

## Tratamiento con agonistas opiáceos y prolongación del intervalo QTc: una revisión sistemática

### *Treatment with opioid agonists and QTc prolongation: a systematic review*

Svitlana Nikítina<sup>1</sup>, Amparo Sánchez Mañez<sup>2</sup>, Marisa Dorado García<sup>3</sup> y José Martínez-Raga<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médico Atención Primaria, Departamento de Salud Valencia Hospital Arnau de Vilanova.

<sup>2</sup> Unidad de Conductas Adictivas de Paterna, Departamento de Salud Valencia Hospital Arnau de Vilanova.

<sup>3</sup> Unidad de Conductas Adictivas, Departamento de Salud de Gandia.

<sup>4</sup> Hospital Universitario Dr. Peset. Universidad de Valencia.

Recibido: 08/04/2015 · Aceptado: 12/02/2016

#### **Resumen**

En el presente trabajo, se pretende revisar las evidencias publicadas sobre la relación entre los agonistas opiáceos, concretamente la metadona y la buprenorfina, y el riesgo de prolongación del intervalo QTc. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos “PubMed”, “UpToDate” y “Google Académico”, filtrando entre los años 2005 y 2014 con las palabras clave: “QTc”, “buprenorfina” y “metadona”. La metadona y la buprenorfina son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la adicción a los opiáceos. En lo que respecta a su riesgo cardiovascular, en los últimos años se han publicados diversos estudios con resultados contradictorios, dado que en algunos se concluye que existe una asociación dosis-dependiente de la metadona y la prolongación del intervalo QTc, mientras que en otros no se ha observado dicha asociación. Los estudios publicados en la última década muestran importantes limitaciones: tamaño insuficiente de la muestra, ausencia de ECG previo al inicio del tratamiento, corta duración del seguimiento o falta de valoración de la concomitancia con otros factores que prolongan el intervalo QTc tales como fármacos, drogas ilícitas o niveles plasmáticos de potasio o magnesio. Se ha evidenciado un aumento del riesgo del alargamiento del intervalo QTc asociado a la metadona. Aunque existen pocos estudios que investiguen la relación entre la buprenorfina y el intervalo QTc, en ninguno de los artículos revisados se ha detectado una asociación entre ambos. Todo ello hace necesario nuevos estudios, que subsanen las limitaciones encontradas en la bibliografía estudiada.

#### **Palabras Clave**

intervalo QTc; metadona; buprenorfina; agonistas opiáceos.

— Correspondencia a: \_\_\_\_\_  
Amparo Sánchez  
e-mail: asanchez609@gmail.com



## Abstract

The aim of this paper is to review the evidence published on the relationship between opioid agonists, specifically methadone and buprenorphine and the risk of QTc interval prolongation. A literature search using the “PubMed”, “UpToDate” and “Google Scholar” databases was conducted for the years between 2005 and 2014, using the key words: “QTc”, “buprenorphine” and “methadone”. Methadone and buprenorphine are two medications widely used in the treatment of opioid addiction. With regard to the cardiovascular risk, several studies have been published in recent years, with contradictory findings: some studies have reported a dose-dependent relationship between methadone dose and QTc interval prolongation, while other studies have failed to find any such relationship. The studies published over the last decade display some major limitations: insufficient sample sizes, absence of a baseline ECG, short follow-up or failure to assess concomitant factors that may prolong the QTc interval, such as other medications, illegal drugs, or potassium or magnesium plasma levels. Evidence shows an increased risk of QTc prolongation associated with methadone. Although there are few reports exploring the relationship between buprenorphine and the QTc interval, none of the papers reviewed detected any relationship between both. All of this warrants the need for future studies to overcome the limitations in the literature reviewed.

## Key Words

QTc interval; methadone; buprenorphine; opioid agonists.

## I. INTRODUCCIÓN

A pesar de que actualmente los agonistas opiáceos (como la metadona y la buprenorfina) se utilizan ampliamente en el tratamiento de adicciones, existe una gran preocupación por uno de los efectos secundarios asociados con el uso de este tipo de fármacos. Se trata del efecto cardiotoxicóxico, que podría causar repolarización cardíaca prolongada, lo que se traduciría a su vez en prolongación del intervalo QTc. Dado que el tiempo de repolarización se acorta al aumentar la frecuencia cardíaca, la medición del intervalo QT ha de ser corregida en función de la misma. Existen varios métodos para realizar esta corrección aunque el más utilizado es la fórmula de Bazett, que define el QTc como el intervalo QT dividido entre la raíz cuadrada del intervalo RR (Bazett, 1920).

Al no existir un consenso claro en relación con los límites superiores de los valores normales del intervalo QTc, se considera como valor normal entre 440 y 450 ms para los hombres y entre 460 y 470 ms para las mujeres (Roden, 2008). Un intervalo QTc mayor de 500 ms incrementa el riesgo de taquicardia ventricular polimórfica, como Torsades de Pointes (TdP) (Roden, 2004). Se distinguen dos tipos de síndrome del QT largo (SQTL): el congénito y el adquirido. El SQTL congénito es una enfermedad hereditaria de los canales iónicos causada por determinadas mutaciones de los genes que codifican las proteínas de los canales iónicos transmembrana de sodio y potasio (Towbin, Wang y Li, 2001). Entre el 10% y el 50% de pacientes con SQTL genéticamente diagnosticado presentan un ECG normal (Priori et ál., 2003).



