiento, respectivamente.

Cuando se estudió la evolución de la puntuación en las escalas objetiva (OOWS) y subjetiva (SOWS) del SAO, no se apreció una tendencia temporal durante el periodo de seguimiento comprendido entre los días 4 y 160. El valor medio de la puntuación de la OOWS fue 3 puntos (rango 0 - 8 puntos) y el de la SOWS fue 17 (rango 7 - 31 puntos). Debido a que la paciente refería malestar asociado aparentemente a pérdida de efecto de la dosis habitual de metadona se incrementó la dosis diaria de la misma. De hecho, R/D/M correlacionó con la dosis de metadona ( $R^2 = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ), de forma que a mayor dosis se producía una disminución de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero. Según refieren otros autores (Eap et ál., 2000) existe una relación inversamente proporcional entre la concentración corregida y la dosis de metadona que parece reflejar el hecho de que la metadona induce su propio metabolismo. En nuestro caso, quizás, el aumento de dosis requerido estuvo relacionado con la inducción del metabolismo de la metadona y, por tanto con una disminución en el efecto farmacológico producido sobre la paciente objeto a estudio.

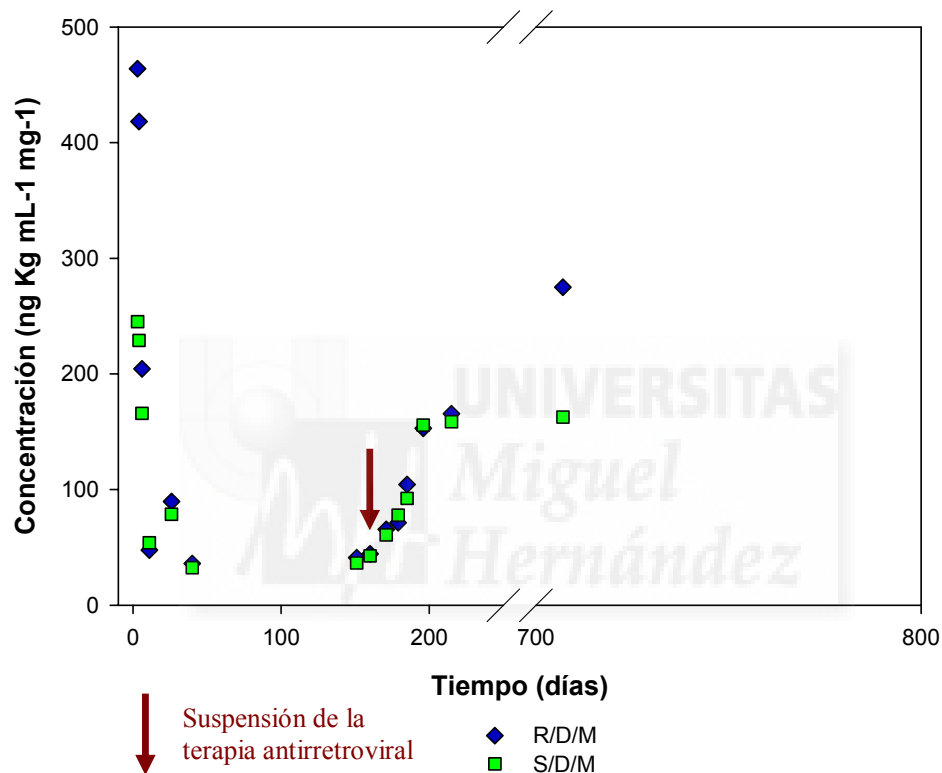
De hecho, se obtuvo una mejor correlación para R/D/M que cuando se utilizó S/D/M ( $R^2 = 0,90$ ;  $p < 0,001$ ).

**Periodo sin tratamiento inductor del sistema CYP (días 171 a 707 de seguimiento).**

Aunque la concentración en suero de los enantiómeros R y S de metadona corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal aumentó progresivamente, no lo hizo de la misma forma. Como se muestra en la Figura 4.15., teniendo en cuenta el periodo comprendido entre los días 160 (último punto en que la paciente fue tratada con antirretrovirales) al 196, S/D/M incrementó de forma lineal ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,87$ ;  $p = 0,013$ ). Adicionalmente, las medidas de S/D/M correspondientes a los días 196, 215 y 707 de seguimiento se consideraron similares (156, 159 y 163  $\text{ng mL}^{-1} \text{Kg mg}^{-1}$ , respectivamente). Por el contrario, R/D/M se incrementó de forma lineal ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,91$ ;  $p = 0,002$ ) en el periodo comprendido entre el día de seguimiento número 160 al 215 (166  $\text{ng mL}^{-1} \text{Kg mg}^{-1}$ ), pero alcanzó un valor claramente superior el día 707 (275  $\text{ng mL}^{-1} \text{Kg mg}^{-1}$ ). Por lo tanto, teniendo en consideración los resultados obtenidos, S/D/M se estabilizó a partir del día 196, mientras que R/D/M lo hizo en algún momento comprendido entre el día 215 y el 707, alcanzando R/D/M un valor superior a S/D/M al final del seguimiento (274  $\text{ng mL}^{-1} \text{Kg mg}^{-1}$  y 162  $\text{ng mL}^{-1} \text{Kg mg}^{-1}$ , respectivamente).

De hecho, se observó que en los dos primeros puntos de seguimiento (días de seguimiento número 3 y 4) y en el último (día 707) la razón de la concentración valle de los enantiómeros R y S de metadona (Razón R/S) en suero fue mayor que la unidad (Razón R/S = 1,90; 1,83 y 1,69, respectivamente; media = 1,81). Valores que difirieron significativamente de los del resto del seguimiento en que se encontró una razón R/S cercana a uno (media = 1,07; t-student = 11,5;  $p < 0,001$ ).

Respecto a la puntuación SOWS, a partir de la suspensión de la terapia antirretroviral, la puntuación de la SOWS disminuyó linealmente desde 25 hasta 5 puntos tanto en función del tiempo ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,85$ ;  $p = 0,016$ ), como de la concentración en suero de R/D/M ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,92$ ;  $p = 0,007$ ) y S/D/M ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,84$ ;  $p = 0,018$ ).

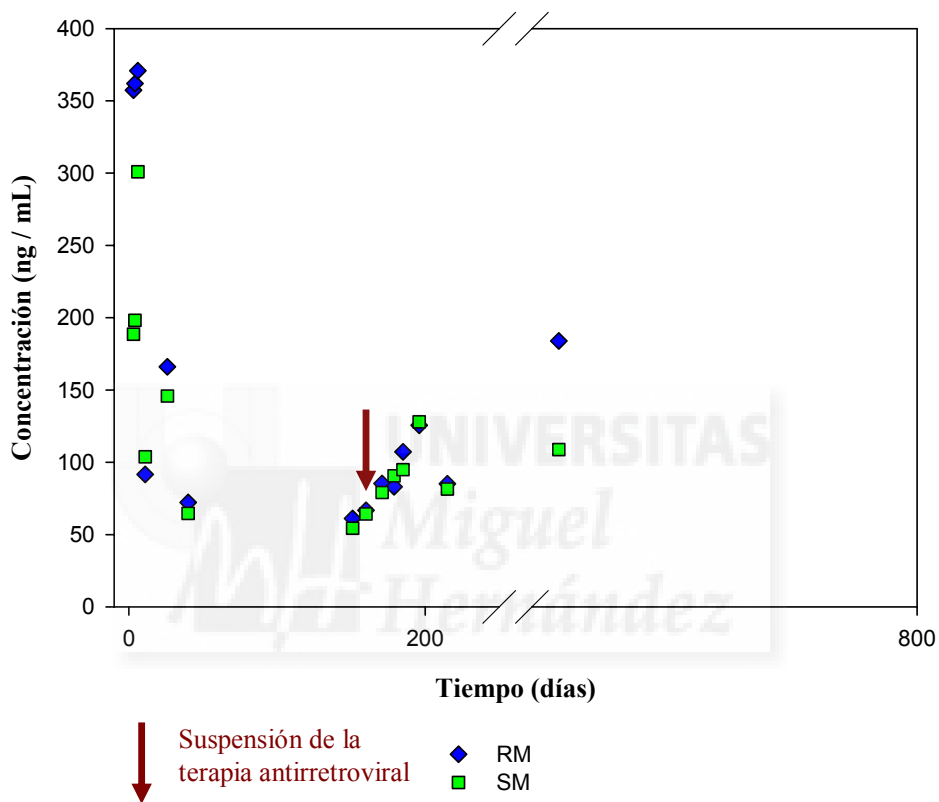


**Figura 4.15. Inductores del sistema CYP efavirenz, nevirapina y rifampicina: Evolución de la concentración corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento.**

rm, R-metadona; sm, S-metadona.



La evolución de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero se muestra en la Figura 4.16..



**Figura 4.16. Inductores del sistema CYP efavirenz, nevirapina y rifampicina: Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento.**

rm, R-metadona; sm, S-metadona.

#### 4.3.5.4. Cambio de antirretrovirales

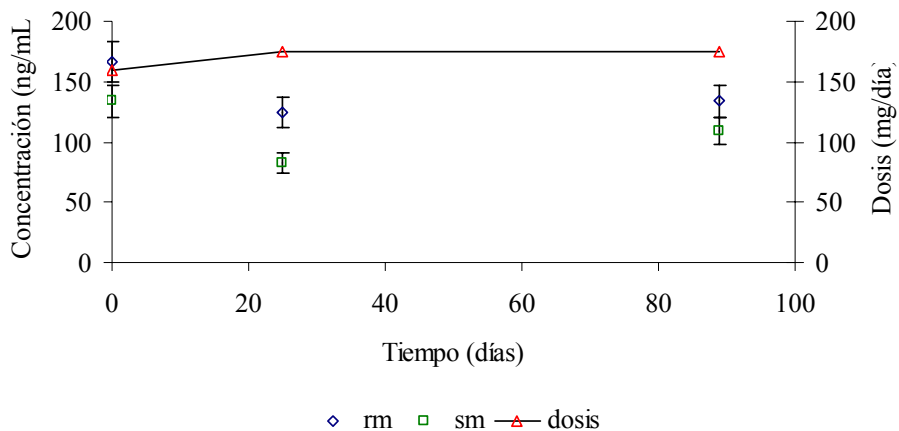
En este caso clínico se informa acerca de un varón de 35 años consumidor por vía endovenosa desde los 15 años, alcohol a los 12 años, cannabis y anfetaminas a los 13 años, alucinógenos a los 14 años, cocaína a los 18 años y benzodiazepinas a los 26 años. Inició el TMM a los 26 años. Los análisis de enfermedades infecciosas (ELISA y posterior confirmación por Western Blot) indicaron infección por los VIH, VHC y VHB. La terapia antirretroviral (ritonavir, saquinavir, lamivudina y estavudina) fue modificada a efavirenz, lamivudina y tenofovir. Antes de recibir los nuevos antirretrovirales se incluyó al paciente en el estudio (día cero), una vez implantado el nuevo tratamiento se realizó el seguimiento los días 25 y 89. Además de los antirretrovirales no se prescribió ninguna otra medicación.

Respecto a la dosis de metadona, esta estaba mantenida en 160 mg / día al inicio del estudio. Posteriormente a petición del paciente se aumentó a 175 mg / día, dosis de metadona que se mantuvo a lo largo del estudio (Figura 4.17).

No se encontraron trastornos psicopatológicos según el resultado de la versión abreviada del MMPI

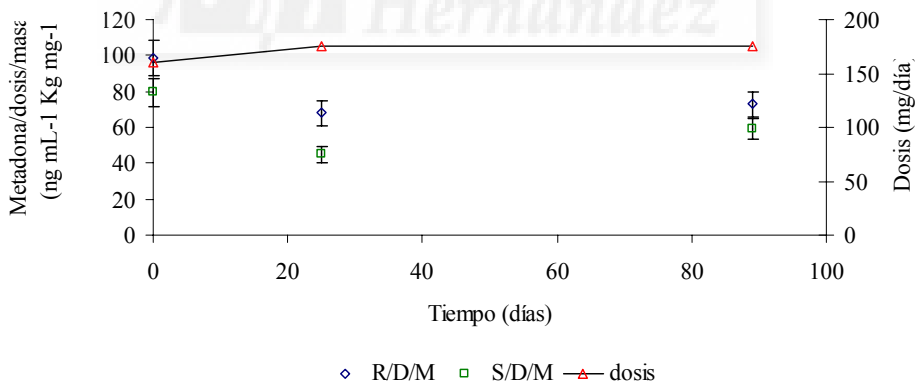
Durante el estudio el paciente refirió que no consumió ninguna droga incluyendo las más comunes como el alcohol o el tabaco.

En la Figura 4.17. y la Figura 4.18. se muestra la evolución de concentración de R-metadona y S-metadona en suero y, R/D/M y S/D/M a lo largo del periodo de seguimiento, respectivamente. La concentración de R-metadona y S-metadona en suero disminuyó a un 81% de la concentración original, mientras que la dosis de metadona aumentó a un 109% de la dosis inicial. Respecto a la puntuación de las escalas OOWS y SOWS la puntuación fue 0 ó 1 e inferior o igual a cinco puntos, respectivamente. La puntuación de sobredosificación de la SOWS a opiáceos fue 22, 20 y 14 puntos para los días 0, 25 y 89, respectivamente.



**Figura 4.17. Modificación de la terapia antirretroviral: Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento.**

rm, R-metadona; sm, S-metadona.



**Figura 4.18. Modificación de la terapia antirretroviral: Evolución de la concentración de R- y S-metadona corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal a lo largo del periodo de seguimiento.** rm, R-metadona; sm, S-metadona.

#### 4.3.5.5. Introducción de quimioprofilaxis con isoniacida

Varón de 37 años, consumidor de heroína por vía intravenosa y cocaína inhalada desde los 25 años, inició el TMM a los 34 años.

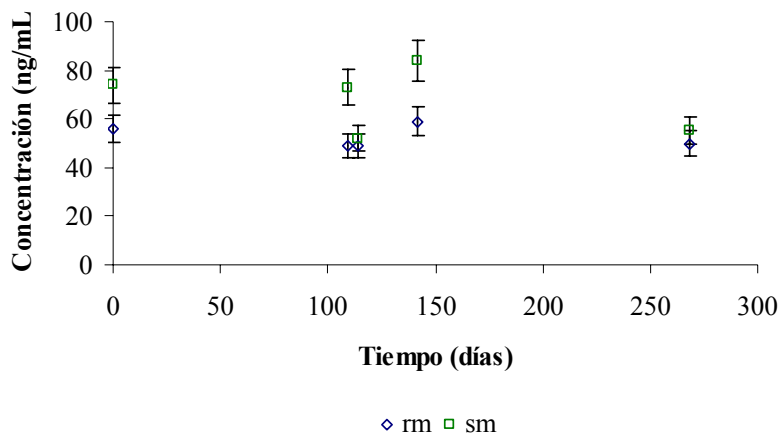
Se confirmó infección por el VHC y, por otra parte, se detectaron los anticuerpos tanto contra el antígeno de superficie como “core” del VHB, el análisis del antígeno de superficie de la hepatitis B resultó negativo por lo que dicho paciente había padecido dicha enfermedad anteriormente. La lectura de la prueba de Mantoux a las 72 horas resultó positiva, confirmando infección por *Mycobacterium tuberculosis*, razón por la que se administraron 300 mg/día de isoniacida durante seis meses. El valor de las transaminasas GOT, GPT y  $\gamma$ -GT (90 mU / mL, 114 mU / mL y 316 mU / mL, respectivamente) no difirió con relevancia clínica a lo largo del estudio, presentando unos valores al final del estudio para los anteriormente mencionados marcadores iguales a 44 mU / mL, 56 mU / mL y 339 mU / mL, respectivamente. El resto de los resultados de las analíticas se consideraron normales. La hipocondría fue la única escala que se consideró patológica en base al resultado del cuestionario Minimult.

Respecto a la dosis de metadona, a lo largo del estudio se mantuvo constante e igual a 60 mg / día. El paciente no recibió otra medicación diferente de la mencionada anteriormente, aunque sin embargo durante todo el seguimiento consumió aproximadamente unos 20 cigarrillos / día.

Se recogieron cinco muestras de sangre de dicho paciente en los siguientes días de seguimiento: 0, 109, 114, 142 y 268.

La media de la concentración (DE) de R- y S- metadona en suero fue 53 (5) ng / mL y 67 (14) ng / mL, respectivamente. La media de la razón R/S de la concentración de metadona fue igual a 0,80 (0,12).

En la Figura 4.19. se muestra la evolución de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero a lo largo del periodo de seguimiento.



**Figura 4.19. Quimioprofilaxis con isoniacida: Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento.**

rm, R-metadona; sm, S-metadona.

Teniendo en cuenta que en la fechas de extracción de la primera y última muestra, el paciente no estaba recibiendo medicación diferente de la metadona, se puede considerar que el tratamiento con isoniacida no alteró la concentración de R- y S-metadona en suero, puesto que no difirió significativamente de los niveles medidos durante la quimioprofilaxis con isoniacida ( $t$ -student para muestras independientes ( $t$ ) = 0,51;  $p=0,6$  y  $t$  = 0,80;  $p=0,5$ ; respectivamente).

La puntuación de tanto la escala OOWS como la puntuación la de la SOWS fue cero en todos los puntos de seguimiento. Sin embargo, la puntuación de la subescala de sobredosificación con metadona fue ligeramente mayor durante la quimioprofilaxis con isoniacida que cuando no la recibía, aunque en el límite de la significación estadística (17 puntos vs. 7 puntos,  $t$ -student para muestras independientes = 3,  $p=0,057$ ).

#### 4.3.5.6. Consumidores habituales de heroína y cocaína

##### **Caso 1.**

En este caso clínico se informa acerca de una mujer de 34 años que comenzó a consumir heroína por vía intravenosa a los 14 años, grandes cantidades de alcohol a los 10 años, cannabis a los 14 años, anfetaminas a los 14 años, cocaína a los 16 años e inició el TMM a los 26 años.

Presentó infección por los VIH y VHC. El anticuerpo de “core” de la hepatitis B fue positivo.

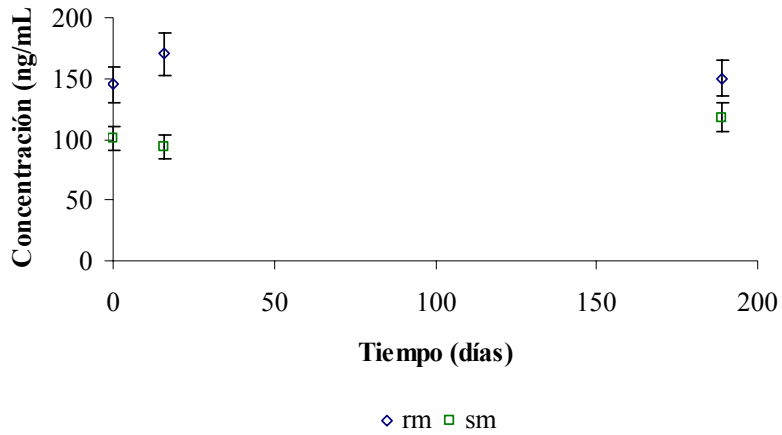
El valor de las transaminasas GOT, GPT,  $\gamma$ -GT al inicio del seguimiento fue igual a 25 mU / mL, 25 mU / mL y 78 mU / mL, respectivamente. El resto de los resultados de las analíticas se consideraron normales. La masa de la paciente durante el seguimiento fue aproximadamente 45 Kg. No se detectó patología alguna a las escalas del Miniment.

