

#### **1.3.3.10.4. Estudios de neurotoxicidad en humanos**

Los estudios de neurotoxicidad en humanos se han tenido que realizar por métodos indirectos, al no disponerse de muestras de tejido cerebral para determinar de forma exacta los cuatro criterios de neurotoxicidad antes expuestos. Entre los métodos indirectos destacan la medición de metabolitos de la serotonina en el líquido cefalorraquídeo y la unión de un marcador al transportador de serotonina.

Otra forma de observar la neurotoxicidad de forma indirecta es estudiar sus consecuencias en la salud. Se han evaluado en consumidores de éxtasis las alteraciones de funciones cognitivas, la aparición de psicopatología o la evaluación de funciones comportamentales que se cree que están influenciadas por los sistemas serotoninérgicos cerebrales como el sueño, el control de los impulsos o el dolor (McCann y cols, 1996).

En lo que respecta a los estudios experimentales en humanos hay cuatro estudios que midieron la concentración de ácido hidroxindolacético en líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar para detectar una posible neurotoxicidad inducida por MDMA. De ellos sólo dos utilizaron un grupo control frente al grupo de los usuarios de éxtasis (McCann y cols, 1994; McCann y cols, 1999).

De los dos estudios que no utilizaron grupo control, uno de los estudios evidenció una reducción en la concentración de ácido 5-hidroxindolacético en líquido cefalorraquídeo (Ricaurte y cols, 1990) mientras que el otro no constató ese descenso (Peroutka y cols, 1987b).

El primer estudio que utilizó un grupo control apareado por edad y sexo de no consumidores de MDMA (McCann y cols, 1994), demostró que los usuarios de MDMA tenían niveles más bajos de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo y además se encontró que las mujeres usuarias de MDMA también tenían niveles más bajos de ácido homovanílico (el metabolito principal de la dopamina) que los controles.

Los niveles más bajos de ácido homovanílico podrían evidenciar una toxicidad dopaminérgica, ya que aunque estuvieron expuestas a las mismas dosis que los varones que participaron en el ensayo clínico, la dosis por kilo que recibieron proporcionalmente eran mayores ya que presentaban menores pesos corporales.

Posteriormente (McCann y cols, 1999) valoraron 22 usuarios de MDMA que habían consumido la droga durante al menos tres semanas frente a 23 controles que no habían usado nunca MDMA. Los usuarios de MDMA mostraban un descenso selectivo de la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético en líquido cefalorraquídeo, lo cual corrobora que la MDMA es neurotóxica para las neuronas serotoninérgicas cerebrales y los resultados obtenidos en los tests de comportamiento muestran que este daño cerebral se asocia con déficits cognitivos sutiles, es por ello que muchos consumidores de éxtasis no son conscientes de su toxicidad. En este mismo estudio se valoraron aspectos cognitivos. Se encontró que los consumidores de MDMA tenían un menor rendimiento en aquellas tareas que requerían una atención mantenida para la realización de cálculos aritméticos, en las tareas que requerían una atención compleja o un aprendizaje ocasional, en las tareas que requerían una memoria a corto plazo, en las tareas de reconocimiento semántico y de razonamiento verbal.

La tomografía de emisión de positrones (PET) también se ha usado para estudiar los efectos a largo plazo del consumo de MDMA. McCann y cols, (1998) utilizaron esta técnica con radioligando  $C_{11}$  marcado McN-5652 que selectivamente se une al transportador de serotonina. Las alteraciones en la captación podrían sugerir toxicidad serotoninérgica. Con esta técnica valoraron 14 usuarios de MDMA frente a 15 controles que no habían consumido nunca la droga. Se encontró que los usuarios de MDMA mostraban un descenso global y regional en la unión al transportador de la serotonina cuando se comparaba con los controles y que este descenso se correlacionaba con la extensión del consumo previo de éxtasis.

Obrocki y cols, (1999) valoraron a 7 usuarios de MDMA y a 7 controles mediante tomografía de emisión de positrones y utilizaron como marcador la 2-( $^{18}F$ )-fluoro-2-deoxy-D-glucose.

En comparación con el grupo control la recaptación de glucosa de los usuarios de éxtasis estaba alterada con respecto a los controles en la amígdala, el hipocampo y el área 11 de Brodmann del córtex frontal, el estriado (caudado y putamen). Las diferencias más significativas se alcanzaban en el hipocampo y el área 11 de Brodmann's.

Gouzoulis-Mayfrank y cols, (1999) valoraron los efectos de un alucinógeno (psilocibina; 0.2mg/kg), un entactógeno 3,4-metilenedioxietilamfetamina (MDE; 2mg/kg) y un estimulante la d-metanfetamina (METH; 0.2-0.4 mg/kg). El estudio fue controlado frente a placebo en un grupo de voluntarios sanos y valoraron la interacción de una tarea de activación frontal, que en este caso fue la asociación de palabras, con la realización paralela de una tomografía de emisión de positrones (PET) marcada con (F-18) fluorodeoxyglucosa FDG. Los sujetos tratados con psilocibina incrementaban la tasa metabólica regional de glucosa en distintas regiones frontotemporales derechas, en regiones corticales, en especial la cingular anterior y mostraban un descenso de la tasa metabólica regional de glucosa en el tálamo. Ambas la MDE y la METH inducían un hipometabolismo cortical y un hipermetabolismo cerebelar. En el grupo que recibía MDE, el hipometabolismo cortical era más pronunciado en las regiones frontales con excepción de la región cingular anterior (función emocional y atencional), que tendía a ser más hiperactiva. La activación cognitiva se relacionaba con aumentos en la región frontocortical izquierda que se atenuaban bajo las tres sustancias psicoactivas pero menos bajo la acción de la MDE. Los resultados de este estudio concuerdan con los estudios en pacientes esquizofrénicos, que sugieren una hiperactividad frontal en reposo, pero una capacidad disminuida de activar la región prefrontal anterior ante la demanda cognitiva.

Posteriormente Gamma y cols (2000) han valorado el flujo cerebral regional mediante tomografía de emisión de positrones (PET) en un grupo de 16 voluntarios sanos a los que administraban MDMA (1.7 mg/Kg) o placebo. Estos sujetos era la primera vez que consumían MDMA. La MDMA producía cambios en el flujo regional de sangre que incluían aumentos en el córtex frontal ventromedial, el córtex occipital, el córtex temporal inferior y el cerebelo; asimismo producía descensos en el córtex

motor, el córtex somatosensorial, el lóbulo temporal, que incluye la amígdala izquierda, el córtex cingular, la insula y el tálamo. Concomitantemente con esto los sujetos experimentaban un aumento del humor, una clara extroversión, una ligera desrealización y alteraciones perceptivas ligeras. Los resultados de este estudio indican que los efectos de la MDMA subyacen sobre un grupo de áreas cerebrales.

Semple y cols, (1999) estudiaron con tomografía de emisión de fotones (SPECT) a 10 usuarios regulares de MDMA y los compararon con sus controles no usuarios, los usuarios de MDMA mostraban una reducción del ligando de transporte de la serotonina marcado con 2 -carbometoxy-3 (4-iodofenil)tropano, esta reducción era destacada en el córtex sensoriomotor con una unión normal al transportador de dopamina en el núcleo lenticular.

Chang y cols, (2000) valoraron 21 usuarios recreacionales de MDMA (abstinentes en el momento de la exploración) y 21 controles de igual edad y género con SPECT cerebral y resonancia magnética nuclear (RMN). Los usuarios de MDMA no mostraron cambios globales o regionales en el flujo cerebral comparado con los controles. A 10 de estos 21 usuarios recreacionales de MDMA se les administraron dos dosis orales de MDMA en dos sesiones separadas una semana entre ellas y fueron sometidos a un nuevo scanner a las tres semanas de recibir el tratamiento con MDMA. Se evidenció que a las 3 semanas de la administración de MDMA, el flujo cerebral regional permanecía disminuido en el córtex visual, el caudado, la región superior parietal y la región frontal dorsolateral comparado con el flujo cerebral regional basal. Este descenso en el flujo cerebral regional era más pronunciado en los sujetos que habían recibido la dosis más alta. Dos sujetos que se sometieron a la misma prueba 2-3 meses tras la administración de MDMA mostraban aumentos más que descensos en el flujo cerebral regional. De lo cual se desprende que las dosis bajas recreacionales (< 3 mg/kg por toma) durante 6 veces o más al año, no parecen causar cambios persistentes en el flujo cerebral regional en humanos.

### 1.3.3.10.5. Estudios de respuesta farmacológica

En otros estudios han usado técnicas farmacológicas para valorar la integridad del eje adreno-hipotálamo-hipofisario en el que la 5-hidroxitriptamina jugaría un papel crucial. Aunque su mecanismo de acción no está del todo establecido, parecería que la 5-hidroxitriptamina estaría implicada en la regulación normal de la prolactina, el cortisol y la hormona del crecimiento.

Hay cuatro estudios que han utilizado fármacos para valorar el estado de la función serotoninérgica cerebral en los usuarios de MDMA. Dos de ellos usaron el precursor de la 5-hidroxitriptamina, el L-triptófano, que actuaría aumentando la concentración de prolactina en plasma, probablemente aumentando la síntesis y liberación de 5-hidroxitriptamina desde las neuronas serotoninérgicas hipotalámicas.

Uno de ellos encontró evidencias de una función neuroendocrina alterada (Price y cols, 1989), así el efecto máximo fue un 46% más bajo y el área bajo la curva (AUC) fue un 60% más baja en los usuarios de MDMA que en los controles, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa, sí que se constató la existencia de una respuesta atenuada.

El otro estudio que administró L-triptófano no encontró evidencias de una función neuroendocrina alterada (McCann y cols, 1994). En los usuarios de MDMA con respecto a los controles.

Posteriormente otros autores (Gerra y cols, 1998) valoraron la respuesta neuroendocrina en 15 usuarios de MDMA frente a 15 controles no usuarios de drogas. A ambos se administró fenfluramina, un análogo anfetamínico, que se cree que actuaría liberando serotonina desde las neuronas presinápticas. Se evidenció que los usuarios de MDMA tenían una respuesta liberadora de cortisol y prolactina reducida en comparación con los controles. La falta de respuesta al agonista serotoninérgico en los usuarios de MDMA, sugeriría una sensibilidad reducida de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> /5-HT<sub>2C</sub> ya que existen estudios previos que la secreción de prolactina se controla por la activación de ambos receptores 5-HT<sub>A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>.

Los resultados obtenidos en este estudio apoyan la teoría de una sensibilidad reducida del receptor 5-HT<sub>2C</sub> causada por una hipersecreción de serotonina de larga duración.

Recientemente McCann y cols, (2000) han utilizado la meta-clorofenilpiperazina (m-CPP) para realizar estudios farmacológicos en usuarios de MDMA y controles que no habían utilizado la droga. En humanos, la m-CPP induce aumentos claros en el cortisol y la prolactina plasmáticos, por su acción en el receptor postsináptico 5-HT<sub>2C</sub> y a su vez existen evidencias que la m-CPP también liberaría 5-hidroxitriptamina. Se encontró que tras la inyección endovenosa de m-CPP, los usuarios de MDMA tenían una respuesta secretora atenuada de la prolactina y el cortisol comparado con los controles.

