

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I DE TERAPÈUTICA

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LA  
METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA, ÉXTASIS) TRAS SU  
ADMINISTRACIÓN A DOSIS REPETIDAS

Memoria presentada por  
Àngels Tomillero Alemany para optar al  
grado de Doctor en Medicina

Barcelona, Mayo del 2001



A Josep i Guillem

## **Agradecimientos**

A Magí Farré, Director de esta memoria, que con su constancia y meticulosidad ha hecho posible este proyecto.

A mis compañeros de ensayos clínicos, Pere Roset, Cándido Hernández, Marta Mas, Ana Peiró, Sergio Abanades, Esther Menoyo, Sandra Poudevida, Isabel Sánchez, Yolanda Álvarez y Ariel Ramírez por su ayuda inestimable y los momentos entrañables compartidos.

A Jordi Camí, Director del IMIM por darme la oportunidad de realizar esta Memoria en este Centro.

A los compañeros de Laboratorio, Neus Pizarro, Jordi Ortuño y Rafael de la Torre por su primordial colaboración en el análisis farmacocinético de este estudio.

A las ayudas del FIS (nº98/0181) y al IMIM por la concesión de la beca de terminación de tesis.

A mis compañeros del Hospital de Sant Pau que guiaron mis primeros pasos en la Farmacología Clínica.

---

---

**Resumen**

## RESUMEN

El consumo de 3,4-metilendioxi metanfetamina (MDMA o éxtasis) se realiza habitualmente en ambientes festivos y es frecuente el uso de varias dosis a lo largo de una noche de fiesta. En cuanto a los efectos de dosis múltiples o repetidas de MDMA, los únicos datos de los que se dispone provienen de estudios epidemiológicos y de intoxicaciones fatales recogidas en los servicios de urgencias de los hospitales de referencia. Se desconocen en estos casos la cantidad de pastillas ingeridas o su composición, por tratarse de productos de elaboración clandestina. En la literatura científica no se han descrito hasta la fecha estudios controlados a dosis repetidas de MDMA que permitan vislumbrar sí con el consumo repetido de esta sustancia aparecen fenómenos de tolerancia o sensibilidad que puedan favorecer la presentación de toxicidad.

El objetivo de esta Tesis fue conocer la farmacología de la MDMA tras la administración de dos dosis consecutivas de MDMA separadas por un intervalo de cuatro horas, profundizando especialmente en su farmacocinética y en la posible aparición de fenómenos de tolerancia aguda.

Se diseñó un ensayo clínico a doble ciego, cruzado, controlado con placebo, con asignación aleatoria de las condiciones de tratamiento según un cuadrado latino de 4x4 balanceado. Participaron un total de ocho voluntarios sanos consumidores habituales de MDMA. Cada sujeto participo en cuatro sesiones, una para cada condición de tratamiento, separadas por al menos una semana de periodo de blanqueo. En cada sesión se administró a primera hora de la mañana MDMA o placebo (primera administración) y cuatro horas después se administró de nuevo MDMA o placebo (segunda administración). Las cuatro condiciones de tratamiento fueron: MDMA 100 mg + placebo (MDMA primera administración); placebo + MDMA 100 mg (MDMA segunda administración), MDMA 100 mg + MDMA 100 mg (MDMA dosis múltiple) y placebo + placebo (Placebo). A lo largo de las sesiones se midieron variables fisiológicas (presión arterial, frecuencia cardíaca, diámetro pupilar y temperatura oral), rendimiento psicomotor (tiempo de reacción, DSST, Ala de Maddox) y los efectos subjetivos mediante las escalas analógicas visuales (EAV) y el cuestionario ARCI. También se extrajeron muestras para determinar las concentraciones plasmáticas de la MDMA y sus metabolitos (HMMA, MDA, HMA) y parámetros neuroendocrinos (cortisol y prolactina).

La administración de MDMA presentó una buena tolerabilidad y no se presentaron efectos indeseables graves, ni se precisó atención especial a los sujetos. La dosis única de MDMA (primera administración, segunda administración y primera administración de la dosis múltiple) produjo los efectos característicos de esta sustancia, con incrementos de la presión arterial y frecuencia cardíaca, un leve aumento de la temperatura corporal y midriasis. No se observaron cambios en el rendimiento psicomotor pero la MDMA indujo un incremento de la tensión muscular medida por el ala de Maddox. Los sujetos refirieron la aparición de efectos agradables y euforia, además de cambios leves en las percepciones pero no aparecieron alucinaciones. Las concentraciones de cortisol y de prolactina aumentaron. Las concentraciones de MDMA y sus metabolitos fueron similares a las descritas en trabajos previos. Las concentraciones máximas de MDMA se observaron a las 2-2.5 horas, apareciendo concentraciones plasmáticas del metabolito HMMA mayores en magnitud a las de MDMA y mucho más bajas de los metabolitos MDA y HMA.

Tras la administración repetida se observaron aumentos significativos de la presión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca y la temperatura respecto a la dosis única. Estos aumentos no alcanzaron los esperables por el principio de superposición o suma simple de los efectos de las dos dosis. En el caso de la presión arterial diastólica la segunda administración de la dosis múltiple registró aumentos similares a los esperados por superposición. Ello sugiere que podría existir tolerancia aguda en algunas de estas variables. El rendimiento psicomotor

y la tensión muscular medida por la esoforia en el ala de Maddox mostraron cambios significativos respecto a la dosis única. Los incrementos fueron incluso mayores de los esperables por el principio de superposición tras la dosis repetida. No parece existir tolerancia, y en el caso de la tensión muscular podría incluso existir una posible sensibilización. En el caso de los efectos subjetivos, la dosis repetida produjo globalmente incrementos mayores que la dosis única en las escalas de euforia, estimulación, efectos desagradables y cambios en las percepciones. En el caso de los efectos de euforia y estimulación fueron parecidos a los previstos según el principio de superposición. En ningún caso se presentaron alucinaciones ni síntomas sugestivos de alteraciones psicóticas. Las concentraciones plasmáticas de cortisol y prolactina tras la dosis repetida fueron similares a las obtenidas tras una dosis única, sugiriendo tolerancia.

La concentración plasmática máxima de la MDMA tras la segunda administración de la dosis repetida superó en un 20% la que hubiera sido esperable por la suma de las dos dosis administradas. En cuanto a la concentración de HMMA, prácticamente no aumentó tras la segunda dosis, observándose niveles similares a los obtenidos tras una dosis única y por ello un 45 % menores de los esperados. La formación de la HMMA parece inhibirse por la presencia previa de MDMA y/o sus metabolitos. Integrando los efectos farmacológicos y las concentraciones plasmáticas de MDMA, se observa una clara tolerancia aguda en todas las variables estudiadas excepto para la tensión muscular y el rendimiento psicomotor.

La administración de dos dosis consecutivas de MDMA produce una cierta acumulación en las concentraciones plasmáticas de MDMA pero globalmente los efectos farmacológicos son menores de los esperables para esas elevadas concentraciones. Todo ello sugiere la aparición de un fenómeno de tolerancia aguda, que posiblemente es de origen farmacodinámico.

## Abreviaturas

ACTH	hormona corticotropa
AMPC	adenosina-3', 5'-monofosfato cíclico
AMPT	-metil-p-tirosina
ARCI	cuestionario (addiction research center inventory)
AUC	área bajo la curva de la concentración
BG	subescala (benzedrine group) del cuestionario ARCI
2-CB o MFT	4-bromo-2,5-metoxifeniletamina
China White	nombre con el que se conoce al -metilfentanilo
C5	carbono número 5
Ca <sup>2+</sup>	ion calcio
CD4	linfocitos T colaboradores
CD3	linfocitos T maduros
CD8	linfocitos T citotóxicos /supresores
CFES	Comité Français d'Education pour la Santé
cg/día	cigarrillos/día
cm	centímetro
CV	coeficiente de variación
CYP2D6	isoenzima de la familia del citocromo P450
DEA	Drug Enforcement Administration
DHM	dihidroximetanfetamina
DOB	bromo-DOM
DOM	4-metil-2,5-dimetoxianfetamina
DSM IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (versión IV)
DP	diámetro pupilar
DSST	Test de sustitución de dígitos por símbolos
ECG	electrocardiograma
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
Emax	Efecto máximo
ESPAD	European School Survey on Alcohol and other Drugs
EAV	escala analógica visual
FC	Frecuencia cardíaca
GABA	ácido -aminobutírico
GBH	ácido gamma-hidroxi-butírico
GC/MS	cromatografía de gases espectrometría de masas
gr	gramo
ICD-10	Sistema de codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IREFREA	European Network of Experts on Drug Addiction Prevention and Research
ISDD	Institute for the Study of Drug dependence
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peróxido de hidrogeno
HHA	3,4-dihidroxianfetamina
HHMA	3,4-dihidroximetanfetamina
5-HIAA	ácido 5-hidroxiindolacético
HIV	virus inmunodeficiencia humana

HMA	4-hidroxi-3-metoxianfetamina
HMMA	4-hidroxi-3-metoximetanfetamina
5-HT	5-hidroxitriptamina o serotonina
5-HTP	5-hidroxitriptófano
Hz	Herzios
i.m.	intramuscular
i.p.	intraperitoneal
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
kg	kilogramo
LCR	liquido ceforraquídeo
lpm	latido por minuto
LSD	Dietilamina del ácido lisérgico
LSD	subescala (Lysergic acid dyethylamine scale) del cuestionario ARCI
MAO	monoaminooxidasa
MBDB	N-metil-1-(3,4 metilendioxifenil)-2-butanamina
MBG	subescala (Morphine-benzedrine-group) del cuestionario ARCI
M-CPP	metaclorofenilpiperazina
MDA	3,4 metilendioxianfetamina
MDEA o MDE	3,4 metilendioxietilamfetamina
MDMA	3,4 metilendioximetanfetamina
METH	d-metanfetamina
mg	miligramo
ml	mililitro
mm	milimetro
mmHg	milímetros de mercurio
mmol/L	milimol por litro
MPPP	1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,5,6,-tetrahidropiridina
ms	milisegundos
MTF	Monitoring the Futur Study
NaCl	cloruro sódico
NE	noradrenalina
ng	nanogramo
NK	natural killer
NHSDA	National Household Survey on Drug Abuse
NMDA	N-metil-D-aspartato
6-OHDA	6-hidroxidopamina
OCTRIS	Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants
OSDUS	Ontario Student Drug Use Survey
° C	grado centígrado
PAS	presión arterial sistólica
PAD	presión arterial diastólica
PCAG	subescala (pentobarbital- chlorpromazine-alcohol group) del cuestionario ARCI
PCPA	p-clorofenilalanina
PCP	fenciclidina
PGF <sub>2</sub>	prostaglandina F
p.e.	por ejemplo

PET	tomografía de emisión de positrones
PMA	parametoxi-anfetamina
PT	tiempo de protrombina
PTT	tiempo parcial de tromboplastina
%	porcentaje
receptor <sub>2</sub>	receptor adrenérgico <sub>2</sub>
receptor M <sub>1</sub>	receptor muscarínico M1
receptor 5-HT <sub>n</sub>	receptor serotoninérgico del subtipo indicado por el número
RMN	resonancia nuclear magnética
RT	tiempo de reacción
SNC	sistema nervioso central
SPECT	tomografía de emisión de fotones
STP	abreviación de serenidad, tranquilidad y paz, nombre utilizado por los usuarios para designar al DOM
T	temperatura
THA	2,4,5-trihidroxianfetamina
THM	2,4,5-trihidroximetanfetamina
TMA-2	2,4,5-trimetoxianfetamina
VTA	Área tegmental ventral
µg	microgramo
U/L	unidades por litro
U/s	unidades de alcohol semana
U.V.	radiación ultravioleta
VSG	velocidad de sedimentación globular





1.	Introducción.....	3
1.1.	Las drogas de abuso.....	3
1.1.1.	Los mecanismos de abuso, dependencia y tolerancia.....	5
1.1.1.1.	Abuso de sustancias.....	5
1.1.1.2.	Dependencia de sustancias.....	7
1.1.1.2.1.	Tolerancia.....	10
1.1.1.2.2.	Abstinencia.....	11
1.1.1.3.	Implicación de la vía de refuerzo en la dependencia.....	12
1.2.	Las drogas de síntesis.....	13
1.2.1.	Principales grupos de drogas de síntesis.....	13
1.2.1.1.	Análogos de la mescalina.....	14
1.2.1.1.1.	Metanfetamina.....	14
1.2.1.1.2.	2,4,5- trimetoxianfetamina (TMA-2).....	15
1.2.1.1.3.	4-metil-2,5-dimetoxianfetamina (DOM).....	15
1.2.1.1.4.	Parametoxi-anfetamina (PMA).....	16
1.2.1.1.5.	4 bromo-2,5-metoxifeniletamina (2-CB, MFT).....	16
1.2.1.1.6.	3,4 metilendioxianfetamina (MDA).....	16
1.2.1.1.7.	3,4 metilendioximetanfetamina (MDMA).....	17
1.2.1.1.8.	N-etil-3,4-metilendioxianfetamina (MDEA o MDE).....	17
1.2.1.2.	Opiodes de síntesis.....	18
1.2.1.2.1.	Derivados del fentanilo.....	19
1.2.1.2.2.	Derivados de la petidina.....	19
1.2.1.3.	Arilhexilaminas.....	20
1.2.1.4.	Derivados de la metacualona.....	20
1.2.1.5.	Otros compuestos de difícil clasificación.....	20
1.3.	3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA).....	23
1.3.1.	Química, estructura y actividad de los enantiómeros.....	24
1.3.2.	Epidemiología.....	25
1.3.2.1.	Consumo de éxtasis en España.....	26
1.3.2.1.1.	Estudios antropológicos.....	28
1.3.2.1.2.	Encuestas escolares.....	31
1.3.2.1.3.	Encuestas en la población general.....	34
1.3.2.1.4.	Decomisos.....	39
1.3.2.2.	Consumo de éxtasis en otras ciudades europeas.....	40
1.3.2.2.1.	Consumo de éxtasis en el Reino Unido.....	41
1.3.2.2.2.	Consumo de éxtasis en Holanda.....	43
1.3.2.2.3.	Consumo de éxtasis en Suiza.....	44
1.3.2.2.4.	Consumo de éxtasis en Italia.....	45
1.3.2.2.5.	Consumo de éxtasis en Alemania.....	46
1.3.2.2.6.	Consumo de éxtasis en Portugal.....	47
1.3.2.2.7.	Consumo de éxtasis en Francia.....	48
1.3.2.2.8.	Consumo de éxtasis en Noruega.....	49
1.3.2.3.	Consumo de éxtasis en EEUU.....	50
1.3.2.4.	Consumo de éxtasis en Canadá.....	53
1.3.2.5.	Consumo de éxtasis en Australia.....	53
1.3.3.	Farmacología.....	55
1.3.3.1.	Introducción.....	55
1.3.3.2.	El sistema serotoninérgico.....	56
1.3.3.3.	Mecanismo de acción de la MDMA.....	64
1.3.3.3.1.	Liberación de monoaminas y recaptación in vitro.....	67
1.3.3.3.2.	Niveles extracelulares de monoaminas in vivo.....	68
1.3.3.3.3.	Cambios neuroquímicos tras administraciones repetidas de MDMA.....	69
1.3.3.3.4.	Efectos agudos de la MDMA en la excitabilidad neuronal en las regiones implicadas en las propiedades de refuerzo de las drogas de abuso.....	72
1.3.3.3.5.	La vía de la dopamina mesocorticolímbica.....	73
1.3.3.3.6.	Efectos de la MDMA en el córtex prefrontal medial.....	75
1.3.3.3.7.	Efectos de la MDMA a nivel del núcleo dorsal del rafe.....	76
1.3.3.3.8.	Efectos de la MDMA en el área tegmental ventral.....	77
1.3.3.3.9.	Efectos de la MDMA en el núcleo accumbens.....	78
1.3.3.3.10.	Efectos en el núcleo accumbens tras la exposición repetida.....	81
1.3.3.3.11.	Efectos farmacológicos de la MDMA en animales.....	83
1.3.3.3.11.1.	Estudios de potencial de abuso y dependencia en animales.....	85
1.3.3.3.12.	Efectos farmacológicos de la MDMA en humanos.....	87

1.3.3.3.12.1. Efectos farmacológicos en el SNC.....	87
1.3.3.3.12.2. Efectos farmacológicos psiquiátricos.....	89
1.3.3.3.12.3. Efectos farmacológicos por estimulación del s. n. autónomo.....	91
1.3.3.3.12.4. Efectos farmacológicos cardiovasculares.....	91
1.3.3.3.12.5. Efectos farmacológicos neuroendocrinos.....	92
1.3.3.3.12.6. Efectos farmacológicos inmunológicos.....	94
1.3.3.4. Farmacocinética (ADME).....	96
1.3.3.4.1. Absorción.....	96
1.3.3.4.2. Distribución.....	98
1.3.3.4.3. Metabolismo.....	98
1.3.3.4.4. Eliminación.....	102
1.3.3.5. Interacciones farmacológicas.....	104
1.3.3.6. Efectos indeseables.....	105
1.3.3.6.1. Efectos adversos neurológicos.....	105
1.3.3.6.2. Efectos adversos psiquiátricos.....	107
1.3.3.6.3. Efectos adversos cardíacos.....	107
1.3.3.6.4. Efectos adversos hepáticos.....	108
1.3.3.6.5. Efectos adversos generales.....	108
1.3.3.7. Toxicidad en animales.....	110
1.3.3.8. Intoxicación en humanos.....	113
1.3.3.8.1. Tratamiento de las intoxicaciones.....	119
1.3.3.9. Posible uso terapéutico.....	121
1.3.3.10. Neurotoxicidad.....	125
1.3.3.10.1. Estudios de neurotoxicidad en primates.....	126
1.3.3.10.2. Estudios de neurotoxicidad en ratas.....	128
1.3.3.10.3. Mecanismo de la neurotoxicidad.....	132
1.3.3.10.4. Estudios de la neurotoxicidad en humanos.....	136
1.3.3.10.5. Estudios de respuesta farmacológica.....	140
1.3.3.10.6. Estudios de la arquitectura del sueño.....	141
1.3.3.10.7. Estudios de valoración de la capacidad cognitiva.....	142
1.3.3.10.8. Estudios de valoración de la memoria.....	143
1.3.3.10.9. Estudios de valoración de la agresividad.....	148
1.3.3.10.10. Psicopatología.....	148
1.3.3.10.11. Repercusiones de la neurotoxicidad.....	153
1.3.4. Estudios de administración experimental de drogas de abuso a dosis múltiple.....	155
1.3.4.1. Definición de tolerancia y sensibilización.....	155
1.3.4.2. estudios experimentales de drogas de abuso a dosis múltiple.....	156
2. Hipótesis.....	161
3. Objetivos.....	165
4. Sujetos y métodos.....	169
4.1. Sujetos.....	169
4.1.1. Criterios de inclusión.....	171
4.1.2. Criterios de exclusión.....	171
4.1.3. Procedimientos.....	172
4.2. Diseño del estudio.....	172
4.2.1. Estudio piloto.....	173
4.2.2. Estudio definitivo.....	173
4.3. Fármacos y condiciones de tratamiento.....	174
4.3.1. Estudio piloto.....	174
4.3.2. Estudio definitivo.....	175
4.4. Variables del estudio.....	176
4.4.1. Variables fisiológicas.....	176
4.4.2. Pruebas de rendimiento psicomotor.....	177
4.4.2.1. Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST).....	177
4.4.2.2. Tiempo de reacción.....	178
4.4.2.3. Ala de Maddox.....	179

E

4.4.3.	Efectos subjetivos.....	180
4.4.3.1.	Escalas analógicas visuales.....	181
4.4.3.2.	Addiction Research Center Inventory (ARCI).....	183
4.4.3.3.	Cuestionario de identificación de clase farmacológica.....	184
4.4.4.	Valoración psiquiátrica.....	186
4.4.5.	Parámetros neuroendocrinos.....	186
4.4.6.	Parámetros farmacocinéticos.....	187
4.5.	Desarrollo de las sesiones.....	187
4.5.1.	Administraciones de fármacos.....	187
4.5.2.	Extracciones de sangre.....	188
4.5.2.1.	Extracciones de sangre para cinética.....	188
4.5.2.2.	Extracciones de sangre para hormonas.....	188
4.5.2.3.	Extracciones de sangre para inmunología.....	188
4.5.3.	Evaluación de variables fisiológicas.....	188
4.5.4.	Evaluación de rendimiento psicomotor.....	189
4.5.5.	Evaluación de efectos subjetivos.....	189
4.5.6.	Valoración psiquiátrica.....	189
4.6.	Justificación del tamaño de la muestra.....	190
4.7.	Análisis estadístico.....	190
5.	Resultados.....	195
5.1.	Resultados del estudio piloto.....	195
5.2.	Estudio definitivo.....	198
5.2.1.	Presentación de los resultados.....	202
5.3.	Variables fisiológicas.....	202
5.3.1.	Presión arterial sistólica.....	202
5.3.2.	Presión arterial diastólica.....	204
5.3.3.	Frecuencia cardíaca.....	206
5.3.4.	Temperatura.....	208
5.3.5.	Diámetro pupilar.....	211
5.4.	Rendimiento psicomotor.....	213
5.4.1.	Ala de Maddox.....	213
5.4.2.	Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST).....	215
5.4.3.	Tiempo de reacción.....	217
5.5.	Efectos subjetivos.....	219
5.5.1.	Escalas analógicas visuales (EAV).....	219
5.5.1.1.	Estimulado.....	219
5.5.1.2.	Colocado.....	221
5.5.1.3.	Algún efecto.....	223
5.5.1.4.	Buenos efectos.....	225
5.5.1.5.	Malos efectos.....	227
5.5.1.6.	Le gusta el fármaco.....	229
5.5.1.7.	Somnolencia.....	231
5.5.1.8.	Cambios en las distancias.....	233
5.5.1.9.	Cambios en los colores.....	235
5.5.1.10.	Cambios en las formas.....	237
5.5.1.11.	Cambios en las luces.....	239
5.5.1.12.	Alucinaciones- visión de luces y manchas.....	241
5.5.1.13.	Alteraciones en la audición.....	243
5.5.1.14.	Alucinaciones- audición de sonidos y voces.....	245
5.5.1.15.	Mareo.....	247
5.5.1.16.	Alucinaciones- visión de cosas, animales, insectos o gente.....	249
5.5.1.17.	Confusión.....	251
5.5.1.18.	Miedo.....	253
5.5.1.19.	Depresión o tristeza.....	255
5.5.1.20.	Sensación corporal diferente, alterada o irreal.....	257
5.5.1.21.	Entorno diferente o irreal.....	259

5.5.2. Cuestionario Addiction Research Center Inventory (ARCI).....	261
5.5.2.1. ARCI PCAG.....	261
5.5.2.2. ARCI MBG.....	263
5.5.2.3. ARCI LSD.....	265
5.5.2.4. ARCI BG.....	267
5.5.2.5. ARCI A.....	269
5.6. Farmacocinética.....	271
5.6.1. Farmacocinética de la MDMA.....	271
5.6.2. Farmacocinética de la MDA.....	274
5.6.3. Farmacocinética de la HMMA.....	276
5.6.4. Farmacocinética de la HMA.....	279
5.7. Neuroendocrinología.....	281
5.7.1. Cortisol.....	281
5.7.2. Prolactina.....	283
6. Discusión.....	287
6.1. Variables fisiológicas.....	287
6.1.1. Presión arterial y frecuencia cardíaca.....	287
6.1.2. Temperatura.....	291
6.1.3. Diámetro pupilar.....	293
6.2. Rendimiento psicomotor.....	293
6.2.1. Ala de Maddox.....	293
6.2.2. Test de sustitución de dígitos por símbolos y tiempo de reacción .....	295
6.3. Efectos subjetivos.....	296
6.3.1. Efectos euforizantes.....	296
6.3.2. Efectos estimulantes.....	298
6.3.3. Efectos desagradables (disforia y sedación).....	300
6.3.4. Cambios en las percepciones y alucinaciones.....	301
6.4. Farmacocinética.....	303
6.5. Neuroendocrinología.....	306
6.5.1. Cortisol.....	306
6.5.2. Prolactina.....	307
6.6. Discusión global.....	308
7. Conclusiones.....	315
8. Bibliografía.....	319
9. Anexos.....	345



---

---

## Introducción

## 1. Introducción

### 1.1. Las drogas de abuso

Las drogas de abuso engloban distintas sustancias psicoactivas que pueden ser objeto de un uso indiscriminado. Entre ellas se incluyen desde sustancias ilegales hasta fármacos de uso terapéutico conocido que se usan fuera de su contexto clínico. Algunas de ellas como la cafeína, la nicotina y el alcohol están totalmente asumidas por nuestra sociedad, siendo las dos últimas objeto de un importante gasto sanitario como consecuencia de sus efectos indeseables.

Asimismo existe una cultura del mundo de la droga que ha evolucionado a lo largo del tiempo. A lo largo del siglo XIX, el principal avance en la disposición de drogas consistió en pasar del consumo directo de plantas psicoactivas al consumo de alcaloides naturales extraídos y refinados de sus correspondientes vegetales.

Así, se aisló la morfina a partir del opio (látex obtenido de la "*Papaver somniferum*") por Setürner en 1805 o bien se obtuvo la cocaína a partir de las hojas de "*Erythroxylon coca*" por Niemann en 1860. En aquella época la obtención de estos compuestos resultaba laboriosa y cara.

Un paso muy importante fue el descubrimiento de la diacetilmorfina, un fármaco semisintético comercializado por el laboratorio Bayer en 1898 con el nombre de heroína, el cual se creía alternativo a la morfina y cuyas expectativas de una mayor eficacia analgésica y una carencia de dependencia no se vieron confirmadas. Se descubrió la heroína que era más potente y producía mayor dependencia que la morfina. La síntesis clandestina de heroína a partir de la morfina no requiere una gran sofisticación y por ello ha sido accesible en laboratorios clandestinos.

Pero sin duda el mayor avance acontece cuando se introducen nuevas tecnologías de síntesis química en las industrias farmacéuticas, tras la segunda guerra mundial, con las que se ensayan una enorme cantidad de fármacos psicoactivos que irrumpen en el mercado a un precio asequible a toda la población.

Esto dio lugar a una verdadera explosión o revolución farmacológica y dentro de la cual se encuentran diversas sustancias con capacidad psicoactiva o psicodépresora, como son los barbitúricos, los neurolepticos, las anfetaminas y posteriormente las benzodiacepinas como principales protagonistas, que supusieron un gran avance en terapéutica pero que implicaban para alguna de ellas un gran potencial de abuso.

La última etapa supone la expansión de una síntesis química clandestina. Esta moda empezó a partir de los años sesenta en California con el movimiento “hippie” y el LSD (dietilamida del ácido lisérgico) como punto de referencia. Tras el LSD, aparecieron en el mercado distintas variantes químicas de la anfetamina, lo que supuso la irrupción de las denominadas drogas de síntesis o drogas de diseño (“designer drugs”) (Camí, 1990).

### **1.1.1. Los mecanismos de abuso, dependencia y tolerancia**

#### **1.1.1.1. Abuso de sustancias**

El termino “abuso de una sustancia” se ha definido de formas distintas. Entre ellas cabe destacar las siguientes:

- “El uso de una sustancia mediante autoadministración de forma que se desvía de sus usos médicos aprobados o de los patrones de uso social en esa cultura”.
- “Cualquier consumo de sustancia psicoactiva que dañe o amenace con dañar la salud física, mental o el bienestar social de un individuo o de la sociedad en general. Asimismo se considerará abuso el consumo de cualquier sustancia considerada ilegal” (Casas M, 2000).
- Según el DSM IV (American Psychiatric Association, 1995) requiere la aparición de problemas o riesgos individuales derivados del consumo repetido de una sustancia (ver criterios en la página siguiente).

**DSM IV**

**• Criterios para el abuso de sustancias**

- A.** Un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por uno (o más) de los ítems siguientes durante un período de 12 meses:
- (1) Consumo recurrente de sustancias, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa (p.ej., ausencias repetidas o rendimiento pobre relacionados con el consumo de sustancias; ausencias, suspensiones o expulsiones de la escuela relacionadas con la sustancia; descuido de los niños o de las obligaciones de la casa)
  - (2) Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso (p.ej., conducir un automóvil o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia).
  - (3) Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia (p.ej., arrestos por comportamiento escandaloso debido a la sustancia)
  - (4) Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrente o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia (p.ej., discusiones con la esposa acerca de las consecuencias de la intoxicación, o violencia física).
- B.** Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para la dependencia de esta clase de sustancia

- En la CIE-10 (ICD-10) se utiliza el término “consumo perjudicial” en lugar de abuso. Sus criterios diagnósticos se encuentran en la tabla siguiente:

**CIE 10**

**• Criterios para diagnóstico de consumo perjudicial**

- A.** Evidencia de que el consumo de una sustancia ha causado al individuo un daño somático o alteraciones psicológicas incluyendo alteración del juicio o de la conducta, que podrían llevar a incapacidad o tener consecuencias para las relaciones interpersonales.
- B.** La naturaleza del daño debe ser claramente identificable (y especificable).
- C.** La forma de consumo ha persistido durante al menos un mes o se ha presentado reiteradas veces en un período de doce meses.
- D.** El trastorno no satisface criterios para ningún otro trastorno mental o del comportamiento relacionado con la misma droga en el mismo período de tiempo (excepto para intoxicación aguda).

### **1.1.1.2. Dependencia de sustancias**

La característica esencial de la dependencia de sustancias consiste en un grupo de síntomas cognoscitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia, a pesar de la aparición de problemas significativos relacionados con ella. Indica una falta de control sobre el uso. Existe un patrón de repetida autoadministración que a menudo lleva a la tolerancia, la abstinencia y a una ingestión compulsiva de la sustancia en que el consumo es la máxima prioridad, anteponiéndose a obligaciones familiares o laborales el hecho de consumir o la tarea de obtención de la droga. Existe una necesidad irresistible de consumo, lo que los anglosajones denominan como “craving”.

El diagnóstico de dependencia de sustancias puede ser aplicado a casi todas ellas a excepción de la cafeína. Los síntomas de la dependencia son similares para todas las categorías de sustancias, pero con algunas de ellas los síntomas son menos patentes e incluso algunos de ellos pueden no aparecer aún cuando existe dependencia (p.ej., los alucinógenos producen dependencia pero no se ha descrito la abstinencia).

Aunque no está incluida específicamente en los criterios diagnósticos, la necesidad irresistible de consumo (craving) se observa en la mayoría de los pacientes con dependencia de sustancias.

Los criterios diagnósticos de dependencia de sustancias según el DSM IV se encuentran en la Tabla siguiente:

• **Criterios para la dependencia de sustancias (DSM IV)**

Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses:

- (1) tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
  - (a) una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado
  - (b) el efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado
- (2) abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
  - (a) el síndrome de abstinencia característico para la sustancia (v. Criterios A y B de los criterios diagnósticos para la abstinencia de sustancias específicas)
  - (b) se toma la misma sustancia o otra muy parecida para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia
- (3) la sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía
- (4) existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia
- (5) se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia
- (6) reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia
- (7) se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia (p.ej., consumo de la cocaína a pesar de saber que provoca depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera)

Especificar si:

**Con dependencia fisiológica:** signos de tolerancia o abstinencia (p.ej., sí se cumplen cualquiera de los puntos 1 o 2)

**Sin dependencia fisiológica:** no hay signos de tolerancia o abstinencia (p.ej., si no se cumplen los puntos 1 y 2)

A continuación se expondrá una tabla con los criterios diagnósticos de dependencia según el ICE 10 (OMS, 1993).

**CIE 10**

**•Criterios para la dependencia de sustancias**

- A.** Tres o más de las siguientes manifestaciones deben haber aparecido simultáneamente durante al menos un mes o si han durado menos de un mes deben aparecer simultáneamente durante al menos un mes o si han durado menos de un mes deben aparecer simultáneamente en un período de 12 meses:
- 1) Deseo intenso o vivencia de una compulsión a consumir la sustancia
  - 2) Disminución de la capacidad para controlar el consumo de la sustancia, unas veces para evitar el inicio del consumo, otras para poder terminarlo y otras para controlar la cantidad consumida, como se evidencia por: tomar la sustancia durante más tiempo del que se pretendía, o por un deseo persistente o por esfuerzos para reducir el consumo sin éxito
  - 3) Un cuadro fisiológico de abstinencia, cuando se consume menos sustancia o cuando se termina el consumo, apareciendo el síndrome de abstinencia característico por la sustancia o uso de dicha sustancia (o alguna parecida) con la intención de evitar los síntomas de abstinencia.
  - 4) Evidencia de tolerancia a los efectos de la sustancia tales como una necesidad de aumentar significativamente las cantidades de la sustancia necesaria para conseguir la intoxicación o el efecto deseado, o una marcada disminución del efecto con el consumo de la misma cantidad de sustancia
  - 5) Preocupación con el consumo de la sustancia, que se manifieste por el abandono de otras fuentes de placer o diversiones a favor del consumo de la sustancia, o en gran parte del tiempo empleado en obtener, tomar o recuperar los efectos de la sustancia
  - 6) Persistencia en el consumo de la sustancia a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales, como se evidencia por el consumo continuado una vez que el individuo es consciente o era presumible que lo fuera con respecto a la naturaleza y amplitud del daño

### **1.1.1.2.1. Tolerancia**

Tomando la definición del DSM IV (American Psychiatric Association, 1995), “es la necesidad de recurrir a cantidades crecientes de la sustancia para alcanzar la intoxicación (o el efecto deseado) o una notable disminución de los efectos de la sustancia con su uso continuado a las mismas dosis”. El grado en el que se desarrolla tolerancia varía ampliamente según la sustancia de que se trate. En general la tolerancia obliga a incrementar las dosis para conseguir los mismos efectos que al inicio. Generalmente la tolerancia aparece tras un consumo continuado durante varios días o semanas, pero también puede aparecer tras la administración de dos o tres dosis. Es lo que se denomina tolerancia aguda o taquifilaxia. La tolerancia puede aparecer por mecanismos de base farmacocinética o farmacodinámica. La primera se debe mayoritariamente a incrementos en la velocidad de eliminación de una sustancia por cambios en su metabolismo. La tolerancia farmacodinámica se debe a fenómenos de adaptación que implican frecuentemente una desensibilización de los receptores y/o una reducción del número de los mismos.