Se extrajeron tres muestras de sangre en los días 0, 16 y 189 de seguimiento.

Respecto a la dosis de metadona, a lo largo del estudio se mantuvo constante e igual a 130 mg / día. Por otro lado, durante todo el seguimiento consumió aproximadamente 30 cigarrillos / día. Además, durante los fines de semana previos a la extracción de sangre, consumió entre dos y tres UBE / día de etanol, 2 porros / día y 2 ó 3 papelinas / día de heroína y cocaína.

La media de la concentración (desviación estándar) de R- y S- metadona en suero fue 155 (13) ng / mL y 104 (12) ng / mL, respectivamente. La media de la razón R/S de la concentración de metadona fue igual a 1,51 (0,28).

En la Figura 4.3.4.10. se muestra la evolución de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero a lo largo del periodo de seguimiento.



**Figura 4.20. Consumo de heroína y cocaína: Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento.**

rm, R-metadona; sm, S-metadona.

En relación a la puntuación de la escala OOWS, la máxima puntuación obtenida fue un punto, la escala SOWS puntuó 26, 31 y 19 puntos y la subescala de sobredosificación 21, 33 y 25 puntos.

## Caso 2.

Varón de 35 años que comenzó a consumir heroína por vía intravenosa a los 22 años, grandes cantidades de alcohol a los 14 años, cannabis a los 15 años, anfetaminas a los 18 años, cocaína a los 21 años, benzodiazepinas a los 22 años, inició el TMM a los 30 años y alcanzó una dosis de mantenimiento con metadona de 130 mg / día.

Presentó infección por el VIH (células CD4 = 338 células /  $\mu$ L; carga viral del VIH= 88.900 copias de ARN /mL) y el VHC. Durante el TMM recibió la vacuna del VHB.

Se detectó patología a las siguientes escalas del Minimult: hipocondría, historia y esquizofrenia.

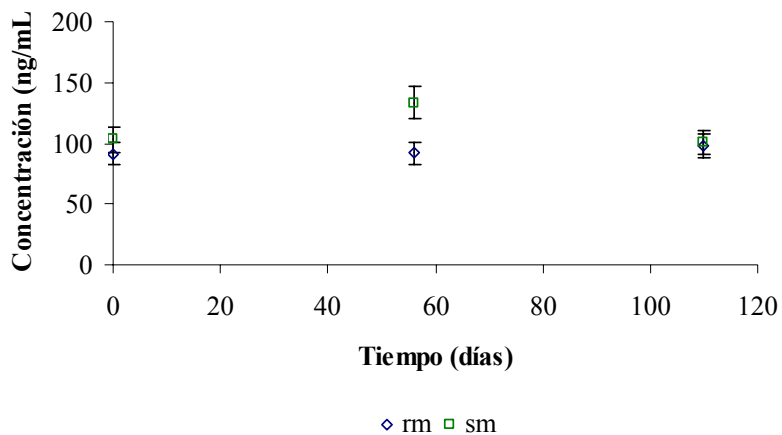
Se extrajeron tres muestras de sangre en los días 0, 56 y 110 de seguimiento.

Respecto a la dosis de metadona, a lo largo del estudio se mantuvo constante e igual a 130 mg / día. Con relación a la medicación asociada al TMM el paciente estaba tratado con clorazepato dipotásico. Por otro lado, durante todo el seguimiento consumió aproximadamente entre 2 y 4 UBE / día de etanol, 20 cigarrillos / día, consumió cocaína en la semana previa a la extracción de las dos primeras muestras y pasó más de un mes desde el último consumo de cocaína y la última extracción.

La media de la concentración (desviación estándar) de R- y S- metadona en suero fue 94 (4) ng / mL y 112 (18) ng / mL, respectivamente. La media de la razón R/S de la concentración de metadona fue igual a 0,85 (0,14).

En la Figura 4.3.4.11. se muestra la evolución de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero a lo largo del periodo de seguimiento.





**Figura 4.21. Consumo de heroína: Evolución de la concentración de R- y S-metadona a lo largo del periodo de seguimiento.**

rm, R-metadona; sm, S-metadona.

En relación a la puntuación de la OOWS, la máxima puntuación obtenida durante todo el seguimiento fue un punto, la SOWS de opiáceos puntuó entre 12 puntos y 16 puntos y la subescala de sobredosificación 14, 10 y 23 en la fecha de las tres extracciones.



## 4.4. Discusión

### *4.4.1. Antecedentes: Tratamiento observado directamente con antituberculosos y la evolución temporal de la dosis de metadona como indicador de la aparición del síndrome de abstinencia a opiáceos.*

El TMM de la provincia de Alicante se comportó como un factor de protección frente a la infección por el VIH y a la mortalidad de adictos a opioides, en parte importante debido a que la filosofía del centro fue la reducción de daños.

No obstante, la mortalidad de pacientes en TMM era mayor que la de la población general especialmente la de aquellos pacientes que habían adquirido el VIH. Por lo que era necesario facilitar a los pacientes el acceso a tratamientos específicos. Teniendo en cuenta que la prevalencia del VIH en la muestra estudiada era el 61% en 1995, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* 59,3% en 189 usuarios del TMM sujeto a estudio (Portilla et ál., 2001) y que la enfermedad tuberculosa es una de las causas definitorias de SIDA, el tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa era prioritaria.

En diciembre de 1995, se inició un tratamiento observado directamente (TOD) de fármacos antituberculosos en la población que acudía a tomar metadona y tenía infección o enfermedad tuberculosa. Los objetivos del TOD fueron entre otros el asegurar la ingesta de la medicación y vigilar la aparición de efectos secundarios. Respecto a esto último, aquellos pacientes incluidos en dicho programa informaron de la aparición del síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) con mayor frecuencia que los que no lo siguieron.

Teniendo en consideración que no se disponía de una técnica analítica que permitiera determinar variaciones en la concentración de metadona en suero de pacientes en TOD, el objetivo de este estudio fue estudiar la variación de la dosis de metadona a partir de la introducción del TOD.

La dosis media de los 69 pacientes antes de iniciar el TOD fue 41 mg / día, significativamente menor que durante el TOD, 62 mg / día. Mientras en algunos pacientes incluidos en el TOD la dosis de metadona se incrementó poco, en otros se hizo en un 300%, estas variaciones se realizaron a demanda del paciente, no se efectuó

ningún control de nivel sérico de R-metadona porque no se disponía de este recurso. Estos datos fueron similares a los observados en la bibliografía a propósito de casos concretos (Kreek et ál., 1976; Bending y Skacel, 1977).

Otro aspecto que nos sorprendió fue que pacientes en tratamiento con quimioprofilaxis con isoniacida demandaron más dosis de metadona por experimentar SAO. Sin embargo, no hubo una asociación significativa entre el tratamiento con isoniacida y un aumento de la dosis de metadona, ya que la dosis media de los pacientes fue 45 mg / día antes del TOD y 52 mg / día durante el TOD. El aumento de dosis de metadona solicitado por algunos pacientes durante la quimioprofilaxis con isoniacida no está justificado por una inducción del metabolismo de la metadona, dado que la isoniacida induce al citocromo 2E1, enzima no implicado en el metabolismo de la metadona (Parkinson, 2001). Por lo que el aumento de dosis tuvo que estar relacionado con otro factor diferente del TOD con isoniacida. En cualquier caso, el aumento de la dosis de metadona se realizó a demanda del paciente durante consulta médica en base a signos y síntomas del SAO y dicho aumento no tuvo ningún límite preestablecido.

Estas observaciones daban como consecuencia la necesidad de monitorizar la concentración de R-metadona en suero de una parte de los pacientes en TMM, puesto que era imprescindible tener datos objetivos, con los que poder ayudar al paciente a la hora de ajustar las dosis de metadona.

#### ***4.4.2. Relación lineal entre la concentración de R- y S-metadona en suero y la dosis de metadona***

La concentración de R-metadona en suero y dosis de metadona registrados en este estudio son inferiores a las de otras poblaciones estudiadas, especialmente los valores máximos. No obstante, los niveles de los enantiómeros R y S de metadona en suero alcanzados con esas dosis de metadona reproducen resultados publicados anteriormente (Eap et ál., 2002). Acerca de las dosis de metadona administradas a los pacientes, no hubo ninguna limitación máxima de forma que el paciente y médico acordaron la dosis de mantenimiento de forma conjunta, siguiendo el objetivo general del TMM, es decir, la reducción de daños y en concreto tratando en todo momento de mantener al paciente en un estado confortable.

Varios autores obtuvieron una correlación lineal entre los niveles plasmáticos o el área bajo la curva y la dosis de metadona. Foster et ál. (2000b) obtuvieron una relación lineal entre el área bajo la curva y la dosis de metadona para tanto R-metadona ( $R^2 = 0,68$ ;  $p < 0,0001$ ) como para el enantiómero S ( $R^2 = 0,47$ ;  $p < 0,002$ ) en una población de 18 pacientes a los que no les habían modificado la dosis de metadona durante al menos 2 meses y no habían adquirido el VIH. Un modelo lineal en el que el 68% de la variación del área bajo la curva del enantiómero R se explicó mediante variaciones en la dosis de metadona. Otros autores (Eap et ál., 1998; Eap et ál., 2000) trataron de correlacionar la concentración valle de los enantiómeros R y S de metadona corregida respecto a la masa corporal con la dosis de metadona, aunque no se obtuvieron mejores coeficientes que los calculados por Foster et ál. (2000b). Cabe destacar que cuando se tuvieron en cuenta los 99 pacientes sin comedición, el coeficiente de regresión fue 0,42 para el enantiómero R y que en los 112 pacientes con medicación fue 0,21 (Eap et ál., 2000). Por lo que en este último grupo de pacientes, solamente el 12% de la variación de la concentración de R-metadona se explicó por variaciones en la dosis de metadona, dejando un 88% de variación interindividual atribuible a otros factores, como por ejemplo, la cantidad relativa de las diferentes isoformas del sistema CYP en cada individuo. El modelo lineal de Foster et ál., (2000b) ( $n = 18$ ) pudo tener un coeficiente de regresión más cercano a la unidad que en el resto de los estudios por haber utilizado el área bajo la curva. No obstante, hay que tener en cuenta que, a mayor número de pacientes mayor probabilidad de que aumenten variaciones en el modelo atribuibles a diferencias interindividuales en vez de diferencias de dosis de metadona. A la vista de los resultados del presente estudio, los coeficientes de correlación ( $R^2_{\text{corregido}}$ ) calculados fueron similares a los publicados por otros grupos de investigación. Esta dispersión de valores hizo que para una dosis de metadona determinada hubiera un amplio rango de valores posibles, de hecho en nuestra población se encontraron variaciones de hasta 5 y 6 veces para la concentración de R-metadona en suero y la del enantiómero S, respectivamente. En la bibliografía se ha informado de variaciones dentro del mismo orden de magnitud (Meresaar et ál., 1981; Gourevitch et al, 1999). Aunque se ha informado que un buen cumplimiento del TMM, es decir, no consumir heroína o cocaína entre otras drogas y tomar adecuadamente todas las dosis de metadona administradas, disminuye la variabilidad en la correlación de los niveles

plasmáticos y la dosis de metadona (Wolf et ál., 1999; Wolf et ál., 1991b), en nuestro estudio la concentración de R-metadona en suero de pacientes que consumieron heroína o cocaína no presentó mayor variabilidad que la de los no consumidores, si bien era un grupo reducido. De hecho, la variación de la concentración de metadona en suero está influenciada de forma importante por la variabilidad interindividual tanto de la actividad como de la cantidad relativa de las diferentes enzimas que componen el sistema CYP.

Respecto a CYP3A4, su expresión varió hasta 30 veces (Ketter et ál., 1995) y por otra parte, el aclaramiento de ciertas sustancias varió significativamente entre distintos individuos (de Wildt et ál., 1999; Streetman et ál., 2000). Se trató de comprobar que la variabilidad en los niveles plasmáticos de los enantiómeros R y S de metadona venía determinada en parte importante por el sistema CYP en un estudio sobre 32 pacientes en TMM, que presentaron análisis de orina negativos a opiáceos y cocaína en los tres meses anteriores al estudio. Encontraron que la actividad del CYP3A4, medida como el cociente 1'-OH midazolam / midazolam, correlacionó con la concentración plasmática de S-metadona ( $R^2 = -0,17$ ,  $p = 0,018$ ), metadona racémica ( $R^2 = -0,14$ ,  $p = 0,032$ ), pero no con significación estadística al nivel del 95% con la concentración de R-metadona ( $R^2 = -0,10$ ,  $p = 0,083$ ). Argumentaron que el bajo coeficiente encontrado para metadona racémica, y la falta de significación estadística para R-metadona, se debió a limitaciones en el estudio: haber utilizado niveles valle en vez de área bajo la curva, que el cociente metabólico 1'-OH midazolam / midazolam reflejó indirecta e imperfectamente la actividad del CYP3A4 y que el cumplimiento de los pacientes pudo ser en algunos casos deficiente. Adicionalmente, indicaron que al no determinar la actividad de otras isoformas implicadas en el metabolismo (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) no se pudo determinar la proporción de variación de los niveles plasmáticos frente a la dosis de metadona asociada a las isoformas mencionadas arriba (Shinderman et ál., 2003). En resumen, la variación en la dosis de metadona explica gran parte de la variación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero pero queda por determinar la contribución de las diferentes isoformas del sistema CYP en dicha variación, especialmente cuando se administran comedificaciones susceptibles de inducir o inhibir alguna o varias de las isoformas CYP.

#### ***4.4.3. Relación lineal entre la concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona en suero y la dosis de metadona***

En la población estudiada se encontró una correlación débil pero con significación estadística entre la concentración normalizada de S-metadona en suero y la dosis de metadona ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,07$ ;  $R = 0,33$ ;  $p = 0,02$ ), no siendo así con el enantiómero R ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,05$ ;  $R = 0,22$ ;  $p = 0,08$ ). Resultados comparables a los de Eap et ál. (2000) que encontraron un coeficiente  $R = -0,32$  para la concentración de R-metadona en suero. Estos modelos lineales con pendiente negativa avalan, en parte, la autoinducción de la metadona en su metabolismo, de forma que a mayor dosis de metadona mayor inducción del metabolismo. Tanto en el estudio de Eap et ál. (2000) como en el nuestro, la concentración de S-metadona en suero correlacionó mejor con la dosis de metadona que la del enantiómero R. Sin embargo, teniendo en cuenta la baja especificidad del modelo dichos resultados han de interpretarse en su justa medida. La alta variabilidad de la concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona (14 y 32 veces para R- y S-metadona, respectivamente) encontrados en nuestra población fueron semejantes a los publicados por Eap et ál. (2000), donde encontraron una variación de la concentración de R-metadona normalizada respecto a dosis y masa corporal en suero de 41 veces en pacientes con comedicación ( $n = 112$ , 10 – 407 ng / mL) y de 17 veces para aquellos pacientes que no tomaron fármacos diferentes de la metadona ( $n = 99$ , 19 – 316 ng / mL).

#### ***4.4.4. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes consumidores y no consumidores de tabaco, etanol, heroína y cocaína***

No se observaron diferencias en las siguientes variables: dosis de metadona, concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de R- y S-metadona y puntuación de las escalas SOWS, sobredosificación y OOWS cuando se agruparon los pacientes como consumidores vs. no consumidores de las siguientes sustancias: tabaco, alcohol, heroína y cocaína. Cabe destacar que nuestro área geográfica es muy variable genéticamente hablando, pongamos por caso el

polimorfismo del CYP2D6, donde se informó que en una población de 217 sujetos localizada en Badajoz, el 5% de los casos esa enzima no fue funcional y por el contrario el 7% tuvo varias copias de ese gen. El cociente metabólico fue diferente en los grupos y por tanto el metabolismo mediado por esas isoformas se vio afectado sustancialmente (Agúndez et ál., 1995). De forma que dicha variación entre otras pudo enmascarar una potencial diferencia entre los consumidores y no consumidores. Respecto al consumo de tabaco, inductor del CYP1A2, y etanol, inductor del CYP2E1, los resultados obtenidos ponen de manifiesto que no alteran el metabolismo de la metadona. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Iribarne et ál., (1996), la actividad hepática para la N-desmetilación de metadona ( $\text{pmol}/[\text{min mg de proteína}]$ ) calculada como el producto del número de recambio ( $\text{pmol} / [\text{min pmol de CYP}]$ ) por el contenido de la isoforma ( $\text{pmol} / \text{mg de proteína inmunodetectable}$ ) de las isoformas CYP1A2 ( $0,99 \text{ pmol}/[\text{min mg de proteína}]$ ) y CYP2E1 ( $1,15 \text{ pmol}/[\text{min mg de proteína}]$ ) fueron inferiores a la del CYP3A4 ( $242 \text{ pmol}/[\text{min mg de proteína}]$ ), isoforma cuya implicación en el metabolismo de la metadona está aceptada científicamente.

#### *4.4.4.1. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona y dosis de metadona en pacientes fumadores y no fumadores*

La puntuación de las escalas SOWS y OOWS del grupo de los fumadores no fueron significativamente diferentes de la del grupo de los no fumadores. La dopamina se oxida por la monoaminoxidasa-B (MAO) en humanos, puesto que el tabaco inhibe la MAO-B y la MAO-A, la concentración de dopamina en la vía de la recompensa aumenta en un grado proporcional al uso de cigarrillos, es decir relacionado con la dosis (Parkinson, 1996). Teniendo en consideración lo mencionado anteriormente, se podría pensar que las puntuaciones de las escalas SOWS y OOWS fueran menores que las de los no fumadores. En cuanto al metabolismo de la metadona, el tabaco indujo el CYP1A2, isoforma implicada en el metabolismo no estereoselectivo de la metadona en un estudio en microsomas humanos (Moody et ál., 1997). En otro estudio, los fumadores de tabaco informaron con más frecuencia que la dosis de metadona no era suficiente que los no fumadores (Tacke et ál., 2001). En dicho estudio se planteó la posibilidad de que se hubiera inducido el CYP1A2 y por tanto que los niveles



plasmáticos fueran menores en los fumadores que en los no fumadores. No obstante, no se determinaron los niveles plasmáticos por lo que no se pudo comprobar esa hipótesis. Nuestros resultados indican que el fumar no afecta significativamente a la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero, la puntuación de las escalas SOWS, sobredosificación y OOWS ni en la dosificación de metadona. En el caso de que hubiera un efecto por el tabaco, probablemente mediado por una inducción del CYP1A2, este debería haber causado menos variación en las variables anteriormente mencionadas que otros factores, como por ejemplo la distinta actividad y cantidad relativa del conjunto de enzimas del sistema CYP. A raíz de esto último se desprende que la isoforma CYP1A2 no desempeñó un papel mayoritario en la biotransformación de metadona.

Por último, no se encontró una asociación entre el uso del tabaco y el consumo de cocaína o heroína, al contrario de lo publicado por Frosch et ál. (2000).