Las formas adquiridas del SQTl están relacionadas con la administración de diferentes fármacos como los antiarrítmicos (ej.: amiodarona, quinidina), los antibacterianos (ej.: ampicilina, levofloxacino), los antifúngicos (ej.: fluconazol) y los psicotrópicos (quetiapina, metadona, litio) (Roden, 2004; Muñoz Castellano, 2004; Höcht, Opezzo y Taira 2004). La presencia concomitante de bradicardia y de hipomagnesemia o hipopotasemia como consecuencia de diarrea o tratamiento diurético pueden agravar el cuadro y favorecer la aparición de las arritmias en TdP (Benoit, Mendelsohn, Nourjah, Staffa y Graham, 2005; Reddy et al, 2010). Otros factores de riesgo que pueden alterar el intervalo QT están la edad (a mayor edad mayor riesgo de alargamiento del QT), el sexo del paciente (se ha visto que las mujeres tienen el intervalo más alargado que los hombres), alteraciones electrolíticas, algunas enfermedades (como isquemia miocárdica, alteraciones tiroideas, SIDA, feocromocitoma) (Benoit et ál., 2005; Justo, Prokhorov, Heller y Zeltser, 2005; Kosar, Ates, Sahin, Karıncaoglu y Yildirim, 2007; Sani y Okeahialam, 2005).

En el presente trabajo, se pretende revisar las evidencias publicadas sobre la relación entre los agonistas opiáceos, concretamente la metadona y la buprenorfina, y el riesgo de prolongación del intervalo QTc. Esto es de particular relevancia teniendo en cuenta el riesgo de muerte súbita asociado con el mismo.

## 2. MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos "PubMed", "UpToDate" y "Google Académico", filtrando entre los años 2005 y 2014 con las palabras clave: "QTc", "buprenorfina" y "metadona". Tras descartar los resultados que no trata-

ban la relación entre los agonistas opiáceos y el intervalo QTc, se obtuvieron un total de 30 artículos. De los 30, fueron excluidos dos porque analizaban pacientes oncológicos en tratamiento de dolor con metadona y otros dos trabajos fueron excluidos por formar parte de un mismo grupo de pacientes como el de uno que sí fue incluido. En los 26 artículos restantes, 2 casos clínicos concretos y 24 estudios con muestras de tamaño variable, se evaluaron la relación del intervalo QTc con la metadona. En 7 de estos estudios, además del efecto de la metadona, se ha estudiado la buprenorfina como tratamiento agonista.

## 3. RESULTADOS

La metadona, formulada en racemato (R/S) de metadona, está asociada a la prolongación del espacio QTc, (tabla anexo I), con riesgo alto de producir arritmia en TdP (De Jong y de Ruiter, 2013; Eap et ál., 2007; Nair, Patel y Starer, 2008; Prosser, Mills, Rhim y Perrone, 2008; Stringer, Welsh y Tommasello, 2009; Winton y Twilla, 2013). El grupo de Parikh, realizó un estudio con 21 neonatos de madres en tratamiento con metadona, encontraron que el tratamiento con metadona durante el embarazo puede causar, de forma transitoria, la prolongación del intervalo QTc en los primeros dos días de vida del neonato (Parikh, Hussain, Holder, Bhojar y Ewer 2011).

Así mismo, diferentes estudios han sugerido una relación dosis-dependiente entre la dosis de metadona y el intervalo QTc (Anchersen, Clausen, Gossop, Hans-teen y Waal, 2009; Ehret et ál., 2006; Fanoë, Jensen, Sjøgren, Korsgaard y Grunnet, 2009; Fonseca et ál., 2009; Katz et ál., 2013; Krantz, Kutinsky, Robertson, Mehler, 2003).

El grupo de Florian encontraron que el QTc se incrementa una media de 17 ms



por 1.000 ng/ml de metadona (Florian, Garnett, Nallani, Rappaport y Throckmorton, 2012). Esto está en concordancia con lo encontrado por otros investigadores, que habían comunicado que el tratamiento con dosis de metadona superiores a 100 mg/d puede asociarse con la aparición de arritmias en TdP (Anchersen et ál., 2009; Krantz, Lewkowicz, Hays, Woodroffe, Robertson y Mehler, 2002; Krantz et ál., 2003; Perrin-Terrin, Pathak y Lapeyre-Mestre, 2011). Sin embargo, otras investigaciones no han detectado esta relación entre dosis de metadona y alargamiento del intervalo QTc (Krantz, 2008; Maremmanni, Pacini, Cesaroni, Lovrecic, Perugi y Tagliamonte, 2005; Roy et ál., 2012; Mercadante, Prestia, Adile y Casuccio, 2013; Peles, Linzy, Kreek y Adelson, 2013).

Estas discrepancias entre estudios, pueden estar sujetas a las diferencias metodológicas entre ellos, tales como muestras muy reducidas, ausencia de grupo control o análisis transversales que podría subestimar el número de pacientes que presentaban arritmias cardíacas.

