
Resultados

5. Resultados

La inclusión de los voluntarios, la asignación de los tratamientos y su administración siguieron en todo momento las especificaciones del protocolo de ensayo clínico, que se encuentran en el apartado de sujetos y métodos. Por motivos de seguridad debido a que se trataba de un estudio de dosis múltiple, previamente se realizaron tres estudios pilotos con distintas dosis de MDMA. A continuación se expone de una manera reducida el desarrollo del estudio piloto ya que no es el motivo de esta memoria.

5.1. Resultados del estudio piloto

En este estudio participaron 6 voluntarios que fueron distribuidos en grupos de dos, para participar en distintas sesiones clínicas a fin de decidir la dosis a utilizar en el estudio definitivo. El estudio piloto se llevo a cabo entre julio y agosto de 1999. Ninguno de los voluntarios incluidos presentó ninguna reacción adversa que obligará a la retirada del estudio ni a tratamiento específico. Las características antropométricas de los voluntarios fueron las siguientes: edad media de 25.5 años (rango 22-33), peso medio de 68.3 kilos (rango 62.5-79.5) y la talla media de 176.4 cm (rango 169-189).

Los voluntarios participaron en cuatro sesiones separadas por una semana de blanqueo. Durante estas sesiones los voluntarios fueron asignados aleatoriamente a las 4 condiciones de tratamiento posibles. Por motivos de seguridad se empezó por la dosis menor y fueron administrándose las dosis en forma creciente. El diseño del estudio por cada nivel de dosis era doble ciego y cruzado.

Resultados

| | Condiciones de tratamiento del estudio piloto | | | |
|-----------------|--|-----------------|------------------|----------------|
| | Múltiple | Primera | Segunda | Placebo |
| Sujeto 1 | 75mg MDMA+75mg MDMA | 75mg MDMA+Plac | Plac+75mg MDMA | Plac*+Plac |
| Sujeto 2 | 75mg MDMA+75mg MDMA | 75mg MDMA+ Plac | Plac+75mg MDMA | Plac+Plac |
| Sujeto 3 | 75mg MDMA+100mg MDMA | 75 mg MDMA+Plac | Plac+100 mg MDMA | Plac+Plac |
| Sujeto 4 | 100mg MDMA+100mg MDMA | 100mg MDMA+Plac | Plac+100 mg MDMA | Plac+Plac |
| Sujeto 5 | 100mg MDMA+ 75 mg MDMA | 100mg MDMA+Plac | Plac+75mg MDMA | Plac+Plac |
| Sujeto 6 | 100mg MDMA+100mg MDMA | 100mg MDMA+Plac | Plac+100mg MDMA | Plac+Plac |

*Plac = Placebo

Las dosis probadas se especifican en la tabla superior. Las variables estudiadas fueron las mismas que en el estudio definitivo. Los resultados del estudio piloto aconsejaron utilizar la dosis de 100mg MDMA + 100mg MDMA para el estudio definitivo.

En cuanto a los resultados del estudio piloto, la presión arterial sistólica (PAS) aumentó entre 20 y 25 mmHg para las dosis de MDMA 75mg + MDMA 75mg y MDMA 75mg + MDMA 100mg y entre 20 y 35 mmHg para la dosis de MDMA 100mg + MDMA 100mg. La presión arterial diastólica (PAD) presentó aumentos más discretos, en dos voluntarios no presentó modificaciones con las dosis más bajas y presentó un aumento de 10 mmHg con la dosis de MDMA 100mg + MDMA 100mg.

Resultados

La frecuencia cardíaca presentó aumentos relativos a la dosis, de 15 latidos para la dosis de MDMA 75mg + MDMA 75mg, de 25 a 30 latidos para la dosis de MDMA 100mg + MDMA 75mg y de 20 a 40 latidos para la dosis de MDMA 100mg + MDMA 100mg. La temperatura aumentó entre 0.5 y 1° c para los tres niveles de dosis. El diámetro pupilar aumentó entre 2 y 4 mm en todos los niveles de dosis.

El rendimiento psicomotor empeoró marcadamente tanto a nivel del DSST como en el ala de Maddox. Sin embargo el tiempo de reacción presentó una mejoría respecto a placebo.

Los efectos subjetivos mostraron altas puntuaciones en las escalas ARCI MBG, que mide euforia, y en las escalas analógicas visuales “le gusta el fármaco” y “colocado” relacionadas con un aumento del potencial de abuso. No se presentaron efectos disfóricos ni alucinatorios.

5.2. Estudio definitivo

El estudio definitivo se realizó entre septiembre de 1999 y noviembre de 1999. En el estudio fueron incluidos ocho voluntarios sanos, consumidores recreacionales de MDMA. Todos ellos finalizaron el ensayo clínico y fueron incluidos en el análisis estadístico.

Las características de los voluntarios incluidos en el estudio se especifican en la siguiente tabla:

| Nº | Edad (años) | Peso (Kg) | Talla (cm) | Tabaco (cig/d) | Alcohol (U/s) | Otras drogas | MDMA |
|--------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------|
| 011 | 22 | 70.8 | 178 | 15 | 31.5 | CN; ES | 10 ocasiones |
| 012 | 25 | 86 | 189 | 20 | 21 | CN; | 20 ocasiones |
| 013 | 23 | 62 | 178.5 | 20 | NO | CN; | 10 ocasiones |
| 014 | 20 | 65.6 | 177 | 10 | 7 | CN; | esporádico |
| 015 | 22 | 64.4 | 169.9 | 6 | NO | CN; | esporádico |
| 016 | 22 | 76.3 | 188 | 10 | NO | CN | esporádico |
| 017 | 25 | 80.5 | 176.5 | NO | 7.5 | ES; co | 20 ocasiones |
| 018 | 25 | 78.7 | 175.5 | 10 | 5 | ES; co | 20 ocasiones |
| — | 23 | 73.1 | 179.05 | 13 | 14.4 | CN 6/8(75%) | MDMA 10/10 |
| X | (1.85) | (8.55) | (0.1) | (5.4) | | ES 3/8 (37%) | (100%) |
| Rango | 20-25 | 62-86 | 175.5- | 6-20 | 5-31.5 | | 10-20 |

189

Nº = número de voluntario; cig/d= cigarrillos/día; U/s= Unidades de alcohol/semana
 CN= consumo recreacional de cannabis; co= consumo ocasional de cannabis.
 ES= consumo de otros estimulantes (anfetamina inhalada o cocaína).

Como puede verse en la tabla adjunta, los ocho voluntarios que participaron en el estudio tenían una edad media de 23 años, un peso medio de 73.1 Kg, y una altura media de 179.05 cm. Siete eran fumadores y consumían una media de 13 cigarrillos/día; cinco de ocho consumían alcohol con una media de consumo entre los consumidores de 14.4 unidades por semana, seis de ocho eran consumidores recreacionales de cannabis (75%) y tres de ocho (37%) eran consumidores recreacionales de estimulantes distintos de MDMA, anfetamina inhalada (*speed*) y cocaína principalmente.

Antes de iniciar cada sesión a los voluntarios se les sometía a un análisis de orina para detectar consumo de (anfetaminas, opioides, cannabis y cocaína) y sólo se les incluía en la sesión sí el análisis era negativo o demostraba concentraciones bajas.

A continuación se expondrán los resultados de las distintas variables analizadas en el estudio definitivo. En el análisis estadístico se compararon los valores de la diferencia máxima (“efecto máximo” o E_{max} o “peak effects”) en dos períodos de tiempo: la E_{max} 0-4h (primera administración) y la E_{max} 4-8h (segunda administración). Se comparó además el valor del área bajo la curva AUC_{0-4h} (primera administración) y AUC_{4-8h} (segunda administración).

Para simplificar la comprensión de los resultados se han tomado unos criterios basados en los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos. El objeto de esta simplificación es facilitar la comprensión de los resultados y reducir el número de comparaciones entre condiciones que son idénticas.

La simplificación realizada incluye lo siguiente:

- a) los dos placebos P_1 y P_2 de la doble administración de placebo y el placebo M21 (placebo de la segunda administración activa) se han considerado iguales al no demostrarse diferencias significativas entre ellos.
- b) a efectos de la comparación se ha desestimado el placebo que seguía a la primera administración activa de MDMA (M12). Este placebo está contaminado (efecto de carry-over) por las acciones residuales de la MDMA y puede confundir los resultados.

d) No se considera el efecto del tiempo, La MDMA se ha mostrado similar independientemente de la hora de administración. No se ha visto la existencia de cronofarmacología, ya que no hay diferencias entre administrar la dosis de fármaco a las 9 de la mañana o administrarla a las 13 horas

5.2.1. Presentación de los resultados

Los resultados se comentan siguiendo la siguiente secuencia:

- a) Se describen las comparaciones estadísticas de todas las administraciones activas únicas con placebo y entre ellas en AUC y Emax.
- b) Se describen la comparación estadística entre la primera administración de la dosis múltiple (MM1) con la segunda administración de la dosis múltiple (MM2) en AUC y Emax.
- c) Se describe la comparación estadística del curso temporal de la primera administración de la dosis múltiple (MM1) con la segunda administración de la dosis múltiple (MM2)
- d) No se describen las comparaciones estadísticas de los efectos de la segunda administración de la dosis múltiple (MM2) con las otras dos dosis únicas (primera y segunda administración: M11 y M22)

En la representación gráfica de los resultados se presentan para cada variable el AUC 0-4 + AUC 4-8h con el basal a 0 horas, el curso temporal y los efectos máximos.

En la representación de los valores de AUC para cada variable, el color negro representa diferencias significativas frente a placebo y las letras sobre de las columnas, cuando son iguales indican que no existen diferencias significativas entre las condiciones que representan y cuando son distintas muestran que sí existen diferencias entre condiciones.

En lo que respecta a la presentación de los efectos máximos de las variables, los símbolos de color negro indican que existen diferencias significativas entre la condición que representan y placebo, asimismo las letras que aparecen en los

símbolos indican cuando son iguales que no existen diferencias entre condiciones y cuando son distintas evidencian que sí hay diferencias entre condiciones.

La representación gráfica del curso temporal se presenta comparando las administraciones activas frente a placebo, apareciendo en negro cuando existen diferencias significativas frente a placebo. Asimismo se comparan las dos administraciones de la dosis múltiple entre sí, apareciendo asteriscos () cuando existen diferencias significativas entre ambas administraciones, mostrándose los tiempos en que estas diferencias ocurren.

Se presenta una tabla resumen de las diferencias dónde aparecen únicamente las condiciones entre las que se han encontrado diferencias significativas. Esta tabla por tanto contiene mayor o menor número de celdas según el número de diferencias encontradas.

5.3. Variables fisiológicas

5.3.1. Presión arterial sistólica

La presión arterial sistólica aumentó tras las tres condiciones activas de MDMA en comparación con placebo. La media de AUC fue de 46.54 mmHg.h tras la primera administración activa, de 38.91 mmHg.h tras la segunda administración activa y de 52.53 mmHg.h para la primera administración de la dosis múltiple. Estos incrementos fueron estadísticamente significativos frente a placebo, pero no se encontraron diferencias significativas entre las tres condiciones.

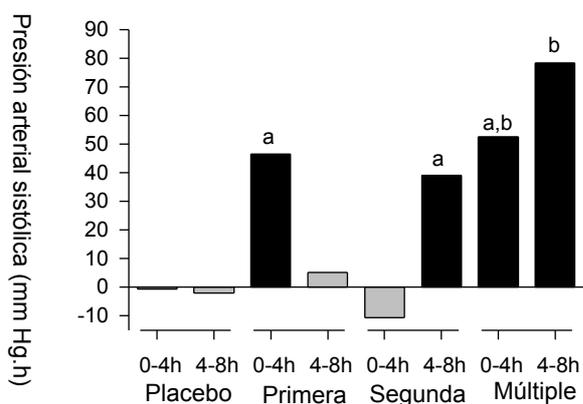
En cuanto a la comparación entre las dos administraciones de la dosis múltiple, ambas aumentaron la presión arterial sistólica. Este aumento fue de una media de AUC de 52.53 mmHg.h para la primera administración de la dosis múltiple y de 78.17 mmHg.h para la segunda administración de la dosis múltiple. No se observaron diferencias significativas entre ambas condiciones, pero ambas condiciones fueron estadísticamente diferentes de placebo.

El efecto máximo en las administraciones a dosis única se produjo entre la hora y las 1.5 horas para las administraciones en dosis única y a la hora para la administración repetida (5 horas desde la primera administración). La media de éste efecto máximo fue de 23.56 mmHg para la primera administración activa, de 24.25 mmHg para la segunda administración activa y de 23.63 mmHg para la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo pero no entre ellas.

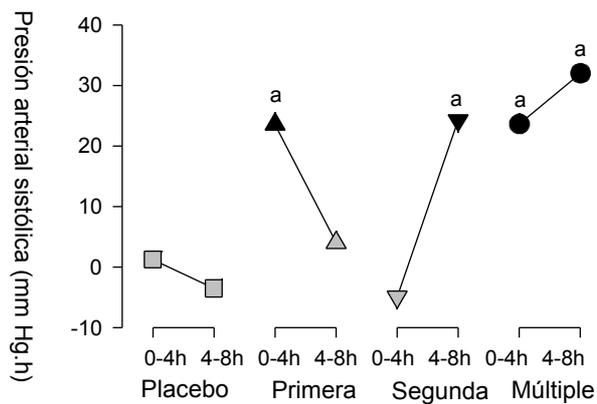
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple la media de éste efecto fue de 23.63 mmHg para la primera administración de la dosis múltiple y de 32 mmHg para la segunda administración de la dosis múltiple. No se observaron diferencias significativas entre estas condiciones, pero ambas condiciones fueron estadísticamente diferentes de placebo.

Resultados

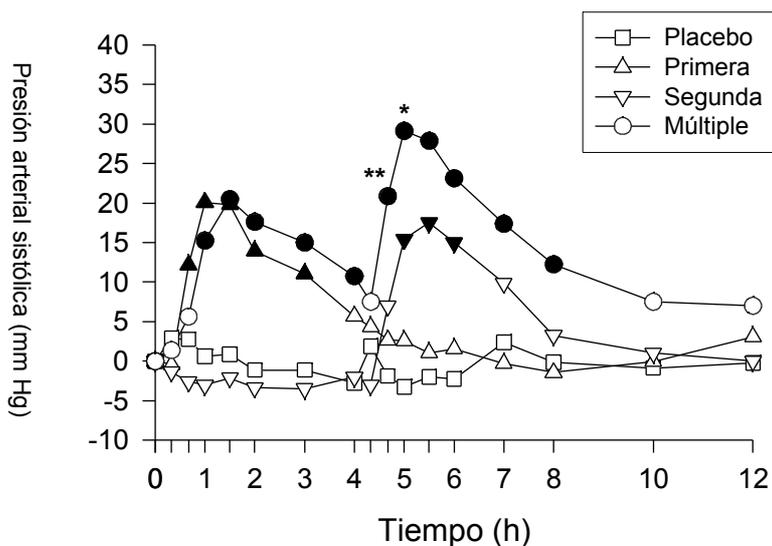
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, se observaron efectos más intensos en la segunda administración que fueron estadísticamente significativos a los 40 min y 1 hora. A estos tiempos los valores tras la primera administración fueron de 5 mmHg y 15 mmHg, mientras que tras la segunda administración fueron de 20 y 29 mmHg.



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

Resultados

| ANOVA (G.L: 1.7) | Test de Tukey | | | | | | |
|---------------------|---------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Placebo | | | MM2 | | | |
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | M11 | M22 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 59.227 | 0.0001 | ** | ** | ** | * | ** |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 77.606 | <0.0001 | ** | ** | ** | ns | ns |

5.3.2. Presión arterial diastólica

La presión arterial diastólica aumentó tras las tres condiciones activas de MDMA en comparación con placebo. La media de AUC fue de 15.97 mmHg.h tras la primera administración activa, de 11.96 mmHg.h tras la segunda administración activa y de 27.16 mmHg.h para la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no se encontraron diferencias entre las tres condiciones.

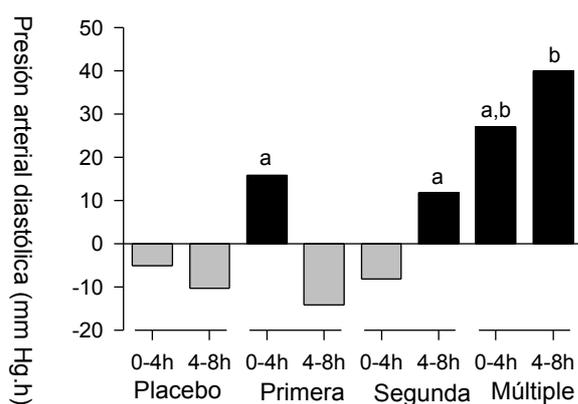
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que esta variable presentó un aumento más discreto, presentando una media de incremento de AUC de 27.16 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple y una media de aumento de AUC de 40.03 mm.h tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero ambas condiciones fueron estadísticamente diferentes de placebo.

El efecto máximo se produjo a la hora para las administraciones en dosis única y a la hora para las administraciones en dosis repetida (5 horas tras la primera administración). La media de éste efecto máximo fue de 10.69 mmHg para la primera administración activa, de 9.63 mmHg para la segunda administración activa y de 17.25 mmHg para la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo pero no entre ellas.

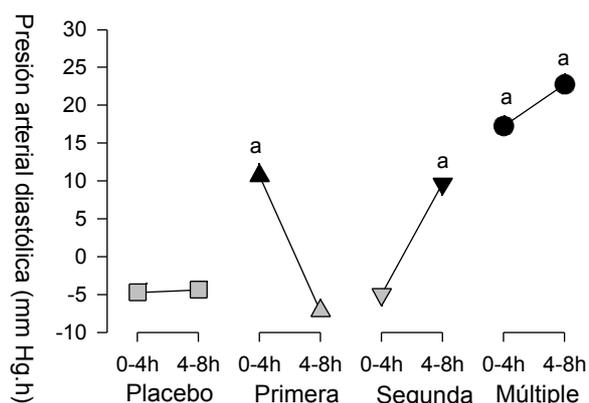
Resultados

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 17.25 mmHg tras la primera administración de la dosis múltiple y de 22.75 mmHg tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero ambas condiciones fueron estadísticamente diferentes de placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, se observaron efectos más intensos en la segunda administración que fueron estadísticamente significativos a 1 hora. A este tiempo el valor tras la primera administración fue de 9 mmHg y tras la segunda administración de la dosis repetida fue de 19 mmHg.

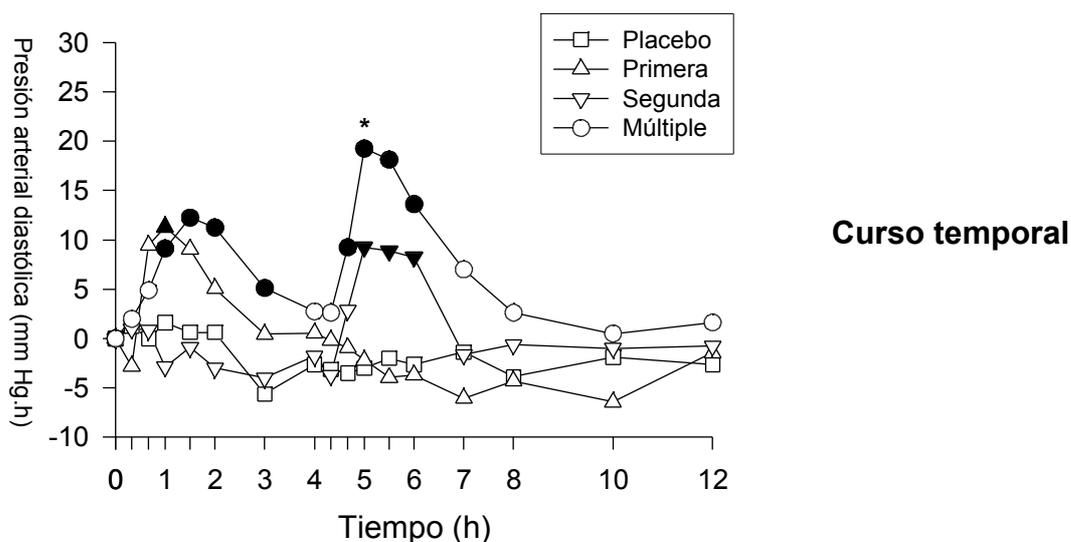


AUC



Efecto máximo

Resultados



ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

Placebo

MM2

| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | M11 | M22 |
|---|--------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| AUC0-4h+AUC4-8h | 18.098 | 0.0038 | ** | * | ** | * | ** |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 24.080 | 0.0017 | * | * | ** | ns | ns |

5.3.3. Frecuencia cardíaca

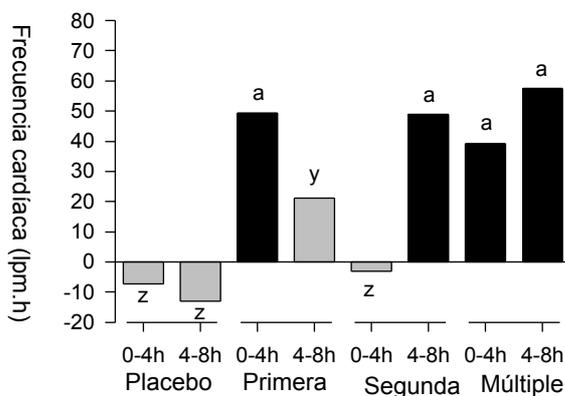
La frecuencia cardíaca presentó aumentos tras las tres condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 49.36 lpm.h tras la primera administración activa, de 48.90 lpm.h tras la segunda administración activa y de 39.25 lpm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no se encontraron diferencias entre las tres condiciones.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que esta variable presentó una media de aumento de AUC de 39.25 lpm.h tras la primera administración de la dosis repetida y de 57.42 lpm.h tras la segunda administración de la dosis repetida, estos aumentos no fueron

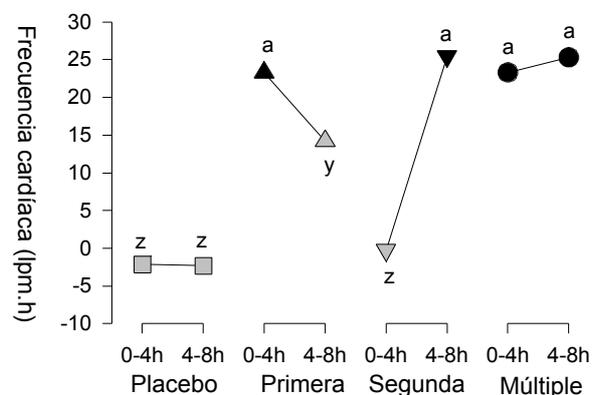
estadísticamente significativos, pero ambas condiciones fueron estadísticamente diferentes de placebo.

El efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media para las administraciones en dosis única y a la hora para la administración en dosis repetida (5 horas tras la primera administración). La media de éste efecto máximo fue de 21.50 lpm tras la primera administración activa, de 22.19 lpm tras la segunda administración activa y de 20.75 lpm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no entre ellas.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 20.75 lpm tras la primera administración de la dosis múltiple y de 23.88 lpm tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero ambas condiciones fueron estadísticamente diferentes de placebo. Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, se observaron efectos más intensos en la segunda administración, que fueron estadísticamente significativos a los 40 min. A este tiempo el valor tras la primera administración fue de 0.8 lpm y tras la segunda administración de la dosis repetida fue 15 lpm.

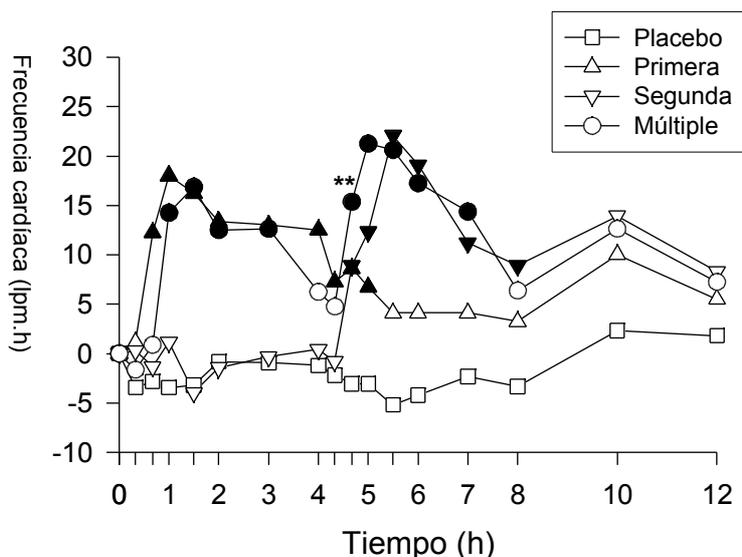


AUC



Efecto máximo

Resultados



Curso temporal

ANOVA

(G.L: 1.7)

Test de Tukey

Placebo

MM2

| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
|-------------------|--------|------------|-----|-----|-----|-----|
| AUC0-4h+AUC4-8h | 14.101 | 0.0071 | ** | ** | ** | ns |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 12.978 | 0.0087 | ** | ** | ** | ns |

5.3.4. Temperatura

La temperatura presentó aumentos leves tras las tres condiciones activas de MDMA frente a placebo, la media de aumento de AUC fue de $0.76^{\circ}\text{C}\cdot\text{h}$ tras la primera administración activa, de $0.89^{\circ}\text{C}\cdot\text{h}$ tras la segunda administración activa y de $0.71^{\circ}\text{C}\cdot\text{h}$ tras la primera administración de la dosis repetida. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo y no se encontraron diferencias entre las tres condiciones.