#### **1.3.3.10.6. Estudios de la arquitectura del sueño**

Varios estudios han mostrado que los usuarios de MDMA tenían alteraciones en su arquitectura del sueño, ya se ha comentado anteriormente que la MDMA modularía la arquitectura del sueño normal. Allen y cols, (1992) realizaron un estudio del patrón de sueño en 23 usuarios de MDMA y compararon los resultados con un grupo control del mismo sexo y edad no usuarios de MDMA. Se hicieron polisomnogramas durante toda la noche a ambos grupos y se vio que en promedio los usuarios de MDMA tenían diecinueve minutos menos de sueño total y 23.2 minutos menos de sueño no-REM que los controles.

Esta diferencia estadística en el sueño no-REM se producía a expensas de un decremento de 37 minutos menos en la fase 2 del sueño sin que se vieran afectadas las fases 1, 3 o 4. Estas pérdidas crónicas de sueño podrían tener implicaciones en aquellas tareas que precisen un estado de alerta o en el aprendizaje de nuevas habilidades.

Posteriormente el mismo grupo (trabajo aún no publicado pero citado en McCann y cols, 2000) realizaron estudios a lo largo de toda la noche en un grupo de usuarios de MDMA, como en el estudio anterior se vio que los usuarios de MDMA tenían una arquitectura del sueño diferente frente a los controles. En concreto se constató que los primeros pasaban más tiempo dormidos, lo que se podía atribuir a aumentos en la fase 3 y 4 del sueño y además los usuarios de MDMA presentaban una mayor eficiencia del sueño que los controles. Estas discrepancias entre ambos estudios se podían atribuir a diferencias en la cantidad y el tiempo de consumo de la droga, pero en ambos se constata una alteración de la función serotoninérgica.

Otros estudios con compuestos afines también han visto una afectación de la arquitectura del sueño normal. Así, Gouzoulis y cols, (1992) administraron 140 mg de 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDE) y placebo a un grupo de 6 voluntarios sanos. Tras un período de latencia de 30-90 min, todos los voluntarios se despertaban y permanecían despiertos al menos durante 150 minutos, y se observó que el tiempo total de sueño era menor y el índice de eficiencia del sueño también estaba descendido frente a placebo. Asimismo se constató la desaparición del sueño REM en este grupo de voluntarios cuando estaban bajo el efecto de la MDE.

#### **1.3.3.10.7. Estudios de valoración de la capacidad cognitiva**

En una revisión de las habilidades que afectan al comportamiento, se ha visto que dos aspectos del rendimiento cognitivo se encuentran frecuentemente afectados en los usuarios de éxtasis:

Hay una reducción de la memoria para asimilar nueva información y hay una empeoramiento en la ejecución de tareas complejas. Asimismo algunos usuarios de MDMA también se quejan de una memoria pobre y de dificultades de concentración que atribuyen al consumo de la droga.

Sin embargo existen algunos problemas metodológicos en la investigación de estos efectos en el comportamiento. Normalmente no hay una distribución aleatoria de los sujetos a las condiciones de droga o placebo, es difícil descartar efectos deletéreos

de otras drogas psicoactivas y existe la posibilidad que estas conductas adversas reflejen personalidades patológicas preexistentes en los consumidores de éxtasis.

No obstante existe una correlación entre los déficits específicos encontrados en humanos y los datos que muestran afectación serotoninérgica en regiones cerebrales concretas en animales expuestos al MDMA. Así la afectación del córtex frontal mostraría un aumento de impulsividad y una alta afectación cognitiva y la afectación del hipocampo mostraría déficits de memoria (Parrot, 2000a).

#### **1.3.3.10.8. Estudios de valoración de memoria**

Hay numerosos estudios que han constatado la existencia de problemas de memoria en los consumidores de éxtasis. A continuación se expondrán los principales estudios que abordan este tema.

El primer caso publicado de problemas de memoria en un ex consumidor de éxtasis, fue el de un individuo de 33 años de edad que había consumido altas dosis durante más de 2 años (McCann y Ricaurte, 1991). Este individuo desarrollo una variedad de trastornos psiquiátricos (paranoia, alucinaciones, depresión) y trastornos cognitivos (en ambas la memoria a corto y largo plazo), que persistían tras un año y medio de haber dejado el consumo. Eventualmente estos trastornos eran parcialmente aliviados por el consumo de fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Posteriormente Krystal y cols, (1992), detectaron problemas de memoria en un grupo de nueve usuarios regulares de MDMA durante 5 años que habían tenido su último consumo en los dos últimos meses, valorándolos con una batería de tests psicológicos. En muchas tareas, el rendimiento era igual al esperado en individuos de su misma edad, pero el rendimiento en las escalas de memoria era más bajo del esperado en 5 sujetos.

Abordando este mismo tema, Parrott y cols, (1998) incluyeron un grupo control de jóvenes que nunca habían tomado éxtasis y lo compararon con dos grupos de usuarios de éxtasis: un grupo de usuarios habituales que lo habían consumido al menos en 10 ocasiones y un segundo grupo de usuarios ocasionales que habían presentado menos de 10 consumos. En numerosas tareas no hubo diferencias entre grupos, sin embargo en la tarea de memorización de palabras de forma inmediata y retardada, ambos grupos de usuarios de éxtasis recordaban menos palabras que sus controles no consumidores.

Otros autores (Parrott y Lasky, 1998) compararon 3 grupos de usuarios distintos a lo largo de 4 períodos. Los usuarios eran no consumidores, consumidores habituales y consumidores ocasionales y los valoraban en estado basal (preconsumo), el sábado por la noche, bajo la influencia de la droga (éxtasis o alcohol para el grupo control), a los dos días y a los siete días. Se pasaron dos tests distintos: "el visual scanning", que estaba frecuentemente afectado mientras estaban bajo el efecto de la droga, pero que no estaba afectado en otras sesiones y la memoria de recordatorio que estaba afectada cuando estaban bajo el efecto del éxtasis (recordaban sólo un 60-70% de las palabras que recordaban los controles) y que registraba las puntuaciones más bajas frente a los controles en todas las demás sesiones fuera del efecto de la droga. Lo que confirmaba que los usuarios de éxtasis desarrollaban una memoria pobre cuando estaban fuera del efecto de la droga.

Posteriormente Morgan, (1998) incluyó el grupo control de usuarios recreacionales de otras drogas, que no habían usado nunca éxtasis, los otros dos grupos comprendían los usuarios habituales de éxtasis, más de 20 ocasiones y los controles no consumidores que no habían tomado nunca ninguna droga ilícita. Todos se valoraron cuando estaban sin consumo de drogas. Los resultados mostraron que en "el test Rivermead de memoria" en que habían de recordar los puntos sobresalientes de una selección de prosa, los usuarios de éxtasis recordaban significativamente menos puntos de prosa que cualquiera de los otros dos grupos. Asimismo los usuarios de otras drogas, que no habían utilizado nunca el éxtasis, recordaban una cantidad similar de información que los no usuarios de drogas.

En el test de emparejar figuras familiares, los usuarios de éxtasis, también presentaban significativamente más errores, asociado con una tendencia no significativa hacia respuestas más rápidas. Por otra parte cuando estos parámetros se comparaban con otros patrones de comportamiento impulsivo, los usuarios de éxtasis tenían puntuaciones más altas que cualquiera de los dos grupos control. Asimismo en el cuestionario de impulsividad, riesgo y empatía, los usuarios de éxtasis obtuvieron puntuaciones más altas que cualquiera de los otros dos grupos (Morgan, 1999). Estos hallazgos corroboran lo que ya se sabía que unos niveles altos de impulsividad en humanos se asocian con niveles reducidos de la función serotoninérgica.

En esta misma línea de investigación (Bolla y cols, 1998) compararon 24 usuarios abstinentes de MDMA con 24 controles en varios tests de memoria y los emparejaron por edad, género, nivel educativo y el nivel de vocabulario (variable sustitutiva de la inteligencia verbal). Los autores también investigaron la correlación existente entre los cambios en la función mnésica y el descenso en la concentración de ácido-5-hidroxiindolacético en líquido cefalorraquídeo que servía como marcador de la función serotoninérgica central. Se encontró que los usuarios de mayores dosis de MDMA, presentaban un mayor deterioro de la memoria verbal inmediata y de la memoria visual retardada y unas concentraciones más bajas de ácido-5-hidroxiindolacético en líquido cefalorraquídeo.

Otro estudio a destacar es el de Dafters y cols, (1999) que valoraron dos grupos distintos de usuarios de éxtasis asintomáticos. El primero estaba formado por un grupo de 11 usuarios de éxtasis de elevado consumo (>de 20 pastillas) que se comparó con un grupo de usuarios de éxtasis de bajo consumo (< de 20 pastillas). A ambos se les pasó una batería de tests cognitivos y se realizó un EEG de reposo. Los sujetos con elevado consumo de éxtasis mostraban una mayor amplitud de las ondas alfa (8-12 hz) y una disminución de la coherencia electroencefalográfica. Unos niveles de coherencia reducidos se asocian con una disfunción cognitiva en trastornos cerebrales como la demencia, las enfermedades que afectan a la sustancia blanca y el envejecimiento.

A nivel cognitivo sólo se encontró una diferencia en la ejecución de un test de alta dificultad “el rule shift card test” en que los usuarios de altas dosis de éxtasis presentaban un menor rendimiento.

Turner y cols, (1999) compararon un grupo de usuarios de éxtasis, en más de 20 ocasiones, con otro grupo de usuarios de éxtasis de más de 20 ocasiones pero que no habían presentado consumos en el último año, y con un grupo control de no usuarios. No se presentaron descensos en ningún grupo de usuarios de éxtasis, pero el grupo de usuarios de éxtasis, que había dejado el consumo el año anterior, mostraban una mayor fluidez verbal que los controles. Los usuarios actuales de éxtasis, no presentaban ningún impedimento en la realización de las tareas, pero presentaban un error standard más alto en la realización de cada una de ellas.

Reneman y cols, (2000) estudiaron la densidad del receptor cortical 5-HT<sub>2</sub> mediante tomografía de emisión de positrones (SPECT), utilizando como marcador el (<sup>123</sup>I)-5-I-R91150, en cinco usuarios de MDMA abstinentes y nueve controles sanos. También se valoró la memoria verbal usando el Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT). Se encontró que las proporciones de unión al (<sup>123</sup>I)-5-I-R91150 eran más altas en el córtex occipital de los usuarios de MDMA que en los controles indicando la existencia de hipersensibilidad. La media de unión al receptor 5-HT<sub>2A</sub> se correlacionaba positivamente con el test RAVLT en los usuarios de MDMA, ya que el grupo de usuarios de MDMA recordaba un menor número de palabras y esta diferencia era estadísticamente significativa. Asimismo la media de receptores 5HT<sub>2A</sub> se correlacionaba con la memoria de recordatorio inmediato y la alta unión al receptor 5-HT<sub>2A</sub> en el córtex occipital en el grupo de MDMA sería causada por la depleción de serotonina, ya que se ha constatado que ésta causa hipersensibilidad de los receptores 5-HT<sub>2</sub>.