En contraposición, la buprenorfina, no ha sido asociada con la prolongación del intervalo QT ni con un mayor riesgo a desarrollar arritmias ventriculares en TdP (Anchersen et ál., 2009; Fanoë, Hvidt, Ege y Jensen, 2007; Fareed et ál., 2013; Krantz, García y Mehler, 2005; Wedam, Bigelow, Johnson, Nuzzo y Haigney, 2007). La buprenorfina tiene un efecto de bloqueo en el canal cardíaco hERG *in vitro*, este efecto es débil y carente por completo de efectos clínicos en dosis terapéuticas, tanto para tratamiento del dolor como para el tratamiento de los trastornos por uso de opiáceos (Katchman et ál., 2002).

En otro estudio, prospectivo abierto e intra-sujetos, con pacientes que actuaban como sus propios controles, se detectó que

la buprenorfina/naloxona en combinación con antiretrovirales (delavirdina, ritonavir) produjo un aumento estadísticamente significativo ( $p = 0,005$ ), pero no clínico, en el intervalo QTc (Baker, Best, Pade y McCance-Katz, 2006). Sin embargo, se trataba de pacientes que no eran portadores de VIH, en los que se evaluó la asociación de un solo antiretroviral con buprenorfina/naloxona y no combinación de varios.

El único estudio realizado en España hasta el momento, por el equipo de Fonseca (Fonseca et ál., 2009) hallaron que de los 109 sujetos incluidos en el estudio, 10 presentaron QTc por encima de 440ms y de ellos solamente encontraron 2 casos que el QTc estaba por encima de 500ms. Los sujetos que presentaron un alargamiento del intervalo QTc se caracterizaban por tener una media de edad más alta, 49 años frente a los 37 años de media en los pacientes sin alteración y dosis media de metadona más elevada, 100 mg frente a 60 mg diarios. La dosis de metadona presentaba una débil pero significativa correlación con la medida del QTc. También, estos investigadores encontraron diferencias en el intervalo QTc en los pacientes en tratamiento concomitante con trazodona y mirtazapina. Por el contrario, no se encontró una correlación entre el QTc y las concentraciones plasmáticas de metadona total ni con sus enantiómeros (R9)- y (S)-; tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de tiempo de tratamiento con metadona ni en el consumo de drogas como la cocaína, heroína, cannabis, alcohol y benzodiacepinas.

Otro estudio realizado por Anchersen y colaboradores (Anchersen et ál., 2009; Anchersen, Hansteen, Gossop, Clausen y Waal, 2010) evaluaron a 200 sujetos en tratamiento con agonistas opiáceos, 173 (86,5%) con metadona y 27 (13,5%) con



buprenorfina (ver tabla anexo 1), de los pacientes que tomaban metadona, ocho presentaban un QTc > 500 ms; en 26 el QTc era superior a 470 ms y en 50 pacientes era mayor de 450 ms. Cabe destacar que en los pacientes con QTc > 500 ms, la dosis media de metadona era de 150 mg diarios, con un rango entre 120 y 240 mg. En cambio, en el grupo de pacientes con buprenorfina no se observó ningún caso de intervalo QTc por encima de 450 ms y sólo 3 pacientes presentaron un QTc > 430 ms.

El grupo de Stallvik (Stallvik, Nordstrand, Kristensen, Bathen, Skogvoll y Spigset, 2013) en un estudio abierto, observacional y prospectivo (n=80) no encontraron, ni en el grupo de pacientes con metadona (n=45), ni el tratado con buprenorfina (n=35), prolongación del espacio QTc (definido como un valor por encima del intervalo QTc de 450 ms) en los tres cortes de evaluación 0, 1 y 6 meses. Cuando se analizó en un modelo de efectos mixtos lineal, el QTc no se asoció tampoco, con las concentraciones séricas de buprenorfina o metadona. Sin embargo, los niveles de potasio séricos bajos aumentaron significativamente el intervalo QTc. Los autores concluyeron que dosis de metadona por debajo de 100 mg/día no está asociado clínicamente con aumentos significativos del QTc.

Otros trabajos realizados por el grupo de Roy (Roy et ál., 2012), no encontraron una asociación significativa entre la prolongación del intervalo QTc y la dosis de metadona, estos autores analizaron una muestra de 180 pacientes en tratamiento con metadona (dosis media=80,4mg/día), un 11,1% presentó un intervalo QTc > 450 ms., y en ningún caso se encontró un intervalo QTc > 500 ms. Cabe señalar que en este estudio fueron excluidos los pacientes que estaban tomando otro medicamento que podría prolongar el intervalo QTc.

Sin embargo, los pacientes que toman agonistas opiáceos suelen ser pacientes con medicación concomitante para el tratamiento de la infección por VIH o Hepatitis C. Estas infecciones, así como el efecto de los antiretrovirales, podrían contribuir a la prolongación del intervalo QTc (Sani y Okeahialam, 2005).

Hanon y colaboradores (Hanon, Seewald, Yang, Schweitzer y Rosman, 2010), estudiaron una muestra de 12 pacientes con tratamiento agonista opiáceo y con arritmia ventricular que estaban ingresados en un servicio de cardiología, 8 de estos pacientes tenían factores de riesgo adicionales para la arritmia ventricular: cuatro presentaban alteraciones electrolíticas y cuatro estaban en tratamiento con fármacos que prolongaban el QT. La dosis media de metadona era de 135 mg diarios (rango: 35-250 mg).