*4.4.4.2. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes bebedores habituales y no habituales de etanol*

El CYP2E1 metaboliza etanol y se ha implicado en el metabolismo de la metadona, entre otras sustancias, por lo que cuando este último está presente compite por el sitio de acción del citocromo aumentando el efecto de la metadona, al ser menor el aclaramiento de esta última. Kreek et ál. (1976) observó que la perfusión aguda de etanol no alteró la biotransformación de metadona en hígado perfundido de conejo. Mientras que, después de un tratamiento crónico de metadona y etanol en ratas disminuyeron los niveles de metadona y también el etanol se eliminó más rápidamente. Adicionalmente, en pacientes en TMM no se observaron interacciones con etanol. Schlatter et ál. (1999), en una revisión, comentaron que en ensayos de rata, el alcoholismo crónico reduce el área bajo la curva y la semivida de metadona, mientras que el agudo incrementa el área. Se debe a una inducción en el primer caso y a una inhibición del CYP450 en el segundo. Howard et ál. (2003) observaron que la nicotina y el etanol producían una inducción del CYP2E1 en encéfalo de rata y comentaron que quizás la formación de metabolitos tóxicos mediada por el CYP2E1 sea la causa de las lesiones cerebrales debidas al etanol y al tabaco. Respecto a la administración con

disulfiram, un inhibidor del CYP2E1, en 1976 Kreek et ál. publicaron que en ensayos *in vivo* la administración de disulfiram durante una semana no alteró significativamente la disposición de metadona. Por otro lado, Tong et ál. (1980), no encontraron interacciones significativas entre metadona y disulfiram cuando se administró este último a dosis representativas para el tratamiento del alcoholismo. Como se muestra en la Tabla 4.19., en el análisis realizado en la población objeto de estudio, no se obtuvieron diferencias significativas entre grupos, no obstante se observó que los niveles en suero de R-metadona normalizados respecto a dosis de metadona y masa corporal y los del enantiómero S de los pacientes bebedores fueron inferiores (45 ng / mL y 47 ng / mL respectivamente), a los de los que no bebieron etanol (60 ng / mL y 79 ng / mL respectivamente), mientras que la dosis de metadona fue similar (bebedores 60 mg vs. no bebedores 55 mg). Sin embargo, esas diferencias no fueron significativas por lo que esa diferencia en la concentración normalizada de metadona se pudo deber a variaciones interindividuales en el grupo de los 16 pacientes que consumieron etanol y/o en el de los 11 sujetos no bebedores), de hecho los percentiles 25% y 75% muestran que dichas variables tienen una gran dispersión (Tabla 4.19.). Asimismo, aunque con menores diferencias, ocurrió cuando los pacientes se agruparon en pacientes cuyo último consumo fue anterior y posterior a los siete días (Tabla 4.20.), con la diferencia que en este análisis la dosis de metadona de los bebedores fue 60 mg (n = 27, concentración de R-metadona normalizada respecto dosis y masa corporal en suero = 54 ng / mL) mientras que la de los no bebedores de etanol fue 70 mg (n = 22, concentración de R-metadona normalizada respecto dosis y masa corporal = 78 ng / mL).

Los resultados publicados así como los que se presentan en esta ocasión indican que el CYP2E1 no está implicado de forma importante en la biotransformación de metadona. De otro modo deberíamos haber encontrado que tanto los niveles séricos normalizados de R-metadona como los del enantiómero S en el grupo de consumidores de bebidas alcohólicas fueran significativamente menores que en el grupo de los no bebedores de etanol.

4.4.4.3. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en consumidores habituales de heroína y cocaína y no consumidores

Como se muestra en la Tabla 4.21. y Tabla 4.22., el consumo de estas sustancias no se asoció a una mayor puntuación en las escalas del SAO, a unos niveles séricos inferiores o una dosis de metadona inferior que cuando se los comparó con los pacientes que no consumieron dichas sustancias. Asimismo, los umbrales de concentración normalizada de R-metadona en suero (50 ng /mL, 75 ng /mL y 100 ng /mL) no se asociaron a un menor consumo de heroína. En relación a la heroína, Wolff et ál. (1996) no encontraron una correlación entre la dosis de metadona y su consumo. De forma similar, Torrens et ál. (1998) encontraron que la dosis de metadona de los consumidores de heroína fue 89 mg mientras que la de los no consumidores fue 84 mg y la concentración de metadona en suero tampoco varió sustancialmente 355 ng / mL vs. 369 ng / mL. Cuando agruparon los pacientes en consumidores y no consumidores de cocaína la concentración de metadona en suero tampoco fue diferente 383 ng / mL vs. 355 ng / mL. Estos resultados obtenidos por Torrens et ál. (1998), son relevantes en cuanto a nuestra población se refiere, ya que la población estudiada por Torrens et ál. está localizada en el casco antiguo de Barcelona, un área geográfica cercana a la nuestra, por lo que se puede asumir sin demasiado riesgo que la carga genética y factores ambientales, en concreto los relativos al metabolismo de la metadona, diferirán menos que los de otras poblaciones de lugares más lejanos. Adicionalmente, varios estudios encontraron que la retención, uso de heroína y deseo de consumir mejoraron cuando se comparó los pacientes con dosis de metadona comprendidas en el rango de 60 – 100 mg / día con los que recibieron dosis de metadona en el intervalo 20 – 50 mg / día (Eap et ál., 2002). Eap et ál. (2000) trataron de encontrar un valor de la concentración de R-, S- y rac-metadona en suero que estuviera relacionado con una respuesta terapéutica, es decir, análisis negativos a opiáceos en orina en los dos meses previos a la extracción de sangre. Los umbrales de 200 ng / mL ( $p < 0,008$ ), 250 ng / mL ( $p < 0,002$ ) y 300 ng / mL ( $p < 0,01$ ) se asociaron significativamente con una mayor respuesta al tratamiento. De forma que, la concentración de R-metadona en suero de los 95 pacientes que no

cumplieron la condición de respuesta al tratamiento fue igual o menor que el umbral de los 250 ng /mL en un 92,6%. Por otro lado, la concentración de R-metadona en suero fue mayor al umbral de los 250 ng /mL en el 24,7% del total de los 85 pacientes que respondieron al tratamiento. Tan sólo el umbral de 400 ng / mL presentó significación estadística con un 81,1% de los pacientes que no respondieron al tratamiento con concentraciones iguales o inferiores al umbral. Con respecto al consumo de cocaína no se encontró un umbral de concentración de R-, S- o *rac*-metadona en suero significativamente específico para una respuesta terapéutica al TMM. Por último, en nuestro estudio, el tiempo desde el último consumo y la cantidad de sustancia consumida es autoinformado por lo que algunos de los datos referidos pudieron alejarse de la realidad, de forma que algunos consumidores de sustancias se pudieron clasificar como no consumidores, lo que podría suponer un sesgo en el estudio. Sin embargo en general, los datos informados por los pacientes son fiables ya que en ningún caso se perjudicó al paciente por consumir sustancias tales como heroína y cocaína. Por otro lado, se realizaron controles de opiáceos y cocaína en orina por lo que los hábitos de consumo se conocían por parte del personal sanitario de forma que un engaño sustancial por parte del paciente no fue probable.

***4.4.5. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos valorados por la versión abreviada del MMPI***

En general, se observó que los valores de la dosis de metadona, tanto la concentración de R- y S-metadona en suero como la normalizada de ambos enantiómeros, y la puntuación de las escalas SOWS y OOWS de los pacientes con patología a las escalas de la versión abreviada del MMPI fueron superiores a los valores de dichas variables de pacientes sin patología. Sin embargo, la amplitud de la distribución de los datos fue tal, que sólo se encontraron diferencias significativas en el caso de la psicastenia para la concentración de R-metadona en suero (Tabla 4.26.; n = 4; UMW = 38; p = 0,049), la esquizofrenia para la puntuación de SOWS (Tabla 4.28.; n = 13; UMW = 148; p = 0,04) y la paranoia donde tanto la concentración de R- y S-metadona en suero como la normalizada de ambos enantiómeros fueron superiores en el grupo con patología (Tabla

4.27.). Asimismo, Maremmani et ál., (2000) informaron que 38 pacientes con comorbilidad psiquiátrica precisaron una dosis de metadona media (DE) de 154 (84) mg / día mientras que los 54 cuyo único diagnóstico en el eje I fue adicción a opioides recibieron 99 (54).

#### ***4.4.6. El sistema citocromo P450 y la monitorización de la concentración de R- y S-metadona en suero***

En el metabolismo de la metadona se han implicado varias isoformas del sistema CYP, en estudios in vitro con microsomas humanos y/o enzimas CYP recombinantes. Los citocromos descritos responsables del metabolismo son: CYP3A4 (Irbarne et ál., 1976; Moody et ál., 1997; Irbarne et ál., 1977; Gerber et ál., 2004; Wang y de Vane, 2003), CYP2D6 (Irbarne et ál., 1976; Moody et ál., 1997; Wang y de Vane, 2003), CYP2C8 (Irbarne et ál., 1976; Wang y de Vane, 2003 ), CYP2C18 (Irbarne et ál., 1976), CYP2C9 (Foster et ál., 1999), CYP2C19 (Moody et ál., 1997; Foster et ál., 1999; Gerber et ál., 2004), CYP2E1 (Moody et ál., 1997), CYP1A2 (Moody et ál., 1997) y CYP2B6 (Gerber et ál., 2004). En estudios in vivo realizados midiendo interacciones entre metadona y otros fármacos se han implicado CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP1A2 (Eap et ál., 2002; Back et ál., 2003). El CYP2D6 se ha implicado en el metabolismo de la metadona en estudios realizados midiendo los niveles plasmáticos de R, S y *rac*-metadona en pacientes estables en TMM y que fueron genotipados para CYP2D6 (Begré et ál., 2002; Eap et ál., 2001).

Se ha sugerido una estereoselectividad en el metabolismo del isómero R debida a CYP2D6 (Begré et ál., 2002; Eap et ál., 2001), CYP2C19 (Gerber et ál., 2004), CYP3A4 (Wang y de Vane, 2003), en cuanto al metabolismo estereoselectivo del isómero S se ha descrito que CYP2B6 (Gerber et ál., 2004) y CYP2C8 (Wang y de Vane, 2003) preferentemente metabolizan S-metadona.

Los citocromos CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2 son todos inducibles. Los genes que codifican CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 son polimórficos. En el caso de CYP2D6 y CYP2C19, se conocen alelos completamente inactivos y también alelos que expresan un enzima que presenta una menor capacidad para metabolizar xenobióticos.

Por el contrario también se conoce un metabolismo ultrarrápido por amplificación del gen que codifica CYP2D6.

**4.4.7. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes tratados con medicación inductora, sin efecto e inhibidora del sistema citocromo P450**

Respecto a los resultados obtenidos en la sección corte transversal los datos están sujetos a la limitación que supone el disponer de un grupo de pacientes reducido (n = 7). La concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero no difirió significativamente (UMW = 177; p = 1,0; UMW = 127; p = 0,2; respectivamente) cuando se comparó la concentración del grupo tratado con fármaco inductor del sistema CYP (71 ng / mL y 53 ng / mL, respectivamente) frente a la concentración del que no fue tratado con dichos fármacos (62 ng / mL y 63 ng / mL, respectivamente). Aunque la alta variabilidad encontrada en la concentración de R-metadona y S-metadona en suero, tal y como se discutió en las *secciones 4.4.2. y 4.4.3.*, pudo enmascarar una disminución de la concentración de metadona en suero atribuible a la inducción del sistema CYP, esto no es probable. Hay que tener en consideración que, a raíz de la introducción de la terapia con nevirapina o efavirenz, inductores conocidos del sistema CYP, la dosis de metadona de los pacientes incluidos en el estudio de tipo corte transversal se había incrementado significativamente por lo que la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero alcanzó un valor suficiente para estabilizar al paciente que sufrió la interacción entre metadona y nevirapina o efavirenz. Probablemente, dicho valor fue cercano al de la concentración de R-metadona en suero anterior a la introducción del fármaco inductor del sistema CYP. Ese malestar producido por la supuesta inducción del metabolismo de la metadona hizo necesario que se aumentara significativamente la dosis de metadona de los pacientes tratados con fármacos inductores del sistema CYP. Por lo que los pacientes no tratados con fármacos inductores del sistema CYP recibieron dosis de metadona significativamente menores que los tratados con dichos fármacos (111 mg vs. 60 mg; UMW = 66; p = 0,002). Aunque en el límite de la significación estadística (UMW = 99; p = 0,07), los pacientes tratados con medicación conocida como inductora del sistema CYP, puntuaron más alto en la SOWS que los que no la

recibieron (22 puntos vs. 9 puntos). Teniendo en cuenta que la concentración de R-metadona en suero de los pacientes que sufrieron la interacción entre metadona y nevirapina o efavirenz no difirió significativamente de la de los pacientes que no fueron tratados con dichos fármacos, la mayor puntuación obtenida en la SOWS en el primer grupo quizás fue debida a una mayor velocidad en el paso de la concentración máxima a la mínima. Según comentaron Dyer et ál. (1999) destacando que sería más relevante la pendiente de la curva de la concentración de R-metadona vs. tiempo que el valor mínimo alcanzado.

Aunque, el valor de la mediana de la concentración de metadona racémica de los pacientes tratados con nevirapina o efavirenz (124 ng / mL) fue similar al valor de dicha variable del grupo que no fue tratado con los dos fármacos mencionados anteriormente (125 ng / mL), los pacientes del primer grupo presentaron una razón de la concentración de R-metadona y S-metadona mayor de uno (Razón R/S = 1,5), significativamente mayor que el último grupo (Razón R/S = 1,04). Este resultado podría involucrar al CYP2B6 en el metabolismo de la metadona. Lamson et ál., (1999) publicó que nevirapina y efavirenz inducen el CYP2B6 con un estudio in vitro, resultados que no se han confirmado in vivo. Será necesario confirmar con una población de pacientes más extensa dicho resultado.

Por otro lado, el rango de la razón R/S varió desde 0,5 a 2,6 en la población estudiada, esto podría estar relacionado con la estereoselectividad del metabolismo de la metadona, es decir, cuando la razón es menor de la unidad la isoforma predominante sería CYP3A4 (Wang y DeVane, 2003), mientras que cuando la razón es mayor que uno la isoforma implicada sería la CYP2B6 (Gerber et ál., 2004).

No obstante, cuando se normalizó la concentración de los enantiómeros R y S de metadona respecto a dosis de metadona y masa corporal, sí se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, de forma que la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero normalizada respecto a dosis de metadona y masa corporal de los pacientes tratados con un fármaco codificado como inductor del sistema CYP, fue significativamente menor que la de los pacientes que no recibieron ese tipo de medicación. El motivo por el que la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero normalizada respecto a dosis de metadona y masa corporal

determine mejor la interacción entre fármacos que la concentración sin normalizar es porque la variabilidad de la concentración de metadona en suero, atribuible a variaciones en la dosis de metadona, se elimina al normalizar.

#### **4.4.8. Seguimiento de pacientes en TMM**

##### *4.4.8.1. Seguimiento de 12 pacientes estables en TMM*

En los doce pacientes tratados con fármacos no susceptibles de alterar el metabolismo de metadona, la concentración de R-metadona en suero permaneció estable a lo largo del periodo de seguimiento.

##### *4.4.8.2. Introducción de terapia antirretroviral*

#### **Caso 1**

Iribarne et ál. (1998) informaron que el ritonavir inhibió la expresión *in vitro* del CYP3A4 en microsomas de hígado humano. Además, Bertz et ál. (1997) encontraron en un ensayo clínico que el ritonavir inhibió los CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y quizás los CYP2C19. Sin embargo, después de unos días produjo la inducción del CYP3A4. De hecho, se informó de un caso en el que después de siete días de haber iniciado un tratamiento que incluyó ritonavir se desencadenó el SAO y los niveles plasmáticos de metadona disminuyeron (Geletko y Erikson, 2000). Por otro lado, Clarke et ál. (2001) encontraron que el área bajo la curva disminuyó 14 días después de que se iniciara tratamiento con ritonavir y lopinavir. No obstante, la dosis de metadona se mantuvo porque no se desencadenó el SAO. De modo similar el tratamiento con ritonavir y saquinavir se completó sin modificación de dosis de metadona (Gerber et ál., 2001). El ritonavir induce 3A, 1A2 y quizás también los CYP2C9 y CYP2C19 (Hsu et ál., 1998).

Acerca de la nevirapina, los niveles plasmáticos de metadona alcanzaron niveles subterapéuticos después de 7 – 10 días de tratamiento (Gourevitch y Friedland, 2000); desencadenando el SAO y por tanto, las dosis de metadona se incrementaron (Altice et ál., 1999) en un 20% (Clarke et ál., 2001) o se suspendió el tratamiento con nevirapina (Pinzani et ál., 2000). Nuestros resultados sugieren que el tratamiento con ritonavir y nevirapina podría haber inducido la expresión del CYP3A4 y CYP2B6 después de cuatro días de tratamiento. Tal inducción, probablemente, fue la responsable de la drástica disminución de R-metadona con la consiguiente aparición del SAO.



Respecto a la estereoselectividad del metabolismo de la metadona, tanto la isoforma CYP3A4 como la CYP2B6 se inducen por la nevirapina (Lamson et ál., 1999). El CYP3A4 metaboliza selectivamente el enantiómero R (Wang y DeVane, 2003), mientras que el CYP2B6 el enantiómero S (Gerber et ál., 2004). El caso que nos ocupa apoyaría el que la contribución neta de las dos isoformas estuviera del lado de una mayor biotransformación del enantiómero S, teniendo en cuenta que durante todo el seguimiento la concentración del enantiómero R en suero fue mayor que la del S. Lo que atribuiría al CYP2B6 una contribución relevante en el metabolismo de la metadona.

## **Caso 2.**

La reducción de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero se atribuyó a nevirapina y posiblemente a ritonavir porque habían pasado 35 días desde su suspensión.

### *4.4.8.3. Introducción de tratamiento antirretroviral y antituberculoso*

Con relación a la terapia antirretroviral la lamivudina y estavudina no tienen efecto sobre la concentración sérica de metadona, mientras que con nevirapina y efavirenz se ha presentado una disminución de la concentración sérica de metadona (Gourevitch y Friedland, 2000, Eap et ál., 2002, Clarke et ál., 2001, Altice et ál., 1999, Pinzani et ál., 2000). Nevirapina y efavirenz son sustratos e inductores de CYP3A4 y CYP2B6. Adicionalmente, efavirenz inhibe CYP2C19 (Back et ál., 2003).

Respecto a la terapia antituberculosa los fármacos relacionados con inducción o inhibición de isoenzimas CYP son la rifampicina y la isoniacida. La rifampicina como inductor enzimático incrementa el metabolismo de la metadona, pero existe una gran variabilidad interindividual. La rifampicina es un inductor conocido de CYP2B6, CYP2C9; CYP2C19 y CYP3A4 (Bending y Skacel. 1977, Kreek et ál., 1976, Parkinson, 2001)

La isoniacida es un inductor del CYP2E1 (Parkinson, 2001). Por otra parte Wen et ál. (2002), describieron que la isoniacida puede inhibir de forma reversible la actividad del CYP2C19 y CYP3A4 a concentraciones relevantes clínicamente. Referente a otros tratamientos es relevante la fluoxetina, ya que es un inhibidor del CYP2D6 (Bertschy et ál., 1996; Eap et ál., 1997), que biotransforma estereoselectivamente el enantiómero R.