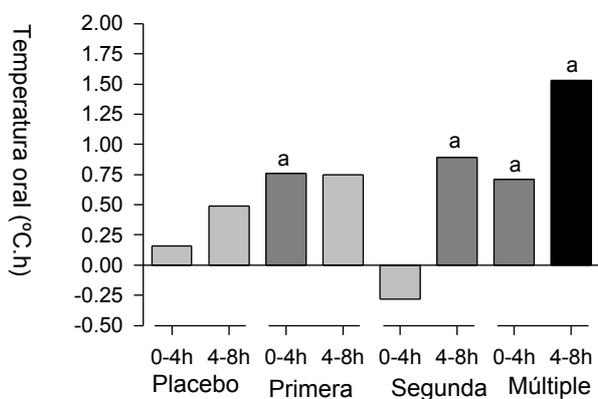
Cuando se comparan las dos administraciones de la dosis repetida, la temperatura aumento con una media de AUC de $0.71^{\circ}\text{C}\cdot\text{h}$ tras la primera administración y de $1.53^{\circ}\text{C}\cdot\text{h}$ tras la segunda administración activa estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones, aunque la segunda administración fue estadísticamente significativa frente a placebo.

El efecto máximo se presentó entre la hora y media y las dos horas tras las administraciones a dosis única y a las tres horas de media tras la primera administración de la dosis múltiple, y a la hora y media de media tras la segunda administración de la dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 0.48°C tras la primera administración activa, de 0.43°C tras la segunda administración activa y de 0.47°C tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni hubieron diferencias significativas entre las condiciones.

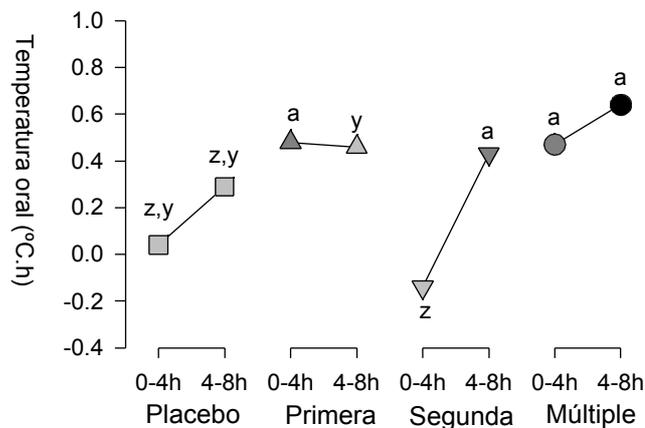
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 0.47°C tras la primera administración de la dosis múltiple y de 0.64 °C tras la segunda administración de la dosis múltiple, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones, pero la segunda administración fue estadísticamente significativa frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida se observaron efectos más intensos, que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 1 hora, 1 hora y media y 2 horas tras la administración del fármaco. A estos tiempos la temperatura presentó aumentos de 0.081°C tras la primera administración de la dosis múltiple y de 0.59°C tras la segunda administración de la dosis múltiple (a la hora de la administración), aumentó 0.019°C tras la primera administración de la dosis múltiple y 0.66°C tras la segunda administración de la dosis múltiple (a 1,5 horas de la administración) y aumentó 0.23°C tras la primera administración de la dosis múltiple y 0.39°C tras la segunda administración de la dosis múltiple

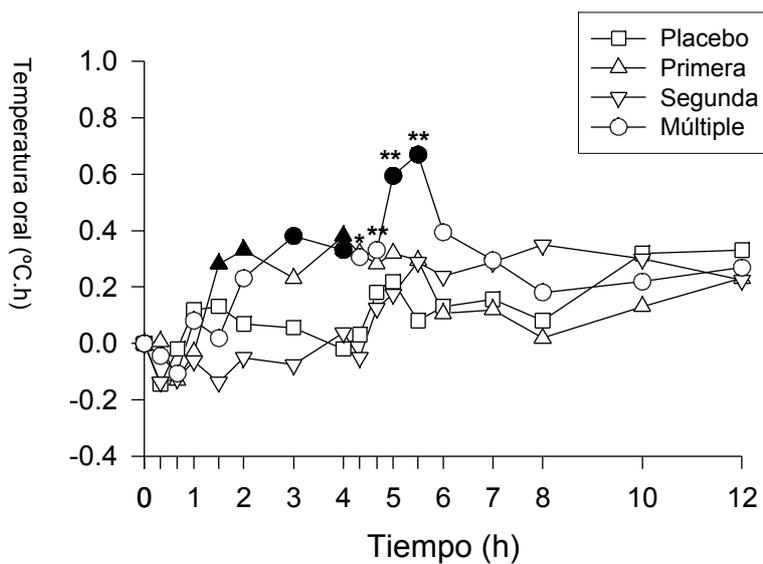
Resultados



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | F | Valor de P | Placebo | | MM2 | |
|-------------------|--------|------------|---------|-----|-----|-----|
| | | | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 17.111 | 0.0044 | ns | ns | ns | ns |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 13.696 | 0.0076 | ns | ns | ns | ns |

5.3.5. Diámetro pupilar

El diámetro pupilar aumentó en las tres condiciones activas de MDMA en comparación con placebo. La media de AUC fue de 8.07 mm.h tras la primera administración activa, de 7.58 mm.h tras la segunda administración activa y de 8.01 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no se encontraron diferencias entre condiciones.

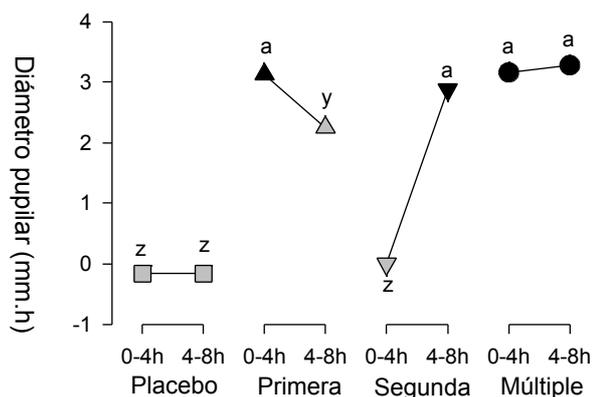
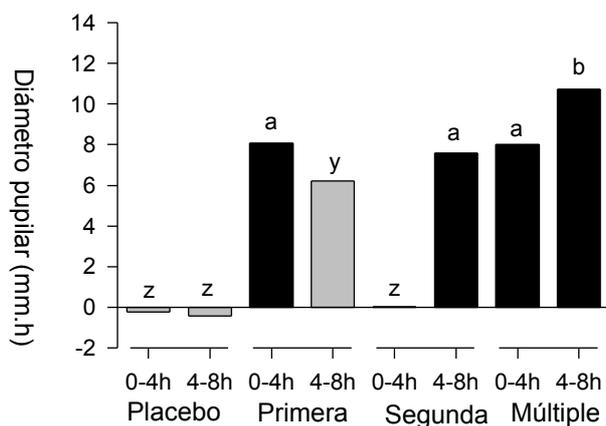
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, ambas aumentaron el diámetro pupilar. Este aumento fue de una media de AUC de 8.01 mm.h para la primera administración de la dosis múltiple y de 10.74 mm.h para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

El efecto máximo se presentó entre la hora y media y las dos horas tras las administraciones a dosis única, a la hora y media tras la primera administración de la dosis múltiple y a las dos horas tras la segunda administración de la dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 3.13 mm tras la primera administración activa, de 2.88 mm tras la segunda administración activa y de 3.16 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no hubieron diferencias entre condiciones. En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple la media de éste efecto fue de 3.16 mm tras la primera administración y de 3.28 mm tras la segunda administración de la dosis múltiple. No se observaron diferencias significativas entre estas condiciones, pero ambas fueron estadísticamente significativas frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 20 y 40 min.

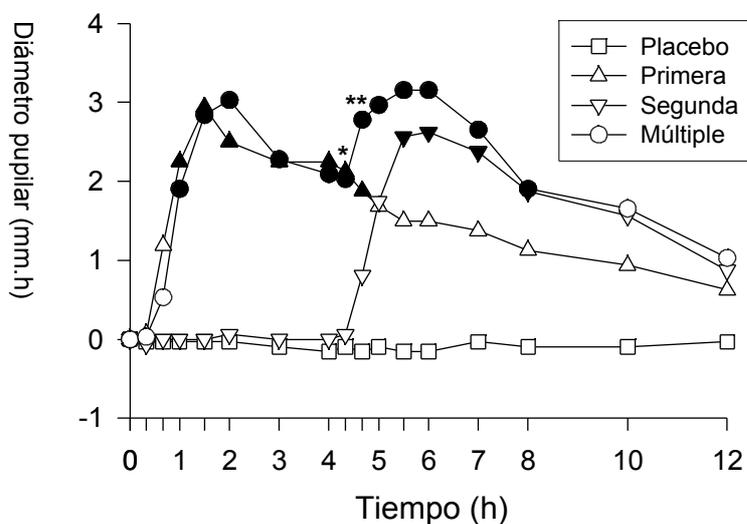
Resultados

A estos tiempos los valores tras la primera administración fueron de 0.031 mm y 0.531 mm mientras que tras la segunda administración fueron de 2.031 mm y 2.781 mm.



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | Placebo | | | | | MM2 | | |
|---|---------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | M11 | M22 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 137.694 | <0.0001 | ** | ** | ** | ** | ** | ** |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 253.516 | <0.0001 | ** | ** | ** | ns | ns | ns |

5.4. Rendimiento psicomotor

5.4.1. Ala de Maddox

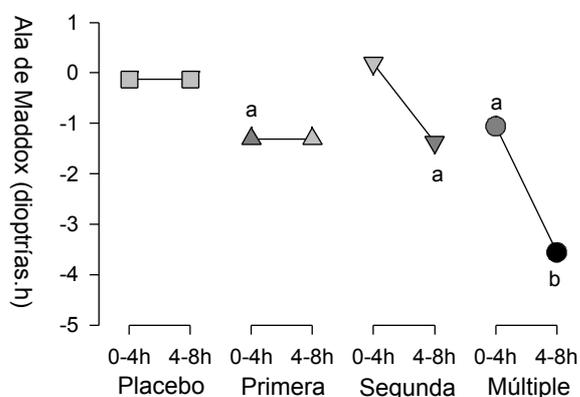
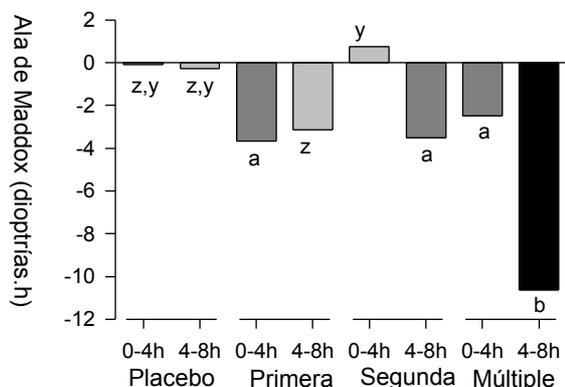
Tras las tres dosis activas de MDMA los sujetos evidenciaban una esoforia, es decir al mirar por los visores del ala de Maddox, la flecha blanca se desplazaba hacia la derecha viendo los números impares de la regla. La media de AUC fue de -3.6 dioptrías.h tras la primera administración activa, de -3.5 dioptrías.h tras la segunda administración activa y de -2.47 dioptrías.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron significativas frente a placebo, ni tampoco se encontraron diferencias entre las tres condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, ambas administraciones presentaron una esoforia que fue mucho mayor en el caso de la segunda administración. La media de AUC fue de -2.47 dioptrías.h tras la primera administración de la dosis múltiple y de -10.64 dioptrías.h tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre las condiciones y en el caso de la segunda administración también lo fue frente a placebo.

El efecto máximo se produjo a las dos horas tras las administraciones en dosis única y a la hora y media para la administración en dosis repetida. Este efecto fue de una media -1.31 dioptrías tras la primera administración activa, de -1.38 dioptrías de media tras la segunda administración activa y de -1.06 dioptrías tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni tampoco se encontraron diferencias entre las condiciones.

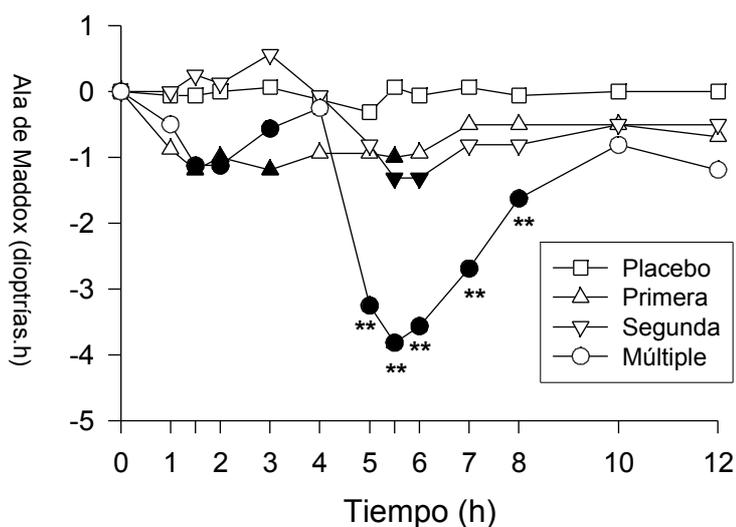
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de -1.06 dioptrías tras la primera administración de la dosis múltiple y de -3.56 dioptrías tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones y en el caso de la segunda administración de la dosis múltiple también lo fue frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 1 hora, 1,5 horas, dos horas, tres horas y cuatro horas. A estos tiempos los valores tras la primera administración fueron de -0.5 dioptrías, -1.125 dioptrías, -1.125 dioptrías, -0.563 dioptrías y -0.250 dioptrías mientras que tras la segunda administración fueron de -3.25 dioptrías, -3.813 dioptrías, -3.563 dioptrías, -2.688 dioptrías y -625 dioptrías respectivamente.



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA

Test de Tukey

(G.L: 1.7)

| | F | Valor de P | Placebo | | | MM2 | | |
|---|-------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | M11 | M22 | MM1 | M11 | M22 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 7.993 | 0.0255 | ns | ns | ns | ** | ** | ** |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 0.530 | 0.4904 | ns | ns | ns | ** | ** | ** |

5.4.2. Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST)

Esta prueba experimentó descensos con todas las administraciones activas frente a placebo, este descenso fue más acusado durante la segunda administración de la dosis múltiple. La media de AUC fue de -2.91 respuestas correctas.h tras la primera administración activa, de -4.84 respuestas correctas.h tras la segunda administración activa y de -4 respuestas correctas.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni tampoco se apreciaron diferencias entre las condiciones.

Cuando se comparan las dos administraciones de la dosis repetida, la media de aumento de AUC fue de -4 respuestas correctas.h tras la primera administración de la dosis múltiple y de -10.25 respuestas correctas.h tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

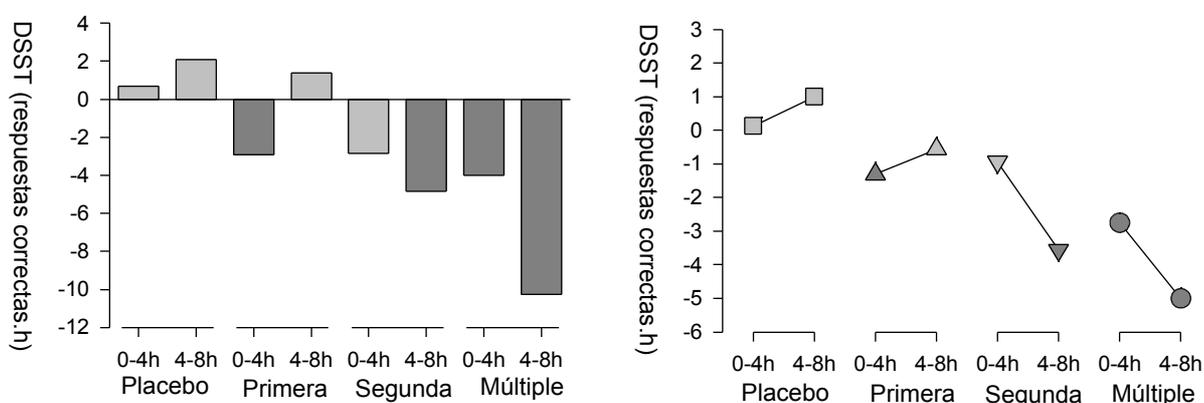
El efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media para las administraciones en dosis única, y a la hora para la primera administración de la dosis múltiple y a la hora y media para la segunda administración de la dosis múltiple.

La media de éste efecto máximo fue de -1.31 respuestas correctas tras la primera administración activa, de -3.56 respuestas correctas tras la segunda administración activa y de -2.75 respuestas correctas tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo y tampoco se apreciaron diferencias entre condiciones.

Resultados

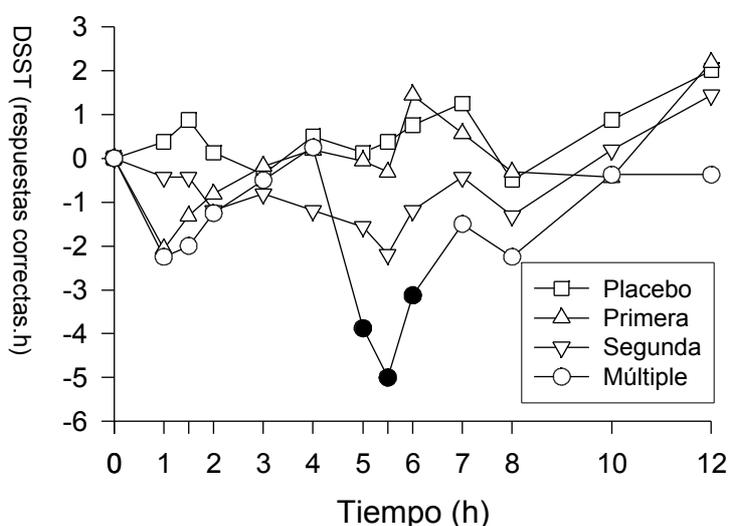
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de -2.75 respuestas correctas tras la primera administración de la dosis múltiple y -5 respuestas correctas tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias entre condiciones no fueron estadísticamente significativas y tampoco se apreciaron diferencias frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración que no fueron estadísticamente significativos.



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

| ANOVA (G L: 1.7) | Test de Tukey | | | | | |
|---|---------------|------------|---------|-----|-----|-----|
| | | | Placebo | | | MM2 |
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 1.856 | 0.2152 | ns | ns | ns | ns |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 3.590 | 0.1000 | ns | ns | ns | ns |

5.4.3 Tiempo de reacción

El tiempo de reacción total aumentó discretamente tras las dos administraciones a dosis única. En lo que respecta a la administración a dosis múltiple éste aumento fue más pronunciado especialmente tras la segunda administración de la dosis múltiple. La media de AUC fue de 17.09 ms.h tras la primera administración activa, de 50.50 ms.h tras la segunda administración activa y de 63.81 ms.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni tampoco se apreciaron diferencias entre las tres condiciones.

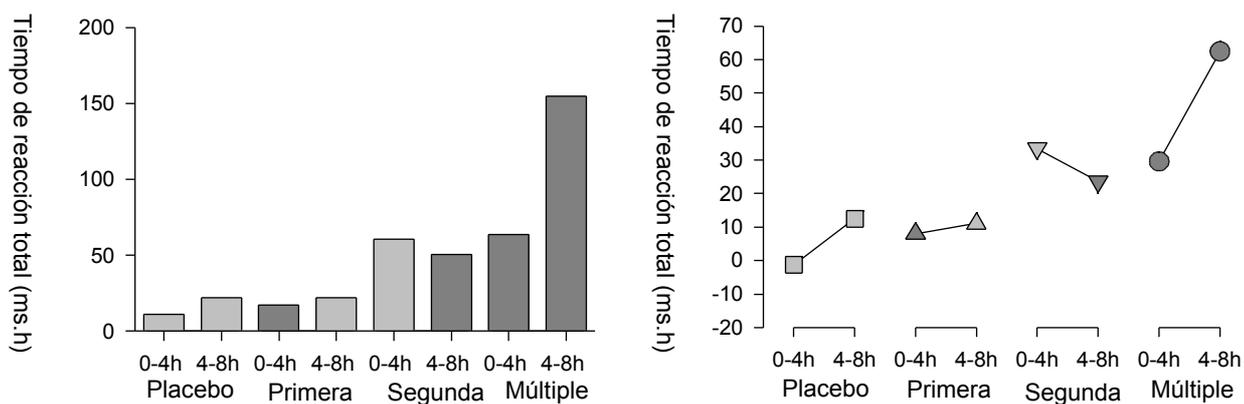
En lo que respecta a las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de AUC fue de 63.81 ms.h tras la primera administración de la dosis múltiple y de 154.72 tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

El efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media para las administraciones en dosis única y a las dos horas tras las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto fue de 8.06 ms tras la primera administración activa, de 23.63 ms tras la segunda administración activa y de 29.63 ms tras la primera administración de la dosis múltiple, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni tampoco se apreciaron diferencias entre las tres condiciones.

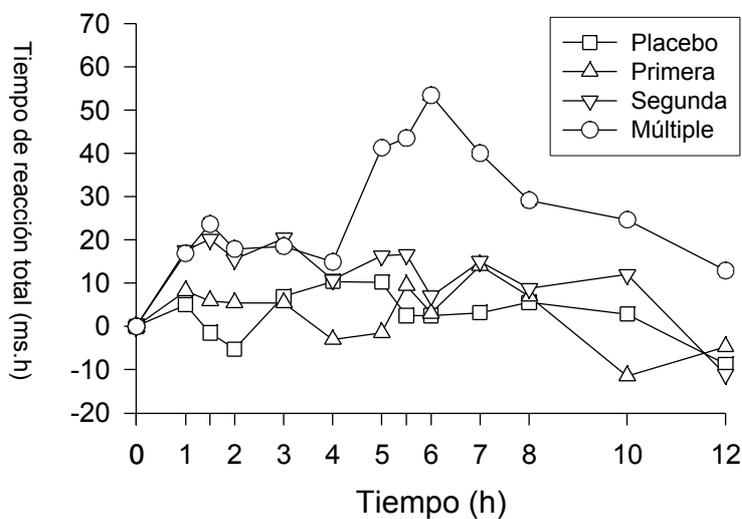
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 29.63 ms tras la primera administración activa y de 62.50 ms tras la segunda administración activa. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

Resultados

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración que no fueron estadísticamente significativos.



AUC



Efecto máximo

Curso temporal

ANOVA

(G L: 1.7)

Test de Tukey

| | | | Placebo | | | MM2 |
|---|-------|------------|---------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 0.410 | 0.5424 | ns | ns | ns | ns |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 0.182 | 0.6827 | ns | ns | ns | ns |

5.5. Efectos subjetivos

5.5.1. Escalas Analógicas Visuales (EAV).

5.5.1.1. Estimulado

La escala analógica visual de “estimulado” mostró aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 57.13 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 53.70 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 36.08 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo a excepción de la primera administración de la dosis múltiple y entre condiciones las dos administraciones activas a dosis única presentaron diferencias significativas frente a la primera administración de la dosis múltiple.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta se ve que aumenta mucho más en la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 36.08 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 87.13 mm.h. tras la segunda administración. Estas diferencias son estadísticamente significativas entre condiciones y en el caso de la segunda administración de la dosis múltiple también frente a placebo.

