

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE
LA 3,4-METILENODIOXIMETANFETAMINA
(MDMA, ÉXTASIS) Y EL ALCOHOL
ADMINISTRADOS A DOSIS ÚNICAS EN
HUMANOS**

TESIS DOCTORAL

Memoria presentada por Cándido Hernández López para optar al
título de Doctor en Medicina

***Programa de Doctorat de Farmacologia
Departament de Farmacologia, de Terapèutica i Toxicologia
Universitat Autònoma de Barcelona***

Barcelona, Mayo de 2002

TESIS DOCTORAL

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE LA 3,4-METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA, ÉXTASIS) Y EL ALCOHOL ADMINISTRADOS A DOSIS ÚNICAS EN HUMANOS

Cándido Hernández López

**Departament de Farmacologia,
de Terapèutica i Toxicologia**

Edifici M
08193 Bellaterra (Barcelona), Spain
Tel. 34 93 581 19 52
Fax. 34 93 581 29 86



**Universitat
Autònoma
de Barcelona**

Magí Farré Albaladejo, Professor Titular de Farmacologia del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que la memòria presentada per En Cándido Hernández López, amb el títol "Interacciones farmacológicas entre la 3,4-metilenodioxil- metanfetamina (MDMA, éxtasis) y el alcohol administrados a dosis únicas en humanos", ha estat realitzada sota la seva direcció, i reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor en Medicina.

I perquè consti als efectes oportuns signo el present certificat a Barcelona, a set de Maig de 2002

Magí Farré Albaladejo

Resumen

RESUMEN

Resumen

El policonsumo se confirma como el patrón de uso de drogas más frecuente entre la población según las encuestas de consumo. En el caso del policonsumo asociado a la MDMA (éxtasis), los diferentes estudios coinciden en que la mayoría de usuarios mezclan las pastillas de éxtasis con otras sustancias psicoactivas, principalmente tabaco, *cannabis* y alcohol. Al plantearse la realización de esta memoria existían sólo datos de estudios experimentales en humanos tras la administración de la MDMA a dosis única o en combinación con otro tipo de fármacos, pero no existían estudios experimentales en humanos en los que se hubiera evaluado la administración de la MDMA en combinación con alcohol. Por tanto, el objetivo de la investigación de la cual deriva la presente memoria fue estudiar los efectos en humanos del consumo simultáneo, en condiciones experimentales y por tanto controladas, de una dosis única de MDMA similar a la empleada habitualmente con fines recreacionales y una dosis de alcohol suficiente como para producir una intoxicación alcohólica o borrachera.

A tal fin se realizó un ensayo clínico que incluyó nueve voluntarios varones y sanos con experiencia en el consumo de éxtasis y alcohol. El diseño del estudio fue doble ciego y con doble enmascaramiento, cruzado, controlado con placebo y con asignación aleatoria de las secuencias de tratamiento. Las cuatro condiciones de tratamiento consistieron en la administración oral de 100 mg de MDMA, de alcohol en forma de vodka a una dosis ajustada por peso de 0,8 g/kg, la combinación de MDMA y alcohol a las dosis referidas, y el placebo de ambos. Estas dosis se seleccionaron a partir de los resultados de un estudio piloto en el que inicialmente se evaluaron dos dosis de alcohol (0,5 y 0,8 g/kg). Tras seleccionar la dosis de alcohol de 0,8 g/kg se procedió a realizar un estudio piloto de combinación con dos dosis de MDMA (75 y 100 mg). En todos los casos, el período de lavado entre cada una de las sesiones de tratamiento fue de una semana.

Las variables de evaluación de los tratamientos incluyeron los parámetros tanto farmacodinámicos y de seguridad como farmacocinéticos. En el primer caso se incluyeron medidas fisiológicas o constantes vitales, de rendimiento psicomotor, efectos subjetivos y niveles hormonales. En cuanto a la evaluación farmacocinética, se analizaron las drogas administradas y los metabolitos más importantes de la

MDMA en plasma. El análisis de los datos se realizó con una transformación de los valores a diferencias con respecto al valor basal, y calculando posteriormente como parámetros principales el Área Bajo la Curva (AUC) respecto al tiempo y el Efecto Máximo ($E_{\max}$) [$C_{\max}$ en el caso del análisis de las hormonas o drogas implicadas]. Ambas estimaciones fueron sometidas a un análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas de un factor (condiciones de tratamiento), de manera que si el ANOVA resultaba estadísticamente significativo fue aplicado un test de comparación múltiple con la finalidad de averiguar entre qué condiciones había diferencias significativas.

La administración de una dosis única de 100 mg de MDMA produjo los efectos ya descritos para esta sustancia, y que incluían un aumento considerable de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, midriasis, ligera elevación de la temperatura oral y aumento de tensión de la musculatura extraocular. La dosis administrada produjo sensación de bienestar y euforia sin provocar cambios relevantes en las percepciones ni alucinaciones. Aumentaron las concentraciones plasmáticas de cortisol y prolactina. En cuanto a las concentraciones plasmáticas de MDMA y sus metabolitos, los resultados obtenidos concuerdan con los descritos en estudios previos.

La administración de alcohol a una dosis de 0,8 g por kg de peso se asoció a los efectos ya descritos en la bibliografía biomédica. Entre estos efectos destaca la sensación de borrachera, la sedación y el empeoramiento del rendimiento psicomotor. No se observaron efectos neuroendocrinológicos. Las concentraciones de etanol en sangre fueron similares a las descritas en estudios anteriores.

