

Torsade de pointes durante el tratamiento con metadona

Ana M. Sánchez Hernández, Felipe Atienza Fernández, Ángel Arenal Maíz, Esteban González Torrecilla, Alberto Puchol Calderón y Jesús Almendral Garrote

Servicio de Cardiología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

La metadona es un opioide sintético que, con frecuencia, se utiliza para el tratamiento de la adicción a la heroína y el dolor crónico. En general es bien tolerada y tiene escasos efectos secundarios, aunque recientemente han surgido dudas respecto de su seguridad. Presentamos 4 casos de *torsade de pointes* en posible relación con tratamiento con metadona.

Palabras clave: Metadona. Torsade de pointes. QT largo.

Torsades de Pointes During Methadone Treatment

Methadone is a synthetic opioid that has been used successfully to treat heroin addiction and chronic pain. It is usually well tolerated and has few side effects. Recently, an association with torsade de pointes has been reported. We present 4 cases of torsade de pointes during methadone treatment.

Key words: Methadone. Torsade de pointes. Long QT syndrome.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La prolongación del intervalo QT predispone a la aparición de arritmias ventriculares potencialmente fatales. Es conocida su asociación con múltiples fármacos, como antiarrítmicos, antibióticos y antihistamínicos, y también se ha relacionado con alteraciones electrolíticas y metabólicas¹⁻³. La metadona es un opioide sintético que, con frecuencia, se utiliza para el tratamiento de la adicción a la heroína y el dolor crónico. En general, es bien tolerada y tiene escasos efectos secundarios, aunque hay dudas respecto de su seguridad⁴. Recientemente se ha indicado que el tratamiento con dosis elevadas de metadona podría asociarse con la presencia de arritmias ventriculares^{5,6}. Presentamos 4 casos de pacientes con prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* (TdP) durante el tratamiento de mantenimiento con metadona.

CASOS CLÍNICOS

Presentamos a 4 pacientes, 3 varones y 1 mujer, sin antecedentes de cardiopatía conocida, que acudieron a urgencias por episodios sincopales. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1. Todos ellos seguían tratamiento crónico con metadona, aunque sólo uno de ellos en dosis > 200 mg/día.

Tres pacientes estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque sólo 1 tomaba terapia antirretroviral.

Los trazados electrocardiográficos y la monitorización mostraban ritmo sinusal, intervalo QT corregido prolongado y rachas de taquicardia ventricular polimórfica autolimitada tipo TdP (fig. 1), que en 2 de ellos degeneró a fibrilación ventricular que precisó cardioversión eléctrica.

Los parámetros bioquímicos pusieron de manifiesto bajas concentraciones de potasio en sangre en 2 casos, mientras que los valores de calcio y magnesio fueron normales en todos ellos. Además, se detectó la presencia de diversos tóxicos en la orina.

El ecocardiograma mostró disfunción biventricular severa en uno de los pacientes; la función ventricular del resto era normal. Tras suspender la administración de metadona e iniciarse el tratamiento con sulfato de magnesio, perfusión de isoproterenol y suplementos

Correspondencia: Dr. J. Almendral Garrote.
Servicio de Cardiología. Hospital Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: almendral@medifusion.com

Recibido el 22 de enero de 2004.

Aceptado para su publicación el 3 de febrero de 2005.

TABLA 1. Características clínicas, electrocardiográficas y analíticas de los pacientes

	Sexo	Edad	VIH	Tratamiento antirretroviral	Dosis de metadona	Otros fármacos	ECG	QT _c (ms)	Potasio	Magnesio	Función VI
Caso 1	Varón	42	No	No	110 mg/día	BZD	TV polimórfica	640	2,9	2,2	Normal
Caso 2	Varón	29	Sí	Sí	> 200 mg/día	Antiepilépticos	TV polimórfica	612	3,7	2,3	Deprimida
Caso 3	Varón	38	Sí	No	200 mg/día	Cannabis, BZD	TdP FV	600	2,8	2,2	Normal
Caso 4	Mujer	37	Sí	No	100 mg/d	Cocaína, opiáceos	TdP FV	658	3,3	2,4	Normal

BZD: benzodicepinas; ECG: electrocardiograma; FV: fibrilación ventricular; QT_c: intervalo QT corregido; TdP: *torsade des pointes*; TV: taquicardia ventricular; VI: ventrículo izquierdo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

de potasio, desaparecieron las taquicardias ventriculares polimórficas en las primeras horas de su ingreso. A los 2-3 días se reintrodujo el tratamiento con metadona en sus dosis habituales, y se normalizó progresivamente el intervalo QT_c en 3 casos, ya que el cuarto solicitó el alta voluntaria antes de completar el estudio.

DISCUSIÓN

La metadona es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la adicción a la heroína y el dolor crónico desde hace más de 3 décadas. En general, es bien tolerada, tiene escasas reacciones adversas y, hasta hace poco, eran desconocidos sus efectos cardíacos. De hecho, en 2001, la Food and Drug Administration suspendió la vigilancia sobre los tratamientos con metadona por considerarla segura y se recomendó expandir y flexibilizar el tratamiento de la dependencia a la heroína con este fármaco⁵. Aunque algunos grupos de expertos no incluyen el tratamiento con metadona como causa de prolongación del intervalo QT¹ y otros sólo consideran improbable esta posibilidad⁴, recientemente se han comunicado varios casos de taquicardias polimórficas en relación con el tratamiento con dosis elevadas de metadona^{6,7}.