La paciente comenzó un tratamiento con antirretrovirales (efavirenz) e isoniacida y tres días después presentó una concentración de R-metadona en suero corregida respecto a dosis y masa corporal (R/D/M) igual a  $464 \text{ ng Kg mL}^{-1}\text{mg}^{-1}$  y una razón R/S de 1,9. Cinco días después efavirenz se sustituyó por nevirapina. Seis días después de comenzar la quimioprofilaxis con isoniacida y tratamiento antirretroviral se le administraron antituberculosos que incluyeron isoniacida y rifampicina. A los seis días de cambiar a nevirapina y a los cinco de iniciar rifampicina presentó una R/D/M igual a  $48 \text{ ng Kg mL}^{-1}\text{mg}^{-1}$  y la razón R/S fue 0,88. Estos niveles son coherentes con la inducción descrita por rifampicina (CYP2B6, CYP2C9; CYP2C19 y CYP3A4 y nevirapina (CYP3A4 y CYP2B6). Con relación a la estereoselectividad, la mayor disminución en R/D/M respecto a la del enantiómero S de la metadona (S/D/M) es coherente con una mayor actividad de las isoformas CYP3A4 y CYP2C19 con relación a la isoforma CYP2B6. A los tres meses se introdujo fluoxetina y no observamos modificación en el comportamiento de R/D/M y S/D/M ni la razón de la concentración de los enantiómeros R/S (día 151 de seguimiento). De ello deducimos que no hubo un efecto como consecuencia de la introducción de la fluoxetina, inhibidor de la isoforma CYP2D6 que preferentemente metaboliza R-metadona. Este hecho quizás se deba a que este paciente es un pobre metabolizador para CYP2D6 o bien a que en estas condiciones de inducción de otros isoenzimas mayoritarios no se detectó la inhibición del CYP2D6 en la metabolización de la metadona. Se suspendió la administración de rifampicina cuatro meses después de comenzar el tratamiento, y la administración de antirretrovirales a los cinco meses. Sin embargo, no observó un incremento en el valor de R/D/M y S/D/M hasta la interrupción del tratamiento con antirretrovirales. A partir de dicha interrupción R/D/M y S/D/M se incrementaron de forma lineal con el tiempo (Tabla 4.34.). En este periodo en el que no están presentes los inductores, no se observó que la concentración del enantiómero R aumentara con relación a la del S, según lo comentado anteriormente.

Durante todo el seguimiento la paciente estuvo en tratamiento con isoniacida, excepto en el último punto de seguimiento en el que transcurrieron nueve meses desde la finalización del tratamiento con isoniacida.

Partiendo de la premisa de que la isoniacida es un inhibidor de las isoformas CYP3A4 y CYP2C19, se explicaría el porque el valor de tanto R/D/M como S/D/M en los dos

primeros puntos del seguimiento fue mayor que el del último punto de seguimiento. Especialmente en el caso del enantiómero R con respecto al S, ya que las anteriormente mencionadas isoformas biotransforman estereoselectivamente el enantiómero R. Teniendo en consideración, que el tratamiento comenzó con isoniacida y efavirenz y es de esperar que los efectos inhibidores aparezcan en un plazo corto, mientras que los de los inductores aparezcan días después, es posible que la concentración de R- y S-metadona en suero fuera mayor que durante el periodo de tiempo anterior al comienzo de tratamiento con isoniacida. Por el contrario, el efecto inhibidor de la isoniacida no explicaría que la razón durante el resto del seguimiento fluctuara alrededor de la unidad, especialmente, en el periodo en el que se retiraron los inductores y se mantuvo con el tratamiento con isoniacida exclusivamente, ya que debido a la estereoselectividad de las isoformas, la concentración del enantiómero R en suero debería haber sido mayor que la de S-metadona. Adicionalmente, si la isoniacida hubiera inhibido las isoformas CYP3A4 y CYP2C19, la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero, durante el periodo de tiempo en tratamiento con isoniacida exclusivamente, hubiera sido mayor con respecto al último punto de seguimiento en el que la paciente llevaba nueve meses sin tratamiento con isoniacida.

Por otro lado, la variabilidad en los resultados de la razón R/S se puede explicar, en parte, por la estereoselectividad de las diferentes isoformas. Es decir, la razón R/S pudo ser mayor que la unidad en los dos primeros puntos de seguimiento y en el último, debido a que en la metabolización de la metadona contribuyeron isoformas con diferente estereoselectividad pero contribuyeron en mayor extensión las que biotransformaron el enantiómero S, estas son las CYP2B6 y CYP2C8. No obstante, teniendo en cuenta los resultados publicados (Gerber et ál., 2004) la contribución de la CYP2B6 fue probablemente mayor que la CYP2C8. Suponemos que una vez que las isoformas CYP3A4 y CYP2C19, estereoselectivas del enantiómero R, se indujeron por la introducción de efavirenz, nevirapina y rifampicina, el metabolismo del enantiómero R se aumentó de forma que el metabolismo de los dos enantiómeros se igualó. Con posterioridad a la retirada de los fármacos inductores de las isoformas CYP3A4 y 2C19, la contribución en el metabolismo de estas isoformas disminuyó de forma que de nuevo volvió a predominar el metabolismo estereoselectivo del enantiómero S, mediado probablemente por el CYP2B6. No obstante, no se puede explicar en base a la

diferencia de la estereoselectividad de las isoformas del CYP el que la concentración de ambos enantiómeros en suero fuera mayor en los dos primeros puntos de seguimiento que cuando se la comparó con la del último punto.

#### *4.4.8.4. Cambio de antirretrovirales*

La leve disminución de los niveles normalizados cuando se cambió la terapia de ritonavir a efavirenz tuvo significación clínica ya que precisó un aumento de 15 mg / día en la dosis de metadona. De lo que se traduce que la potencia inductora del efavirenz es mayor que la del ritonavir. Aquellos pacientes que recibieron ritonavir y fueron incluidos en el corte transversal no vieron sus niveles normalizados de R-metadona significativamente disminuidos respecto a los pacientes que no tomaron medicación conocida como inductora del sistema CYP.

#### *4.4.8.5. Introducción de quimioprofilaxis con isoniacida*

La isoniacida es un inductor del CYP2E1 (Parkinson, 2001). Por otra parte Wen et ál. (2002), describieron que la Isoniacida puede inhibir de forma reversible la actividad del CYP2C19 y CYP3A4 a concentraciones relevantes clínicamente. Respecto al único caso estudiado, la concentración de R- y S-metadona no difirió significativamente a lo largo del periodo de seguimiento. De forma que la isoniacida no alteró el metabolismo de la metadona en este caso, este resultado esta sujeto a la limitación que supone el estudio de un sólo caso. Este resultado concuerda con los obtenidos por Iribarne et ál., (1996), la actividad hepática para la N-desmetilación de metadona (pmol / [min mg de proteína]) de la isoforma CYP2E1 fue 1,15 pmol / (min mg de proteína) dos ordenes de magnitud inferior a la del CYP3A4 (242 pmol/[min mg de proteína]), isoforma a la que se le atribuye parte importante del metabolismo de la metadona.

*4.4.8.6. Consumidores habituales de heroína y cocaína*

Reproduciendo los resultados obtenidos en la sección 4.4.4.3., en los dos casos estudiados no se asoció el consumo de estas sustancias con una variación de la concentración de R- y S-metadona en suero a lo largo del periodo estudiado.





#### **4.5. Referencias**

Agúndez, J. A., Ledesma, M. C., Ladero, J. M., y Benitez, J., 1995. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther* 57, 265-269.

Altice, F. L., Friedland, G. H., y Cooney, E. L., 1999. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* 13, 957-962.

AXELROD, J., 1956. The enzymatic N-demethylation of narcotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 117, 322-330.

Back, D., Gibbons, S., y Khoo, S., 2003. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 34 Suppl 1, S8-14.

Bart, P. A., Rizzardi, P. G., Gallant, S., Golay, K. P., Baumann, P., Pantaleo, G., y Eap, C. B., 2001. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. *Ther Drug Monit JID* 23, 553-555.

Batki, S. L., Manfredi, L. B., Jacob, P., y Jones, R. T., 1993. Fluoxetine for cocaine dependence in methadone maintenance: quantitative plasma and urine cocaine/benzoylcegonine concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 13, 243-250.

Begre, S., von Bardeleben, U., Ladewig, D., Jaquet-Rochat, S., Cosendai-Savary, L., Golay, K. P., Kosel, M., Baumann, P., y Eap, C. B., 2002. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 22, 211-215.

Bending, M. R. y Skacel, P. O., 1977. Rifampicin and methadone withdrawal. *Lancet* 1, 1211-Bending, M.

Bertschy, G., Baumann, P., Eap, C. B., y Baettig, D., 1994. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Ther Drug Monit JID* 16, 42-45.

Bertschy, G., Eap, C. B., Powell, K., y Baumann, P., 1996. Fluoxetine addition to methadone in addicts: pharmacokinetic aspects. *Ther Drug Monit* 18, 570-572.

- Bertz, R. J. y Granneman, G. R., 1997. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 32, 210-258.
- Burger, D. M., Meenhorst, P. L., ten Napel, C. H., Mulder, J. W., Neef, C., Koks, C. H., Bult, A., y Beijnen, J. H., 1994. Pharmacokinetic variability of zidovudine in HIV-infected individuals: subgroup analysis and drug interactions. *AIDS JID* 8, 1683-1689.
- Clarke, S. M., Mulcahy, F. M., Tjia, J., Reynolds, H. E., Gibbons, S. E., Barry, M. G., y Back, D. J., 2001. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis* 33, 1595-1597.
- Cobb, M. N., Desai, J., Brown, L. S. Jr, Zannikos, P. N., y Rainey, P. M., 1998. The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacol Ther* 63, 655-662.
- de Vos, J. W., Ufkes, J. G., Kaplan, C. D., Tursch, M., Krause, J. K., van Wilgenburg, H., Woodcock, B. G., y Staib, A. H., 1998. L-Methadone and D,L-methadone in methadone maintenance treatment: a comparison of therapeutic effectiveness and plasma concentrations. *Eur Addict Res* 4, 134-141.
- de Wildt, S. N., Kearns, G. L., Leeder, J. S., y van den Anker, J. N., 1999. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 37, 485-505.
- Dyer, K. R., Foster, D. J., White, J. M., Somogyi, A. A., Menelaou, A., y Bochner, F., 1999. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships. *Clin Pharmacol Ther* 65, 685-694.
- Eap, C. B., Finkbeiner, T., Gastpar, M., Scherbaum, N., Powell, K., y Baumann, P., 1996. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 50, 385-389.
- Eap, C. B., Bertschy, G., Powell, K., y Baumann, P., 1997. Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. *J Clin Psychopharmacol* 17, 113-117.



Eap, CB; Déglon JJ; y Baumann, P., 1999 Pharmacokinetics and pharmacogenetics of methadone: clinical relevance. *Heroin Add and Rel Clin Probl* 1:19-34.

Eap, C. B., Bourquin, M., Martin, J., Spagnoli, J., Livoti, S., Powell, K., Baumann, P., y Deglon, J., 2000. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 61, 47-54.

Eap, C. B., Broly, F., Mino, A., Hammig, R., Deglon, J. J., Uehlinger, C., Meili, D., Chevalley, A. F., Bertschy, G., Zullino, D., Kosel, M., Preisig, M., y Baumann, P., 2001. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 21, 229-234.

Eap, C. B., Buclin, T., and Baumann, P., 2002. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 41, 1153-1193.

Foster, D. J., Somogyi, A. A., y Bochner, F., 1999. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol* 47, 403-412.

Foster, D. J., Somogyi, A. A., y Bochner, F., 2000a. Stereoselective quantification of methadone and its major oxidative metabolite, 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine, in human urine using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 744, 165-176.

Foster, D. J., Somogyi, A. A., Dyer, K. R., White, J. M., y Bochner, F., 2000b. Steady-state pharmacokinetics of (R)- and (S)-methadone in methadone maintenance patients. *Br J Clin Pharmacol* 50, 427-440.

Frosch, D. L., Shoptaw, S., Nahom, D., y Jarvik, M. E., 2000. Associations between tobacco smoking and illicit drug use among methadone-maintained opiate-dependent individuals. *Exp Clin Psychopharmacol* 8, 97-103.

Geletko, S. M. and Erickson, A. D., 2000. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy* 20, 93-94.

- Gerber, J. G., Rosenkranz, S., Segal, Y., Aberg, J., D'Amico, R., Mildvan, D., Gulick, R., Hughes, V., Flexner, C., Aweeka, F., Hsu, A., y Gal, J., 2001. Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27, 153-160.
- Gerber, J. G., Rhodes, R. J., y Gal, J., 2004. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality* 16, 36-44.
- Gourevitch, M. N., Hartel, D., Tenore, P., Freeman, K., Marion, I., Hecht, J., y Lowinson, J., 1999. Three oral formulations of methadone. A clinical and pharmacodynamic comparison. *J Subst Abuse Treat* 17, 237-241.
- Gourevitch, M. N. y Friedland, G. H., 2000. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. *Mt Sinai J Med* 67, 429-436.
- Guengerich, F. P., 1996. In vitro techniques for studying drug metabolism. *J Pharmacokinet Biopharm JID - 0357115* 24, 521-533.
- Handelsman, L., Cochrane, K. J., Aronson, M. J., Ness, R., Rubinstein, K. J., y Kanof, P. D., 1987. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 13, 293impeding-308.
- Hiltunen, A. J., Lafolie, P., Martel, J., Ottosson, E. C., Boreus, L. O., Beck, O., Borg, S., y Hjemdahl, P., 1995. Subjective and objective symptoms in relation to plasma methadone concentration in methadone patients. *Psychopharmacology (Berl)* 118, 122-126.
- Hiltunen, A. J., Beck, O., Hjemdahl, P., Liljeberg, P., Almstrom, U., Brodin, K., von Wachenfeldt, J., y Borg, S., 1999. Rated well-being in relation to plasma concentrations of l- and d-methadone in satisfied and dissatisfied patients on methadone maintenance treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 143, 385-393.
- Howard, L. A., Miksys, S., Hoffmann, E., Mash, D., y Tyndale, R. F., 2003. Brain CYP2E1 is induced by nicotine and ethanol in rat and is higher in smokers and alcoholics. *Br J Pharmacol* 138, 1376-1386.
- Hsu, A., Granneman, G. R., y Bertz, R. J., 1998. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 35, 275-291.

Iribarne, C., Berthou, F., Baird, S., Dreano, Y., Picart, D., Bail, J. P., Beaune, P., y Menez, J. F., 1996. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol* 9, 365-373.

Iribarne, C., Dreano, Y., Bardou, L. G., Menez, J. F., y Berthou, F., 1997. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology* 117, 13-23.

Iribarne, C., Berthou, F., Carlhant, D., Dreano, Y., Picart, D., Lohezic, F., y Riche, C., 1998. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metab Dispos* 26, 257-260.

Iribarne, C., Picart, D., Dreano, Y., y Berthou, F., 1998. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol* 12, 194-199.

Kerry, N. L., Somogyi, A. A., Bochner, F., y Mikus, G., 1994. The role of CYP2D6 in primary and secondary oxidative metabolism of dextromethorphan: in vitro studies using human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 38, 243-248.

Ketter, T. A., Flockhart, D. A., Post, R. M., Denicoff, K., Pazzaglia, P. J., Marangell, L. B., George, M. S., y Callahan, A. M., 1995. The emerging role of cytochrome P450 3A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 15, 387-398.

Kreek, M. J., Garfield, J. W., Gutjahr, C. L., y Giusti, L. M., 1976. Rifampin-induced methadone withdrawal. *N Engl J Med* 294, 1104-1106.

Kristensen, K., Christensen, C. B., y Christrup, L. L., 1995. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci* 56, L45-L50.

Kristensen, K., Blemmer, T., Angelo, H. R., Christrup, L. L., Drenck, N. E., Rasmussen, S. N., y Sjogren, P., 1996. Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients. *Ther Drug Monit* 18, 221-227.

Liu, S. J. y Wang, R. I., 1984. Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 141, 1287-1288.

Maremmani, I., Zolesi, O., Aglietti, M., Marini, G., Tagliamonte, A., Shinderman, M., y Maxwell, S., 2000. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity. *J Addict Dis* 19, 29-41.

McCance-Katz, E. F., Rainey, P. M., Friedland, G., Kosten, T. R., y Jatlow, P., 2001. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *impeding* 10, 296-307.

Meresaar, U., Nilsson, M. I., Holmstrand, J., y Anggard, E., 1981. Single dose pharmacokinetics and bioavailability of methadone in man studied with a stable isotope method. *Eur J Clin Pharmacol* 20, 473-478.

Moody, D. E., Alburges, M. E., Parker, R. J., Collins, J. M., y Strong, J. M., 1997. The involvement of cytochrome P450 3A4 in the N-demethylation of L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab Dispos* 25, 1347-1353.

Olsen, G. D., Wendel, H. A., Livermore, J. D., Leger, R. M., Lynn, R. K., y Gerber, N., 1977. Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. *Clin Pharmacol Ther* 21, 147-157.

Parkinson A, (1996). CASARETT AND DOULL'S TOXICOLOGY. THE BASIC SCIENCE OF POISONS. 5 ed. Klaassen C. D. University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS. pp. 113-186

Pham-Huy, C., Chikhi-Chorfi, N., Galons, H., Sadeg, N., Laqueille, X., Aymard, N., Massicot, F., Warnet, J. M., y Claude, J. R., 1997. Enantioselective high-performance liquid chromatography determination of methadone enantiomers and its major metabolite in human biological fluids using a new derivatized cyclodextrin-bonded phase. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 700, 155-163.

Pinzani, V., Faucherre, V., Peyriere, H., y Blayac, J. P., 2000. Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz. *Ann Pharmacother* 34, 405-407.

Rainey, P. M., Friedland, G., McCance-Katz, E. F., Andrews, L., Mitchell, S. M., Charles, C., y Jatlow, P., 2000. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 24, 241-248.

Rainey, P. M., Friedland, G. H., Snidow, J. W., McCance-Katz, E. F., Mitchell, S. M., Andrews, L., Lane, B., y Jatlow, P., 2002. The pharmacokinetics of methadone following co-administration with a lamivudine/zidovudine combination tablet in opiate-dependent subjects. *Am J Addict* 11, 66-74.

Reisine, T; Pasternak, G. (1996). Analgésicos opioides y sus antagonista. Goodman y GILMAN LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA (pp. 557-591). Mc Grau Hill - Interamericana, 9ª Edición. 1996. 2 tomos.

Rudaz, S., Ortelli, D., Gex-Fabry, M., Deglon, J. J., Balant, L., y Veuthey, J. L., 1999. Development of validated stereoselective methods for methadone determination in clinical samples. *Chirality* 11, 487-494.

Seisdedos, N y Roig-Fusté, J. P. MMPI Suplemento técnico e interpretación clínica. TEA Ediciones, 2ª Edición. 1986.

Schlatter, J., Madras, J. L., Saulnier, J. L., y Poujade, F., 1999. [Drug interactions with methadone]. *Presse Med* 28, 1381-1384.