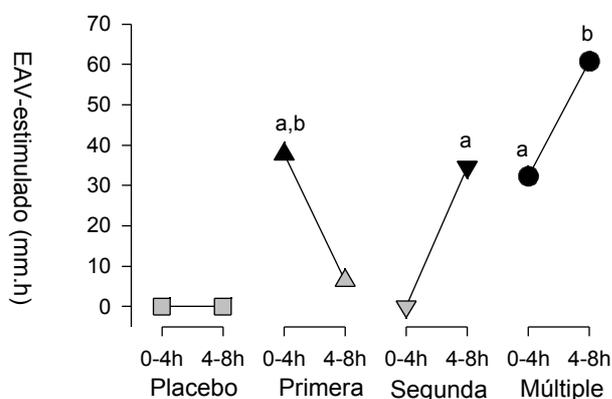
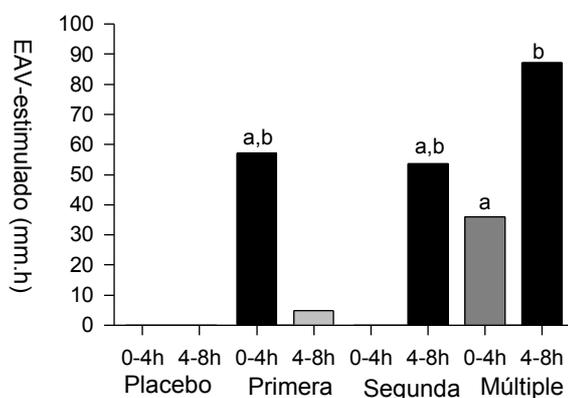
El efecto máximo se produjo a la hora para las administraciones en dosis única y a la hora para la administración repetida (5 horas desde el inicio del estudio). La media de éste efecto máximo fue de 37.75 mm para la primera administración activa, de 34.50 mm para la segunda administración activa y de 32.25 mm para la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron significativas frente a placebo y entre condiciones la primera administración activa fue distinta de las otras dos.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 32.5 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 60.75 mm para la segunda administración de la dosis múltiple.

Resultados

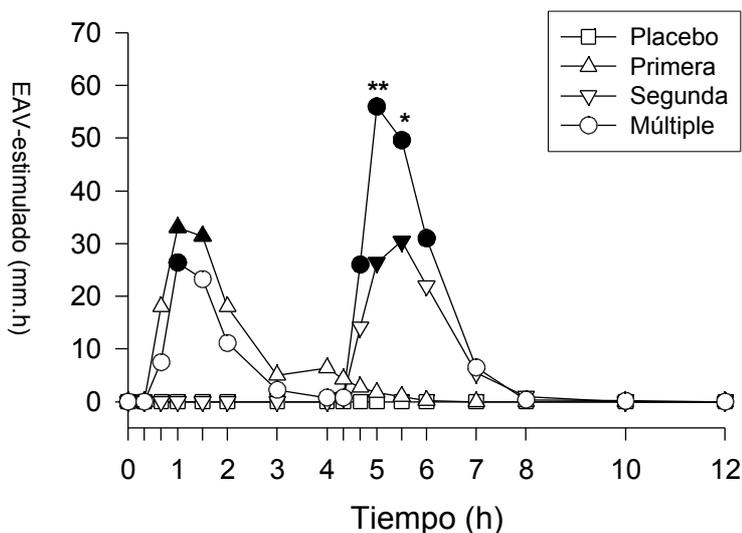
Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, se observaron efectos más intensos en la segunda administración que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 1 hora y 1,5 horas. A estos tiempos los valores tras la primera administración fueron 26.37 mm y 23.25 mm mientras que tras la segunda administración fueron 56 mm y 49.6 mm respectivamente



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

Resultados

| ANOVA (G.L: 1.7) | F | | Placebo | | Test de Tukey | | | |
|---|--------|--------|---------|-----|---------------|-----|-----|-----|
| | | | M11 | M22 | MM1 | MM1 | MM2 | M22 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 40.201 | 0.0004 | ** | ** | ns | ** | ** | ns |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 71.374 | 0.0001 | ** | ** | ** | * | * | * |

5.5.1.2. Colocado

La escala analógica visual “colocado” mostró aumentos con las tres condiciones activas de MDMA frente a placebo, la media de AUC fue de 54.08 mm.h tras la primera administración activa, de 46.79 mm.h tras la segunda administración activa y de 37.32 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple, estos aumentos fueron estadísticamente significativos frente a placebo pero no se observaron diferencias significativas entre condiciones.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que aumenta mucho más en la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 37.32 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 89.11 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias entre condiciones son estadísticamente significativas entre ellas y frente a placebo.

El efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media para las administraciones en dosis única, y entre la hora y las dos horas para las administraciones en dosis múltiple.

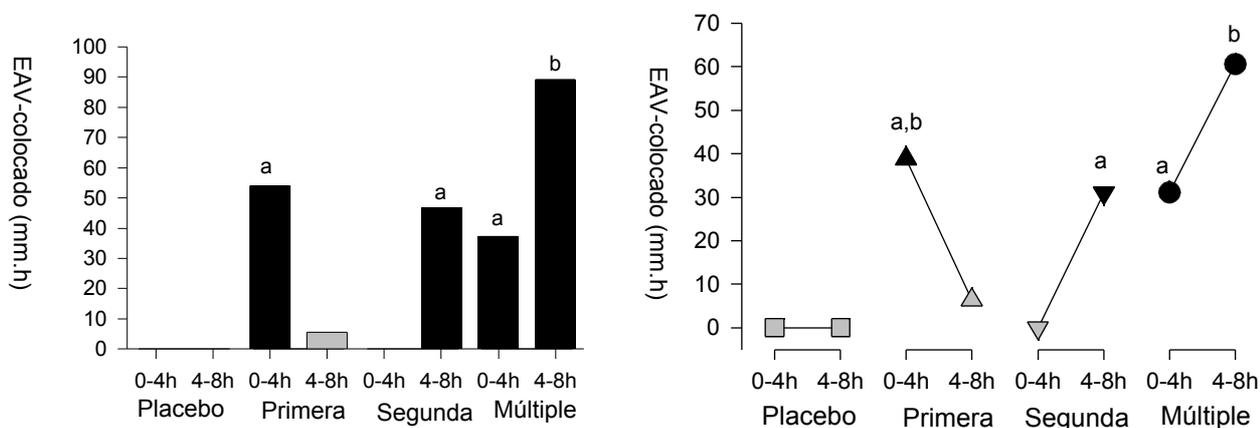
La media de éste efecto máximo fue de 38.88 mm tras la primera administración activa, de 31 mm tras la segunda administración activa y de 31.13 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo y entre las condiciones activas, la primera administración activa fue distinta de las otras dos.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 31.13 mm tras la primera administración y de 60.63 mm

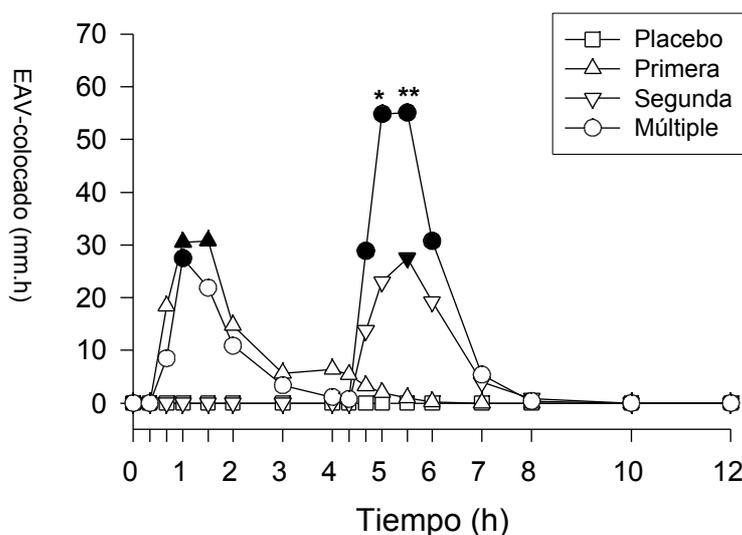
Resultados

tras la segunda administración. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida se observaron efectos más intensos en la segunda administración que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 1,5 horas y 2 horas. A estos tiempos los valores tras la primera administración fueron de 21.87 mm y 10.87 mm, mientras que tras la segunda administración fueron de 55.12 mm y 30.75 mm respectivamente.



AUC



Efecto máximo

Curso temporal

ANOVA

(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | F | Valor de P | Placebo | | | MM2 | | |
|---|--------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | M11 | M22 | MM1 | MM2 | M11 | M22 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 28.769 | 0.0010 | ** | ** | * | ** | * | ** |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 51.866 | 0.0002 | ** | * | * | * | ns | * |

5.5.1.3. Algún efecto

La escala analógica visual “algún efecto” mostró aumentos con las tres condiciones activas de MDMA. La media de AUC fue de 56.85 mm.h tras la primera administración activa, de 57.74 mm.h tras la segunda administración activa y de 40.93 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no se encontraron diferencias entre las condiciones.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que aumenta mucho más en la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 40.93 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 92.06 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias son estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

El efecto máximo se produjo entre la hora y las dos horas para las administraciones en dosis única y a la hora para las administraciones en dosis múltiple.

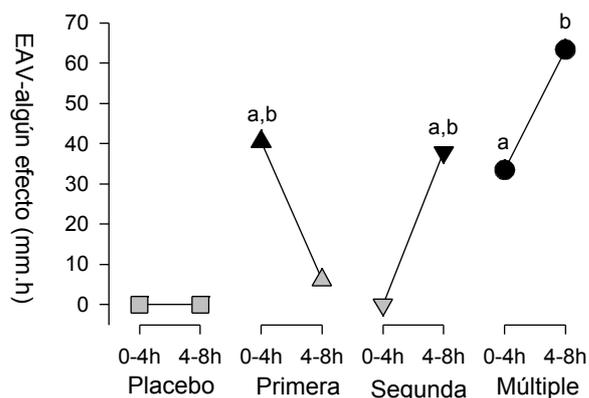
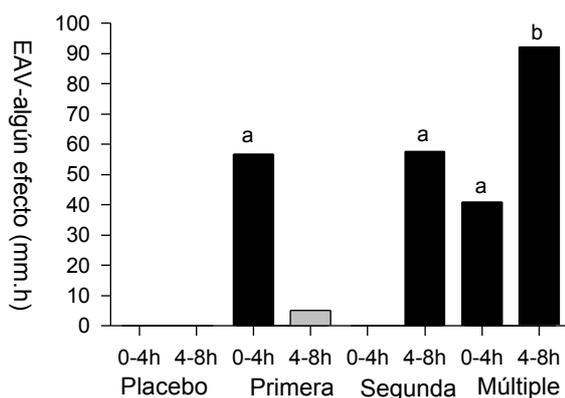
La media de éste efecto máximo fue de 40.50 mm tras la primera administración activa, de 37.88 mm tras la segunda administración activa y de 33.50 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo y ambas administraciones a dosis únicas se diferenciaron de la primera administración de la dosis múltiple.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 33.50 mm tras la primera administración de la dosis

Resultados

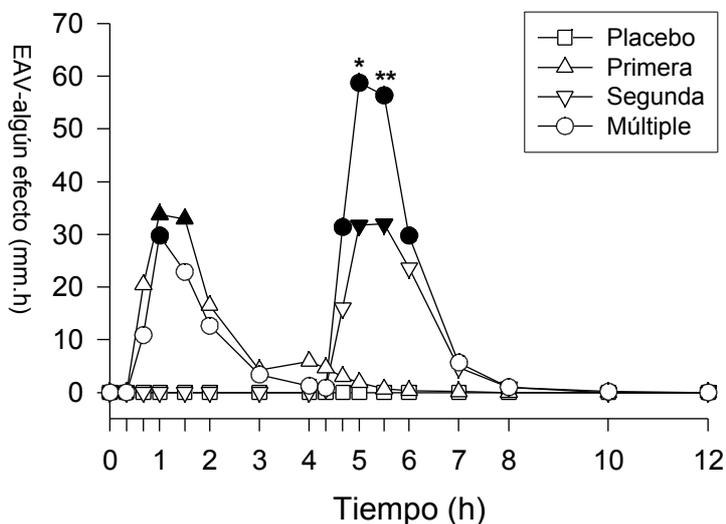
múltiple y de 63.38 mm tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, se observaron efectos más intensos en la segunda administración que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 1 hora y 1,5 horas. A estos tiempos los valores tras la primera administración fueron de 29.75 mm y 22.87 mm, mientras que tras la segunda administración fueron de 58.75 mm y 56.37 mm respectivamente.



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

Resultados

| ANOVA (G.L: 1.7) | Test de Tukey | | | | | | | |
|---|---------------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | Placebo | | MM1 | | MM2 | |
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM2 | M11 | M22 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 40.879 | 0.0004 | ** | ** | * | ** | * | * |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 70.323 | 0.0001 | ** | ** | ** | * | ns | ns |

5.5.1.4. Buenos efectos

La escala analógica visual “buenos efectos” mostró aumentos con las tres condiciones activas de MDMA. La media de AUC fue de 56.54 mm.h tras la primera administración activa, de 55.93 mm.h tras la segunda administración activa y de 38.27 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo y entre condiciones ambas administraciones a dosis únicas se diferenciaron de la primera administración de la dosis múltiple.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que aumenta mucho más en la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 38.27 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 88.24 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias son estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

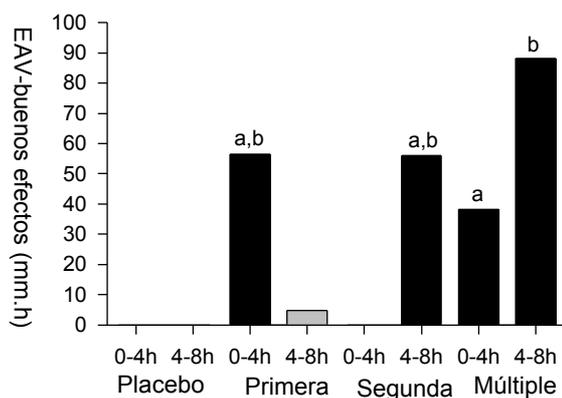
El efecto máximo se produjo entre la hora y las dos horas para las administraciones a dosis única y a la hora para las administraciones a dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 40.88 mm tras la primera administración activa, de 36.88 mm tras la segunda administración activa y de 32.38 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo y entre condiciones ambas administraciones a dosis únicas fueron distintas de la primera administración de la dosis múltiple.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 32.38 mm tras la primera administración de la dosis

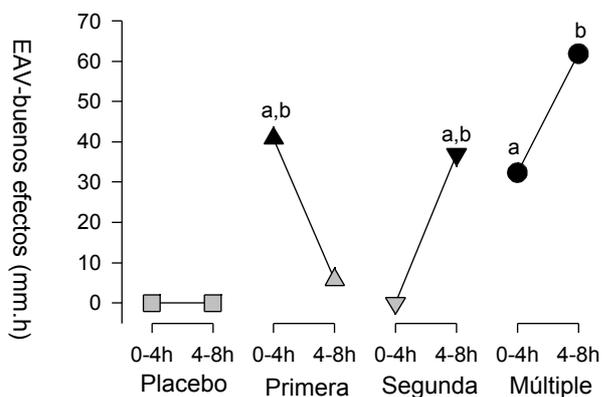
Resultados

múltiple y de 61.88 mm tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

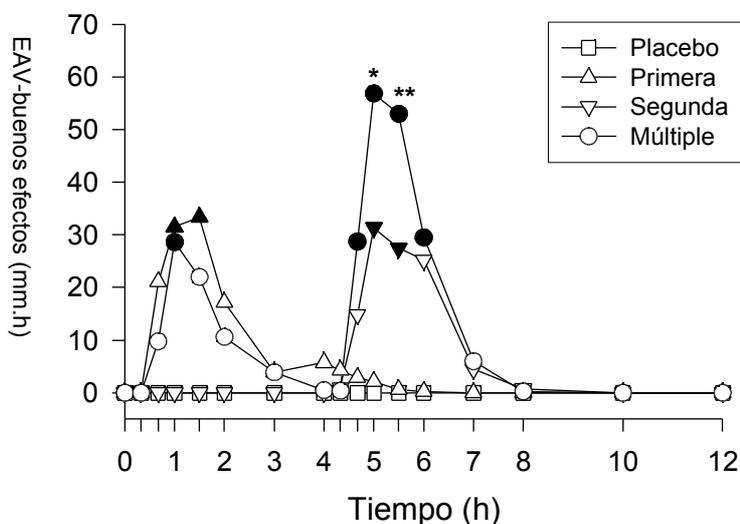
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, se observaron efectos más intensos en la segunda administración que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 1 hora y 1,5 horas. A estos tiempos los valores tras la primera administración fueron de 28.62 mm y 22 mm mientras que tras la segunda administración fueron de 56.87 mm y 53 mm respectivamente.



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

Resultados

ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | | | Placebo | | | MM2 |
|---|--------|------------|---------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 50.934 | 0.0002 | ** | ** | * | ** |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 94.788 | <0.0001 | ** | ** | * | * |

5.5.1.5. Malos efectos

La escala analógica visual “malos efectos” no experimentó aumentos con ninguna de las tres condiciones activas de MDMA. La media de AUC fue de 0 mm.h tras la primera administración activa, de 0 mm.h tras la segunda administración activa y de 0.33 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

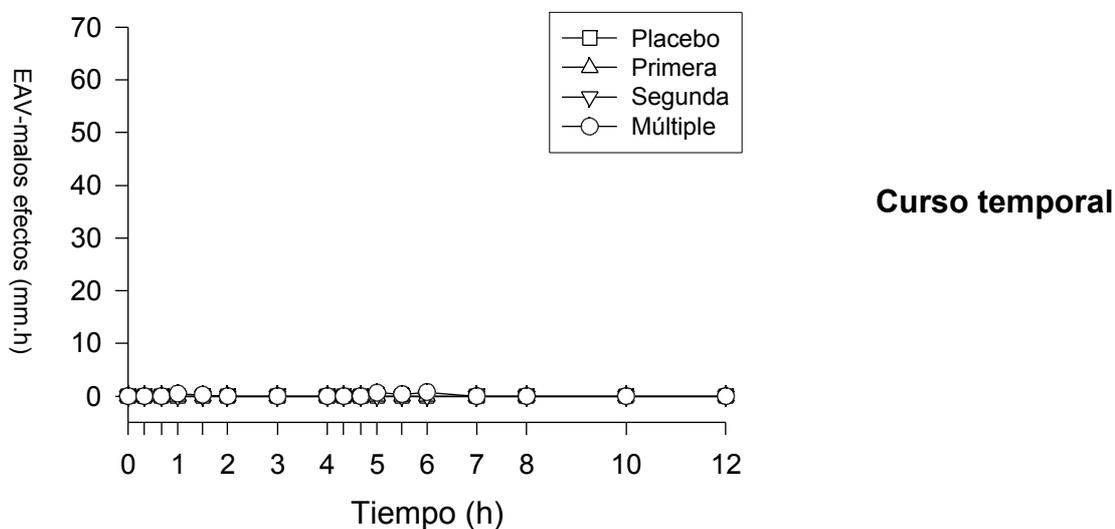
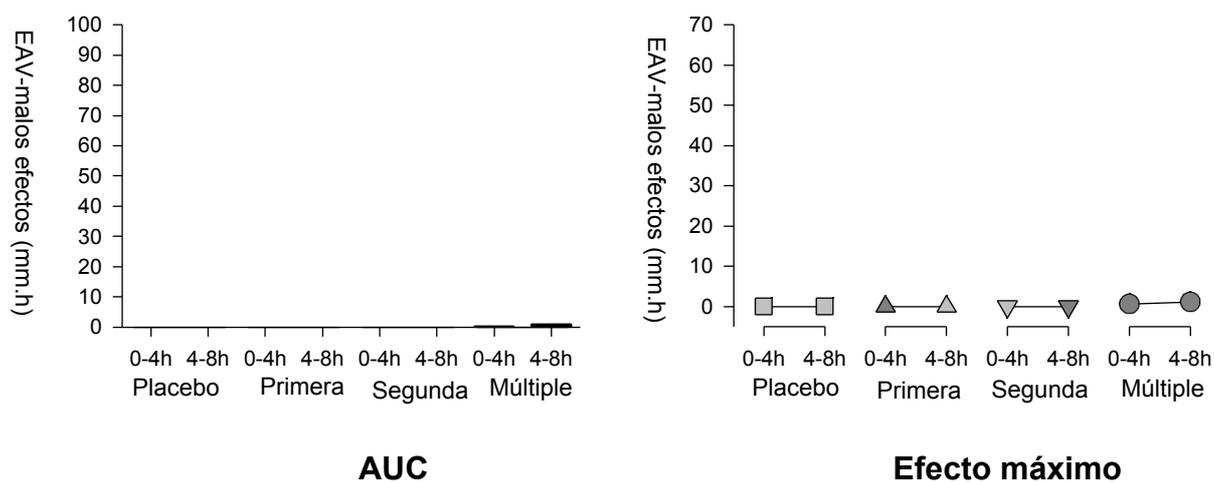
Cuando se comparó la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, no se observan cambios significativos entre ambas administraciones, la media de aumento de AUC fue de 0.33 mm.h tras la primera administración y de 1.01 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

En cuanto al efecto máximo, éste fue muy discreto, presentando una media de 0 mm.h tras la primera administración activa, de 0 mm tras la segunda administración activa y de 0.63 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 0.63 mm tras la primera administración de la dosis múltiple y de 1.13 mm tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

Resultados

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, no se observaron efectos más intensos en la segunda administración.



ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | | | Placebo | | | MM2 |
|-------------------|-------|------------|---------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 1.534 | 0.2554 | ns | ns | ns | ns |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 1.577 | 0.2495 | ns | ns | ns | ns |

5.5.1.6. Le gusta el fármaco

La escala analógica visual “le gusta el fármaco” mostró aumentos con todas las condiciones activas de MDMA. La media de AUC fue de 46.07 mm.h tras la primera administración activa, de 45.43 mm.h tras la segunda administración activa y de 34.83 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no hubo diferencias entre condiciones.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que aumenta mucho más en la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 34.83 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 78.07 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias son estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

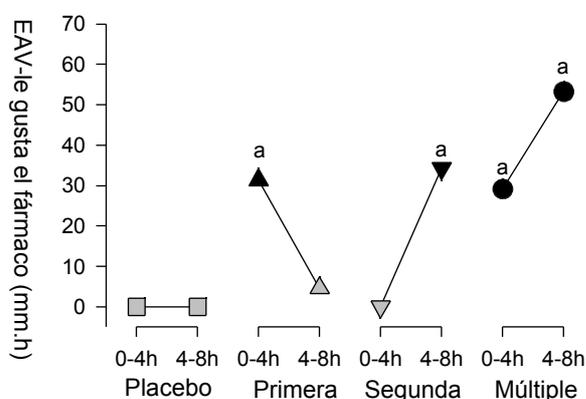
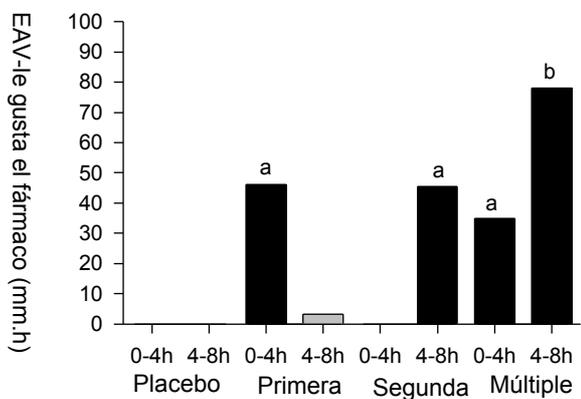
El efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media para las administraciones a dosis única, y entre la hora y la hora y media para las administraciones a dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 31.38 mm tras la primera administración activa, de 34.25 mm tras la segunda administración activa y de 29.13 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no hubo diferencias entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 29.13 mm tras la primera administración de la dosis múltiple y de 53.25 mm tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias entre condiciones no fueron estadísticamente significativas entre ellas, pero sí que fueron significativas frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, se observaron efectos más intensos en la segunda administración que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 1,5 horas y 2 horas. A

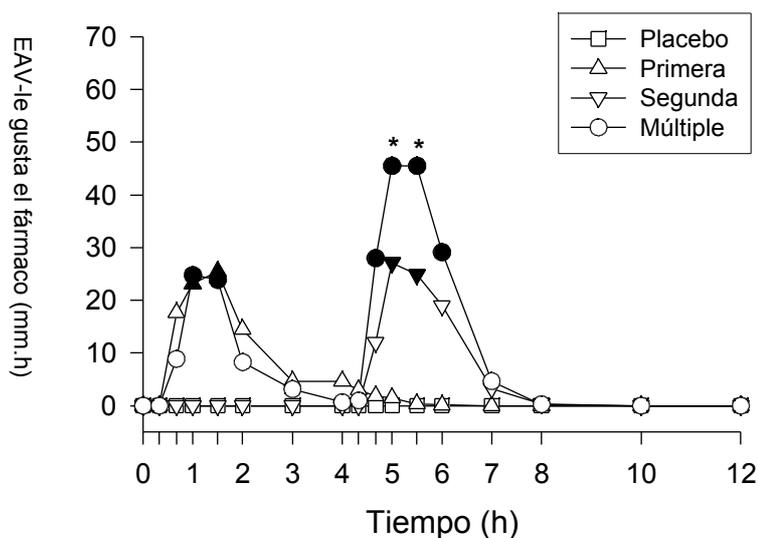
Resultados

estos tiempos los valores tras la primera administración fueron de 23.87 mm y 8.25 mm, mientras que tras la segunda administración fueron de 45.5 mm y 29.12 mm respectivamente.