La aparición de tolerancia y/o abstinencia son insuficientes para diagnosticar una dependencia de sustancias. La compulsión es el fenómeno más relevante. Así por ejemplo algunos consumidores de cannabis no presentan signos claros de tolerancia o de abstinencia pero sí un patrón de uso compulsivo. Asimismo algunos pacientes postquirúrgicos que reciben dosis elevadas de opioides presentan tolerancia y experimentan abstinencia al cesar de forma brusca su administración, pero no muestran sintomatología de uso compulsivo.

Los consumidores de opiáceos y estimulantes pueden llegar a consumir dosis que serían letales para una persona normal (llegando a multiplicar por diez la dosis de consumo inicial).

La tolerancia en ocasiones puede ser difícil de determinar sólo por la clínica, siendo útiles en ocasiones las pruebas de laboratorio, sugiriendo una posible tolerancia la presencia de altos niveles en la sangre sin que el sujeto presente síntomas de intoxicación.

Debe distinguirse la tolerancia de la variabilidad individual. Ya que un individuo puede presentar intoxicación con la misma dosis que otro apenas tiene efectos. Por eso es importante en los estudios con drogas de abuso la experiencia previa de consumo.

Existe un fenómeno contrario a la tolerancia que es la sensibilización. Se define como la aparición inesperada de efectos mayores de los habituales tras la administración repetida de una sustancia. El posible mecanismo de la sensibilización es una adaptación de los receptores neuronales por el que sucesivas administraciones de la misma sustancia podrían desencadenar la manifestación de sus efectos de una forma exagerada, como si de una tolerancia inversa se tratara Camí y Farré, (1996).

#### **1.1.1.2.2. Abstinencia**

Es un cambio de comportamiento desadaptativo, con componentes cognoscitivos y fisiológicos, que tiene lugar cuando la concentración en la sangre o los tejidos de una sustancia disminuye en un individuo que ha mantenido un consumo prolongado de grandes cantidades de esa sustancia. La mayoría de sustancias de abuso presentan un síndrome de abstinencia característico. La intensidad de este síndrome es proporcional a la dosis consumida y al tiempo que el sujeto lleva consumiéndola. La aparición del mismo y su intensidad también dependen de la velocidad a la que la droga desaparece del organismo.

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, la aparición de tolerancia y abstinencia son insuficientes para diagnosticar una dependencia de sustancias.

Como se comentará en otros apartados la mayoría de sustancias de abuso producen sensación de euforia y bienestar y se comportan como reforzadores positivos. La aparición del malestar asociado al síndrome de abstinencia aparece como un reforzador negativo. Los sujetos continúan el autoconsumo para evitar los síntomas desagradables del síndrome de abstinencia.

### 1.1.1.3. Implicación de la vía de recompensa en la dependencia

El hallazgo común de las drogas de abuso es que todas actúan sobre los circuitos cerebrales de recompensa y presentan propiedades de reforzador positivo. Activan por ello la vía mesolímbica dopaminérgica que va desde el mesencéfalo anterior vía el fascículo prosencéfalico medio al núcleo accumbens y la región límbica. Todas las sustancias capaces de producir dependencia aumentan de forma directa o indirecta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, lo cuál se observa por microdialisis y otras técnicas.

Los estudios de Maldonado y cols, (1997) en una cepa de ratón transgénico carente de receptor dopaminérgico D<sub>2</sub> han demostrado una disociación entre los mecanismos implicados en las propiedades de recompensa y capacidad adictiva de los opioides, y los síntomas somáticos del síndrome de abstinencia precipitados por la naloxona. Estos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> son esenciales para el fenómeno de recompensa a los opiáceos, pero no para el desarrollo de la dependencia física o la expresión de algunas respuestas agudas a la morfina, como la hipermotilidad.

Los opioides producen de forma aguda una inhibición en la formación de AMP<sub>c</sub>, tras la administración crónica se produce un aumento de la actividad de la adenilato ciclasa en regiones del cerebro como el núcleo accumbens. Cuando deja de administrarse la sustancia, durante el síndrome de abstinencia se observa un incremento rebote en el AMP<sub>c</sub>. Esta contraregulación de la vía del AMP<sub>c</sub> representaría una forma de tolerancia fisiológica, y tras la retirada del opiáceo contribuiría al síndrome de abstinencia (Nestler y Aghajanian, 1997).

El tratamiento crónico con opioides aumenta la cantidad no sólo de la adenilato ciclasa por sí misma, sino de otros componentes de esta vía que incluyen las proteínas G y varias proteín-cinasas. Este aumento en el AMP<sub>c</sub> tendría varias funciones ya que aumentaría la actividad de varias proteín-cinasas AMP<sub>c</sub>-dependientes, que controlan la actividad de los canales iónicos, lo que hace las células más excitables, así como varios enzimas y factores de transcripción (Rang y cols, 1999).

## **1.2. Las drogas de síntesis**

Este término fue usado por primera vez por el farmacólogo Gary Henderson de la Universidad de California, para referirse a una serie de sustancias químicas análogas a las drogas ilícitas, que podían sintetizarse en laboratorios clandestinos, diseñándose a la medida del consumidor, imitando los efectos de otras drogas cuyo tráfico era delito y así se soslayaba la responsabilidad penal de su consumo, ya que se trataba de productos no registrados como ilegales por su novedad química, que carecían de indicación terapéutica y procedían de la investigación farmacéutica del momento (Camí, 1990).

En España fue en la década de los años ochenta cuando se puso de moda la utilización de drogas de diseño, entre las cuales la 3,4 metilendioximetanfetamina (MDMA) conocida con el nombre de éxtasis, ha sido la más empleada. Otros análogos, como la 3,4 metilendioxianfetamina (MDA) y la 3,4 metilendioxietilamfetamina (MDEA o MDE) han sido menos utilizados.

### **1.2.1. Principales grupos de drogas de síntesis**

Las sustancias pertenecientes a esta categoría podrían clasificarse en cinco grupos:

- Análogos de la mescalina (Feniletilaminas)
- Opiodes de síntesis
- Análogos a la Fenciclidina (Arihexilaminas)
- Análogos de la metacualona
- Otros compuestos de difícil clasificación.

### **1.2.1.1. Análogos de la mescalina**

Son sustancias con estructura química derivada de la feniletilamina. Se parecen por ello a las anfetaminas y a la mescalina. Existen varios centenares de estos compuestos cuyos efectos pueden ser desde psiquedélicos a psicoestimulantes, según predominen las acciones tipo mescalina o tipo anfetamina. A continuación se describen algunos de los principales compuestos

#### **1.2.1.1.1. Metanfetamina**

La metanfetamina es quizás el compuesto más usado dentro de las feniletilaminas. Entre los usuarios recreacionales se la conoce como "speed" "crank" "meth" o "cristal meth". Su uso puede ser oral, endovenoso o fumada. Los cristales de metanfetamina aptos para ser fumados se conocen como "ice". Su uso predomina en los Estados Unidos. Durante algunos años estuvo presente en especialidades farmacéuticas.

La introducción de un grupo metilo sobre la amina terminal de la anfetamina da lugar a la metanfetamina, que penetra de forma más rápida a través de la barrera hematoencefálica debido a su mayor solubilidad, siendo su duración de acción también más prolongada (6-24 h). Además de ser un estimulante del SNC, tiene acciones simpaticomiméticas que pueden ir desde: taquicardia, hipertensión a otras más graves, como convulsiones, arritmias o incluso reacciones mortales como la hemorragia cerebral.

Existe preocupación por la toxicidad de potenciales contaminantes utilizados durante el proceso de síntesis clandestina de metanfetamina, el ácido fenilacético y la fenilacetona pueden contribuir a la toxicidad, habiéndose descrito intoxicaciones por plomo provenientes de la utilización de acetato de plomo para obtener fenilacetona. Los pacientes con esta intoxicación por plomo se presentarían con gastroenteritis, anemia, encefalopatía, mialgias y hepatitis (Buchanan y Brown, 1988).

Asimismo se ha visto en estudios experimentales en monos rhesus que la exposición repetida a altas dosis de metanfetamina producía neurotoxicidad, Encontrándose un descenso en los niveles de dopamina y serotonina y una pérdida de los lugares de recaptación de estas aminas en varias regiones cerebrales. Estos déficits neuroquímicos eran el resultado de la destrucción de las terminaciones nerviosas y persistían al menos durante 6 meses de la última dosis de metanfetamina (Woolverton y cols; 1989).

#### **1.2.1.1.2. 2,4,5- trimetoxianfetamina (TMA-2)**

La estructura química y la farmacología de esta feniletilamina se parece a la de la mescalina, en los sustituyentes del anillo, y a la anfetamina en la metilación de la estructura de la feniletilamina.

A dosis altas este compuesto produce una moderada estimulación simpática con euforia y distorsiones sensoriales y a dosis altas provoca alucinaciones.

#### **1.2.1.1.3. 4-metil-2,5-dimetoxianfetamina (DOM)**

El otro análogo de la anfetamina que se obtuvo en 1967, fue el DOM. Los usuarios de esta droga la llaman "STP" (abreviación de serenidad, tranquilidad y paz). La toma de dosis iniciales de 10 a 20 mg acompañadas de efectos indeseables dio a la droga una reputación desfavorable en la calle y limitó su aceptación.

Como se apreció con la TMA-2 el índice terapéutico de la DOM es estrecho. Pequeñas dosis de 2-3 mg producen estimulación simpática con euforia y alteraciones de percepción, cantidades mayores a 5 mg producen reacciones alucinatorias y una estimulación simpática más acentuada.

Un derivado suyo la bromo-DOM (DOB) que sustituye un grupo metilo por un bromo, da lugar a un compuesto 100 veces más activo que la mescalina, que se comercializa impregnada en trozos de papel (Nogué y Sanz, 1997).

La ingesta de una dosis de 2-3 mg de este compuesto ocasiona un estado de fantasía, humor exaltado y distorsiones visuales que pueden durar más de doce horas. Algunos pacientes han presentado severa agitación, alucinaciones y un grave cuadro simpaticomimético con vasoespasmos severos y también se han descrito algunos casos mortales (Winek y cols, 1981).

#### **1.2.1.1.4. Parametoxi - anfetamina (PMA)**

Aparece como droga recreacional a primeros de los setenta, asociándose con algunos casos de intoxicación mortal por lo que cae rápidamente en desuso. La droga presenta propiedades estimulantes y alucinatorias. Su sobredosis viene caracterizada por una potente respuesta adrenérgica.

#### **1.2.1.1.5. 4 bromo-2,5-metoxifeniletamina (2-CB, MFT)**

El cambio del grupo metilo en el carbón - del DOB da lugar al análogo de la feniletamina 2-CB o MFT, que tiene una décima parte de la potencia de la DOB y que a dosis recreacionales produce un humor relajado y un efecto sensorial alterado. Sin embargo a dosis altas puede causar agitación y alucinaciones (Ragan y cols, 1985).

#### **1.2.1.1.6. 3,4 metilendioxfanfetamina (MDA)**

Apareció en el mercado en 1967 como la “píldora del amor”. A pequeñas dosis produce empatía, euforia y aumento de la sociabilidad. A dosis elevadas ocasiona agitación, delirio y alucinaciones, pudiendo causar convulsiones, hipertermia severa y muerte.

Hay varios casos descritos de muerte por esta sustancia. En uno de los más detallados (Simpson y cols, 1981), el paciente se presentó con coma, convulsiones y opistótonos. A pesar de una estabilización temporal el paciente desarrolló

hipotensión, acidosis, rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada, varias paradas cardíacas y al final murió.

La MDA es neurotóxica en animales de experimentación. Los primeros trabajos que demostraron estos efectos fueron decisivos para colocar a esta sustancia y la MDMA en la lista de sustancias prohibidas Davis y cols, (1987).

#### **1.2.1.1.7. 3,4 metilendioximetanfetamina (MDMA)**

El éxtasis o MDMA es una variante metoxilada de la metanfetamina. Fue sintetizada en 1912 por un grupo de químicos de la compañía alemana Merck que obtuvieron la patente en 1914 como anorexígeno, aunque algunos autores opinan que fue descubierto buscando un vasoconstrictor (Gamma A, 1998). Los estudios farmacológicos quedaron en una fase preclínica, dado que no se encontraron usos comerciales ni terapéuticos. Sus características específicas se analizan a partir del apartado 1.1.3, ya que constituyen el objeto de esta memoria.

#### **1.2.1.1.8. N-etil-3,4-metilendioxianfetamina o 3,4 metilendioxietilanfetamina MDEA o MDE)**

La MDEA también conocida como "Eva" se hizo popular cuando empezaron las restricciones para el éxtasis. Es una sustancia de efectos y toxicidad similares al éxtasis, con la que se han descrito varios casos de intoxicación mortal (Dowling, 1987).

En España destaca un caso descrito por Balanzó y cols, (1996). El paciente presentó signos de hiperestimulación simpática: sudación profusa, pupilas midriáticas reactivas, hipertonía muscular, temblor generalizado, reflejo cutáneo plantar en flexión, hiperventilación regular (24 respiraciones por min), taquicardia rítmica sin soplos y presión arterial sistólica de 180 y diástolica de 110 mmhg. El paciente evolucionó a una crisis de hipertonia con trismo y taquicardia rítmica.

Mientras se procedía a su ventilación, entró en asistolia y falleció a las dos horas del ingreso.

Otro estudio forense que analizó tres casos de intoxicaciones mortales debidas a MDMA, encontró la presencia de MDMA en un caso, de MDEA en otro, y de ambas sustancias en un tercero. Los estudios se hicieron con métodos inmunohistoquímicos que mostraron la presencia de rabdomiólisis y mioglobinuria con alteraciones típicas de una coagulación intravascular diseminada. Los hallazgos clínicos histopatológicos sugirieron que estas complicaciones fueron debidas a una respuesta idiosincrásica de los pacientes (Fineschi y cols, 1999).

### **1.2.1.2. Opioides de síntesis**

A causa de las restricciones en el tráfico y el consumo de opiáceos, empezaron a buscarse derivados sintéticos de la heroína, desarrollándose en concreto dos vías basadas en productos del fentanilo y la petidina (meperidina).

#### **1.2.1.2.1. Derivados del fentanilo**

El fentanilo es un agonista del receptor  $\mu$ - opiáceo que tiene aproximadamente 100 veces la potencia de la morfina. Su elevada liposolubilidad hace que penetre fácilmente en el SNC, llegando a producir una depresión respiratoria que puede ser la causa de la muerte de los consumidores. El principal derivado ilegal del fentanilo es el  $\alpha$ -metilfentanilo.

Los usuarios del  $\alpha$ -metilfentanilo (“China White”) describen un efecto cualitativo diferente frente a la heroína. El  $\alpha$ -metilfentanilo produciría más analgesia que euforia, y esta euforia tendría una duración de 2 a 4 horas más prolongada que la producida por la heroína. Asimismo las muertes debidas a la intoxicación por los derivados del fentanilo son causadas por parada respiratoria. La naloxona es el antagonista específico en estos casos, pero se requieren dosis altas de 2 a 10 mg (Nogué y Sanz, 1997).

### **1.2.1.2.2. Derivados de la petidina**

En la síntesis de análogos de la petidina o meperidina ocurrió uno de los desastres históricos de mayor repercusión. Cuando se intentó sintetizar MPPP (1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina) un análogo ya conocido de la petidina, se sintetizó por error la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6,-tetrahidropiridina) que resultó ser una neurotoxina muy específica de la transmisión dopaminérgica del sistema nigroestriado del sistema nervioso central. Como resultado de tal evento centenares de heroinómanos que se autoadministraron el MPPP contaminado con MPTP desarrollaron una enfermedad de Parkinson grave e irreversible.

Así el MPTP se convirtió en una de las primeras sustancias químicas que causan una lesión neurotóxica específica y también un ejemplo del metabolismo de una molécula en el cerebro a una sustancia tóxica. (Buchanan y Brown, 1988). El MPTP se utiliza en farmacología básica para inducir la enfermedad de Parkinson en animales de experimentación, se usa por tanto como modelo experimental de enfermedad.

### **1.2.1.3. Arilhexilaminas**

Entre ellas las más conocidas son la fenciclidina (PCP) y la ketamina, anestésicos que ejercen una amplia acción sobre diversos neurotransmisores: bloqueo de receptores muscarínicos, inhibición de la acetilcolinesterasa y acción agonista sobre receptores dopaminérgicos, adrenérgicos y opiáceos (sigma) y NMDA (N-metil-D-aspartato).

A dosis bajas producen euforia, desinhibición y despersonalización y analgesia, acompañados de signos de estimulación simpática, siendo característica la presencia de nistagmus. A dosis elevadas pueden ocasionar agitación, delirio paranoide, hipertensión arterial, taquicardia, hipertermia e hiperreflexia.

En los casos graves pueden presentarse convulsiones, rabdomiólisis, coma, depresión respiratoria y muerte. El tratamiento con benzodiazepinas se ha mostrado útil para controlar la agitación y las convulsiones. Debido a la existencia de circulación enterohepática, se pueden administrar dosis repetidas de carbón activo para absorber la fenciclidina secretada en el jugo gástrico.

#### **1.2.1.4. Derivados de la metacualona**

La metacualona se utiliza en terapéutica por sus propiedades hipnosedantes. Dos análogos de la metacualona: la meclocualona y la nitrometacuolona, que se habían usado terapéuticamente en Europa se han sintetizado clandestinamente.

La intoxicación por estas sustancias provoca inicialmente signos de estimulación que dan paso rápidamente a la ataxia, depresión de la conciencia, letargia y coma. En la intoxicación por estos fármacos no existe un tratamiento específico (Nogué y Sanz, 1997).

#### **1.2.1.5. Otras drogas de síntesis de difícil clasificación**

- **Ácido gamma-hidroxiбутírico (GBH)**

Esta sustancia se utilizó como hipnótico intravenoso a partir de mediados de los años sesenta y con posterioridad se retiró del mercado farmacéutico de muchos países. En los últimos años se han descrito distintos casos de intoxicaciones agudas por esta sustancia cuando es utilizada por fines recreacionales (Thomas G y cols; 1997).

En general, la manifestación clínica más frecuente, ha sido el coma de corta duración y raramente la muerte. Una de las características más llamativas, es que se suele utilizar en forma líquida y no se detecta en sangre u orina por los análisis toxicológicos rutinarios. Por todo ello es una droga a considerar en el diagnóstico diferencial de comas de etiología no aclarada.

## Introducción

El consumo de GBH como droga recreacional se inicia a nivel europeo en Inglaterra e Italia, probablemente en 1994, describiéndose las primeras intoxicaciones agudas en 1995 y sobretodo 1997. Parece que sus efectos tóxicos son dosis dependientes y aparecerían con la ingesta igual o superior a 2,5 gr. Este compuesto está disponible como un líquido incoloro, inodoro, en polvo o en cápsulas. Se puede inyectar pero normalmente se toma vía oral.

Dosis bajas producen euforia, pero a dosis más altas se produce sedación. Una dosis de 10 mg produciría amnesia, con 30 mg/kg se promovería el sueño y por encima de 50 mg/kg se conseguiría un efecto anestésico. Por encima de estas dosis el rendimiento cardíaco falla y se presenta la depresión respiratoria y la actividad convulsiva.

Esta droga se ha promocionado en Estados Unidos para aumentar la masa muscular (ya que aumentaría el nivel de hormona del crecimiento) con fines dietéticos o como inductora de un sueño natural.

El cuadro que se observa en una sobredosis es un coma profundo, de corta duración con hipoventilación más o menos intensa, precedido de somnolencia y sedación profunda.

También se han descrito convulsiones tónico-clónicas, movimientos musculares clónicos, ataxia, confusión, agitación, delirio, alucinaciones e hipertensión entre otras. Se han descrito asimismo cuadros leves de náuseas y vómitos, ligera cefalea, bradicardia, incontinencia urinaria, mareo, incremento de la libido, temblor y euforia.

Como complicación rara se ha descrito la aparición de un síndrome de Wernicke-Korsakoff. El tratamiento es sintomático y de soporte respiratorio. El lavado gástrico y el carbón activado carecen de interés dada la rápida absorción del compuesto.

También se han descrito interacciones con los inhibidores de la proteasa, indinavir y saquinavir, que utilizan la vía del citocromo P450, así dosis pequeñas de fármacos con un alto metabolismo de primer paso tomadas conjuntamente con inhibidores darían lugar a un aumento de la concentración del fármaco implicado con la aparición de efectos deletéreos (Harrington R y cols, 1999).

- **“Herbal ecstasy”**

Esta sustancia contiene extractos de la planta “*ephedra vulgaris*” (ma-huang), uno de cuyos principios activos es la efedrina, que se ha promocionado como producto energético natural por sus propiedades euforizantes. Dadas sus propiedades simpaticomiméticas, esta sustancia puede producir graves efectos indeseables, sobre todo en la esfera cardiovascular (Mas y cols, 1998b).

- **Aminorex y metilaminorex**

Estos compuestos se introdujeron como anorexígenos en 1965, y posteriormente se retiraron del mercado debido a sus numerosos efectos indeseables. Como estimulante del SNC poseen efectos similares a las anfetaminas y su síntesis es relativamente sencilla (Gamella y Álvarez, 1997).

- **Metilcatinona o efedrona**

Es conocida también como “khat”, “Cat” o “Goob”. Su estructura química recuerda a la de la efedrina y a la metanfetamina y sus propiedades farmacológicas son similares. La catinona es el alcaloide principal del khat “(*Catha edulis*)”, arbusto que se cultiva en la península arábiga y en ciertas zonas del este de África, regiones en las que el consumo de khat es un hábito social.

El khat se mastica, se fuma o se ingiere en forma de infusiones o bebidas refrescantes. El khat da lugar a una estimulación general, comparable aunque inferior a la de las anfetaminas: Produce euforia, insomnio, hipertermia, midriasis y

anorexia, también produce estimulación simpática cardiovascular, se han descrito casos de psicosis tóxica por khat (Flórez y cols, 1997). Su consumo se ha extendido en algunas zonas de Estados Unidos, y en países como Rusia y la antigua URSS (Gamella y Álvarez, 1997).

### **1.3. 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)**

Ya se han comentado en el apartado 1.2.1.1.7 algunas de las características de la MDMA. Al ser el objeto de este trabajo, de aquí en adelante se profundizará sobre los aspectos químicos, epidemiológicos, farmacología, toxicidad e investigación humana de la MDMA.

Como se ha comentado, la MDMA pertenece a las drogas de síntesis del grupo de las feniletilaminas. Por su nivel de consumo y por las numerosas investigaciones llevadas a cabo sobre su farmacotoxicología, es la más importante dentro de estos compuestos.

Su consumo se generalizó en los años 80, y en el año 1985 la DEA (Drug Enforcement Administration), la incluye en la lista I de sustancias psicotrópicas (Lawn, 1986).

Esta sustancia ha sido objeto de numerosos debates por especialistas de salud mental que consideraban que por sus propiedades de alteración del estado de conciencia, elevación del tono emocional y sensual, y aumento de la empatía, podía utilizarse como coadyuvante en psicoterapia.

Desde su aparición en el mercado ilícito han surgido distintas publicaciones en animales de experimentación que muestran una selectiva y pronunciada destrucción de los axones serotoninérgicos en el cerebro. Este daño ocurre en el cerebro de los roedores y en algunas especies de primates (Green y cols, 1996).

En la actualidad, la mayor parte del interés científico sobre la MDMA está orientado a la investigación de la relevancia clínica de su neurotoxicidad. Ya que la serotonina juega un papel fundamental en el control del humor, el uso regular del éxtasis podría llevar a la presentación de anomalías psiquiátricas entre los consumidores.

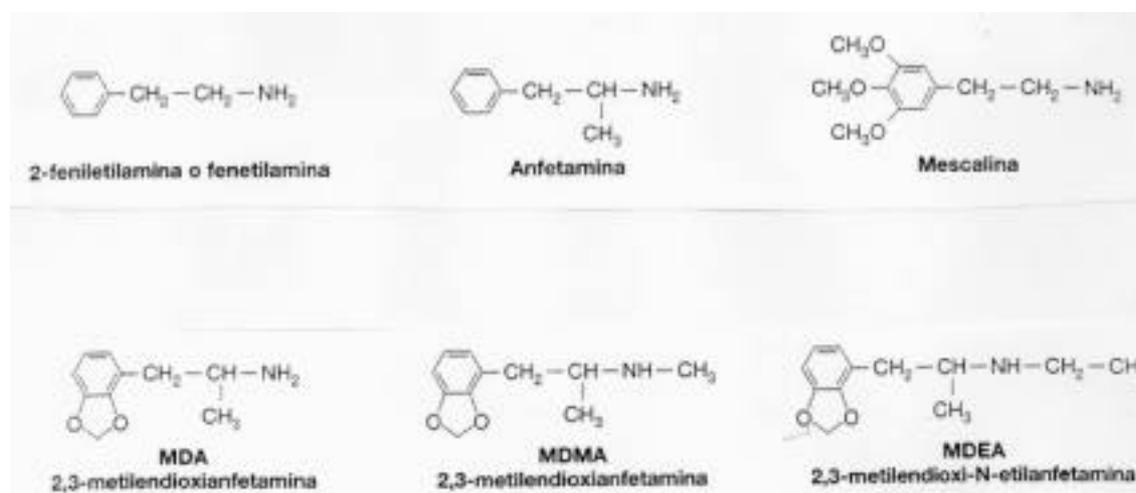
### 1.3.1. Química, estructura molecular y actividad de los enantiómeros

La 3,4 metilendioxi metanfetamina (MDMA) es una base sintética derivada de la feniletilamina y relacionada estructuralmente con la anfetamina (psicoestimulante) y con la mescalina (alucinógeno).

Cuando se encuentra como base libre es de color blanco, con olor a moho y un gusto punzante, siendo insoluble en agua pero soluble en la mayoría de compuestos orgánicos (Shulgin, 1986). Su  $pK_a$  es de 9.8.

En su estructura podemos destacar un anillo fenólico y una cadena lateral etilamina sustituida. La MDMA tiene un centro quiral en el carbono con un par de isómeros ópticos S(+)-dextrorrotatorio en general con mayor actividad farmacológica sobre el SNC y R(-)-levorrotatorio.

### Estructura química de diversos compuestos de feniletilamina



Los enantiómeros son estereoisómeros que son entre sí imágenes especulares no superponibles. Por definición son pares de compuestos que se relacionan entre sí como un objeto con su imagen reflejada en un espejo, de la misma forma en que se relacionan entre sí la mano derecha y la izquierda. Tales compuestos se denominan quirales (del griego “chiros”, que significa mano).

La quiralidad se produce como resultado de la presencia en una molécula de un átomo de carbono al cual se unen 4 átomos o grupos diferentes. La presencia de un centro quiral en una molécula origina un par de enantiómeros, por lo que respecta a sus propiedades fisicoquímicas, los enantiómeros únicamente se distinguen por su capacidad de hacer girar el plano de la luz polarizada, con la misma magnitud pero en dirección opuesta. Desde el punto de vista terapéutico, los enantiómeros difieren frecuentemente en sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos. La utilización de enantiómeros aislados tiene numerosas ventajas clínicas potenciales, entre las que se incluyen un mejor perfil terapéutico y farmacológico, un descenso de las interacciones medicamentosas complejas y una farmacocinética simplificada (Hutt y Tan, 1996).

### **1.3.2. Epidemiología**

Hay una gran confusión respecto a la verdadera naturaleza de la droga de abuso que el consumidor compra. En general a muchas pastillas se les llama genéricamente éxtasis y son vendidas en la calle como tal pero en un elevado porcentaje contienen cantidades variables de MDMA o de otras sustancias como MDA, MDEA, anfetaminas e incluso sustancias no relacionadas o desconocidas. La composición real es mayoritariamente desconocida a no ser que se practiquen los análisis toxicológicos oportunos.

En cuanto al precio, si por una cápsula de éxtasis se pagaban hasta 7.000 pesetas en 1988, hoy se pueden adquirir comprimidos que supuestamente contienen esa sustancia por 2.000 y hasta por 1.500 pesetas, lo mismo que cuesta una consumición alcohólica en ciertos lugares de diversión.

En general el patrón de consumo se da en jóvenes, son sustancias que se introducen en la adolescencia, el consumo es predominantemente social, en ambientes musicales y discotecas, pero actualmente también se observa un patrón de consumo en la calle con una frecuencia de un 34.7% (Calafat A y cols, 2000). El número de consumidores es muy elevado, tal vez más de 250.000 cada fin de semana en España, pero el número de complicaciones agudas es muy bajo, aunque se han descrito varios casos de intoxicaciones mortales.

A continuación se describen las pautas de consumo en diferentes países

### **1.3.2.1. Consumo de éxtasis en España**

En España se ha extendido el consumo de estas drogas de síntesis asociado a la popularización de las discotecas de música máquina y a la moda de trasladarse de discoteca en discoteca a lo largo de la noche, popularmente conocida en los ochenta como “la ruta del bakalao” (Gamella y Álvarez Roldán, 1999).

En la popularización del consumo de esta sustancia en España se presentarían cinco fases:

- 1.- Una fase previa (1978-1986), en que el consumo de éxtasis en España sería prácticamente desconocido, pese a haberse popularizado en Norteamérica. El éxtasis comenzó a llegar a Ibiza en los primeros ochenta, hasta entonces los estimulantes en la isla había sido la cocaína y también eran populares la LSD y la mescalina.
2. - Una fase inicial que abarcaría el período de 1987 a 1989, en que el consumo seguía centrado en determinadas ciudades, que adquirirían sus dosis en el extranjero. En esta etapa Ibiza, ejerció un papel crucial como puente entre los usuarios extranjeros y los consumidores españoles. En estos años es cuando se producen las primeras incautaciones policiales de MDMA.

En 1986 se aprehenden en Ibiza las dos primeras cápsulas de éxtasis. Desde entonces las confiscaciones no dejan de crecer hasta 1995, año en que se produce el inicio de la caída de las aprehensiones.

Es también el momento en que llega a nuestro país la música “acid house”, adaptándose al mercado español y derivando en estilos propios como el bakalao.

3. - Posteriormente vendría una fase de popularización entre 1990 -1991 en que el consumo de éxtasis se extendería a amplios sectores de la población fuera del ambiente “festerero”. Este fenómeno se daría especialmente en Baleares, Levante, Cataluña y algunos puntos del País Vasco y va penetrando hacia el sur y el interior de la península.
4. - A continuación vendría una fase de consumo masivo, que se extendería de 1992 a 1996, período en el que se alcanza el mayor crecimiento en el consumo de esta droga, asociado a una mejora en la oferta y una caída en los precios, convirtiéndose en un objeto de consumo habitual.

Se empieza a introducir en las zonas interiores. En Andalucía la popularización de estas drogas se produce más tarde que en Levante, Madrid o Barcelona, siendo a partir de 1994 cuando el consumo y comercio de éxtasis se generaliza en todas las provincias andaluzas. Pero el mayor salto en su consumo a escala nacional se produjo probablemente entre los veranos de 1993 y 1995.

5. - A partir de 1997 se percibe un cierto agotamiento en el ciclo de consumo del éxtasis. Sigue habiendo nuevos consumidores, pero van entrando a menor ritmo que los que van abandonando el consumo. Parece que se mantendría el número total de los mismos e incluso disminuirían.

En España se ha realizado múltiples estudios sobre el consumo de drogas de síntesis y éxtasis. La mayoría son de ámbito local y por ello con limitaciones. En esta memoria sólo se describe el estudio antropológico realizado por Juan Gamella y colaboradores, las encuestas a población general y escolar y el estudio IREFREA.

#### **1.3.2.1.1. Estudios antropológicos**

Se trata de un estudio dirigido por Gamella y Álvarez, (1999), en el que se realizó una entrevista exhaustiva a 418 sujetos en varias provincias españolas y 388 en Andalucía. Las entrevistas se realizaron entre 1994 y 1996.

El perfil del usuario de éxtasis sería el de una persona joven, con una media de edad en torno a los 23 años, siendo mayoría los varones. Predominarían las personas con estudios primarios y secundarios, aunque también tendrían un importante peso los universitarios. Entre un 20 y un 30 por ciento presentarían un fracaso escolar importante, y un 20 por ciento tendrían antecedentes familiares de consumo de drogas.

En la siguiente página se presenta una tabla con los datos antropológicos de esta encuesta.

**Variables sociodemográficas de los usuarios de éxtasis entrevistados en cinco comunidades autónomas (España) y en Andalucía, 1994-1997.** (Gamella y Álvarez Roldán, 1999).

<b>Variables</b>	<b>España</b>	<b>Andalucía</b>
Usuarios entrevistados	418	388
Varones	66.1%	67.5 %
Media de edad (desviación estándar)	22.9 años (5.1)	23.1 años (4.8)
Media de edades	22 años	22 años
Nivel de estudios alcanzado: media (desviación estándar)	3.5 (1.2)	3.5 (1.2)
Fracaso escolar reconocido	30.4 %	20.9 %
Número de hermanos: media (desviación estándar)	3.3 (1.7)	3.4 (1.8)
Nivel socioeconómico : media (desviación estándar)	3.1 (0.82)	3.1 (0.80)
Estado civil: solteros	93.2%	96.1%
Reconocen antecedentes familiares de Consumos problemáticos de drogas	21.2%	22.9%

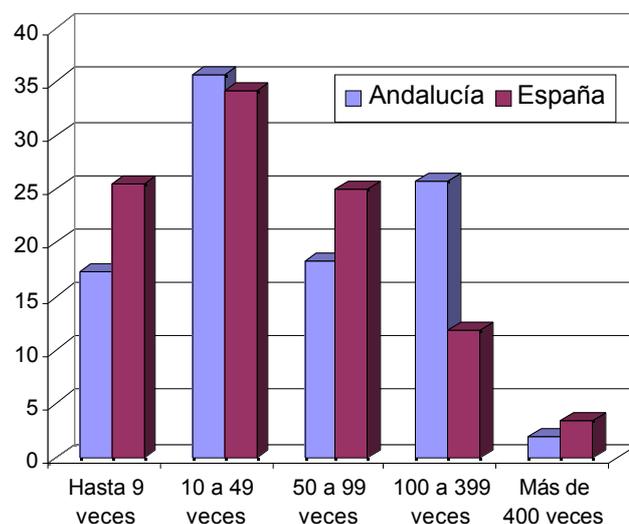
Así pues en el inicio del consumo de drogas, el éxtasis supone un eslabón en una secuencia de consumo de drogas que empieza con el tabaco y las bebidas alcohólicas, para pasar a los destilados, los derivados del cannabis y las otras drogas ilegales en polvo, pastillas o inhalantes.