Shinderman, M., Maxwell, S., Brawand-Amey, M., Golay, K. P., Baumann, P., y Eap, C. B., 2003. Cytochrome P4503A4 metabolic activity, methadone blood concentrations, and methadone doses. *Drug Alcohol Depend* 69, 205-211.

Streetman, D. S., Bertino, J. S. Jr, y Nafziger, A. N., 2000. Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes. *Pharmacogenetics* 10, 187-216.

Tacke, U., Wolff, K., Finch, E., y Strang, J., 2001. The effect of tobacco smoking on subjective symptoms of inadequacy ("not holding") of methadone dose among opiate addicts in methadone maintenance treatment. *Addict Biol EDAT- 2001/05/09 10:00 MHDA- 2001/05/09 10:00 AID - 10.1080/13556210020040217 [doi] PST - ppublish* 6, 137-145.

Tong, T. G., Pond, S. M., Kreek, M. J., Jaffery, N. F., y Benowitz, N. L., 1981. Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Ann Intern Med* 94, 349-351.

- Torrens, M., Castillo, C., San, L., del Moral, E., Gonzalez, M. L., y de la Torre, R., 1998. Plasma methadone concentrations as an indicator of opioid withdrawal symptoms and heroin use in a methadone maintenance program. *Drug Alcohol Depend* 52, 193-200.
- Verebely, K., Volavka, J., Mule, S., y Resnick, R., 1975. Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 18, 180-190.
- Wang, J. S. y DeVane, C. L., 2003. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos* 31, 742-747.
- Wolff, K., Sanderson, M., Hay, A. W., y Raistrick, D., 1991a. Methadone concentrations in plasma and their relationship to drug dosage. *Clin Chem* 37, 205-209.
- Wolff, K., Hay, A., y Raistrick, D., 1991b. High-dose methadone and the need for drug measurements in plasma. *Clin Chem* 37, 1651-1654.
- Wolff, K. y Strang, J., 1999. Therapeutic drug monitoring for methadone: scanning the horizon. *Eur Addict Res* 5, 36-42.
- Wu, D., Otton, S. V., Sproule, B. A., Busto, U., Inaba, T., Kalow, W., y Sellers, E. M., 1993. Inhibition of human cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) by methadone. *Br J Clin Pharmacol* 35, 30-34.

## **5. Discusión final**

### **5.1. Prevalencia de infección por el VIH y por el VHC en una cohorte de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona**

El tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) comienza con la apertura del Centro Provincial de Drogodependencias de la Cruz Roja de Alicante (CPD) y por tanto con el inicio de la dispensación supervisada de metadona en la zona. En este estudio se incluyeron los 1487 adictos a opiáceos en TMM de la provincia de Alicante en el periodo comprendido entre Julio de 1990 y diciembre de 1997. El TMM descrito fue desarrollado por Cruz Roja Española de Alicante, siguiendo las modificaciones de la legislación que regula el tratamiento de la adicción a heroína de la región (Pellín et ál., 2000a).

Nuestros resultados mostraron que la prevalencia de infección por el VIH disminuyó, mientras que la de infección por el VHC aumentó a lo largo del periodo estudiado. Adicionalmente, se desprende de nuestros resultados que permanecer vinculado al TMM, es decir, ingresar por primera vez a una edad temprana tras haber desarrollado dependencia a opiáceos (odds ratio [OR] = 0,95; intervalo de confianza del 95% [IC95%] = 0,93 – 0,97;  $p < 0,001$ ) y mantenerse largos periodos en tratamiento (OR = 0,99; IC95% = 0,98 – 1,0;  $p = 0,01$ ), disminuye el riesgo de infección por el VIH.

A pesar de que la prevalencia de infección por el VIH disminuyó a lo largo del periodo estudiado, probablemente debido a los cambios en la vía de administración y al desarrollo del TMM, (Tabla 2.1.) esta tendencia descendente fue mucho menor que la encontrada en Holanda (de 37% en 1990 a 5% en 1996) (UNAIDS, 2000), donde se desarrollaron y difundieron las políticas de reducción de daños de forma mas temprana.

La prevalencia de infección por el VHC aumentó del 66% en 1990 al 82% en 1997 (Tabla 2.1.). Estos resultados fueron similares a los informados por Carter et ál. (2001) donde la prevalencia por infección por el VHC se situó en un 84,1% y por Steffen et ál. (2001) donde la prevalencia de infección por el VHC en pacientes que iniciaban TMM se situó en un 82%.

Apoyándonos en los resultados del modelo de regresión logística la alta prevalencia de infección por el VIH pudo tener relación con el consumo de heroína durante largos periodos de tiempo antes de entrar en TMM. La edad media de inicio de consumo de heroína (Portilla et ál., 2001) fue de 18 años, DE = 5 años mientras que la edad media de los pacientes cuando iniciaron TMM fue 30 años, la variable edad de inicio en TMM se consideró como factor de protección frente a la infección por el VIH (OR = 0,95, IC95% = 0,93 – 0,97;  $p < 0,001$ ). Es decir, a mayor periodo de adicción sin recibir terapia de sustitución mayor riesgo de infección por el VIH.

Steffen et ál. (2001) y Portilla et ál. (2001), encontraron que la prevalencia de VIH, VHB y VHC aumentó con el tiempo de consumo de drogas. Por otra parte la edad temprana de inicio en TMM fue un factor de protección frente a la infección por el VIH, mostrando junto al tiempo total en TMM un efecto protector. Largos periodos de tiempo en TMM permitieron separar al paciente de su anterior vida de adicto: disminuir sus prácticas de riesgo; e incorporarse al trabajo o a la educación y al cuidado de sus hijos (Bell y Zador, 2000).

La edad de inicio en TMM y tiempo total en TMM no se mostraron como factores que influyeran en el riesgo de infección por el VHC.

El aumento de la prevalencia de infección por el VHC se podría explicar por diversos factores: En primer lugar, la aplicación sistemática de las pruebas diagnósticas. De hecho, Freeman et ál. (2000), concluyeron que la alta prevalencia de infección por el VHC en Australia en la década de los 70 (84%) confirmaba que la epidemia había estado presente al menos 25 años; en segundo lugar, la infección por el VHC se produce en etapas tempranas de la adicción. En nuestra población los pacientes estaban en etapas muy tardías de la dependencia a opiáceos, presentando altas cifras de infección por el VHC.

La prevalencia de infección por el VHC fue menor entre las mujeres probablemente porque utilizaron con menor frecuencia la vía de administración parenteral que los hombres.

Deberían diseñarse estrategias para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas en este intervalo de alto riesgo, entre el inicio del uso de la vía intravenosa (18 años) y la



entrada en TMM (30 años), probablemente favoreciendo el acceso al TMM incluso en etapas muy iniciales de la dependencia.

*Con este estudio se demostraba la utilidad del TMM para disminuir la probabilidad de adquirir el VIH. Sin embargo, teniendo en consideración la alta tasa de mortalidad de los adictos a opioides, quedaba por determinar si el TMM aumentaba la probabilidad de supervivencia de los usuarios. Aunque, habíamos observado el efecto beneficioso del TMM en algunos pacientes con un estado de salud muy deteriorado, quedaba pendiente evaluar el TMM a este respecto de una manera rigurosa.*

## **5.2. Supervivencia de dependientes a opioides en relación con su adherencia al tratamiento de mantenimiento con metadona**

Nuestros resultados mostraron una probabilidad de supervivencia para los pacientes que se encontraban recibiendo metadona significativamente superior que la de aquéllos que habían abandonado dicho tratamiento. Adicionalmente, a mayor tiempo de permanencia en TMM mayor probabilidad de incrementar su supervivencia. El efecto protector descrito en esta memoria, donde se estudió la mortalidad de 1487 pacientes en el periodo comprendido entre julio de 1990 y 1997, fue consistente con el de otros TMMs. (Fugelstad et ál., 1995; Caplehorn y Dummer, 1999; Bell y Zador, 2000; Langendam et ál., 2001).

El TMM, sujeto a estudio, se basó en la reducción de daños, proporcionando a los adictos a opioides asistencia médica, psicológica y social tal y como sucedió en otros TMMs en estudio (Des Jarlais et ál., 1998; Ward et ál., 1999; Rounsaville y Kosten, 2000), lo que incrementó la expectativa de vida de los pacientes cuando se la comparó con la de pacientes en otros TMMs sin dicha asistencia (Langendam et ál., 2001). De hecho, la asistencia anteriormente mencionada incluyó soporte psicológico con objetivos como evitar la recaída en el uso de opiáceos y los comportamientos de riesgo para adquirir el VIH; entrega gratuita de jeringuillas y preservativos; controles analíticos en orina para determinar, habitualmente, la presencia de opioides y cocaína, tanto para conocer el cumplimiento del tratamiento como para acreditar abstinencia de dichas drogas de abuso ante la justicia; así como seguimiento de las enfermedades

mediante atención primaria y los servicios hospitalarios. Además, se ha demostrado que el TMM incrementa el cumplimiento de tratamientos antirretrovirales y otros tratamientos médicos (Umbricht-Schneiter et ál., 1994), tales como TOD tanto a sujetos que sufrieron infección o enfermedad tuberculosa como aquéllos a los que se les disuadió del consumo continuado de etanol, ambos disponibles para los pacientes incluidos en el presente estudio.

Adicionalmente, se ha mostrado que el TMM reduce el riesgo de adquirir la infección por el VIH (Rhoades et ál., 1998; Sees et ál., 2000; Bell y Zador, 2000; Boning et ál., 1995).

Por otra parte, se ha de tener en cuenta el riesgo de sufrir una sobredosis o una reacción adversa tras el consumo, por lo que se ha de considerar de una manera independiente el efecto protector del TMM respecto a este factor.

Se ha evidenciado que la tolerancia a la depresión respiratoria en humanos inducida por opioides es más lenta e incompleta que cuando se la compara con la tolerancia a otros efectos de los opioides, entre los que hay que destacar, especialmente, los preferidos por los adictos a opiáceos, es decir los efectos eufóricos (White e Irvine, 1999). En cuanto a esto último, los TMM probablemente protegen frente a la muerte por sobredosis, ya que los pacientes en TMM que reciben diariamente una dosis fija de metadona, especialmente aquéllos con dosis de metadona elevadas, alcanzan una tolerancia considerable a los efectos de los opioides cuando se los compara con los adictos a opiáceos que usan heroína, la que no siempre está disponible y cuya pureza es altamente variable (de la Fuente et ál., 1996b). Se ha informado que los pacientes en TMM alcanzan unos niveles de tolerancia mayores que los adictos a opiáceos que no se encuentran en TMM (Heinemann et ál., 2000; Seymour et ál., 2001). Adicionalmente, los adictos a opiáceos fuera de TMM frecuentemente utilizan varias sustancias simultáneamente, incluyendo benzodiacepinas y alcohol, lo que trae consigo consecuencias fatales (Ghodse et ál., 1998; Heinemann et ál., 2000; Seymour et ál., 2001) a causa de interacciones entre sedantes y opioides (White e Irvine, 1999). A lo largo de su historia, los TMMs, siempre y cuando cumplieron la normativa referente al tratamiento de la adicción a opiáceos, se han mostrado muy seguros en todas las etapas del tratamiento. Todo lo anterior explica porque la muerte relacionada con sobredosis

ocurre con más probabilidad entre adictos a opiáceos sin tratamiento con metadona que aquéllos en TMM (Caplehorn et ál., 1999; Hall et ál., 2000; Langendam et ál., 2001).

Por lo tanto, los pacientes deberían permanecer en TMM y tanto la admisión como la readmisión tras el abandono del TMM deberían facilitarse con el objetivo de incrementar la supervivencia.

*No obstante, la mortalidad de pacientes en TMM era mayor que la de población general especialmente la de aquellos pacientes que habían adquirido el VIH. Por lo que era necesario facilitar a los pacientes el acceso a tratamientos específicos. Teniendo en cuenta que la prevalencia de VIH en la población estudiada era el 61% en 1995, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* 59,3% en 189 usuarios del TMM sujeto a estudio (Portilla et ál., 2001) y que la enfermedad tuberculosa es una de las causas definitorias de SIDA, el tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa era prioritaria.*

### **5.3. Tratamiento observado directamente con antituberculosos y la evolución temporal de la dosis de metadona como indicador de la aparición del síndrome de abstinencia a opiáceos**

En el marco del TMM, se pusieron en marcha nuevos programas con la filosofía de la reducción de riesgos. En diciembre de 1995 se inicio un TOD de fármacos antituberculosos, en la población que acudía a tomar metadona y tenía infección o enfermedad tuberculosa. Los pacientes incluidos en dicho programa informaron de la aparición del SAO con mayor frecuencia que los que no lo siguieron. El objetivo de este estudio fue estudiar la variación de la dosis de metadona a partir de la introducción del TOD.

El valor medio de la dosis de metadona de los 69 pacientes antes de iniciar el TOD fue 41 mg / día significativamente menor que durante el TOD, 62 mg / día. Mientras en algunos pacientes incluidos en el TOD la dosis de metadona se incrementó poco, en otros se hizo en un 300%, estas variaciones se realizaron a demanda del paciente, no se efectuó ningún control de nivel sérico de R-metadona porque no se disponía de este recurso. Estos datos fueron similares a los observados en la bibliografía a propósito de casos concretos (Kreek et ál., 1976; Bending y Skacel, 1977).

Otro aspecto que nos sorprendió fue que pacientes en tratamiento con quimioprofilaxis con isoniacida demandaron más dosis de metadona por experimentar el SAO. No obstante, no hubo una asociación significativa entre el tratamiento con isoniacida y un aumento de la dosis de metadona, ya que la dosis media de los pacientes fue 45 mg / día antes del TOD y 52 mg / día durante el TOD. El aumento de dosis de metadona solicitado por algunos pacientes durante la quimioprofilaxis con isoniacida no está justificado por una inducción del metabolismo de la metadona, dado que la isoniacida induce al citocromo 2E1, enzima no implicado en el metabolismo de la metadona (Parkinson, 2001).

*Al margen de los pacientes incluidos en el TOD, pacientes en TMM con trastornos psicopatológicos o alcohólicos pedían frecuentemente que se les aumentara la dosis de metadona cuando no era evidente una inducción del sistema CYP. Estas observaciones daban como consecuencia la necesidad de monitorizar la concentración sérica de R-metadona en aquellos pacientes que referían padecer el SAO.*

#### **5.4. Monitorización de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero y evaluación de trastornos mentales de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona**

##### **5.4.1. Relaciones lineales entre la concentración de R- y S-metadona en suero y la dosis de metadona**

*Teniendo en consideración que el medir la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes en TMM podía ser una herramienta útil en la práctica clínica, por ejemplo, en pacientes que experimentaran el SAO como consecuencia de la introducción de un fármaco que indujera alguna de las isoformas del citocromo P450 (CYP) implicadas en el metabolismo de la metadona, primero se realizó un descriptivo previo para conocer el rango de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero y su variabilidad interindividual.*

La concentración de R-metadona en suero y dosis de metadona registrados en este estudio fueron inferiores a otras poblaciones estudiadas, especialmente los valores máximos. No obstante, la concentración de metadona en suero que dieron lugar dichas dosis de metadona reproducen resultados publicados anteriormente (Eap et ál., 2002).

Acerca de las dosis de metadona administradas a los pacientes, no hubo ninguna limitación máxima de forma que el paciente y médico acordaron la dosis de mantenimiento de forma conjunta, siguiendo el objetivo general del TMM, es decir la reducción de daños y en concreto mantener al paciente en un estado confortable.

Respecto a la variación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes en función de la dosis diaria de metadona, varios autores obtuvieron una correlación lineal entre los niveles plasmáticos o el área bajo la curva y la dosis de metadona (Foster et ál. 2000b; Eap et ál., 1998; Eap et ál., 2000). El modelo lineal de Foster et ál. (2000b) pudo tener un coeficiente de regresión más cercano a la unidad ( $R^2 = 0,68$ ;  $p < 0,0001$ ) que en el resto de los estudios por haber utilizado el área bajo la curva de la concentración de R-metadona y tan sólo 18 pacientes. Hay que tener en cuenta que a mayor número de pacientes mayor probabilidad de que aumenten variaciones en el modelo atribuibles a diferencias interindividuales en vez de diferencias de dosis de metadona. A la vista de los resultados del presente estudio, los coeficientes de correlación calculados ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ) fueron similares a los publicados por otros grupos de investigación. Esta dispersión de valores hizo que para una dosis de metadona determinada hubiera un amplio rango de valores posibles, de hecho en nuestra población se encontraron variaciones de hasta 5 y 6 veces para la concentración de R-metadona en suero y la del enantiómero S, respectivamente. Probablemente, la variación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona estuvo influenciada de forma importante por la variabilidad interindividual tanto de la actividad (Ketter et ál., 1995) como de la cantidad relativa de las diferentes enzimas que componen el sistema CYP (Parkinson, 1996; Iribarne et ál., 1996).

En resumen la variación en la dosis de metadona explicó una parte importante de la variación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona. En nuestra investigación, las variaciones en la dosis diaria de metadona corregida respecto a masa corporal explicaron un 32% de la variación de la concentración de R-metadona en suero de pacientes en TMM. No obstante, faltaría por determinar la contribución de las diferentes isoformas del sistema CYP en dicha variación, especialmente cuando se administran comedificaciones susceptibles de inducir o inhibir alguna o varias de las isoformas CYP.

#### ***5.4.2. Relación lineal entre la concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona en suero y la dosis de metadona***

Una desviación del modelo lineal entre la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes en TMM y la dosis de metadona corregida respecto a masa corporal, especialmente dosis de metadona altas, puede estar relacionada con la autoinducción del metabolismo provocada por la metadona (De Vos et ál., 1998; Eap et ál., 2000).

En la población se encontró una correlación débil pero con significación estadística entre la concentración de S-metadona en suero y la dosis de metadona ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,07$ ;  $R = 0,33$ ;  $p = 0,02$ ), no siendo así con la del enantiómero R ( $R^2_{\text{corregido}} = 0,05$ ;  $R = 0,22$ ;  $p = 0,08$ ). Resultados comparables a los de Eap et ál. (2000) que encontraron un coeficiente  $R = -0,32$  para la concentración de R-metadona en suero. Estos modelos lineales con pendiente negativa avalan, en parte, la autoinducción de la metadona en su metabolismo, de forma que a mayor dosis de metadona mayor inducción del metabolismo. Tanto en el estudio de Eap et ál. (2000) como en el nuestro, la concentración del enantiómero S en suero correlacionó mejor con la dosis de metadona que la del enantiómero R. Sin embargo, teniendo en cuenta la baja especificidad del modelo esos resultados han de interpretarse en su justa medida. La alta variabilidad de la concentración normalizada respecto a dosis de metadona y masa corporal en suero (14 y 32 veces para R- y S-metadona, respectivamente) encontrados en nuestra población fueron semejantes a los publicados por Eap et ál. (2000), donde encontraron una variación de la concentración de R-metadona normalizada respecto a dosis de

metadona y masa corporal en suero de 41 veces en pacientes con comedicación (n = 112, 10 – 407 ng / mL) y de 17 veces para aquellos pacientes que no tomaron fármacos diferentes de la metadona (n = 99, 19 – 316 ng mL).