En tres pacientes se realizó con éxito la transición a buprenorfina, consiguiendo normalizar el intervalo QT y ninguno de estos pacientes presentó arritmias recurrentes. La dosis de metadona se redujo en cinco pacientes con mejoría del intervalo QT y la resolución de la arritmia. Estos autores concluyen que la buprenorfina es una alternativa útil y eficaz para la metadona en aquellos pacientes con arritmias ventriculares documentadas y con tratamiento con metadona y que los marcapasos y desfibriladores deben reservarse para pacientes que han fracasado con buprenorfina o con dosis de metadona reducidas.

En 2006 se realizó una encuesta en EE.UU a nivel nacional para evaluar el conocimiento de la comunidad médica, sobre la capacidad de prolongación del intervalo QTc de la metadona, del levacetilmetadol (LAAM) y de la buprenorfina (Krantz, Rowan, Schmittner y Bucher Bartelson, 2007). Los resultados de esta encuesta fueron los siguientes: el porcentaje de respuesta a la encuesta fue



del 66% (692 médicos) de los que el 35% eran médicos de familia, el 25% internistas, el 22% psiquiatras y el 8% especialistas en adicciones. Mientras que el 75% (95% IC, 72-78) identificaron correctamente el LAAM como un fármaco que provoca prolongación del intervalo QTc, solamente el 41% (95% IC, 37-45), eran conscientes de las propiedades de prolongación del QTc de la metadona. Por último, señalar que sólo un 24% (95% IC, 21-27) conocía la asociación de la metadona con el riesgo aumentado de sufrir arritmia en TdP. Sin embargo, el estudio contaba con diversas limitaciones como, que la encuesta era intencionalmente breve y no incluía campos de texto para que los encuestados explicasen sus selecciones, o que al utilizar un registro de direcciones postales estático, se pudieron obviar centros no operativos o nuevos programas en funcionamiento. Así mismo, dado que se trataba de una encuesta, el estudio está sujeto a un sesgo de muestreo.

#### 4. DISCUSIÓN

Esta revisión evidencia que la metadona, a diferencia de la buprenorfina, se asocia con un aumento significativo en el intervalo QTc y por lo tanto con el consiguiente riesgo de provocar arritmias graves en TdP y muerte súbita. Sin embargo, a la hora de interpretar los resultados de los diferentes estudios hay que considerar importantes aspectos metodológicos y clínicos. Si bien parece absolutamente claro que la metadona por sí sola puede dar lugar al aumento del intervalo QTc, hay que tener en cuenta que, con frecuencia, los pacientes en tratamiento con agonistas presentan otras patologías no psiquiátricas que también pueden conllevar un aumento del riesgo de alargamiento del QTc, o pueden estar tomando otros fármacos que también se asocian con estas complicaciones electrocardiográficas (Mayet,

Gossop, Lintzeris, Markides y Strang, 2011; Winton y Twilla, 2013).

Diversos estudios han constatado que el uso concomitante de metadona y diversos antiretrovirales en pacientes con infección por el VIH se asocia con un mayor riesgo de aparición de un QTc largo (Baker et ál., 2006; Nair et ál., 2008; Prosser et ál., 2008; Vallecillo et ál., 2013; Winton y Twilla, 2013). Por otro lado, es frecuente que los pacientes en tratamiento con agonistas opioides abusen de otras drogas como la cocaína, que también por sí misma se asocia a un alargamiento del intervalo del QTc y riesgo de arritmia en TdP (Demarie et ál., 2011; Mayet et ál., 2011). Por último, se han observado la presencia de errores metodológicos en todos los estudios que analizan la relación entre los agonistas opiáceos y el intervalo QTc, incluyendo la ausencia en muchos casos de un ECG basal. Todo ello abre la puerta a futuras investigaciones en este campo, que subsanen los defectos encontrados en la bibliografía estudiada.

#### 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anchersen, K.; Clausen, T.; Gossop, M.; Hansteen, V.; Waal, H. (2009). Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction*, 104, 993-999.

Anchersen, K.; Hansteen, V.; Gossop, M.; Clausen, T.; Waal, H. (2010). Opioid maintenance patients with QTc prolongation: congenital long QT syndrome mutation may be a contributing risk factor. *Drug Alcohol Depend.*, 112, 216-219.

Baker, J.R.; Best, A.M.; Pade, P.A.; McCance-Katz, E.F. (2006). Effect of buprenorphine and antiretroviral agents on the QT



interval in opioid-dependent patients. *Ann Pharmacother.*, 40, 392-396.

Bazett HC. (1920). An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart.* 7, 353-370.

Benoit, S.R.; Mendelsohn, A.B.; Nourjah, P.; Staffa, J.A.; Graham, D.J. (2005). Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*, 12, 363-368.

De Jong, I.M.; de Ruiter, G.S. (2013) Buprenorphine as a safe alternative to methadone in a patient with acquired long QT syndrome: a case report. *Neth Heart J.*, 21, 249-252.

Demarie, D.; Marletta, G.; Imazio, M.; Cappa, C.; Ferro, S.; Compostino, R.; De Vivo, E.; Trincherio, R.; Bignamini, E. (2011). Cardiovascular-associated disease in an addicted population: an observation study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).*, 12, 51-54.