En cuanto a la frecuencia de consumo, en el estudio se constata que una de cada 4 personas que empieza a tomar éxtasis lo sigue consumiendo con cierta regularidad durante meses o años. Aunque un alto porcentaje de los que prueban el éxtasis abandonan pronto su consumo, son muchos quienes lo toman alternando períodos de abstinencia o consumo reducido.

La periodicidad de consumo oscila también mucho entre usuarios, así la gran mayoría declaran tomar esta droga menos de una vez a la semana. Los consumos más intensivos corresponden generalmente a personas que lo toman cada semana, aunque consuman varias veces seguidas en cada ocasión. Así la mayoría de consumidores, mantendría pautas de uso ocasional, mientras que un grupo menor progresa hacia usos más intensivos y permanentes.

El patrón de consumo habitual de los jóvenes es la dosis múltiple. Las dosis oscilaban entre un cuarto y quince pastillas con una media que se sitúa en 1.7 pastillas. En cuanto a las dosis máximas el rango va de 1 a 40 pastillas por ocasión, con una media de 3.9 pastillas.

A continuación se presenta un gráfico que muestra las frecuencias de consumos entre usuarios españoles a lo largo de un período de cuatro años.



**Número de veces que han consumido éxtasis los usuarios andaluces (N: 388) y españoles (n: 418), 1994-1997. Gamella y Álvarez Roldán, (1999).**

Asimismo hay una marcada tendencia al policonsumo, la mayoría de los usuarios usa habitualmente junto con el éxtasis, tabaco, cannabis y alcohol, siendo frecuentes las combinaciones con anfetamina, cocaína o LSD. Sólo una pequeña proporción lo usa sólo.

Sin embargo, en los últimos años se ha detectado un aumento del consumo de heroína inhalada tras ser vaporizada (chinos), entre los usuarios de estimulantes como forma de bajar la sobreestimulación producida por el éxtasis o el speed.

El consumo de anfetaminas en forma de polvo (speed) ha crecido de forma paralela al del éxtasis. También se ha producido una revitalización del consumo de LSD y en mucha menor medida de hongos alucinógenos y ketamina.

Así pues aunque el alcohol, el tabaco y el hachís siguen siendo las drogas favoritas en el ambiente festero, aunque están ganando en popularidad el éxtasis, las anfetaminas y el LSD.

#### **1.3.2.1.2. Encuestas escolares**

La primera de ellas fue realizada por el Plan Nacional Sobre Drogas en 1994 en una muestra de 21.094 estudiantes de BUP, FP y COU de centros de enseñanza pública y privada de toda España. Se observó que después del hachís, el éxtasis, las anfetaminas y el LSD eran las sustancias ilegales más usadas por los estudiantes españoles de enseñanza media. Un 3.5 por ciento de los estudiantes declaró haber tomado alguna vez éxtasis; un 3 por ciento la había consumido el año anterior y un 2 por ciento el mes previo.

La segunda encuesta escolar fue realizada entre noviembre y diciembre de 1996, con una muestra de 19.991 estudiantes de edades comprendidas entre los 14 y los 18 años. Los resultados mostraron que el 5.1 por ciento de los escolares de 14 a 18 años habían consumido éxtasis o similares y el 3.9 por ciento la había consumido en el último año.

La última encuesta escolar realizada en nuestro país a la población escolar en 1998 (*Informe nº3 del Observatorio español sobre drogas. Ministerio del Interior Marzo del 2000*). Esta encuesta engloba a 19.191 estudiantes de edades comprendidas entre 14 a 18 años. Los resultados mostraron que el 3.5 por ciento de los estudiantes habían consumido éxtasis y el 2.5 por ciento lo habían consumido en el último mes.

En esta encuesta se observa que desciende de forma importante el consumo ocasional y habitual de éxtasis, alucinógenos, "speed" y anfetaminas, hasta situarse en niveles similares a los registrados en 1994.

Asimismo aumenta el porcentaje de consumidores de cocaína, derivados del cánnabis y volátiles, fundamentalmente como resultado de su expansión entre los escolares más jóvenes (de 14 y 15 años). Así sorprende el caso de la cocaína que presenta un ascenso progresivo con una prevalencia de consumo de 1.7 por ciento en 1994, de un 2.6 por ciento en 1996 y en la encuesta de 1998 presenta unos índices de consumo que se sitúan en torno al 4 por ciento.

En cuanto al consumo por sexos, la prevalencia de consumo en el último año en lo que respecta al éxtasis es de un 3.1 por ciento para los varones frente a un 2 por ciento para las mujeres, manteniéndose una mayor prevalencia de consumo entre los varones, aumentando de manera significativa a medida que se incrementa la edad ( a los 14 años un 1.5 por ciento de los escolares afirma haber probado éxtasis frente al 9.1 por ciento que lo ha hecho a los 18). La edad media de inicio al consumo se sitúa en los 14.8 años.

Por otro lado el número de pastillas de éxtasis consumidas por sesión es de 2.5 con una desviación típica de 2.7 y la duración media de una sesión es de 5.6 horas. Asimismo de esta encuesta se desprende que los lugares más frecuentes de consumo son las discotecas (64%) los bares o pubs (29.7%) y las fiestas con un (15.9%). Un dato que confirma la asociación del consumo del éxtasis con contextos lúdicos lo constituye el que el 56% de quienes lo consumieron en el último año lo hicieron principalmente en el fin de semana y un 40% en ocasiones especiales (fiestas locales, cumpleaños).

A continuación se presenta una tabla descriptiva de la evolución de los consumos de éxtasis a lo largo de 1994-1998 en España.

**Evolución del consumo de éxtasis entre estudiantes de 14-18 años según sexo y edad.**

**España, 1994-1998.** (*Informe nº3 del Observatorio español sobre drogas. Ministerio del Interior Marzo del 2000*).

	Alguna vez			Último año		
	1994	1996	1998	1994	1996	1998
Total	3.5	5.1	3.5	3.0	3.9	2.5
<b>Sexo</b>						
Hombres	4.5	5.9	4.2	3.9	4.6	3.1
Mujeres	2.5	4.4	2.9	2.2	3.2	2.0
<b>Edad</b>						
14 años	1.1	1.4	1.5	0.8	1.0	0.9
15 años	2.1	3.4	2.2	1.9	2.2	1.7
16 años	3.7	5.7	3.9	3.3	4.4	3.1
17 años	5.2	7.0	5.2	4.4	5.3	3.6
18 años	8.5	10.8	9.1	7.3	8.2	6.0

Cabe remarcar que la prevalencia de consumo de éxtasis en el último año, que en 1994 era de un 3%, creció de forma espectacular en el período 1994-1996 aumentando a un 3.9%, reduciéndose posteriormente en 1998 hasta situarse por debajo de los niveles que tenía en 1994, alcanzando sólo un 2.5%.

Asimismo se ha podido ver que la evolución de los consumos aumenta con la edad, siendo el grupo de 18 años el que registra los mayores consumos, así en el último período analizado la proporción de consumo en el último año, va de un 0.9 por ciento en el grupo de 14 años, pasando a un 3.1 por ciento en el grupo de 16 años y a un 6.0 por ciento en el grupo de 18 años.

### 1.3.2.1.3. Encuestas en la población general

El Plan Nacional Sobre Drogas ha realizado dos encuestas domiciliarias en 1994 y 1997 en las que se recogen datos sobre el consumo de éxtasis.

En la encuesta domiciliaria de 1994 (*Datos de: Encuesta domiciliaria sobre drogas 1994. Observatorio Español sobre drogas. Madrid: Ministerio del Interior, 1995*), se entrevistaron 10.000 personas mayores de 15 años de ambos sexos. Las drogas de síntesis en realidad forman y lideran una asociación de consumo con otras drogas, en especial los alucinógenos y las anfetaminas y también con la cannabis, la cocaína y el alcohol. Este policonsumo les confiere una gran peligrosidad. El consumo de drogas de síntesis, anfetaminas y alucinógenos fue el siguiente: éxtasis u otras drogas de síntesis: un 1,6% las consumieron alguna vez, un 1,1% en los últimos doce meses (un 62% de continuidad) y un 0,3% en el último mes (un 30% de continuidad). Para anfetaminas o speed, un 2% las usaron alguna vez, el 0,9% en los últimos doce meses (45% de continuidad) y un 0,3% en el último mes (29% de continuidad). En cuanto a los alucinógenos: un 1,8% los consumieron alguna vez, el 0,7% en los últimos doce meses (39% de continuidad) y un 0,2% en el último mes (29% de continuidad). Las edades de inicio de estas drogas se sitúan entre los 19 y los 20 años, y sus consumidores (un 70% comunes en las tres) presentan los mismos rasgos: algo más los hombres que las mujeres y en edades juveniles: 15 a 18 años, principalmente los de 19 a 24, y algo menos ya los de 25 a 39. En estos grupos de edad y en las grandes ciudades los porcentajes de consumo alguna vez se sitúan entre el 6 y el 8 por ciento.

En lo que se refiere al policonsumo y destacando de cada droga principal las asociaciones más comunes que hacen los usuarios con otras drogas, en los que consumieron drogas de síntesis un 78,4% fumaron tabaco y un 65,7% bebieron alcohol, así como un 82,6% que tomaron cannabis, un 57,1% cocaína, el 46,3% anfetaminas y el 41,3% alucinógenos.

Así en otra encuesta domiciliaria de 1997 (*Datos de: Encuesta domiciliaria sobre drogas 1997. Observatorio Español sobre drogas. Informe nº 1 Madrid: Ministerio del Interior, 1998.*), se realizaron 12.445 entrevistas. Los resultados revelan que el éxtasis, las "pastis" o las "pirulas" han sido probadas alguna vez por el 2,5% de la población con una edad comprendida entre los 15 y 65 años. Esta sustancia despunta en las edades más tempranas, donde ha sido consumida en alguna ocasión por el 6,2% de los jóvenes de 19 a 29 años y por un 3,8% de los menores de 18 años. Asimismo un 0,2% tomo éxtasis o "pirulas" en el último mes (0,9% entre los jóvenes de 15 a 18 años) y el 1,0% en el último año (2,9% en el segmento más joven). En relación a la continuidad de los consumos, hay que señalar que el 1,1% de la población ha sido o es consumidor continuado (lo ha tomado durante más de seis meses), siendo significativa la presencia de este consumo ininterrumpido entre las edades de 19 a 28 años (3,1%). La edad media de inicio al consumo de éxtasis se sitúa en 19.9 años, siendo de 16.3 años para el grupo de edad de 15 a 18 años.

En lo que respecta al policonsumo los consumidores actuales de éxtasis lo son también en proporciones muy elevadas de cánnabis (90,9%), alcohol (87,2%), tabaco (77,3%), anfetaminas (41,3%) y cocaína (40%). También son relevantes los consumos de opiáceos (8,9%) e inhalables (8,6%).

Dentro del territorio español cabe destacar el estudio realizado por el grupo IREFREA European network of experts on drug addiction prevention and research (*Datos de: Calafat A y cols. Salir de marcha. Observatorio Español sobre drogas Madrid: Ministerio del Interior, 2000*) trabajo de campo realizado a lo largo de 1998 en cinco ciudades españolas (Bilbao, Madrid, Palma, Valencia y Vigo) con una muestra de 1340 jóvenes, paralelamente el estudio se realizó en nueve ciudades europeas correspondientes cada una a un país distinto: Atenas (Grecia), Berlín (Alemania), Coimbra (Portugal), Modena (Italia), Niza (Francia), Manchester (Gran Bretaña), Palma (España), Utrecht (Países Bajos) y Viena (Austria), el estudio acordó investigar el consumo de diversas sustancias recreativas además del éxtasis y hacer un acercamiento con las distintas culturas juveniles en cada ciudad y con la dinámica de salir de noche.

En estas ciudades se identificaron 4 subgrupos con un tamaño muestral de 65 individuos en cada subgrupo, “los adolescentes” que integra el grupo de los más jóvenes, “los jóvenes” en general, “los alternativos” que se asocian frecuentemente en pro de alguna causa y “los afters” que participan más intensamente en la vida recreativa.

Este estudio mostró que el consumo de éxtasis en España es muy parecido al realizado en Europa. En España hay menos personas que nunca han consumido (65.6% en Europa y 60.8% en España) pero hay más que lo han probado y ya no lo consumen (15% en España y 10% en Europa). Entre los que sí consumen hay un porcentaje muy similar de consumo esporádico de una o menos veces al mes (4.8% en Europa y 3.1% en España), los que consumen una o varias veces a la semana (4.5% en Europa y 5% en España) y un consumo frecuente muy bajo (1.4% en Europa y 2% en España) de varias veces a la semana.

En cuanto a las diferencias por subgrupos, los adolescentes consumen menos pero están presentes en todas las frecuencias, la más alta es la de los que consumen menos de doce veces al año (4%) y también el 4% lo consume una o varias veces a la semana. Entre “los jóvenes” lo consumen de forma muy esporádica, menos de doce veces al año el 6.7%, 2.8% una o varias veces al mes y solo el 0.3% una vez a la semana. Los “afters” son los que más consumen. El 17.4% menos de doce veces al año, el 21.3% una o varias veces al mes y el 13.2% una o varias veces a la semana. Los “alternativos” presentan porcentajes más bajos en todas las frecuencias. El 18.5% lo consume menos de doce veces al año, el 5.8% una o varias veces al mes y el 3.9% una o varias veces a la semana.

En este mismo estudio se vio que el consumo de éxtasis aumentaba con la edad, del mismo modo también aumentaba el porcentaje de los que lo han probado, aunque luego no han insistido en su uso. En relación a la frecuencia de consumo, los de más edad son quienes más consumen éxtasis de forma esporádica (20.7%). Siendo un hecho destacable que sean los más jóvenes los que más consumen en las frecuencias más altas. En aquellos que consumen con una frecuencia de una o

más veces al mes, hay un 9.8% de menos de 18 años que consumen éxtasis y un 2.3% que lo hacen cada semana o cada día.

A continuación se muestra una tabla donde se compara el consumo de éxtasis en Europa y en España.

### Consumo de éxtasis

Frecuencias	Total %		Grupos %			
	Europa	España	Adolescentes	Jóvenes	Afters	Alternativos
Nunca	65.6	60.8	78.4	75.8	27.1	53.3
Lo he probado pero no más	10.0	15.0	8.3	14.4	21	18.5
Menos de doce veces al año	9.5	10.7	4.0	6.7	17.4	18.5
Una vez al mes	4.8	3.1	2.7	1.3	6.5	2.3
Varias veces al mes	5.3	5.3	2.7	1.5	14.8	3.5
Una vez a la semana	3.1	3.0	2.1	0.3	7.7	2.7
Varias veces a la semana	1.4	2.0	1.9	-	5.5	1.2
Cada día	0.3	-	-	-	-	-
Total (n)	2.605	1.332	375	388	310	259

(Datos de: *Salir de marcha. Observatorio Español sobre drogas Madrid: Ministerio del Interior, 2000*)

En cuanto a las razones que han motivado el consumo de éxtasis, la diversión es la razón más valorada 89.3%, seguida de escapar de la realidad 79.7%, disfrutar del baile 77.3%, sentirse mejor 76.9%, estar mejor con los otros 62.9%, estimular los sentidos 62.2% y las razones menos valoradas son mejorar las relaciones sexuales 34.7% y relajarse 20.1%. Por lo que respecta al consumo del éxtasis la mayoría (el 54.1%) creen que el consumo de éxtasis está todavía creciendo, un cierto porcentaje (el 35%) creen que se mantiene más o menos el mismo consumo y una gran minoría (el 10.9%) cree que está bajando. En referencia a cuando se realizan estos consumos, los jóvenes consumen éxtasis preferentemente, los fines de semana (el 91.9%) y algunos cada día (el 7.9%).

Por lo que respecta al número de pastillas consumidas en cada ocasión es variable, oscilando entre una (28.9%) o dos (31.3%) aunque algunos consumen media (16.7%) y otros pueden llegar a tres (10.9%) o incluso cuatro o más (7.3%). En la comparación con Europa lo más destacable es el 7.5% que consumen cuatro o más pastillas frente al 4.2% en España. Al valorar los cambios en los hábitos de consumo de éxtasis a lo largo del tiempo encontramos que un 35.4% suelen tomar la misma cantidad, un 14.6% tiende a tomar más, un 10.4% tiende a tomar menos cantidad y el porcentaje más alto el 39.6% no lleva un control de la cantidad consumida, les resulta variable.

En este estudio de campo también se valoró la compañía y el ambiente en el que se realizaban los consumos, encontrándose que el 92.1% de los jóvenes lo consume con sus amigos, un 7% a veces con amigos y a veces solos y tan solo un 0.8% lo utiliza exclusivamente solo. En referencia a los lugares preferidos de consumo son muy diversos y casi todos se caracterizan por ser espacios públicos donde los jóvenes van a divertirse, destacando por orden de preferencia: las discotecas (85.8%), los locales after (69.4%), las fiestas raves (54.5%), en la calle (34.7%), en un bar o en casa de amigos (31.5%), en los clubes (23.9%) y en casa (el 8.2%).

Por lo que respecta a las pautas de consumo de drogas, el alcohol es la primera sustancia consumida con consumos que van desde ocasionales hasta situaciones de abuso como son las embriagueces, el tabaco es la segunda sustancia más consumida, destacando que la forma de consumo más frecuente es la diaria (61.5%), el cánnabis es la sustancia más generalizada y aunque hay bastantes consumidores ocasionales, también se consume en frecuencias altas de varias veces a la semana (16.4%) y a diario (15.8%). En referencia al éxtasis ha sido consumido por alrededor de un 37% de los jóvenes, alguna vez en su vida y lo llegan a consumir semanalmente un 5%. En cuanto a la cocaína la han probado alguna vez el 42 % de los jóvenes de la muestra y un 16% la consumen una o más veces al mes. El resto de sustancias son menos consumidas, pero tienen una

presencia real en los ambientes recreativos. La más destacable es el LSD consumida por más de la mitad de los jóvenes entre “after” y “alternativos”.

Las anfetaminas tienen menor presencia, así como los hongos y la heroína. Es frecuente que los jóvenes tomen varias sustancias la misma noche, es decir que practiquen el policonsumo. El alcohol es la sustancia que más se combina con las otras. Otra sustancia que también está muy presente es el cánnabis. De hecho la combinación alcohol y cánnabis supone una tercera parte de las combinaciones (37%). El resto de combinaciones halladas suele incluir el éxtasis y la cocaína. De hecho, las drogas ilegales que más gustan y están más de moda entre los jóvenes son el cánnabis, la cocaína y el éxtasis.

#### **1.3.2.1.4. Decomisos**

Por lo que respecta a los decomisos han aumentado de forma alarmante desde las 22.165 unidades en 1991 a las 194.527 en 1998. (*Ministerio del Interior. Informe nº 2 Observatorio Español sobre drogas*) Lo cual es un reflejo de la envergadura del problema. Cabe destacar que en 1995 se decomisaron 739.511 unidades, el mayor decomiso alcanzado durante el período de 1986-1998.

En cuanto a la composición de los decomisos que nos da una idea de la oferta que el mercado español ofrece al usuario, en un 80% contenían (MDMA seguido en menor proporción de MDEA) y algunos casos aislados de MDA y MBDB. Asimismo en una proporción menor de un 10 por ciento se encontraban comprimidos que contenían anfetamina o cafeína aisladas o en combinación. También se ha encontrado algunos casos de analgésicos, estimulantes legales y antibióticos.

En la siguiente página se muestra una tabla con la composición de diferentes muestras de pastillas.

**Tabla : Principio activo principal que contenían 89 muestras de éxtasis en el mercado al detalle. España, 1994-1995. Gamella y Álvarez Roldán, (1997).**

Principio psicoactivo Principal	Número de casos	% de todas las muestras	Pureza Media (%)	Contenido Medio (mg)
MDMA	32	36	29,8	75,4
MDEA	26	29,2	27,5	79,9
MDA	8	9,0	17,0	59,0
MBDB	4	4,5	43,9	137,7
MDMA + anfetamina	1	1,1	36,0	51,5
Anfetamina + cafeína	6	6,7	-	24,3
Cafeína	1	1,1	-	47,7
+metanfetamina				
Anfetamina	1	1,1	27	76,4
Metanfetamina	1	1,1	8	25,4
Otros	9	10,1	-	-
Total (peso muestras)	89	100,0	-	286,2

### 1.3.2.2. Consumo de éxtasis en otras ciudades europeas

En Europa estos aumentos de consumo han empezado a detectarse a finales de la década de los años 80 y comienzos de los 90 (Who, 1996).

Basado en el informe anual del estado del problema de las drogas en la Unión Europea, publicado por el centro europeo de control de la adicción a drogas (EMCDDA, 1998) un 0,5-3% de la población adulta dentro de la unión europea había utilizado el éxtasis. Las tasas más altas de uso del éxtasis entre los estudiantes de 15-16 años se recogieron en Irlanda con un 9%, Holanda con un 8,1% y el Reino Unido con un 8% (Christophersen AS, 2000).

### **1.3.2.2.1. Consumo de éxtasis en el Reino Unido**

Hay varios estudios en este país, algunos a nivel local y otros a nivel nacional.

#### **Encuestas escolares**

Un estudio a nivel nacional realizado para valorar las tendencias en el consumo entre estudiantes de secundaria durante 1987-1993 (Balding, 1994) observó que hasta el año 1991, estos consumos eran inexistentes y a partir de este período se mantenían estables, situándose en un 5% de la población entrevistada.

De los estudios a nivel regional cabe mencionar el de Parker y cols, (1995) en el que se incluyeron 776 alumnos de 14 años de edad y se evaluaron en tres períodos 1991, 1992 y 1993. Los resultados revelan un grupo de jóvenes con altos niveles de uso de drogas (cannabis, popper, LSD, solventes, hongos alucinógenos y anfetaminas).

El consumo de MDMA era bastante estable en los tres períodos analizados situándose alrededor de un 5%.

Otra encuesta escolar realizada por Miller y cols, (1996) incluyó a 7.722 alumnos de edades comprendidas entre los 15 y 16 años de toda gran Bretaña. En este estudio se observó que el 7% de los entrevistados habían consumido MDMA, siendo Escocia la región con las mayores tasas de consumo.

#### **Encuestas en la población general**

Dentro de este entorno cabe citar por su extensión un estudio que agrupó datos procedentes de las 11 ciudades más importantes de Gran Bretaña, realizado por el Harris Opinion Poll en 1992, de una población de 693 jóvenes entrevistados de 16 a 25 años de edad, encontró que el 31% había consumido alguna vez éxtasis.

Otro estudio a nivel nacional fue el realizado por Thorbury entre 1992 y 1993 que entrevistó a 790 jóvenes entre 14-25 años de edad, de cuyos resultados se obtuvo que la primera droga ilegal que habían consumido el 0.9% de ellos era la MDMA y un 8% la había consumido durante el último mes.

Otros datos interesantes para valorar los consumos en este país son los publicados por el Institute for the Study of Drug Dependence (ISDD, 1994) que muestran que en 1993, un 38% de los 262 jóvenes entrevistados habían consumido éxtasis en alguna ocasión, cifra que aumentó a un 47% durante el año 1994 en el que de 903 entrevistados, el 87% había consumido drogas.

Otra encuesta a destacar es la realizada en 1995 por la National Drugs Campaign Survey Health Education Authority (National Institute on drug abuse, 1996) en el que se aprecia que los consumos son a nivel experimental y el grupo de edad con mayor prevalencia es el comprendido entre los 16 y los 22 años. En el mismo estudio se evidenció que a un 28% de los jóvenes entrevistados se les había ofrecido éxtasis en alguna ocasión y de estos un 9% lo habría tomado.

Otro estudio realizado por la revista Mixmag en Inglaterra (Sherlock, 1996) en colaboración con el lifeline project entrevistó a 4.003 jóvenes, de estos el 77.8% consumía habitualmente anfetamina junto con la MDMA, el 75% cannabis y sólo un 1.8% de consumidores de MDMA tomaban también heroína. Asimismo un 20% de los entrevistados reconocía haber consumido MDMA entre 20 y 30 veces.

Dentro del ambiente universitario se entrevistó a 3.050 universitarios de 10 universidades distintas del Reino Unido (Web y cols, 1996), los resultados mostraron que un 13% de ellos habían utilizado el éxtasis en alguna ocasión o lo utilizaban regularmente. Sin embargo las drogas más usadas era el cannabis (59%), las anfetaminas (19%), la cocaína (18%) y el LSD (18%).

Posteriormente Calafat y Sureda, (1997) valoraron una muestra universitaria de 4.000 estudiantes de la Universidad de Leeds, de los que el 81% utilizaba éxtasis y asimismo presentaban una elevada tendencia al policonsumo de otras sustancias ya que en el último mes un 88% había consumido alcohol, un 77% cannabis, un 64% anfetaminas, un 15% cocaína, un 13% LSD, un 3% fluoxetina y casi un 2% heroína.

Asimismo los decomisos han ido aumentando paulatinamente desde 44.000 dosis en 1990 a 1.564.000 en 1994 (Griffiths y cols, 1997). Siendo el Reino Unido el país con mayor número de casos mortales atribuidos al MDMA 50 desde 1988 hasta 1996 (Griffiths y cols, 1997).

#### **1.3.2.2. Consumo de éxtasis en Holanda**

##### **Encuestas escolares**

Entre 1991 y 1993 se realizaron cuatro encuestas escolares entre estudiantes de diferentes zonas de Holanda. En ellas se constató que Amsterdam era la ciudad que registraba los mayores consumos, alcanzando cifras de hasta un 5% de los entrevistados (Korf y Van Der Steenhoven, 1993).

##### **Encuestas en la población general**

En este país hay varios estudios poblacionales entre ellos cabe destacar el realizado por Korf y Van Der Steenhoven, (1993), en la ciudad de Kampen encontraron que más de un tercio de los que acudían a los bailes de la zona habían consumido éxtasis y en un 28% dicho consumo había sido en el último mes.

Otro estudio realizado por el mismo autor Korf y cols, (1995) que englobó a 462 usuarios de discotecas, encontró que el 52% de los encuestados la había probado y un 33% la utilizaba regularmente, se encontró a la vez un importante

consumo de otras sustancias como: diazepam, psilocibina, GBH, cannabis y en menor proporción speed y cocaína.

Este estudio reflejó que tras el cannabis la MDMA era la droga más consumida en Amsterdam.

Más recientemente dentro del estudio europeo IREFREA (Calafat y cols, 1998) valoraron el consumo de éxtasis en la ciudad de Utrecht. Se estudiaron dos muestras de población. En la muestra universitaria se valoraron 158 individuos, 86 consumidores y 91 no consumidores. Por su parte la muestra de discoteca contó con 206 individuos, 97 consumidores y 90 no consumidores. En esta ciudad el porcentaje de jóvenes que consumía la droga en varias ocasiones a lo largo de la semana era de sólo un 0.3% de los entrevistados.

#### **1.3.2.2.3. Consumo de éxtasis en Suiza**

##### **Encuestas en la población general**

La Federal Office of Public Health ha realizado dos estudios: El primero entrevistó a 211 jóvenes asiduos a discotecas en Lausanne (Meili y cols, 1996), de ellos el 43% había consumido éxtasis durante al menos tres años, el 94% eran policonsumidores generalmente de cannabis, un 19% consumía MDMA una vez a la semana y un 43% lo hacía esporádicamente una o dos veces al mes, la media de edad de inicio al consumo se situaba en los 19,3 años.

El segundo estudio consistió en una entrevista telefónica a un grupo de 1.551 jóvenes (Graf, 1997). Las edades de esta población oscilaban entre los 15 y los 34 años. Los resultados obtenidos reflejaban que el 3.5% habían consumido alguna vez éxtasis, el 70% lo había consumido sólo en una ocasión, el 61% había consumido MDMA durante “un rave” y por último un 27% de los ravers habían consumido MDMA.

#### **1.3.2.2.4. Consumo de éxtasis en Italia**

##### **Encuestas en la población general**

En Italia el consumo de éxtasis se centra en las zonas más industrializadas del país (Lombardía y Veneto).

Hay varios estudios que valoran consumos en la población, uno de ellos realizado en 150 pacientes en tratamiento en la Unidad de toxicodependencias reflejo el frecuente policonsumo (73% consumían cannabis, 61% cocaína, y un 59% opioides) y la edad media del primer contacto con el éxtasis fue los 19 años (Schifano, 1996).

Este mismo autor estudió una muestra de 343 jóvenes asiduos a las discotecas en la región de Veneto de ellos el 47% declaraban haber consumido alguna vez MDMA y dicho consumo se había hecho en ese ambiente en un 97% de casos (Schifano, 1996).

Asimismo las estadísticas de distintos autores reflejan que el consumo de éxtasis en el año 1997 se habría incrementado un 117% (Guarnieri, 1997).

Más recientemente dentro del estudio europeo IREFREA (Calafat y cols, 1998) valoraron el consumo de éxtasis en la ciudad de Modena, en una muestra formada por 155 jóvenes asiduos al ambiente de las discotecas, de los cuales 77 eran consumidores activos y 78 no consumían la droga.

Los resultados mostraron que 76 de ellos (49%) tenían un alto nivel de consumo, 63 (40.6%) un nivel de consumo medio y 16 (10.4%) un bajo nivel de consumo.

### **1.3.2.2.5. Consumo de éxtasis en Alemania**

#### **Encuestas en la población general**

En este país el fenómeno techno ha adquirido una gran importancia, celebrándose distintas concentraciones musicales tipo “love parade”, en ciudades como Berlín, es por ello que los estudios epidemiológicos destacan un importante consumo de pastillas.

Así Herbst y cols, (1996) encontraron un 5% de consumo de MDMA en un grupo de jóvenes de edades comprendidas entre los 18- 24 años, en el último año lo que la situaba en la segunda droga más consumida tras el cannabis.

Otro estudio publicado por (Schuster y cols, 1998) realizado en la ciudad de Munich en 1995 en una muestra de 3.021 adolescentes de edades comprendidas entre los 14-24 años, observó un consumo de éxtasis de un 4 por ciento en los varones y un 2.3 por ciento en las mujeres. Asimismo cuando se valoraba el tiempo que llevaban consumiendo éxtasis y sustancias relacionadas, cerca de dos tercios se podían considerar como usuarios regulares.

Por otra parte las proporciones de uso de éxtasis y sustancias afines se incrementaba con la edad, desde un 0.4 % en el grupo de 14 a 15 años a un 7.6 % en el grupo de 22 a 24 años.

Además sólo un 2.6 % de los consumidores usaban exclusivamente éxtasis, el 97.4 % de los usuarios habían usado también cannabis, el 58.9 % cocaína, el 48.2 % sustancias afines (anfetaminas, khat, speed), el 46 % alucinógenos y el 26.2 % opiáceos.

Se valoró también los criterios de abuso de sustancias relacionadas con la amfetamina. El 0.8 por ciento de la muestra cumplía criterios diagnósticos de abuso de estas sustancias según el DSM IV, un 0.4 por ciento cumplía criterios de abuso sin dependencia y otro 0.4 mostraba criterios de dependencia. Esto indica que uno

de cada cinco usuarios de éxtasis/anfetaminas de edades comprendidas entre los 14-24 años desarrollaban un desorden en el uso de estas sustancias posteriormente.

En cuanto a la frecuencia de uso, sólo un 3 por ciento usaban la sustancia a diario, un catorce por ciento la usaban de tres a cuatro veces a la semana y la mayoría de usuarios de éxtasis (63 %) usaban el éxtasis una o dos veces a la semana, o una o tres veces al mes.

Así pues encontraron que con respecto a una encuesta realizada en la misma zona 5 años antes con igual metodología la prevalencia de uso había aumentado tres veces en los hombres y dos veces en las mujeres.

#### **1.3.2.2.6. Consumo de éxtasis en Portugal**

No existen estudios a nivel nacional en este país. Calafat y Sureda, (1997) valoraron una encuesta realizada por Nunes en una población de 455 estudiantes universitarios, de ellos un 5.3% había consumido éxtasis alguna vez y de ellos sólo un 35,4% lo había consumido sin asociarlo a otras sustancias. La mayoría lo consumían junto con alcohol, cocaína y cannabis.

Dentro del estudio europeo IREFREA (Calafat y cols, 1998) valoraron el consumo de éxtasis en la ciudad de Coimbra.

La muestra entre los jóvenes que asistían asiduamente a las discotecas estaba compuesta por 82 consumidores y 76 no consumidores.

La distribución de acuerdo al nivel de consumo fue la siguiente: 74 de ellos (46,8%) tenían un alto nivel de consumo, 51 (32,27%) un nivel medio de consumo y 33 (21%) un nivel bajo.

### **1.3.2.2.7. Consumo de éxtasis en Francia**

En este país los datos referentes al consumo de éxtasis provienen del Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm).

#### **Encuestas en la población escolar**

En 1993 se realizó una encuesta de salud en una muestra de 12.000 adolescentes de 11 a 19 años de edad que mostró unos índices de consumo del 2.8% en los chicos frente al 1.3% en las chicas (Costes, 1998).