*Simultáneamente al estudio de la influencia de la dosis de metadona en la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero y la alta variabilidad interindividual de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de los 61 pacientes en TMM, se planteó conocer cual era el comportamiento estadístico de las puntuación de las SOWS y OOWS en función de la dosis de metadona y la concentración de los enantiómeros R y S de metadona, con el fin de poder relacionar la evolución de la puntuación de las escalas SOWS y OOWS con la evolución de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes a los que se les administraran fármacos inductores del sistema CYP.*

#### ***5.4.3. Relación lineal entre la puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos y la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero***

Respecto a la puntuación de las escalas OOWS y SOWS, a mayor dosis o concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero mayor puntuación. Sin embargo, debería apreciarse un límite, es decir, con dosis lo suficientemente altas no deberían aparecer signos del SAO. De hecho los pacientes tuvieron la posibilidad de conseguir dosis tan altas como necesitaran. Aunque el paciente no estuviera experimentando el SAO, es posible que la escala SOWS puntuara alto en situaciones de estrés o de síntomas reiterados del SAO incluso a dosis altas, de forma que no se observara un límite de dosis o de concentración de R-metadona en suero al que la probabilidad de apreciar síntomas o signos del SAO se redujera significativamente.

**5.4.4. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes consumidores y no consumidores de tabaco, etanol, heroína y cocaína**

No se observaron diferencias en las siguientes variables: dosis, concentración de R- y S-metadona en suero de pacientes en TMM, concentración normalizada de R- y S-metadona y puntuación de las escalas SOWS, sobredosificación y OOWS cuando se agruparon los pacientes como consumidores vs. no consumidores de las siguientes sustancias: tabaco, alcohol, heroína y cocaína.

Es posible que la variabilidad interindividual pudiera enmascarar una potencial diferencia entre los consumidores y no consumidores de las sustancias mencionadas anteriormente. Sin embargo no es probable, respecto al consumo de tabaco, inductor del CYP1A2, y etanol, inductor del CYP2E1, los resultados obtenidos ponen de manifiesto que no alteran el metabolismo de la metadona. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Iribarne et ál., (1996), la actividad hepática para la N-desmetilación de metadona ( $\text{pmol}/[\text{min mg de proteína}]$ ) calculada como el producto del número de recambio ( $\text{pmol} / [\text{min pmol de CYP}]$ ) por el contenido de la isoforma ( $\text{pmol} / \text{mg de proteína inmunodetectable}$ ) de las isoformas CYP1A2 ( $0,99 \text{ pmol}/[\text{min mg de proteína}]$ ) y CYP2E1 ( $1,15 \text{ pmol}/[\text{min mg de proteína}]$ ) fueron inferiores a la del CYP3A4 ( $242 \text{ pmol}/[\text{min mg de proteína}]$ ), isoforma cuya implicación en el metabolismo de la metadona está aceptada científicamente. Asimismo, no se encontró una asociación entre el consumo del tabaco y el consumo de cocaína o heroína, al contrario de lo publicado por Frosch et ál. (2000).

El consumo de heroína y cocaína no se asoció significativamente a la puntuación en las escalas del SAO, concentración de los enantiómeros R y S de metadona o dosis de metadona. Asimismo, los umbrales de concentración normalizada de R-metadona ( $50 \text{ ng} / \text{mL}$ ,  $75 \text{ ng} / \text{mL}$  y  $100 \text{ ng} / \text{mL}$ ) no se asociaron a un menor consumo de heroína. No obstante, en un estudio donde el objetivo terapéutico se alcanzó (análisis de orina negativos a opiáceos y cocaína en los dos meses previos a la extracción de sangre) cuando no se consumió heroína o cocaína, se observó que un umbral de  $250 \text{ ng} / \text{mL}$  de



concentración de R-metadona normalizada a 70 Kg de masa corporal en suero se asoció significativamente ( $p < 0,002$ ) a un consumo de heroína menor (Eap et ál., 2000). En dicho estudio se administraron dosis mayores que en el presente estudio. En relación a la heroína, Wolff et ál. (1994) no encontraron una correlación entre la dosis de metadona y su consumo. Asimismo, Torrens et ál. (1998) no encontraron diferencias significativas en la dosis o en la concentración de metadona en suero cuando se compararon los valores de esas variables en pacientes consumidores de heroína y cocaína vs. no consumidores.

***5.4.5. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes con presencia y ausencia de trastornos psicopatológicos valorados por la versión abreviada del MMPI***

*Una situación observada en clínica es que algunos pacientes con trastornos psicopatológicos requieren dosis altas. No obstante, en la población en TMM estudiada no se había validado esa afirmación. Además, era interesante saber si esa apreciación se relacionaba con la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero.*

En general, se observó que los valores de la dosis de metadona, tanto la concentración de R- y S-metadona en suero como la normalizada de ambos enantiómeros, y la puntuación de las escalas de los pacientes con patología a las escalas de la versión abreviada del MMPI fueron superiores a los valores de dichas variables de pacientes sin patología. Sin embargo, la amplitud de la distribución de los datos fue tal, que sólo se encontraron diferencias significativas en el caso de la psicastenia para la concentración de R-metadona en suero (Tabla 4.26.;  $n = 4$ ;  $UMW = 38$ ;  $p = 0,049$ ), la esquizofrenia para la puntuación de SOWS (Tabla 4.28.;  $n = 13$ ;  $UMW = 148$ ;  $p = 0,04$ ) y la paranoia donde tanto la concentración de R- y S-metadona en suero como la normalizada de ambos enantiómeros fueron superiores en el grupo con patología (Tabla 4.27.). Asimismo, Maremmani et ál. (2000) informaron que 38 pacientes con comorbilidad psiquiátrica precisaron una dosis media (DE) de 154 (84) mg / día mientras que los 54 cuyo único diagnóstico en el eje I fue adicción a opioides recibieron 99 (54) mg / día.

#### **5.4.6. El sistema CYP y la monitorización de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero**

En el metabolismo de la metadona se han implicado varias isoformas de CYP450, en estudios in vitro con microsomas humanos y/o enzimas Citocromo P450 (CYP) recombinantes los citocromos descritos responsables del metabolismo son: CYP3A4 (Irbarne et ál.,1976; Moody et ál., 1997; Irbarne et ál., 1977; Gerber et ál.,2004; Wang y de Vane, 2003), CYP2D6 (Irbarne et ál.,1976; Moody et ál., 1997; Wang y de Vane, 2003), CYP2C8 (Irbarne et ál.,1976; Wang y de Vane, 2003 ), CYP2C18 (Irbarne et ál.,1976 ), CYP2C9 (Foster et ál., 1999), CYP2C19 (Moody et ál., 1997; Foster et ál., 1999; Gerber et ál.,2004), CYP2E1 (Moody et ál., 1997), CYP1A2 (Moody et ál., 1997), CYP2B6 (Gerber et ál.,2004). En estudios in vivo realizados midiendo interacciones entre metadona y otros fármacos mediadas por citocromos se han implicado CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP1A2 (Eap et ál., 2002; Back et ál., 2003). El CYP2D6 se ha implicado en el metabolismo de la metadona en estudios realizados midiendo los niveles plasmáticos de R, S y RS-metadona en pacientes estables en TMM y que fueron genotipados para CYP2D6. (Begré et ál., 2002; Eap et ál., 2001).

Se ha sugerido una estereoselectividad en el metabolismo del isómero R debida a CYP2D6 (Begré et ál., 2002; Eap et ál., 2001), CYP2C19 (Gerber et ál., 2004), CYP3A4 (Wang y de Vane, 2003), en cuanto al metabolismo estereoselectivo del isómero S se ha descrito que CYP2B6 (Gerber et ál.,2004) y CYP2C8 (Wang y de Vane, 2003) preferentemente metabolizan S-metadona.

***5.4.7. Comparación de la concentración de R- y S-metadona en suero, concentración normalizada de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas del síndrome de abstinencia a opiáceos en pacientes tratados con medicación inductora, sin efecto e inhibidora del sistema CYP***

Los resultados obtenidos en el estudio de tipo corte transversal están sujetos a la limitación que supone el disponer de una población reducida tratada con tanto inductores del sistema CYP (n = 7) como inhibidores de dicho sistema (n = 3), cuando se las compara con el tamaño de la población que no recibió tales fármacos (n = 51). La concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes tratados con fármacos inductores del sistema CYP, nevirapina o efavirenz, no difirió de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de los pacientes que no fueron tratados con tales fármacos. Hay que tener en consideración, que a raíz de la introducción de la terapia con nevirapina o efavirenz, inductores conocidos del sistema CYP, la dosis de metadona de los pacientes se había incrementado por lo que la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero alcanzó un valor suficiente para estabilizar a los pacientes que sufrieron la interacción entre metadona y nevirapina o efavirenz. Probablemente un valor cercano al de la concentración de R-metadona en suero anterior a la introducción del fármaco inductor. Ese malestar producido por la supuesta inducción del metabolismo de la metadona hizo necesario que se aumentara la dosis de metadona por lo que los pacientes que no tomaron fármacos inductores del sistema CYP recibieron dosis de metadona significativamente menores que los tratados con fármacos inductores del sistema CYP (111 mg / día vs. 60 mg / día; UMW = 66; p = 0,002). Aunque en el límite de la significación estadística (UMW = 99; p = 0,07), los pacientes que recibieron medicación conocida como inductora del sistema CYP, puntuaron más alto en la SOWS que los que no la recibieron (22 puntos vs 9 puntos). Teniendo en cuenta que la concentración de R-metadona en suero de los pacientes que sufrieron la interacción entre metadona y nevirapina o efavirenz no difirió significativamente de la de los pacientes que no fueron tratados con dichos fármacos, la mayor puntuación obtenida en la SOWS en el primer grupo quizás fue debida a una mayor velocidad en el paso de la concentración máxima a la mínima. Según comentaron Dyer et ál. (1999) destacando que sería más relevante la pendiente de la curva de la concentración de R-metadona vs. tiempo que el valor mínimo alcanzado.

Aunque, el valor de la mediana de la concentración de metadona racémica de los pacientes tratados con nevirapina o efavirenz (124 ng / mL) fue similar al valor de dicha variable del grupo que no fue tratado con los dos fármacos mencionados anteriormente (125 ng / mL), los pacientes del primer grupo presentaron una razón de la concentración de R-metadona y S-metadona mayor de uno (Razón R/S = 1,5), significativamente mayor que el último grupo (Razón R/S = 1,04). Este resultado podría involucrar al CYP2B6 en el metabolismo de la metadona. Lamson et ál., (1999) publicó que nevirapina y efavirenz inducen el CYP2B6 con un estudio in vitro, resultados que no se han confirmado in vivo. Será necesario confirmar con una población de pacientes más extensa dicho resultado.

Por otro lado, el rango de la razón R/S varía desde 0,5 a 2,6, esto podría estar relacionado con la estereoselectividad del metabolismo de la metadona, es decir, cuando la razón es menor de la unidad la isoforma predominante sería CYP3A4 (Wang y DeVane, 2003), mientras que cuando la razón es mayor que uno la isoforma implicada sería la CYP2B6 (Gerber et ál., 2004).

No obstante cuando se normalizó la concentración de los enantiómeros R y S de metadona sí se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, de forma que la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero normalizada respecto a dosis y masa corporal de los pacientes que recibieron un fármaco codificado como inductor del sistema CYP, fue significativamente menores que la de los pacientes que no recibieron ese tipo de medicación. El motivo por el que la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero sea más sensible a la inducción que la concentración sin normalizar es porque la variabilidad de la concentración de metadona en suero atribuible a variaciones en la dosis de metadona se elimina al normalizar.

*En este punto de la investigación planteamos estudiar la evolución de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona ya que sabíamos que las variaciones de dicha concentración se podían explicar mediante variaciones en la dosis o por la administración de fármacos inductores del sistema CYP y que otros factores como el consumo de drogas de abusos eran factores independientes. En relación a los tratamientos observados directamente, la cuantificación de la concentración de los*

*enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes en TMM podría determinar el grado de interacción entre fármacos sin que el consumo de drogas de abuso se comportara como una variable de confusión. Entonces se realizó el seguimiento de pacientes en TMM y se estudió la evolución temporal de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes en TMM.*

#### ***5.4.8. Seguimiento de 12 pacientes estables en tratamiento de mantenimiento con metadona***

En los doce pacientes que recibieron fármacos no susceptibles de alterar el metabolismo de metadona, no se encontraron diferencias entre la concentración de R- y S-metadona en suero del primer punto de seguimiento y la del final de seguimiento.

Esta información nos permitió comprobar que pacientes con dosis estables en TMM presentan una concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero que no varía significativamente en el tiempo.

*A continuación se estudió la evolución de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes que se encontraran en situaciones especiales, como por ejemplo, la introducción de tuberculostáticos como la rifampicina, un inductor conocido del sistema CYP.*

#### ***5.4.9. Seguimiento de 7 pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona***

Cuando se aplicaron los métodos de medida de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes que recibieron fármacos, tales como nevirapina, efavirenz o rifampicina, inductores del sistema CYP, se observó que a los pocos días de la introducción del fármaco la concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero disminuyó significativamente. En dos de los casos estudiados en los que se administraron nevirapina y ritonavir en un caso y efavirenz en el otro, los síntomas del SAO aparecieron a los cuatro días del inicio del tratamiento. En la literatura científica, se informó de un caso en el que después de siete días de haber iniciado un tratamiento que incluyó ritonavir aparecieron síntomas del SAO (Geletko y Erikson, 2000). Por otro lado, Clarke et ál. (2001) encontraron que el área bajo la curva disminuyó 14 días después de que se iniciara tratamiento con ritonavir y lopinavir. Acerca de la nevirapina, los niveles plasmáticos de metadona alcanzaron niveles subterapéuticos después de 7 –

10 días de tratamiento (Gourevitch y Friedland, 2000). Respecto a la rifampicina, los síntomas del SAO se manifestaron entre los días 1 y 33, los mayores en la primera semana (Kreek et ál., 1976). En nuestro estudio, la concentración de R-metadona en suero corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal se redujo a un 10%, en el caso del tratamiento con efavirenz, y un 25%, en el caso del tratamiento con nevirapina y ritonavir, de la concentración anterior al tratamiento antirretroviral. Dicha disminución respecto a la concentración de R-metadona corregida respecto a dosis y masa corporal se relacionó con el comienzo del tratamiento que incluyó el inductor del sistema CYP y fue independiente de otras variables estudiadas tales como el consumo de drogas de abuso. Es interesante destacar que la concentración en suero de ambos enantiómeros se comportó de forma diferente, por lo que una técnica que hubiera determinado la suma de ambos enantiómeros hubiera sido insuficiente para estudiar la concentración de R-metadona en suero, que es el enantiómero más activo farmacológicamente.

*En resumen, el TMM estudiado ha demostrado su utilidad en disminuir el riesgo de infección por el VIH, así como mejorar la expectativa de vida de los pacientes que se encuentran en tratamiento, especialmente, tras largos periodos de tiempo en TMM.*

*El disponer de las dos técnicas analíticas con selector quirral derivado de  $\beta$ -ciclodextrinas, descritas, permitió cuantificar la concentración de los enantiómeros R y S de metadona, estudiar selectivamente su evolución cuando se produjo interacción entre metadona y otros fármacos y relacionarla con el metabolismo enantioselectivo de la metadona.*

## **6. Conclusiones**

1. Permanecer vinculado al tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM), disminuye la morbimortalidad de adictos a opioides.
2. Durante el Tratamiento observado directamente (TOD) con rifampicina, inductor conocido del sistema CYP, se precisó un aumento significativo de dosis de metadona para estabilizar a pacientes con enfermedad tuberculosa en TMM.
3. El TOD con isoniacida, inductor del CYP2E1 e inhibidor de las isoformas CYP3A4 y CYP2C19, fue un factor independiente de la dosis de metadona de pacientes con infección por *Micobacterium tuberculosis* en TMM.
4. Los métodos analíticos desarrollados mediante HPCE y HPLC-MS permitieron la cuantificación de la concentración de los enantiómeros R y S de metadona y su metabolito principal, EDDP en suero de pacientes en TMM.
5. La concentración de R-metadona y S-metadona en suero de pacientes en TMM fue dependiente de la dosis de metadona corregida respecto a masa corporal si bien presentó una alta variabilidad interindividual.
6. La escala objetiva del síndrome de abstinencia a opiáceos (OOWS) se relacionó significativamente con la dosis de metadona y la escala subjetiva (SOWS) con la concentración de R-metadona en suero de pacientes en TMM de la población estudiada.
7. El consumo de tabaco, etanol, heroína y cocaína fue un factor independiente de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero, concentración normalizada respecto a dosis y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas SOWS y OOWS.
8. Pacientes con trastornos psicopatológicos presentaron valores ligeramente mayores de concentración de R-metadona y S-metadona en suero, concentración normalizada respecto a dosis y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona, dosis de metadona y puntuación de las escalas SOWS y OOWS, que los valores de dichas variables en pacientes en TMM con ausencia de trastornos psicopatológicos.

9. La concentración de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes en TMM tratados con fármacos inductores del sistema CYP y estabilizados con un aumento significativo de la dosis diaria de metadona no difirió significativamente de la de los pacientes sin tratamiento inductor del sistema CYP.

10. El tratamiento con nevirapina y efavirenz, inductores del metabolismo de la metadona, se asoció con una disminución significativa de la concentración normalizada respecto a dosis de metadona y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona en suero de la población estudiada.

11. La razón de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero de pacientes en TMM tratados con efavirenz o nevirapina fue significativamente superior que dicha razón de los pacientes en TMM que no fueron tratados con efavirenz o nevirapina. Sería necesario seguir investigando dicha interacción.

12. La utilización de técnicas analíticas para monitorizar la concentración de R-metadona y S-metadona en suero y concentración corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes en TMM tratados con un fármaco susceptible de inhibir o inducir el metabolismo de la metadona permitió detectar un incremento o disminución en la concentración de los enantiómeros R y S de metadona.

13. La monitorización de la concentración de R-metadona y S-metadona en suero y concentración corregida respecto a dosis de metadona y masa corporal de los enantiómeros R y S de metadona en suero de pacientes en TMM es una herramienta útil en la práctica clínica.



## **7. Referencias**

- Agúndez, J. A., Ledesma, M. C., Ladero, J. M., y Benitez, J., 1995. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther* 57, 265-269.
- Altice, F. L., Friedland, G. H., y Cooney, E. L., 1999. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* 13, 957-962.
- AXELROD, J., 1956. The enzymatic N-demethylation of narcotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 117, 322-330.
- Back, D., Gibbons, S., y Khoo, S., 2003. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 34 Suppl 1, S8-14.
- Bart, P. A., Rizzardi, P. G., Gallant, S., Golay, K. P., Baumann, P., Pantaleo, G., y Eap, C. B., 2001. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. *Ther Drug Monit JID* 23, 553-555.
- Batki, S. L., Manfredi, L. B., Jacob, P., y Jones, R. T., 1993. Fluoxetine for cocaine dependence in methadone maintenance: quantitative plasma and urine cocaine/benzoylcegonine concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 13, 243-250.
- Begre, S., von Bardeleben, U., Ladewig, D., Jaquet-Rochat, S., Cosendai-Savary, L., Golay, K. P., Kosel, M., Baumann, P., y Eap, C. B., 2002. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 22, 211-215.
- Bell, J., Zador, D., 2000. A risk-benefit analysis of methadone maintenance treatment. *Drug. Saf.* 22, 179-190.
- Bending, M. R. y Skacel, P. O., 1977. Rifampicin and methadone withdrawal. *Lancet* 1, 1211-Bending, M.
- Bertschy, G., Baumann, P., Eap, C. B., y Baettig, D., 1994. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Ther Drug Monit JID* 16, 42-45.