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA

(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | F | Valor de P | Placebo | | MM1 | | MM2 | |
|-------------------|--------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | M11 | M22 | MM1 | MM2 | M11 | M22 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 27.613 | 0.0012 | ** | ** | * | ** | * | * |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 35.461 | 0.0006 | * | ** | * | ns | ns | ns |

5.5.1.7. Somnolencia

La escala analógica visual de “somnolencia” mostró discretos aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 0.21 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 7.28 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 6.55 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

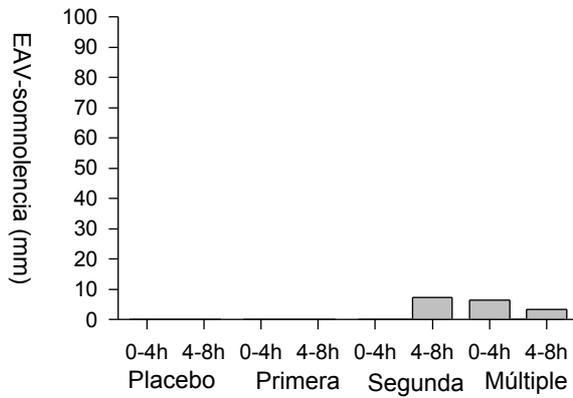
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que aumenta más esta escala en la primera administración, presentando una media de aumento de AUC de 6.55 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 3.28 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

El efecto máximo se produjo a la hora para las administraciones en dosis única y entre la hora y media, y las dos horas para las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 0.63 mm tras la primera administración activa, de 7.25 mm tras la segunda administración activa y de 7 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

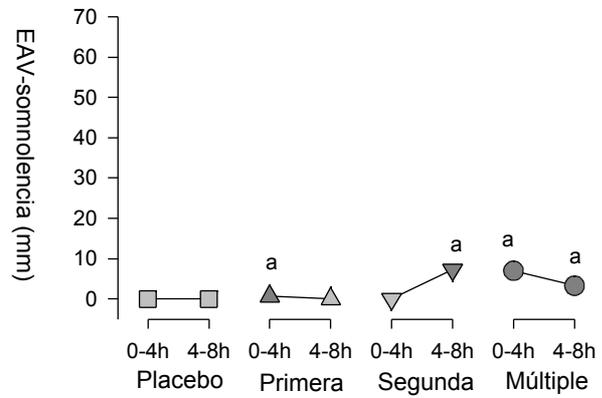
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 7 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 3.25 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, no se observaron efectos más intensos tras la segunda administración, sino que se presentaban valores más elevados en la primera administración, que no fueron estadísticamente significativos.

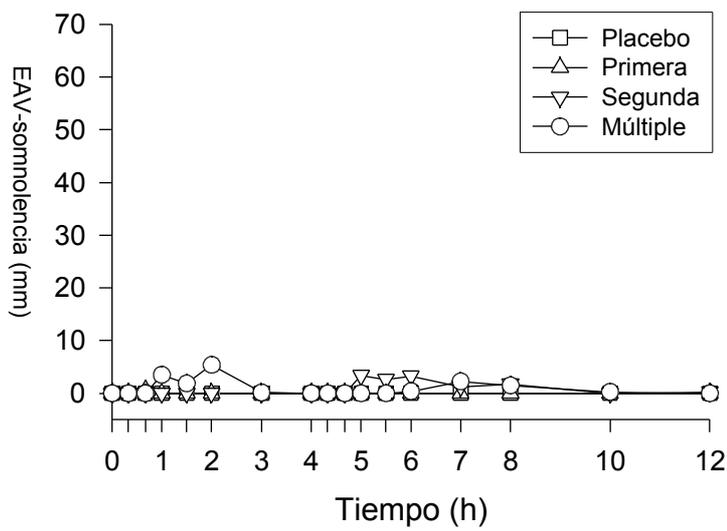
Resultados



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | F | Valor de P | Placebo | | | MM2 |
|---|-------|------------|---------|-----|-----|-----|
| | | | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 4.591 | 0.0694 | ns | ns | ns | ns |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 6.274 | 0.0407 | ns | ns | ns | ns |

5.5.1.8. Cambios en las distancias

La escala analógica visual de “cambios en las distancias” mostró aumentos discretos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 5.45 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 11.57 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 1.20 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas ante placebo en el caso de la segunda administración activa y entre condiciones sólo se encontraron diferencias entre la segunda administración activa y la primera administración de la dosis múltiple.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que aumenta más esta escala con la segunda administración de esta. Presentando una media de aumento de AUC de 1.20 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 15.41 mm.h tras la segunda administración activa. Estas diferencias son estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo solo en el caso de la segunda administración de la dosis múltiple.

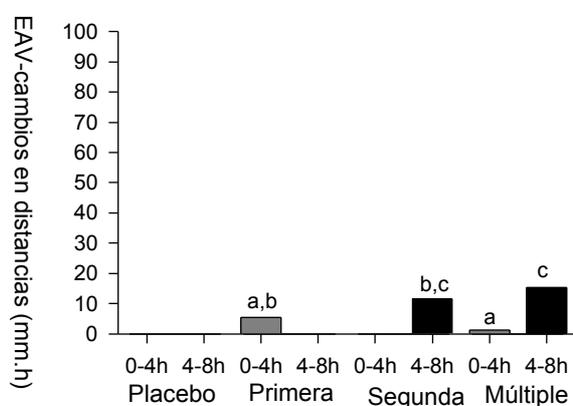
El efecto máximo se produjo a la hora para las administraciones en dosis única y a la hora y media para las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 6.75 mm tras la primera administración activa, de 12.50 mm tras la segunda administración activa y de 1.38 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas frente a placebo en el caso de la segunda administración activa y entre condiciones hubo diferencias estadísticamente significativas entre la segunda administración activa y la primera administración de la dosis múltiple.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 1.38 mm tras la primera administración de la dosis múltiple y de 11.49 mm tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron

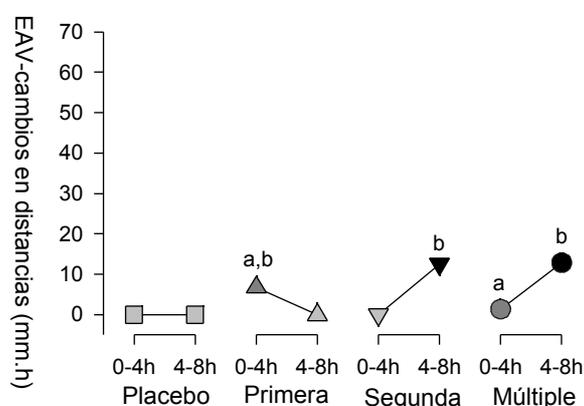
Resultados

estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo sólo en el caso de la segunda administración de la dosis múltiple.

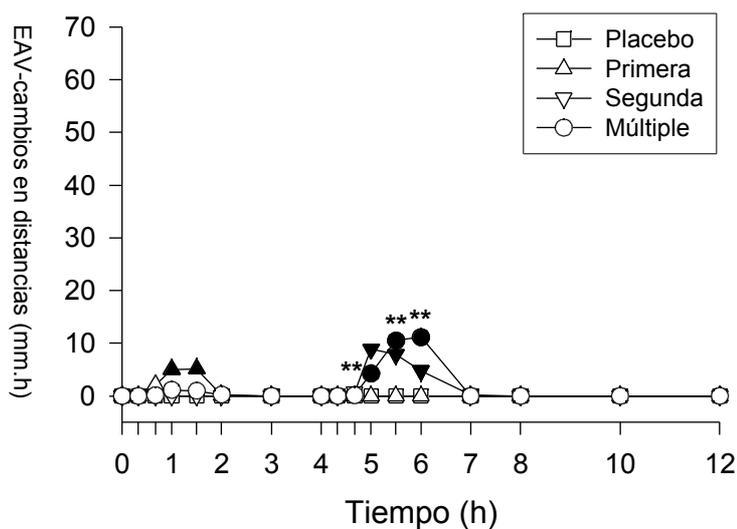
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos en la segunda administración, que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 1 hora, 1,5 horas y dos horas. A estos tiempos los valores tras la primera administración fueron de 1.12 mm, 1 mm y 0.25 mm, mientras que tras la segunda administración fueron de 4.25 mm, 10.5 mm y 11.12 mm respectivamente.



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

Resultados

| ANOVA (G.L: 1.7) | Test de Tukey | | | | | | | | |
|---|---------------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | Placebo | | | MM1 | | MM2 | |
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM2 | M22 | MM1 | M11 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 6.040 | 0.0436 | ns | ** | ns | ** | ** | ** | ** |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 6.651 | 0.0365 | ns | ** | ns | ** | ** | ** | ns |

5.5.1.9. Cambios en los colores

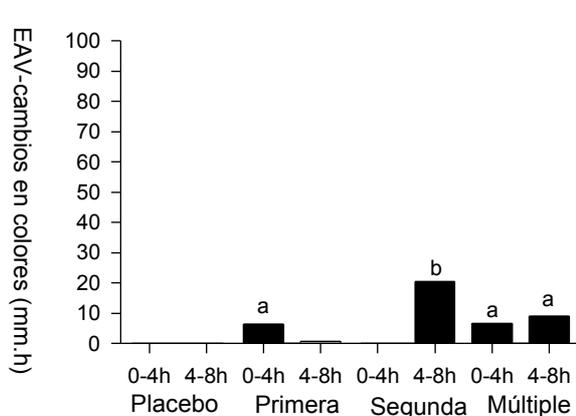
La escala analógica visual de “cambios en los colores” mostró discretos aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 6.52 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 20.54 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 6.67 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo y entre condiciones sólo la segunda administración activa mostró diferencias frente a las otras dos.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que ambas aumentan por un igual, presentando una media de aumento de AUC de 6.67 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple y de 9.13 mm.h tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones, pero ambas condiciones presentan diferencias frente a placebo.

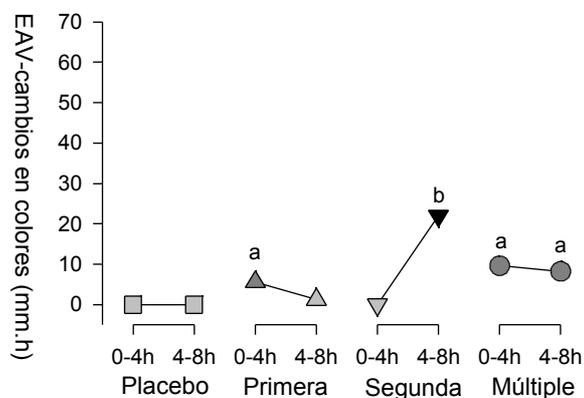
El efecto máximo se produjo a la hora para las administraciones en dosis única y a la hora para las administraciones en dosis repetida. La media de éste efecto máximo fue de 5.63 mm tras la primera administración activa, de 22 mm tras la segunda administración activa y de 9.63 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas frente a placebo en el caso de la segunda administración activa y entre condiciones la segunda administración activa mostró diferencias estadísticamente significativas frente a la primera administración activa y frente a la primera administración de la dosis múltiple.

Resultados

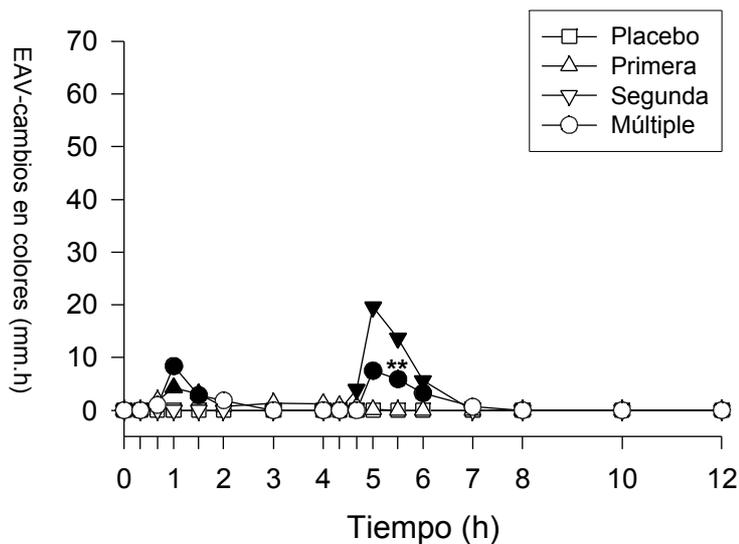
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 9.63 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 8.25 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo. Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observó efectos más intensos tras la segunda administración, que fueron estadísticamente significativos al tiempo de 1,5 horas. A este tiempo el valor tras la primera administración fue de 2.87 mm, mientras que tras la segunda administración fue de 5.87 mm.



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

Resultados

ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | | | Placebo | | MM1 | | MM2 | | |
|-------------------|-------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM2 | M22 | MM1 | M22 |
| AUC4-8h+AUC4-8h | 8.668 | 0.0216 | * | ** | * | ns | ** | ns | ** |
| Emaxo-4h+Emax4-8h | 7.765 | 0.0270 | ns | ** | ns | ns | ** | ns | * |

5.5.1.10. Cambios en las formas

La escala analógica visual de “cambios en las formas” sólo mostró un discreto aumento frente a placebo tras la segunda administración de la dosis múltiple. La media de AUC fue de 2.25 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 1.56 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 0.81 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni tampoco entre condiciones.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que aumenta un poco más esta escala en la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 0.81 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 8.53 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

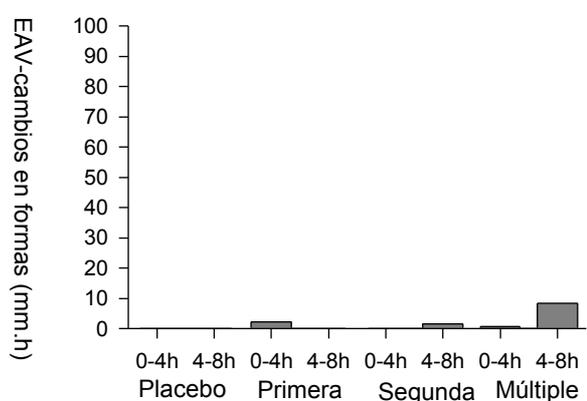
El efecto máximo se produjo a la hora para las administraciones en dosis única y a la hora para las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 2.5 mm tras la primera administración activa, de 1.88 mm tras la segunda administración activa y de 0.75 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 0.75 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de

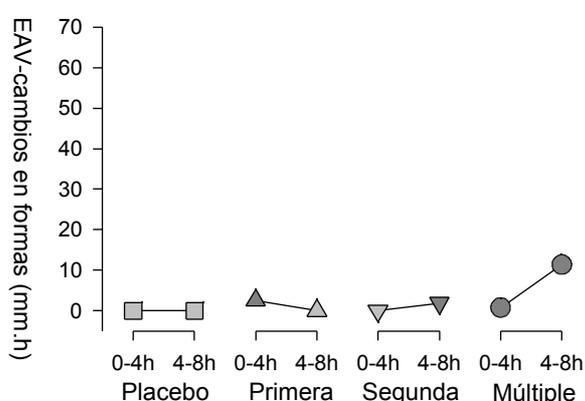
Resultados

11.38 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

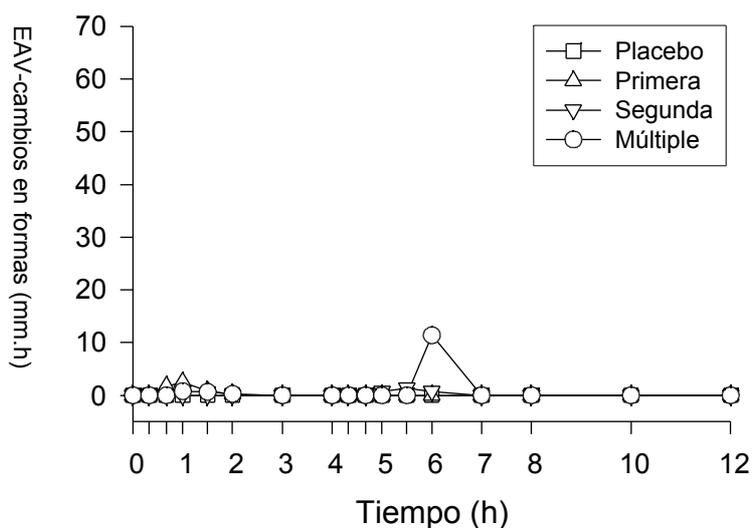
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, sólo se observó un discreto aumento tras la segunda administración que no resultó estadísticamente significativo.



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

| ANOVA (G.L: 1.7) | Test de Tukey | | | | | |
|---|---------------|------------|-----|-----|-----|-----|
| | Placebo | | | | | MM2 |
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 2.058 | 0.1945 | ns | ns | ns | ns |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 2.192 | 0.1945 | ns | ns | ns | ns |

5.5.1.11. Cambios en las luces

La escala analógico visual “cambios en las luces” mostró aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 22.29 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 44.13 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 18.22 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo y entre condiciones hubo diferencias estadísticamente significativas entre la segunda administración activa y las otras dos condiciones.

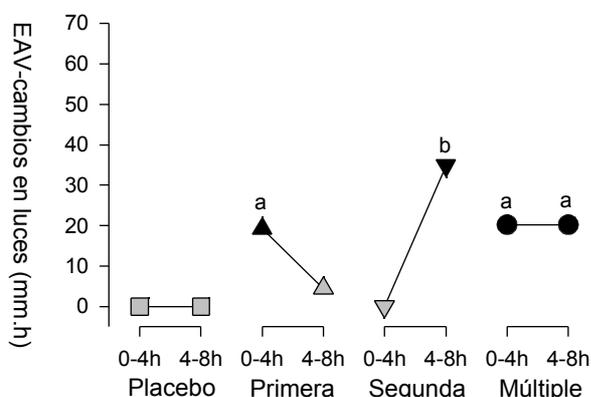
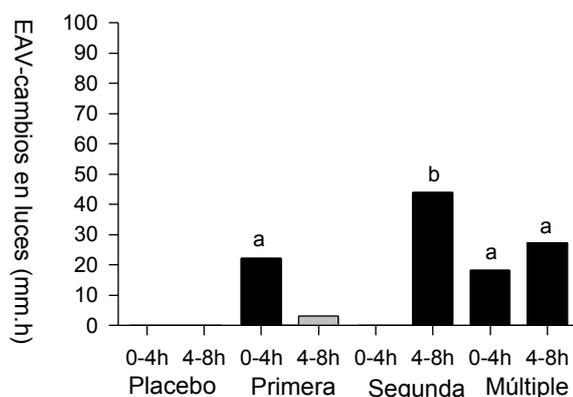
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que aumentó discretamente más tras la segunda administración de esta, presentando una media de aumento de AUC de 18.22 mm.h tras la primera administración y de 27.28 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones, pero sí que son estadísticamente significativas frente a placebo.

El efecto máximo se produjo a la hora para las administraciones en dosis única y entre la hora, y la hora y media para las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 19.25 mm tras la primera administración activa, de 34.88 mm tras la segunda administración activa y de 20.25 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo y entre condiciones se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la segunda administración activa y las otras dos condiciones.

Resultados

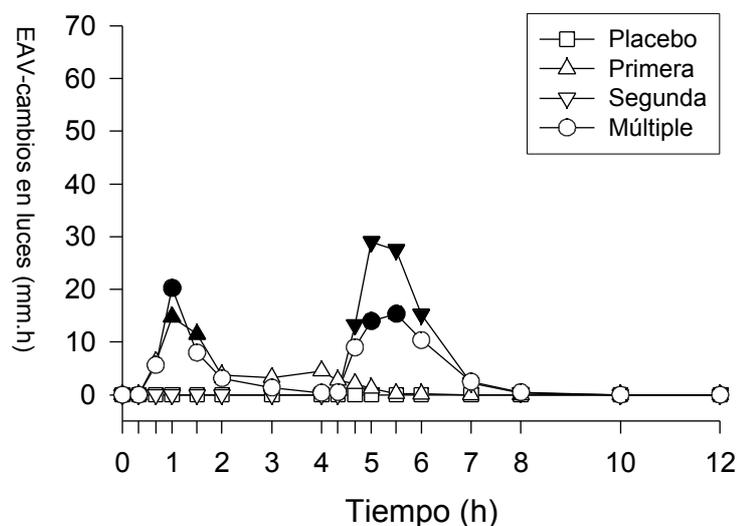
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 20.25 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 20.25 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones, pero sí que fueron significativas frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, no se observaron efectos más intensos tras la segunda administración, sino que se presentaron valores más elevados en la primera administración, que no fueron estadísticamente significativos.



AUC

Efecto máximo



| ANOVA (G.L.: 1.7) | Test de Tukey | | | | | | | | |
|---|---------------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | Placebo | | | MM1 | | MM2 | |
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM2 | M22 | MM1 | M22 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 15.179 | 0.0059 | ** | ** | * | ns | ** | ns | * |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 19.500 | 0.0031 | ** | ** | ** | ns | ** | ns | ** |

5.5.1.12. Alucinaciones – visión de luces y manchas

La escala analógica visual de “alucinaciones – visión de luces y manchas” mostró discretos aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 2.6 mm.h tras la primera administración activa, de 3.67 mm.h tras la segunda administración activa y de 2.80 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que aumenta más esta escala en la segunda administración. Presentando una media de aumento de AUC de 2.80 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 16.16 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

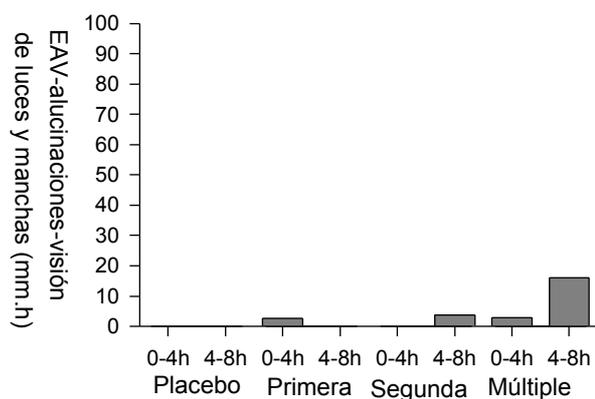
El efecto máximo se produjo a la hora para las administraciones en dosis única y entre la hora y las dos horas para las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 2.5 mm tras la primera administración activa, de 3.13 mm tras la segunda administración activa y de 3.38 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 3.38 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de

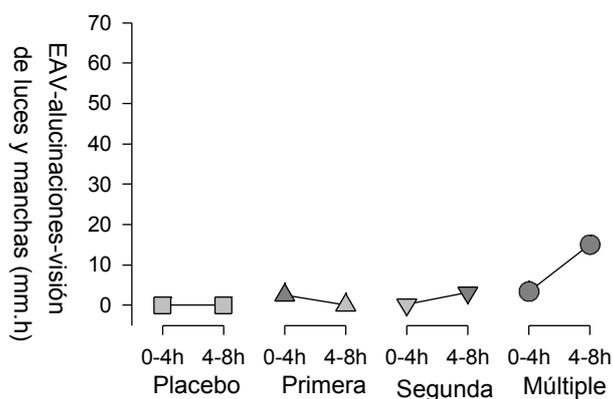
Resultados

15 mm tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

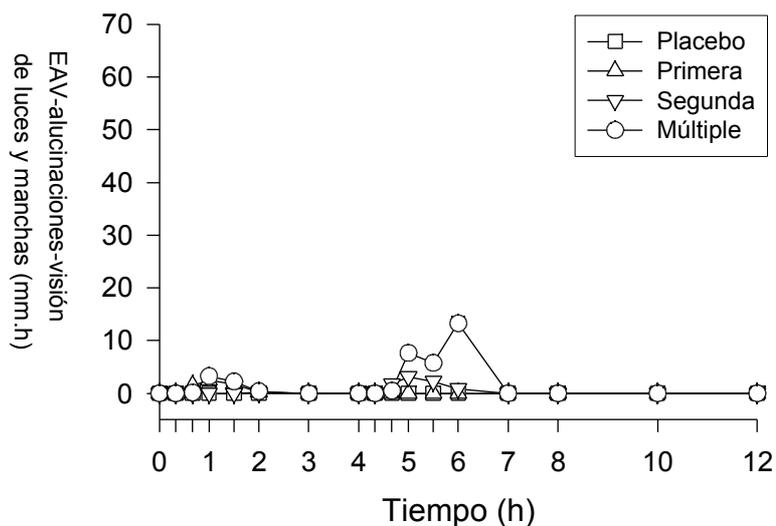
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración, que no fueron estadísticamente significativos.