Eap, C.B.; Crettol, S.; Rougier, J.S.; Schläpfer, J.; Sintra Grilo, L.; Déglon, J.J.; Beson, J.; Croquette-Krokar, M.; Carrupt, P.A.; Abriel, H. (2007). Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.*, 81(5):719-28.

Ehret, G.B.; Voide, C.; Gex-Fabry, M.; Chabert, J.; Shah, D.; Broers, B.; Pigué, V.; Musset, T.; Gaspoz, J.M.; Perrier, A.; Dayer, P.; Desmeules, J.A. (2006). Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med.*, 166, 1280-1287.

Fanoë, S.; Hvidt, C.; Ege, P.; Jensen, G.B. (2007). Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart.*, 93, 1051-1055.

Fanoë, S.; Jensen, G.B.; Sjøgren, P.; Korsgaard, M.P.; Grunnet, M. (2009) Oxycodone is associated with dose-dependent QTc prolongation in patients and low-affinity inhibiting of hERG activity in vitro. *Br J Clin Pharmacol.*, 67, 172-179.

Fareed, A.; Patil, D.; Scheinberg, K.; Blackinton Gale, R.; Vayalapalli, S.; Casarella, J.; Drexler, K. (2013). Comparison of QTc interval prolongation for patients in methadone versus buprenorphine maintenance treatment: a 5-year follow-up. *J Addict Dis.*, 32, 244-251.

Florian, J.; Garnett, C.E.; Nallani, S.C.; Rappaport, B.A.; Throckmorton, D.C. (2012). A modeling and simulation approach to characterize methadone QT prolongation using pooled data from five clinical trials in MMT patients. *Clin Pharmacol Ther.*, 91, 666-672.

Fonseca, F.; Marti-Almor, J.; Pastor, A.; Cladellas, M.; Farré, M.; de la Torre, R.; Torrens, M. (2009). Prevalence of long QTc interval in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend.*, 99, 327-332.

Hanon, S.; Seewald, R.M.; Yang, F.; Schweitzer, P.; Rosman, J. (2010). Ventricular arrhythmias in patients treated with methadone for opioid dependence. *J Interv Card Electrophysiol.*, 28, 19-22.

Höcht, C.; Opezzo, J.A.W.; Taira, C.A. (2004). Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. Artículo de revisión. *Rev Argent Cardiol* 2004; 72: 474-480.

Justo, D.; Prokhorov, V.; Heller, K.; Zeltser, D. (2005). Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand.*, 111: 171-176.

Katchman, A.N.; McGroary, K.A.; Kilborn, M.J.; Kornick, C.A.; Manfredi, P.L.;



Woosley, R.L.; Ebert, S.N. (2002). Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther.*, 303, 688-694.

Katz, D.F.; Sun, J.; Khatri, V.; Kao, D.; Bucher-Bartelson, B.; Traut, C.; Lundin-Martinez, J.; Goodman, M.; Mehler, P.S.; Krantz, M.J. (2013). QTc interval screening in an opioid treatment program. *Am J Cardiol.*, 112, 1013-1018.

Kosar, F.; Ates, F.; Sahin, I.; Karıncaoglu, M.; Yildirim, B. (2007). QT Interval analysis in patients with chronic liver disease: A prospective study. *Angiology.*, 58, 218-224.

Krantz, M.J.; Lewkowicz, L.; Hays, H.; Woodroffe, M.A.; Robertson, A.D.; Mehler, P.S. (2002). Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med.*, 137, 501-504.

Krantz, M.J.; Kutinsky, I.B.; Robertson, A.D.; Mehler, P.S. (2003). Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy.*, 23, 802-805.

Krantz, M.J.; Garcia, J.A.; Mehler, P.S. (2005). Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes. *Pharmacotherapy.*, 25, 611-614.

Krantz, M.J.; Rowan, S.B.; Schmittner, J.; Bucher Bartelson, B. (2007). Physician awareness of the cardiac effects of methadone: results of a national survey. *J Addict Dis.*, 26, 79-85.

Krantz, M.J. (2008). Heterogeneous impact of methadone on the QTc interval: what are the practical implications?. *J Addict Dis.*, 27, 5-9.

Maremmanni, I.; Pacini, M.; Cesaroni, C.; Lovrecic, M.; Perugi, G. y Tagliamonte, A.

(2005). QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *Eur Addict Res.*, 11, 44-49.

Mayet, S.; Gossop, M.; Lintzeris, N.; Mardikes, V.; Strang, J. (2011). Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation?. *Drug Alcohol Rev.*, 30, 388-396.

Mercadante, S.; Prestia, G.; Adile, C.; Casuccio, A. (2013). Changes of QTc interval after opioid switching to oral methadone. *Support Care Cancer.*, 21, 3421-3424.

Muñoz Castellano, J. (2004). Síndrome del QT largo y Torsades de Pointes. Revisión. *Emergencias*, 16: 85-92.

Nair, M.K.; Patel, K.; Starer, P.J. (2008). Ciprofloxacin-induced Torsades de pointes in a methadone-dependent patient. *Addiction*, 103, 2062-2064.