Wareing y cols, (2000) valoraron los déficits de memoria en un grupo de 10 usuarios anteriores de MDMA, que no habían consumido al menos en los 6 meses anteriores, en un grupo de 10 consumidores actuales de éxtasis, que todavía consumían regularmente y en un grupo control de 10 voluntarios sanos. Los usuarios actuales y los antiguos fueron valorados con medidas de función ejecutiva central, velocidad de

proceso de información y cuestionarios autoadministrados de estimulación y ansiedad. Con respecto al grupo control, ambos grupos de usuarios tenían afectados algunos aspectos de la función ejecutiva central. Asimismo había diferencias en las medidas de ansiedad (los usuarios eran más ansiosos) y en los cuestionarios de estimulación (los usuarios antiguos tenían puntuaciones más altas en las medidas de estimulación que los usuarios actuales).

Estos resultados concuerdan con los de Curran y Trivil, (1997) que constataron un estado de euforia durante el fin de semana coincidiendo con el consumo de éxtasis, seguido de un estado de ánimo bajo a mitad de la otra semana, momento en que algunos participantes registraban puntuaciones dentro del rango de la depresión clínica.

Gouzoulis-Mayfrank y cols, (2000) valoraron a 28 usuarios abstinentes de éxtasis, que también consumían cannabis y compararon los resultados con otros dos grupos emparejados de igual tamaño, uno de consumidores de cannabis y otro de no consumidores de ninguna droga o de alcohol regular. Los consumidores de éxtasis presentaban una abstinencia de consumo de al menos tres semanas desde el último consumo de éxtasis hasta el día del estudio y la muestra incluía usuarios de éxtasis típicamente recreacionales (la media de consumo de pastillas por mes era de 3.5). Los usuarios de éxtasis no presentaban problemas en los tests de atención simple. Sin embargo tenían un peor rendimiento que los otros grupos control en las tareas de atención más complejas, en las tareas de memoria y en las tareas de aprendizaje y en aquellas tareas que reflejaban aspectos de la inteligencia en general. En el grupo de usuarios de éxtasis los tiempos de reacción en la tarea de atención disociada se relacionaban con largos períodos de consumo de éxtasis, un pobre rendimiento en la memoria de trabajo se asociaba con una dosis acumulada alta y una edad temprana de inicio en el consumo de cannabis; un pobre rendimiento en el VLMT (memoria verbal y aprendizaje) se asociaba con un consumo importante de éxtasis (recordatorio inmediato/dosis estimada acumulada; el número de repeticiones en la fase de aprendizaje/con la dosis promedio en una noche y con el uso importante de cannabis (número de repeticiones/ frecuencia de uso).

Los resultados de este estudio llevan a la conclusión de que el consumo de éxtasis juntamente con el de cannabis llevaría a problemas cognitivos en jóvenes por lo demás sanos y que el común denominador serían los problemas de memoria que contribuirían a un bajo rendimiento en diversas tareas. Estos problemas se presentarían en los usuarios de éxtasis típicamente recreacionales, cuyas dosis serían suficientes para causar neurotoxicidad.

#### **1.3.3.10.9. Estudios de valoración de agresividad**

En cuanto al aumento de agresividad en los sujetos usuarios de MDMA, entre ellos cabe destacar los trabajos de Morgan MJ, (1998) y de Gerra y cols, (1998) que constataron un aumento de impulsividad en los usuarios de éxtasis frente a los controles, que reflejaría una reducción de la actividad de la serotonina del córtex frontal que afectaría la inhibición del comportamiento y el control de los impulsos, aunque también hay estudios que discrepan de estos resultados como el de (McCann y cols, 1994). Estos autores encontraron que los usuarios de MDMA eran menos impulsivos y presentaban menos hostilidad, los resultados de ambos estudios no son extrapolables ya que usaron escalas de valoración distintas y por otra parte parece demostrado por casos aislados que algunos usuarios de MDMA han presentado conductas irracionales e impulsivas como la conducción peligrosa tras consumiciones agudas de la droga.

#### **1.3.3.10.10. Psicopatología**

Algunos estudios han valorado la existencia de psicopatología en los consumidores de éxtasis. Estos efectos adversos incluirían la presentación de ansiedad, trastornos de angustia y crisis de angustia (ataque de pánico), trastorno perceptivo persistente (“flashbacks”), psicosis crónica, psicosis paranoides agudas recurrentes, trastornos cognitivos y depresión con comportamiento suicida. A continuación vamos a exponer los más representativos:

McCann y Ricaurte, (1991) informaron de 2 casos de problemas psiquiátricos tras consumos importantes de MDMA: El primero era el caso de una chica joven de 18 años de edad con una historia psiquiátrica de trastornos de conducta y depresión mayor que consultaba por problemas neurológicos y psiquiátricos, se quejaba de ansiedad y depresión persistente tras la ingestión de 500-700 mg de MDMA. Los efectos subjetivos consistieron en excitación, una sensación subjetiva de sentirse bien, tensión mandíbular, alucinaciones visuales de colores, ilusiones visuales y posteriormente ansiedad e insomnio. A los dos días de la ingestión de MDMA, se sentía fatigada y letárgica, con un estado de humor depresivo suficientemente severo para impedirle asistir a la escuela. A la semana de la ingestión de la MDMA su ansiedad aumentó hasta el punto de presentar una sensación de pánico constante, con síntomas persistentes de una crisis de angustia (brevedad en la respiración, mareo, náusea, taquicardia, temblor, sudoración, despersonalización y miedo de volverse loca). Estos síntomas la incapacitaban y la obligaron a dejar su trabajo y aunque continuo asistiendo a sus clases, su rendimiento académico empeoró marcadamente. A las 5 a 6 semanas del consumo había perdido unos 7 kilos de peso empezando a presentar insomnio con pesadillas y a tener la impresión de que estaba perdiendo la razón y de que nunca la recuperaría. A partir de los 3 meses, los síntomas de pánico y de depresión disminuyeron, aumentando los períodos de normalidad.

El segundo caso recogido era el de un varón de 33 años que se quejaba de trastornos de memoria, distorsiones perceptivas, depresión, ansiedad y trastornos en el sueño tras la ingestión de una extensa dosis acumulada de MDMA. A los dos años de iniciar el consumo de MDMA el paciente perdió su empleo y empezó a aumentar los consumos progresivamente (400-600 mg durante el fin de semana). Su último consumo de una dosis de 1 gramo durante un período de dos días le obligó a dejar el consumo, por los trastornos psiquiátricos y cognitivos persistentes que comportó. Al segundo día del consumo, empezó a tener ilusiones visuales molestas y distorsiones auditivas, acompañado de una memoria muy pobre (era incapaz de acordarse del nombre de su madre). También presentó un insomnio severo acompañado de una cefalea frontal persistente.

A la vez desarrolló deseos imperiosos de comidas con alto contenido en carbohidratos, se sentía paranoico y ansioso, y reconocía como familiares personas que no había visto antes. Tras un tratamiento durante un mes con fluoxetina 40 mg/día su sintomatología remitió y no presentó más síntomas psiquiátricos. En la historia psiquiátrica de este paciente es remarcable el estado depresivo en que el paciente se encontraba con síntomas de fatiga crónica y diversos trastornos somáticos durante su época universitaria.

Estos casos sugieren que la MDMA tomada en cantidades importantes por personas susceptibles comportaría la aparición de trastornos persistentes en aquellas funciones del comportamiento moduladas por la serotonina.

Schifano y Magni, (1994) recogieron 7 casos de consumidores de éxtasis que habían presentado distintos tipos de psicopatología en relación con el consumo de éxtasis, en todos ellos se recogía una ingesta compulsiva de alimentos ricos en chocolate. En esta serie de casos los tres trastornos mayormente observados son episodios depresivos, trastornos de ansiedad y psicosis atípicas. Sorprende la presentación del síntoma: “miedo de sentirse ridiculizado” que entraría dentro de la descripción de la fobia social. Es de resaltar que todos los pacientes de este grupo mostraban cambios en el apetito y en sus preferencias de comida. La ingestión de chocolate aumentaría la recaptación de triptófano en el cerebro y consecutivamente aumentaría los niveles de serotonina cerebral, como una forma de automedicación. Además el chocolate es rico en fenilalanina y tirosina, ambos precursores de la noradrenalina y de la dopamina. De lo cual se podría derivar que un aumento en la dopamina cerebral tras estos episodios de ingesta compulsiva, contribuiría al placer relacionado con la ingestión de chocolate, ya que la actividad de la dopamina central jugaría un papel en las reacciones anormales a la comida, y en cuanto al aumento de noradrenalina tras la ingesta de chocolate, se ha sugerido que los pacientes bulímicos tendrían un descenso en la actividad del sistema nervioso simpático.

McGuire y cols, (1994) valoraron ocho consumidores de MDMA que habían presentado psicopatología y los compararon con un grupo de controles psicóticos que no habían experimentado con sustancias de abuso.

Se encontró que los ocho habían experimentado síndromes psicóticos, dos habían experimentado ilusiones visuales, alucinaciones y palinopsia (perseverancia visual, continuación de una sensación visual una vez que el estímulo ha cesado), uno había tenido un ataque de pánico, uno sufría de depresión y otro tenía una despersonalización (alteración en la percepción de sí mismo) y desrealización (pérdida de la sensación de realidad del entorno) crónica. Este último caso se atribuyó al consumo de cannabis. Se observó que la psicopatología de los pacientes con psicosis era muy similar a la de los controles que no presentaban historia de consumo de sustancias.

Schifano y cols, (1998) estudiaron 150 pacientes consumidores de éxtasis que habían acudido al centro de tratamiento de adicciones de Padua, todos ellos fueron valorados por medio de una entrevista haciendo especial hincapié en aquellas áreas relacionadas con una disfunción serotoninérgica: humor, ansiedad, sueño, agresión, impulsividad, función cognitiva y hambre. De esta muestra, un 53% presentaba algún trastorno psicopatológico, los más frecuentes fueron: trastornos psicóticos, alteraciones cognitivas, episodios bulímicos, trastornos del control de impulsos, trastornos de pánico y fobia social. De este grupo de 150 pacientes se formó un subgrupo de 10 consumidores de éxtasis que presentaban problemas psicopatológicos y se comparó con 20 controles de la misma edad. Los usuarios de MDMA presentaban un mayor deterioro en las tareas de memoria y en la planificación de habilidades. Los pacientes que presentaban estos trastornos eran más jóvenes que el resto y habían presentado un mayor consumo de pastillas con una frecuencia de consumo de las mismas también más alta.

Bango y cols, (1998) analizaron las publicaciones sobre trastornos psiquiátricos aparecidas entre 1985-1997 en la base de datos MEDLINE. Encontraron 36 casos de trastornos psiquiátricos asociados al consumo de MDMA, de ellos el trastorno psicótico fue el cuadro clínico más frecuente (n=21), seguido de la crisis de angustia (n=12) y de los síntomas depresivos (n=3). En este colectivo había antecedentes de abuso de sustancias en un 72% de los casos y sólo se realizaron determinaciones urinarias de drogas en un 28% de los casos y de estos sólo dos fueron positivas a MDMA.