- Bertschy, G., Eap, C. B., Powell, K., y Baumann, P., 1996. Fluoxetine addition to methadone in addicts: pharmacokinetic aspects. *Ther Drug Monit* 18, 570-572.
- Bertz, R. J. y Granneman, G. R., 1997. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 32, 210-258.
- Boning, E., Brussel G.V., Santen, G.V., 1995. El impacto de la política de reducción de daños en la prevención del SIDA en Amsterdam. In: O'Hare, P. Newcombe, R., Matthews, A., Buning, E. C., Drucker, E. (Eds.), *La reducción de los daños relacionados con las drogas [Drug related harm reduction]*. (Barcelona. Grup IGIA).
- Broers, B., Junet, C., Bourquin, M., Deglon, J. J., Perrin, L., y Hirschel, B., 1998. Prevalence and incidence rate of HIV, hepatitis B and C among drug users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995. *AIDS* 12, 2059-2066.
- Burger, D. M., Meenhorst, P. L., ten Napel, C. H., Mulder, J. W., Neef, C., Koks, C. H., Bult, A., y Beijnen, J. H., 1994. Pharmacokinetic variability of zidovudine in HIV-infected individuals: subgroup analysis and drug interactions. *AIDS JID* 8, 1683-1689.
- Calleja, J. L, Martínez, J. L., y Albillos, A., 2001. Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 25, 69-76.
- Caplehorn, J. R., Drummer, O. H., 1999. Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved. *Med. J. Aust.* 170, 104-109
- Carter, H., Robinson, G., Hanlon, C., Hailwood, C., y Massarotto, A., 2001. Prevalence of hepatitis B and C infection in a methadone clinic population: implications for hepatitis B vaccination. *N Z Med J* 114, 324-326.
- Clarke, S. M., Mulcahy, F. M., Tjia, J., Reynolds, H. E., Gibbons, S. E., Barry, M. G., y Back, D. J., 2001. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis* 33, 1595-1597.
- Cobb, M. N., Desai, J., Brown, L. S. Jr, Zannikos, P. N., y Rainey, P. M., 1998. The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacol Ther* 63, 655-662.

Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas, 1998. Informe nº 1. Observatorio Español sobre Drogas. [First Report. Spanish Observatory of Abused Drugs]. (Madrid, Ministerio del Interior).

Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas. 1999. Informe nº 2. Observatorio Español sobre Drogas. [Second Report. Spanish Observatory of Abused Drugs]. (Madrid, Ministerio del Interior).

Davies, A. G., Cormack, R. M., Richardson, A. M., 1999. Estimation of injecting drug users in the City of Edinburgh, Scotland, and number infected with human immunodeficiency virus. *Int. J. Epidemiol.* 28, 117-121.

De la Fuente, G., Barrio Anta, G., 1996a. Control de los problemas de salud asociados al consumo de drogas en España: Hacia un abordaje científico y priorizado. [The control of the health problems associated with drug consumption in Spain: towards a scientific and prioritized approach]. *Gac. Sanit.* 10, 255-260.

De la Fuente, L., Saavedra, P., Barrio, G., Royuela, L., Vicente, J., 1996b. Temporal and geographic variations in the characteristics of heroin seized in Spain and their relation with the route of administration. Spanish Group for the Study of the Purity of Seized Drugs. *Drug Alcohol Depend.* 40, 185-194.

De Vos, J. W., Ufkes, J. G., Kaplan, C. D., Tursch, M., Krause, J. K., van Wilgenburg, H., Woodcock, B. G., y Staib, A. H., 1998. L-Methadone and D,L-methadone in methadone maintenance treatment: a comparison of therapeutic effectiveness and plasma concentrations. *Eur Addict Res* 4, 134-141.

De Wildt, S. N., Kearns, G. L., Leeder, J. S., y van den Anker, J. N., 1999. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 37, 485-505.

Des Jarlais D. C., Perlis, T., Friedman, S. R., Deren, S., Chapman, T., Sothoran, J. L., Tortu, S., Beardsley, M., Paone, D., Torian, L. V., Beatrice, S. T., DeBernardo, E., Monterroso, E., Marmor, M., 1998. Declining seroprevalence in a very large HIV epidemic: injecting drug users in New York City, 1991 to 1996. *Am. J. Public Health* 88, 1801-1806.

- D'Ippoliti, D., Davoli, M., Perucci, C. A., Pasqualini, F., y Bargagli, A. M., 1998. Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug Alcohol Depend* 52, 167-171.
- Dyer, K. R., Foster, D. J., White, J. M., Somogyi, A. A., Menelaou, A., y Bochner, F., 1999. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships. *Clin Pharmacol Ther* 65, 685-694.
- Eap, C. B., Finkbeiner, T., Gastpar, M., Scherbaum, N., Powell, K., y Baumann, P., 1996. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 50, 385-389.
- Eap, C. B., Bertschy, G., Powell, K., y Baumann, P., 1997. Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. *J Clin Psychopharmacol* 17, 113-117.
- Eap, CB; Déglon JJ; y Baumann, P., 1999 Pharmacokinetics and pharmacogenetics of methadone: clinical relevance. *Heroin Add and Rel Clin Probl* 1:19-34.
- Eap, C. B., Bourquin, M., Martin, J., Spagnoli, J., Livoti, S., Powell, K., Baumann, P., y Deglon, J., 2000. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 61, 47-54.
- Eap, C. B., Broly, F., Mino, A., Hammig, R., Deglon, J. J., Uehlinger, C., Meili, D., Chevalley, A. F., Bertschy, G., Zullino, D., Kosel, M., Preisig, M., y Baumann, P., 2001. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 21, 229-234.
- Eap, C. B., Buclin, T., and Baumann, P., 2002. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 41, 1153-1193.
- Fernández, Miranda JJ, 2001. Methadone maintenance programs effectiveness. An outcome evaluation studies review. *Med Clin (Barc)* 116, 150-154.

Foster, D. J., Somogyi, A. A., y Bochner, F., 1999. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol* 47, 403-412.

Foster, D. J., Somogyi, A. A., y Bochner, F., 2000a. Stereoselective quantification of methadone and its major oxidative metabolite, 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine, in human urine using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 744, 165-176.

Foster, D. J., Somogyi, A. A., Dyer, K. R., White, J. M., y Bochner, F., 2000b. Steady-state pharmacokinetics of (R)- and (S)-methadone in methadone maintenance patients. *Br J Clin Pharmacol* 50, 427-440.

Freeman, A. J., Zekry, A., Whybin, L. R., Harvey, C. E., van, Beek, I, de Kantzow, S. L., Rawlinson, W. D., Boughton, C. R., Robertson, P. W., Marinou, G., y Lloyd, A. R., 2000. Hepatitis C prevalence among Australian injecting drug users in the 1970s and profiles of virus genotypes in the 1970s and 1990s. *Med J Aust* 172, 588-591.

Frosch, D. L., Shoptaw, S., Nahom, D., y Jarvik, M. E., 2000. Associations between tobacco smoking and illicit drug use among methadone-maintained opiate-dependent individuals. *Exp Clin Psychopharmacol* 8, 97-103.

Fugelstad, A., Rajs, J., Bottiger, M., Gerhardsson, de, V, 1995. Mortality among HIV-infected intravenous drug addicts in Stockholm in relation to methadone treatment. *Addiction* 90, 711-716.

Geletko, S. M. and Erickson, A. D., 2000. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy* 20, 93-94.

Gerber, J. G., Rosenkranz, S., Segal, Y., Aberg, J., D'Amico, R., Mildvan, D., Gulick, R., Hughes, V., Flexner, C., Aweeka, F., Hsu, A., y Gal, J., 2001. Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27, 153-160.

Gerber, J. G., Rhodes, R. J., y Gal, J., 2004. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality* 16, 36-44.

Ghodse, H., Oyefeso, A., Kilpatrick, B., 1998. Mortality of drug addicts in the United Kingdom 1967-1993. *Int. J. Epidemiol.* 27, 473-478.

Gourevitch, M. N., Hartel, D., Tenore, P., Freeman, K., Marion, I., Hecht, J., y Lowinson, J., 1999. Three oral formulations of methadone. A clinical and pharmacodynamic comparison. *J Subst Abuse Treat* 17, 237-241.

Gourevitch, M. N. y Friedland, G. H., 2000. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. *Mt Sinai J Med* 67, 429-436.

Guengerich, F. P., 1996. In vitro techniques for studying drug metabolism. *J Pharmacokinet Biopharm JID - 0357115* 24, 521-533.

Hall, W., Lynskey, M., Degenhardt, L., 2000. Trends in opiate-related deaths in the United Kingdom and Australia, 1985-1995. *Drug Alcohol Depend.* 57, 247-254.

Handelsman, L., Cochrane, K. J., Aronson, M. J., Ness, R., Rubinstein, K. J., y Kanof, P. D., 1987. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 13, 293impeding-308.

Hartel, D. M., Schoenbaum, E. E., 1998. Methadone treatment protects against HIV infection: two decades of experience in the Bronx, New York City. *Public Health Rep.* 113, 107-115.

Heinemann, A., Iwersen-Bergmann, S., Stein, S., Schmoldt, A., Puschel, K., 2000. Methadone-related fatalities in Hamburg 1990-1999: implications for quality standards in maintenance treatment? *Forensic Sci. Int.* 113, 449-455.

Hiltunen, A. J., Lafolie, P., Martel, J., Ottosson, E. C., Boreus, L. O., Beck, O., Borg, S., y Hjemdahl, P., 1995. Subjective and objective symptoms in relation to plasma methadone concentration in methadone patients. *Psychopharmacology (Berl)* 118, 122-126.

Hiltunen, A. J., Beck, O., Hjemdahl, P., Liljeberg, P., Almstrom, U., Brodin, K., von Wachenfeldt, J., y Borg, S., 1999. Rated well-being in relation to plasma concentrations of l- and d-methadone in satisfied and dissatisfied patients on methadone maintenance treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 143, 385-393.

Howard, L. A., Miksys, S., Hoffmann, E., Mash, D., y Tyndale, R. F., 2003. Brain CYP2E1 is induced by nicotine and ethanol in rat and is higher in smokers and alcoholics. *Br J Pharmacol* 138, 1376-1386.

Hsu, A., Granneman, G. R., y Bertz, R. J., 1998. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 35, 275-291.

Iribarne, C., Berthou, F., Baird, S., Dreano, Y., Picart, D., Bail, J. P., Beaune, P., y Menez, J. F., 1996. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol* 9, 365-373.

Iribarne, C., Dreano, Y., Bardou, L. G., Menez, J. F., y Berthou, F., 1997. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology* 117, 13-23.

Iribarne, C., Berthou, F., Carlhant, D., Dreano, Y., Picart, D., Lohezic, F., y Riche, C., 1998. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metab Dispos* 26, 257-260.

Iribarne, C., Picart, D., Dreano, Y., y Berthou, F., 1998. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol* 12, 194-199.

Kerry, N. L., Somogyi, A. A., Bochner, F., y Mikus, G., 1994. The role of CYP2D6 in primary and secondary oxidative metabolism of dextromethorphan: in vitro studies using human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 38, 243-248.

Ketter, T. A., Flockhart, D. A., Post, R. M., Denicoff, K., Pazzaglia, P. J., Marangell, L. B., George, M. S., y Callahan, A. M., 1995. The emerging role of cytochrome P450 3A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 15, 387-398.

Kreek, M. J., Garfield, J. W., Gutjahr, C. L., y Giusti, L. M., 1976. Rifampin-induced methadone withdrawal. *N Engl J Med* 294, 1104-1106.

Kristensen, K., Christensen, C. B., y Christrup, L. L., 1995. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci* 56, L45-L50.

Kristensen, K., Blemmer, T., Angelo, H. R., Christrup, L. L., Drenck, N. E., Rasmussen, S. N., y Sjogren, P., 1996. Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients. *Ther Drug Monit* 18, 221-227.

Langendam, M. W., van Brussel, G. H., Coutinho, R. A., van Ameijden, E. J., 2001. The impact of harm-reduction-based methadone treatment on mortality among heroin users. *Am. J. Public Health* 91, 774-780.

Liu, S. J. y Wang, R. I., 1984. Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 141, 1287-1288.

Maremmani, I., Zolesi, O., Aglietti, M., Marini, G., Tagliamonte, A., Shinderman, M., y Maxwell, S., 2000. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity. *J Addict Dis* 19, 29-41.

McCance-Katz, E. F., Rainey, P. M., Friedland, G., Kosten, T. R., y Jatlow, P., 2001. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *impeding* 10, 296-307.

McCusker, M., 2001. Influence of hepatitis C status on alcohol consumption in opiate users in treatment. *Addiction* 96, 1007-1014.

Meresaar, U., Nilsson, M. I., Holmstrand, J., y Anggard, E., 1981. Single dose pharmacokinetics and bioavailability of methadone in man studied with a stable isotope method. *Eur J Clin Pharmacol* 20, 473-478.

Moody, D. E., Alburges, M. E., Parker, R. J., Collins, J. M., y Strong, J. M., 1997. The involvement of cytochrome P450 3A4 in the N-demethylation of L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab Dispos* 25, 1347-1353.

Muga, R., Egea, J. M., Navio, M., Sirera, G., Vall, M., Tor, J., 1999. Mortalidad en una cohorte de usuarios de drogas por vía intravenosa antes de la introducción de la terapia VIH potente. [Mortality in a cohort of intravenous drug users before the introduction of potent HIV therapy]. *Med. Clin. (Barc)* 112, 721-725.

Neeleman, J. Farrell, M., 1997. Fatal methadone and heroin overdoses: time trends in England and Wales. *J. Epidemiol. Community Health* 51, 435-437.

Olsen, G. D., Wendel, H. A., Livermore, J. D., Leger, R. M., Lynn, R. K., y Gerber, N., 1977. Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. *Clin Pharmacol Ther* 21, 147-157.



Oyefeso, A., Ghodse, H., Clancy, C., Corkery, J. M., 1999a. Suicide among drug addicts in the UK. *Br. J. Psychiatry* 175, 277-282.

Oyefeso, A., Ghodse, H., Clancy, C., Corkery, J., Goldfinch, R., 1999b. Drug abuse-related mortality: a study of teenage addicts over a 20-year period. *Soc. Psychiatr. Epidemiol.* 34, 437-441.

Parkinson A, (1996).CASARETT AND DOULL'S TOXICOLOGY. THE BASIC SCIENCE OF POISONS. 5 ed. Klaassen C. D. University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS. pp. 113-186

Pellin, M. C., Gimeno, C., Barril, J., Climent, J. M., Vilanova, E., 2000. Estudio de costes de un tratamiento de mantenimiento con metadona de bajo nivel de prestaciones. [Costs of a low payment maintenance treatment with methadone]. *Med. Clin. (Barc)* 114, 171-173.

Pellin, M. C., Gimeno, C., Barril, J., Esteban, J., y Vilanova, E., 2000b. Consumo legal de metadona en población drogodependiente de la provincia de Alicante. *Revista de Toxicología* 17, 115-119.

Pham-Huy, C., Chikhi-Chorfi, N., Galons, H., Sadeg, N., Laqueille, X., Aymard, N., Massicot, F., Warnet, J. M., y Claude, J. R., 1997. Enantioselective high-performance liquid chromatography determination of methadone enantiomers and its major metabolite in human biological fluids using a new derivatized cyclodextrin-bonded phase. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 700, 155-163.

Pinzani, V., Faucherre, V., Peyriere, H., y Blayac, J. P., 2000. Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz. *Ann Pharmacother* 34, 405-407.

Portilla, J., Esteban, J., Llinares, R., Belda, J., Sanchez-Paya, J., Manso, M., 2001. [Prevalence of chronic hidden infections in a cohort of patients in substitutive treatment with methadone]. *Med. Clin. (Barc)* 116, 330-332.

Rainey, P. M., Friedland, G., McCance-Katz, E. F., Andrews, L., Mitchell, S. M., Charles, C., y Jatlow, P., 2000. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 24, 241-248.

- Rainey, P. M., Friedland, G. H., Snidow, J. W., McCance-Katz, E. F., Mitchell, S. M., Andrews, L., Lane, B., y Jatlow, P., 2002. The pharmacokinetics of methadone following co-administration with a lamivudine/zidovudine combination tablet in opiate-dependent subjects. *Am J Addict* 11, 66-74.
- Reisine, T; Pasternak, G. (1996). Analgésicos opioides y sus antagonista. Goodman y GILMAN LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA (pp. 557-591). Mc Grau Hill - Interamericana, 9ª Edición. 1996. 2 tomos.
- Rhoades, H. M., Creson, D., Elk, R., Schmitz, J., Grabowski, J., 1998. Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. *Am. J. Public Health* 88, 34-39.
- Rounsaville, B. J., Kosten, T. R., 2000. Treatment for opioid dependence: quality and access. *JAMA* 283, 1337-1339.
- Rudaz, S., Ortellì, D., Gex-Fabry, M., Deglon, J. J., Balant, L., y Veuthey, J. L., 1999. Development of validated stereoselective methods for methadone determination in clinical samples. *Chirality* 11, 487-494.
- Rus Franzi, I., González-Saiz, F., Ruiz Avila, F., 1998. Pacientes toxicómanos en programa de tratamiento con metadona: evaluación del perfil de gravedad psicosocial y orgánico en atención primaria. [Drug dependent patients in the methadone maintenance program: evaluation in primary care of psychosocial and organic severity]. *Aten. Primaria* 21, 384-387.
- Secretaría General Técnica, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. 1995. Memoria de 1995.[Memory of 1995] (Madrid, Ministerio del Interior).
- Sees, K. L., Delucchi, K. L., Masson, C., Rosen, A., Clark, H. W., Robillard, H., Banys, P., Hall, S. M., 2000. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 283, 1303-1310.
- Seisdedos, N y Roig-Fusté, J. P. MMPI Suplemento técnico e interpretación clínica. TEA Ediciones, 2ª Edición. 1986.
- Seymour, A., Black, M., Oliver, J. S., 2001. Drug related deaths in the Strathclyde region of Scotland, 1995-1998. *Forensic Sci. Int.* 122, 52-59.

Schlatter, J., Madras, J. L., Saulnier, J. L., y Poujade, F., 1999. [Drug interactions with methadone]. *Presse Med* 28, 1381-1384.

Shinderman, M., Maxwell, S., Brawand-Amey, M., Golay, K. P., Baumann, P., y Eap, C. B., 2003. Cytochrome P4503A4 metabolic activity, methadone blood concentrations, and methadone doses. *Drug Alcohol Depend* 69, 205-211.

Soriano, V., Garcia-Samaniego, J., Valencia, E., Rodriguez-Rosado, R., Munoz, F., y Gonzalez-Lahoz, J., 1999. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 15, 1-4.