Parikh, R.; Hussain, T.; Holder, G.; Bhojar, A.; Ewer, A.K. (2011). Maternal methadone therapy increases QTc interval in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.*, 96, 141-143

Peles, E.; Linzy, S.; Kreek, M.J.; Adelson, M. (2013). Prospective study of QTc changes among former opiate addicts since admission to methadone maintenance treatment: benzodiazepine risk. *J Addict Med.*, 7, 428-434.

Perrin-Terrin, A.; Pathak, A.; Lapeyre-Mestre, M. (2011). QT interval prolongation: prevalence, risk factors and pharmacovigilance data among methadone-treated patients in France. *Fundam Clin Pharmacol.*, 25, 503-510.

Priori, S.G.; Schwartz, P.J.; Napolitano, C.; Bloise, R.; Ronchetti, E.; Grillo, M.; Vicentini, A.; Spazzolini, C.; Nastoli, J.; Bottelli,





G.; Folli, R.; Cappelletti, D. (2003). Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.*, 348, 1866-1874.

Prosser, J.M.; Mills, A.; Rhim, E.S.; Perro-ne, J. (2008). Torsade de pointes caused by polypharmacy and substance abuse in a patient with human immunodeficiency virus. *Int J Emerg Med.*, 1, 217-220.

Reddy, S.; Hui, D.; El Osta, B.; de la Cruz, M.; Walker, P.; Palmer, J.L.; Bruera, E. (2010). The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med.*, 13(1):33-8.

Roden, D.M. (2004). Drug-Induced Pro-longation of the QT Interval. *N Engl J Med.*, 2004, 350, 1013-1022.

Roden, D.M. (2008). Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med.*, 358, 169-176.

Roy, A.K.; McCarthy, C.; Kiernan, G.; McGorrian, C.; Keenan, E.; Mahon, N.G.; Sweeney, B. (2012). Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone main-tenance therapy. *Addiction.*, 107, 1132-1139.

Sani, M.U.; Okeahialam, B.N. (2005). QTc interval prolongation in patients with HIV and AIDS. *J Natl Med Assoc.*, 97, 1657-1661.

Stallvik, M.; Nordstrand, B.; Kristen-sen, Ø.; Bathen, J.; Skogvoll, E.; Spigset, O. (2013). Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenor-phine--relation to doses and serum concen-trations. *Drug Alcohol Depend.*, 129, 88-93.

Stringer, J.; Welsh, C.; Tommasello, A. (2009). Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health Syst Pharm.*, 66,825-833.

Towbin, J.A.; Wang, Z.; Li, H. (2001). Ge-notype and severity of long QT syndrome. *Drug Metab Dispos.*, 29, 574-579.

Vallecillo, G.; Mojal, S.; Roquer, A.; Marti-nez, D.; Rossi, P.; Fonseca, F.; Muga, R.; To-rrens, M. (2013). Risk of QTc prolongation in a cohort of opioid-dependent HIV-infec-ted patients on methadone maintenance therapy. *Clin Infect Dis.* Oct;57(8):1189-94.

Wedam, E.F.; Bigelow, G.E.; Johnson, R.E.; Nuzzo, P.A.; Haigney, M.C. (2007). QT-interval effects of methadone, levo-methadyl, and buprenorphine in a randomi-zed trial. *Arch Intern Med.*, 167, 2469-2475.

Winton, J.C.; Twilla, J.D. (2013). Sudden cardiac arrest in a patient on chronic metha-done after the addition of azithromycin. *Am J Med Sci.*, 345, 160-162.



**Tabla ANEXO I:** Estudios publicados en los que se valoraba el riesgo de un síndrome del QT largo en pacientes tratados con los fármacos agonistas opiáceos metadona y buprenorfina

Referencia	Muestra	Tipo de estudio	Resultados
Mercadante et ál., 2013	n = 33	Estudio abierto, prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>El 7,7% tuvieron un aumento significativo del QTc (<math>p &lt; 0,0005</math>).</li> <li>Sólo dos pacientes tuvieron un QTc de 500 ms.</li> <li>No se observó ninguna arritmia grave.</li> <li>No había ninguna asociación significativa entre la dosis media de opiáceos expresados como equivalentes de morfina oral y QTc en T0 (<math>p = 0,428</math>), ni entre la dosis media de MTD y QTc en Ts (<math>p = 0,315</math>).</li> </ul>
Katz et ál., 2013	n = 531	Estudio observacional prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>21 pacientes presentaron un QTc &gt; 500 ms.</li> <li>Tanto en pacientes con nuevo tratamiento con MTD como los que ya tenían un tratamiento previo se vio una relación significativa (<math>p = 0,009</math> y <math>p &lt; 0,0001</math>, respectivamente) entre la dosis de MTD con la magnitud del cambio del intervalo QTc.</li> </ul>
Winton y Twilla, 2013	n = 1	Caso clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paciente que experimentó una arritmia fatal debido a la prolongación del intervalo QTc, precipitada por la azitromicina asociada a su tratamiento con metadona.</li> </ul>
Vallecillo et ál., 2013	n = 91 (Edad media: 44,5 años)	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis media metadona: 70 mg/día.</li> <li>La prevalencia del alargamiento del intervalo QTc en pacientes con dependencia de opiáceos infectados por VIH en TMM es alta: QTc &gt; 450ms en 36,3%, QTc &gt; 500ms en 3,2%</li> </ul>
Fareed et ál., 2013	n = 128 (n = 73 en TMB y n = 55 en TMM)	Estudio retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>El grupo TMM tenía prolongación estadísticamente significativa de QTc en comparación con el grupo de TMB (<math>F = 3,94</math>, <math>P = 0,0001</math>).</li> <li>41 - 56% de los pacientes tenían al menos un QTc &gt; 450 y &lt; 500ms y un 4-10% QTc &gt; 500 ms.</li> <li>Un diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva, niveles elevados de HbA1c y consumo reciente de cocaína se asociaban significativamente con la prolongación del intervalo QTc &gt; 500 ms.</li> </ul>
Stallvik et ál., 2013	n = 80 (n = 45 en TMM y n = 35 en TMB) (Edad media: 35,8 años).	Estudio observacional prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis media de metadona: 88,2mg/d y de buprenorfina: 16mg/d.</li> <li>Ningún paciente presentó prolongación del intervalo QTc por encima de 450ms tanto en tratamiento con metadona como con buprenorfina</li> </ul>
Peles et ál., 2013	n = 421	Estudio prospectivo. Pacientes ex-adictos a opiáceos al inicio de TMM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento significativo del intervalo QTc al inicio del TMM, pero sin significación clínica.</li> <li>El intervalo medio del QTc no estaba relacionado con las benzodiacepinas o el consumo de cocaína, pero sí que se observó mayor QTc en pacientes que tomaban benzodiacepinas en combinación con la metadona</li> </ul>



