

# Cocaína

- Administración aguda: aumento de DA, NA y 5 HT.
- Administración repetida: disminución de neurotransmisores y aumento e hipersensibilización de receptores postsinápticos.
- Con cocaína aumento en sinapsis neurotransmisores.
- Asociar la abstinencia a cocaína con una depleción de DA, NA, 5 HT.
- El sistema dopaminérgico interviene en la recompensa de la cocaína.
- La ansiedad por consumir (craving) permanece tiempo después de haber conseguido la abstinencia.

# Cocaína. Agonistas dopaminérgicos

- Bromocriptina: agonista D2 antagonista D1.
- Amantadina: agonista indirecto de la dopamina, libera dopamina.
- Pergolida: agonista D1 yD2.
- Lisurida: agonista D2 antagonista D1.
- Mazindol: inhibidor de recaptación de dopamina. Interacción con cocaína.
- Agonistas D3.
- Agonistas D2.

# Cocaína. Antipsicóticos

- Reducen la autoadministración de cocaína o bloquear los efectos euforizantes, pero mayor ansiedad por cocaína.
- Se reservan a los adictos a la cocaína que presentan patología psicótica inducida. Administrar olanzapina o risperidona por su mejor tolerabilidad. Si durante el síndrome de abstinencia por cocaína aparecen síntomas psicóticos, estaría indicado la administración de estos antipsicóticos.
- Los antipsicóticos atípicos parecen reducir el craving, los síntomas de abstinencia y la euforia tras el consumo.

# Cocaína. Antidepresivos

- Antidepresivos tricíclicos: desipramina , imipramina.
- IMAOS. Crisis hipertensivas.
- Trazodona y nefazodona.
- Maprotilina.
- Bupropion.
- Fluoxetina.

# Cocaína. Litio, estimulantes, anti 5HT

- Los adictos a cocaína ciclotímicos o con trastorno afectivo bipolar, se benefician del tratamiento con litio.
- Pacientes con antecedentes de TDAH y consumo de cocaína, el metilfenidato puede conseguir la abstinencia.
- Ritanserina. Antagonista 5 – HT2.  
Ondansetrón. Antagonista 5 – HT3.

# Cocaína. Anticomiciales

- Carbamacepina. Reduce el craving, el número de días de consumo y mayor retención en tratamiento, puede potenciar los efectos cardiovasculares causados por la cocaína.
- Gabapentina y Topiramato. La función gabaérgica podría modular la transmisión dopaminérgica. Reducen el craving, logran abstinencia, previenen las crisis por la cocaína, eficaces en los trastornos de ansiedad, propiedades eutimizantes y anti impulsividad.

# Cocaína. Opiáceos

- Buprenorfina. En dependientes tratados con buprenorfina o metadona, los de buprenorfina menor utilización de cocaína, menor craving. Dosis altas mejores en la evitación del consumo de opiáceos, pero no demuestran que la buprenorfina no es superior a metadona en la disminución del consumo de cocaína.
- Metadona. Dosis de metadona altas y ajustadas clínicamente, reduce el consumo de cocaína.
- Naltrexona. Atenúa la administración de cocaína por su acción sobre el sistema dopaminérgico.

# Cocaína. Otros

- Vacunas. Inmunización activa contra la cocaína, neutraliza los efectos psicoestimulantes causados por la cocaína al impedir su entrada al cerebro.
- L triptófano, L tirosina. Como precursores de DA, NA y 5HT.
- Psicoterapia.

# Tratamiento del SAO

- Estimulantes de los receptores presinápticos alfa 2 adrenérgicos: clonidina, guanfacina.
- Clonidina. La dosificación se calcula según el consumo de heroína y el peso de paciente: 0,900 mg / 24 h. 1,050 mg día / 24 h. 1,200 mg / 24 h. 1,350 mg / 24 h. En todos descenso de 0,150 mg / día.
- Desintoxicaciones cortas. Naloxona, clonidina en pauta de reducción y naltrexona en pauta ascendente.
- Antagonización rápida. Se realiza una premedicación con ondansetrón, ranitidina, clonidina. A los 30 minutos sedación. A los 60 minutos naltrexona y clonidina. A los 300 minutos clonidina. A los 420 minutos naltrexona. A los 540 minutos clonidina. Traslado a planta, medicación si precisa, inicio de mantenimiento con antagonistas.