Asimismo cuando se agruparon los casos que presentaban sintomatología depresiva o ansiosa (n=15) y se compararon con los que habían tenido síntomas psicóticos (n=21), en este último grupo se constató una mayor duración del consumo hasta la presentación del cuadro psiquiátrico y también había transcurrido más tiempo desde el último consumo hasta la presentación del cuadro psiquiátrico. De todo ello se desprende que no es posible asegurar que fuese el MDMA el responsable de los cuadros clínicos descritos, todo lo más que podría concluirse es que el consumo de MDMA unido al consumo de otras drogas, como el cannabis, puede asociarse a una serie de complicaciones psiquiátricas, y dentro de ellas la más frecuente serían los síntomas psicóticos. Estos pacientes habían consumido más cantidad de MDMA a lo largo de su vida y tenían más antecedentes psiquiátricos y personales. Así en el desarrollo de esta sintomatología podrían estar presentes un factor de vulnerabilidad individual (antecedentes psiquiátricos) y otro ambiental (dosis acumulada).

Windhaber y cols, (1998) describieron un caso de trastorno de pánico que se resolvió satisfactoriamente con el inhibidor de la recaptación de serotonina (paroxetina). Se trataba de un varón de 21 años de edad sin antecedentes psiquiátricos personales o familiares y sin evidencia de consumo de otras drogas, que había experimentado efectos positivos durante 5 meses con MDMA y había aumentado la dosis hasta 7 pastillas al día (400-500 mg, aproximadamente de 5 a 7 mg/kg). Tras ingerir la sexta pastilla experimentó una crisis de pánico típica caracterizada por palpitations cardíacas, taquicardia, dolor de pecho, sudoración, vértigo y una sensación de miedo a morir, fue tratado con 1 mg de alprazolam cediendo la sintomatología, pero reaparecieron las crisis posteriormente sin relación con el consumo. Cinco semanas más tarde ingresó de nuevo y se le practicó una exploración física, que constó de un electrocardiograma, un análisis de sangre, un análisis de orina que fue negativo para drogas, un electroencefalograma de rutina normal, una tomografía de emisión de fotones marcada con Tc-99m hexametilpropilenoamina que mostró evidencias de una discreta atrofia en la región parietal. Tras una entrevista psiquiátrica se le diagnosticó un trastorno de pánico sin agorafobia pero con ansiedad anticipadora y recibió tratamiento con paroxetina 20 mg/día más alprazolam 0.5 mg durante dos semanas.

A las 6 semanas las crisis eran menos frecuentes y cesaron totalmente a los tres meses. Un mes más tarde empezó a disminuir la paroxetina progresivamente, permaneciendo asintomático.

Parrott y cols, (2000b) valoraron los problemas psicopatológicos en tres grupos de individuos: 12 usuarios de éxtasis de elevado consumo (30-1000 ocasiones), 16 usuarios de éxtasis de consumo ligero (1-20 ocasiones) y 22 controles no consumidores. Todos ellos completaron 3 cuestionarios autoadministrados cuando estaban libres de drogas: el SCL-90 (una lista de síntomas psiquiátricos en pacientes ambulatorios), la escala de impulsividad, riesgo y empatía (IVE) escala, y la escala de exaltación, problemas, estrés e insuficiencia cognitiva.

Los usuarios importantes de éxtasis registraban mayores puntuaciones que los controles, en los siguientes puntos de la escala SCL-90: ideación paranoide, psicoticismo, somatización, obsesión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, alteración del apetito y el sueño de descanso, todo ello junto a una mayor impulsividad. En este estudio los consumidores ligeros de éxtasis diferían de los controles en dos escalas: ideación paranoide y psicoticismo. De todos modos un importante factor de confusión en la valoración de los resultados de este estudio, es el consumo de otras drogas ilícitas, ya que ambos grupos de consumidores de éxtasis tomaban mayores cantidades de anfetamina, cocaína y LSD que los controles y estos consumos podrían ser también causantes de la aparición de esta psicopatología.

#### **1.3.3.10.11. Repercusiones de la neurotoxicidad**

Tal como se ha comentado el consumo de éxtasis podría actuar como un factor precipitante en individuos susceptibles dando lugar a la aparición de depresión, psicosis o trastornos de pánico en una población de individuos relativamente joven, que probablemente a no ser por el consumo de esta sustancia no habrían presentado sintomatología psiquiátrica. Por otra parte la afectación de áreas tan importantes como la memoria o los trastornos en los patrones del sueño, repercutirían en el rendimiento académico y profesional de estos individuos, relegándolos de sus respectivos trabajos o estudios y por otra parte el hecho que

estudios experimentales en animales hallan demostrado la persistencia de neurotoxicidad a los 7 años de la exposición al éxtasis (Hatzidimitriou y cols, 1999) llevaría a considerar el hecho que en los humanos estas lesiones cerebrales fueran permanentes y se manifestaran al cabo de 10 o 15 años cuando la reserva cerebral de estos individuos, empezará a agotarse.

Asimismo los usuarios de MDMA con problemas de memoria tendrían que estudiarse prospectivamente para ver si estos problemas se resolvían con la abstinencia o aumentaban con la edad, a ello ayudarían los estudios de imagen (PET; SPECT) junto con la valoración neuropsicológica para encontrar relaciones entre la disminución de los lugares de recaptación de la serotonina en sitios específicos y la pérdida de memoria. Asimismo la verificación del riesgo de una depresión clínica y de suicidio en los usuarios de MDMA constituye una prioridad en este grupo de riesgo (Boot y cols, 2000)

También habría que precisar la interacción del MDMA con otras drogas, como los inhibidores de la recaptación de la serotonina (tipo fluoxetina) ya que aunque algunos voluntarios la usan para disminuir la sensación de disforia experimentada con el MDMA, Algunos ISRS son a la vez sustratos y potentes inhibidores del CYP2D6 lo cual resultaría en unas concentraciones de MDMA más altas y durante más tiempo, aumentando el riesgo de la toxicidad aguda y quizás de las secuelas a largo plazo (Hegadoren y cols, 1999)

Es por ello que es necesaria una educación de este colectivo haciendo especial hincapié en que los efectos neurotóxicos pueden aparecer en ausencia de síntomas subjetivos claros. Es importante remarcar que a pesar de que se han presentado algunas muertes como resultado de una hipertermia maligna o de reacciones idiosincrásicas, estas son raras y la mayoría de usuarios la valoran como una droga segura y sólo son conscientes de trastornos leves. Esta falsa percepción de seguridad estaría en contra de las evidencias que existen sobre la neurotoxicidad en animales.

### **1.3.4. Estudios de administración experimental de drogas de abuso a dosis múltiple**

La utilización de drogas de abuso como sustancias recreativas se hace habitualmente a dosis única, aunque en ocasiones en una misma “sesión de abuso” se utilizan varias dosis administradas de forma repetida. Ya se ha comentado que en el caso de la MDMA es casi más frecuente el uso de más de una dosis de la sustancia durante el episodio que el empleo de una dosis única. Los datos de encuestas en España parecen indicar que el número promedio de unidades de pastillas consumidas en una sesión u episodio sería de 1.7 a 2.5, con un intervalo entre 1 y 40.

Los estudios experimentales en humanos con MDMA se han realizado todos ellos administrándola a dosis única entre 40 y 150 mg. No existen estudios en humanos en que se haya administrado en condiciones controladas MDMA a dosis repetidas (o múltiples). Este es precisamente el objetivo de este trabajo de investigación.

Al no existir datos experimentales, a continuación se describen los principales datos de los trabajos experimentales del uso repetido de otras drogas de abuso y se comentan los fenómenos de tolerancia y sensibilización, que pueden aparecer tras la administración de al menos dos dosis de una sustancia.

#### **1.3.4.1. Definición de tolerancia y sensibilización**

Como se ha comentado, el DSM IV define la tolerancia como “una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado” o como “el efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con un consumo continuado”. En términos experimentales la tolerancia se puede definir como una atenuación en la respuesta resultado de una exposición previa a la droga. Cuando el cambio en la respuesta ocurre en un período de tiempo breve, por ejemplo tras la segunda o tercera administración hablamos de tolerancia aguda. Esta investigación quiere estudiar la posible aparición de tolerancia aguda tras la administración de dos dosis repetidas de MDMA.

Algunos autores definen también la aparición de tolerancia aguda tras una administración única. En este caso se trata de las diferencias en los efectos que se observan en la fase ascendente o descendente de la curva de concentraciones plasmáticas. Este fenómeno se ha observado con psicofármacos como el alcohol, benzodiacepinas, anfetamina y cocaína (Brauer y cols, 1996).

El fenómeno de la tolerancia tiene un interés farmacológico y clínico considerable. Para su adecuada interpretación se precisa una integración de la medida de los efectos farmacológicos con las concentraciones del fármaco.

Se conoce como sensibilización a la aparición paradójica de mayores efectos de los habituales tras la administración repetida de la misma dosis de una sustancia. Este fenómeno podría deberse a una supersensibilización de los receptores. Esta bien demostrada para estimulantes como la cocaína y anfetamina, con la aparición de aumento exagerado de la locomoción y aparición de convulsiones en animales de experimentación. Se ha postulado que la aparición en humanos de cuadros agudos de psicosis tras el consumo de cocaína podría deberse a este fenómeno.

#### **1.3.4.2. Estudios experimentales de drogas de abuso a dosis múltiples**

Hay numerosos estudios de distintos estimulantes y alucinógenos que contemplan la administración a dosis múltiple. Vamos a describir los más ilustrativos para los objetivos de esta investigación.

En el apartado anterior ya hemos descrito lo que se entiende por tolerancia. Así se ha observado que una dosis intravenosa de cocaína administrada tras una dosis intranasal previa produciría una respuesta menos intensa que la misma dosis intravenosa administrada tras una dosis de placebo (Fischman y cols, 1985). Los posibles mecanismos de este fenómeno de tolerancia, como también se ha comentado previamente, incluirían un ajuste fisiológico por sistemas de contraregulación o cambios en el número de receptores, afinidad o la localización de membranas (Ambre J y cols, 1988).

En otro estudio controlado con placebo en que se administraban 96 mg de cocaína inhalada, en dosis repetidas cada 35 minutos a tres voluntarios sanos, se observó una tolerancia aguda en algunos parámetros farmacológicos. Así las acciones sobre la frecuencia cardíaca o los cuestionarios autoadministrados de efectos subjetivos fueron menores de los esperados, es decir mostraban una tolerancia. Mientras tanto la presión arterial se incrementaba a lo largo de toda la sesión e incluso motivaba la interrupción del ensayo, no presentándose tolerancia para este parámetro (Foltin y cols, 1988).

También se ha observado la aparición de tolerancia aguda para otros estimulantes, especialmente la anfetamina. En un estudio en que se administraron dos dosis repetidas de 20 mg de d-anfetamina con un intervalo entre dosis de 48 horas en un grupo de 16 voluntarios mostró sólo una tolerancia leve a los efectos subjetivos de la d-anfetamina. De hecho sólo se encontraron puntuaciones menores en la segunda dosis en una de las escalas de efectos subjetivos ("feel the drug"). Los autores, teniendo en cuenta los resultados en animales y previos en humanos, concluyeron que para demostrar una tolerancia más intensa se precisarían dosis más altas del fármaco y/o intervalos más pequeños (Wachtel y cols, 1999).