Referencia	Muestra	Tipo de estudio	Resultados
de Jong y de Ruiten, 2013	n = 1, dependiente de opiáceos en TMM	Caso clínico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Varón 52 años ingresa en urgencias con síncope debido a la TdP. Dos días antes había utilizado la metadona.</li><li>• El ECG mostró un intervalo QTc de 600 ms. La observación continua de telemetría mostró múltiples episodios de TdP.</li></ul>
Florian et ál., 2012	n = 284	Estudio de modelización con datos de 5 análisis clínicos prospectivos.	<ul style="list-style-type: none"><li>• QTc se incrementa una media de 17ms por 1.000ng/ml de la metadona.</li><li>• Las dosis &gt; 120 mg/día aumentan el intervalo QTc más de 20 ms.</li><li>• El modelo predice que el 1-3% de los pacientes tendría QTc &gt; 60 ms y 0,3 a 2,0% de los pacientes tendría QTc &gt; 500 ms en dosis de 160-200 mg/día.</li></ul>
Roy et ál., 2012	n = 180 (Edad media: 32,6 años)	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dosis media de metadona 80,4mg/día.</li><li>• No se encontró una asociación significativa entre la prolongación del intervalo QTc y la dosis de metadona (P=0,33).</li><li>• El 11,1% presentaban QTc &gt; 450ms, ninguno tenía QTc &gt; 500ms.</li></ul>
Mayet et ál., 2011	n = 155	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"><li>• 18,1% de la muestra presentó un alargamiento del QTc, aunque no era clínicamente significativo.</li><li>• De los 155 sujetos, 16 tomaban fármacos adicionales que prolongaban QTc, n=19 tomaban metadona &gt;100mg/d, n=39 tomaban cocaína</li></ul>
Demarie et ál., 2011	n = 190	ECA	<ul style="list-style-type: none"><li>• El porcentaje de ECGs anormales fue del 34,2% en la población adicta y el 4,7% en la población no adictos (P &lt; 0,001).</li><li>• 25 sujetos adictos tenían un aumento del intervalo QT (10 pacientes ≥ 480ms).</li><li>• No hubo muertes repentinas o los principales eventos cardíacos durante el período de observación.</li></ul>
Parikh et ál., 2011	n = 26 niños (recién nacidos de madres en tratamiento con metadona)	Estudio prospectivo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamiento con metadona materna puede causar la prolongación transitoria del intervalo QTc en niños recién nacidos en los primeros 2 días de vida.</li><li>• Los recién nacidos expuestos a la metadona están en riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco.</li></ul>
Perrin-Terrin et ál., 2010	n = 42	Estudio retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"><li>• El intervalo medio de QTc = 414,3ms.</li><li>• Ninguno de los pacientes presentó un QTc &gt; 500 ms.</li><li>• Los valores de QTc fueron más altos en los pacientes con reciente aumento de la dosis de metadona.</li><li>• Se encontraron cinco casos de prolongación del intervalo QT (3 TdP) y siete casos de muertes súbitas.</li></ul>