La progresión en el consumo de éxtasis queda reflejada en un estudio que se desarrolló en 1983, 1991 y 1998 en los institutos parisinos y que mostró que un 3% de los estudiantes habían probado el éxtasis en 1998 frente a un 0.1% en 1991. A nivel nacional en una encuesta escolar en 1997, el 3.4% de los estudiantes declaró haber consumido el éxtasis o el LSD a lo largo del año, y el 2.1% las anfetaminas (Delprat T, 1999).

Posteriormente en la encuesta ESPAD (European school survey on alcohol and other drugs) que contó con la colaboración del Observatorio francés de drogas y de toxicomanías, se entrevistaron 12.113 alumnos de entre 14 a 18 años en el primer semestre de 1999. La prevalencia de consumo de éxtasis en “toda su vida” fue de un 2.8% para los varones de 14 años a un 4.7% para los varones de 18 años. En el caso de las mujeres fue más baja oscilando de un 0.7% en el grupo de 14 años a un 2.2 % en el grupo de 18 años

#### **Encuestas en la población general**

En este país los datos de prevalencia disponibles son los del Comité Français d'Education pour la Santé (CFES) 1995, que valoró una muestra de 2.000 individuos representativa de la población de 18 a 75 años.

En esta cohorte el consumo de éxtasis en el año precedente se elevaba al 0.3% y a lo largo de toda la vida a un 0.7% (Costes, 1998).

Otra muestra de 2.800 varones de 18 a 23 años realizada por los servicios de sanidad militar en los centros de selección, en el año 1996 mostró que el 3.9% de los entrevistados habría probado el éxtasis, un 1.2% lo consumían regularmente y un 5.1% lo habrían consumido al menos una vez (Costes, 1998).

Como resumen de la situación en éste país, diríamos que en Francia se observa una progresión en el consumo de éxtasis entre los jóvenes a lo largo de los 90. Las encuestas realizadas en este colectivo han mostrado un aumento en los consumos entre los jóvenes de 18 a 23 años, que va de un 0.5% en 1995 a un 5.1% en 1996. Tomando los datos de los centros de secundaria franceses el consumo ha progresado desde un 0.1% de los encuestados en 1991 a un 3% en 1998 (Delprat T, 1999). Por otra parte los decomisos en este país habrían aumentado de 13.000 en 1990 a 349.000 en 1996 (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants, OCRTIS, dentro del informe INSERM, 1998).

#### **1.3.2.2.8. Consumo de éxtasis en Noruega**

En este país la MDMA, la MDA y compuestos afines se vienen detectando en las muestras forenses desde 1990, habiéndose encontrado un aumento marcado de las determinaciones a partir de 1998.

#### **Encuestas en la población escolar**

En este país cabe destacar una encuesta escolar realizada en la población escolarizada de la ciudad de Oslo (Pedersen y Skrondal, 1999) que contó con una cohorte de 10.812 adolescentes de edades comprendidas entre los 14-17 años. Los resultados mostraron un patrón de policonsumo en que el éxtasis se intercalaba frecuentemente con el consumo de cannabis, anfetaminas y heroína. Se apreciaba asimismo una diferencia con respecto al consumo de anfetaminas, dándose una

menor asociación con el tabaco y una menor prevalencia de los problemas de conducta y por el contrario una asociación más fuerte con determinadas preferencias musicales.

### **Encuestas en la población general**

Una encuesta realizada por el Instituto nacional de investigación de alcohol y drogas encontró que el 4,8% de los jóvenes de 15-20 años de la capital de Oslo habían usado el éxtasis una o más veces y la frecuencia para todo el país era del 2,5%. El uso de éxtasis era significativamente más bajo (5%) comparado con el cannabis (25% en Oslo) y también con la anfetamina (8% en Oslo) pero más alto que la cocaína, el LSD y la heroína (Christophersen AS, 2000).

#### **1.3.2.3. Consumo de éxtasis en EEUU**

### **Encuestas en la población general**

En EEUU cabe destacar el estudio de Peroutka, (1987a) en una encuesta en estudiantes universitarios de la Universidad de Stanford (California). De los 369 estudiantes el 39% habían consumido alguna vez éxtasis con una media de consumo de 5 veces.

Más tarde Cuomo y cols, (1994) detectaron en una encuesta comparativa entre 1986 y 1990 en los universitarios de Nueva Orleans un aumento del consumo de éxtasis que pasaba de un 16% a un 24% en 1990.

Otro estudio a destacar es la investigación a nivel nacional entre 1991 y 1994, llevada a cabo por la Universidad de Michigan y que se publicó en 1996.

De estos datos se extrae que el consumo de éxtasis en ese período se mantiene bastante estable y existe un alto porcentaje de consumidores experimentales, cuando se compara las prevalencias de consumo en el último año y último mes.

Asimismo los datos extraídos del estudio durante 1994, reflejan una mayor prevalencia de consumo de MDMA entre los varones y los grupos de edad de consumo son más mayoritarios entre los 20 y 28 años, existen por otro lado variaciones geográficas en el consumo de esta sustancia, presentando la zona oeste consumos más altos y las zonas urbanas una mayor prevalencia de uso. (Datos procedentes del National Institute on Drug abuse 1995,1996).

**Prevalencia de consumo de MDMA durante 1994. (jóvenes 19-32 años)**

	Alguna vez(%)	Último año(%)	Últimos 30 días(%)
N= 2900	3.6	0.6	0.1
Varones	4.7	0.9	0.2
Mujeres	2.7	0.3	0.1
Grupos de edad			
19 –20	1.5	0.6	0.2
21-22	4.7	1.4	0.2
23-24	4.0	0.9	0.2
25-26	5.1	0.4	0.2
27-28	5.1	0.4	0.2
29-30	2.7	0.3	0.0
31-32	3.0	0.2	0.1

Por otra parte resulta interesante destacar que el consumo de MDMA es más elevado entre los sujetos no pertenecientes a las universidades (3.7%) que entre sus compañeros de similar edad que asisten a las universidades (2.1%).

Otra encuesta a destacar es la del National Household Survey on Drug Abuse (NHSDA, 1998), que valora la extensión del consumo de drogas entre los americanos de 12 años o mayores. Esta encuesta mostró que el 1.5% de los americanos de más de 12 años había consumido el MDMA al menos una vez en su vida y por edades el grupo de mayor consumo era los que tenían entre 18 y 25 años.

Desde 1975, el MTF (Monitoring The Future Study) ha estudiado anualmente la extensión del consumo de drogas entre los estudiantes de secundaria. Este estudio está dirigido por la Universidad de Michigan y el último se llevó a cabo en la primavera del 2000. Esta encuesta englobó a 45.173 estudiantes de décimo y doceavo nivel, con una tasa de respuesta cercana al 86%. De sus resultados destacan que en el último año un 3.1% de los estudiantes habían consumido éxtasis entre los de octavo nivel, cifra que llegaba a un 5.4% entre los estudiantes de décimo nivel.

Entre los pocos aumentos estadísticamente significativos entre el MTF de 1999 y el MTF del 2000 fue en el uso del éxtasis y de los esteroides androgénicos entre los estudiantes de décimo nivel y el uso de la heroína entre los estudiantes de doceavo nivel. También se pudo observar que el uso de éxtasis había aumentado en los tres niveles (octavo, décimo y doceavo). El año pasado el uso de éxtasis aumentó de un 4.4% a un 5.4% entre los estudiantes de décimo nivel y de un 5.6% a un 8.2% entre los de doceavo nivel. La disponibilidad del éxtasis aumentó de un 40.1% en 1999 a un 51.4% en el 2000. Además los estudiantes afroamericanos mostraban niveles de consumo más bajos que los blancos o los hispanos, con consumos de 1.3% de los primeros en comparación con el 7.6% de los segundos en el ámbito de los estudiantes de doceavo nivel (Monitoring the Future Study, 2000).

#### **1.3.2.4. Consumo de éxtasis en Canadá**

##### **Encuestas en la población general**

La MDMA comienza a introducirse en este país alrededor de 1989. Existen varios estudios epidemiológicos a destacar: Una encuesta entre jóvenes de la calle realizada por Smart y cols, (1992) reflejó que el 13% de los entrevistados habían consumido MDMA a lo largo de su vida, y un 10% la había consumido en los últimos 12 meses.

Datos más fiables son los publicados por el Ontario Student Drug Use Survey (OSDUS) en 1995, en el que se valoran tres períodos 1991, 1993 y 1995.

En ellos se observa que el consumo se ha incrementado de un 0.2 % en 1991 a un 1.8% en 1995. Otro hallazgo interesante es el hecho de que cuando se comparó el consumo de MDMA entre asistentes a los “raves” y aquellos que no acudían a estos festejos se vio que el consumo era mucho más elevado en los asistentes a los “raves” (reuniones multitudinarias para bailar al son de una música fuerte, radical, sintética, que se llamó acid house).

#### **1.3.2.5. Consumo de éxtasis en Australia**

##### **Encuestas en la población general**

En este país se han realizado cinco encuestas por el Drug acid alcohol use household surveys durante los años (1985, 1988, 1993 y 1995) recogiendo entre 2.300 y 3.990 entrevistas en cada estudio.

En ellas se refleja que el consumo de psicoestimulantes ha permanecido bastante estable situándose entre el 1 y el 3% de los entrevistados los que habían consumido éxtasis alguna vez y alrededor del 1% los que lo habían consumido en los 12 meses previos (Loxley 1996).

Datos procedentes de la encuesta del National Household survey, 1995 constatan que el consumo de MDMA entre jóvenes de 14 a 19 años es muy bajo, dándose una prevalencia de consumo mayor en todos los grupos de edad a favor de los varones.

**Tabla : Diferentes formas y troquelados de las pastillas que se encuentran en el mercado ilegal**



### **1.3.3. Farmacología**

#### **1.3.3.1. Introducción**

Los estudios encaminados a conocer el mecanismo de acción de la MDMA se han realizado principalmente en preparaciones obtenidas de animales de laboratorio (fundamentalmente ratones, ratas y monos).

La MDMA produce una liberación de neurotransmisores, fundamentalmente serotonina pero también dopamina y noradrenalina, en el espacio sináptico. El mecanismo implicado en esta liberación es complejo y posiblemente es la suma de distintas acciones, entre las que destacan la interacción con el transportador de membrana de catecolaminas. La unión de la MDMA al transportador además de impedir la recaptación de los neurotransmisores parece que invierte la dirección del flujo de este transportador, de forma que se facilita la salida al espacio sináptico en lugar de la entrada al citoplasma. Además la MDMA puede unirse a distintos tipos de receptores de membrana (alfa-2, muscarínico-1 y 5-HT<sub>2</sub>), posee cierta capacidad inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO) y reduce la actividad de la triptófano-hidroxilasa impidiendo la formación de serotonina.

La administración de MDMA a los animales de laboratorio resulta en una respuesta bifásica, con una primera fase que duraría menos de 24 horas (efectos agudos), seguida por una segunda fase que duraría desde ese momento hasta 12 meses (efectos subagudos o crónicos). Estas fases se referirían a los efectos agudos y a los efectos a largo plazo (Mckenna y cols, 1990).

Dentro de los efectos agudos < 24 horas cabría citar:

- Un aumento inicial rápido de la concentración de serotonina que se acompaña a continuación
- Un rápido descenso en la concentración de serotonina (5-HT) y en los niveles de su metabolito el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) secundario a la liberación de 5-HT. Este descenso se observa entre una y dos horas después del

incremento inicial antes citado

- Un descenso en la actividad de la triptófano hidroxilasa
- Interacciones micromolares con múltiples receptores de neurotransmisores
- No se detectarían pérdidas de los lugares de recaptación de la 5-HT
- Una recuperación de los niveles de ácido 5-hidroxiindolácetico en 24 horas

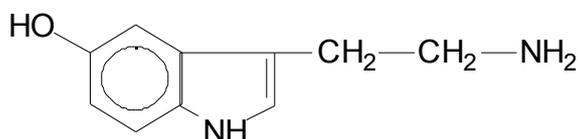
Asimismo se detectarían cambios a largo plazo (>36 horas)

- Un descenso persistente en la 5-HT y en el 5-HIAA tras la recuperación inicial.
- Un descenso en la actividad de la triptófano hidroxilasa persistente
- Un descenso en la densidad de los terminales serotoninérgicos
- Marcadas variaciones entre especies (ratones<ratas<primates)
- Estos cambios se prevendrían con los bloqueadores de la recaptación de la 5-HT
- Una lenta recuperación en semanas o meses de estos parámetros

Dado que la acción de la MDMA se basa de forma predominante en las acciones que tiene sobre la serotonina y sus receptores, a continuación describimos las acciones de esta amina en los distintos sistemas de la economía, así como su síntesis y metabolismo.

### 1.3.3.2. El sistema serotoninérgico

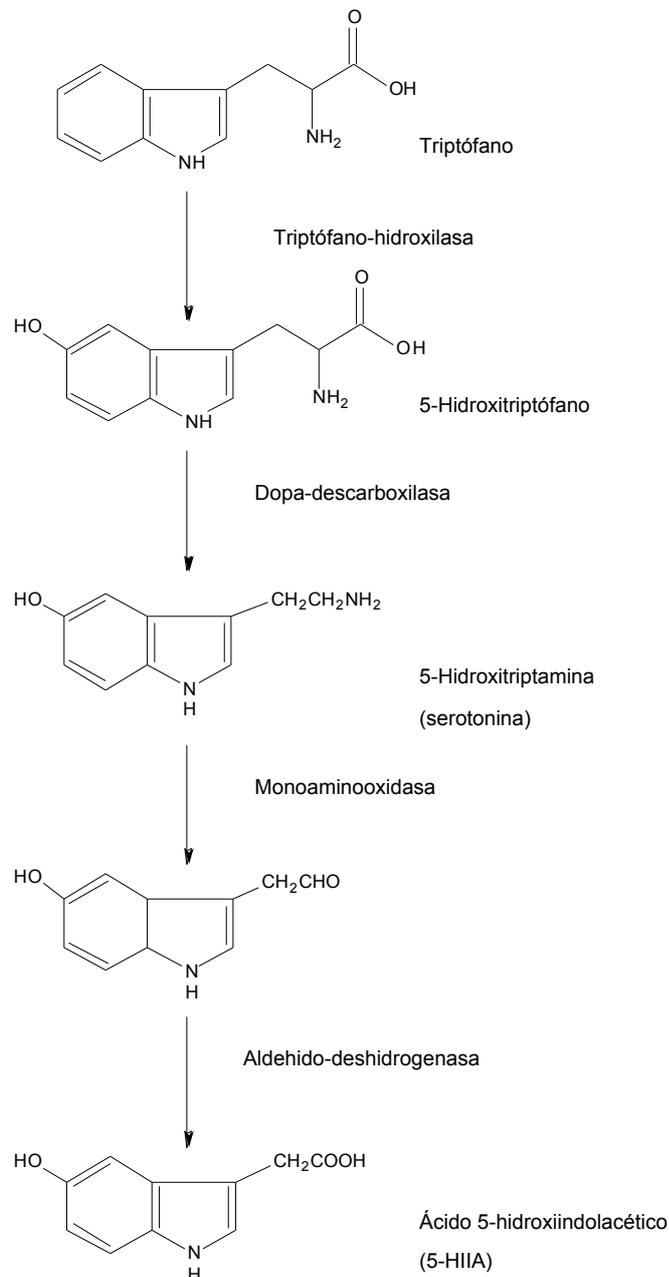
La serotonina es una amina biógena compuesta por un anillo indólico y una cadena lateral etilamina.



SEROTONINA

## Introducción

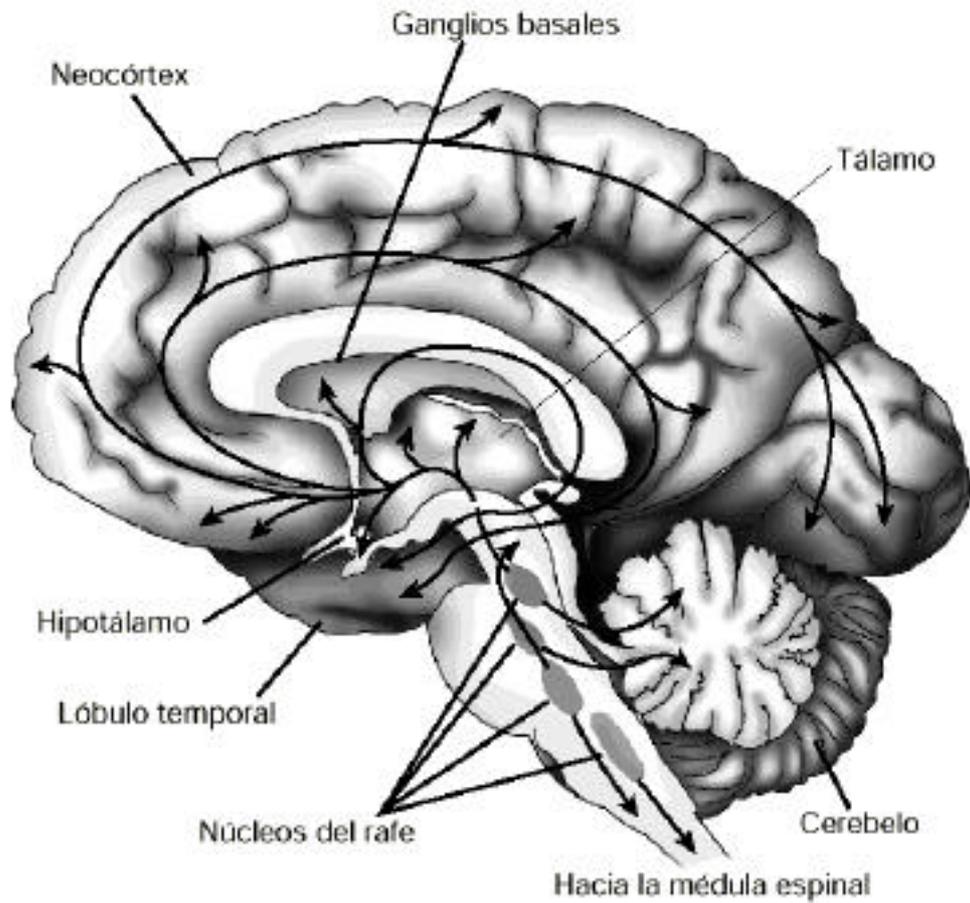
Se localiza y es sintetizada en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal y en las neuronas serotoninérgicas del SNC. La síntesis se produce a partir del aminoácido L-triptófano que proviene de la dieta y es captado por la célula, sufre un primer proceso de oxidación en el C5 del anillo indólico mediante la triptófano hidroxilasa, que lo convierte en 5-hidroxitriptófano (5-HTP), éste es el paso limitante de la cadena de síntesis. Posteriormente, el 5-HTP es descarboxilado en la cadena lateral mediante la L-aminoácidoscarboxilasa y convertido en 5-hidroxitriptamina (5-HT o serotonina).



La serotonina es almacenada en estructuras vesiculares que la protegen de las enzimas intracelulares, como la monoaminoxidasa. La entrada de la serotonina en las vesículas se realiza mediante una proteína transportadora, que toma la serotonina del citoplasma y la sitúa en el interior de la vesícula. La amina es liberada desde las vesículas en la terminación nerviosa por despolarización y entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en el terminal sináptico, una vez liberada se une en parte a los receptores serotoninérgicos sinápticos. Existen varios tipos de receptores de serotonina (ver su descripción en la página 63).

Una parte importante de la serotonina liberada es recaptada (“uptake”) en la propia terminación nerviosa mediante una proteína transportadora. Se trata de un transportador que es capaz de intercambiar diferentes aminas, entre ellas la noradrenalina, dopamina y serotonina. En el caso de las neuronas serotoninérgicas se le denomina “transportador de serotonina”. Parece que el transportador de membrana y el transportador vesicular actúan en cadena, de forma que tras ingresar la serotonina sináptica en el citoplasma, se introduce a continuación en la vesícula de almacenamiento. La 5-HT es metabolizada por la MAO sobre todo del subtipo A y por la aldehído deshidrogenasa para convertirse en 5-HIAA que difunde al espacio extracelular y al LCR (Flórez y cols, 1997).

El sistema serotoninérgico dentro del SNC se halla constituido por somas neuronales alineados bilateralmente en varios núcleos en la línea media del tronco cerebral, los cuales son denominados núcleos del rafe y por sus proyecciones.

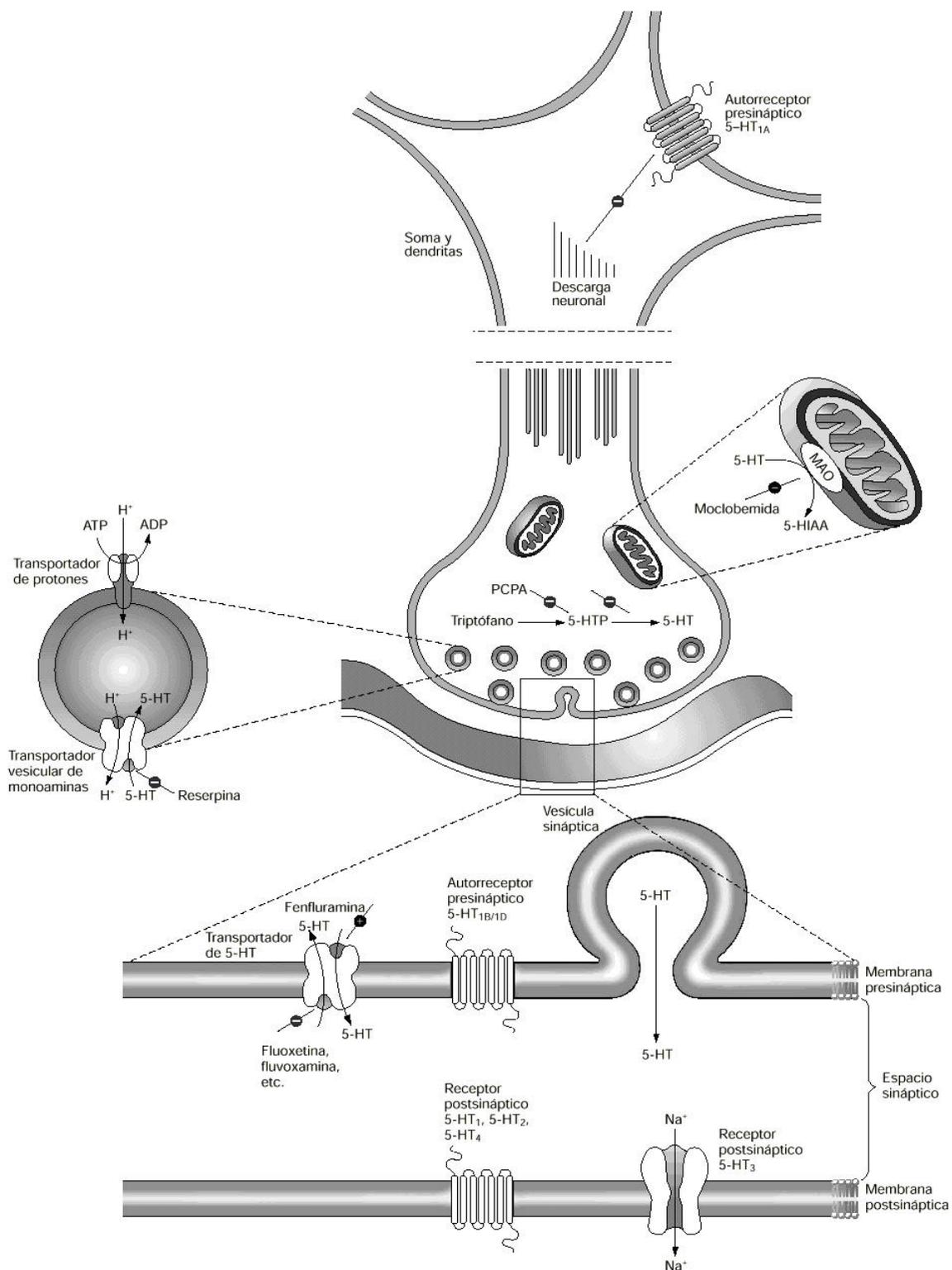


**Las vías serotoninérgicas (Tomada de Flórez y cols, 1997).**

En la siguiente página se muestra una neurona serotoninérgica a nivel de la sinapsis

# Introducción

**Fig:** Neurona y sinapsis serotoninérgica con los principales mecanismos de síntesis, liberación, captación y activación de receptores (Tomada de Flórez y cols, 1997).



Las acciones de la serotonina son distintas dependiendo del territorio implicado. A nivel vascular produce vasoconstricción, tanto arteriolar como venosa, aunque en la circulación muscular y cutánea también produce vasodilatación. En gran medida la acción vasoconstrictora es de naturaleza 5-HT<sub>2A</sub>, puesto que es específicamente bloqueada por los antagonistas de estos receptores como la ketanserina. Además, la 5HT tiene la capacidad de potenciar la acción vasoconstrictora tanto de la noradrenalina como de otros agentes que contraen la fibra vascular, como la angiotensina II o la PGF<sub>2</sub>. Por último tiene cierta capacidad de activar directamente los  $\alpha$ -adrenoreceptores (Flórez y cols, 1997; Rang y cols, 1999).

En el corazón, la 5-HT ejerce cierta acción inotrópica y cronotrópica positivas secundarias a la liberación de noradrenalina por estímulo 5-HT<sub>1A</sub>. Además puede producir una bradicardia acompañada de hipotensión por respuesta refleja vagal mediada por los receptores (5-HT<sub>3</sub>).

Por este conjunto de acciones cardiovasculares se ha propuesto que la 5-HT puede actuar como mediador en la regulación del flujo sanguíneo en determinados territorios, en la hemostasia, en diversos fenómenos patológicos con componente vasospástico como el espasmo coronario de la angina variante, en el vasospasmo cerebral consecutivo a la hemorragia subaracnoidea o la enfermedad vascular periférica, en los cambios vasculares que acompañan a la migraña, fundamentalmente la vasodilatación de arterias craneales y en la hipertensión arterial. También tiene efectos en la fibra muscular lisa no vascular, produciendo fenómenos de contracción y relajación en la pared gastrointestinal, en la especie humana la serotonina produce agregación plaquetaria primaria, reversible, mediada por activación preferente de receptores 5-HT<sub>2A</sub> (Flórez y cols, 1997).

A nivel de SNC actúa como neuroregulador de diversas funciones. El sistema serotoninérgico, parece que está implicado en el control eferente de la sensibilidad dolorosa (5-HT<sub>1</sub>); regulación del sueño, la posición y el tono postural (5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>), actividad de los ganglios basales (5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>); regulación de funciones vegetativas como la presión arterial y la actividad respiratoria (5-HT<sub>1</sub>); regulación endocrina que comprende la secreción de ACTH, hormonas gonadotropas, hormona del crecimiento y prolactina (5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>); control del apetito (5-HT<sub>2</sub>) y control central de la emesis.

En la esfera psíquica está demostrada la participación de la 5-HT en el control de la ansiedad, especialmente mediante los receptores 5-HT<sub>1A</sub> situados en distintas áreas del sistema límbico y en menor medida los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, asimismo la implicación de la serotonina en la patogenia de la depresión es un hecho indiscutible.

En el sistema nervioso periférico puede originar sensación dolorosa en las terminaciones sensoriales y en las vegetativas provoca reflejos con hipotensión, vasodilatación, bradicardia y apnea. Estas acciones están mediadas por receptores 5-HT<sub>3</sub>.

En la siguiente página se muestra una tabla de los principales receptores serotoninérgicos y su localización. Se han identificado hasta siete tipos de receptores, aunque sólo para cuatro de ellos está bien caracterizado el perfil farmacológico y funcional. Se trata de los denominados 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub>. Además la existencia de diferentes perfiles farmacológicos de afinidad ha permitido identificar cinco subtipos de 5-HT<sub>1</sub> (de 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>1F</sub>) y tres de 5-HT<sub>2</sub>. (Flórez y cols, 1997; Rang y cols, 1999; Trends in pharmacological sciences, 2000)

Tabla: Los receptores serotoninérgicos (modificada de Trends in Pharmacological Sciences; Suppl 2000: 55-58).

Tipo	Nombre previo	Agonistas	Antagonistas	Localización
<b>5-HT<sub>1</sub></b>				
<b>5-HT<sub>1A</sub></b>	–	8-OH-DPAT	WAY100635	SNC (hipocampo, corteza y rafe) vasos
<b>5-HT<sub>1B</sub></b>	5-HT <sub>1D</sub>	sumatriptan L694247	GR55562 SB224289 SB236057	SNC (ganglios basales, sustancia negra y corteza),
<b>5-HT<sub>1D</sub></b>	5-HT <sub>1D</sub>	sumatriptan PNU109291	BRL15572	SNC (ganglios basales, sustancia negra y corteza)
<b>5-HT<sub>1E</sub></b>	–	–	–	SNC
<b>5-HT<sub>1F</sub></b>	5-HT <sub>1E</sub> / 5-HT <sub>6</sub>	LY334370	–	SNC
<b>5-HT<sub>2</sub></b>				
<b>5-HT<sub>2A</sub></b>	D/5-HT <sub>2</sub>	-metil-5-HT	ketanserina MDL100907	SNC (corteza y ganglios basales) Vasos, fibras musculares lisas, Plaquetas
<b>5-HT<sub>2B</sub></b>	5-HT <sub>2F</sub>	-metil-5-HT BW723C86	SB200646 SB204741	Fundus gástrico
<b>5-HT<sub>2C</sub></b>	5-HT <sub>1C</sub>	-metil-5-HT Ro600175	mesulergina SB242084	Plexos coroideos
<b>5-HT<sub>3</sub></b>	M	SR57227 m-clorofenil- biguanida	granisetron ondansetron tropisetron	SNC; Plexos nerviosos entericos. Terminaciones vegetativas y sensitivas
<b>5-HT<sub>4</sub></b>	–	BIMU8, RS67506 ML10302	GR113808 SB204070	SNC Aparato digestivo
<b>5-HT<sub>5</sub></b>		–	–	SNC
<b>5-HT<sub>6</sub></b>	–	–	Ro046790	SNC (estriado)
<b>5-HT<sub>7</sub></b>	5-HT <sub>x</sub> , 5-HT <sub>1-like</sub>	–	SB258719	SNC (hipotálamo)

### **1.3.3.3. Mecanismo de acción de la MDMA**

Los principales efectos de la MDMA en el sistema nervioso central están mediados por cambios en la neurotransmisión monoaminérgica. Estudios neuroquímicos realizados “in vitro” han demostrado que la MDMA induce principalmente la liberación de serotonina de los sinaptosomas cerebrales y también produce liberación de dopamina y noradrenalina. Esta liberación de serotonina parece estar relacionada con la interacción de la MDMA con el transportador de la serotonina de la membrana. La liberación inducida por la MDMA puede verse bloqueada por la fluoxetina o la imipramina que son inhibidores del transportador de la serotonina (Berger y cols, 1992).

Se supone que la MDMA, como ocurre con la anfetamina, induce una liberación de serotonina invirtiendo la dirección del transportador de membrana.

Como se ha comentado previamente, en condiciones fisiológicas, la serotonina liberada con la llegada de un potencial de acción puede ser recuperada y reciclada por las terminaciones serotoninérgicas. Para efectuar esta tarea, las terminaciones contienen dos sistemas de transporte de serotonina funcionando en serie. Uno capta la serotonina extracelular para hacerla entrar en la célula y el otro permite el paso de la serotonina dentro de las vesículas donde es almacenada en grandes cantidades. Se piensa que la MDMA puede ser transportada por estos dos sistemas al interior celular y vesicular, lo que altera intensamente el transporte normal de la serotonina. Así en lugar de entrar en la terminación y después en las vesículas sinápticas, la serotonina tiende a seguir el camino inverso y sale de los dos compartimentos celulares. Se cree que la MDMA provocaría una liberación de serotonina estimulando un intercambio serotonina - MDMA en la terminación serotoninérgica. La acción de la MDMA sobre la serotonina cerebral pasa por múltiples fases: la primera es una gran liberación de serotonina donde el máximo se sitúa una hora después de la inyección, después las reservas cerebrales de serotonina se agotan y la liberación disminuye, acabando por ser inferior a la normal después de 3 horas (Gough y cols, 91).

Pasadas veinticuatro horas de la inyección, los principales parámetros de la transmisión serotoninérgica vuelven a la normalidad, a excepción de la actividad de la triptófano hidroxilasa que aún está alterada hasta dos semanas tras una sola inyección de MDMA.

Se han propuesto tres posibles mecanismos que expliquen la acción inhibitoria de la MDMA sobre la citada enzima. El primero apuntaría a alguna forma de estrés oxidativo dentro de la neurona que oxidaría los grupos tiol dentro de la molécula de la triptófano hidroxilasa, esto sería compatible con el hecho de que la molécula de triptófano hidroxilasa sería un enzima extremadamente lábil. Otro mecanismo implicado sugeriría que la serotonina liberada por la MDMA activaría un sistema de contrarregulación que inhibiría la triptófano-hidroxilasa. Confirmando esta teoría estaría el hecho que los inhibidores de la recaptación de la serotonina como la fluoxetina no solamente bloquearían el vaciado a corto plazo de la serotonina sino que también atenuarían la inhibición de la triptófano hidroxilasa por la MDMA. También se ha visto que la ketanserina, un antagonista del receptor  $5HT_{2A/2C}$ , cuando se administraba tres horas después de la MDMA también atenuaba la inhibición de la triptófano hidroxilasa, por lo que la activación del receptor por la liberación de 5-HT también disminuiría la actividad de la triptófano-hidroxilasa (Sprague y cols, 98).

Asimismo la MDMA también aumenta los niveles extracelulares de serotonina, dopamina y noradrenalina inhibiendo su recaptación. Adicionalmente se ha observado que la MDMA inhibe la monoaminoxidasa tipo B (MAO B). Esta enzima, sería el isoenzima predominante en el terminal serotoninérgico (Leonardi ET y Azmitia EC, 1994). Debe recordarse que la MAO B tiene más afinidad por la dopamina y la MAO A tendría más afinidad por la serotonina.