Al contrario, también se ha descrito la aparición de sensibilización tras la administración de anfetamina. En un estudio en voluntarios sanos se valoró la respuesta a dos dosis de anfetamina (0.25 mg/kg) separadas por 48 horas. El diseño fue doble ciego, aleatorio, controlado con placebo. Se observó un aumento en la respuesta en algunos de los ítems de la escala de manía de Young y mayor frecuencia de parpadeo tras la segunda dosis de anfetamina, lo cual era compatible con una sensibilización (Strakowski y cols, 1996).

Otro estudio investigó las alteraciones en la farmacodinamia de la metanfetamina tras la administración repetida. A 6 voluntarios se les administró 10 mg de metanfetamina de liberación retardada durante 13 días consecutivos, los días 1 y 15 los sujetos recibían una dosis de metanfetamina oral marcada con deuterio con el fin de diferenciar las concentraciones plasmáticas de estas dos dosis de las otras. La frecuencia cardíaca, la percepción subjetiva de "subidón" y las concentraciones

plasmática de metanfetamina se evaluaron los días 1 y 15. Se observó que la farmacocinética de la metanfetamina y sus efectos subjetivos no se alteraban por este período de exposición diaria. En cambio se observó una disminución del efecto taquicárdico de la metanfetamina, sugiriendo tolerancia (Pérez-Reyes y cols, 1991).

Existen estudios con alucinógenos como la dimetiltriptamina. Se administraron dosis repetidas de este alucinógeno en un grupo de trece voluntarios. Los sujetos recibieron varias dosis intravenosas de 0.3 mg/kg de N,N-dimetiltriptamina o placebo, hasta un total de cuatro ocasiones separadas por un intervalo de 30 min. Participaron en dos sesiones experimentales, el estudio tuvo un diseño doble ciego aleatorio. Se constató que no se desarrolló tolerancia a los efectos subjetivos del fármaco, valorados con las escalas de efecto alucinógenos, ni se observaron cambios en la presión arterial. Los niveles de ACTH y prolactina en sangre, así como la frecuencia cardíaca disminuyeron en distinto grado sugiriendo un desarrollo de tolerancia para estos parámetros (Strassman y cols, 1996).

También existen estudios con nicotina. Posiblemente una de las sustancias mejor estudiadas en cuanto a tolerancia. Perkins y cols, (1994) describen la aparición de tolerancia tras la administración de varias dosis de nicotina inhalada en un grupo de fumadores y no fumadores. Los experimentos se realizaron durante cinco días consecutivos. Se observó tolerancia aguda al quinto día para algunos los efectos subjetivos de tipo aversivo y para la frecuencia cardíaca, pero no para la presión arterial sistólica.

Porchet y cols, (1987) administraron una infusión continua de nicotina (2,5 µg/kilo/minuto durante 30 minutos) a 8 voluntarios. Para estudiar la aparición de tolerancia y su disipación, administraron una segunda dosis idéntica a la anterior a distintos intervalos de tiempo. Estos intervalos fueron de 1h, 2 h y 3.5 horas. Cuando la segunda dosis se administró 1 y 2 horas tras la primera, se observó tolerancia a los efectos cardiovasculares, que desapareció cuando el intervalo fue de 3,5 horas. Se demostró que existe una rápida aparición y desaparición de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina. Este rápido desarrollo de tolerancia al efecto de la nicotina podría deberse a fenómenos de regulación de receptores pero no pueden descartarse la influencia de cinéticas de distribución de la nicotina.

---

---

**Hipótesis**\_\_

## 2. Hipótesis

Al plantearse la realización de esta memoria existían sólo datos de estudios experimentales en humanos tras la administración de la MDMA a dosis única.

No existían estudios experimentales en humanos en los que se hubiera estudiado la administración de la MDMA en dosis múltiple, que por otra parte es la forma más frecuente de consumo en la calle, lo cual nos permitiría acercar nuestra investigación al consumo real. En este trabajo se estudiaron dos dosis repetidas de MDMA separadas por un intervalo de 4 horas

Las hipótesis de este trabajo son las siguientes:

- 1 - La administración de dos dosis repetidas de MDMA producirá un fenómeno de tolerancia aguda, de forma similar a lo que ocurre con otros psicoestimulantes.
- 2 - En presencia de concentraciones plasmáticas de MDMA muy superiores a las de la primera dosis, la segunda dosis producirá unos efectos farmacológicos similares en la mayoría de variables.
3. - La tolerancia aguda tras la segunda dosis será de magnitud distinta según la variable estudiada (fisiológica, psicomotora, subjetiva, hormonal).
- 4 - La MDMA parece ser un inhibidor del metabolismo del citocromo P-450 2D6. La administración de una dosis previa de MDMA producirá cambios en la farmacocinética de la MDMA y/o sus metabolitos correspondiente a la segunda administración de la sustancia.

---

---

**Objetivos**

### 3. Objetivos

Los objetivos planteados en el presente estudio han sido:

1. - Determinar los efectos farmacológicos de la MDMA tras la administración de dos dosis repetidas en voluntarios sanos, estudiando los siguientes variables:
  - Variables fisiológicas (presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura oral y diámetro pupilar)
  - Pruebas de rendimiento psicomotor (que valoran la capacidad de respuesta y atención)
  - Efectos subjetivos (que detectan cambios en las percepciones sensoriales y en aquellas escalas indicativas de potencial de abuso).
  - Parámetros neuroendocrinos mediante el estudio de las concentraciones de cortisol y prolactina en plasma.
2. - Determinar las concentraciones plasmáticas de la MDMA y sus metabolitos (MDA, HMA y HMMA) tras la administración de dos dosis repetidas de MDMA.
3. - Conocer si la tras la administración de dos dosis consecutivas de MDMA, separadas por un intervalo de 4 horas, aparecen fenómenos de tolerancia aguda a sus efectos farmacológicos.

---

---

**Sujetos y métodos**\_\_

#### **4. Sujetos y métodos**

Esta Memoria se engloba en el marco de un proyecto financiado por el Fondo de investigaciones sanitarias FIS (nº 98/0181) que proponía la realización de un total de cinco estudios distintos.

Entre ellos un estudio piloto para definir las dosis y cuatro estudios definitivos con la administración de dos dosis separadas por distintos tiempos (estudio a cuatro horas, estudio a dos horas, estudio a ocho horas y estudio a veinticuatro horas). Esta memoria se basa en el estudio piloto y el estudio del intervalo de 4 horas.

La presente investigación se realizó respetando en todo momento las directrices de la Declaración de Helsinki y del código deontológico médico, y siguiendo un protocolo de ensayo clínico que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Institut Municipal d'Assistència Sanitària (CEIC-IMAS; nº 98/866) y la Agencia Española del Medicamento (AEM nº 98/532)

##### **4.1. Sujetos**

Los sujetos participantes en este estudio fueron reclutados mediante la técnica del “boca a boca” entre conocidos. En total se incluyeron 14 varones sanos, consumidores recreacionales de MDMA, seis fueron incluidos en el estudio piloto y ocho en el estudio definitivo.

Las características antropométricas y hábitos tóxicos de los sujetos se exponen en el capítulo de resultados. Todos los sujetos participantes recibieron información oral y escrita sobre las características del ensayo y firmaron el correspondiente consentimiento informado, antes de ser incluidos en el estudio.

Respecto a la información proporcionada a los voluntarios participantes ésta fue parcialmente manipulada con el objeto de evitar las expectativas del sujeto, se les explicó que a pesar de que el objetivo principal era conocer los efectos farmacológicos del éxtasis, también podían recibir sedantes o placebo.

Los participantes recibieron una compensación económica por su participación en el estudio.

La selección de los voluntarios se realizó mediante una entrevista personal que incluía una revisión médica con historia clínica, electrocardiograma (ECG) y una analítica general en sangre y orina. Después se realizó una entrevista psiquiátrica estructurada.

La analítica general constaba de parámetros bioquímicos (con función hepática y renal, perfil lipídico, proteínas e ionograma), parámetros hematológicos (hemoglobina, hematíes y sus índices, leucocitos, fórmula leucocitaria y plaquetas), VSG, análisis simple de orina, serologías para la hepatitis (B, C) y HIV y detección de drogas de abuso en orina, parámetros de coagulación (que incluían un tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y un tiempo de protrombina (PT). Al terminar el estudio a todos los voluntarios se les hizo un electrocardiograma y se realizó una analítica final de seguridad idéntica a la inicial excepto serologías.

Se determinó a todos los participantes el fenotipo asociado al citocromo P 450 CYP2D6 mediante la administración de dextrometorfano (30 mg). Se recogió orina durante ocho horas tras la ingesta del fármaco y se determinó si eran metabolizadores rápidos o lentos, según la relación dextrometorfano/dextorfano. Los metabolizadores rápidos tienen más dextorfano y los lentos más dextrometorfano. Todos los voluntarios resultaron ser metabolizadores rápidos (Schmid y cols, 1985).

A pesar de ser consumidores recreacionales de MDMA y otras drogas de abuso (cannabis, cocaína, o alucinógenos) ninguno de los voluntarios presentaba criterios de abuso ni de dependencia de sustancias según el DSM IV, ni historia de reacciones adversas a pastillas.

Asimismo carecían de antecedentes de enfermedades psiquiátricas propias o de familiares de primer grado. La exploración psiquiátrica fue además normal.

A continuación se enumeran los criterios de exclusión e inclusión tal como aparecen recogidos en el protocolo de ensayo clínico y que rigieron la selección de los voluntarios.

#### **4.1.1. Criterios de inclusión**

1. Voluntarios varones de edades comprendidas entre los 18 y 45 años.
2. Historial y examen físico que demuestren no presentar trastornos orgánicos o psiquiátricos.
3. El ECG y la analítica general en sangre y orina realizados antes del ensayo deberán ser normales. Se admiten variaciones menores (+/- 10%) de los límites de normalidad.
4. El peso de cada sujeto no excederá el 15% del peso ideal que le corresponda según talla y estará comprendido entre 50 y 100 Kg.
5. Aceptar los procedimientos del ensayo y firmar un consentimiento informado.
6. Historia de consumo recreacional de 3,4-metilenodioximetanfetamina. Al menos habrán tomado “pastillas” de éxtasis 6 veces en toda su vida. No habrán presentado reacciones adversas tras su utilización.
7. Criterios de normalidad en la revisión psiquiátrica (entrevista estructurada).

#### **4.1.2. Criterios de exclusión**

1. No cumplir los requisitos anteriores.
2. Sujetos con historia de abuso o de dependencia de fármacos u otras drogas o consumo habitual de fármacos psicoactivos (exceptuando el uso recreacional de MDMA).
3. Haber padecido alguna enfermedad orgánica o cirugía mayor durante los tres meses anteriores al ensayo.
4. Antecedentes psiquiátricos individuales o de esquizofrenia en familiares de primer grado.
5. Consumo de alcohol superior a 60 g/día.
6. Fumadores de más de 20 cigarrillos al día.
7. Ingesta regular de medicación en el mes que precede al estudio.