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | | | Placebo | | | MM2 |
|---|-------|------------|---------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 2.221 | 0.1798 | ns | ns | ns | ns |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 2.090 | 0.1915 | ns | ns | ns | ns |

5.5.1.13. Alteraciones en la audición

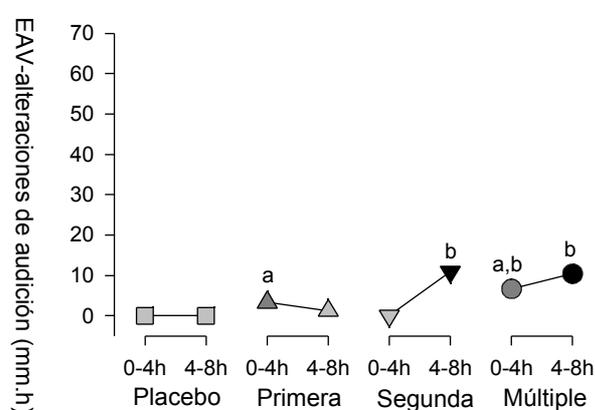
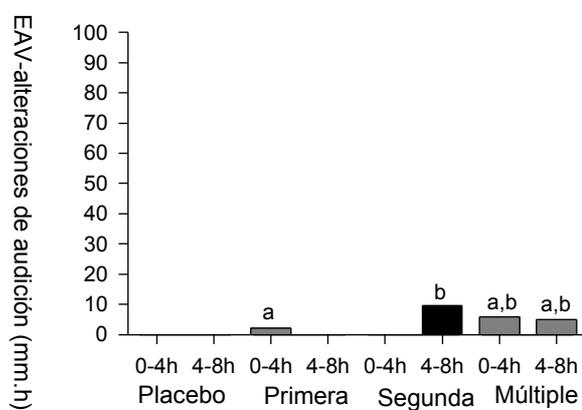
La escala analógica visual de “alteraciones en la audición” mostró discretos aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 2.01 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 9.52 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 2.80 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en el caso de la segunda administración activa, entre condiciones hubieron diferencias significativas entre la primera y la segunda administración activa.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, no se aprecian cambios entre ambas administraciones, presentando una media de aumento de AUC de 5.85 tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 4.89 tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

El efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media para las administraciones en dosis única y a la hora para las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 3.25 mm tras la primera administración activa, de 10.88 mm tras la segunda administración activa y de 6.63 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas ante placebo en el caso de la segunda administración activa, entre condiciones hubo diferencias estadísticamente significativas entre la primera y la segunda administración activa.

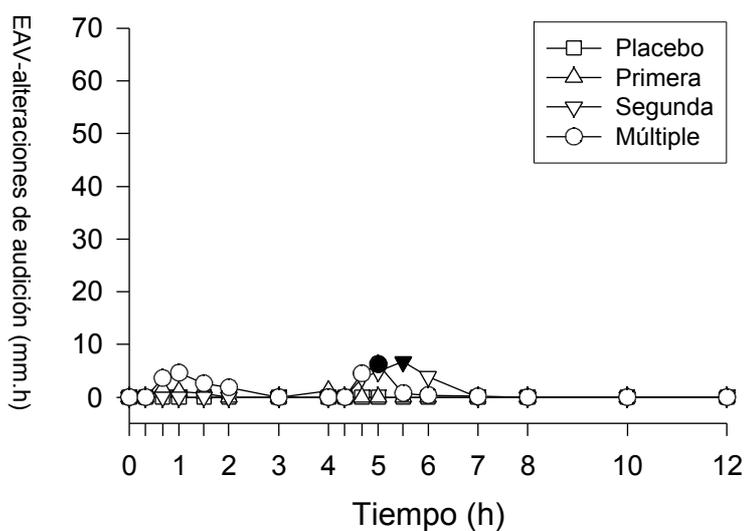
Resultados

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 6.63 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 10.38 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo sólo fue estadísticamente significativa la diferencia de la segunda administración de la dosis múltiple. Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, ambas administraciones presentaron efectos similares



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | | | Placebo | | | MM2 | |
|---|--------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 | M11 |
| AUC4-8h+AUC4-8h | 7.558 | 0.0285 | ns | ** | ns | ns | ns |
| E _{max} 4-8h+E _{max} 4-8h | 10.386 | 0.0146 | ns | ** | ns | ns | * |

5.5.1.14. Alucinaciones – audición de sonidos y voces

La escala analógico visual de “alucinaciones – audición de sonidos y voces” mostró aumentos muy discretos con las distintas condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 0.0 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 0.09 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 0.19 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

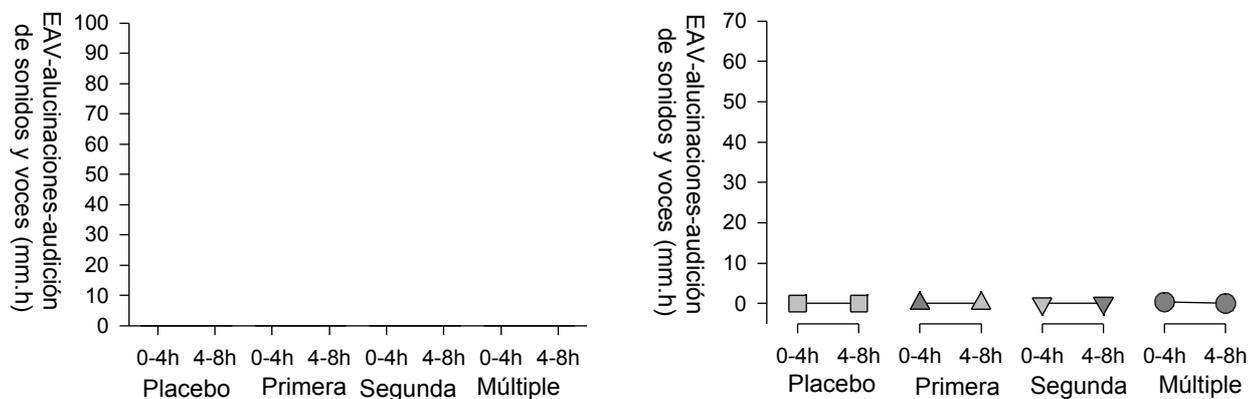
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, no se aprecian cambios entre ambas administraciones, presentando una media de aumento de AUC de 0.19 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 0.0 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

En la valoración de esta escala no se apreció un efecto máximo claro. La media de éste efecto máximo fue de 0.0 mm tras la primera administración activa, de 0.13 mm tras la segunda administración activa y de 0.38 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo y tampoco se detectaron diferencias entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 0.38 mm tras la primera administración de la dosis múltiple y de 0.0 mm tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo. Cuando se

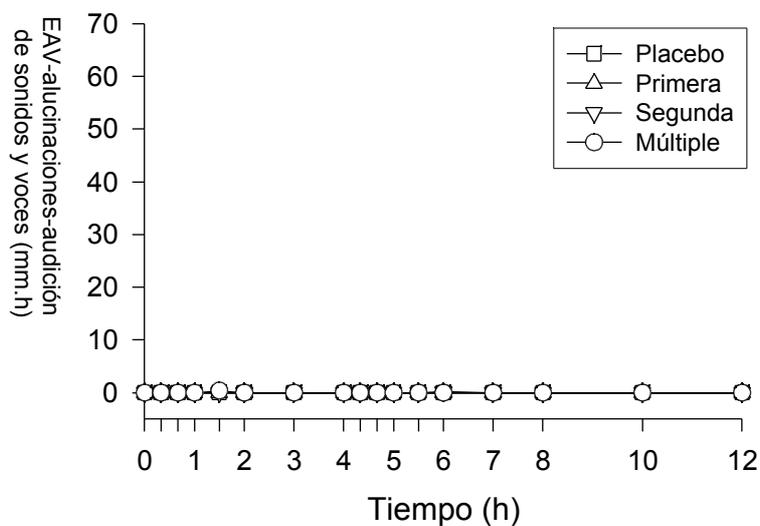
Resultados

comparó el curso temporal de la primera administración y la segunda administración de la dosis múltiple, ambas administraciones presentaron efectos similares.



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA

Test de Tukey

(G.L: 1.7)

| | | | Placebo | | | MM2 |
|-------------------|-------|------------|---------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 2.032 | 0.1970 | ns | ns | ns | ns |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 1.750 | 0.2275 | ns | ns | ns | ns |

5.5.1.15. Mareo

La escala analógico visual de “mareo” mostró muy discretos aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 0.27 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 0.0 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 0.19 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

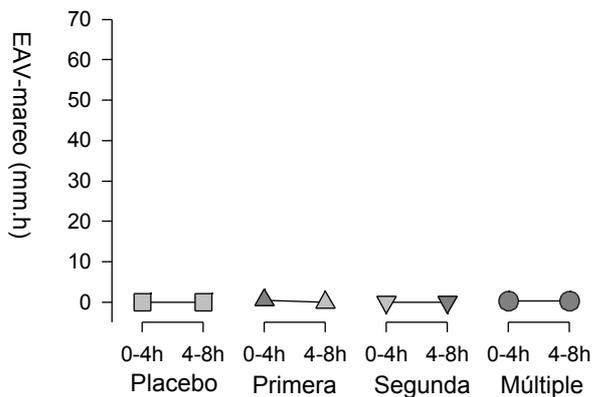
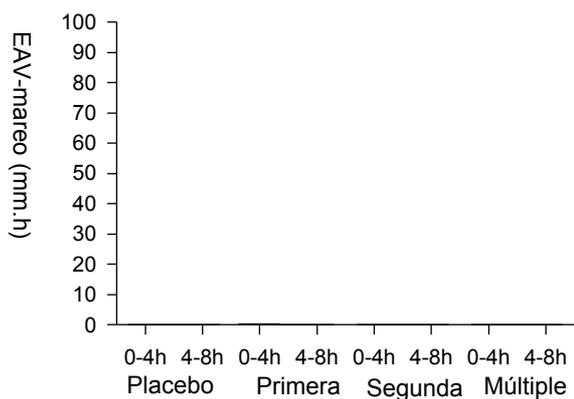
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, no se observan cambios destacables entre ambas administraciones, presentando una media de aumento de AUC de 0.19 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 0.14 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

En la valoración de esta escala no se apreció un efecto máximo claro. La media de éste efecto máximo fue de 0.5 mm tras la primera administración activa, de 0.0 mm tras la segunda administración activa y de 0.25 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo.

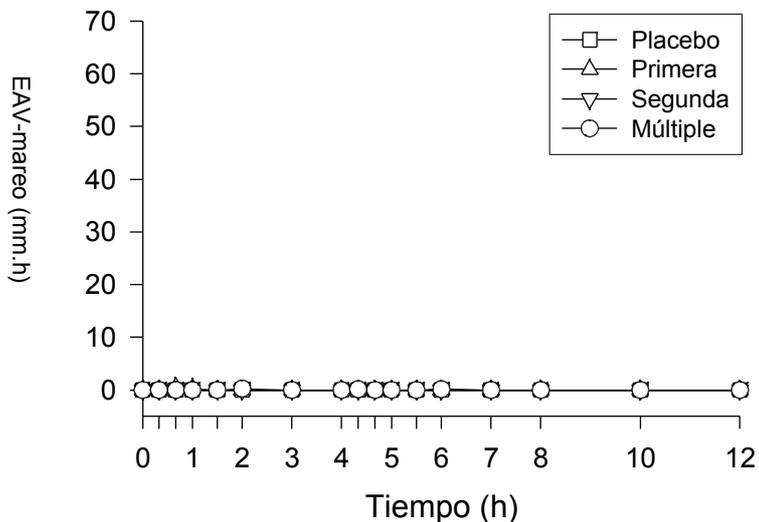
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 0.25 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 0.25 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, no se observaron efectos más intensos tras la segunda administración.

Resultados



AUC



Efecto máximo

Curso temporal

ANOVA

(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | F | Valor de P | Placebo | | | MM2 |
|---|---|------------|---------|-----|-----|-----|
| | | | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 1 | 0.3506 | ns | ns | ns | ns |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 1 | 0.3506 | ns | ns | ns | ns |

5.5.1.16. Alucinaciones – visión de cosas, animales, insectos o gente

La escala analógica visual de “alucinaciones – visión de cosas, animales, insectos o gente” no aumentó con ninguna de las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 0.0 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 0.0 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 0.0 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

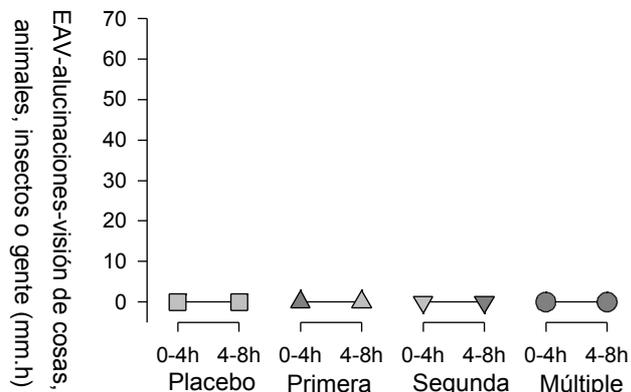
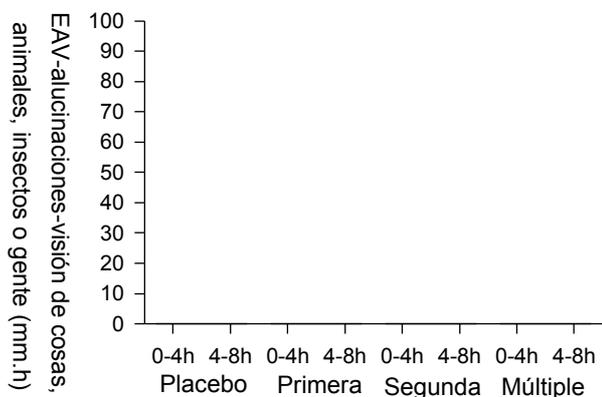
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, no se observan cambios destacables entre ambas administraciones, presentando una media de aumento de AUC de 0.0 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 0.0 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

En la valoración de esta escala no se apreció un efecto máximo claro. La media de éste efecto máximo fue de 0.0 mm tras la primera administración activa, de 0.0 mm tras la segunda administración activa y 0.0 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 0.0 mm tras la primera administración de la dosis múltiple y de 0.0 mm tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

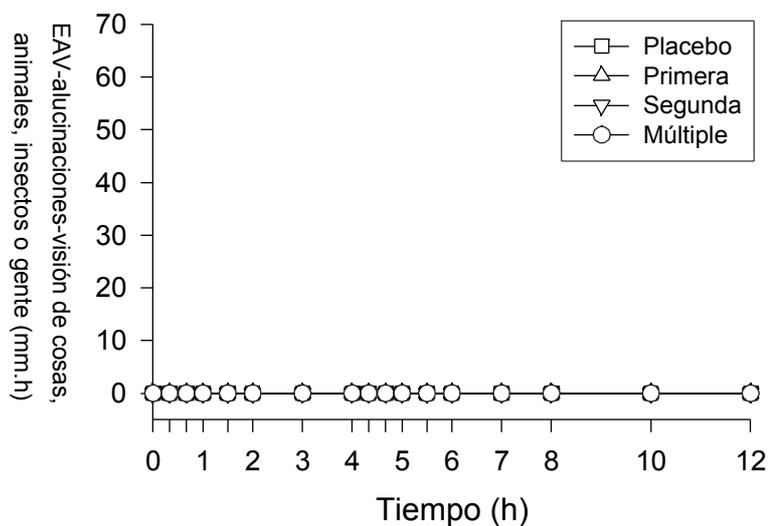
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, no se observaron efectos más intensos tras la segunda administración.

Resultados



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA

Test de Tukey

(G.L: 1.7)

| | ANOVA | | Test de Tukey | | |
|---|-------|------------|---------------|-----|-----|
| | F | Valor de P | Placebo | MM2 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | -- | -- | M11 | M22 | MM1 |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | -- | -- | ns | ns | ns |

5.5.1.17. Confusión

La escala analógico visual de “confusión” mostró discretos aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 4.98 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 3.26 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 3.49 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

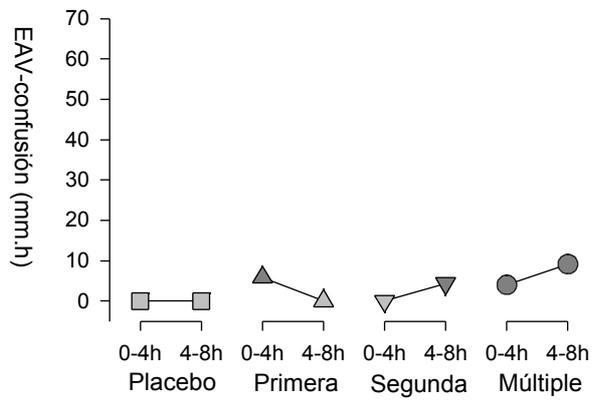
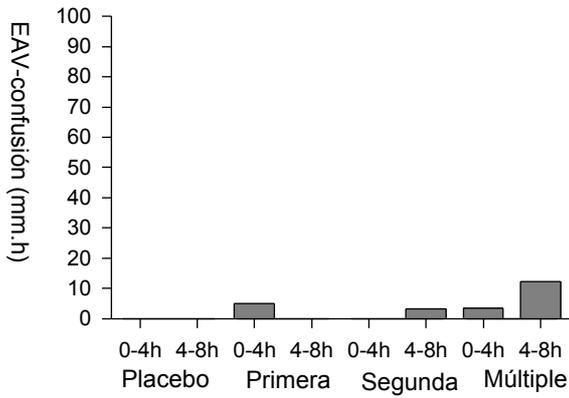
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se observan mayores efectos con la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 3.49 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 12.22 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

El efecto máximo se presentó entre la hora y la hora y media para las administraciones en dosis única y a la hora para las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 5.88 mm tras la primera administración activa, de 4.38 mm tras la segunda administración activa y de 4 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

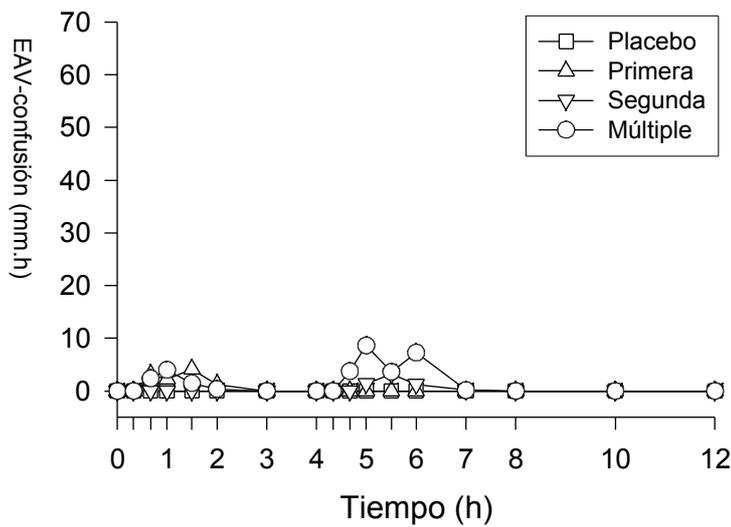
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 4 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 9.13 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración, que no fueron estadísticamente significativos.

Resultados



AUC



Efecto máximo

Curso temporal

ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | ANOVA | | Test de Tukey | | | MM2 |
|---|-------|------------|---------------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 5.089 | 0.0587 | ns | ns | ns | ns |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 5.217 | 0.0563 | ns | ns | ns | ns |

5.5.1.18. Miedo

La escala analógico visual de “miedo” no mostró cambios con ninguna de las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 0.0 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 0.0 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 0.0 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

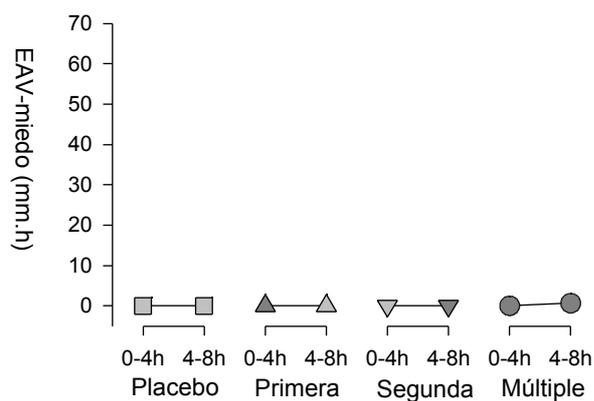
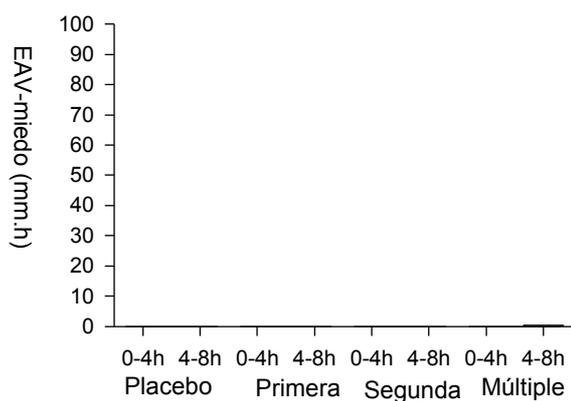
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, no se observan cambios destacables entre ambas administraciones, presentando una media de aumento de AUC de 0.0 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 0.0 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

En la valoración de esta escala no se apreció un efecto máximo claro. La media de éste efecto máximo fue de 0.0 mm tras la primera administración activa, de 0.0 mm tras la segunda administración activa y de 0.0 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 0.0 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 0.63 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

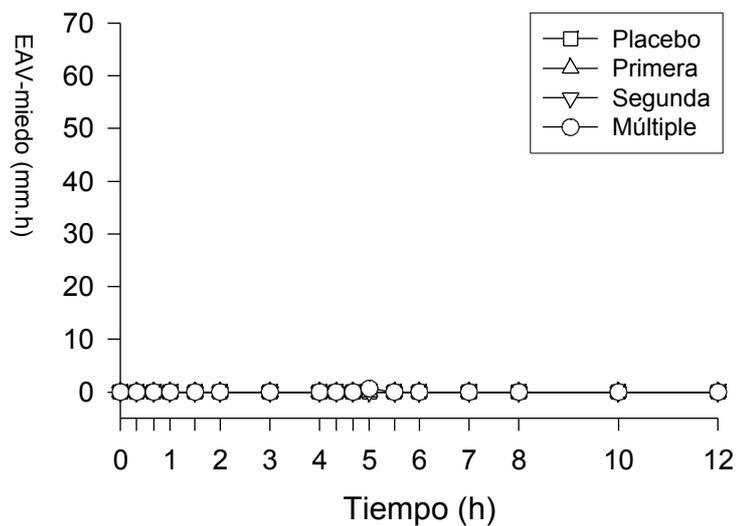
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, no se observaron efectos más intensos tras la segunda administración.