En este proceso de metabolización se produciría peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ) lo que implicaría un estado de peroxidación lipídica y de estrés oxidativo que sería responsable de la disminución de la actividad de la triptófano hidroxilasa tras la toma de MDMA. La inhibición de la monoaminoxidasa B comportaría una disminución del metabolismo del neurotransmisor sobre el que actúa que es la dopamina.

Así la MDMA podría aumentar el nivel de monoaminas sinápticas por tres mecanismos diferentes: Aumentando la liberación, inhibiendo la recaptación (ambos relacionados con la acción de los transportadores) y por inhibición de la MAO B.

Asimismo la MDMA actúa como agonista de los receptores  $5-HT_2$ ,  $2$ , y  $M_1$

Esta observación y la evidencia que dosis múltiples de MDMA pueden ser neurotóxicas para los axones que contienen serotonina y que también quizás para los que contienen dopamina, sugieren que la MDMA puede producir cambios complejos y generalizados en la neurotransmisión del cerebro, que pueden variar dependiendo de la dosis y de la frecuencia de exposición.

### **1.3.3.3.1. Cambios neuroquímicos agudos debidos a la MDMA. Liberación de monoaminas y recaptación in vitro.**

Nichols y cols, (1982) fueron los primeros que demostraron que la aplicación de MDMA inducía la liberación de 5-HT de los sinaptosomas del cerebro de rata. Esta observación fue confirmada posteriormente por algunos laboratorios y se extendió a la liberación de dopamina.

Sin embargo la MDMA es un liberador más potente de 5-HT que de dopamina “in vitro”, la MDMA libera 5-HT de los cortes de tejido estriatal a concentraciones que son 10 veces más bajas de las que son necesarias para estimular la liberación de dopamina.

La MDMA parecería interaccionar con el transportador de serotonina para causar la liberación de serotonina de los sinaptosomas cerebrales en cultivo, este proceso seria bloqueado por la fluoxetina o la imipramina que son inhibidores de este transportador (Berger y cols, 1992).

Esta liberación de serotonina y dopamina seria  $Ca^{++}$  independiente, ya que no seria inhibida por el recambio de calcio de la solución de perfusión (White y cols, 1996).

Además de la liberación de serotonina y dopamina, se ha visto que la MDMA induciría la liberación de noradrenalina (NE) de los cortes de hipocampo. Presumiblemente la MDMA interaccionaría con el transportador de NE para liberar noradrenalina, ya que la liberación de NE estaría bloqueada por la desipramina, un inhibidor específico del transporte de NE.

La MDMA también causa una estimulación aguda de la síntesis de dopamina estriatal que es mediada por los receptores  $5HT_2$  (Schmidt y cols, 1991).

Estas observaciones sugieren que el mecanismo principal por el cual la MDMA podría afectar la excitabilidad neuronal en el cerebro sería aumentando los niveles extracelulares de serotonina y de catecolaminas e indirectamente activando los receptores de la serotonina, la dopamina y la noradrenalina.

#### **1.3.3.3.2. Cambios neuroquímicos agudos debidos a la MDMA. Niveles extracelulares de monoaminas in vivo**

Estudios *in vivo* en animales usando técnicas de microdiálisis y voltamétricas (implantación de electrodos) han demostrado aumentos de dopamina en el estriado y en las estructuras mesolímbicas dopaminérgicas como el núcleo accumbens y el área tegmental ventral.

La serotonina también aumentaría en estas estructuras tras la administración de MDMA, pero en menor medida que la dopamina. Por otro lado parecería que el aumento de serotonina sería en parte responsable del aumento de dopamina observado.

Estos cambios neuroquímicos serían de importancia capital en las propiedades de refuerzo de la MDMA, así como en la actividad locomotora observada después de la toma de la droga. Los efectos que la MDMA induciría en la serotonina extracelular en el núcleo dorsal del rafe modularía estos efectos.

La MDMA aumentaría la dopamina en parte por afectar el mecanismo transportador de dopamina que sería independiente de sus efectos en la liberación de 5-HT.

Sin embargo las inyecciones de antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> o la infusión de estos antagonistas directamente en el estriado atenuarían la liberación de dopamina (Nash 1990, Schmidt 1994, Yamamoto, 1995), indicando que el flujo producido por la MDMA estaría regulado parcialmente por los receptores 5-HT.

El núcleo accumbens del mesencéfalo es una región del cerebro que está particularmente implicada en las propiedades de recompensa de las drogas de abuso. Las drogas de abuso incluyendo los opioides, el alcohol, la anfetamina y la cocaína comparten la propiedad de aumentar la concentración extracelular de dopamina y de serotonina en este centro.

Sin embargo la liberación de dopamina está mediada, al menos parcialmente, por neuronas serotoninérgicas. Está bien establecido que la infusión de 5-HT o de agonistas 5-HT directamente en el núcleo accumbens o el estriado a través de la sonda de diálisis aumenta los niveles extracelulares de dopamina medidos en las muestras de dializado (Benloucif y cols, 1991). La liberación de serotonina por la MDMA puede aumentar la liberación de dopamina en el n. accumbens.

#### **1.3.3.3 Cambios neuroquímicos tras administraciones repetidas de MDMA**

Administraciones repetidas de MDMA en ratas, cobayas y monos producen descensos prolongados en los marcadores neuroquímicos e histológicos de la función de la serotonina en el mesencéfalo. La MDMA reduce los niveles tisulares en el mesencéfalo de 5-HT y 5-HIAA, y disminuye la actividad de la triptófano hidroxilasa, el enzima limitante de la síntesis para la 5-HT (Schmidt y cols, 1987).

Estos déficits pueden persistir desde semanas hasta más de un año, e incluso más, tras las dosis múltiples de MDMA. Todo ello dependiendo de la zona cerebral, de las especies estudiadas y la dosis de MDMA empleada (Fischer y cols, 1995).

Los sitios de recaptación para la serotonina en el córtex cerebral, el núcleo caudado, el hipocampo, el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio y algunos núcleos talámicos también se encuentran marcadamente reducidos cuando se miden por autoradiografías los sitios de unión de la paroxetina (marcador del transportador de membrana) en ratas después de inyecciones sistémicas de MDMA (Battaglia y cols, 1991).

En la mayoría de ratas, los niveles de 5-HT y 5 HIAA y los sitios de recaptación marcados con paroxetina mostraban una recuperación completa en 32 semanas (Scanzello y cols, 1993), pero descensos que persisten a los 18 meses en el neocórtex, hipocampo y el estriado de los monos y pueden ser permanentes (Ricaurte y McCann, 1992; Fischer y cols, 1995).

Algunos cuerpos neuronales en el núcleo dorsal del rafe aparecen dañados en los monos squirrel tras administraciones repetidas de MDMA, sin embargo estos cuerpos celulares se encuentran preservados en las ratas, quizás por un mecanismo axonal de regeneración y de reinervación más eficaz (Ricaurte y McCann, 1992).

En ambas especies, ratas y monos, el hipotálamo se encuentra anormalmente hiperinervado en las terminales serotoninérgicas durante 52-72 semanas tras inyecciones repetidas de MDMA (Fischer y cols, 1995).

Estudios inmunohistoquímicos indican que inyecciones repetidas de MDMA causarían una degeneración selectiva de los axones serotoninérgicos de diámetro fino con varicosidades pequeñas que emergen del núcleo dorsal del rafe y se proyectan al mesencéfalo. Las evidencias histológicas de esta destrucción terminal de los nervios serotoninérgicos incluirían la hinchazón extrema y la formación anormal de los fragmentos axonales serotoninérgicos terminales entre 1 y 3 días tras múltiples inyecciones de MDMA que se sigue de una reducción persistente en la densidad de fibras de fino diámetro que contienen serotonina. Reducción que dura varias semanas en las ratas y puede ser permanente en algunas regiones del cerebro de los monos (Fischer y cols, 1995).

Schmidt y cols, (1991) propusieron que en ausencia del receptor 5-HT<sub>2</sub> que estimularía la síntesis de dopamina, la neurona dopaminérgica no podría mantener el transportador en la liberación de dopamina, que es esencial en el desarrollo de la neurotoxicidad inducida por MDMA.

Igualmente estos agonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> administrados simultáneamente con la MDMA potenciarían la liberación de dopamina inducida por la MDMA y prolongarían el efecto tóxico de la MDMA en los niveles de serotonina medidos a los 7 días de la administración (Gudelsky y cols, 1994).

Además de la extrapolación de estos resultados a humanos cabría esperar una potenciación de la neurotoxicidad en los consumidores que se administrasen concomitantemente MDMA y alucinógenos (p.e: LSD) que es un agonista del receptor 5-HT<sub>2</sub>.

Además de las acciones neurotóxicas en los axones serotoninérgicos y dopaminérgicos en los ratones, las inyecciones repetidas de MDMA se ha visto que tendrían otros efectos: un descenso transitorio de los receptores 5-HT<sub>2</sub> postsinápticos a nivel del mesencéfalo en la rata (Scheffel y cols, 1992) y un descenso en la expresión de receptores R<sub>na</sub><sub>m</sub> de glucocorticoides y mineralocorticoides, y un aumento de la expresión de los receptores 5HT<sub>1c</sub> en el hipocampo. Se ha sugerido que estos receptores 5HT<sub>1c</sub> (actualmente llamados 5-HT<sub>2c</sub>) estarían implicados en los efectos de la serotonina en la expresión de los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides en el hipocampo y quizás en el humor (Yau y cols, 1994).

#### **1.3.3.3.4. Efectos agudos de la MDMA en la excitabilidad neuronal en las regiones del cerebro implicadas en las propiedades de refuerzo de las drogas de abuso**

La MDMA se uniría con la misma alta afinidad a los receptores 5HT<sub>2</sub>, los  $\alpha_2$ -adrenoreceptores y los receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, así como en los lugares de recaptación de la serotonina en homogeneizados de córtex frontal y de estriado (Battaglia y cols, 1988).

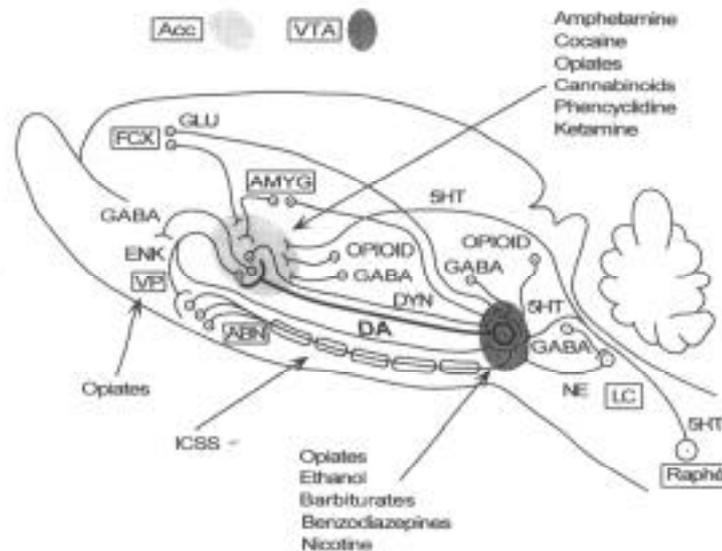
Ya que los receptores 5HT<sub>2</sub>, los  $\alpha_2$ -adrenoreceptores y los M<sub>1</sub> receptores muscarínicos están localizados tanto postsinápticamente como presinápticamente en numerosas regiones cerebrales, existe la posibilidad que la MDMA tenga acciones directas en las neuronas que contienen estos receptores.

Así se ha visto que la MDMA estimula débilmente (comparado con la serotonina) la acumulación de inositol monofosfato en los fibroblastos de cultivo que expresan el receptor 5HT<sub>2A</sub> clonado y estimulan más intensamente la acumulación en fibroblastos que expresan el receptor 5HT<sub>2C</sub> (Nash y cols, 1994).

En contraste con el sistema serotoninérgico, la MDMA tiene una afinidad relativamente baja para los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, sugiriendo que los efectos inducidos por la MDMA mediados por la dopamina son indirectos (Battaglia y cols, 1988).

Asimismo la mayoría de estudios electrofisiológicos hasta la fecha indican que la MDMA altera la excitabilidad del sistema nervioso central primeramente aumentando los niveles extracelulares de monoaminas que se liberan de los terminales presinápticos. Se ha demostrado que la MDMA afectaría la estimulación neuronal aumentando los niveles extracelulares de monoaminas en diversas regiones del cerebro que están implicadas en el humor y en los efectos de refuerzo de las drogas de abuso (ver apartados anteriores).

### 1.3.3.3.5. La vía de la dopamina mesocorticolímbica



**VTA:** Área tegmental ventral

**ACC:** Núcleo accumbens

**DA:** Subcomponente del sistema ascendente mesolímbico-dopaminérgico

**GLU:** Sistema neural glutaminérgico que se origina en el córtex frontal y tiene sinapsis en ambas el área tegmental ventral y el núcleo accumbens

**AMYG:** Amígdala

La vía mesocorticolímbica de la dopamina se ha implicado en el control del refuerzo inducido por drogas (Brust, 1999; Lowinson, 1997).

Las células que contienen dopamina en esta vía se originan en el área tegmental ventral del cerebro medio y se proyectan al núcleo accumbens, al tubérculo olfatorio, al córtex frontal, a la amígdala y al área septal (Oades y cols, 1987). Sin embargo algunas de las proyecciones dopaminérgicas hacia las regiones laterales del núcleo accumbens también nacen de la región medial de la sustancia negra.

Las proyecciones de la dopamina desde el área tegmental ventral (VTA) hacia el núcleo accumbens parecen ser esenciales en las propiedades de refuerzo de las drogas de abuso y en el sistema de recompensa en general.

La destrucción de los terminales dopaminérgicos en el núcleo accumbens o de los cuerpos celulares dopaminérgicos en el área tegmental ventral por la inyección de 6-hidroxidopamina atenúa marcadamente la autoadministración de cocaína y anfetamina en los animales de laboratorio (Gawin, 1991).

Como la cocaína, la anfetamina, los opiáceos y numerosas drogas de abuso como la MDMA aumentan los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens (White y cols, 1994) es muy probable que la proyección dopaminérgica hacia el núcleo accumbens sea esencial en las propiedades de refuerzo del MDMA como lo es para la cocaína y la anfetamina.

El papel que juegan las terminales serotoninérgicas en el núcleo accumbens y en los efectos de refuerzo de las drogas de abuso es menos claro que el de la dopamina. Sin embargo algunas drogas de abuso aumentan los niveles extracelulares de serotonina en el núcleo accumbens (White y cols, 1994).

Asimismo se ha visto que la aplicación de MDMA directamente en el núcleo accumbens se seguiría de una primera fase de aumento de serotonina extracelular seguida de un aumento de dopamina extracelular más tardío, ya que la serotonina por si misma también aumentaría la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Benloucif y cols 1991; Parsons y cols, 1993).

Además del aporte monoaminérgico del área tegmental ventral y del núcleo dorsal del rafe, el núcleo accumbens recibe un aporte de aminoácidos excitatorios (glutamato y aspartato) de las áreas del sistema límbico asociadas como el córtex prefrontal medial, el hipocampo, la amígdala y el núcleo talámico medial.

Se han estudiado los efectos farmacológicos de la MDMA en áreas cerebrales específicas que interaccionarían con el núcleo accumbens.

#### **1.3.3.3.6. Efectos de la MDMA a nivel del córtex prefrontal medial**

A nivel del córtex prefrontal medial que provee de estímulos al núcleo accumbens y hacia el área tegmental ventral y la sustancia negra adyacente en el cerebro medio, la inyección sistémica de MDMA inhibe la estimulación espontánea registrada extracelularmente de las células del córtex prefrontal medial en las ratas anestesiadas (Pan y Wang, 1991a; Pan y Wang, 1991b).

La inhibición inducida por la MDMA parece estar mediada al menos en parte por la serotonina ya que se revierte parcialmente por los antagonistas granisetron y metergolina. La inhibición inducida por la MDMA no parece estar mediada por la dopamina o otras catecolaminas ya que se atenúa con el pretratamiento de las ratas con el inhibidor de la síntesis de serotonina p-clorofenilalanina (PCPA) pero no con el tratamiento con  $\alpha$ -metil-p-tirosina (AMPT), que inhibe la tirosina hidroxilasa, el enzima limitante en la síntesis de dopamina.

Por otra parte la inyección sistémica del precursor de la serotonina 5-hidroxitriptófano, pero no del precursor de la dopamina L-dopa restablece el efecto inhibitorio de la MDMA en las ratas pretratadas con p-clorofenilalanina.

Estas observaciones de Pan y Wang (1991a, 1991b) sugieren que la estimulación desde el córtex prefrontal medial al núcleo accumbens puede verse reducida tras la administración sistémica de MDMA y que este efecto de la MDMA está mediado indirectamente por los aumentos que induce la MDMA en la serotonina extracelular.

Asimismo el estímulo excitatorio desde el córtex prefrontal medial hacia el área tegmental ventral (la fuente de los estímulos aferentes hacia el núcleo accumbens) se vería reducido tras la administración de MDMA.

### **1.3.3.3.7. Efectos de la MDMA a nivel del núcleo dorsal del rafe**

En el esquema de la vía de la dopamina mesocorticolímbica, podemos observar que este núcleo junto con el núcleo medial del rafe constituye el origen de las vías serotoninérgicas que van al núcleo accumbens.

El núcleo medial del rafe estimula las fibras serotoninérgicas con largas varicosidades esféricas, mientras que las fibras serotoninérgicas que salen de las células del núcleo dorsal del rafe son muy finas y tienen varicosidades pequeñas. Las finas fibras que se proyectan desde las células del núcleo dorsal del rafe son las más vulnerables al daño tras la administración repetida de MDMA, estos cambios no se producen en el núcleo medial del rafe.

La aplicación de MDMA inhibiría el estímulo de las células en un modo concentración dependiente presumiblemente liberando serotonina desde las terminaciones de tejido. Los estudios realizados indican que la aplicación de MDMA al medio de baño causa la liberación de serotonina en un período de tiempo que se corresponde con el descenso del estímulo en las células del rafe (Sprouse y cols, 1989).

El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina fluoxetina impide la liberación de serotonina inducida por la MDMA en los cortes de cerebro medio, también bloquea la inhibición del estímulo serotoninérgico en el núcleo del rafe en las preparaciones de tejido.

En contraste la desipramina, un inhibidor selectivo de la recaptación de NE no altera la inhibición de la estimulación inducida por MDMA. Por otra parte, el pretratamiento de los cortes con el precursor de la serotonina, L- triptófano disminuye la dosis de MDMA que se requiere para inhibir el estímulo neuronal y aumentar la cantidad de serotonina liberada desde los cortes por la MDMA (Sprouse y cols, 1990).

Esta serie de experimentos sugieren que la MDMA puede actuar directamente en el núcleo dorsal del rafe para liberar serotonina que a su vez, inhibe el estímulo de las células serotoninérgicas de este núcleo.

Sin embargo, la estimulación por la liberación de serotonina y dopamina puede anular alguno de los efectos inhibitorios inducidos por la MDMA en el número de estímulos de las células del núcleo dorsal del rafe.

Por otra parte los resultados de la diálisis *in vivo* indican que la administración local y sistémica de MDMA aumentarían los niveles extracelulares de serotonina y dopamina en el núcleo accumbens y el estriado adyacente (Gough y cols, 1991; White y cols, 1994) además de algún efecto que pudieran tener en el número de estímulos en las células serotoninérgicas.

#### **1.3.3.3.8. Efectos de la MDMA a nivel del área tegmental ventral**

La inyección sistémica de MDMA inhibe parcialmente la estimulación espontánea de las células dopaminérgicas en el área tegmental ventral y en la sustancia negra de las ratas anestesiadas (Kelland y cols, 1989; Matthews y cols, 1989) y esta inhibición se atenúa significativamente tras el vaciado de la serotonina o la dopamina (Kelland y cols, 1989).

Por otra parte la administración sistémica de MDMA a altas dosis induciría algunos efectos que son característicos de los agonistas dopaminérgicos: Aumentaría la actividad locomotora, disminuiría el recambio de dopamina e inhibiría el flujo neuronal dopaminérgico, La administración crónica de dosis de hasta 40 mg/kg/día no parecen ser tóxicas para los sistemas dopaminérgicos (Matthews y cols, 1989). Esto se correlacionaría con los estudios de Fleckenstein y cols, (2000) que han observado que la MDMA tras administraciones repetidas causaba la reducción más pequeña en la actividad del transportador de dopamina, en comparación con otros psicoestimulantes como la metanfetamina. Sería el psicoestimulante que causaría el menor déficit dopaminérgico a largo plazo a nivel estriatal.

Estudios con los antagonistas de los receptores  $D_2$  tipo sulpiride sugieren que la MDMA podría actuar localmente dentro del área tegmental ventral aumentando la concentración extracelular de dopamina (Yamamoto y cols, 1995). Por otra parte la MDMA aumentaría las concentraciones extracelulares de serotonina y disminuiría el flujo de ácido - aminobutírico (GABA) en la sustancia negra.

Este aumento en la dopamina estriatal estaría regulado en parte por los receptores  $5HT_{2A/2C}$  en el estriado y la sustancia negra y finalmente por un aporte gabérgico en la sustancia negra (Yamamoto y cols, 1995).

Sin embargo hay evidencias que la serotonina puede tener efectos estimuladores en las células dopaminérgicas. Un mecanismo por el cual la 5-HT aumentaría la excitabilidad de las células dopaminérgicas en el área tegmental ventral sería interactuando con los receptores  $5HT_{1B}$  para inhibir la liberación presináptica de GABA. A pesar de que la serotonina y la dopamina tienen efectos complejos en el área tegmental ventral, el efecto predominante de la MDMA en la estimulación espontánea de las células dopaminérgicas es inhibitorio.

La MDMA en el área tegmental ventral, como la cocaína, bloquearía la recaptación de serotonina y de dopamina y además estimularía la liberación de dopamina y serotonina de las terminales presinápticas (White y cols, 1996).

#### **1.3.3.3.9. Efectos de la MDMA en el núcleo accumbens**

Como se ha discutido previamente, las drogas con propiedades euforizantes aumentan la dopamina extracelular en el núcleo accumbens. También lo hacen los estimulantes del sistema nervioso central como la cocaína, la anfetamina y la MDMA (White y cols 1994) o algunos depresores del sistema nervioso central como los opioides y el alcohol.

Las neuronas del núcleo accumbens están reguladas por pulsos cíclicos de glutamato. Los efectos de la MDMA en la estimulación por glutamato se compararían a los efectos de la dopamina y la serotonina que se sabe que se liberan en el núcleo accumbens por la MDMA (White y cols, 1994). Ambas la serotonina y la dopamina han demostrado previamente que inhiben la estimulación provocada por el glutamato de la mayoría de células del núcleo accumbens (White y cols 1994).

El bloqueo de la liberación de serotonina inducido por MDMA por la aplicación del inhibidor de la recaptación de serotonina fluoxetina, prevendría la inhibición de la estimulación por glutamato de la MDMA, como lo haría la aplicación del antagonista del receptor  $5HT_{2A,2C}$  ketanserina y el antagonista del receptor selectivo  $5HT_{1A}$  WAY 100135. Ello demuestra que la MDMA inhibiría la estimulación neuronal en el núcleo accumbens al menos en parte aumentando los niveles extracelulares de serotonina. Asimismo la inhibición de la estimulación por glutamato en el núcleo accumbens también sería parcialmente dependiente del aumento que la MDMA induce en la dopamina extracelular. Se ha visto que el antagonista dopaminérgico selectivo del receptor  $D_1$  SCH 39166 pero no el antagonista del receptor  $D_2$  sulpiride, también atenuarían significativamente el efecto inhibitor de la MDMA en el núcleo accumbens (White y cols, 1994). Por otra parte la deplección de dopamina por el tratamiento combinado con la neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) y el inhibidor de la síntesis -metil-p-tirosina, atenuaría significativamente el efecto de la MDMA aplicada (White y cols, 1994).

Tomados en conjunto, la acción de la fluoxetina, de los antagonistas de los receptores  $5HT_{2A,2C}$  y  $5HT_{1A}$  y los antagonista del receptor  $D_1$ , y la deplección de dopamina atenuarían la inhibición inducida por la MDMA en el núcleo accumbens. Lo cual sugeriría que la MDMA alteraría la actividad neuronal en el núcleo por un lado induciendo la liberación de dopamina y en otro nivel induciendo la liberación de serotonina.

Casi cada subtipo de receptor de la serotonina conocido esta presente dentro del núcleo accumbens. Esto incluye a los receptores 5HT<sub>4</sub>, los 5HT<sub>6</sub>, los 5HT<sub>2A</sub> (antes llamado 5HT<sub>2</sub>), los 5HT<sub>2C</sub> (inicialmente llamado 5HT<sub>1C</sub>), los 5HT<sub>1B</sub>, los 5-HT<sub>3</sub> y los 5-HT<sub>1A</sub> (White y cols, 1996). Así la serotonina que es liberada por la MDMA tiene el potencial de presentar múltiples efectos directos e indirectos en la excitabilidad del núcleo accumbens.

Asimismo el mecanismo por el cual la MDMA induciría la liberación de dopamina y alteraría la excitabilidad neuronal en el núcleo accumbens seria tan complejo como el de la serotonina.

Estudios ultraestructurales revelan que las terminaciones en el núcleo accumbens que son positivas para la inmunoreactividad de la tirosin hidroxilasa (que indica presumiblemente que son terminales que contienen dopamina) establecerían contactos sinápticos con las dendritas y somas inmunoreactivos gabérgicos indicando que la dopamina tendría acciones directas postsinapticas en el accumbens.

La aplicación microiontoforética de dopamina inhibía la estimulación espontánea de la mayoría de neuronas del núcleo accumbens in vivo. La identidad del neurotransmisor que se ve afectado por la dopamina no esta establecida. Sin embargo la dopamina parece que no activaría la liberación de GABA, ya que el potencial eléctrico excitatorio postsináptico estaría deprimido por la dopamina en el mismo grado, aunque un antagonista del receptor del GABA estuviera presente, es muy probable que la MDMA reduzca la estimulación de las células del núcleo accumbens in vivo liberando dopamina y serotonina que actuarían al menos en los terminales presinápticos reduciendo la transmisión sináptica excitatoria.

Hay evidencias sugestivas que la MDMA sería selectivamente tóxica para las fibras serotoninérgicas de diámetro fino que predominan en la región del núcleo y que esta neurotoxicidad dependería al menos inicialmente del vaciado de los terminales serotoninérgicos. Las fibras de diámetro ancho con varicosidades en la corteza podrían soslayar los efectos tóxicos de la MDMA porque la serotonina no se liberaría tan fácilmente de estas fibras en comparación con las fibras del núcleo.

La inhibición de la estimulación por glutamato inducida por MDMA se sabe que es dependiente de la liberación de serotonina, ya que la fluoxetina bloquearía la liberación de serotonina y también bloquearía la inhibición inducida por MDMA.

#### **1.3.3.3.10. Efectos de la MDMA en el núcleo accumbens tras la exposición repetida**

Los niveles de serotonina están reducidos y las fibras inmunoreactivas serotoninérgicas están disminuidas durante meses o más tiempo después de la última administración en algunas regiones del cerebro como el estriado y el núcleo accumbens (Fischer y cols, 1995; Scanzello y cols, 1993).

Se ha descrito que el pretratamiento con dosis neurotóxicas de MDMA reduce selectivamente el efecto inhibitorio de la dopamina y la serotonina en las neuronas del núcleo accumbens durante más de una semana tras la última administración de MDMA.

El hallazgo que los efectos inhibitorios de la dopamina estén reducidos tras el tratamiento con dosis múltiples de MDMA es inverso al efecto de dosis múltiples de cocaína. Las dosis múltiples de cocaína, que aumentarían los niveles extracelulares de dopamina y serotonina en el núcleo accumbens, también aumentarían el efecto inhibitorio de la dopamina en la estimulación por glutamato en el núcleo accumbens, así la cocaína no sería neurotóxica para los axones serotoninérgicos.

Las inyecciones repetidas de cocaína se esperaría que produjesen episodios repetidos de aumento de los niveles extracelulares de dopamina y 5-HT mientras que las inyecciones repetidas de MDMA producirían un episodio inicial de aumento de 5-HT y dopamina, seguido de repetidos episodios de aumento de dopamina sólo.

Es interesante saber que los usuarios de MDMA no manifiesten *craving* durante la abstinencia a la droga (Steele y cols, 1994). Estos cambios a largo plazo reflejarían el hecho que la MDMA fuera neurotóxica para los axones serotoninérgicos del mesencéfalo y la cocaína no. Así pues el mecanismo por el que la MDMA produciría efectos eufóricos sería por el aumento de dopamina y serotonina en el núcleo accumbens, una propiedad que es común con otras drogas como la cocaína, el alcohol y los opiáceos.

Por otra parte la capacidad de la MDMA para alterar la neurotransmisión no se restringiría a las regiones cerebrales que están implicadas en el refuerzo de las drogas de abuso. Además la MDMA facilitaría la excitabilidad neuronal de las motoneuronas, efecto esperable en una sustancia que aumenta los niveles de serotonina, dopamina y noradrenalina. Es probable que la hipertonia muscular y el aumento de los reflejos tendinosos profundos que ocurren en algunos usuarios de MDMA, se deban al efecto directo del fármaco. Además está claro que el efecto neurotóxico en las ratas de laboratorio de la MDMA se acompaña de cambios en la neurotransmisión de serotonina y dopamina en el núcleo accumbens que duran al menos dos semanas tras la última exposición a la MDMA.

#### **1.3.3.3.11. Efectos farmacológicos de la MDMA en animales.**

En ratas la MDMA aumenta la actividad locomotora, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal. Estos efectos reflejarían al menos en parte la activación del sistema nervioso simpático. En perros y monos la administración de MDMA produciría una variedad de síntomas característicos de la estimulación simpaticomimética que incluyen midriasis, salivación, piloerección e hipertermia (Steele y cols, 1994).

Por otra parte cuando se administra la MDMA a las ratas se producen dos efectos principales: la hipertermia y la hiperactividad. Se ha observado que la administración de MDMA resultaría en un aumento de la temperatura rectal de aproximadamente 2°C. El otro efecto que aparece es una hiperactividad y el llamado síndrome comportamental serotoninérgico, que consiste en un aumento de la actividad locomotora, movimientos de cabeza, piloerección, abducción de las patas traseras, proptosis, ataxia y finalmente convulsiones y muerte (Green y cols, 1995).

Así diversos investigadores han visto que las inyecciones sistémicas de dosis únicas o múltiples de MDMA producirían un aumento de la actividad locomotora característica en las ratas de laboratorio, produciéndose un aumento de los movimientos periféricos evitando la zona central frente a los controles que reciben salino que no evitan esta zona central (Gold y cols, 1988; Matthews y cols, 1989; McNamara y cols, 1995). La hiperactividad también se puede inducir infundiendo MDMA directamente en el núcleo accumbens (Callaway y Geyer, 1992).

Esta hiperactividad tras la inyección sistémica de MDMA parece estar mediada por la liberación de serotonina inducida por la MDMA, ya que se atenúa con el tratamiento previo con el bloqueador de la recaptación fluoxetina que previene la liberación de 5-HT por la MDMA (Callaway y cols 1990; Hekmatpanah y Peroutka, 1990). Así este mecanismo de hiperactividad locomotora sería distinto del de la anfetamina que se debería a un aumento en la liberación de dopamina en la vía mesolímbica dopaminérgica.

El agonista del receptor 5HT<sub>1B</sub> RU 24969 al igual que la MDMA, produce hiperactividad locomotora en las ratas, mientras que los agonistas para el 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>2A,2C</sub> disminuyen la locomoción (Rempel y cols, 1993).

Estas observaciones sugieren que la MDMA estimula el comportamiento locomotor liberando 5-HT que posteriormente actúa en los receptores 5HT<sub>1B</sub> para producir hiperactividad locomotora.

En lo que respecta a estudios sobre el comportamiento, se ha sugerido que la MDMA poseería una actividad farmacológica que sería distinta de los estimulantes típicos y de los alucinógenos, lo que la incluiría en una nueva categoría de compuestos (Gold y cols, 1988). Estos autores en su estudio experimental en ratas vieron un descenso inicial en la locomoción (disminuía la tendencia que presentaban los animales a golpear los agujeros de la cámara o a levantarse sobre las patas traseras, acompañado de una tendencia en evitar el centro de la caja) seguido de una hiperactividad locomotora, este patrón locomotor se ha asociado con la fenciclidina y otros alucinógenos. Así pues parecería que el patrón de comportamiento que presentarían las ratas con el MDMA sería una combinación del presentado por los estimulantes tradicionales y los alucinógenos.

Estudios posteriores usando una cepa de ratones *knock-out* para el receptor 5-HT<sub>1B</sub> (carentes de este receptor), mostraron una respuesta muy pobre a la locomoción con la dosis de 10 mg/Kg de MDMA en comparación con el ratón normal que sí que presentaba un aumento de la locomoción, mientras que la reducción de la exploración producida por la MDMA ocurre independientemente de este receptor. Investigaciones previas han sugerido que el receptor 5-HT<sub>1A</sub> estaría implicado en el comportamiento explorador de las ratas (Searce y cols, 1999).

Sin embargo los mecanismos exactos por los cuales la MDMA produce sus efectos en el comportamiento no son bien conocidos, parece que están mediados por los aumentos que la MDMA induce en los niveles extracelulares de 5-HT, dopamina y noradrenalina en el sistema nervioso.

En cuanto a la hipertermia y la secreción de corticosterona inducida por MDMA pueden ser bloqueadas por el antagonista del receptor 5HT<sub>2</sub> ketanserina, que tendría una alta afinidad de unión para los receptores 5-HT<sub>2</sub>, en cambio ninguno de los antagonistas 5-HT<sub>2</sub> bloquearía la secreción de prolactina inducida por MDMA, que probablemente estaría mediada vía la estimulación del receptor 5-HT<sub>1</sub> (Nash y cols, 1988).