En estudios experimentales se ha encontrado que la metadona puede afectar a múltiples parámetros de la función cardíaca mediante varios mecanismos. La estimulación de los receptores opiáceos tiene un efecto cronotrópico negativo, que es un conocido factor predisponente de TdP. Además, *in vitro*, la metadona inhi-

be la corriente rectificadora de los canales de potasio I (HERG) o corriente I_{Kr} prolongando el potencial de acción de las células cardíacas y, en consecuencia, el intervalo QT⁸. Este último es el mismo mecanismo que explica la prolongación adquirida del intervalo QT provocada por la administración de otros fármacos^{1,4}. En concordancia con estos resultados, en estudios clínicos posteriores se ha demostrado que la iniciación del tratamiento con metadona en pacientes adictos a la heroína se sigue de una prolongación significativa del intervalo QT⁹.

Gil et al⁷ han comunicado una serie de 4 casos de prolongación del intervalo QT y TdP en 3 de ellos, en pacientes infectados por el VIH, en tratamiento antirretroviral y con altas dosis de metadona. La terapia antirretroviral, especialmente los inhibidores de las proteasas, como el nelfinavir, puede ocasionar importantes interacciones farmacológicas con la metadona, por medio de la inducción o inhibición de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, a través del cual se metaboliza. La administración conjunta de nelfinavir y metadona puede alterar considerablemente las concentraciones plasmáticas de esta última, lo que posibilita tanto la aparición de síndrome de abstinencia como la intoxicación.

Al igual que la mayoría de los pacientes de los estudios previos^{6,7}, los nuestros presentaban algún factor de riesgo asociado en relación con la prolongación del intervalo QT, como la hipopotasemia, la ingesta de fármacos con efecto en la duración del intervalo QT y/o la presencia de cardiopatía estructural. En el pri-

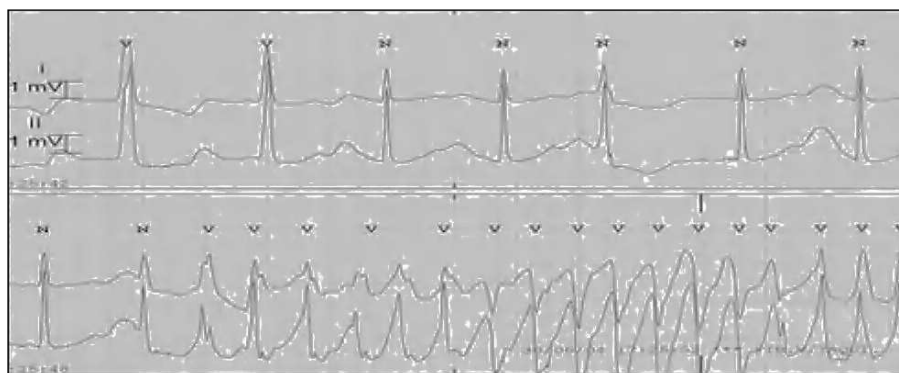


Fig. 1. Se observa la prolongación del intervalo QT_c y un episodio de taquicardia ventricular polimórfica.

mer y tercer casos destaca la presencia de hipopotase-mia y la administración conjunta de benzodiacepinas en dosis elevadas. El segundo tomaba unas dosis de metadona muy superiores a las recomendadas, con valores inconstantes debido a la interacción con la terapia antirretroviral y la automedicación. Además, presentaba disfunción ventricular severa y estaba siendo tratado con gabapentina, al igual que un tercio de los pacientes del estudio de Krantz et al⁶. En todos los casos se continuó el tratamiento con metadona, y fue la supresión de los factores desencadenantes la que condujo a la normalización del intervalo QT y a la desaparición de las arritmias.

En conclusión, la metadona debería incluirse entre los fármacos que pueden producir la prolongación del intervalo QT y TdP. Debe valorarse bien la relación riesgo-beneficio antes de asociarla con otros fármacos que prolonguen la repolarización o interfieran con su metabolismo. En este caso, se debe controlar la duración del intervalo QT_c antes y después del tratamiento combinado, así como cuando se pauten dosis elevadas de metadona, y se debe suspender el tratamiento en caso de prolongaciones que provoquen una duración del intervalo QT_c > 500 ms^{1,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2000;47:219-33.
2. Vallejo Camazón N, Rodríguez Pardo D, Sánchez Hidalgo A, Tornos Mas MP, Ribera E, Soler Soler J. Taquicardia ventricular y QT largo asociados a la administración de claritromicina en un paciente afectado de infección por el VIH. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55:878-81.
3. Vázquez M, Olivares JL, Lacambra I, González M. Alteraciones cardiológicas en mujeres adolescentes con anorexia nerviosa. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:669-73.
4. Al-Khatib SM, Allen Lapointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA.* 2003; 289:2120-7.
5. Vastag B. Methadone regulations overhauled. *JAMA.* 2001; 285:1435.
6. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehles PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med.* 2002;137:501-4.
7. Gil M, Sala M, Anguera I, Chapinal O, Cervantes M, Guma JR, et al. QT prolongation and torsades de pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone. *Am J Cardiol.* 2003;92:995-7.
8. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:688-94.
9. Martell BA, Arnsten JH. The impact of methadone induction on cardiac conduction in opiate users. *Ann Intern Med.* 2003;139:154-5.