Resultados



AUC

Efecto máximo



ANOVA

(GL:1.7)

| | | | Placebo | | | MM2 |
|---|----|------------|---------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | -- | -- | ns | ns | ns | ns |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | -- | -- | ns | ns | ns | ns |

5.5.1.19. Depresión o tristeza

La escala analógico visual de “depresión o tristeza” no mostró cambios con ninguna de las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 0.0 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 0.0 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 0.0 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

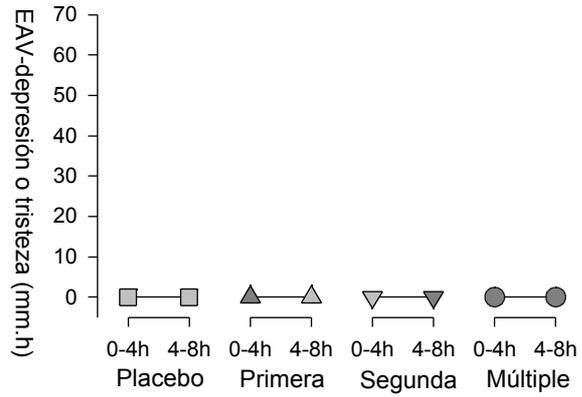
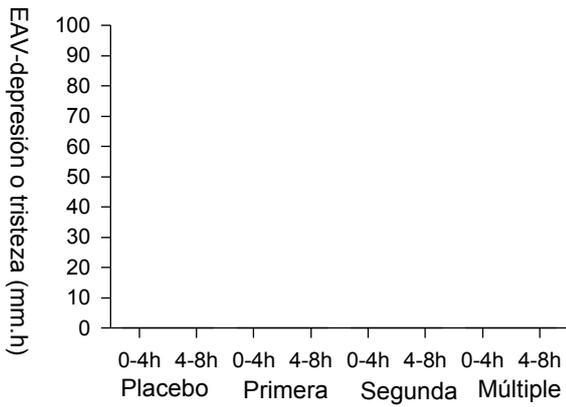
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, no se observan cambios destacables entre ambas administraciones, presentando una media de aumento de AUC de 0.0 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 0.0 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

En la valoración de esta escala no se apreció un efecto máximo. La media de éste efecto fue de 0.0 mm tras la primera administración activa, de 0.0 mm tras la segunda administración activa y de 0.0 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 0.0 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 0.0 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

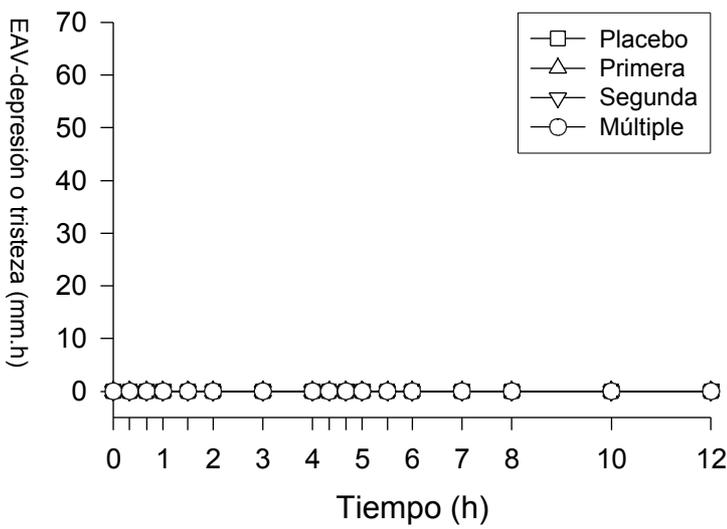
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, no se observaron efectos más intensos tras la segunda administración.

Resultados



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA

(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | ANOVA | | Test de Tukey | | |
|---|-------|------------|---------------|-----|-----|
| | F | Valor de P | Placebo | MM2 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | -- | -- | M11 | M22 | MM1 |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | -- | -- | M11 | M22 | MM1 |

5.5.1.20. Sensación corporal diferente, alterada o irreal

La escala analógico visual de “sensación corporal diferente alterada o irreal” mostró cambios con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 26.73 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 24.42 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 21.14 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no hubo diferencias entre condiciones.

Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se observan mayores efectos con la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 21.14 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 55.05 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias son estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

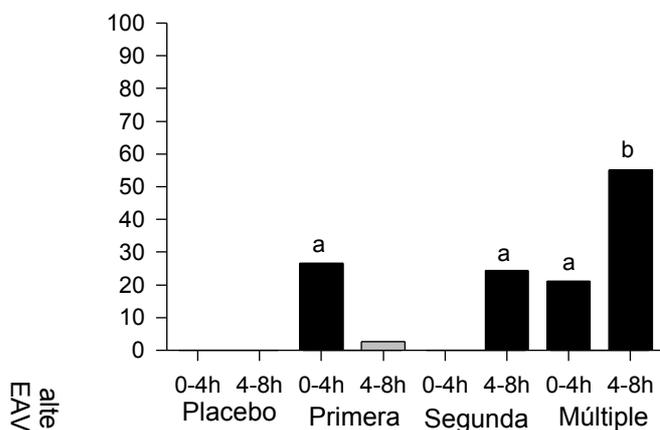
El efecto máximo se presentó entre la hora y la hora y media para las administraciones a dosis única y a la hora para las administraciones a dosis múltiple. La media de éste efecto fue de 20.38 mm tras la primera administración activa, de 21.88 mm tras la segunda administración activa y de 20.88 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo pero no hubo diferencias entre las condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 20.88 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 46.38 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

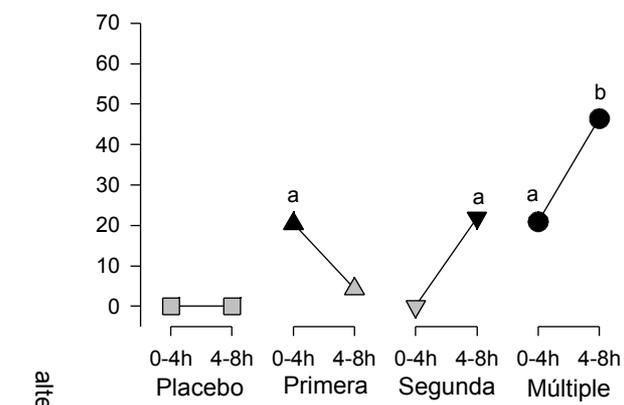
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración, que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 1 hora, 1,5 horas y 2 horas.

Resultados

A estos tiempos los valores tras la primera administración fueron de 18.12 mm, 13.62 mm y 5 mm, mientras que tras la segunda administración fueron de 38.87 mm, 26.75 mm y 23.25 mm respectivamente.



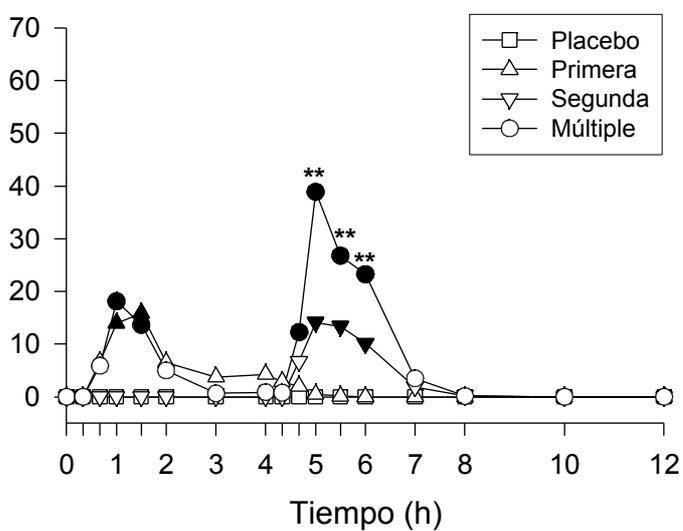
AUC



Efecto máximo

alterada o irreal (mm.h)
EAV-sensación corporal diferente

alterada o irreal (mm)
EAV-sensación corporal diferente



Curso temporal

alterada o irreal (mm)
EAV-sensación corporal diferente

ANOVA
(GL: 1.7)

Test de Tukey

| | F | Valor de P | Placebo | | | MM2 | | |
|-------------------|--------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | M11 | M22 | MM1 | MM1 | M11 | M22 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 14.481 | 0.0067 | ** | * | * | ** | ** | ** |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 16.209 | 0.0050 | ** | ** | ** | ** | ** | ** |

5.5.1.21. Entorno diferente o irreal

La escala analógico visual de “entorno diferente o irreal” mostró aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 6.10 mm.h tras la primera administración activa de MDMA, de 15.22 mm.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 3.61 mm.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

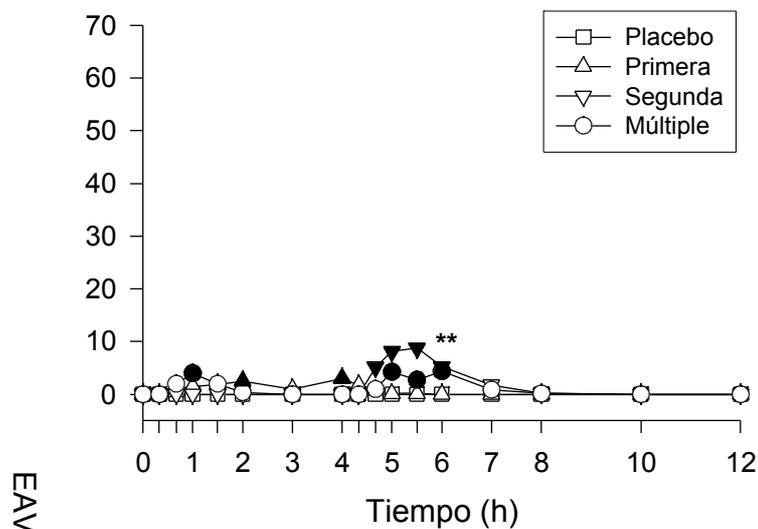
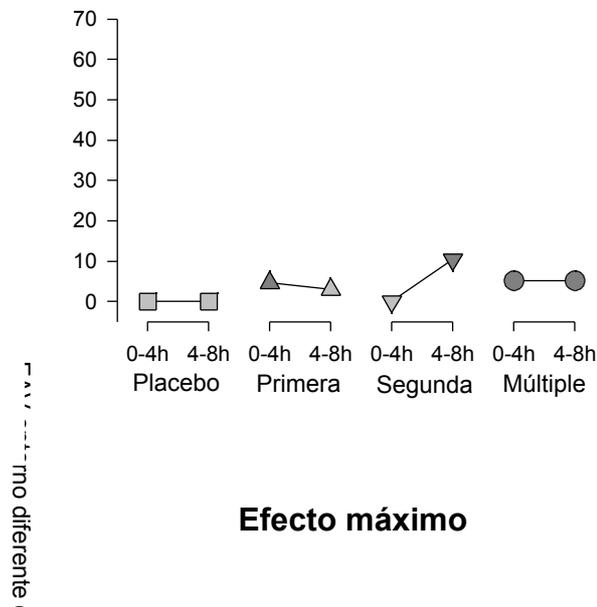
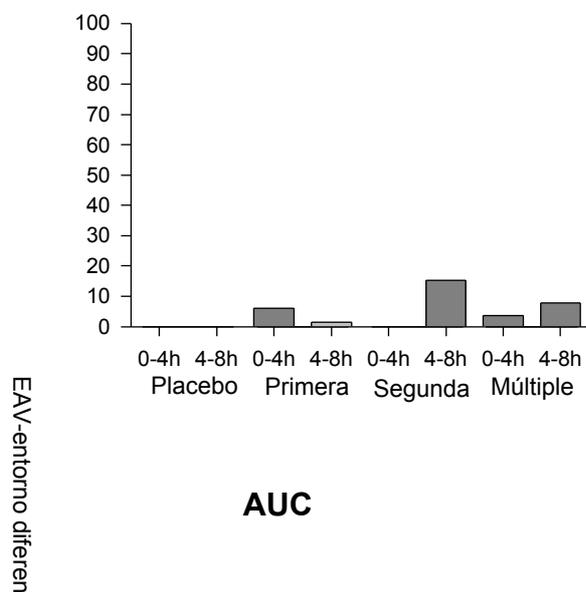
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se observan mayores efectos con la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 3.61 mm.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 7.70 mm.h tras la segunda administración. Estas diferencias no son estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

El efecto máximo se presentó entre la hora y media y las dos horas para las administraciones a dosis única, y a la hora para las administraciones a dosis múltiple. La media de éste efecto fue de 4.63 mm tras la primera administración activa, de 10.38 mm tras la segunda administración activa y de 5.13 mm tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones. En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 5.13 mm para la primera administración de la dosis múltiple y de 5.13 mm para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración, que fueron estadísticamente significativos al tiempo de 2 horas. A este tiempo el valor tras la

Resultados

primera administración fue de 0.37 mm, mientras que tras la segunda administración fue de 4.37 mm respectivamente.



ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | ANOVA | | Test de Tukey | | |
|-------------------|-------|------------|---------------|-----|-----|
| | F | Valor de P | Placebo | MM2 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 2.530 | 0.1557 | ns | ns | ns |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 4.217 | 0.0791 | ns | ns | ns |

5.5.2. Cuestionario Addiction Research Center Inventory (ARCI)

5.5.2.1. ARCI PCAG

El cuestionario ARCI PCAG (Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group), que mide sedación mostró descensos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de -2.16 puntos.h tras la primera administración activa de MDMA, de -1.08 puntos.h tras la segunda administración activa de MDMA y de -1.61 puntos.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

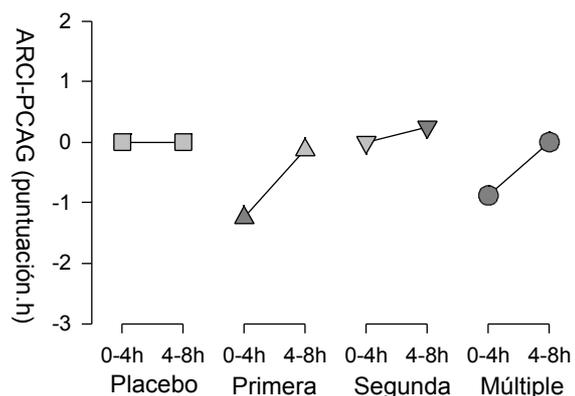
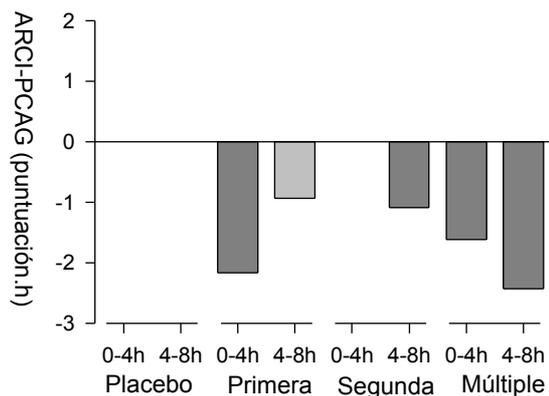
Cuando se comparó la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, no se observaron cambios destacables entre ambas administraciones, presentando una media de descenso de AUC de -1.61 puntos.h tras la primera administración y una media de descenso de AUC de -2.42 puntos.h tras la segunda administración. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

El efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media para las administraciones en dosis única, y a la hora y media para las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de -1.25 puntos tras la primera administración activa, de 0.25 puntos tras la segunda administración activa y de -0.88 puntos tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo ni entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de -0.88 puntos para la primera administración de la dosis múltiple y de 0.0 puntos tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

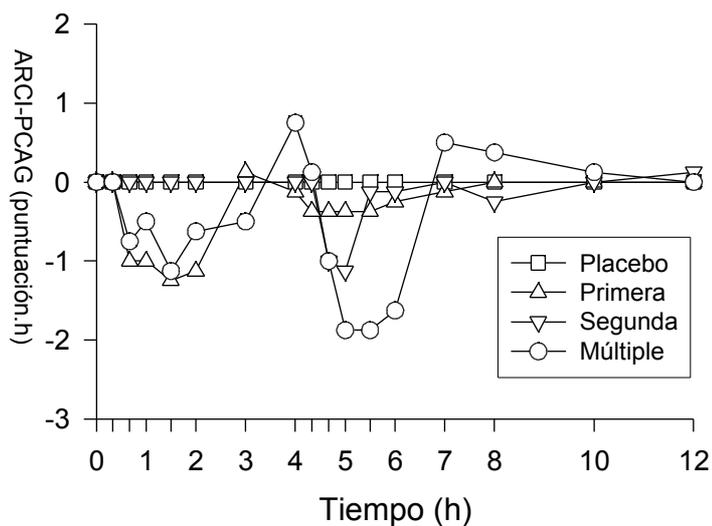
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración que no fueron estadísticamente significativos

Resultados



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA

(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | ANOVA | | Test de Tukey | | | MM2 |
|---|-------|------------|---------------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 0.818 | 0.3958 | ns | ns | ns | ns |
| E _{max} 0-4h+E _{max} 4-8h | 0.344 | 0.5761 | ns | ns | ns | ns |

5.5.2.2. ARCI MBG

El cuestionario MBG (Morphine-Benzedrine Group) que mide euforia mostró aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 15.01 puntos.h tras la primera administración activa de MDMA, de 12.76 puntos.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 9.51 puntos.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estos incrementos fueron estadísticamente significativos frente a placebo pero no hubo diferencias entre condiciones.

Cuando se comparó la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se observaron mayores aumentos con la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 9.51 puntos.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 17.24 puntos.h tras la segunda administración. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

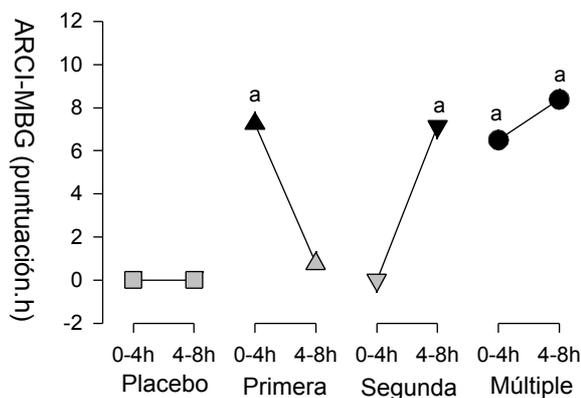
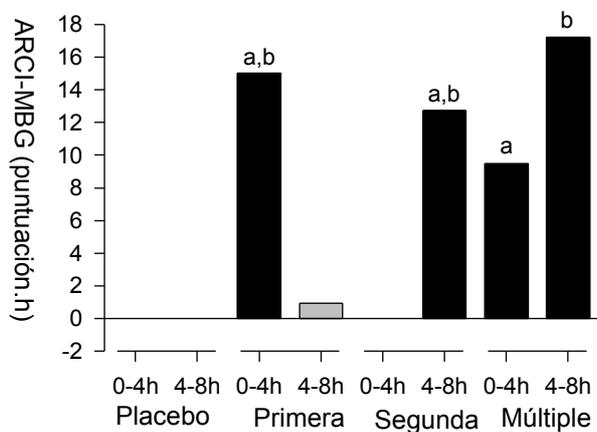
El efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media para las administraciones en dosis única, y a la hora y media para las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 7.25 puntos tras la primera administración activa, de 7.13 puntos tras la segunda administración activa y de 6.50 puntos tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no hubo diferencias entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 6.50 puntos para la primera administración de la dosis múltiple y de 8.38 puntos tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones, pero sí que lo fueron frente a placebo.

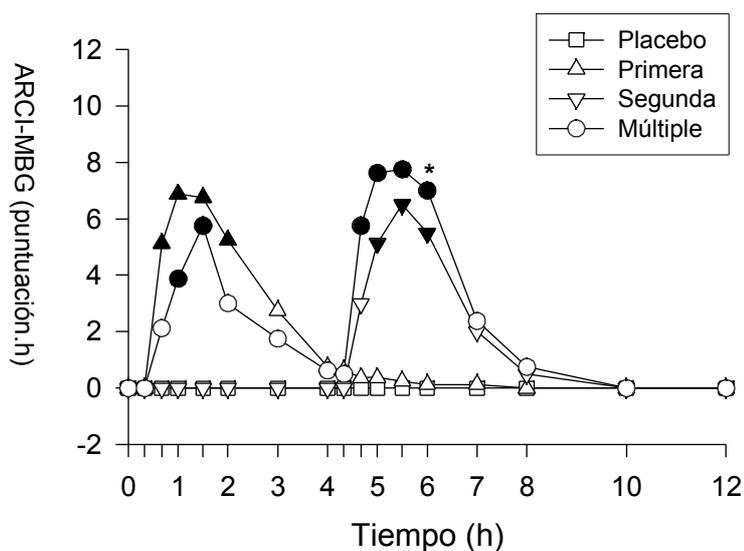
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración que fueron estadísticamente significativos al tiempo de 2 horas.

Resultados

A este tiempo el valor tras la primera administración fue de 3 puntos, mientras que tras la segunda administración fue de 7 puntos.



AUC



Efecto máximo

Curso temporal

ANOVA

(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | ANOVA | | Test de Tukey | | | MM2 |
|-------------------|--------|------------|---------------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 31.446 | 0.0008 | ** | ** | ** | * |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 26.732 | 0.0013 | ** | ** | ** | ns |

5.5.2.3. ARCI LSD

El cuestionario ARCI LSD (Lysergic acid Diethylamide Scale) que mide disforia mostró aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de aumento de AUC fue de 7.31 puntos.h tras la primera administración activa de MDMA, de 7.47 puntos.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 6.54 puntos.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo pero no entre condiciones.

Cuando se comparó la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se observaron mayores aumentos con la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 6.54 puntos.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 10.33 puntos.h tras la segunda administración. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

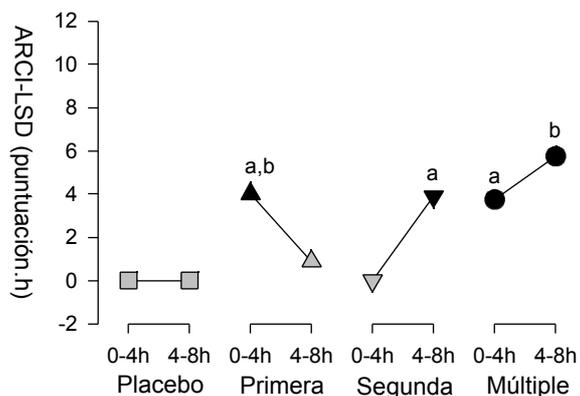
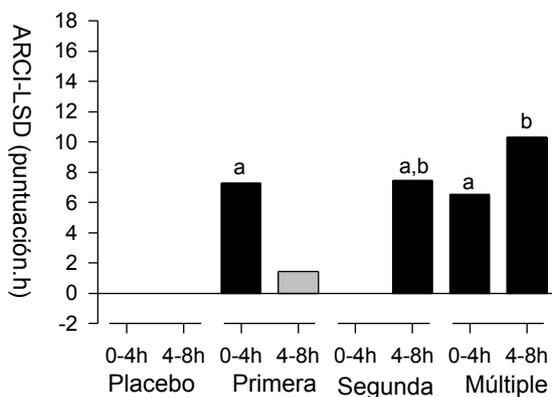
El efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media para las administraciones a dosis única, y entre la hora y la hora y media para las administraciones a dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 4.0 puntos tras la primera administración activa, de 3.88 puntos tras la segunda administración activa y de 3.75 puntos tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no hubo diferencias entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 3.75 puntos para la primera administración de la dosis múltiple y de 5.75 puntos para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo.

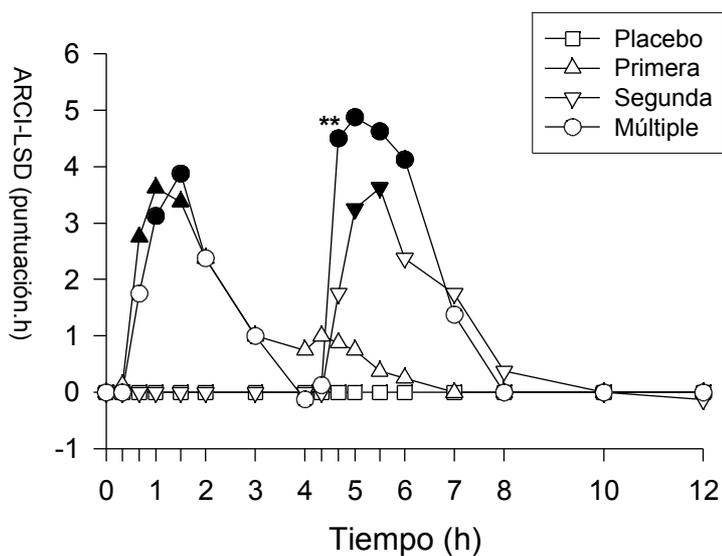
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración, que fueron estadísticamente significativos al tiempo de 40 min.

Resultados

A este tiempo el valor tras la primera administración fue de 1.75 puntos, mientras que tras la segunda administración fue de 4.5 puntos.



AUC



Efecto máximo

Curso temporal

ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | ANOVA | | Placebo | | | MM2 | | |
|-------------------|--------|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 | M11 | M22 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 18.984 | 0.0033 | ** | ** | ** | ** | * | ns |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 24.266 | 0.0017 | ** | ** | ** | * | ns | * |

5.5.2.4. ARCI BG

El cuestionario ARCI BG (Benedrine group), que mide eficiencia intelectual mostró aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de aumento de AUC fue de 3.85 puntos.h tras la primera administración activa de MDMA, de 3.81 puntos.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 2.19 puntos.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo excepto en el caso de la primera administración de la dosis múltiple que no lo fue, tampoco se observaron diferencias entre condiciones.

Cuando se comparó la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se observaron mayores aumentos con la segunda administración, presentando una media de aumento de AUC de 2.19 puntos.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 4.30 puntos.h tras la segunda administración. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones y frente a placebo sólo fue estadísticamente significativa la segunda administración de la dosis múltiple.