Otros intentos de disminuir la hipertermia producida por la MDMA farmacológicamente son los de Colado y cols, (1993) que encontraron que la administración de clometiazol revertía el efecto hipertérmico cuando se administraba 2 minutos tras la inyección de MDMA. Este mismo fenómeno ocurría tras la administración de haloperidol y la dizocilpina, un antagonista de los aminoácidos excitadores N-metil-D-aspartato (NMDA). Todos ellos atenuarían el aumento de temperatura. El pretratamiento con estos tres fármacos también reduciría los descensos en las concentraciones de 5-hidroxitriptamina y de su metabolito el ácido 5-hidroxiindolacético, así como prevendría la reducción de los lugares de unión de la paroxetina en el transportador presináptico serotoninérgico y de los lugares de alta afinidad de recaptación de la serotonina, con lo cual prevendrían la neurodegeneración de los terminales serotoninérgicos que sigue a la administración de MDMA (Hewit y cols, 1994).

### **1.3.3.3.11.1. Estudios de potencial de abuso y dependencia en animales**

El estudio del potencial de abuso se realiza mediante los denominados estudios de discriminación y autoadministración.

Los estudios de discriminación se basan en las propiedades interoceptivas de los fármacos. Se asume que la administración de un fármaco produce una serie de efectos que hacen que pueda ser reconocido después de un entrenamiento. Se enseña a los animales a emitir dos respuestas distintas cuando se administran dos fármacos diferentes (cocaína y vehículo). Después se exponen los animales al nuevo fármaco y se observa a cual de las dos respuestas generaliza. La respuesta emitida clasificará al nuevo fármaco por su similitud a uno de los patrones (Farré y cols, 1992).

Los estudios de autoadministración pretenden mostrar la capacidad reforzadora positiva de una sustancia. Los animales de experimentación se autoadministran una droga buscando el efecto placentero que les provoca, que actúa como elemento reforzador positivo. Los animales normalmente se someten a dos situaciones experimentales, en la primera tienen acceso libre al fármaco o a su vehículo (solución salina fisiológica). En la segunda se estudia la capacidad del nuevo fármaco para mantener o sustituir la conducta de autoadministración provocada con un fármaco patrón (p.e. la cocaína). En todos estos experimentos a cada uno de los animales y bajo las mismas condiciones experimentales, se les administra el nuevo fármaco, un patrón de conocido potencial de abuso y placebo. Los resultados se evalúan teniendo en cuenta la tasa de respuesta, el número de autoadministraciones (inyecciones en el caso de la vía intravenosa) y en ocasiones el trabajo (número de presiones sobre una palanca) que es capaz de realizar el animal para recibir una dosis de fármaco. Es importante señalar que no todos aquellos fármacos y drogas que son objeto de abuso en humanos son autoadministrados en animales de experimentación y también sucede a la inversa (Farré y cols, 1992).

En los estudios de discriminación realizados en ratones, palomas y monos se ha visto que la MDMA sustituiría a la anfetamina en la discriminación frente a solución salina fisiológica, pero no sería capaz de sustituir al DOM (4-metil-2,5-dimetoxianfetamina) frente a solución salina. De ello se desprende que la MDMA tendría una actividad estimulante pero carecería de actividad alucinógena. También se vio que la MDMA sería sustituida por completo por la fenfluramina, un potente liberador de serotonina.

En estudios de autoadministración los animales mostraban una propensión a autoadministrarse MDMA lo que coincidía con el uso recreacional de esta sustancia en humanos. Asimismo monos babuinos entrenados para autoadministrarse cocaína, se administraban preferentemente dosis bajas de MDMA frente a las dosis altas. En monos rhesus entrenados a administrarse cocaína, tres de cuatro animales se autoadministraron MDMA con una mayor frecuencia que salino y dos de cuatro se administraron MDMA con mayor frecuencia que cocaína.

### **1.3.3.3.12. Efectos farmacológicos de la MDMA en humanos**

Los efectos farmacológicos de la MDMA en humanos son el resultado de las alteraciones que produce en diferentes neurotransmisores a nivel del SNC.

La MDMA produce un incremento inmediato de las concentraciones sinápticas de serotonina (mayoritariamente), y de dopamina y noradrenalina, estimulando de forma indirecta los receptores postsinápticos. A las pocas horas se produce un rápido descenso de los niveles de serotonina y de su principal metabolito el ácido 5-hidroxiindolacético, llegando a un agotamiento de la serotonina cerebral al facilitar el vaciado de las vesículas e impedir la síntesis de serotonina.

A largo plazo la administración de esta sustancia produciría efectos más prolongados en la disminución de la serotonina y sus metabolitos que darían lugar a cambios más duraderos por la administración crónica de la sustancia. Entre ellos cabría destacar una disminución de la densidad de los terminales axónicos finos (signo de neurodegeneración) y una disminución de la densidad del transportador. Estos cambios aún no han sido demostrados de forma contundente en humanos.

A continuación vamos a describir los efectos farmacológicos siguiendo los diferentes sistemas implicados.

#### **1.3.3.3.12.1. Efectos farmacológicos en el SNC**

Los efectos farmacológicos sobre el sistema nervioso central son especialmente destacables ya que son los que inducen al consumo de la sustancia. Los consumidores destacan una sensación de euforia y de estimulación, un aumento de la capacidad de relacionarse con los demás y de expresar los sentimientos, una mayor autoconfianza y una necesidad de contacto con los demás. Estos efectos serían los descritos como “entactógenos” por algunos autores.

También aparece una mayor agudeza perceptiva con cambios en la percepción visual y auditiva, así los colores aparecen más brillantes, los objetos se perciben como más definidos. Esta percepción visual aumentada tras el consumo de MDMA estaría mediada por una activación directa de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> que también se habían implicado en los efectos visuales de los alucinógenos tipo indol (Liechti y cols, 2000b).

A nivel de la esfera sexual, los sujetos muestran un aumento de la sensualidad, del deseo y de la satisfacción sexual, otros efectos centrales son la disminución del sueño, menor concentración y atención. Los efectos adversos serán descritos más extensamente en el apartado correspondiente, entre ellos destacaríamos el cansancio y el bajo estado de ánimo que podrían definirse como efectos residuales.

Respecto a las alteraciones neurológicas, cabe destacar la tensión mandibular, el trismus, el bruxismo (rechinar de dientes), el vértigo, las convulsiones y las distonías. Otros efectos potencialmente mortales son la hemorragia cerebral, la hemorragia subaracnoidea, el infarto cerebral o la trombosis del seno venoso cerebral secundaria a la deshidratación que sufren estos consumidores en los ambientes hacinados donde habitualmente consumen esta sustancia (discotecas, clubes).

Está bien establecido que la serotonina, la noradrenalina y la dopamina tienen efectos estimulantes en las motoneuronas del sistema cerebral y de la médula espinal. Las terminaciones neuronales que contienen estas monoaminas se encuentran en el asta anterior de la médula espinal y en el núcleo motor craneal. Así la ingestión de MDMA por los humanos puede aumentar los reflejos tendinosos profundos y el tono muscular aumentando el nivel extracelular de estas tres aminas.

En lo que respecta al papel de la dopamina en los efectos de la MDMA, un estudio controlado doble ciego ha demostrado que el pretratamiento de los voluntarios con el antagonista D<sub>2</sub> haloperidol atenuaría la respuesta de humor positivo y de euforia que sigue a la administración de MDMA. Lo cual implicaría una mediación de la dopamina en los efectos euforizantes de la MDMA y en cambio no tendría implicaciones en los efectos fisiológicos, en los que jugaría un papel más importante la serotonina o la noradrenalina (Liechti y Vollenweider, 2000b).

#### **1.3.3.3.12.2. Efectos farmacológicos psiquiátricos**

Los efectos farmacológicos a nivel psiquiátrico serían resultado de la pérdida del papel neuromodulador de la serotonina en áreas específicas como el humor, el control del apetito o el sueño.

A nivel de efectos psiquiátricos de carácter leve estarían el cansancio y un bajo estado de ánimo que dura 24-36 horas y que se toleran normalmente bien por los consumidores de esta sustancia.

Es importante remarcar que esta sintomatología psiquiátrica a veces aparecería tras el consumo crónico pero otras veces en individuos predispuestos podría aparecer ante un único consumo esporádico.

Algunos autores han comparado un grupo de consumidores de éxtasis con un grupo control tras una salida de fin de semana. El grupo que había consumido éxtasis se mostraba más deprimido, menos sociable, presentaba una peor memoria de evocación y tenía dificultades para centrar la atención o para tareas específicas de memoria a la semana siguiente del último consumo (Curran y Travill, 1997, Parrott y Lasky, 1998).

Otras manifestaciones pueden durar más tiempo o aparecer inicialmente como ansiedad, insomnio, fatiga mental, dificultad de concentración y desorientación.

En lo que respecta a la disminución del sueño distintos autores han podido constatar en estudios controlados estas alteraciones en la arquitectura normal del sueño. Así Allen y cols, (1992), encontraron un descenso en la fase no REM a expensas de un decremento de 37 minutos de la fase 2 del sueño. En este mismo período Gouzoulis y cols, (1992) valoraron la arquitectura del sueño tras la administración de 140 mg de 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDE), se objetivo un tiempo total de sueño menor y el índice de eficiencia del sueño también estaba descendido frente a placebo, asimismo durante el efecto de esta sustancia desaparecía el sueño REM.

Finalmente existen evidencias de casos de reacciones psiquiátricas graves, entre las que cabe destacar trastornos de ansiedad que pueden llegar a la intensidad de crisis de pánico, trastorno perceptivo persistente (*flashbacks*), psicosis crónica, psicosis paranoides agudas recurrentes, trastornos cognitivos y depresión con comportamiento suicida.

Los casos publicados en la literatura de reacciones psiquiátricas graves se exponen más extensamente en el apartado de psicopatología (1.1.3.4.10), en este apartado también se recogen siete casos de consumidores de éxtasis que presentaban un curioso trastorno alimentario, en forma de ingesta compulsiva de chocolate (Schifano y Magni, 1994).

Asimismo en el apartado de neurotoxicidad (1.1.3.4) se exponen los estudios de neurotoxicidad en humanos, estos estudios han consistido principalmente en métodos indirectos como la valoración de la concentración de serotonina y de su metabolito el ácido 5-hidroxiindolacético en líquido cefalorraquídeo o por técnicas de imagen. Así se ha valorado mediante tomografía de emisión de positrones (PET), la unión de un marcador al transportador de serotonina, o la reducción en la captación cerebral de glucosa o el flujo cerebral regional tras el consumo de MDMA que presenta una reducción temporal que se recupera a los 2 meses. Otros autores han utilizado la tomografía de emisión de fotones (SPECT) para valorar la unión de un marcador al transportador de la serotonina o para valorar el flujo cerebral tras el consumo mediante esta técnica y la ayuda de la resonancia nuclear magnética (RMN).

En este mismo apartado de neurotoxicidad también se revisan los estudios que valoran la capacidad cognitiva y las alteraciones de la memoria en este grupo de consumidores, así como los estudios de agresividad que se han llevado a cabo en este colectivo.

#### **1.3.3.3.12.3. Efectos farmacológicos por estimulación del sistema nervioso autónomo**

Estos efectos son los producidos típicamente por la estimulación simpática, entre los que destacaríamos el aumento de la frecuencia cardíaca, y de la presión arterial, la midriasis, visión borrosa, aumento de la temperatura corporal, sudoración, boca seca y temblor muscular.

El aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial estarían mediados por la liberación de monoaminas inducida por la MDMA, en ambos el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico y quizás también por los efectos directos de la MDMA en los receptores  $\alpha_2$ -drenérgicos (Green y cols, 1995).

#### **1.3.3.3.12.4. Efectos farmacológicos cardiovasculares**

Además de los anteriormente citados aumentos de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, se han descrito la presentación de palpitaciones, arritmias (auriculares y ventriculares), asistolia, colapso cardiovascular y alargamiento del intervalo QT (Drake y cols, 1996), este parámetro volvió a la normalidad al cesar el consumo, pero podría precipitar la presentación de una arritmia ventricular.

Recientemente Lester y cols, (2000) han comparado los efectos de la MDMA en administración oral a dosis de 0.5 a 1.5 mg/kg con medidas ecocardiograficas posteriores a la administración con los efectos de un  $\beta$ -agonista, la dobutamina a dosis de 20 a 40  $\mu$ g/kg/minuto. Estos autores encontraron que la MDMA aumentaba la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el consumo miocardico de oxigeno en una proporción similar a la dobutamina pero carecía de efectos inotropicos.

Asimismo encontraron aumentos en el gasto cardiaco que se equiparaban a los de la dosis baja de dobutamina. Todo ello podría acarrear un mayor riesgo de complicaciones en los usuarios al aumentar el consumo miocárdico de oxígeno sin aumentar la contractilidad.

#### **1.3.3.3.12.5. Efectos farmacológicos neuroendocrinos**

Diversos estudios han utilizado técnicas farmacológicas para valorar la integridad del eje adreno-hipotálamo hipofisario en el que la serotonina jugaría un papel crucial, estando implicado en la regulación normal de la prolactina, el cortisol y la hormona del crecimiento.

La MDMA a dosis única produce un incremento de las concentraciones sanguíneas de ACTH, cortisol y prolactina. Grob y cols, (1996) encontraron que la dosis umbral que estimulaba la secreción de ACTH y prolactina en 6 voluntarios se situaba entre 0.5 y 0.75 mg/kg y con las dos dosis más altas de MDMA se estimulaban ambas la ACTH y la prolactina. Otros autores (Mas y cols, 1999) valoraron los cambios neuroendocrinos en un ensayo doble ciego cruzado y controlado, en que los voluntarios recibieron dosis de 75 mg de MDMA, 125 mg de MDMA, 40 mg de anfetamina o placebo. Las concentraciones de cortisol aumentaban significativamente frente a placebo con las dos dosis de MDMA y con la dosis alta de MDMA también se diferenciaba marcadamente del efecto de la anfetamina a dosis de 40 mg, que era sensiblemente menor. Las concentraciones plasmáticas de prolactina también fueron significativamente más altas tras la dosis de MDMA de 125 mg que tras la dosis de MDMA de 75 mg, de anfetamina 40 mg y placebo. Las concentraciones de hormona del crecimiento no se vieron influenciadas por ninguna condición de tratamiento. Otros autores Pacifici y cols, (1999) valoraron la respuesta inmune y la respuesta al cortisol en un estudio piloto con 4 consumidores de MDMA que fueron asignados a tratamiento con MDMA 75 mg (n=2), MDMA 100 mg (n=2) alcohol (0.8 mg/kg) MDMA y alcohol, y placebo. En cuanto a los cambios en el cortisol, la MDMA produjo un aumento en la concentración de cortisol a las dos horas de la administración y se vio que cuando la MDMA se administraba con alcohol, la respuesta al cortisol estaba sensiblemente disminuida.

Resultados similares se ha observado con otra droga de síntesis la 3,4-metilenedioxietilamfetamina (MDE o MDEA). Gouzoulis y cols, (1993) valoraron los cambios neuroendocrinos en un grupo de 8 voluntarios tras la administración de 140 mg de MDE o placebo, encontraron que tras la administración de MDE se producía una respuesta duradera de aumento de cortisol y prolactina y no se producía una respuesta en la secreción de hormona del crecimiento.

Los estudios realizados en sujetos consumidores o exconsumidores permiten evaluar de forma indirecta la integridad del sistema serotoninérgico mediante el estudio de la respuesta hormonal. La infusión intravenosa de L-triptófano ofrecería una valoración dinámica de la función serotoninérgica. Entre los estudios realizados cabe destacar los de Price y cols, (1989) y McCann y cols, (1994) que utilizaron el L-triptófano que actuaría aumentando la concentración de prolactina en plasma, aumentando la síntesis y liberación de 5-hidroxitriptamina desde las neuronas serotoninérgicas hipotalámicas.

El primero encontró una respuesta neuroendocrina alterada en que el efecto máximo de la prolactina fue un 46% más bajo y el área bajo la curva de prolactina fue un 60% menor en los usuarios de MDMA respecto a los controles normales.

Posteriormente otros autores (Gerra y cols, 1998) utilizaron la fenfluramina, un derivado anfetamínico que actuaría liberando serotonina. Se evidenció que los usuarios de MDMA tenían una respuesta reducida de liberación de cortisol y prolactina respecto a los controles. La falta de respuesta al agonista serotoninérgico de este estudio sugiere una sensibilidad reducida del receptor 5-HT<sub>2C</sub> causada por una hipersecreción de 5-hidroxitriptamina de larga duración.

Recientemente McCann y cols, (2000) han utilizado la meta-clorofenilpiperazina (m-CPP) que induce aumentos claros en el cortisol y la prolactina plasmáticos, por su acción en el receptor postsináptico 5-HT<sub>2C</sub>. A su vez este fármaco también liberaría serotonina. Se observó que tras la inyección endovenosa de m-CPP los usuarios de MDMA tenían una respuesta atenuada a la prolactina y al cortisol comparado con los controles.

Otro efecto neuroendocrino que se ha observado en diversos casos de intoxicación, es la presentación de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Estos episodios han cursado con edema cerebral e hiponatremia dilucional Maxwell y cols, (1993) y Matthai y cols, (1996), respondiendo satisfactoriamente a la restricción de líquidos y a la infusión intravenosa de cloruro sódico.

En lo que respecta a la MDMA el mecanismo por el que actuaría estimulando la secreción de hormona antidiurética no se conoce con exactitud, pero en estudios en animales se ha visto que la MDMA estimularía la liberación de serotonina por las neuronas serotoninérgicas y la secreción de hormona antidiurética estaría regulada por estas vías serotoninérgicas.

En lo que respecta a esta hormona, el grupo de Henry y cols, (1998a) administraron 40 mg de MDMA a un grupo de 8 voluntarios y valoraron la respuesta de la hormona antidiurética, del cortisol y del sodio a la administración de MDMA, encontraron un claro aumento en la concentración de hormona antidiurética a las dos horas de la administración de esta sustancia, asimismo siete de los ocho voluntarios mostraron descensos de 1-3 mmol/L en la concentración de sodio, y en lo que respecta al cortisol se produjeron aumentos pero que no fueron estadísticamente significativos.

#### **1.3.3.3.12.6. Efectos farmacológicos inmunológicos**

Dentro de este campo cabe destacar el estudio de Pacifici y cols, (1999), que midieron la respuesta inmune mediada por células tras la administración de MDMA sola o en combinación con alcohol, en un estudio aleatorio, doble ciego, doblemente enmascarado que se llevó a cabo en 4 voluntarios consumidores de MDMA que recibieron dosis únicas de 75 mg de MDMA (n=2), 100 mg de MDMA (n=2), alcohol (0.8mg/kg), MDMA y alcohol, o placebo.

El tratamiento agudo con MDMA produjo una disfunción tiempo dependiente asociada con las concentraciones plasmáticas de MDMA. Así aunque el recuento de leucocitos total permaneció inalterado, se produjo un descenso en el cociente  $CD_4/CD_8$ , así como en el porcentaje de linfocitos T maduros ( $CD_3$ ), probablemente debido a un descenso de ambos el porcentaje y el número de células T helper ( $CD_4$ ). El descenso en el número de células  $CD_4$  y en la respuesta funcional de los linfocitos a la estimulación mitógena fue dosis dependiente. Paradójicamente hubo un aumento importante de las células NK (natural killer).

La correlación entre la farmacocinética de la MDMA y el perfil de la disfunción inmune inducida por la MDMA sugiere que la alteración del sistema inmune estaría mediada por el sistema nervioso central. La combinación de MDMA y alcohol produjo el efecto supresivo más importante en el número de células T ( $CD_4$ ) y la fitohemoaglutinina estimulo la linfoproliferación. La función inmune se recuperó parcialmente en 24 horas. Estos resultados muestran que el uso de la MDMA sola o en combinación con alcohol, altera la función inmunológica. Resultados similares se ha descrito en ratas tras dosis únicas de MDMA (Connor y cols, 1999)

Los mismos autores han descrito resultados similares en un grupo de 6 voluntarios bajo los efectos de la MDMA a dosis de 100 mg, etanol 0.8 g/kg, la combinación de ambos o placebo. En este estudio se observó un descenso en el cociente  $CD_4/CD_8$ , debido a una disminución en el porcentaje y en el número absoluto de células  $CD_4$  y un aumento simultáneo en las células natural killer (NK). El consumo de alcohol produjo un descenso en las células T helper y en los linfocitos B. La combinación de MDMA y alcohol produjo el mayor efecto supresivo en las células  $CD_4$  y en el aumento de las células (NK). Es de destacar que en el caso de la combinación, se verían afectadas la inmunidad celular y humoral al mismo tiempo, lo que supondría un mayor riesgo de presentar patología infecciosa sí los consumos se repitieran. Asimismo se analizaron las distintas poblaciones de citokinas a fin de detectar cambios precoces de inmunotoxicidad, observándose un aumento en la producción de las interleucinas 4 y 10 en detrimento de la interleucina 2 y el interferón que mostraban un descenso en su producción, produciéndose un desequilibrio a favor de la respuesta antiinflamatoria. Son necesarios estudios a más largo plazo para ver los problemas sanitarios que podrían comportar estos hallazgos (Pacifci y cols, 2001)

#### **1.3.3.4. Farmacocinética**

La MDMA es una base débil con un pKa de 9.9. Es liposoluble, atraviesa fácilmente las membranas biológicas y pasa la barrera hematoencefálica.

La farmacocinética de la MDMA se ha estudiado fundamentalmente en animales de experimentación, especialmente en ratas, tras su administración por vía oral y parenteral. En esta memoria sólo se mencionarán los estudios en humanos de esta sustancia, excepto en el apartado de metabolismo.

Los estudios farmacocinéticos de la MDMA en humanos son escasos y la mayoría de ocasiones parten de tamaños muestrales pequeños. Asimismo hay estudios toxicológicos que informan de concentraciones plasmáticas en pacientes intoxicados pero en los que se desconoce la dosis ingerida por lo que no permiten estimar con certeza los parámetros farmacocinéticos.

A continuación se describirán los distintos procesos de la farmacocinética de la MDMA con los resultados de los estudios experimentales existentes relacionados con los distintos apartados

##### **1.3.3.4.1. Absorción**

De los estudios que presentan datos en plasma y orina cabe destacar el de Verebey y cols, (1988) que fue el primero publicado. Los autores estudiaron el metabolismo y la distribución en un único paciente. Administraron una dosis oral de 50 mg de MDMA a un varón de 74 kilos de peso y recogieron muestras de plasma hasta las 24 horas tras la administración y muestras de orina hasta las 72 horas. Las muestras se analizaron por cromatografía de gases y espectrometría de masas. La Cmax para la MDMA fue de 105.6 ng/ml y para la MDA fue 28.4 ng/ml y se alcanzó a las 2 horas y a las 4 horas de la administración respectivamente. Las concentraciones disminuyeron siguiendo un modelo monoexponencial hasta 5.1 ng/ml a las 24 horas.

Posteriormente Helmlin y cols, (1996) determinaron las concentraciones de MDMA y MDA en plasma a lo largo de 9 horas, y en orina a lo largo de 22 horas en dos pacientes. Tras la administración de una dosis única oral de 1.5 mg/kg de peso, se alcanzaron unas Cmax de promedio de 331 ng/ml para la MDMA a las dos horas.

Posteriormente Henry y cols, (1998a) administraron por vía oral 40 mg de MDMA a 8 voluntarios a los que se determinaron las concentraciones de MDMA, vasopresina y sodio. La concentración máxima de MDMA se situaba entre 40-50 µg/l y se producía a las 4 horas de la administración.

La primera descripción completa de la farmacocinética de la MDMA fue publicada por Mas y cols, (1999) en un grupo de 8 voluntarios a los que administraron dos dosis orales de MDMA de 75 mg y 125 mg. Todos los sujetos resultaron ser metabolizadores rápidos (CYP2D6). En este estudio, con la dosis de 75 mg se alcanzó una Cmax de 130 ng/ml de media, mientras que con la dosis de 125 mg se alcanzó una Cmax de 236 ng/ml de media. El aumento de las concentraciones no resultó lineal. Así mientras que el aumento de la dosis (de 75 mg a 125 mg) siguió un factor de 1.66, no se correlacionó con el aumento en el AUC<sub>total</sub> y Cmax que resultó en un factor de 2 y 1.8 respectivamente. Esto sugiere la posible presencia de una farmacocinética no lineal. La tmax para la MDMA se observó a las 2 horas postadministración para las dos dosis ensayadas. En este estudio se observó una cierta relación entre las concentraciones plasmáticas de la MDMA y sus efectos farmacológicos, que aumentaban y disminuían con el mismo perfil. Así las concentraciones máximas y los efectos máximos se obtenían entre las 1 y las 2 horas y retornaban a los valores basales a las 4-6 horas tras la administración de la droga.

Este mismo grupo (de la Torre y cols, 2000a), publicaron otro trabajo sobre la posible farmacocinética no lineal de la MDMA. Ampliaron la muestra con 6 sujetos procedentes de un estudio piloto, que recibieron por vía oral una dosis de MDMA de 50 mg (n=2), MDMA de 100 mg (n=2) y MDMA de 150 mg (n=2), e incluyeron parte de los resultados del estudio de Mas y cols, (1999). En total valoraron la cinética de 14 sujetos.

Todos los sujetos se fenotiparon frente a la actividad del CYP2D6 y se clasificaron como metabolizadores rápidos. Se recogieron muestras de sangre y de orina. Estos autores encontraron que al incrementar las dosis de MDMA administradas, los voluntarios mostraban aumentos en las concentraciones plasmáticas de MDMA que no eran proporcionales a la dosis, lo cual era indicativo de una no linealidad. En el plasma y la orina, con el amplio rango de dosis testadas, las concentraciones de la 4-hidroxi-3-metoximetamfetamina (HMMA), uno de los metabolitos de la MDMA, fue casi constante independientemente de la dosis. Mientras que las concentraciones de MDMA aumentaban de forma desproporcionada como antes se ha comentado. Ello parecería apuntar a una saturación o a una inhibición del metabolismo de la MDMA (a nivel de la desmetilación). Este aspecto se amplía en el apartado de metabolismo (1.3.3.4.3).

### **1.3.3.4.2. Distribución**

Los resultados de los estudios de Verebey y cols,(1988) y de Helmlin y cols,(1996) sugieren una distribución monocompartamental. Otros autores (Fallon y cols, 1999) estudiaron la disposición enantiómerica del MDMA en un grupo de 8 voluntarios y observaron que el S-MDMA tenía una distribución más extensa comparado con el R-enantiómero. Así el volumen aparente de distribución de la S-MDMA fue de 595 litros y el de R-MDMA de 383 litros. Como se ha comentado la MDMA atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria.

### **1.3.3.4.3. Metabolismo**

Numerosos estudios en ratas y ratones han mostrado que la MDMA se metaboliza por N-desmetilación, O-desalkilación, desaminación, O-metilación y O-conjugación hasta glucurónidos o sulfatos. Uno de los metabolitos más importantes, obtenido por N-desmetilación de la MDMA, es la MDA (metilendioxfanfetamina), que es activo farmacológicamente y que también resulta neurotóxico.

Los metabolitos mayoritarios detectados en la rata son el 3-hidroxi-4-metoximetanfetamina, el 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA), el 3,4-dihidroximetanfetamina (HHMA), el 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA), el 3,4-metilenedioxianfetamina (MDA), el 4-hidroxi-3-metoxifenilacetona, el 3,4-metilenedioxifenilacetona y el 3-4-dihidroxifenilacetona. Todos excepto el 3,4-dihidroximetanfetamina (HHMA) están presentes en la orina. La MDMA se metaboliza en el hígado de rata a 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA), 3,4-dihidroximetanfetamina, a MDA (3,4-metilenedioxianfetamina) y a metilenedioxifenilacetona. Asimismo el cerebro de rata metaboliza la MDMA a 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA), a 3,4-dihidroximetanfetamina (HHMA), a 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA) y a MDA (Lim y cols, 88). Cabe destacar que la 6-hidroxi-MDMA y la 6-hidroxi-MDA son los únicos metabolitos hidroxilados que se detectan en el cerebro y el plasma de la rata y no se detectan metabolitos hidroxilados en la orina (Lim y cols, 1991).

La isoenzima responsable de desmetilar la MDMA a HHMA (3,4-dihidroximetanfetamina) es la CYP2D6 (Tucker y cols, 1994). Esta misma es el responsable de transformar la MDA a HHA. Esta enzima que está presente en el hígado y el cerebro de muchas especies animales es un isoenzima genéticamente polimorfa de la familia del citocromo P450. Sobre un 5-10% de la raza caucásica carecería de esta enzima como consecuencia de mutaciones genéticas autosómicas recesivas. Estos individuos metabolizarían más lentamente la MDMA, lo que podría condicionar una mayor toxicidad al existir la posibilidad de acumulación del compuesto de origen. Este déficit genético en el metabolismo de la MDMA ayudaría a explicar según algunos autores, el hecho de que algunos consumidores de MDMA serían especialmente sensibles a sus efectos. Por otra parte también podrían darse interacciones con el consumo concomitante de otros fármacos que utilicen esta misma vía metabólica.

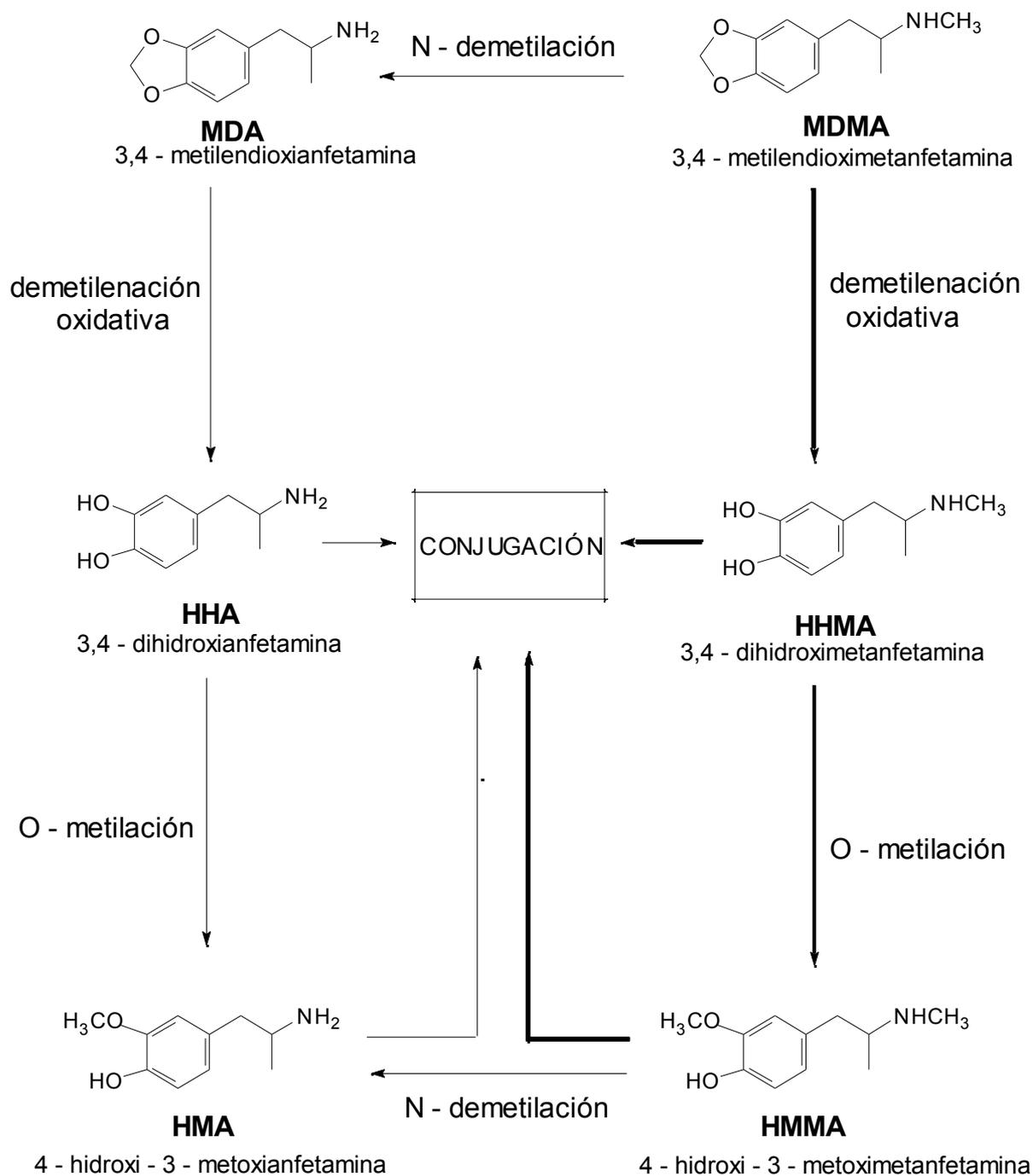
El paso metabólico de HHMA a HMMA y de HHA a HMA lo realiza la Catecol-O-metiltransferasa (COMT).

En humanos, entre los metabolitos aislados a partir de la MDMA cabe considerar la MDA. Este metabolito en el estudio de Verebey y cols, (1988) alcanzó unos valores de Cmax de 28.4 ng/ml a las 4 horas de la administración de una dosis oral de 50 mg. Posteriormente Helmlin y cols, (1996) encontraron, tras administrar 1.5 mg/kg de peso de MDMA, unas concentraciones de MDA de 15,3 ng/ml a las 6.3 horas en un paciente y de 10 ng/ml a las 2.5 horas en otro. En el estudio de Mas y cols,(1999) y de la Torre y cols, (2000a), la MDA parece ser un metabolito menor, representando de un 8 a un 9 % de las concentraciones de MDMA (comparaciones de AUC). Este hecho se correlaciona con el hecho de que la recuperación urinaria es de un 1% de la dosis administrada. Asimismo la Cmax de la MDA tras la dosis de 75 mg a un grupo de 8 voluntarios fue de 7.8 ng/ml y se alcanzó a las 5 horas, con la dosis de 125 mg de MDMA en este mismo grupo de voluntarios, la Cmax para la MDA fue de 13.7 ng/ml y se alcanzó a las 7.1 horas.