Referencia	Muestra	Tipo de estudio	Resultados
Hanon et ál., 2010	n = 12, en tratamiento con metadona y con arritmia ventricular.	Estudio observacional	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis media de metadona 135mg/d</li> <li>De 12 pacientes con tratamiento con metadona, 3 pasaron a buprenorfina con disminución del QTc,</li> <li>A 5 se les disminuyó la dosis de metadona disminución del intervalo QTc</li> <li>4 rechazaron el cambio.</li> </ul>
Ancheren et ál., 2009	n = 200 (n=173 en TMM (86,5%) y n=27 (13,5%) en TMB)	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis media metadona: 110,2 mg/d y de buprenorfina: 17,3 mg/d.</li> <li>De los pacientes que tomaban la metadona, n=85 tenían QTc &gt; 430ms, n=26: QTc &gt; 470ms y n=8: QTc &gt; 500ms. La dosis media de los 8 pacientes era de 150mg/d.</li> <li>De los pacientes que tomaban buprenorfina n=3 presentaron QTc &gt; 430ms y ninguno un QTc &gt; 450ms.</li> </ul>
Fanoë et ál., 2009	n = 100	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>El estudio confirma la asociación conocida entre la dosis de metadona y QTc (R (2) = 0,09, p = 0,02).</li> <li>Dosis más alta de oxicodona también se asoció con mayor alargamiento del intervalo QTc (R (2) = 0,21, p = 0,02).</li> <li>Dosis &gt; 100 mg se asoció con un aumento de 10 ms (1/2) (IC 95% 2-19) en el QTc.</li> <li>Ni la morfina ni dosis de tramadol se asoció con el alargamiento del QTc.</li> <li>La oxicodona es capaz de inhibir los canales de HERG in vitro.</li> </ul>
Fonseca et ál., 2009	n = 109 (Edad media: 43 años)	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis media de la metadona 89 mg/d</li> <li>QTc&gt;440ms en 10 pacientes (9,2%) y QTc&gt;500ms en 2 pacientes (1,8%).</li> <li>La edad media era mayor en los pacientes con QTc&gt;440ms y la dosis media era de 120mg/d frente a 60mg/d</li> </ul>
Nair et ál., 2008	Descripción de un caso	Caso clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paciente en tratamiento con metadona</li> <li>Desarrollo una arritmia en TdP después de la inclusión de ciprofloxacino en su tratamiento.</li> </ul>
Prosser et ál., 2008	Descripción de un caso	Caso clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Varón de 57 años de edad, con antecedentes de VIH en tratamiento con abacavir, nevirapina, tenofovir, voriconazol, y metadona</li> <li>Presenta prolongación del QTc de 690 ms. y varios episodios de TdP.</li> </ul>
Krantz, 2008	n = 151	Estudio prospectivo de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> <li>El 76% de la muestra presentó un aumento en el intervalo QTc, mientras que el 24% no presento cambio o una disminución.</li> <li>7-19% de paciente mostraron un QTc &gt; 450ms a los 6 meses, 0-2% &gt;500ms.</li> <li>El 18% de los sujetos tenían un incremento en el QTc de 30 ms, y el 3% tuvieron un aumento &gt;60 ms.</li> </ul>



Referencia	Muestra	Tipo de estudio	Resultados
Fanoë et ál., 2007	N=450 Entre ellos tratados con metadona y buprenorfina	Estudio transversal tipo entrevista acerca de cualquier episodio de síncope	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 28% de hombres y 32% de mujeres con metadona presentaron alargamiento del intervalo QTc.</li> <li>• Ninguno de los sujetos tratados con buprenorfina tenía intervalo QTc&gt;0.440s.</li> <li>• Una mayor dosis de metadona se asocia con mayor probabilidad de síncope.</li> </ul>
Eap et ál., 2007	N= 179	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este estudio reporta el primer factor genético implicado en el metabolismo de la metadona, asociado con la metabolización por el CYP2B6</li> <li>• que puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas y muerte súbita. Este riesgo podría reducirse por la administración de (R)-metadona.</li> </ul>
Baker et ál., 2006	n = 50, VIH negativos en programa de mantenimiento con buprenorfina/naloxona	Estudio prospectivo, abierto e intra-sujetos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La buprenorfina/naloxona por sí sola no produce cambios en el intervalo QTc.</li> <li>• En combinación con antirretrovirales sí que se observa un aumento estadísticamente pero no clínicamente significativo.</li> </ul>
Ehret et ál., 2006	n = 167 en TMM, y n = 80 controles sin metadona, dependientes de heroína	Estudio retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un 16,2% de pacientes en TMM presentó QTc &gt; 500ms, vs. 0% en 80 sujetos control.</li> <li>• Seis pacientes (3,6%) en el grupo de TMM presentaron TdP.</li> <li>• El aumento del intervalo QTc presentó una débil pero significativa asociada con la dosis diaria de metadona.</li> </ul>
Maremmani et ál., 2005	n = 83	Estudio prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 83% de los sujetos tenía un intervalo QT más prolongado que los valores de referencia para las personas del mismo sexo y edad.</li> <li>• Sólo 2 pacientes presentaron un intervalo QTc de &gt; 500 ms.</li> <li>• No hay correlación entre los valores del QTc y las dosis de metadona.</li> </ul>
Krantz et ál., 2003	n = 17	Análisis retrospectivo de series de casos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis de metadona fue predictiva del intervalo QTc (<math>r = 0,51</math>, <math>p = 0,03</math>).</li> <li>• El resto de variables examinadas, como la edad, el sexo, la presencia de hipotasemia o de enfermedad cardíaca estructural, o el uso de fármacos que prolongan el QT, no fueron predictivos del intervalo QTc (<math>p = 0.28</math> mínimo).</li> <li>• La dosis de metadona se correlacionaba positivamente con el intervalo QTc.</li> </ul>

TMM: Tratamiento de mantenimiento con metadona.  
 TMB: Tratamiento de mantenimiento con buprenorfina.  
 TdP: Torsadas de Puntos.