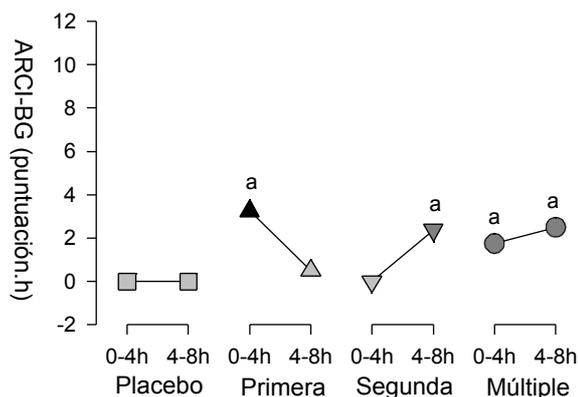
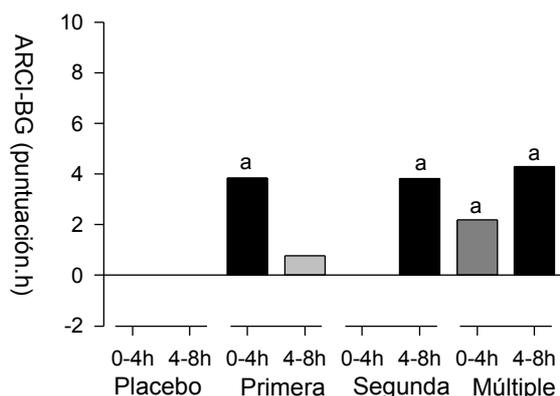
El efecto máximo se produjo a la hora y media para las administraciones a dosis única, y entre la hora y la hora y media para las administraciones a dosis múltiple.

La media de éste efecto máximo fue de 3.25 puntos tras la primera administración activa, de 2.38 puntos tras la segunda administración activa y de 1.75 puntos tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas frente a placebo en el caso de la primera administración activa, no se evidenciaron diferencias entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 1.75 puntos para la primera administración de la dosis múltiple y de 2.5 puntos para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo.

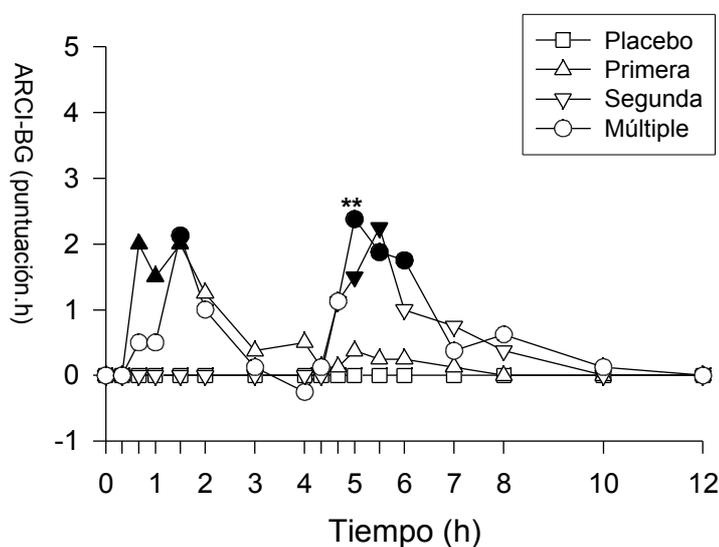
Resultados

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos más intensos tras la segunda administración, que fueron estadísticamente significativos al tiempo de 1 hora. A este tiempo el valor tras la primera administración fue de 0.5 puntos, mientras que tras la segunda administración fue de 2.37 puntos.



AUC

Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA

Test de Tukey

(G:L:1.7)

| | ANOVA | | Test de Tukey | | | |
|-------------------|--------|------------|---------------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | Placebo | | MM2 | |
| | | | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 12.751 | 0.0091 | ** | ** | ns | ns |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 16.933 | 0.0045 | * | ns | ns | ns |

5.5.2.5. ARCI A

El cuestionario ARCI A (Amphetamine), que detecta efectos de anfetaminas mostró aumentos con todas las condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 11.25 puntos.h tras la primera administración activa de MDMA, de 10.82 puntos.h tras la segunda administración activa de MDMA y de 9.08 puntos.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo pero no se evidenciaron diferencias entre condiciones.

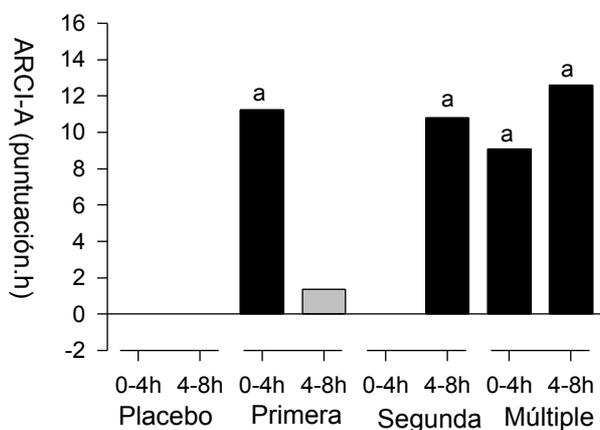
Cuando se comparó la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, no se observaron cambios destacables entre ambas administraciones, presentando una media de aumento de AUC de 9.08 puntos.h tras la primera administración y una media de aumento de AUC de 12.61 puntos.h tras la segunda administración. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones pero sí que mostraron diferencias frente a placebo.

El efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media para las administraciones a dosis única, y entre la hora y la hora y media para las administraciones a dosis múltiple. La media de éste efecto máximo fue de 5 puntos tras la primera administración activa, de 5.13 puntos tras la segunda administración activa y de 5.25 puntos tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo pero no se evidenciaron diferencias entre condiciones.

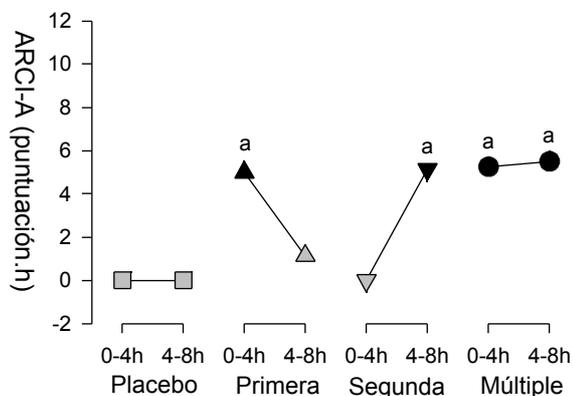
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 5.25 puntos para la primera administración de la dosis múltiple y de 4.38 puntos para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones, pero sí que mostraron diferencias frente a placebo.

Resultados

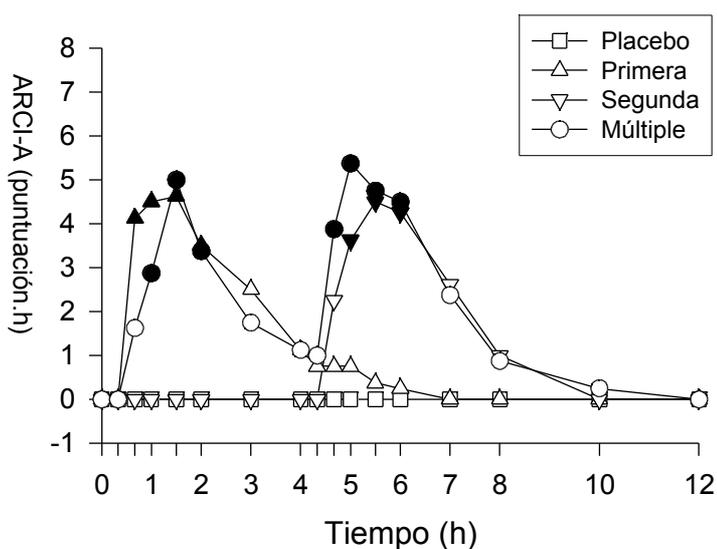
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple, se observaron efectos discretamente mayores tras la segunda administración que no fueron estadísticamente significativos.



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA

(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | ANOVA | | Test de Tukey | | | MM2 |
|-------------------|--------|------------|---------------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 63.808 | 0.0001 | ** | ** | ** | ns |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 59.664 | 0.0001 | ** | ** | ** | ns |

5.6. Farmacocinética

Se valoraron la MDMA y sus metabolitos: la MDA, HMMA y HMA.

5.6.1. Farmacocinética de la MDMA

Las concentraciones plasmáticas de MDMA aumentaron tras todas las condiciones activas de tratamiento. Las concentraciones obtenidas tras la primera dosis única, segunda dosis única y primera dosis de la múltiple fueron similares. Las concentraciones observadas tras la dosis repetida fueron mayores que tras la dosis única. Cabe destacar que la AUC y Cmax tras la segunda dosis de MDMA en la administración múltiple, superaron en un 15-20 % las concentraciones esperadas por la suma teórica simple de las dosis, es decir fueron algo mayores de las sugeridas por el principio de la superposición farmacocinética. Los resultados de las concentraciones de la MDMA se muestran en la siguiente tabla:

| | Primera | Segunda | <i>Suma teórica</i> | Múltiple |
|-------------------|----------|----------|---------------------|----------|
| MDMA | | | | |
| AUC0-4 (ng/ml.h) | 566.826 | | 566.826 | 521.028 |
| AUC4-8 (ng/ml.h) | | 577.984 | 1158.876 | 1371.896 |
| AUC0-24 (ng/ml.h) | 2139.332 | 2132.657 | 4361.273 | 5182.795 |
| Cmax0-4 (ng/ml) | 193.280 | | 193.280 | 191.801 |
| Cmax4-8 (ng/ml) | | 205.587 | 354.089 | 437.589 |
| Cmax0-24 (ng/ml) | 193.280 | 205.587 | 354.089 | 437.589 |
| Tmax0-4 (h) | 2.5 | | 2.5 | 2.5 |
| Tmax4-8 (h) | | 2.0 | 1.75 | 1.0 |
| Tmax0-24 (h) | 2.5 | 6.0 | 5.75 | 5.0 |

La media de AUC en el caso de la MDMA fue de 566.826 ng/ml.h tras la primera administración activa, de 577.984 ng/ml.h tras la segunda administración activa, de 521.028 ng/ml.h tras la primera administración de la dosis múltiple y de 1371.896 ng/ml.h tras la segunda administración de la dosis múltiple.

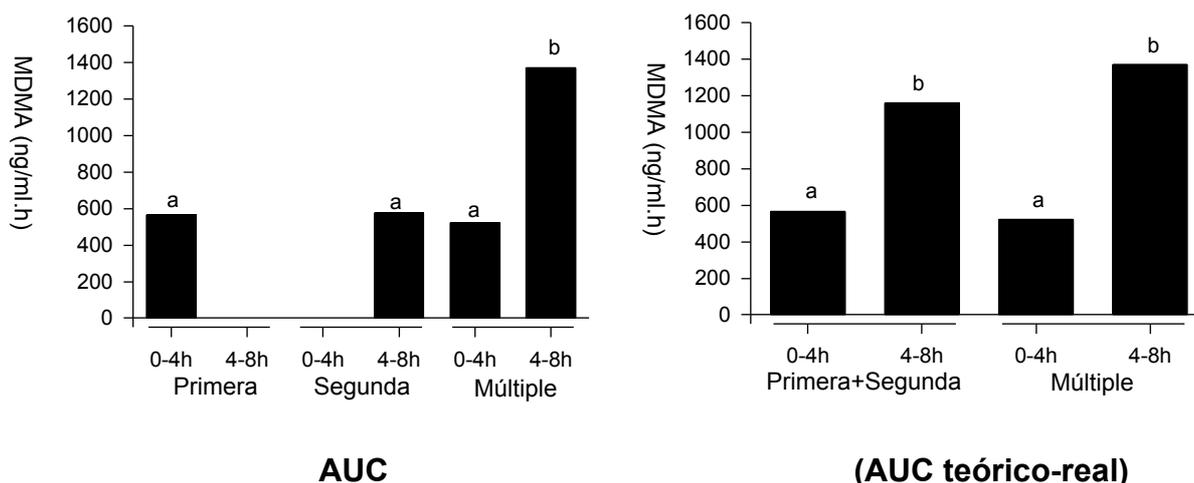
Resultados

Los valores de la Cmax fueron de 193.280 ng/ml tras la primera administración activa, de 205.587 ng/ml tras la segunda administración activa y de 191.801 ng/ml tras la primera administración de la dosis múltiple y de 437.589 ng/ml tras la segunda administración de la dosis múltiple.

Respecto a la tmax en la administración múltiple de la MDMA se observó a +2.5 horas para la primera administración y a +1 horas para la segunda administración de la dosis múltiple.

No se observaron cambios significativos en los valores de la semivida de eliminación, que tuvo un valor de 9.55 h para la primera administración, 8.37 h para la segunda y de 10.46 h tras las dosis repetidas.

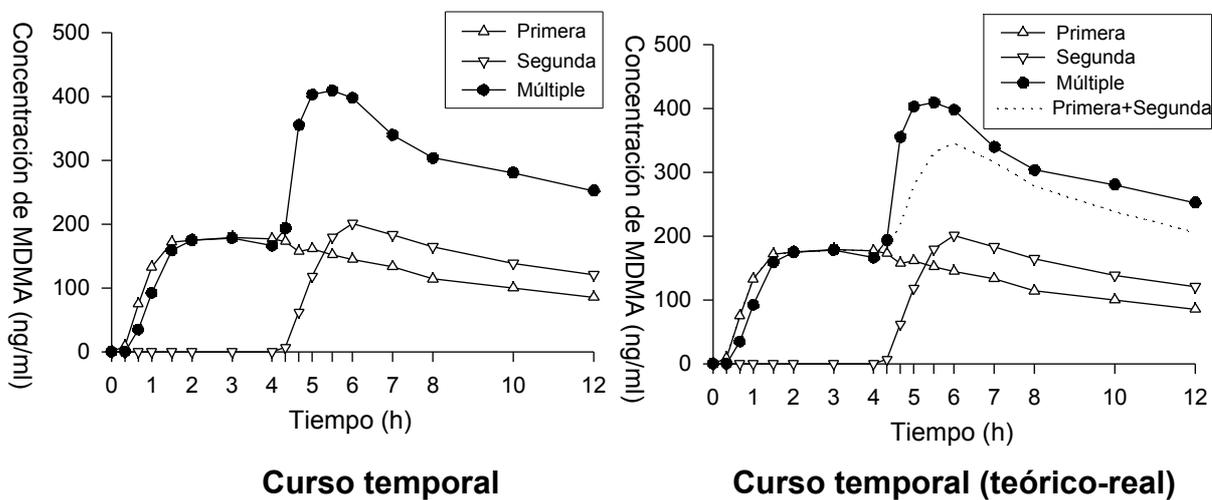
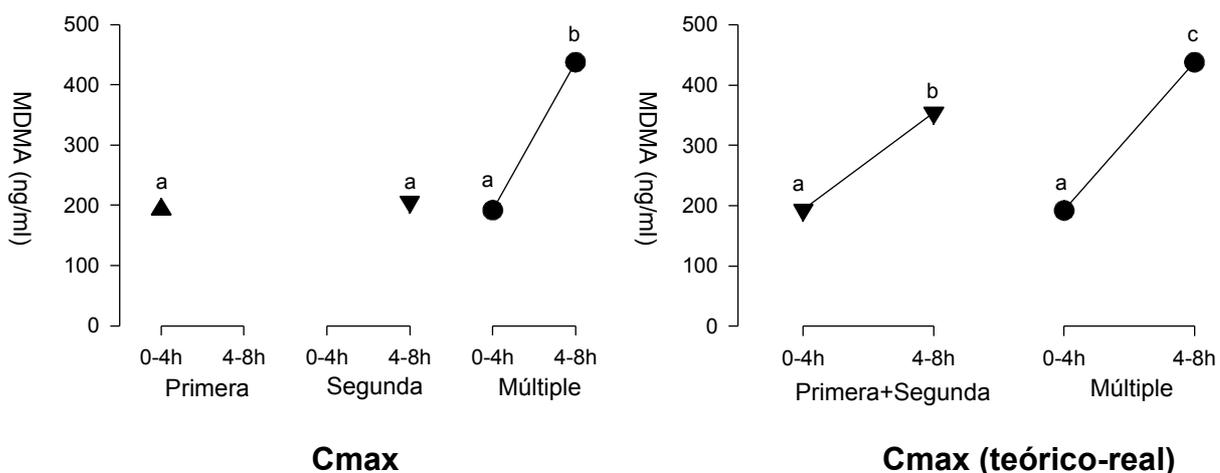
A continuación se muestran las gráficas de AUC, desglosadas en dos, en la de la izquierda se muestra los AUC de las administraciones en dosis únicas y múltiple. En la de la derecha se muestra la suma teórica de la primera más la segunda administración y al lado las AUC reales obtenidas en la administración múltiple.



A continuación se muestran las gráficas de Cmax desglosadas en dos, en la de la izquierda se muestra las Cmax de las administraciones en dosis únicas y múltiple y en la de la derecha se muestra la suma teórica de la primera más la segunda administración y al lado las Cmax reales obtenidas en la administración múltiple.

Resultados

Finalmente se muestra el curso temporal real obtenido tras las administraciones a dosis únicas y múltiples y en la gráfica de la derecha se contrasta ese mismo curso temporal con el esperado por la suma teórica. Esta misma exposición se hará para todos los metabolitos.



5.6.2. Farmacocinética de la MDA

Las concentraciones plasmáticas de MDA aumentaron tras todas las condiciones activas de tratamiento. Las concentraciones obtenidas tras la primera dosis única, segunda dosis única y primera dosis de la múltiple fueron similares. Las concentraciones observadas tras la dosis repetida fueron mayores que tras la dosis única. Cabe destacar que la AUC y Cmax de éste metabolito tras la segunda dosis de MDMA en la administración múltiple, superaron en menos de un 10-15% las concentraciones esperadas por la suma teórica simple de las dosis, es decir fueron algo mayores de las sugeridas por el principio de la superposición farmacocinética. Los resultados de las concentraciones de MDA se muestran en la siguiente tabla:

| | Primera | Segunda | Suma teórica | Múltiple |
|-------------------|---------|---------|--------------|----------|
| MDA | | | | |
| AUC0-4 (ng/ml.h) | 18.593 | | 18.593 | 19.841 |
| AUC4-8 (ng/ml.h) | | 21.433 | 51.535 | 58.196 |
| AUC0-24 (ng/ml.h) | 139.406 | 132.796 | 272.202 | 315.507 |
| Cmax0-4 (ng/ml) | 7.794 | | 7.794 | 8.692 |
| Cmax4-8 (ng/ml) | | 8.363 | 16.145 | 17.868 |
| Cmax0-24 (ng/ml) | 8.471 | 8.674 | 16.399 | 18.828 |
| Tmax0-4 (h) | 4 | | 4 | 4 |
| Tmax4-8 (h) | | 4 | 4 | 2.5 |
| Tmax0-24 (h) | 4.833 | 10 | 8 | 8 |

La media de AUC en el caso de la MDA fue de 18.593 ng/ml.h tras la primera administración activa, de 21.433 ng/ml.h tras la segunda administración activa, de 19.841 ng/ml.h tras la primera administración de la dosis múltiple y de 58.196 ng/ml.h tras la segunda administración de la dosis múltiple.

Los valores de Cmax fueron de 7.794 ng/ml tras la primera administración activa, de 8.363 ng/ml tras la segunda administración activa, de 8.692 ng/ml tras la primera

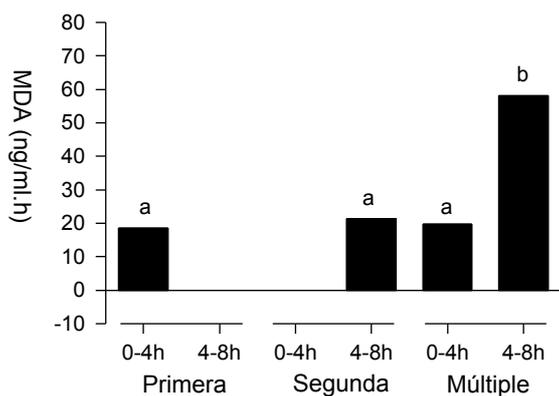
Resultados

administración de la dosis múltiple y de 17.868 ng/ml tras la segunda administración de la dosis múltiple.

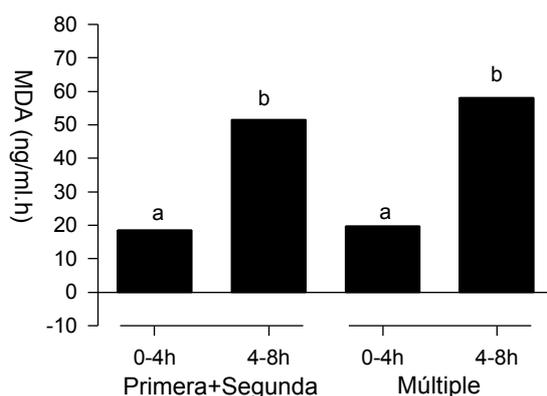
Respecto a la t_{max} en la administración múltiple de la MDMA se observó a + 4 horas para la primera administración y a + 2.5 horas para la segunda administración de la dosis múltiple.

No se observaron cambios significativos en los valores de la semivida de eliminación, que tuvo un valor de 17.661 h para la primera administración, de 25.642 h para la segunda y de 23.728 h tras la dosis repetida.

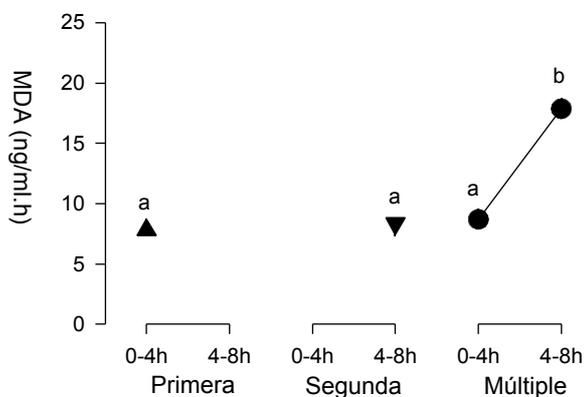
A continuación se exponen las figuras de MDA en el mismo orden antes comentado.



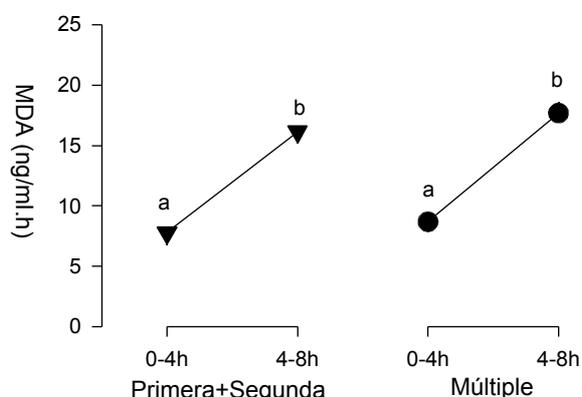
AUC



(AUC teórico-real)

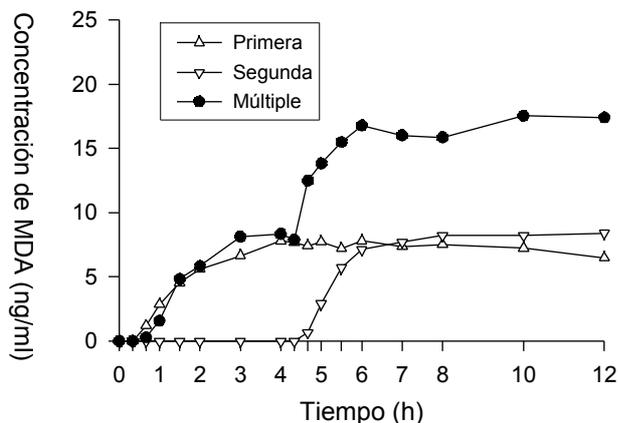


Cmax

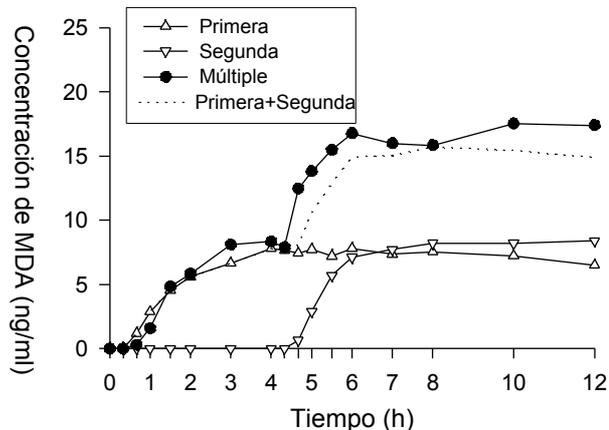


Cmax (teórico-real)

Resultados



Curso temporal



Curso temporal (teórico-real)

5.6.3. Farmacocinética de la HMMA

Las concentraciones plasmáticas de HMMA aumentaron de forma similar tras la administración la primera dosis única, segunda dosis única y primera dosis de la múltiple. Debe destacarse que tras la dosis repetida se observa una disminución muy importante de la formación de la HMMA. Esta disminución representa un 45 % de la esperada por la suma teórica simple de las dosis siguiendo el principio de superposición. Como se comentará en la discusión posiblemente esta disminución podría deberse a una inhibición metabólica causada por la propia MDMA. Los resultados de la HMMA se muestran en la tabla de la página siguiente.