8. Haber donado sangre o participado en ensayos clínicos con fármacos en las 4 semanas anteriores.
9. Antecedentes de alergia o reacciones adversas a medicamentos.
10. Historia de trastornos gastrointestinales, hepáticos, renales o de otro tipo que puedan hacer sospechar una alteración de la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco, o que sean sugestivos de irritación gastrointestinal por fármacos.
11. Sujetos que no sean capaces de entender la naturaleza, consecuencias del ensayo y procedimientos que se les solicita seguir.
12. Sujetos con serología positiva a Hepatitis B, y/o C y/O VIH.

#### **4.1.3. Procedimientos**

Una vez incluidos en el estudio los voluntarios debían comprometerse a respetar una serie de normas que se enumeran a continuación:

1. Realizar una sesión de entrenamiento antes de empezar las sesiones de estudio, con el fin de alcanzar un rendimiento estable en las pruebas de rendimiento psicomotor, y a la vez familiarizarse con los cuestionarios de efectos subjetivos.
2. Abstenerse de bebidas alcohólicas, cafeína, bebidas de cola, chocolate y cacao desde 24 horas antes del inicio de cada sesión del estudio y hasta 24 horas después. Durante las sesiones no fumar hasta cuatro horas después de administrado el tratamiento.
3. Evitar la automedicación durante la duración del ensayo clínico y consultar con los investigadores cualquier incidencia anómala ocurrida durante el mismo.
4. Evitar el consumo de drogas de abuso durante la duración del ensayo clínico.
5. Dormir un mínimo de 6 horas la noche antes de cada sesión del estudio.

#### **4.2. Diseño del estudio**

Tanto la fase piloto como el estudio definitivo se realizaron en forma de ensayo clínico según un diseño doble ciego, cruzado, controlado con placebo y con asignación aleatoria de las condiciones de tratamiento.

#### **4.2.1. Estudio piloto**

La fase piloto se realizó para poder definir adecuadamente las dosis a administrar en el estudio definitivo. En el protocolo inicial se habían previsto entre 4 y 7 estudios piloto con el objetivo de seleccionar la dosis a administrar en el estudio definitivo.

Finalmente esta fase constó de tres estudios, en los que se administró distintas dosis de MDMA a grupos de dos voluntarios. La MDMA se administró a dosis múltiple, iniciándose por la dosis menor y estableciendo un intervalo entre dosis de cuatro horas por motivos de seguridad.

Se seleccionaron tres grupos de dos voluntarios. Cada grupo participó en cuatro sesiones experimentales (una por cada condición de tratamiento) y el período de blanqueo entre sesiones fue de una semana.

Las condiciones (tratamientos) del estudio fueron:

- MDMA + placebo (MDMA primera dosis)
- Placebo + MDMA (MDMA segunda dosis)
- MDMA + MDMA (MDMA dosis múltiple)
- Placebo + placebo (Placebo)

#### **4.2.2. Estudio definitivo**

Como antes se ha comentado este estudio se realizó según un diseño doble ciego, cruzado, controlado con placebo y con tratamiento activo (MDMA) y con asignación aleatoria de las condiciones de tratamiento según un cuadrado latino de 4x4 balanceado. Se incluyeron ocho voluntarios. Los voluntarios participaron en cuatro sesiones (una por cada condición de tratamiento) y el período de blanqueo entre sesiones fue de una semana.

Las condiciones (tratamientos) del estudio fueron:

- MDMA + placebo (MDMA primera dosis)
- Placebo + MDMA (MDMA segunda dosis)
- MDMA + MDMA (MDMA dosis múltiple)
- Placebo + placebo (Placebo)

El desarrollo de las sesiones fue idéntico, incluida la extracción de sangre bajo la condición placebo, con el objeto de preservar el enmascaramiento.

### 4.3. Fármacos y condiciones de tratamiento

#### 4.3.1. Estudio piloto

Las dosis seleccionadas están dentro de las que se usan para el uso recreacional del MDMA. Los voluntarios participaron en cuatro sesiones en grupos de dos, las condiciones (tratamientos) del estudio fueron:

	<b>MDMA + Placebo</b> (MDMA primera dosis)	<b>Placebo + MDMA</b> (MDMA segunda dosis)	<b>MDMA + MDMA</b> (MDMA dosis múltiple)	<b>Placebo + Placebo</b> (Placebo)
2 sujetos	75 mg + PL	PL + 75 mg	75 mg + 75 mg	PL + PL
1 sujeto	75 mg + PL	PL + 100 mg	75 mg + 100 mg	PL + PL
2 sujetos	100 mg + PL	PL + 100 mg	100 mg + 100 mg	PL + PL
1 sujeto	100 mg + PL	PL + 75 mg	100 mg + 75 mg	PL + PL

Las dosis múltiples asignadas en escala ascendente (siempre habían recibido una dosis más pequeña antes de recibir la dosis múltiple) fueron MDMA 75 mg + MDMA 75 mg en dos sujetos; MDMA 75 mg + MDMA 100 mg en un sujeto; MDMA 100 mg + MDMA 100 mg en dos sujetos y MDMA 100 mg + MDMA 75 mg en un sujeto.

Los voluntarios presentaron una buena tolerabilidad y no se observaron efectos indeseables o que precisaran de intervención terapéutica.

Se escogió la dosis de 100 mg (MDMA 100mg + MDMA 100mg) como la más adecuada para seguir con el estudio definitivo.

#### 4.3.2. Estudio definitivo

En el estudio definitivo se procedió a la administración de MDMA a la dosis previamente determinada. Se seleccionaron ocho voluntarios, que participaron en cuatro sesiones de un día de duración, con una semana de blanqueo entre ellas. Los tratamientos a cada sujeto se asignaron de forma aleatoria mediante dos cuadrados latinos de 4 x 4, que fueron balanceados para que incluyeran todas las posibles combinaciones de secuencias de tratamiento, así en cada sesión el voluntario recibía una dosis única del fármaco, la combinación de ambos o placebo.

Así las condiciones experimentales de tratamiento fueron:

- MDMA 100 mg + placebo (MDMA primera dosis)
- Placebo + MDMA 100 mg (MDMA segunda dosis)
- MDMA 100 mg + MDMA 100 mg (MDMA dosis múltiple)
- Placebo + placebo (placebo)

Los voluntarios incluidos en esta fase participaron en cuatro sesiones, recibiendo una condición de tratamiento en cada una de ellas.

La medicación del estudio fue preparada en el servicio de Farmacia del Hospital del Mar, presentando un aspecto idéntico (dos cápsulas blancas de gelatina blanda) para asegurar el doble ciego. La MDMA se obtuvo a través del Área de Sanidad de la delegación de gobierno de Cataluña procedente de un decomiso policial, por petición a un Juez de la Audiencia Provincial de Lérida. Una vez obtenida la partida se analizó su pureza y se volvió a encapsular a las dosis establecidas en el protocolo. El lote decomisado contenía 350 comprimidos de color verde (mariposas verdes).

La MDMA se envasó en cápsulas conteniendo 50 mg o 75 mg. El análisis del lote preparado por el Servicio de Farmacia, mostró una pureza de 50.54 mg y 73.53 mg en tres cápsulas de cada lote analizadas al azar por espectrofotometría UV. El placebo consistió en cápsulas conteniendo 100 mg de lactosa.

Una vez elaborada, la medicación fue envasada en cajas convenientemente rotuladas y guardadas bajo llave en el armario de medicación de la Unidad de Farmacología del IMIM.

#### **4.4. Variables del estudio**

Las variables estudiadas comprendieron parámetros fisiológicos, farmacocinéticos, de rendimiento psicomotor y subjetivos, con el fin de establecer el perfil farmacológico de la MDMA. Las variables evaluadas pueden agruparse en distintos grupos:

- Parámetros fisiológicos
- Pruebas de rendimiento psicomotor
- Efectos subjetivos
- Valoración psiquiátrica
- Parámetros neuroendocrinos
- Parámetros farmacocinéticos
- Parámetros inmunológicos (no presentados en este trabajo)

##### **4.4.1. Variables fisiológicas**

En este estudio se evaluaron la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD), la frecuencia cardíaca (FC), la temperatura bucal (T) y el diámetro pupilar (DP). Las constantes vitales (PAS, PAD, FC, y T) fueron tomadas con un monitor automático (Dinamap <sup>TM</sup> 8100-T, Critikon, Tampa, FL) todas ellas en sedestación.

El diámetro pupilar fue medido mediante un pupilómetro manual. Los voluntarios estuvieron controlados mediante monitorización electrocardiográfica continua (Dinamap <sup>TM</sup> Plus, Critikon, Tampa, FL) durante toda la sesión por motivos de seguridad

#### **4.4.2. Pruebas de rendimiento psicomotor.**

Las pruebas de rendimiento psicomotor constaron de una batería de tres pruebas, el Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST), el Tiempo de reacción simple (RT) y el Ala de Maddox.

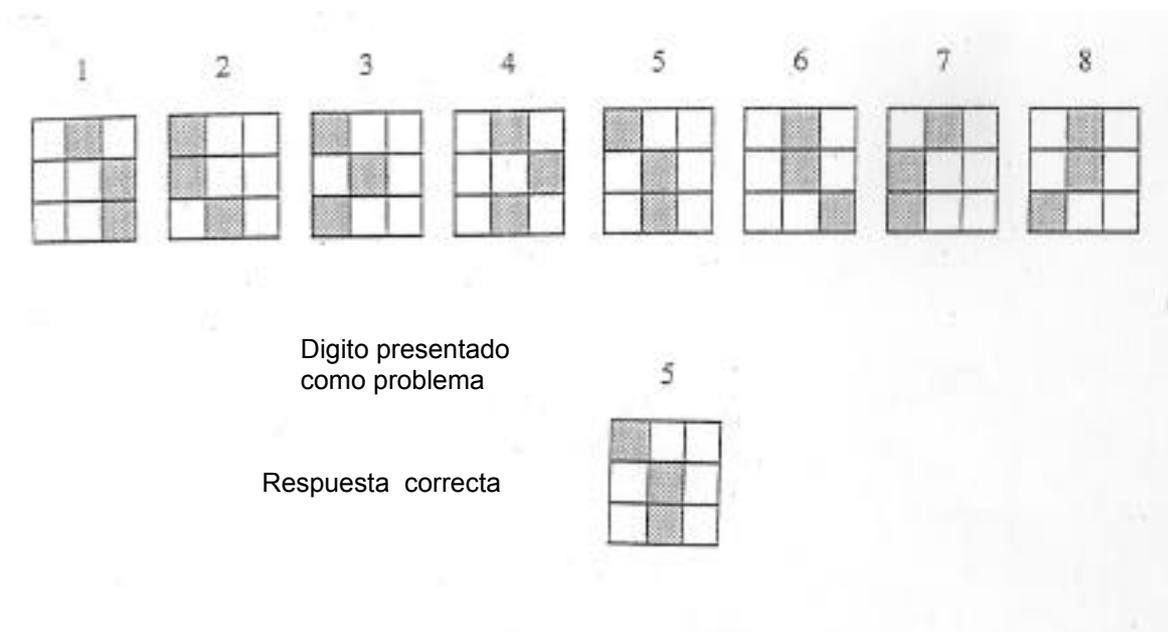
La realización de estas pruebas es básica en el estudio farmacodinámico de fármacos con actividad sobre el SNC, y han sido utilizadas con anterioridad en diferentes ensayos con psicofármacos en esta Unidad de Farmacología, habiendo mostrado su sensibilidad en la valoración de sedantes (Farré y cols 1992; 1996) y estimulantes (Farré y cols, 1997; Mas y cols, 1999).