# Tratamiento del SAO

- Codeína. Potencia analgésica respecto a la heroína de 25 / 1. Comenzar con 100 mg / 6 – 8 horas oral, con dosis máxima de 500 mg / día. En días posteriores se irá reduciendo. Intenso estreñimiento y diferente biodisponibilidad.
- Dextropropoxifeno. Potencia analgésica respecto a la heroína de 50 / 1. Se suelen usar dosis de 450 – 1200 mg / día para ir reduciendo hasta la supresión.
- Metadona. Potencia analgésica respecto a la heroína, desde 1 / 1 hasta 2,5 / 1. Se administra dosis según equivalencias entre heroína y metadona, se reparte en tres tomas y se reduce entre 2,5 y 5 mg / día.

# Antagonistas opiáceos

- Naloxona. Administración s.c., i.m. o i.v. La naloxona se une de manera competitiva a receptores opioides. Duración de acción de 30 a 60 minutos. Su principal indicación es revertir una sobredosis de opiáceos.
- Naltrexona. Se absorbe por vía oral. Sufre fenómeno de primer paso hepático a 6 beta hidroxinaltrexona, noroximorfona, la glucuronoconjugación. La acción farmacológica más de 24 horas. Es excretada por orina y en cantidades bajas por las heces.
- La naltrexona tiene alta afinidad sobre receptores opioides, provocando un bloqueo. Esta acción puede ser anulada por la administración de opiáceos en dosis altas. No produce dependencia, ni tolerancia, ni síndrome de abstinencia al dejar de tomarla

# Antagonistas opiáceos

- La naltrexona se utiliza cuando se requiere un bloqueo duradero de los receptores opioides.
- El tratamiento de mantenimiento con antagonistas es peor tolerado por lo pacientes que el tratamiento de mantenimiento con agonistas, por lo que su retención también será menor.
- Está contraindicada en embarazadas, en pacientes que reciben tratamiento con agonistas opiáceos y en pacientes con hepatopatía.
- Fase de inducción. Fase de mantenimiento.
- Los efectos adversos más frecuentes son las molestias abdominales, náuseas y vómitos. También dificultad para conciliar el sueño, ansiedad y leves molestias físicas. Desaparecen después de varias semanas de tratamiento.

## MTD. FARMACOCINÉTICA. ABSORCIÓN

- Vía oral: Se detecta a los 30', con C. max entre 1-4 h. Biodisponibilidad del 90%.
- Subcutánea: Se detecta a los 10', con C. max entre 1-2 h.
- IM: C. max entre 30'-1 hora. Mejor absorción en deltoides por alta liposolubilidad.
- IV: Por su alta liposolubilidad se comporta parecido a heroína.

# MTD. FARMACOCINÉTICA: DISTRIBUCIÓN

- Difunde por tejidos y unión a proteínas plasmáticas.
- Almacén en tejidos: Cerebro, pulmón, riñón, hígado y bazo.
- Proteínas plasmáticas: Alfa 1 glucoproteína, y menos lipoproteínas y gammaglobulinas (Ac anti metadona).
- Metadona libre: Fracción activa.

# MTD. FARMACOCINÉTICA: DISTRIBUCIÓN

- Descenso de metadona libre: Metadona almacenada en tejidos vuelve al plasma.
- Permite: No brusquedad en SNC, NPM estables, prolongar acciones.
- Tras administración repetida se alcanza el estado estacionario y unos NPM estables.
- Se deja de administrar: SAO específico.
- Vida media plasmática: De 15-48 h, con media de 25 h.

# MTD. FARMACOCINÉTICA:METABOLISMO

- Hígado: Metabolizada por P 450, ciclación y desmetilación.
- Metabolitos:           Etileno           Dimetil           Difenil  
Pirrolidina(EDDP).       Etil           Metil           Difenil  
Pirrolina(EMDP).
- Inducción por MTD del isoenzima 3A4 del cit P450:Descenso NPM.
- Inhibición por MTD del isoenzima 2D6 del cit P450: metabolismo de fármacos.

## MTD. FARMACOCINÉTICA:EXCRECIÓN

- Una parte inalterada y la mayor parte en forma de metabolitos, por bilis y orina.
- Excreción de MTD inalterada por orina es Ph dependiente.
- Con orina acidificada, aumenta.
- Transformando un Ph orina ácido en alcalino, la vida media plasmática es mayor

## FACTORES QUE MODIFICAN LA EFECTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE MTD

- Todos los factores que modifiquen los NPM alteran su acción farmacológica.
- Las hepatopatías y las enfermedades renales crónicas, disminuyen la farmacocinética y aumentan los NPM.
- Elevación de proteínas plasmáticas: Más MTD unida a ellas y menos MTD libre.
- Alteración de la farmacocinética.

# INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA MTD

- Fármacos inductores del P 450: Aceleran el metabolismo de MTD y disminuyen NPM.
- Inhibidores del MEOS: Inhiben el metabolismo de MTD y aumentan NPM.
- La MTD inhibe la isoenzima 2D6 del cit P450, alterando metabolismo de fármacos.

## MTD. NPM:INTRODUCCIÓN

- Primeras investigaciones: Variabilidad entre pacientes y en un mismo paciente en los NPM. Dosis no relacionada con NPM.
- Estudios posteriores: Variabilidad por no valorar el cumplimiento del PMM, muestras de sangre de un período corto.
- Los NPM se deben realizar en cualquier dosis.

## NPM / DOSIS. CONCLUSIONES

- Se establecen tres rangos de dosis/NPM
- Dosis <60                      NPM 100-200 ng/ml.
- Dosis 60-140                  NPM 200-400 ng/ml.
- Dosis 140-200                NPM 400-600 ng/ml.
- Dosis >200                    NPM >600 ng/ml.
- Casos fuera de estos rangos, alteración.
- No diferencias en la respuesta con NPM > 400 respecto a NPM < 400. Por debajo de 150 se asocia a SAO
- No razón para mantener NPM > 400

## NPM. INDICACIONES

- Permite el ajuste óptimo de las dosis, evitando sobredosificación y SAO. No se han llegado a establecer dosis óptimas
- Evaluar factores que modifican la farmacología de metadona, con  $>$  o  $<$  NPM.
- Controla el cumplimiento del paciente.
- Casos con dosis altas y SAO y quejas de deseos de consumo.
- Uso ilícito o tráfico de mtd

# LAAM

- LAAM, nor LAAM y dinor LAAM, vida media de 62 horas, administrar 3 v / s.
- Oral, biodisponibilidad 50%, detección 30', C.M. 2 horas, vida media 2,5 días.
- Metabolización P 450, nor LAAM (vida media 2 días) y dinor LAAM (4 días). Glucuronización.
- Excreción renal, ph dependiente y biliar con circulación enterohepática.
- Estado de equilibrio farmacocinético y estabilización clínica.

# LAAM

- Agonista opioide  $\mu$ , dosis dependiente, nor LAAR > dinor LAAM = LAAM.
- Paso de metadona a LAAM, dosis de metadona x 1,2 – 1,3.  
Paso de LAAM a metadona, 80% de la dosis de LAAM.
- No administración diaria y no consumo de otras sustancias.
- Las contraindicaciones: hipersensibilidad, la insuficiencia respiratoria, renal o hepática, el embarazo o la lactancia, tratamiento con otros agonistas o tratamiento con antagonistas, pacientes con anomalías cardíacas o con antiarrítmicos.

# LAAM

- Fármacos inductores enzimáticos: aumentan la actividad y acortar la duración de la acción del LAAM.
- Fármacos inhibidores enzimáticos: disminuyen la actividad máxima y prolongar la duración de su acción.
- Comparable a la metadona en reducción de opiáceos ilegales. Los abandonos más elevados al inicio del tratamiento, se fueron reduciendo y al tercer mes similares.
- El LAAM parece ser más efectivo en pacientes más estabilizados y que requerían una menor frecuencia de visitas clínicas.

# Buprenorfina

- Agonista opioide parcial, baja actividad intrínseca, alta afinidad, mayor duración, más resistencia a antagonistas.
- Absorción oral, sublingual, i.m., i.v., mejor la sublingual con inicio 30´ y C.M. A los 90´. Unión a proteínas y a tejidos.
- N desalquilación, N desalquilbuprenorfina o norbuprenorfina. Conjugación. Eliminación biliar con circulación enterohepática y orina.

# Buprenorfina

- Acción analgésica 25 – 50 veces más potente que la de la morfina, mayor duración de acción. Precipita síndrome de abstinencia tras administrar morfina.
- La depresión respiratoria puede ser el efecto secundario más peligroso.
- Uso de la buprenorfina como tratamiento de desintoxicación o como tratamiento de mantenimiento.
- Durante la fase de estabilización, la buprenorfina puede administrarse diariamente o a días alternos, en este caso en paciente con alta motivación.