Steffen, T., Blattler, R., Gutzwiller, F., y Zwahlen, M., 2001. HIV and hepatitis virus infections among injecting drug users in a medically controlled heroin prescription programme. *Eur J Public Health* 11, 425-430.

Streetman, D. S., Bertino, J. S. Jr, y Nafziger, A. N., 2000. Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes. *Pharmacogenetics* 10, 187-216.

Tacke, U., Wolff, K., Finch, E., y Strang, J., 2001. The effect of tobacco smoking on subjective symptoms of inadequacy ("not holding") of methadone dose among opiate addicts in methadone maintenance treatment. *Addict Biol EDAT- 2001/05/09 10:00 MHDA- 2001/05/09 10:00 AID - 10.1080/13556210020040217 [doi] PST - ppublish* 6, 137-145.

Tong, T. G., Pond, S. M., Kreek, M. J., Jaffery, N. F., y Benowitz, N. L., 1981. Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Ann Intern Med* 94, 349-351.

Torrens, M., Castillo, C., San, L., del Moral, E., Gonzalez, M. L., y de la Torre, R., 1998. Plasma methadone concentrations as an indicator of opioid withdrawal symptoms and heroin use in a methadone maintenance program. *Drug Alcohol Depend* 52, 193-200.

Torrens, M., San, L., Martinez, A., Castillo, C., Domingo-Salvany, A., y Alonso, J., 1997. Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction* 92, 707-716.

Umbrecht-Schneider, A., Ginn, D. H., Pabst, K. M., Bigelow, G. E., 1994. Providing medical care to methadone clinic patients: referral vs on-site care. *Am. J. Public Health* 84, 207-210.

UNAIDS (Updated on 2000). Epidemiological Fact Sheets by Country. [on line]. [www.unaids.org/hivaidsinfo/statistics/june00/fact\\_sheets/index.html](http://www.unaids.org/hivaidsinfo/statistics/june00/fact_sheets/index.html).

Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction* 92, 707-716.

Verebely, K., Volavka, J., Mule, S., y Resnick, R., 1975. Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 18, 180-190.

Ward, J., Hall, W., Mattick, R. P., 1999. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 353, 221-226.

Wang, J. S. y DeVane, C. L., 2003. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos* 31, 742-747.

White, J. M. Irvine, R. J., 1999. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 94, 961-972.

Wolff, K., Sanderson, M., Hay, A. W., y Raistrick, D., 1991a. Methadone concentrations in plasma and their relationship to drug dosage. *Clin Chem* 37, 205-209.

Wolff, K., Hay, A., y Raistrick, D., 1991b. High-dose methadone and the need for drug measurements in plasma. *Clin Chem* 37, 1651-1654.

Wolff, K., Hay AW, 1994. Plasma methadone monitoring with methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 36(1):69-71.

Wolff, K. y Strang, J., 1999. Therapeutic drug monitoring for methadone: scanning the horizon. *Eur Addict Res* 5, 36-42.

Wu, D., Otton, S. V., Sproule, B. A., Busto, U., Inaba, T., Kalow, W., y Sellers, E. M., 1993. Inhibition of human cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) by methadone. *Br J Clin Pharmacol* 35, 30-34.

## **6. Anexos**

### **Anexo I. HOJA DE INFORMACIÓN**

La investigación se llevará a cabo, como toda investigación con seres humanos, de acuerdo con los requerimientos éticos expresados en la declaración de Helsinki y siguiendo la normativa española vigente.

Esta investigación se realizará para conocer el nivel plasmático de metadona en tu organismo, saber si está dentro del intervalo adecuado y si la administración de otros fármacos está modificando tu nivel plasmático habitual.

Durante el seguimiento será necesario que nos proporciones periódicamente una muestra de sangre, además de completar unos cuestionarios.

El tratamiento será en todo momento el terapéuticamente correcto y no se modificará por participar en la investigación. No se realizará ninguna intervención diferente de la conducta médica habitual.

Podremos saber claramente si la aparición de un malestar es debido a disminución o aumento en los niveles de metadona de tu organismo o bien otras causas. Si tras la administración de un nuevo fármaco, prescrito según práctica médica habitual, tus niveles plasmáticos de metadona se vieran alterados y te sintieras mal, se podría actuar con mayor certeza para eliminar ese malestar.

Las incomodidades debidas a la extracción de sangre se disminuirán procurando que coincidan con cualquier otro seguimiento.

Tu participación es totalmente voluntaria y te puedes retirar en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación equipo terapéutico – enfermo, ni se produzca perjuicio en tu tratamiento.

Tu nombre y tus datos médicos y / o personales no serán difundidos en ninguna lista. En todo momento, se mantendrá la confidencialidad de la información. Los datos obtenidos e información serán introducidos sin nombres en la base de datos.

Cualquier duda o información adicional será contestada por el investigador responsable.

## Anexo II. HOJA DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Yo,

\_\_\_\_\_.

- 1) He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- 2) He recibido suficiente información sobre el estudio.
- 3) He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- 4) He hablado con \_\_\_\_\_.
- 5) Acepto voluntariamente entrar en el estudio pudiéndome retirar:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Doy libremente mi conformidad para participar libremente en este estudio.

En ..... a ..... de ..... de .....

Firma del participante

Firma del investigador

### Anexo III. ESCALA SUBJETIVA DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS

Rellene la encuesta puntuando con los siguientes valores:

- 0 Nada
- 1 Un poco
- 2 Moderadamente
- 3 Mucho
- 4 Extremadamente

Nº	Síntomas / Signos	Puntuación
1	Me siento ansioso/a	
2	Tengo ganas de bostezar	
3	Estoy sudando	
4	Me lloran los ojos	
5	Tengo moquita, Estoy moqueando	
6	Tengo la piel de gallina	
7	Tengo temblores	
8	Tengo golpes de calor (Tengo sofocos)	
9	Tengo golpes de frío (Tengo escalofríos)	
10	Me duelen los huesos y los músculos	
11	Me siento agitado	
12	Siento náuseas	
13	Tengo ganas de vomitar	
14	Mis músculos hacen movimientos repentinos	
15	Tengo calambres en el estómago	
16	Tengo ganas de consumir	
Total		
<b>Subescala efectos positivos</b>		
17	Tengo sensación de alerta	
18	Tengo sensación de calma	
19	Estoy sin preocupaciones	
20	Estoy alegre	
21	Pienso con claridad	
22	Estoy desorientado	
23	Estoy irritable	
24	Me muevo despacio	
25	Tengo paciencia	
26	Estoy relajado/a	
27	Tengo remordimientos	
28	Tengo tristeza	
29	Estoy en tensión	
Total		

### Anexo IV. ESCALA OBJETIVA DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS

Item		Puntuación: (1 punto por cada ítem)
1.	Bostezos (frecuencia = nº de bostezos por periodo de observación)	uno o más
2.	Rinorrea (frecuencia = nº de inhalaciones por periodo de observación)	tres o más
3.	Piloerección (piel de gallina, observar los brazos del paciente)	Presente
4.	Transpiración	Presente
5.	Lagrimo	Presente
6.	Mídrasis	Presente
7.	Temblores (manos)	Presente
8.	Episodios de calor y frío (escalofríos o acurrucarse)	Presente
9.	Agitación (frecuentes cambios de posición)	Presente
10.	Vómitos	Presente
11.	Movimientos musculares repentinos	Presente
12.	Calambres abdominales (sostener el estomago)	Presente
13.	Ansiedad (Rango: medio a fuerte)  <i>Medio:</i> Manifestaciones observables: sacudir el pie, hacer pequeños movimientos de inquietud, dar golpecitos con el dedo  <i>Moderado a fuerte:</i> agitación, incapaz de sentarse, temblores, pánico, quejas de dificultad en respirar, sensación de ahogo, palpitaciones.	Presente
Total		



## Anexo V. VERSIÓN ABREVIADA DEL MMPI (MINIMULT)

Este cuestionario contiene una serie de preguntas. Lea cada una de ellas y decida, si aplicada a Ud. Mismo es verdadera (Si) o falsa (No). Indique su respuesta haciendo un círculo alrededor de "Si" o "No".

Si puede hacerlo, evite dejar preguntas por contestar. Recuerde que debe dar su opinión acerca de Usted. Trate de ser sincero/a consigo mismo/a. Gracias por su colaboración.

---

1. ¿Tiene Ud. Buen apetito?.....	Si	No
2. ¿Se levanta por las mañanas descansado/a y como nuevo/a?.....	Si	No
3. ¿Hay muchas cosas que le resultan interesantes en su vida diaria?.....	Si	No
4. ¿Trabaja Ud. Bajo una tensión muy grande?.....	Si	No
5. ¿De vez en cuando piensa cosas demasiado malas para hablar de ellas?.....	Si	No
6. ¿Sufre de estreñimiento?.....	Si	No
7. ¿A veces ha deseado abandonar el hogar?.....	Si	No
8. ¿Tiene, a veces, accesos de risa o de llanto que no puede controlar?.....	Si	No
9. ¿Sufre de ataques de náuseas o vómitos?.....	Si	No
10. ¿Cree que nadie parece comprenderle?.....	Si	No
11. ¿Siente, a veces, deseos de maldecir?.....	Si	No
12. ¿Tiene, a menudo, pesadillas nocturnas?.....	Si	No
13. ¿Le cuesta bastante trabajo concentrarse en una tarea o un trabajo?.....	Si	No
14. ¿Ha tenido Ud. Experiencias peculiares o extrañas?.....	Si	No
15. ¿Habría tenido más éxito si los demás no la hubieran tomado con Ud.?.....	Si	No
16. ¿Cuándo Ud. era joven participó durante algún tiempo en pequeños robos?...	Si	No
17. ¿Ha pasado Ud. períodos de días, semanas o meses en que no podría preocuparse de las cosas porque no tenía ánimos para nada? .....	Si	No
18. ¿Su sueño es irregular y desasosegado?.....	Si	No
19. ¿Cuándo está con gente le molesta escuchar cosas muy curiosas?.....	Si	No
20. ¿Es apreciado por la mayoría de gente que conoce?.....	Si	No
21. ¿A menudo ha recibido órdenes de alguien que no sabía tanto como Ud.?.....	Si	No
22. ¿Le gustaría ser tan feliz como parecen ser los otros?.....	Si	No
23. ¿Piensa que la mayoría de la gente exagera sus desgracias para lograr la simpatía y la ayuda de los demás? .....	Si	No
24. ¿Se enfada algunas veces?.....	Si	No
25. ¿Le falta a Ud. Confianza en sí mismo/a?.....	Si	No
26. ¿Tiene molestias a causa de calambres o espasmos musculares?.....	Si	No
27. ¿Le parece haber hecho algo malo o erróneo la mayor parte del tiempo?.....	Si	No
28. ¿Es feliz la mayor parte del tiempo?.....	Si	No
29. ¿Hay algunas personas tan mandonas que le dan ganas de hacer lo contrario de lo que quieren, aunque sepa que tienen razón?.....	Si	No
30. ¿Cree que se trama algo contra Ud.?.....	Si	No
31. ¿Cree que la mayoría de la gente utilizaría medios algo injustos para obtener un beneficio?.....	Si	No
32. ¿Tiene frecuentes trastornos digestivos?.....	Si	No
33. ¿Frecuentemente ha estado malhumorado/a sin saber porqué?.....	Si	No

34. ¿A veces su pensamiento ha ido más rápido que sus palabras?.....	Si	No
35. ¿Cree que su vida hogareña es tan agradable como la de la mayoría de la gente que conoce?.....	Si	No
36. ¿Siente a veces que es verdaderamente un inútil?.....	Si	No
37. ¿Durante los últimos años ha estado sano/a casi siempre?.....	Si	No
38. ¿Ha tenido épocas durante las cuales ha realizado actividades que luego no ha recordado?.....	Si	No
39. ¿Cree que frecuentemente ha sido castigado/a sin razón?.....	Si	No
40. ¿Se ha sentido alguna vez mejor que ahora?.....	Si	No
41. ¿Se preocupa por lo que los demás piensan de Ud.?.....	Si	No
42. ¿Está bien de memoria?.....	Si	No
43. ¿Le cuesta empezar una conversación cuando conoce a alguien por primera vez?.....	Si	No
44. ¿Se siente débil la mayor parte del tiempo?.....	Si	No
45. ¿Tiene dolor de cabeza?.....	Si	No
46. ¿Ha tenido dificultades para mantener el equilibrio al andar?.....	Si	No
47. ¿Le agradan las personas que conoce?.....	Si	No
48. ¿Alguien está intentando aprovecharse de sus ideas?.....	Si	No
49. ¿Le gustaría no ser tan tímido?.....	Si	No
50. ¿Cree que sus pecados son imperdonables?.....	Si	No
51. ¿Frecuentemente se encuentra preocupándose por algo?.....	Si	No
52. ¿Han puesto a menudo sus padres reparos a la gente que frecuentaba?.....	Si	No
53. ¿A veces chismorrean un poco?.....	Si	No
54. ¿A veces se siente capaz de tomar decisiones con extraordinaria facilidad?...	Si	No
55. ¿Nota palpitaciones o se le corta la respiración?.....	Si	No
56. ¿Se encoleriza fácilmente, aunque se le pasa pronto?.....	Si	No
57. ¿Tiene períodos de desasosiego en que no puede estar sentado mucho tiempo en una silla?.....	Si	No
58. ¿Sus padres y familiares le encuentran más defectos de los que tiene?.....	Si	No
59. ¿Cree que nadie se preocupa por lo que le sucede a los demás?.....	Si	No
60. ¿Culpa a una persona si se aprovecha de otra que se expone a ello?.....	Si	No
61. ¿A veces está lleno de energías?.....	Si	No
62. ¿Su vista es ahora tan buena como lo ha sido antes?.....	Si	No
63. ¿Nota frecuentemente que le zumban los oídos?.....	Si	No
64. ¿Ha sentido alguna vez que alguien le obligaba a hacer algo hipnotizándole?.....	Si	No
65. ¿Ha tenido épocas en las que se sentía más animoso que de costumbre sin que existiese una razón especial?.....	Si	No
66. ¿Incluso cuando está con gente, se siente sólo/a la mayor parte del tiempo?...	Si	No
67. ¿Piensa que casi todo el mundo diría una mentira para evitar problemas?.....	Si	No
68. ¿Es más sensible que la mayoría de la gente?.....	Si	No
69. ¿A veces su mente, parece trabajar más despacio que de costumbre?.....	Si	No
70. ¿Le decepciona la gente frecuentemente? .....	Si	No
71. ¿Ha abusado de bebidas alcohólicas?.....	Si	No

---

## Anexo VI. CONSUMO DE DROGAS DE ABUSO

### EDAD DE INICIO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Sustancia	Edad (inicio)	Vía de administración
Alcohol – cualquier dosis		
Alcohol – grandes cantidades		
Heroína		
Metadona		
Otros opiáceos / analgésicos		
Tranquilizantes		
Cocaína		
Anfetaminas		
Cannabis		
Alucinógenos		
Inhalantes		
Otros		

### CONSUMO DE ALCOHOL

1. ¿Cuál fue el último día en que consumiste alcohol?
2. En ese día; ¿cuánto bebiste?
3. En la última semana\*; ¿cuánto bebiste?
4. En el último mes\*; ¿cuánto bebiste?

\* Preguntar sólo si procede.

#### Equivalencia de la UBE en gramos de alcohol y en tipos de bebidas

1 UBE → 10 g de alcohol puro = 1 consumición de bebidas sin destilar = 1 / 2 consumición de destilados

1 UBE = 1 vaso o copa de vino = 1 cerveza (caña, mediana, quinto, botellín, etc.) = 1 vermut

2 UBE = 1 copa de coñac = 1 ginebra = 1 whisky = 1 combinado (cubalibre, gintonic, etc.)

UBE: Unidad de bebida estándar

### **CONSUMO DE CANNABIS**

5. ¿Cuál fue el último día en que fumaste "porros"?
6. En ese día; ¿cuántos "porros", te fumaste?
7. En la última semana; ¿cuántos "porros", te fumaste?
8. En el último mes; ¿cuántos "porros", te fumaste?

### **CONSUMO DE TABACO**

9. ¿Cuál fue el último día en que fumaste cigarrillos?
10. En ese día; ¿cuántos cigarrillos, te fumaste?
11. En la última semana; ¿cuántos cigarrillos, te fumaste?
12. En el último mes; ¿cuántos cigarrillos, te fumaste?

### **CONSUMO DE TRANQUILIZANTES**

Las siguientes preguntas tienen que ver con el consumo de pastillas tranquilizante como "tranxilium", rohipnol", "trankimazin", etc.

13. ¿Cuál fue el último día en que tomaste tranquilizantes?
14. En ese día; ¿cuántos comprimidos tomaste?
15. En la última semana; ¿Cuántos comprimidos tomaste?
16. En el último mes; ¿Cuántos comprimidos tomaste?

### **CONSUMO DE BARBITÚRICOS**

17. ¿Cuál fue el último día en que tomaste barbitúricos?
18. En ese día; ¿cuántos comprimidos tomaste?
19. En la última semana; ¿Cuántos comprimidos tomaste?
20. En el último mes; ¿Cuántos comprimidos tomaste?

### **CONSUMO DE HEROÍNA**

21. ¿Cuál fue el último día en que consumiste heroína?
22. En ese día; ¿cuántas veces te inyectaste o fumaste o tuviste episodios de esnifar?
23. En la última semana; ¿cuántas veces te inyectaste o fumaste o tuviste episodios de esnifar?
24. En el último mes; ¿cuántas veces te inyectaste o fumaste o tuviste episodios de esnifar?

### **CONSUMO DE OTROS OPIÁCEOS**

25. ¿Cuál fue el último día en que consumiste opiáceos distintos de la heroína?
26. En ese día; ¿cuántas pastillas, dosis, etc., consumiste?
27. En la última semana; ¿cuántas veces consumiste opiáceos distintos de la heroína?
28. En el último mes; ¿cuántas consumiste opiáceos distintos de la heroína?

### **CONSUMO DE ANFETAMINAS**

29. ¿Cuál fue el último día en que consumiste anfetaminas?
30. En ese día; ¿cuántos comprimidos, tabletas, tomaste?
31. En la última semana; ¿Cuántos comprimidos, tabletas, consumiste?
32. En el último mes; ¿Cuántos comprimidos, tabletas, tomaste?

### **CONSUMO DE COCAÍNA**

33. ¿Cuál fue el último día en que consumiste cocaína?
34. En ese día; ¿cuántas veces te inyectaste o fumaste o tuviste episodios de esnifar?
35. En la última semana; ¿Cuántos comprimidos, tabletas, consumiste en ese día?
36. En el último mes; ¿Cuántos comprimidos, tabletas, tomaste en ese día?

### **CONSUMO DE INHALANTES**

37. ¿Cuál fue el último día en que usaste inhalantes?
38. En ese día; ¿cuántas veces lo esnifaste?
39. En la última semana; ¿cuántas veces lo esnifaste?
40. En el último mes; ¿cuántas veces lo esnifaste?

### **CONSUMO DE ALUCINÓGENOS**

41. ¿Cuál fue el último día en que tomaste alucinógenos?
42. En ese día; ¿cuántas cápsulas, tabletas tomaste?
43. En la última semana; ¿cuántas cápsulas, tabletas tomaste?
44. En el último mes; ¿cuántas cápsulas, tabletas tomaste?