##### **4.4.2.1. Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST)**

Este test valora la atención y el reconocimiento de estímulos, la velocidad de respuesta y la coordinación visuo-motora. Se utiliza una versión informatizada de esta prueba, adaptada a un computador Apple-McIntosh (Mcleod y cols, 1982). Se basa en el apareamiento de dígitos con formas geométricas compuestas en una matriz cuadrada de 3 por 3. Se parte de una serie de apareamientos establecida al azar que se cambia cada vez que se inicia la prueba. A lo largo de 90 minutos aparecen dígitos de forma aleatoria y la prueba consiste en teclear, en las nueve teclas del teclado numérico del ordenador, la forma geométrica correspondiente aparejada al dígito presentado.

En la página siguiente se muestra un ejemplo de la realización de esta prueba.

Patrón de apareamiento establecido



Los voluntarios realizaron varias sesiones de entrenamiento con el objeto de repetir al menos 20 veces la misma, alcanzando así un rendimiento máximo. El voluntario se daba por entrenado cuando en las últimas 5 pruebas alcanzaba un coeficiente de variación inferior al 5%.

#### 4.4.2.2. Tiempo de reacción

Esta batería mide el rendimiento sensoriomotor del sujeto. Se basa en la sincronización de un estímulo respuesta, el estímulo es una luz intermitente que provoca una respuesta motora (presión de un botón) por parte del sujeto.

En este estudio se utilizó el PC/S Vienna Reaction Unit (Dr. G. Schufried GmbH, Mödling, Austria), que consiste en una plataforma equipada con un punto de apoyo, un botón de respuesta y una luz. El sujeto debe esperar con la mano apoyada y se le instruye para que apriete el botón ante el estímulo luminoso.

Este sistema permite la valoración de varios parámetros: el tiempo de decisión, que es el tiempo desde que la luz se enciende y el sujeto levanta el dedo de la superficie de apoyo. El tiempo motor, desde que levanta el dedo hasta que presiona el botón de respuesta y la suma de ambos que es el tiempo de reacción simple. En cada ejecución el sujeto debía responder a 35 estímulos presentados a intervalos aleatorios, de 1 a 5 segundos. Los resultados de esta escala se expresan en milisegundos y son la media aritmética de los 35 estímulos, los errores también son contabilizados. En estudios anteriores (Mas, 1999) se había utilizado la batería de 20 estímulos, en este ensayo se aumentó el número de estímulos para conseguir una menor variabilidad intraindividual.

Esta prueba se ha demostrado útil en estudios previos para valorar el rendimiento psicomotor tanto a psicoestimulantes como frente a benzodiazepinas (Farré y cols, 1992; 1996).

### **4.4.2.3. Ala de Maddox**

El ala de Maddox es un aparato sensible a los cambios de la musculatura extraocular, capaz de objetivar las heteroforias en visión cercana. Se compone de una placa negra en la que están dibujados una regla calibrada en el plano horizontal y una flecha vertical que se desplaza horizontalmente (Clement Clark, Londres).

Esta regla está calibrada por el centro, con números pares a la izquierda del (2 a 22) y números impares a la derecha (del 1 al 15). La placa está unida a unos visores por medio de un separador se fuerza la visión disociada, de tal manera que el ojo izquierdo sólo ve la regla y el ojo derecho sólo ve la flecha.

La convergencia espontánea en visión cercana hace que en la composición de la imagen la flecha se desplace sobre la regla blanca. La desviación de la regla hacia la izquierda (números pares) se denomina exoforia y es secundaria a la relajación de la musculatura extraocular, habiéndose observado tras la ingesta de sedantes (Farré y cols, 1996). El efecto contrario, la desviación de la flecha a la derecha (números impares) se denomina esoforia y se ha relacionado con estados de aumento de la tensión de la musculatura extraocular. En un estudio de interacción de la cafeína con la zoplicona se vio que la primera contrarrestaba la exoforia producida por la zoplicona y revertía también los efectos de descenso de la presión arterial provocados por esta benzodiazepina (Mattila, 1992).

Para evitar variabilidades en las lecturas, se entrena previamente a los voluntarios y se comprueba la disociación y la composición de la imagen forzando la acomodación cercana y alejada

EXOFORIA										ESOFORIA					
18	16	14	12	10	8	6	4	2	01	3	5	7	9	11	13

.....

#### 4.4.3. Efectos subjetivos

Los efectos subjetivos se registraron mediante cinco tipos distintos de cuestionarios autoadministrados: Una serie de 21 escalas analógicas visuales (EAV), una forma reducida del Addiction research Center Inventory (ARCI) de 49 ítems, la escala de manía de Young valorada por el psiquiatra colaborador y la Hallucinogen Rating Scale (HRS) (los resultados no se presentan en este trabajo). Los voluntarios respondían en unos 10 minutos las escalas analógicas visuales y el ARCI, tomándose un poco más de tiempo cuando notaban efectos.

Estas escalas han demostrado su fiabilidad en estudios previos con estimulantes como MDMA (Mas y cols, 1999) y benzodiazepinas de Farré y cols, (1996).

#### **4.4.3.1. Escalas analógicas visuales**

Cada escala consistió en una línea horizontal de 100 mm que en el extremo izquierdo tenía la puntuación mínima (nada) y en el extremo derecho la puntuación máxima (máximo).

El voluntario debía marcar con un trazo vertical el punto de corte de los efectos que notaba en el momento de pasar la escala valorados del 1 al 100, siendo el 100 la máxima intensidad de efectos.

Previamente los voluntarios fueron entrenados en el manejo de las escalas para conseguir la máxima homogeneidad y también se les explicó el significado de cada escala con la finalidad que no hubiera sesgos en la valoración.

Las escalas que se administraron fueron “estimulado”, “colocado”, “algún efecto”, “buenos efectos”, “malos efectos”, “le gusta el fármaco”, “somnolencia”, “cambios en las distancias”, “cambios en los colores”, “cambios en las formas”, “cambios en las luces”, “alucinaciones-visión de luces y manchas”, “alteraciones de la audición”, “alucinaciones-audición de sonidos y voces”, “mareo”, “alucinaciones-visión de cosas, animales, insectos o gente”, “confusión”, “miedo”, “depresión o tristeza”, “sensación corporal diferente, alterada o irreal” y “entorno diferente o irreal”.

Las puntuaciones altas en las escalas analógicas visuales “le gusta el fármaco”, “colocado” y “buenos efectos” se han relacionado con un elevado potencial de abuso del fármaco.

Estas escalas han mostrado su valor en anteriores estudios sobre benzodiazepinas (Farré y cols, 1996) y en estimulantes (Farré y cols, 1997) y MDMA a dosis única (Mas y cols, 1999).

## Sujetos y métodos

A continuación se muestran las escalas analógicovisuales usadas en el ensayo:

### ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES:

1. ESTIMULADO	NADA .....	MÁXIMO
2. COLOCADO (IR A GUSTO) (DROGAS DE DISEÑO)	NADA .....	MÁXIMO
3. ALGÚN EFECTO	NADA .....	MÁXIMO
4. BUENOS EFECTOS	NADA .....	MÁXIMO
5. MALOS EFECTOS	NADA .....	MÁXIMO
6. LE GUSTA EL FÁRMACO	NADA .....	MÁXIMO
7. SOMNOLENCIA	NADA .....	MÁXIMO
8. CAMBIOS EN LAS DISTANCIAS	NADA .....	MÁXIMO
9. CAMBIOS EN LOS COLORES	NADA .....	MÁXIMO
10. CAMBIOS EN LAS FORMAS	NADA .....	MÁXIMO
11. CAMBIOS EN LAS LUCES	NADA .....	MÁXIMO
12. ALUCINACIONES - VISIÓN DE LUCES Y MANCHAS	NADA .....	MÁXIMO
13. ALTERACIONES DE LA AUDICIÓN	NADA .....	MÁXIMO
14. ALUCINACIONES - AUDICIÓN DE SONIDOS Y VOCES	NADA .....	MÁXIMO
15. MAREO	NADA .....	MÁXIMO
16. ALUCINACIONES - VISIÓN DE COSAS, ANIMALES, INSECTOS O GENTE	NADA .....	MÁXIMO

**ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES (..continuación)**

17. CONFUSIÓN	NADA .....	MÁXIMO
18. MIEDO	NADA .....	MÁXIMO
19. DEPRESIÓN O TRISTEZA	NADA .....	MÁXIMO
20. SENSACIÓN CORPORAL DIFERENTE, ALTERADA O IRREAL	NADA .....	MÁXIMO
21. ENTORNO DIFERENTE O IRREAL	NADA .....	MÁXIMO

**4.4.3.2. Addiction Research Center Inventory (ARCI) (49 ítems forma reducida)**

Este cuestionario se desarrolló específicamente para medir los efectos producidos por drogas de abuso. Para su administración se administraron experimentalmente diferentes fármacos a sujetos con historia de abuso. El posterior análisis factorial permitió establecer cinco subescalas que valoraban distintos efectos farmacológicos (Haertzen, 1974). Dada la extensión del cuestionario inicial (550 ítems) utilizamos la forma reducida de 49 ítems que permite una administración repetida más asequible (Martin y cols, 1971). Esta escala ha sido validada al castellano (Lamas y cols; 1994).

El ARCI reducido incluye 5 escalas, la MBG (morphine- benzedrine group) que mide euforia, la PCAG (pentobarbital- chlorpromazine- alcohol group) que mide sedación, La LSD (lysergic acid dyethylamine scale) que mide disforia y síntomas somáticos, la BG (benzedrine group) una escala estimulante que mide síntomas de eficiencia intelectual y energía, y la escala A que es sensible a los efectos de las anfetaminas.

La escala MBG ha mostrado un particular interés dado que recoge puntuaciones elevadas tras la ingesta de fármacos euforizantes, por lo que sería un marcador inespecifico en fármacos con elevado potencial de abuso.

Esta escala ha sido ampliamente valorada como un instrumento útil en la valoración de efectos subjetivos de psicofármacos (Farré y cols, 1992, 1996) (Mas y cols, 1999).

En el anexo 1 se muestra un modelo del cuestionario ARCI administrado a los voluntarios.

#### **4.4.3.3. Cuestionario de identificación de clase farmacológica**

Al final de cada sesión se entregó a cada participante un cuestionario de identificación de clase farmacológica. El sujeto debía decidir a que se parecían los efectos del fármaco que había recibido entre las distintas posibilidades: placebo, opioides agonistas, opioides antagonistas, neurolépticos, benzodiazepinas, alucinógenos, estimulantes, cocaína, alcohol, cannabinoides y otros.