Resultados

| | Primera | Segunda | <i>Suma teórica</i> | Múltiple |
|-------------------|----------|----------|---------------------|----------|
| HMMA | | | | |
| AUC0-4 (ng/ml.h) | 1028.045 | | <i>1028.045</i> | 990.376 |
| AUC4-8 (ng/ml.h) | | 942.027 | <i>1844.062</i> | 1094.347 |
| AUC0-24 (ng/ml.h) | 3651.090 | 3095.707 | <i>6746.797</i> | 4667.409 |
| Cmax0-4 (ng/ml) | 342.626 | | <i>342.626</i> | 341.183 |
| Cmax4-8 (ng/ml) | | 328.803 | <i>558.676</i> | 318.241 |
| Cmax0-24 (ng/ml) | 342.626 | 328.803 | <i>558.676</i> | 353.925 |
| Tmax0-4 (h) | 1.5 | | <i>1.5</i> | 2 |
| Tmax4-8 (h) | | 2 | <i>2</i> | 0.75 |
| Tmax0-24 (h) | 1.5 | 6 | <i>6</i> | 3 |

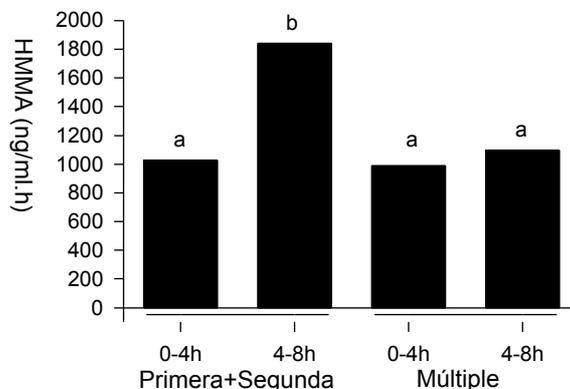
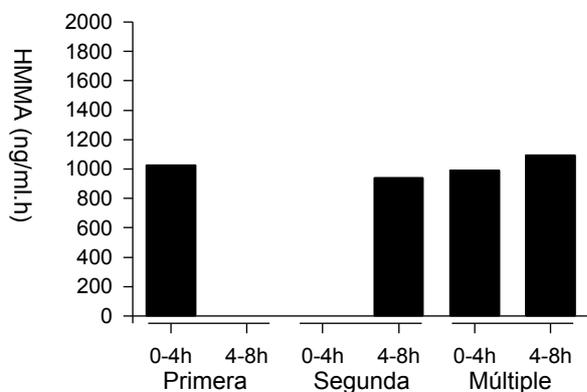
Como se ha comentado las concentraciones de la 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA) fueron inferiores a las esperadas tras la dosis múltiple. La media de AUC en el caso de la HMMA fue de 1028.045 ng/ml.h tras la primera administración activa, de 942.027 ng/ml.h tras la segunda administración activa, de 990.376 ng/ml.h tras la primera administración de la dosis múltiple y de 1094.347 ng/ml.h tras la segunda administración de la dosis múltiple.

Los valores de Cmax fueron de 342.626 ng/ml tras la primera administración activa, de 328.803 ng/ml tras la segunda administración activa, de 341.183 ng/ml tras la primera administración de la dosis múltiple y de 318.241 ng/ml tras la segunda administración de la dosis múltiple. Respecto a la tmax en la administración múltiple de la MDMA se observó a + 2 horas para la primera administración y a + 0.75 horas para la segunda administración de la dosis múltiple.

No se observaron cambios significativos en los valores de la semivida de eliminación que tuvo un valor de 14.04 h tras la primera administración activa, de 12.03 h tras la segunda administración activa y de 14.16 h tras la dosis repetida.

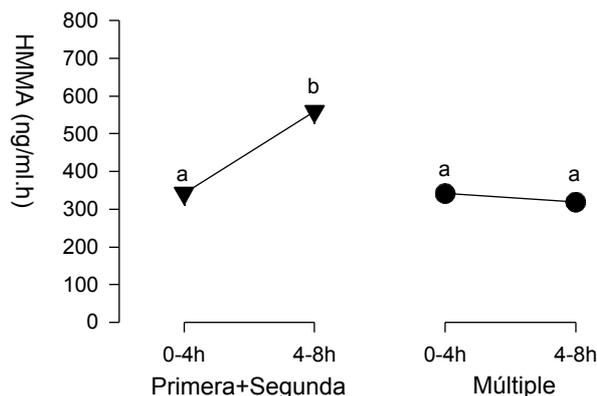
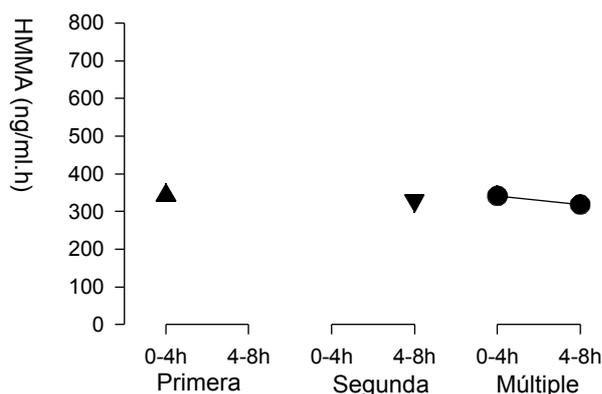
Resultados

A continuación se exponen las figuras de HMMA en el mismo orden antes comentado.



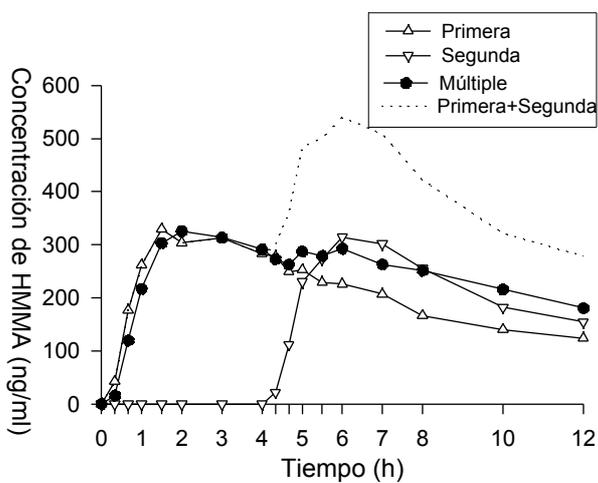
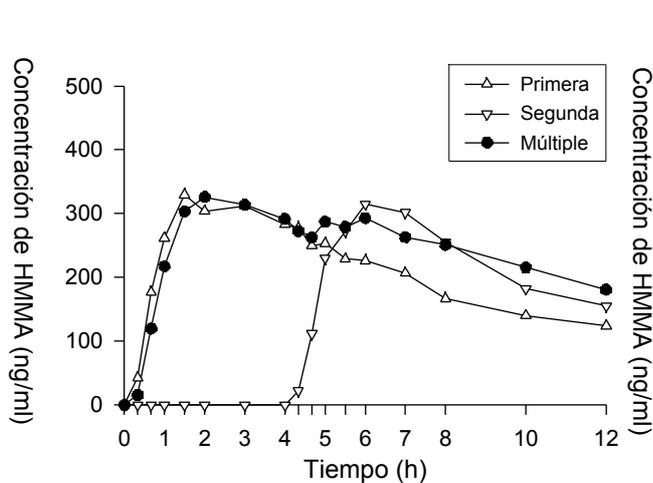
AUC

AUC (teórico-real)



Cmax

Cmax (teórico-real)



Curso temporal

Curso temporal (teórico-real)

5.6.4. Farmacocinética de la HMA

Las concentraciones plasmáticas de HMA aumentaron de forma similar tras la administración la primera dosis única, segunda dosis única y primera dosis de la múltiple. Debe destacarse que tras la dosis repetida se observa una disminución muy importante de la formación de la HMA. Esta disminución representa un 40 % de la esperadas por la suma teórica simple de las dosis siguiendo el principio de superposición. Como se comentará en la discusión posiblemente esta disminución podría deberse a una inhibición metabólica causada por la propia MDMA. Los resultados de las concentraciones de HMA se muestran en la siguiente tabla:

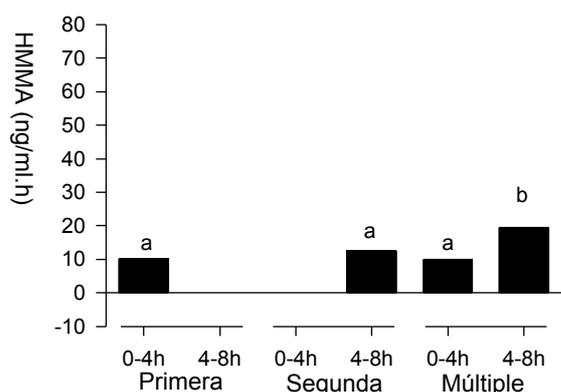
| | Primera | Segunda | <i>Suma teórica</i> | Múltiple |
|-------------------|---------|---------|---------------------|----------|
| HMA | | | | |
| AUC0-4 (ng/ml.h) | 10.076 | | <i>10.076</i> | 9.903 |
| AUC4-8 (ng/ml.h) | | 12.636 | <i>30.564</i> | 19.576 |
| AUC0-24 (ng/ml.h) | 89.414 | 83.485 | <i>172.900</i> | 114.570 |
| Cmax0-4 (ng/ml) | 4.459 | | <i>4.459</i> | 4.454 |
| Cmax4-8 (ng/ml) | | 5.493 | <i>10.011</i> | 6.149 |
| Cmax0-24 (ng/ml) | 5.078 | 5.633 | <i>10.187</i> | 6.869 |
| Tmax0-4 (h) | 4 | | 4 | 3 |
| Tmax4-8 (h) | | 4 | 4 | 3.5 |
| Tmax0-24 (h) | 5.333 | 8 | 8 | 10 |

La media de AUC en el caso de la HMA fue de 10.076 ng/ml.h tras la primera administración activa, de 12.636 ng/ml.h tras la segunda administración activa y de 9.903 ng/ml.h tras la primera administración de la dosis múltiple y de 19.576 ng/ml.h tras la segunda administración de la dosis múltiple.

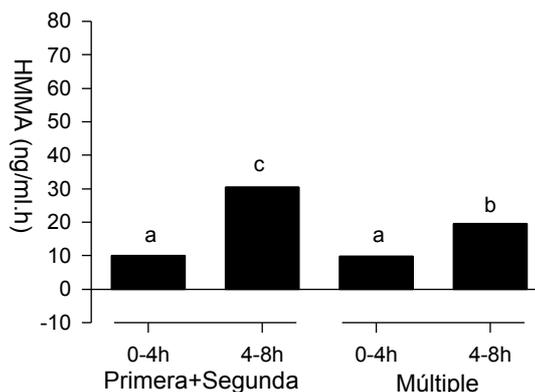
Los valores de la Cmax fueron de 4.459 ng/ml tras la primera administración activa, de 5.493 ng/ml tras la segunda administración activa y de 4.454 ng/ml tras la primera administración de la dosis múltiple y de 6.149 ng/ml tras la segunda administración de la dosis múltiple.

Resultados

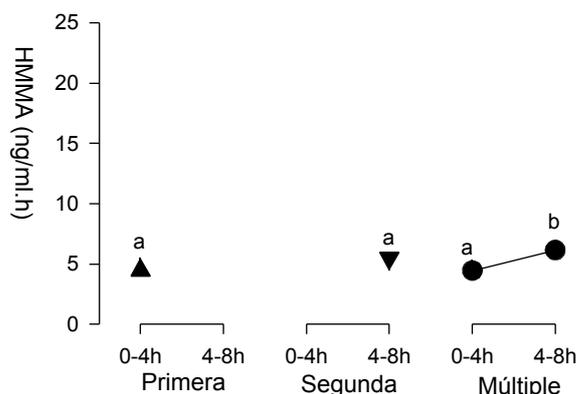
Respecto a la t_{max} en la administración múltiple de la MDMA se observó a + 3 horas para la primera administración y a + 3.5 horas para la segunda administración de la dosis múltiple. No pudo calcularse el tiempo de semivida para este metabolito por falta de puntos de ajuste cinético. A continuación se exponen las figuras de HMA en el mismo orden antes comentado.



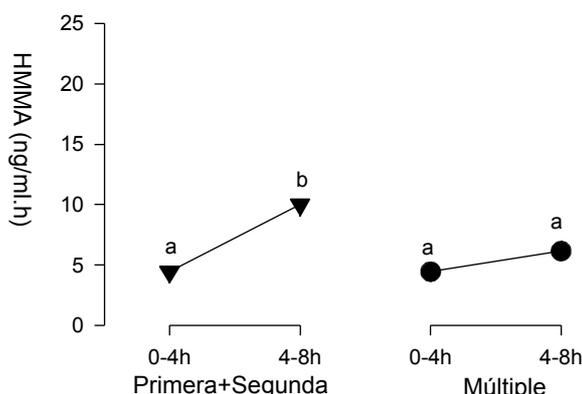
AUC



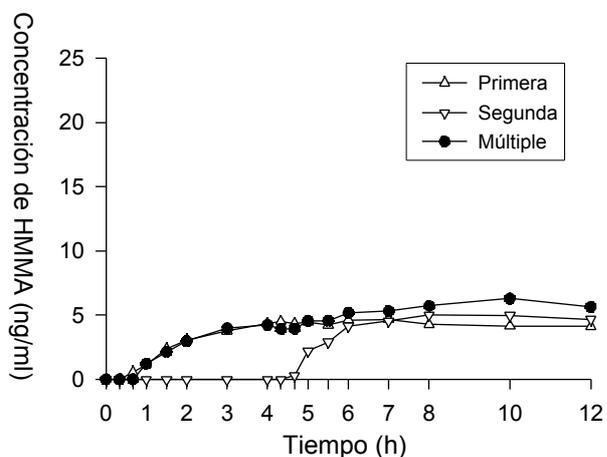
AUC (teórico-real)



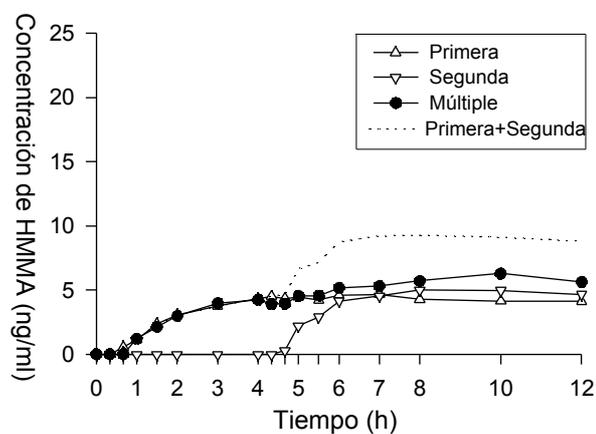
Cmax



Cmax (teórico-real)



Curso temporal



Curso temporal (teórico-real)

5.7. Neuroendocrinología

5.7.1. Cortisol

Las concentraciones plasmáticas de la hormona cortisol aumentaron en las tres condiciones activas de MDMA frente a placebo. La media de AUC fue de 42.99 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{h}$ tras la primera administración activa de MDMA, de 23.75 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{h}$ tras la segunda administración activa de MDMA y de 37.02 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{h}$ tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no se presentaron diferencias entre las tres condiciones.

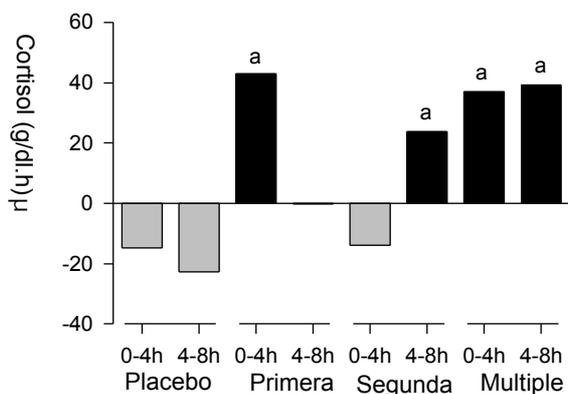
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se observa que ambas administraciones presentaron aumentos de cortisol similares, presentando una media de aumento de AUC de 37.02 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{h}$ tras la primera administración de la dosis múltiple y una media de aumento de AUC de 39.17 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{h}$ tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones, pero ambas condiciones fueron estadísticamente diferentes de placebo. El efecto máximo se produjo a las dos horas tanto para las administraciones en dosis única como para las administraciones en dosis repetida. La media de éste efecto máximo fue de 18.43 $\mu\text{g}/\text{dl}$ para la primera administración activa, de 13.28 $\mu\text{g}/\text{dl}$ para la segunda administración activa y de 16.96 $\mu\text{g}/\text{dl}$ para la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no se presentaron diferencias entre condiciones.

En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 16.96 $\mu\text{g}/\text{dl}$ tras la primera administración de la dosis múltiple y de 18.17 $\mu\text{g}/\text{dl}$ tras la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones, pero sí que mostraron diferencias frente a placebo.

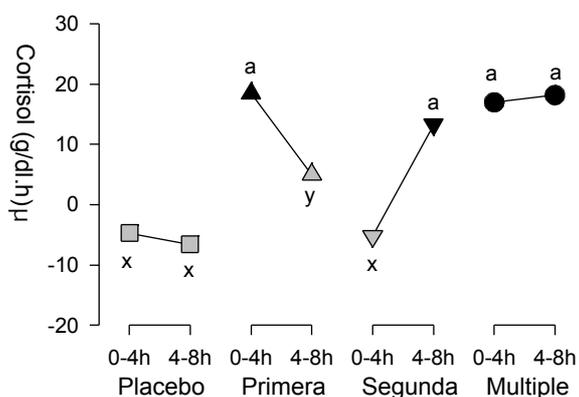
Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis repetida, se observaron efectos más intensos en la segunda administración que fueron estadísticamente significativos a los tiempos de 1 hora, 3 horas y 4 horas

Resultados

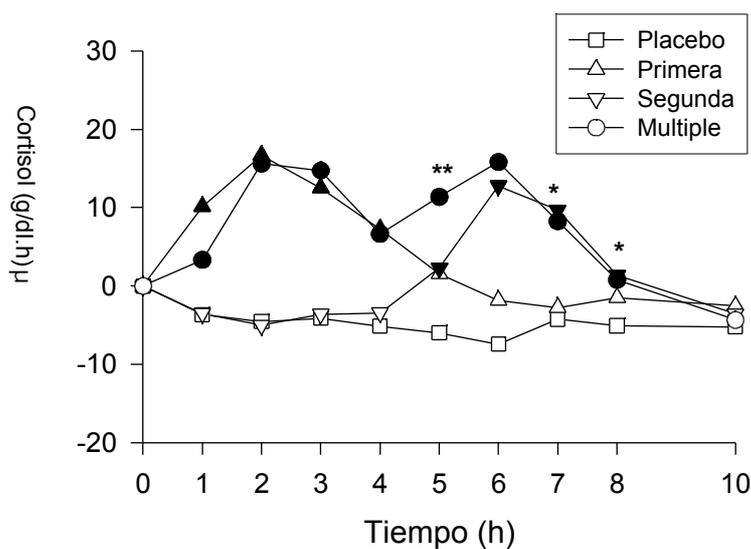
tras la administración del fármaco. A estos tiempos los valores tras la primera administración fueron de 3.339 μg , de 14.743 μg y 6.643 μg y tras la segunda administración fueron de 11.380 μg , 8.248 μg y 0.778 μg respectivamente.



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA
(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | ANOVA | | Test de Tukey | | | |
|-------------------|--------|------------|---------------|-----|-----|-----|
| | F | Valor de P | Placebo | MM2 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 86.639 | <0.0001 | ** | ** | ** | ns |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 112.83 | <0.0001 | ** | ** | ** | ns |

5.7.2. Prolactina

Las concentraciones plasmáticas de la hormona prolactina aumentaron en las tres condiciones activas de la MDMA frente a placebo, la media de AUC fue de 26.50 ng/ml.h tras la primera administración activa, de 31.04 ng/ml.h tras la segunda administración activa y de 28.19 ng/ml.h tras la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo, pero no mostraron diferencias entre condiciones.

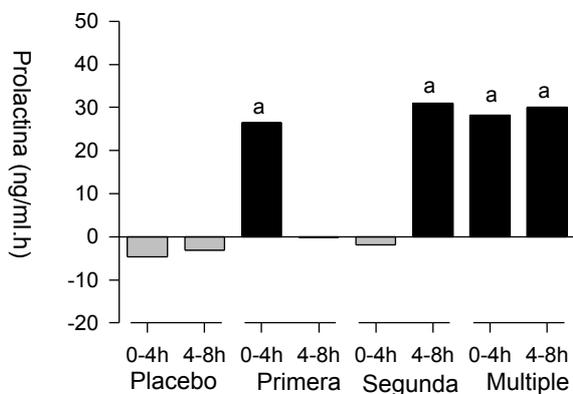
Cuando se compara la primera administración de la dosis múltiple con la segunda administración de esta, se ve que esta variable presentó una media de aumento de AUC de 28.19 ng/ml.h tras la primera administración de la dosis múltiple y una media de aumento de AUC de 30.13 ng/ml.h tras la segunda administración de la dosis múltiple, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones, pero sí que fueron estadísticamente significativas frente a placebo.

El efecto máximo se produjo a las dos horas de la administración para las administraciones en dosis únicas como para las administraciones en dosis múltiple. La media de éste efecto fue de 13.16 ng/ml para la primera administración activa, de 15.41 ng/ml para la segunda administración activa y de 15.82 ng/ml para la primera administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo, ni mostraron diferencias entre condiciones.

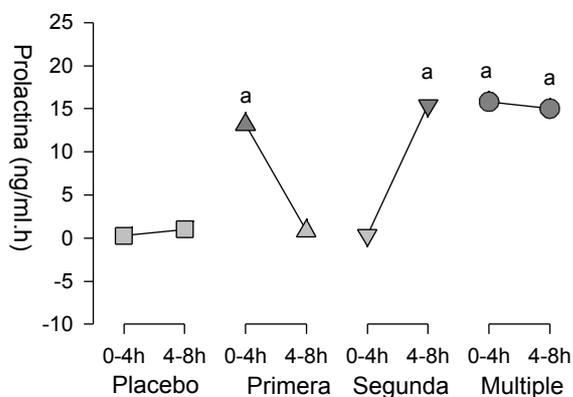
En cuanto a la comparación de las dos administraciones de la dosis múltiple, la media de éste efecto fue de 15.82 ng/dl para la primera administración de la dosis múltiple y de 15.02 ng/dl para la segunda administración de la dosis múltiple. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre condiciones ni frente a placebo

Cuando se comparó el curso temporal de la primera y la segunda administración de la dosis múltiple se observaron efectos similares con ambas administraciones.

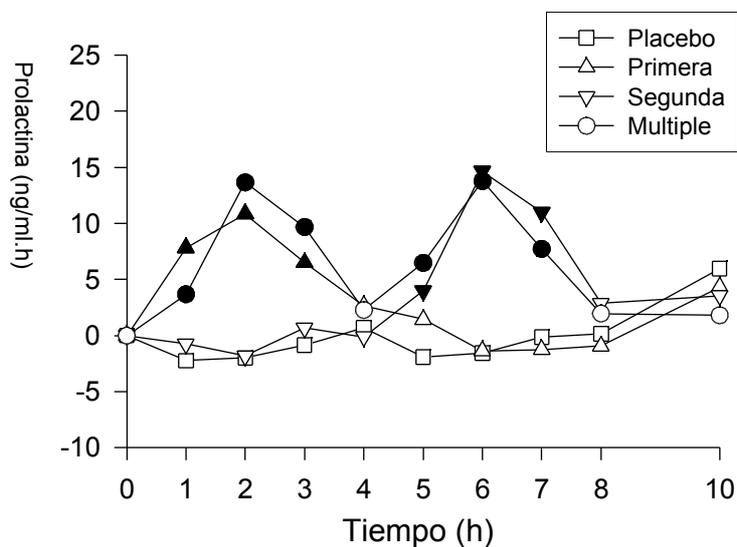
Resultados



AUC



Efecto máximo



Curso temporal

ANOVA

(G.L: 1.7)

Test de Tukey

| | F | Valor de P | Placebo | | | MM2 |
|-------------------|--------|------------|---------|-----|-----|-----|
| | | | M11 | M22 | MM1 | MM1 |
| AUC0-4h+AUC4-8h | 38.132 | 0.0005 | * | ** | * | ns |
| Emax0-4h+Emax4-8h | 30.238 | 0.0009 | ns | ns | ns | ns |