**Tabla: Descripción de los estudios farmacocinéticos reseñados con sus respectivos parámetros**

<b>Estudios</b>	<b>Número sujetos</b>	<b>Dosis MDMA</b>	<b>Cmax (ng/ml)</b>	<b>tmax (h)</b>	<b>T_ (h)</b>
<b>Verebey (1988)</b>	1	50 mg	105.6 28.4 (MDA)	2 h 4 h	7.6 h
<b>Helmlin (1996)</b>	2	1.5 mg/kg	331 10-15 (MDA)	2 2-6.3 h	
<b>Henry (1998)</b>	8	40mg	40-50		
<b>Mas (1999) De la Torre (2000a)</b>	8	75 mg	130 7.8 (MDA)	2 h 5 h	7.7 h 16.1 h
<b>Mas (1999) De la Torre (2000a)</b>	8	125 mg	236 13.7 (MDA)	2 h 7.1 h	8.6 h 27.7 h

**Figura: Metabolismo de la MDMA (En trazo grueso aparecen las vías metabólicas principales)**



#### 1.3.3.4.4. Eliminación

En el estudio de Verebey y cols, (1988) la semivida de eliminación se situó en las 7.6 horas y se excretó en orina de 24 horas un total de 32.52 mg de MDMA en forma inalterada y 3.5 mg de MDA (la dosis de MDMA administrada fue de 40 mg).

Otros autores Helmlin y cols, (1996) encontraron una concentración urinaria de MDMA de 28.1 µg/ml a las 5 horas en un sujeto y de 18.12 µg/ml a las 22 horas en el otro sujeto. Se registraron concentraciones de hasta 24.58 µg/ml de HMMA (3,4-dihidroximetanfetamina) en un sujeto y de 35.08 µg/ml en otro sujeto, entre las 5 horas y las 16 horas, respectivamente. Las concentraciones de la MDA en orina oscilaron de 0.11 a 2.30 µg/ml para un sujeto y de 0 a 1.58 µg/ml para el otro sujeto, alcanzando los máximos niveles a las 5 y a las 22 horas, respectivamente. En el caso de la HMA se recogieron concentraciones máximas de 1.20 µg/ml para un sujeto a las 5.5 horas y de 2.05 µg/ml para el otro sujeto a las 21.5 horas.

Posteriormente Lanz y cols, (1997) analizaron la orina de dos pacientes que recibieron 1.5 mg/kg de peso de MDMA racémica por vía oral, y recogieron la orina durante un período de 72 horas. El primer paciente excretó un 52.44% de MDMA como fármaco inalterado, un 9.19% de HMMA, el principal metabolito detectado y un 4.25% de MDA. El segundo paciente excretó un 37.98% de MDMA como fármaco inalterado, un 12.8% de HMMA y un 1.53% de MDA. Podemos apreciar que en ambos casos el metabolito excretado en mayor cantidad fue la HMMA. Asimismo se vio que el metabolismo de la MDMA era enantioselectivo, con una mayor cantidad de (R)-MDMA excretada que de (S)-MDMA.

Otros autores Fallon y cols, (1999) valoraron la disposición enantiómerica de la MDMA y sus metabolitos en un grupo de 8 voluntarios a los que administraron 40 mg de MDMA en su forma racémica.

Estos autores encontraron que las concentraciones plasmáticas de *R*-MDMA excedían las del enantiómero-*S* y la razón de las concentraciones de AUC (*R*:*S*) era de 2.4. Asimismo el tiempo de semivida plasmática para el *R*-MDMA era de 5.8 horas, significativamente más largo que el del *S*-MDMA que era de 3.6 horas. La recuperación urinaria se producía dentro de las 24 horas tras la administración de la droga, siendo la recuperación del *R*-MDMA de un 21% y la del *S*-MDMA de un 9.3%. Por lo que respecta a los metabolitos se recuperaba un 1.4% de *S*-MDA y un 1% de *R*-MDA respecto a la dosis inicial. De este estudio se desprende que la disposición de la MDMA en humanos es estereoselectiva, con un *S*-enantiómero con una semivida más corta, un AUC más reducido, una depuración plasmática aumentada y una distribución más extensa comparado con el *R*-enantiómero.

Esto podría tener implicaciones toxicológicas, ya que factores que afectaran la disposición de estos compuestos: como un metabolismo de primer paso estereoselectivo, o variaciones en el porcentaje de extracción hepática como resultado de interacciones farmacológicas, o polimorfismos genéticos en la oxidación o enfermedades que puedan producir alteraciones en la composición enantiómerica en el plasma podrían comportar la presentación de una mayor toxicidad.

Posteriormente Mas y cols, (1999) junto con de la Torre y cols, (2000a) han descrito la semivida de eliminación en un grupo de 8 voluntarios que en el caso de la MDMA se situó en las 7.7 horas para la dosis de 75 mg y en las 8.6 horas para la dosis de 125 mg. En el caso del metabolito de la MDMA, la MDA (3,4 metilendioxiánfetamina), la semivida de eliminación se situó en las 16.1 horas para la dosis de 75 mg y las 27.7 horas para la dosis de 125 mg.

### 1.3.3.5. Interacciones farmacológicas

Como se ha comentado uno de los principales metabolitos de la MDMA se demetila mediante el CYP2D6, de manera que los metabolizadores lentos podrían presentar reacciones exageradas al acumularse el precursor. Este isoenzima del citocromo P- 450 es además responsable del metabolismo de muchos fármacos. Podrían aparecer interacciones farmacológicas no sospechadas tras el consumo concomitante de fármacos que pudieran inhibir el CYP2D6 lo que comportaría una acumulación de MDMA. Entre estas interacciones farmacológicas de mecanismo farmacocinético, podrían estar la producidas por los inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina) que son inhibidores de diferentes isoenzimas del CYP 450 (Hegadoren y cols, 1999), o fármacos de más reciente introducción como los inhibidores de la proteasa, también inhibidores metabólicos. Se ha descrito un caso de una posible interacción entre el ritonavir y la MDMA que resultó en una intoxicación fatal (Henry y cols, 1998b).

También se han descrito alteraciones farmacodinámicas como un bloqueo de los efectos subjetivos desagradables o un bloqueo de la neurotoxicidad para el caso de la fluoxetina o un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico (inhibidores de la recaptación de la serotonina), otros fármacos como el haloperidol reduciría los efectos positivos y la manía (Liechti y Vollenweider, 2000b) estos resultados son consistentes con una mediación parcial de la dopamina en los efectos euforizantes de la MDMA.

Estos mismos autores han visto que el pretratamiento con el inhibidor de la recaptación de serotonina citalopram (40 mg iv) atenuaría los efectos psicológicos de la MDMA en un 60% y por otro lado los prolongaría durante más de dos horas comparado con la ingestión de la MDMA sola (Liechti y cols, 2000a).

Asimismo también se ha visto que el consumo concomitante de alcohol y MDMA actuaría aumentando la euforia pero no mejoraría el rendimiento psicomotor alterado por el alcohol.

### **1.3.3.6. Efectos indeseables**

Los efectos indeseables producidos por la MDMA se deben mayoritariamente a sus acciones sobre los distintos tipos de receptores con signos de sobreestimulación simpática y serotoninérgica. En general tras la ingestión de éxtasis se observan, además de los efectos buscados por los consumidores (euforia, bienestar o felicidad) algunos efectos indeseables. No se pueden separar de forma clara unos de los otros. En la mayoría de ocasiones las reacciones adversas son leves y poco molestas y por ello los sujetos no acuden a centros médicos para su diagnóstico y tratamiento. Los casos de intoxicaciones son también poco frecuentes se deben en ocasiones a verdaderas sobredosificaciones pero también ocurren en sujetos que han consumido dosis habitualmente bien toleradas asociándose a una especial susceptibilidad del individuo.

Se describen a continuación los distintos efectos adversos según los diferentes mecanismos y sistemas implicados. Debido a que algunos de los efectos se observan en el caso de intoxicación y que en ocasiones es difícil distinguir cuando un efecto es una manifestación de sobredosis (intoxicación) o de una dosis "habitual" (reacción adversa o efecto indeseable), algunos efectos se han clasificado en uno u otro apartado a criterio subjetivo del autor.

#### **1.3.3.6.1. Efectos adversos neurológicos**

A nivel neurológico aparece un aumento de la percepción sensorial a nivel visual y auditivo, los colores se perciben como más intensos, los objetos aparecen más definidos, también son frecuentes la percepción visual de micropsias o macropsias. Algunos sujetos refieren la aparición de ilusiones o alucinaciones pero son muy poco frecuentes, también son frecuentes las alteraciones en la percepción táctil y una pérdida de la noción del tiempo. La MDMA no altera la atención selectiva (Vollenweider y cols, 1998).

En la esfera sexual algunos consumidores refieren disminución de la libido y de la potencia sexual. Es frecuente asimismo la presentación de un estado de anorexia. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes ya han sido descritas en el apartado de efectos farmacológicos en el SNC (1.3.3.3.12.1).

Entre los efectos adversos neurológicos más graves destacarían: la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia cerebral, el infarto cerebral y la trombosis del seno venoso cerebral. Como posibles mecanismos se han implicado, de una parte la hipertensión aguda que produce la MDMA, la posible inflamación de los vasos, la existencia de alguna malformación vascular (angioma) que podría romperse ante una situación de hipertensión y la deshidratación secundaria a ambientes hacinados y calurosos que podría producir una trombosis cerebral.

También se han descrito algunos casos graves de síndromes de secreción inadecuada de hormona antidiurética que han cursado con edema cerebral e hiponatremia dilucional. Esta sustancia se ha visto que incrementaría la liberación de hormona antidiurética, así como de cortisol y prolactina (Henry y cols, 1998a).

Otras alteraciones graves son el llamado “síndrome serotoninérgico” que consiste en una hiperestimulación de los receptores serotoninérgicos centrales por un exceso de serotonina disponible a ese nivel y cuyo diagnóstico requiere al menos tres de los siguientes síntomas: fiebre, confusión, temblores, diaforesis, ataxia, hiperreflexia, mioclonías o diarrea. Este síndrome presenta una sintomatología similar al síndrome neuroléptico maligno en que existe el antecedente de una historia de consumo de un agente neuroléptico que antagoniza los receptores dopaminérgicos.

Otras afectaciones neurológicas más raras pero también descritas como casos aislados son una parálisis bilateral del sexto par craneal que remitió tras 5 días de interrumpir el consumo descrito por Schroeder y cols, (2000) o un síndrome de parkinson en un consumidor de 29 años que no respondió al tratamiento publicado por Mintzer y cols, (1999).

En cuanto a la neurotoxicidad se trata en un apartado específico (ver 1.3.3.10).

### **1.3.3.6.2. Efectos adversos psiquiátricos**

En la esfera psiquiátrica destacan los síntomas de fatiga y un bajo estado de ánimo, que algunos consumidores refieren como síntomas residuales y que pueden prolongarse varios días.

Otros efectos de tipo psiquiátrico que pueden aparecer inicialmente o persistir como secuelas son: crisis de ansiedad, que en algunas ocasiones llegan a asumir intensidad de trastornos de pánico, psicosis crónicas, psicosis paranoides agudas recurrentes, delirio, trastornos cognitivos, trastornos perceptivos persistentes “flashbacks” y depresión con comportamiento suicida (McCann y Ricaurte, 1991; McGuire PK, 1994; Schifano y cols, 1998; Bango y cols, 1998; Windhaber y cols 1998; Parrot y cols, 2000b). Otro síntoma de frecuente presentación es el miedo a sentirse ridiculizado que entraría dentro de la descripción de la fobia social (Schifano y Magni, 1994). También es frecuente la presentación de inquietud, agresividad e insomnio con pérdida del ciclo normal sueño-vigilia. Dentro de los trastornos alimenticios es frecuente la presentación de anorexia con ingesta compulsiva de carbohidratos, especialmente chocolate (Schifano y Magni, 1994). Tras la toma de MDMA puede ocurrir un fenómeno moderado de despersonalización y desrealización con moderado desorden del pensamiento, primeros signos de una pérdida del control del cuerpo y de alteraciones en la comprensión de las percepciones.

### **1.3.3.6.3. Efectos adversos cardiacos**

Además de los típicos de la estimulación simpática de aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca, otros efectos son: palpitaciones, arritmias (auriculares y ventriculares), asistolia, colapso cardiovascular y alargamiento del intervalo QT (Drake y cols, 1996), que podría precipitar una arritmia ventricular.

Estas alteraciones han conducido en algunas ocasiones a la muerte de los individuos, asociadas o no a un fallo multiorgánico. En cuanto a las arritmias, cabe destacar la peligrosidad potencial del consumo de MDMA en personas que presenten un síndrome de preexcitación (por ejemplo un Wolff-Parkinson-White), ya que la taquicardia inducida

por el fármaco puede favorecer la conducción aurículoventricular por la vía anómala en personas que hasta ese momento habían estado asintomáticas, precipitando un desenlace fatal (Suarez y cols, 1988).

#### **1.3.3.6.4. Efectos adversos hepáticos**

A nivel hepático se han descrito varios casos de toxicidad hepática, aunque la mayoría han presentado cuadros de hepatitis aguda, con o sin colestasis que se han recuperado posteriormente. En otros han revestido mayor gravedad requiriendo incluso el trasplante hepático o presentando una encefalopatía hepática con fallo hepático fulminante y muerte. Dentro de esta casuística cabe destacar la de Henry y cols, (1993) que recogen 7 casos de hepatotoxicidad asociados al éxtasis.

Entre los factores favorecedores de esta patología estaría una especial susceptibilidad del individuo o la presencia de sustancias de corte (efedrina, quinina, paracetamol o cafeína) que podrían ser potencialmente tóxicas. Otro aspecto a destacar es la posibilidad de interacciones farmacológicas que producirían los fármacos inhibidores del CYP2D6 un isoenzima responsable de la demetilación del MDMA una de las principales vías metabólicas por la que se metaboliza la MDMA lo que podría dar lugar a una acumulación del precursor y a una mayor toxicidad (Henry y cols, 1998b).

#### **1.3.3.6.5. Efectos adversos generales**

Otros efectos que también se han descrito pero con una frecuencia de presentación mucho menor son la aparición de una anemia aplásica, retención urinaria secundaria a la estimulación alfa-adrenérgica sobre las fibras del cuello vesical, afectación de la unión temporomandibular, erosión dental y dolor miofacial. Asimismo otros autores, McElhatton y cols, (1999) han descrito un aumento del riesgo de anomalías congénitas de un 15.4% tras la exposición prenatal al éxtasis predominando las anomalías cardiovasculares (defectos en los tabiques septales) y musculoesqueléticas (ausencia de la extremidad superior, ausencia de clavícula, escapula, hipoplasia de la primera costilla)

Siegel RK, (1986) recogió los efectos indeseables en un grupo de 44 usuarios de MDMA de la zona de San Francisco (California). Entre ellos los más frecuentemente descritos fueron la tensión muscular o tensión mandibular (100%), aumento de la sudoración (91%), visión borrosa (77%), náusea (38%) y ansiedad con un (15%). La queja física más frecuente fue la tensión muscular en la mandíbula (n=5) que estaba presente durante períodos de 2 días a 6 semanas, y la visión borrosa (n=3) que tenía una duración de 1 a 3 días. La queja psicológica más frecuente fue la fatiga (n=22), depresión (n=12), ansiedad (n=11) e insomnio (n=3) que tenían una duración de 1 a 8 días tras el consumo de MDMA.

A continuación se presenta una tabla con los efectos adversos más frecuentemente asociados al éxtasis y el porcentaje de presentación de los más representativos.

Efectos subjetivos	Efectos adversos	Efectos residuales
Euforia	Boca seca o pastosa	Fatiga (50%)
Felicidad/Alegría	Hipertermia	Dificultad para concentrarse
Desinhibición	Insomnio	Anorexia
Risa	Sudación/Sudación de las palmas (91%)	Abulia/apatía
Locuacidad	Sofocos	Insomnio (7%)
Tolerancia	Taquicardia	Pérdida de memoria
Mayor sensualidad	Escalofríos	Incapacidad para trabajar/estudiar
Deseo de contacto físico	Pérdida de memoria	Irritabilidad
Mayor autoestima	Trismo (100%)	Depresión (27%)
Deseo sexual	Inquietud	Dolores musculares
Empatía	Pensamientos extraños	Falta de deseo sexual
Distorsión de la percepción	Deseos de orinar	
Mayor intimidad	Pérdida sentido orientación	
Mayor atención [Alerta]	Ansiedad o pánico (15%)	
Mayor agudeza perceptiva (visual y auditiva)	Temblores	
Alucinaciones visuales	Confusión	
[luces]	Visión borrosa (77%)	
Trascendencia	Inestabilidad emocional	
Agresividad	Irritabilidad	
	Náuseas o vómitos (38%)	
	Paranoia	
	Obsesión	
	Movimientos involuntarios ojos	
	Descordinación de movimientos	

Rodríguez y cols, (1997) recogieron las urgencias relacionadas con el consumo de drogas de diseño, alucinógenos y anfetaminas atendidas en quince hospitales españoles durante 1994. Los motivos más frecuentes de consulta fueron las reacciones psicopatológicas agudas, que supusieron un 60.3% del total de los episodios, seguido por las reacciones orgánicas agudas no infecciosas (12.3%) y las sobredosis (11%). Dentro de las reacciones adversas atribuibles a las drogas de diseño, las más frecuentes fueron las psiquiátricas con la presentación de un 28% de casos de alucinaciones, un 21% de casos de agitación y un 18% de casos de ansiedad, en el área neurológica destacó la presentación de midriasis en un 15%, de síncope en un 12% y de convulsiones en un 9%. Dentro del área cardiovascular presentaron taquicardia un 21% de los atendidos y taquipnea, disnea o dolor precordial un 9%.

Las manifestaciones generales más frecuentes fueron las alteraciones del sueño con un 21%, los vómitos con un 6% y las náuseas con un 3%. El síndrome de abstinencia no fue motivo de consulta en ninguno de los episodios

#### **1.3.3.7. Toxicidad en animales**

La MDMA es ligeramente menos tóxica que su metabolito la MDA.

Los primeros datos biológicos conocidos sobre toxicidad se deben a los experimentos llevados a cabo entre 1953-1954 por las fuerzas armadas de los Estados Unidos. Sus resultados no fueron desvelados hasta 1969. Ambas la MDMA y la MDA fueron testadas en busca de la LD<sub>50</sub> en ratones, ratas, cobayas por vía intraperitoneal, y en perros y monos por vía endovenosa. La MDA fue la sustancia más tóxica en las cinco especies, seguida de la MDMA y la mescalina (Davis y cols, 1987).

En la siguiente página se presenta una tabla comparativa de la MDMA en cinco especies animales.

Otro estudio complementario del anterior, comparó la MDMA y la MDA, considerando sólo la administración intraperitoneal en ratones en busca de la DL50 en dos situaciones ambientales distintas: cuando los animales estaban aislados o al agruparlos.

En ninguna de las condiciones de aislamiento o de grupo, la DL50 para la MDMA defirió de la de la MDA.

Estos datos además de mostrar que ambos compuestos son igualmente letales, también evidenciaron que ambos aumentaban su toxicidad al agrupar a los individuos, lo que se conoce como “fenómeno de agregación”. Este consiste en la dosis tóxica es menor cuando se administra en condiciones de hacinamiento o agrupación. Este fenómeno se ha descrito ampliamente para el caso de las anfetaminas en animales.

Se ha sugerido su posible extrapolación en humanos en el caso de estas sustancias. Como se ha comentado, en humanos se utilizan en ambientes calurosos, con hacinamiento, y los sujetos además realizan ejercicio físico por lo que sudan y pueden perder agua y electrolitos. Otro factor añadido es el precio del agua en estos locales, que a veces ocasiona que los sujetos no beban para no pagar dinero.

**Tabla.** Datos comparativos de la toxicidad aguda (DL50) de la MDA, MDMA y algunos alucinógenos en 5 especies animales. Las dosis se expresan para todos los compuestos en mg/kg, constando la dosis media y los intervalos de confianza del 95%. Abreviaturas: 3,4-DMA = 3,4-dimetoxianfetamina; 3,4,5-TMA = 3,4,5, - trimetoxianfetamina.

Especie y vía de administración	MDA	MDMA	3,4-DMA	3,4,5-TMA	MESCALINA
Ratón (i.p.)	68 (50-92)	97 (89-106)	168 (157-180)	240 (222-259)	212 (202-222)
Rata (i.p.)	27 (19-40)	49 (46-52)	48 (41-57)	149 (142-156)	132 (108-161)
Cobaya (i.p.)	28 (23-45)	98 (88-111)	195 (165-230)	172 (159-186)	328 (289-373)
Perro (i.v.)	7 (5-10)	14 (8-23)	59 (52-67)	23 (18-29)	54 (46-64)
Mono Rhesus(i.v.)	6 (5-9)	22 (17-28)	53 (46-61)	31 (25-38)	130 (105-161)

**Tabla.** Toxicidad aguda comparativa de la MDA y la MDMA en ratones albinos macho

Compuesto	DL50 i.p 24horas.mg/kg (IC=95%)		Razón LD50 aisl/ agrup.
	Ratones aislados	Ratones agrupados	
MDA	86.6 (74.6-100.6)	26.6 (18.5-38.1)	3.26
MDMA	97.6(82.8-115)	19.9 (11.9-33.2)	4.9
Razón DL50 MDA/MDMA	0.89	1.34	

DL50: aquella dosis que sería letal para el 50% de la población; i.p.(administración intraperitoneal).

En cuanto a la MDA, la toxicidad farmacológica de este compuesto se describió en 1939, se observó que la MDA tenía una importante acción simpaticomimética, que incluía la inducción de taquicardia, elevación de la presión arterial y efectos parecidos a la anfetamina en el músculo de fibra lisa. Se observó que la MDA tenía una LD50 i.p. en los ratones similar a la de la anfetamina. Sin embargo los efectos estimulantes a nivel de sistema nervioso central, eran mayores a los de la anfetamina e incluían alteraciones del comportamiento características y acompañadas de convulsiones tras dosis elevadas. Varios estudios revelaron que la MDA actuaba directamente en los receptores adrenérgicos e indirectamente mediante la liberación de catecolaminas Davis y cols, (1987).

### **1.3.3.8. Intoxicación en humanos**

#### **Manifestaciones clínicas**

Hay que considerar que las pastillas aparte del MDMA pueden contener otras sustancias activas (incluyendo otros entactógenos u otras clases de fármacos), sustancias utilizadas en el “corte” y que presentan una toxicidad potencial, así como restos de precursores y de reactivos utilizados en la síntesis clandestina de estas sustancias. No es infrecuente que contengan más de una sustancia activa.

Los pacientes pueden acudir a Urgencias por presentar una exageración de los efectos indeseables antes descritos, no siendo entonces propiamente casos de intoxicación. Entre los acontecimientos adversos graves que se han presentado en casos de sobredosis, es decir verdaderas intoxicaciones, destacan las alteraciones cardiovasculares en forma de hipertensión arterial (o hipotensión en caso de haber entrado en shock), arritmias cardíacas, asistolias, colapso cardiovascular, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, hipertermia, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, hepatitis, hiponatremia por secreción inadecuada de ADH, convulsiones y coma. Estos cuadros pueden presentarse con alteraciones analíticas como leucocitosis, hiperglucemia, alteraciones iónicas, aumento de creatinfosfocinasa (CPK) y aumento de nitrógeno ureico en sangre.

En la mayoría de casos descritos la ingesta se produjo en ambientes muy calurosos (clubes y discotecas) y con importantes aglomeraciones de gente. Este hecho ha sido relacionado con el llamado fenómeno de la "toxicidad por agregación", que se ha comentado anteriormente ( ver apartado 1.3.3.7), consiste en que la dosis letal de estos fármacos disminuye cuando los animales se encuentran hacinados (Mas y cols, 1998a).

A continuación vamos a describir algunos casos característicos que registraron extrema gravedad y algunos en que el desenlace fue la muerte.

Dowling y cols, (1987) recogieron 5 casos de fallecimientos, en que los análisis toxicológicos fueron positivos para la MDEA en 2 casos y para la MDMA en tres. En cuatro de estos casos estos compuestos parecen haber contribuido a la muerte y en uno habría sido la causa inmediata de la misma. Parece demostrado que estas drogas inducirían o aumentarían potencialmente las arritmias fatales en aquellos individuos con enfermedades cardíacas predisponentes

Dentro de las causas precipitantes de muerte estarían la hiperpirexia y la rabdomiólisis (Screaton y cols, 1992). La confirmación de la rabdomiólisis se hará por la presencia de una orina de color marrón oscuro, una positividad para la mioglobina en orina y un aumento de creatinfosfocinasa en plasma.

Otra de las causas de muerte que se han atribuido a la MDMA ha sido la presentación de un síndrome serotoninérgico, que consiste en una hiperestimulación de los receptores serotoninérgicos centrales. Los hallazgos clínicos de este síndrome incluyen hipertermia, cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica y alteraciones del tono muscular y rigidez. Para diagnosticar este síndrome se requiere la presencia o aumento de dosis de un fármaco que aumente la neurotransmisión serotoninérgica central junto con tres de los siguientes signos o síntomas: cambios en el estado mental o en el comportamiento (confusión, agitación, hipomanía y coma), alteración en el tono muscular o la actividad neuromuscular (incoordinación, escalofríos, temblor, hiperreflexia, mioclonos, rigidez) inestabilidad autonómica (diaforesis, taquicardia, hipertensión, hipotensión) hiperpirexia y diarrea.

Las complicaciones relacionadas con la hipertermia que se han relacionado con el síndrome serotoninérgico incluyen la coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis, arritmias cardíacas, insuficiencia renal aguda, coma y muerte. Se ha informado de la presentación de este síndrome tras la ingestión de MDMA solo o en combinación con inhibidores de la MAO (IMAO) que reducen el metabolismo, fármacos que aumentan la producción (L-triptófano), o fármacos que inhiben la recaptación de serotonina (fluoxetina, clorimipramina, meperidina, dextrometorfano, pentazocina, fenfluramina).

Mueller y cols, (1998) describieron la presentación de un caso que cumplía los criterios de un síndrome serotoninérgico severo, presentando alteración del estado mental (coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, hipotensión) e hipertermia tras la ingestión de MDMA. La paciente carecía de historia previa de tratamiento antidepressivo y no estaba siguiendo ningún tratamiento concomitante falleciendo a pesar del tratamiento.

Es necesario diferenciar este cuadro del síndrome neuroleptico maligno, que presenta hallazgos similares, pero el paciente presenta una historia de consumo de un agente neuroleptico que antagoniza los receptores dopaminérgicos. La etiología precisa del síndrome serotoninérgico no está clara, sin embargo hay evidencias que mantienen la teoría que es provocado por la hiperestimulación del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en el sistema cerebral y la médula espinal, ya que se ha visto en ratas que el antagonista no selectivo de la serotonina tipo ciproheptadina es capaz de revertir la sintomatología mediante el bloqueo del receptor 5-HT<sub>1A</sub> (Ames y cols, 1993).

Otros autores Henry y cols, (1993) recogieron 7 casos de intoxicación fulminante en que la presentación consistió en hipertermia fulminante, convulsiones, coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis o insuficiencia renal aguda. Estos autores también recogieron 7 casos de hepatotoxicidad atribuibles al MDMA que habían debutado con ictericia o hepatomegalia no justificada, se descartó como causante del cuadro, el consumo de otras drogas o una posible hepatitis infecciosa.

Otros autores Maxwell y cols, (1993) recogieron dos casos con un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética que cursaron con una hiponatremia y un estupor catatónico, ambos casos se dieron en mujeres que presentaron síntomas de incontinencia y en una de ellas se evidenció una prolongación del intervalo QT que se normalizó posteriormente.

Otros autores Coore y cols, (1995) recogieron un caso de muerte fulminante tras la ingestión de un único comprimido por primera vez en una chica de 18 años, que se presentó sudorosa, agitada con temblores y una temperatura rectal de 40.3°C, hipotensa (100/60 mmHg) y taquicárdica (140 latidos/min). Sus pupilas estaban dilatadas y presentaba unos reflejos tendinosos aumentados. En la analítica destacaba una insuficiencia renal y un aumento de creatinfosfocinasa. Tras su ingreso la temperatura aumento a 43°C, presentó una crisis de gran mal que se trató y posteriormente desarrolló una coagulación intravascular diseminada, una ictericia progresiva y una rabdomiólisis. A pesar del tratamiento adecuado falleció por fallo multiorgánico. La MDMA alteraría la termoregulación interfiriendo con las vías serotoninérgicas. El examen postmortem mostró una extensa necrosis hepática con colestasis y necrosis pancreática aguda.

En cuanto a los hallazgos anatomopatológicos Milroy y cols, (1996) valoraron los cambios anatomopatológicos en 7 hombres fallecidos por sobredosis de MDMA o MDEA, de edades comprendidas entre 20 y 25 años. Se encontraron cambios llamativos en el hígado que iban desde focos de necrosis celular individual a necrosis centrolobulillar y en un caso se encontró una necrosis hepática masiva. En el corazón se encontraron cambios en 5 de los 7 casos examinados. Estos cambios iban desde bandas de necrosis a necrosis miocítica individual con respuesta inflamatoria alrededor de neutrófilos y macrófagos. En el cerebro se encontró en un caso una coagulación intravascular diseminada, edema y degeneración de las neuronas, más destacable a nivel del locus ceruleus, dos casos mostraban focos de hemorragia y un caso mostraba un severo edema cerebral compatible con la intoxicación acuosa que presentaba y tenía hemorragias perivasculares ocasionales.

Los hallazgos más destacables en otros órganos fueron en un caso un infarto pulmonar, en dos casos de muerte súbita presentaban una hemorragia intraalveolar y en el paciente que murió por intoxicación acuosa, se encontró una necrosis completa de la glándula pituitaria. En resumen, los cambios en cuatro casos fueron los mismos que se encuentran en el golpe de calor, aunque sólo se recogió el antecedente de hipertermia en dos casos.

Otros autores, Matthai y cols, (1996), presentaron dos casos de edema cerebral tras la ingestión de MDMA junto con consumo libre de agua. En ambos casos se trató de dos chicas que se fueron a dormir lo que creían era una "resaca" común y se presentaron después estuporosas, con un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, con movimientos distónicos y apireticas. Sus concentraciones plasmáticas de sodio fueron de 119 mmol/l y 112 mmol/l respectivamente y con unos niveles de creatinfosfocinasa de 3249 U/L y 1157 U/L respectivamente. La tomografía cerebral mostró un edema cerebral leve en un caso y moderado en otro. Respondieron a una restricción estricta de líquidos que corrigió la osmolaridad plasmática y la hiponatremia en 24 horas.

Estos dos casos cuestionan la práctica común de recomendar una toma indiscriminada de agua cuando se consume esta droga para combatir algunos de sus efectos indeseables y es necesario advertir a los jóvenes consumidores del peligro de irse a dormir una posible "resaca" que encubriría otra patología más grave, cuyo retraso en el tratamiento podría ser decisivo para el desenlace del proceso.

Dentro de los efectos neurológicos graves cabe destacar la hemorragia subaracnoidea, por lo que sí existe letargia o afectación neurológica, puede ser necesaria una tomografía computerizada cerebral para descartar hemorragia, así Gledhill y cols, (1993) recogieron un caso de hemorragia subaracnoidea en una consumidora habitual de éxtasis que acudió a urgencias con una cefalea occipital acompañada de vómitos, como antecedentes presentaba el consumo previo de 2\_ pastillas de éxtasis.

A la exploración física destacaba un meningismo acompañado de un signo de kerning positivo en el lado derecho, las pupilas eran simétricas e isocóricas, con una respuesta directa a la luz y consensual normal. La tomografía craneal evidenció una hemorragia subaracnoidea trasladándose al centro neuroquirúrgico más próximo donde la angiografía evidenció la existencia de un aneurisma. Se recuperó totalmente tras la cirugía.

Otro caso de afectación neurológica clara es el de un infarto cerebral descrito por el grupo de Manchanda y cols, (1993) que recogieron el caso de un varón de 35 años que se presentó con una hemiparesia y una disfasia tras las 36 horas del consumo. La tomografía cerebral mostró un infarto cerebral izquierdo agudo. Se recuperó pero presentó secuelas en forma de disfasia y dispraxia verbal que limitaban en gran medida su comunicación.

En nuestro país se han registrado varios casos de muerte asociados al consumo de MDMA. Así el grupo de Balanzó y cols, (1996), describieron un caso de ingestión de 15 pastillas en un joven de 19 años, que se presentó a urgencias con sudoración profusa, pupilas midriáticas reactivas, hipertonia muscular, temblor generalizado, reflejo cutáneo plantar en flexión, taquicardia, hipertensión arterial (180/110 mmHg). El sujeto evolucionó a un cuadro de agitación psicomotriz, de repente se obnubiló y presentó una crisis hipertónica generalizada con trismo y taquicardia rítmica, entró en asistolia practicándosele las oportunas maniobras de reanimación que fueron inefectivas. En la orina se encontró MDE (314 µg/ml) compatible con un consumo de 2,5 gr de MDEA.

Este no es el único caso registrado en nuestro país ya que entre 1989 y 1995 se produjeron en España al menos 14 fallecimientos relacionados con el consumo de MDMA y derivados (Gamella y cols, 1997), en 13 de los casos se encontró en los análisis de fluidos o tejidos restos de MDMA. Ninguno había tomado heroína y sólo uno de los fallecidos había ingerido también cocaína. Más recientemente *el informe nº3 del plan nacional sobre drogas del 2000* de las 416 muertes que recoge en ninguna se encontró MDMA y sólo en 11 se encontraron anfetaminas en los análisis toxicológicos.