En la página siguiente se muestra el cuestionario que se pasó a los voluntarios durante el estudio:

---

CUESTIONARIO DE IDENTIFICACIÓN DE CLASE FARMACOLÓGICA TIEMPO

---

Señale con un círculo el número de la clase farmacológica que **mejor** pueda describir el fármaco que ha recibido.

PRIMERA ADMINISTRACIÓN:

1. PLACEBO
2. BENZODIACEPINAS (COMO: VALIUM, DIAZEPAM, TRANXILIUM, ROHIPNOL)
3. ALCOHOL
4. ESTIMULANTES (COMO: ANFETAMINA)
5. DROGAS DE DISEÑO (COMO: ÉXTASIS)
6. COCAINA
7. ALUCINOGENOS (COMO: LSD, MESCALINA)
8. CANNABINOIDES (COMO: MARIHUANA, HASHISH)
9. OTROS (ESPECIFICAR EL NOMBRE)\_\_\_\_\_

---

CUESTIONARIO DE IDENTIFICACIÓN DE CLASE FARMACOLÓGICA TIEMPO

---

(CONTINUACION)

SEGUNDA ADMINISTRACIÓN:

1. PLACEBO
2. BENZODIACEPINAS (COMO: VALIUM, DIAZEPAM, TRANXILIUM, ROHIPNOL)
3. ALCOHOL
4. ESTIMULANTES (COMO: ANFETAMINA)
5. DROGAS DE DISEÑO (COMO: ÉXTASIS)
6. COCAINA
7. ALUCINOGENOS (COMO: LSD, MESCALINA)
8. CANNABINOIDES (COMO: MARIHUANA, HASHISH)
9. OTROS (ESPECIFICAR EL NOMBRE)\_\_\_\_\_

#### **4.4.4. Valoración psiquiátrica**

En cada sesión experimental un psiquiatra colaborador valoró las posibles alteraciones de los voluntarios y supervisó los resultados de la escala de Manía de Young (1978). En el anexo 2 se muestra un modelo de la escala administrada a los voluntarios. A diferencia de las anteriores, la escala de Young es contestada por los investigadores. Los psiquiatras del estudio entrevistaron a los sujetos al final de la sesión para evaluar los cambios psicopatológicos.

#### **4.4.5. Parámetros neuroendocrinos**

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de cortisol y, prolactina. Los niveles de cortisol (como marcador de estrés) y la prolactina (como marcador de acciones serotoninérgicas centrales).

El análisis de las muestras se realizó en la Unidad de Farmacología del IMIM. Las concentraciones de cortisol fueron determinadas mediante inmunoanálisis de polarización de fluorescencia (Abbot Laboratories, Chicago, IL). La sensibilidad obtenida fue de 0.45 µg/dl. El coeficiente de variación (CV) intraensayo fue de 2.92 y 2.60 para los controles bajo (4.00µg/dl) y alto(40.00µg/dl). El CV interensayo fue de 17.43% y 4.74 % (1.81) para los controles bajo y alto respectivamente. La sensibilidad del método fue de 0.45 µg/dl.

Las concentraciones plasmáticas de prolactina se determinaron por un método de enzimoimmunoanálisis (Abbot laboratories, Chicago, IL), la sensibilidad del método fue de 0.6 ng/ml. El CV fue de 1.61% y 1.02% para el control bajo (8.00 ng/ml) y alto (40.00 ng/mL). El CV interensayo fue de 3.56% y 5.39% (2.05) para el control bajo y alto respectivamente.

#### **4.4.6. Parámetros farmacocinéticos**

Se analizaron las concentraciones plasmáticas de la MDMA y sus principales metabolitos: el MDA (3,4 metilendioxi-anfetamina), el HMMA (4-hidroxi-3-metoximetanfetamina) y el HMA (4-hidroxi-3-metoxianfetamina) Los análisis se realizaron en la Unidad de Farmacología del IMIM. Las extracciones de sangre venosa se hicieron a los tiempos que marcaba el protocolo de ensayo clínico en dieciocho extracciones de 5 ml cada vez. La técnica analítica para la determinación de las concentraciones de MDMA y MDA fue mediante un método validado de cromatografía de gases espectrometría de masas (GC/MS) de la Torre y cols, (2000a).

Las curvas de calibración fueron lineales con un rango de concentración de 20 a 400 ng/ml para la MDMA y de 5 a 100 ng/ml para la MDA. El límite de cuantificación fue de 5.2 ng/ml y 2.6 ng/ml para la MDMA y la MDA, respectivamente. El rendimiento de la extracción fue de un 85% para la MDMA y de un 91% para la MDA. La precisión del método expresado como CV fue de un 8.1% para la MDMA y de un 9.2% para la MDA.

#### **4.5. Desarrollo de las sesiones.**

Los voluntarios participaron en 4 sesiones separadas por una semana de blanqueo. Cada uno de los cuatro días fue idéntico. Los sujetos llegaban por la mañana en ayunas, se les colocaba un catéter para realizar las extracciones de sangre para determinar el MDMA y las hormonas.

##### **4.5.1. Administraciones de fármacos**

- 1ª dosis    0 horas
- 2ª dosis    + 4 horas

## **4.5.2. Extracciones de sangre**

### **4.5.2.1. Extracciones de sangre para cinética**

A lo largo de cada sesión se hizo un total de 18 extracciones de sangre venosa.

Para medir MDMA y sus metabolitos. Las extracciones fueron de 5 ml en cada ocasión y los tiempos de extracción fueron: -0:15 h (basal 0h), 0:20h, 0:40h, 1h, 1:30h, 2h, 3h, 4h, 4:20h, 4:40h, 5h, 5:30 h, 6h, 7h, 8h, 10h, 12h y 24 horas tras la administración (primera)

### **4.5.2.2. Extracciones de sangre para hormonas**

Las extracciones para hormonas se hicieron en tubos de EDTA de 3 ml y a los tiempos de -0:15 h (basal 0 h), 1 h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h y 10 horas.

### **4.5.2.3. Extracciones de sangre para inmunología**

También se hicieron extracciones para inmunología en tubos de EDTA de 8ml que se recubrían con papel de aluminio a los tiempos de -0:15 h, 1:30h, 4h, 5:30h y 24 horas.

## **4.5.3. Evaluación de variables fisiológicas**

Durante las sesiones se registraron la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC), temperatura (T) y diámetro pupilar (DP), a los siguientes tiempos:

-0:45h, -0:15h, 0:20h, 0:40h, 1h, 1:30h, 2h, 3h, 4h, 4:20h, 4:40h, 5h, 5:30h, 6h, 7h, 8h, 10h, 12h y 24h tras la administración.

#### **4.5.4. Evaluación de rendimiento psicomotor**

Los voluntarios desarrollaron las pruebas de rendimiento psicomotor, que consistieron en test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST), el Tiempo de reacción simple (RT) y el Ala de Maddox en el basal pretratamiento y a los siguientes tiempos:

-0:45h y + 1h, 1:30h, 2h, 3h, 4h, 5h, 5:30h, 6h, 7h, 8h, 10h, 12h y 24 horas (Tras administración)

#### **4.5.5. Evaluación de efectos subjetivos**

Estos fueron valorados mediante las escalas analógicas visuales y el Addiction Research Inventory (ARCI) en su forma reducida de 49 ítems a los tiempos:

-0:15h (pre-medicación), 0:20h, 0:40h, 1h, 1:30h, 2h, 3h, 4h, 4:20h, 4:40h, 5h, 5:30h, 6h, 7h, 8h, 10h, 12h y 24h (Tras administración).

Las administraciones del fármaco se hicieron al tiempo 0:00 horas y a las 4h.

En la sesión también se realizaron 6 ECG(electrocardiogramas) de seguridad a los tiempos de -0:45 h, 2h, 4h, 5h, 6h y 10 horas. A fin de soslayar posibles efectos toxicológicos del fármaco en la esfera cardiovascular, dado que se trataba de administraciones múltiples.

#### **4.5.6. Valoración psiquiátrica**

Los psiquiatras valoraron la escala de Manía de Young que se administro a -0:15h, 2h, 6h, 12h y 24 horas. También se realizó una evaluación psiquiátrica individual a las 6-8 horas.

#### 4.6. Justificación del tamaño de la muestra

A partir de la experiencia previa con administración de MDMA a dosis única en 8 sujetos, se han podido detectar diferencias significativas entre medias de alrededor del 40-50%, dado un coeficiente de variación de las variables principales alrededor del 30-40%. Considerando los límites habituales de error (alfa 0.05, beta 0.20) parece que 8 sujetos son suficientes para detectar diferencias superiores al 20%. En estudios previos, este tamaño de muestra ha permitido diferenciar tratamientos activos de placebo, y en algunas variables ha permitido obtener diferencias entre los fármacos activos y entre dosis. Además teniendo en cuenta las publicaciones en el área de farmacocinética el número de sujetos es suficiente para poder realizar una modelización adecuada de sus concentraciones plasmáticas.

#### 4.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con los valores obtenidos después de sustraer a los valores de cada tiempo el valor basal. Se determinó la diferencia máxima (“efecto máximo” o “peak effects”) en los tiempos 0-4 horas y 4-8 horas ( $Emax_{0-4}$ ,  $Emax_{4-8}$ ) y el valor del área bajo la curva de la concentración respecto al tiempo desde 0-4 horas y de 4 a 8 horas ( $AUC_{0-4}$ ,  $AUC_{4-8}$ ) de estas diferencias respecto al tiempo. El AUC se calculó por el método de los trapecios.

A fin de eliminar del análisis el efecto de solapamiento inherente al diseño del estudio, se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas (que excluyó las dos condiciones precedidas de administración activa) cuyos factores fueron condición de tratamiento (placebo, MDMA) y administración (1,2), y con replicantes desbalanceados (en total 6 celdas, dos replicantes de cada condición en la primera administración, sin replicantes en la segunda).

En el caso que el factor condición o la interacción condición por tiempo resultaran significativas, se aplicó una comparación a posteriori con el test de Tukey, tomando el valor del error residual de la ANOVA. Se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ .

En lo que respecta al apartado de farmacocinética se calcularon los parámetros no compartimentales estándar para cada sujeto. La constante de eliminación ( $K_e$ ) se calculó mediante regresión log-lineal de las concentraciones en la fase de eliminación terminal, ajustando la recta que minimizó la varianza residual. El área bajo la curva de la concentración respecto al tiempo hasta las 4, 8 y 24 horas ( $AUC_{0-4}$ ,  $AUC_{4-8}$ ,  $AUC_{0-24}$ ) se calculó mediante el método de los trapecios. El cálculo de AUC hasta infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ) se realizó mediante la adición de la razón  $C_t/K_e$  al  $AUC_{0-24h}$ . La concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el tiempo al que se alcanza la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) se derivaron de los datos experimentales. El tiempo de semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) se derivó del cálculo  $\ln(2)/k_e$ .

Para conocer la posible presencia de fenómenos de acumulación o inhibición se realizó una predicción de las concentraciones plasmáticas teóricas de la segunda dosis tras la administración múltiple. Esta predicción se basó en el principio de superposición de tal manera que se sumaron las concentraciones obtenidas tras la segunda dosis única a las remanentes a partir de las cuatro horas de la primera dosis única.