En la anterior exposición se ha intentado recopilar aquellos casos de intoxicación que han presentado un desenlace fatal o unas secuelas muy incapacitantes para los individuos, pero hay numerosos efectos adversos que implican una toxicidad más leve y que se exponen en el apartado correspondiente dentro del mecanismo de acción de la MDMA en sistemas específicos.

Considerando el número de consumidores y los casos reportados de muerte, resulta que la mortalidad por intoxicación por MDMA es baja. En el Reino Unido se dan unos 29 muertos anuales mientras que se calcula que consumen la sustancia más de medio millón de jóvenes cada fin de semana. Esto representa una tasa de mortalidad del 0.2 al 5.3 por 10.000, comparado con la misma tasa de mortalidad debida a accidentes de tráfico en este grupo de población que es de 1.0 por 10.000 (Gore SM, 1999).

### **1.3.3.8.1. Tratamiento de las intoxicaciones**

Es importante considerar la ingesta de esta sustancia ante individuos jóvenes que se presentan con cuadros de taquicardia, hipertensión o hipotensión en caso de haber entrado en shock, midriasis, sudoración, hipertermia, trismus y agitación psicomotora, aunque también puede acompañarse de estupor y pérdida de conciencia. El tratamiento precoz evitará la evolución a un fallo multiorgánico. Es importante constatar que las pastillas rara vez contienen sólo MDMA, siendo frecuente la coexistencia de otras sustancia de “corte” que pueden contribuir a la toxicidad. Para determinar si la intoxicación se debe a algún derivado anfetamínico, se dispone de métodos para la detección rápida en orina de algunas de estas sustancias (por ejemplo, los reactivos de anfetamina/metanfetamina II - TDx/AXSYM<sup>7</sup>). Su presencia en orina puede ayudar al diagnóstico diferencial del cuadro clínico.

Respecto al tratamiento, cabe destacar que no existe un antídoto específico. Lo más importante es iniciar medidas generales de apoyo dependiendo de la sintomatología

Si el consumo por vía oral es reciente (menos de 2 horas) se emplearan medidas generales de descontaminación digestiva para evitar su absorción. No se recomienda provocar la emesis ya que ello podría provocar inestabilidad cardiovascular.

El objetivo inmediato es reducir la hiperactividad simpática y controlar la sintomatología psiquiátrica, especialmente la agitación, ansiedad y psicosis. Los agentes de elección son las benzodíacepinas. Por ejemplo diazepam oral (10-20 mg) o intravenoso lento (10 mg) o midazolam (7.5-10 mg i.m.). En ocasiones bastan para controlar al paciente y normalizar los signos vitales. Si no se reduce la sintomatología psiquiátrica pueden emplearse con precaución antipsicóticos (haloperidol) considerando que reducen el umbral convulsivo, alteran la regulación de la temperatura, provocan hipotensión y distonías. Si no se controlan los signos cardiovasculares pueden emplearse para las arritmias los betabloqueantes (pero pueden producir vasoconstricción coronaria), y fentolamina, nitroprusiato, nifedipina o captopril para la hipertensión. Si el paciente presenta hipotensión, se adoptarán las medidas habituales como los expansores del plasma o la dopamina si no responde a lo anterior.

El tratamiento de la hipertermia requiere un enfriamiento rápido del paciente y control de la agitación. Algunos autores recomiendan el uso de dantroleno por vía intravenosa para disminuir la temperatura (Mueller y cols, 1998; Henry y cols, 1993).

El tratamiento del síndrome serotoninérgico consiste en la retirada del agente precipitante y la instauración de medidas de soporte general. En los casos de secreción inadecuada de hormona antidiurética, la restricción estricta de líquidos junto con la infusión intravenosa de cloruro sódico (0.9 % NaCl) suele ser eficaz en revertir la hiponatremia que presentan estos pacientes (Maxwell y cols, 1993; Nuvials y cols, 1997).

La rabdomiólisis precisa tratamiento específico con hidratación, soporte cardiovascular e incluso hemodiálisis. También puede intentarse en caso de rabdomiólisis forzar la diuresis con manitol para evitar el fallo renal agudo secundario a la depuración de mioglobina. No debe utilizarse la diuresis ácida forzada en estos casos, ya que esta técnica puede aumentar la precipitación de mioglobina por la rabdomiólisis y aumentar el fallo renal (Screaton y cols, 1992).

En general, la actitud a adoptar frente a una intoxicación por MDMA debe ser conservadora. En muchos casos la clínica mejora de forma espontánea y es suficiente con la monitorización del paciente, su aislamiento en lugares tranquilos con temperatura adecuada y ocasionalmente con la administración de sedantes.

#### **1.3.3.9. Posible uso terapéutico**

Los efectos psicológicos del MDMA se recogieron en 1978 por Shulgin y Nichols, posteriormente otros autores utilizaron esta sustancia como complemento de la psicoterapia, Así Leo Zeff había dirigido sesiones de psicoterapia asistidas con LSD a principios de 1960, y fue el primer psicoterapeuta que utilizó la MDMA a principios de 1976, habiendo dirigido cientos de sesiones sin publicar los resultados. Basándose en la experiencia del anterior autor, Greer y Tolbert, (1986) publicaron un resumen de los datos de las primeras 29 personas a las que se administró la MDMA en un ambiente clínico. Las sesiones se llevaron a cabo en San Francisco y Santa Fe desde 1980 a 1983, todos los sujetos eran referidos por psicoterapeutas o amigos específicamente con el propósito de tener una sesión con el MDMA. Se les administró una dosis de 75 a 150 mg de MDMA con la posibilidad de acceder a una dosis suplementaria de 50 mg. Como resultado la MDMA fue aparentemente segura para los 29 sujetos del estudio, no se registraron efectos adversos serios y sólo un sujeto tuvo un efecto adverso que duro más de una semana.

En lo que respecta a la eficacia de la MDMA para tratar los trastornos psiquiátricos, de los 9 sujetos que cumplían criterios del DSM-III, todos ellos referían beneficios y en dos se presentaron remisiones duraderas. En general se podría concluir que el mejor uso del MDMA sería como catalizador de una mejor comunicación entre las personas implicadas en una relación emocional, muchos sujetos experimentaban una sensación de fácil relación con sus parejas, amigos o compañeros de trabajo durante días o meses después de las sesiones. También se evidenciaba una tendencia a aumentar la autoestima y la autoaceptación, incluso en un caso se encontró mejoría de un dolor de espalda cuyo componente muy probablemente era psicósomático.

Asimismo se observó que también tenía valor en el tratamiento del alcoholismo moderado y de otras drogas de abuso indicado por un descenso en los consumos de las respectivas sustancias.

Por otra parte la habilidad no sólo de sentirse libre de conflictos sino también de aprender como prevenir los conflictos en el día a día parece ser un efecto único de la MDMA como complemento en las sesiones de psicoterapia.

En contrapartida cuando la MDMA se tomaba en dosis importantes o con una frecuencia de administración aumentada, se vio que disminuían los efectos placenteros y aumentaban marcadamente los efectos secundarios, ya que dos voluntarios que tomaron dosis suplementarias sólo manifestaron una mayor agitación y confusión sin ningún efecto placentero adicional.

Estos mismos autores Greer y Tolbert, (1998) publicaron un método para dirigir las sesiones terapéuticas con MDMA que consistía en una valoración muy cuidadosa de los posibles beneficiarios. Los terapeutas creían que la MDMA inhibía la respuesta de miedo a una amenaza emocional, permitiendo al paciente situar las secuelas emocionales de experiencias anteriores en una perspectiva más realista en sus experiencias emocionales y en sus relaciones personales. Durante el efecto agudo también se observa una moderada anestesia al dolor pero no al tacto en la piel, que sería simultánea a una anestesia al dolor emocional o al miedo sin reducir la

sensibilidad emocional. Los pacientes eran valorados antes y después de la sesión, las dosis de MDMA oscilaban entre 75-150 mg con una dosis complementaria de 50 mg en caso necesario. Durante las sesiones de MDMA los pacientes estaban tumbados escuchando música con auriculares y viseras en los ojos esperando el efecto máximo de la MDMA. A las dos semanas se les enviaba un cuestionario de seguimiento y al cabo de uno o dos años se les volvía a enviar otro cuestionario para recopilar más información.

Estos autores presentan dos casos que encontraron mejoría con las sesiones de MDMA, un caso de dolor al movimiento secundario al colapso vertebral de cuatro vértebras en un paciente afecto de mieloma múltiple y otro de mejoría de los problemas en una descendiente de unos supervivientes del Holocausto. Estas sesiones fueron interrumpidas ya que la DEA sitúa la MDMA en la lista I de sustancias prohibidas por su elevado potencial de abuso y la FDA prohibió su uso terapéutico.

Liester y cols, (1992) recogieron las experiencias de un grupo de 20 psiquiatras que habían tomado la MDMA previamente y cuyos consumos normales oscilaban entre los 100 y los 200 mg, fueron evaluados por medio de una entrevista semiestructurada. Las experiencias subjetivas inducidas por el MDMA y las secuelas se examinaron retrospectivamente. Se valoraron los efectos secundarios, el conocimiento adquirido, el placer, la intensidad de la experiencia con el MDMA, la influencia del ambiente y de la dosis de MDMA utilizada. Cuando se les preguntaba sobre porque usaban el MDMA, un 80% lo utilizaba para su autoconocimiento o realización personal, un 30% utilizaba la droga para mejorar sus relaciones interpersonales, un 25% buscaba una relación placentera y un 20% mencionaba la curiosidad. En cuanto al policonsumo un 25% refería tomar otras drogas las más comunes, el alcohol y la marihuana con unos consumos de un 15% cada una.

Dentro de las experiencias descritas con la MDMA un 90% presentaba una alteración en la percepción del paso del tiempo, un 85% aumentaba su facilidad de interaccionar o de abrirse a los demás. Un 85% disminuía su sentido de defensa y un 65% veían disminuida su sensación de separación de los demás, un 60% mostraba cambios en sus límites de personalidad, cambios en las percepciones

visuales eran descritos por un 55%, aumento en la conciencia de las emociones en un 50%, descenso en los sentimientos de agresión en un 50%, alteraciones en los patrones del habla en un 45%. En cuanto a volver a repetir la experiencia un 85% referían que volverían a utilizar el MDMA. Por lo que respecta a los efectos indeseables, un 70% de los sujetos refería una disminución del deseo de realizar trabajos mentales o físicos durante la experiencia con MDMA, ello contrasta con el aumento de actividad en general observado con las anfetaminas y en referencia a su utilidad como complemento de la psicoterapia, un 85% a pesar de conocer los efectos de neurotoxicidad descritos con la droga creían que había que realizar más estudios con la misma.

Gasser y cols, (1995) recogieron la información de los 171 pacientes tratados con terapia psicolítica en Suiza entre 1988 y 1993. La terapia psicolítica es un método controvertido en que los pacientes son tratados con drogas psicodélicas en un ambiente especial. En los pacientes predominaban los problemas de personalidad, de adaptación, afectivos o de adicción a drogas, en promedio los pacientes seguían 70 sesiones sin drogas y 7 sesiones con MDMA o LSD a lo largo de tres años con un posterior seguimiento a los dos años. Tras el tratamiento un 65% de los pacientes refería una mejoría y un 28% una ligera mejoría. La reducción en el consumo de nicotina y alcohol se recogía en un 20% cada una, y la reducción en el consumo de cannabis en un 7%.

Otro campo de aplicación ha sido el del estrés postraumático (Madriz, M. Preliminary report of effectiveness of MDMA on hospitalized PTSD patients at the Military Hospital in Managua, Nicaragua. Comunicación personal), con resultados positivos aunque estos datos no se han publicado y deberían corroborarse en otros estudios. Parece ser que en la actualidad está previsto el inicio de estudios en estrés postraumático en España (ver [www.maps.org](http://www.maps.org)).

### **1.3.3.10. Neurotoxicidad**

Numerosos estudios en animales de experimentación han constatado que la administración de 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) tiene la capacidad de producir cambios en las neuronas serotoninérgicas de algunas áreas cerebrales e incluso lesiones en los terminales serotoninérgicos. Estos cambios se observan en distintos animales como las ratas, cobayas y monos (monos squirrel, monos cynomolgus, monos rhesus y monos babuinos). Los datos en humanos son más limitados ya que provienen de evidencias indirectas.

Para el caso de las anfetaminas de síntesis se han definido cuatro criterios de neurotoxicidad en referencia a la actividad serotoninérgica:

- disminución de la concentración de serotonina y/o sus metabolitos, destacando el ácido 5-hidroxiindolacético (AHHA o HIAA en su abreviatura en inglés).
- disminución de los lugares de recaptación de la serotonina (transportador de membrana de serotonina)
- disminución de la actividad de las enzimas que sintetizan el neurotransmisor (triptófano hidroxilasa)
- alteraciones en la morfología neuronal

Todos estos criterios se refieren a la determinación directa en tejido cerebral de estas alteraciones. La mayoría de trabajos en animales utilizan únicamente uno de los criterios antes descritos, aunque existen algunos en los que se estudian dos, tres o todos ellos. En general se cree que la existencia de una alteración en uno de los criterios es sinónimo de alteración neuronal a nivel morfológico.

En humanos la posible neurotoxicidad se ha evaluado mediante métodos indirectos (ver apartado 1.3.3.10.4.).

Los efectos neurotóxicos de la MDMA en animales se han observado fundamentalmente tras su administración a dosis múltiple (ocho dosis consecutivas durante cuatro días). También se ha observado tras una única dosis elevada, así Ricaurte y cols, (1988c), administraron una dosis única de 5mg/kg de MDMA a un

grupo de monos squirrel y constataron un descenso de serotonina en el hipotálamo y el tálamo del mono dos semanas más tarde. Parece que existe mayor sensibilidad a los efectos tóxicos en primates no humanos en comparación con los roedores.

#### **1.3.3.10.1. Estudios de neurotoxicidad en primates**

Se estudio en 6 monos squirrel la toxicidad de la MDMA, administrándoles una dosis única de 5mg/Kg, que son sólo de 2 a 3 veces más altas que las que toman habitualmente los humanos (1.7-2.7 mg/kg). Dos semanas más tarde se obtenía el líquido cefalorraquídeo por punción lumbar y se determinaba la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), posteriormente los animales eran sacrificados para determinar la concentración de serotonina y 5-HIAA en tejido cerebral. Se encontró que había una correlación entre el descenso de serotonina y 5-HIAA en tejido cerebral y el descenso de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo, por lo que era un marcador útil para detectar daño serotoninérgico en primates. Ello implicaba según los autores que esta técnica posiblemente también era extrapolable al hombre (Ricaurte y cols, 1988c).

Este mismo autor estudió un grupo de monos (squirrel, rhesus y cynomolgus) a los que administró dosis subcutáneas repetidas de MDMA (2.5, 3.75 y 5 mg/kg), analizándose a las dos semanas el contenido de serotonina y ácido 5-hidroxiindolacético en diversas áreas cerebrales. Se encontró que las concentraciones de ambas sustancias estaban descendidas en todas ellas y además en el estudio histológico se objetivaron lesiones neurotóxicas específicas en la región dorsal del rafe con hinchazón y distorsión de las fibras remanentes que reflejaban un efecto neurotóxico directo. También se apreció que el mono era de 4 a 8 veces más sensible que la rata y que presentaba unos márgenes de toxicidad muy estrechos, ya que aumentando levemente la dosis se incrementaba mucho el efecto tóxico (Ricaurte y cols, 1988b).

Los efectos neurotóxicos de la MDMA en primates son más pronunciados que los que ocurren en las ratas. La deplección de la serotonina y el descenso de la densidad de lugares de recaptación de 5-HT en el córtex cerebral de los monos ocurre a dosis más bajas que las dosis administradas en las ratas y persisten por períodos de tiempo más prolongados (Ricaurte y McCann, 1992). Por otra parte se ha visto que los monos son más sensibles a la MDMA que los roedores y la dosis total durante un período de 4 días para demostrar efectos neurotóxicos duraderos es de 20-80 mg/kg (Fischer y cols, 1995; Ricaurte y cols, 1988b). Existe un trabajo que una dosis única de 5 mg/kg fue suficiente para producir efectos neurotóxicos en monos (Ricaurte y cols, 1988c).

Asimismo se ha observado por métodos inmunocitoquímicos y autoradiográficos que un grupo de monos squirrel tratados con MDMA en los 18 meses previos, al examinar sus proyecciones axonales mostraban una reorganización de los terminales serotoninérgicos, efecto conocido como "pruning". Se trata de una tendencia de las neuronas a conservar la cantidad de campos axonales totales, así la pérdida de contactos sinápticos en las regiones terminales se compensaría con aumentos en las regiones sinápticas más proximales. Esto implicaría que una vez agotada la reserva neuronal, aparecerían déficits cognitivos por una denervación serotoninérgica del neocórtex o anormalidades neuroendocrinas por una hiperinervación del hipotálamo (Fischer y cols, 1995).

Recientemente (Ricaurte y cols, 2000) han usado otro marcador para ver el estado de las neuronas monoaminérgicas tras la exposición a las drogas neurotóxicas, que es el transportador vesicular de monoaminas (VMAT; tipo 2). El transportador se evidenció mediante su marcado radioactivo con dihidrotetrabenazina tritiada. En todos los animales tratados con MDMA, monos babuinos, la densidad estriatal de VMAT 2 estaba reducida, sin embargo los descensos en este marcador eran menos severos que los de otros marcadores serotoninérgicos. Otros estudios han mostrado disminuciones en el transportador utilizando como marcador anticuerpos específicos.

La toxicidad en monos es prolongada y posiblemente permanente, como lo muestra el estudio de Hatzidimitriou y cols, (1999) que valoraron un grupo de monos squirrel a los que se administraron una dosis subcutánea de 5mg/kg dos veces al día durante cuatro días consecutivos. A los siete años vieron que las lesiones persistían y probablemente eran permanentes, en el mismo estudio se describen los factores que influían en la recuperación axonal tras el daño causado por la MDMA y que incluían la distancia al terminal dañado de su célula nerviosa de origen, el tamaño o severidad de la lesión inicial y la proximidad de los axones dañados a las fibras mielinizadas. Por otra parte según los autores la dosis que lesionaría las neuronas serotoninérgicas en los monos es similar a la que toman los usuarios recreacionales de MDMA en sus fiestas. Si se toman los datos de dosis única en monos, la ingestión de 3 a 4 comprimidos serían suficientes para provocar cambios tóxicos (Ricaurte y cols, 2000).

En lo que respecta a los estudios de imagen en animales cabe destacar el de (Scheffel y cols, 1998) que valoraron un grupo de monos babuinos con tomografía de emisión de positrones (PET) marcada con (<sup>11</sup>C) McN5652, que es un fuerte ligando del transportador de serotonina. Se observaron descensos en los niveles de radioactividad que iban de un 44% en la protuberancia a un 89% en el córtex occipital. Estudios a los 9 y 13 meses mostraban la recuperación de algunos transportadores serotoninérgicos en el hipotálamo pero descensos persistentes en el neocórtex.

### **1.3.3.10.2. Estudios de neurotoxicidad en ratas**

Estudios en ratas demostraron que tanto la dosis como el número de inyecciones de MDMA afectan el grado de neurotoxicidad de los axones valorado por el descenso en el contenido de serotonina y de ácido 5-hidroxiindolacético y por la densidad de los lugares de recaptación de la serotonina. Administraciones repetidas de MDMA resultarían en descensos dosis dependientes en los niveles de serotonina y 5-HIAA que ocurrirían más precozmente que los descensos en los lugares de recaptación de la serotonina. Estos lugares de recaptación de la serotonina no se recuperarían hasta pasados 12 meses de la exposición.

El pretratamiento con citalopram, inhibidor de la recaptación de la serotonina, antes de la inyección de MDMA prevendría los efectos neurotóxicos en estos parámetros. Esto implicaría al mecanismo de la recaptación en la neurotoxicidad de la MDMA. Estos inhibidores de la recaptación de serotonina tendrían efecto administrados hasta 12 horas tras el consumo de MDMA (Battaglia y cols, 1988a).

Con respecto a la fluoxetina hay varios estudios que han demostrado el efecto protector de este fármaco frente a la MDMA. Dentro de ellos cabe destacar el de Marberg y cols, (1996) que estudiaron los efectos de tres fármacos distintos: ketanserina (6 mg/Kg), -metil-p-tirosina (75 mg/kg) y fluoxetina (10 mg/kg) administrados previamente a una dosis de MDMA de 40 mg/kg a un grupo de ratas macho Holtzman. Los tres fármacos protegían frente al descenso de la serotonina y de ácido 5-hidroxiindolacético en el córtex frontal, el córtex somatosensorial, el estriado y el hipocampo. Pero se observaba un curioso efecto, la ketanserina y la -metil-p-tirosina ejercían su efecto protector mediante la inducción de una hipotermia mientras que la fluoxetina no tenía efecto en la temperatura, por lo que su efecto protector sería independiente del cambio en la temperatura corporal. Además se observó que en el caso de la ketanserina y la -metil-p-tirosina el efecto neuroprotector desaparecía al prevenir la hipotermia calentando el ambiente en el que estaban los animales. La fluoxetina ejercería su efecto protector bloqueando el transportador de recaptación serotoninérgico, evitando la recaptación de MDMA o de otras sustancias potencialmente neurotóxicas dentro de la célula y por ello la salida de serotonina inducida por la MDMA.

Otros autores (Leonardi ET y Azmitia EC, 1994) observaron que la acción terapéutica de la fluoxetina podría deberse a una inhibición selectiva de la MAO-B (monoamino-oxidasa B), que es la forma predominante dentro de las neuronas serotoninérgicas, con lo que habría una mayor cantidad de serotonina disponible para su liberación. Por otra parte la toxicidad de la MDMA se debería a su habilidad para producir altas concentraciones de serotonina extracelular por distintos mecanismos: estimulando su liberación, inhibiendo su recaptación y bloqueando el catabolismo de la serotonina al inhibir la MAO-A (monoaminooxidasa A), que es la forma predominante a nivel extracelular.

Otros estudios en ratas Sprague-Dawley han valorado el descenso en la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa como signo de neurotoxicidad. Así Elayan y cols, (1993), evaluaron los efectos a corto plazo de tres metabolitos de la MDMA, la 2,4,5-trihidroxianfetamina (THA), la 2,4,5-trihidroximetanfetamina (THM) y la 3,4-dihidroximetanfetamina (DHM), estos autores observaron que tras un corto tratamiento intracerebral, la actividad de la triptófano hidroxilasa descendía en respuesta a la THA y a la THM, pero no se alteraba con la 3,4-dihidroximetamfetamina. Asimismo constataron que la inactivación de la triptófano hidroxilasa por estos metabolitos no se revertía bajo condiciones de oxido-reducción con ditioneitol. Esto los diferenciaba del mecanismo de acción de la MDMA, que producía un rápido descenso de la actividad de la triptófano hidroxilasa, reversible bajo condiciones de oxido-reducción que reflejaría la oxidación reversible de los grupos sulfidrilo dentro de la molécula enzimática, mientras que el descenso irreversible de esta misma enzima observado tras 18 horas de tratamiento con MDMA reflejaría una toxicidad serotoninérgica (Stone y cols, 1989).

Asimismo se han visto efectos de especie, ya que altas dosis de MDMA (20 mg/kg) con marcados efectos en la rata y en las cobayas, no presentarían efectos en el contenido de 5-hidroxitriptamina ni de ácido 5-hidroxiindolacético ni en la densidad de los lugares de recaptación de la serotonina en el ratón.

En cuanto a la vía de administración, los efectos neurotóxicos se observan cuando la MDMA se administra por vía oral y parenteral (subcutánea). Sorprende asimismo que en contraste con los cambios neurodegenerativos que siguen a la administración sistémica de MDMA, la inyección intracerebral directa de MDMA o de MDA no tenga efecto en las neuronas serotoninérgicas cerebrales (Battaglia y cols, 1988a).

En cuanto a la frecuencia de exposición, se ha visto en estudios en ratas que el tratamiento a dosis única no producía efectos y en cambio el tratamiento a dosis repetida sí que presentaba efectos.

Así se hicieron estudios en ratas Dark Agouti, a las que se administró una dosis baja de (4mg/kg) con la cual no presentaban efectos degenerativos. Esa misma dosis administrada dos veces al día les producía una marcada pérdida de los lugares de unión de la paroxetina y de la concentración de HIAA de aproximadamente un 55%. Asimismo la dosis alta producía una hipertermia relacionada con la dosis y un descenso dosis dependiente de 5-hidroxitriptamina, del ácido 5-hidroxiindolacético y de los lugares de unión a la paroxetina (O`Shea y cols, 1998).

Otros fármacos como los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> (ketanserina) previenen los déficits serotoninérgicos resultantes de la neurotoxicidad inducida por la MDMA en el hipocampo, estriado y córtex cerebral de rata (Marberg y cols, 1996). Este efecto protector de la ketanserina desaparece cuando el ambiente en el que están las ratas se calienta previniéndose la hipotermia. El mecanismo protector de la ketanserina consistiría en que en ausencia del receptor 5-HT<sub>2</sub> que estimularía la síntesis de dopamina, la neurona dopaminérgica no podría mantener el transportador en la liberación de dopamina que es esencial en el desarrollo de neurotoxicidad inducida por MDMA (Schmidt y cols, 1991).

En cuanto a las dosis que producirían efectos en las distintas especies, varían ampliamente. En la rata la dosis mínima que ha mostrado efectos es la de 10 mg/kg dos veces al día durante 4 días (dosis total 80 mg/kg). Sin embargo hay que recordar que el metabolismo global en la rata y en los roedores es mayor que en los humanos y que dosis menores en humanos producirían similares efectos neuroquímicos.

En cuanto a la posible extrapolación en humanos debe considerarse que una pastilla típica vendida en la calle contiene alrededor de 100 mg, esto es el equivalente a 1.4 mg/kg si se administra sólo una unidad (una pastilla). Tomando como referencia los datos en los animales de experimentación, la dosis neurotóxica equivalente en humanos se encontraría entre 1.4 a 5.6 gr. Deberían consumirse de 14 a 56 pastillas en un período de 4 días (Hegadoren y cols, 1999). No se conoce la posible exactitud de estas extrapolaciones en humanos.

### 1.3.3.10.3. Mecanismo de la neurotoxicidad

El mecanismo exacto de la neurotoxicidad inducida por la MDMA no se conoce. Se ha sugerido una relación con la hipertermia que provoca la sustancia, cambios en la capacidad de oxidación-reducción, generación de radicales libres y sustitución de la serotonina por dopamina y formación de metabolitos tóxicos.

La dopamina parecería que podría jugar un papel principal en los efectos neurotóxicos de la MDMA. Como se ha comentado anteriormente la MDMA además de producir liberación de serotonina también libera dopamina y noradrenalina. No es por tanto una sustancia específica de la transmisión serotoninérgica.

La MDMA infundida directamente en el núcleo accumbens a través de la sonda de diálisis aumentaría los niveles de ambas la DA y la 5-HT de las ratas. Esta MDMA actuaría directamente sobre los terminales dentro del núcleo accumbens aumentando los niveles extracelulares de dopamina y serotonina y la magnitud de este aumento sería mayor para la dopamina que para la serotonina (White y cols, 1996).

La deplección aguda de dopamina por el tratamiento previo con  $\alpha$ -metil-p-tirosina o reserpina atenuaría el flujo de dopamina inducido por MDMA en el estriado y evitaría los consecutivos descensos de serotonina en los lugares de recaptación y la reducción de la actividad de la triptófano hidroxilasa (Brodkin y cols; 1993; Stone y cols, 1988).

Los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> también evitarían la estimulación de la síntesis de dopamina inducida por MDMA y evitarían los déficits a largo plazo en la concentración de serotonina en el mesencéfalo (Schmidt y cols, 1991).

Sprague y Nichols, (1995) han sugerido que la deaminación en exceso de la dopamina por parte de los terminales serotoninérgicos generaría peróxido de hidrogeno que llevaría a la peroxidación lipídica de la membrana y quizás a otros ataques oxidativos, lo que daría lugar a una degeneración del terminal serotoninérgico tras la administración de MDMA.

La selegilina un inhibidor de la monoaminoxidasa B protegería frente a la peroxidación lipídica inducida por MDMA y frente a los descensos a largo plazo en la serotonina, de los niveles de ácido 5- hidroxindolacético (5 HIAA) y de los sitios de recaptación de la serotonina.

Estos mismos autores propusieron una secuencia de procesos tras la exposición repetida a la MDMA: La MDMA vaciaría las neuronas serotoninérgicas de serotonina lo que las volvería vulnerables al proceso tóxico; y además aumentaría marcadamente la síntesis y liberación de dopamina. Esta dopamina sería transportada desde el espacio extracelular a las terminaciones serotoninérgicas por el transportador-recaptador de la serotonina. La dopamina sería deaminada por la MAO B (monoamino-oxidasa B) hasta generar peróxido de hidrogeno; el cual llevaría a la peroxidación lipídica y quizás a otros cambios oxidativos y a una destrucción serotoninérgica axonal selectiva.

Posteriormente estos mismos autores sugirieron una hipótesis integrada en la neurotoxicidad inducida por MDMA. Inicialmente la MDMA induciría una liberación aguda de serotonina y de dopamina. Esta liberación aguda se seguiría de un vaciado de los depósitos intraneuronales de serotonina. Esta liberación inicial de serotonina activaría los receptores 5 HT<sub>2A/2C</sub> postsinápticos localizados en las interneuronas gabérgicas lo cual llevaría a un descenso en la transmisión gabérgica y a un aumento de la liberación y de la síntesis de dopamina. Esta dopamina liberada en exceso después sería transportada dentro del terminal serotoninérgico vaciado y posteriormente sería deaminada por la monoamino oxidasa B (MAO-B) localizada dentro del terminal serotoninérgico. Ello llevaría a la formación de radicales libres y la degeneración selectiva de los axones serotoninérgicos y de los axones terminales.

Estudios recientes en ratones transgenicos sugieren que estos cambios oxidativos podrían mediar la toxicidad neuronal mediada por MDMA (Cadet y cols, 1995).

En ratones, la MDMA es neurotóxica para los axones dopaminérgicos además de para los axones serotoninérgicos.

También se ha visto que los aminoácidos excitatorios estarían implicados en la neurotoxicidad inducida por MDMA. Los antagonistas de los aminoácidos excitatorios prevendrían la neurotoxicidad inducida por MDMA, al prevenir la hipertermia inducida por MDMA (Farfel y cols, 1995)

El papel de la hipertermia en la neurotoxicidad por MDMA se ha estudiado ampliamente con diversos antagonistas serotoninérgicos. Así en estudios experimentales en ratas se vio que la administración de un inhibidor del transportador de la serotonina, el MDL 11,939 evitaría la toxicidad inducida por MDMA sin prevenir la hipertermia (Schmidt y cols, 1990).

Por otra parte la hipertermia y la liberación de serotonina producida por MDMA parecerían contribuir independientemente a la neurotoxicidad inducida por ésta. Así la coadministración de los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> con dosis altas de MDMA de 30 mg/kg, no eran capaces de bloquear la hipertermia pero en cambio sí evitaban la deplección de serotonina en las tres regiones corticales estudiadas; córtex, hipocampo y estriado de las ratas (Schmidt y cols, 1990).

Asimismo se vio que cuando la hipertermia producida por la MDMA se prevenía manteniendo a los animales en una temperatura ambiente de 10°C, también se bloqueaban los cambios neuroquímicos observados una semana más tarde, por lo cual se constataba que la hipertermia era un factor favorecedor en la neurotoxicidad de la MDMA a largo plazo (Schmidt y cols, 1990).

Un estudio reciente de los efectos de la MDMA en cultivos de células gliales sugiere que la neurodegeneración inducida por MDMA puede ser una consecuencia del vaciado de los depósitos de energía que la MDMA induce en las células gliales que rodean al terminal axonal (Poblete y Azmitia, 1995).

Recientemente se ha empleado la prolina (H<sup>3</sup>) inyectada en el núcleo del rafe para examinar las vías axonales serotoninérgicas ascendentes en el mesencéfalo de rata tras la exposición a la MDMA.

Comparado con los animales controles, las ratas que habían recibido MDMA mostraban marcadas reducciones en el transporte anterogrado del material marcado de varias regiones del mesencéfalo y esta reducción era paralela a los descensos en los marcadores axonales serotoninérgicos (Callahan y cols, 1998).

Asimismo Ricaurte y cols, (2000) usando métodos inmunocitoquímicos de fijación de un anticuerpo al transportador de la serotonina han obtenido evidencias de una pérdida axonal serotoninérgica en el neocórtex de ratas, tras cuatro días consecutivos de tratamiento con dos administraciones diarias.

Los estudios con antiinflamatorios se han realizado buscando un efecto beneficioso de los compuestos atrapadores de radicales libres, ya que se ha propuesto que este sería un posible mecanismo implicado en la neurotoxicidad por MDMA. Los radicales libres son átomos o moléculas que contienen un orbital con un electrón desapareado. Algunos radicales libres son altamente reactivos y capaces de extraer un electrón de las moléculas vecinas para completar su orbital. Estas reacciones pueden iniciar reacciones en cadena como la peroxidación lipídica, capaces de alterar la integridad estructural de las membranas celulares y producir la muerte celular.

Yeh, (1997) estudió el efecto del salicilato sódico en un grupo de ratas Sprague-Dawley tratadas con MDMA y vio que la coadministración de salicilato más MDMA inducía el vaciado de serotonina y ácido 5-hidroxiindolacético en los tejidos estudiados. Así se vio que el salicilato un atrapador de radicales libres hidroxilo no protegía frente a la hipertermia ni frente al vaciado de serotonina y ácido 5-hidroxiindolacético sino que potenciaba sus efectos tóxicos. De lo cual se desprende que la neurotoxicidad por MDMA sería debida a la producción de radicales superóxido o de otro tipo pero no de radicales hidroxilo.