En cuanto a la combinación de MDMA y alcohol, los hallazgos de interés incluirían sus efectos sobre las constantes vitales, el rendimiento psicomotor, los efectos subjetivos y los parámetros farmacocinéticos. En el grupo de constantes vitales, se observó un incremento mayor de la frecuencia cardíaca y la prolongación en el tiempo de los efectos hipertensor e hipertérmico en comparación con la MDMA sola.

Resumen

En cuanto a los efectos subjetivos, la combinación se asoció a una prolongación de los efectos euforizantes y estimulantes de la MDMA. En cuanto a la intoxicación alcohólica, la administración de MDMA en la combinación no supuso cambios significativos en la percepción de ebriedad de los sujetos, aunque sí redujo la sensación subjetiva de sedación y la somnolencia producida por el alcohol.

Respecto al rendimiento psicomotor, la combinación de ambas drogas no modificó la magnitud del deterioro en el mismo producido por el alcohol solo. En la combinación, la presencia de alcohol provocó una reversión parcial de la esoforia producida por la MDMA.

La combinación provocó el aumento de las concentraciones plasmáticas de cortisol y prolactina de forma similar al obtenido por la MDMA.

Con referencia a las concentraciones plasmáticas de las drogas administradas, en la combinación la presencia de alcohol aumentó la C_{max} de MDMA en un 11% respecto a la obtenida por la MDMA sola, mientras que la presencia de MDMA redujo en un 15% la C_{max} de etanol respecto a la obtenida por la condición alcohol.

En conclusión, la combinación de MDMA y alcohol parece detentar una mayor toxicidad cardiovascular y un mayor potencial de abuso que ambas sustancias por separado. Además produce una disminución de la sedación y una falsa percepción de mejor rendimiento cuando en realidad la capacidad real de rendimiento psicomotor permanece igual de alterada que tras la administración de alcohol.

Índice

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. POLICONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOTROPAS	3
1.1.1. Epidemiología y patrones del policonsumo simultáneo de MDMA con otras sustancias psicoactivas	4
1.1.1.1. Epidemiología del policonsumo simultáneo de MDMA y alcohol	7
1.1.1.2. Repercusión sociosanitaria del uso combinado de MDMA y alcohol	10
1.2. MDMA	14
1.2.1. Aspectos histórico-legales	14
1.2.2. Patrones y datos epidemiológicos de consumo	18
1.2.3. Farmacología	19
1.2.3.1. Estructura química	19
1.2.3.2. Mecanismo de acción	20
1.2.3.3. Farmacodinamia	23
1.2.3.3.1. Efectos en animales	23
1.2.3.3.2. Efectos en humanos	26
Sistema nervioso central y periférico	26
<i>Efectos neurobiológicos</i>	26
<i>Efectos neuromusculares</i>	27
<i>Efectos neuroendocrinológicos</i>	27
<i>Efectos neuropsicológicos y subjetivos</i>	28
<i>Efectos psicopatológicos y psiquiátricos</i>	31
Sistema cardiovascular	31
Sistema hepatobiliar	31
Sistema inmunológico	32
1.2.3.4. Toxicidad	33
1.2.3.4.1. Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas	35
Manifestaciones clínicas y anatomopatológicas	35
Tratamiento de las intoxicaciones por éxtasis	37
1.2.3.4.2. Neurotoxicidad	39
Potencial neurotóxico en animales	40
Potencial neurotóxico en humanos	42
<i>Datos clínicos</i>	42
<i>Datos neuroquímicos</i>	46
<i>Datos neuroendocrinológicos</i>	46
<i>Datos de neuroimagen</i>	47
1.2.3.5. Potencial de abuso y dependencia	50
1.2.3.6. Farmacocinética	51
1.2.3.6.1. Absorción	52

Índice

1.2.3.6.2. Distribución	52
1.2.3.6.3. Metabolismo	53
1.2.3.6.4. Excreción	55
1.2.3.7. Interacciones farmacológicas de la MDMA	56
1.3. ALCOHOL	57
1.3.1. Aspecto histórico-legales	57
1.3.2. Patrones y datos epidemiológicos de consumo	58
1.3.3. Farmacología	59
1.3.3.1. Estructura química	59
1.3.3.2. Mecanismo de acción	60
1.3.3.3. Farmacodinamia	61
1.3.3.3.1 Efectos en animales	61
1.3.3.3.2 Efectos en humanos	64
Sistema nervioso central y periférico	64
<i>Efectos neurobiológicos</i>	64
<i>Efectos neuroendocrinológicos</i>	66
<i>Efectos neuropsicológicos y subjetivos</i>	67
<i>Efectos psicopatológicos y psiquiátricos</i>	70
Sistema cardiovascular	71
Efectos metabólicos	71
Sistema inmunológico	71
Sistema hepatobiliar	72
Aparato Digestivo.....	72
1.3.3.4. Intoxicación y neurotoxicidad	72
1.3.3.4.1 Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones	72
Intoxicación alcohólica idiosincrásica	73
Alucinosis alcohólica	73
Celotipia alcohólica	73
Encefalopatía alcohólica (de Wernicke).....	73
Trastorno amnésico alcohólico (Demencia tipo Korsakoff)	73
1.3.3.4.2 Potencial neurotóxico del alcohol	73
1.3.3.5. Potencial de abuso, dependencia y síndrome de abstinencia	75
1.3.3.5.1 Abuso	75
1.3.3.5.2 Dependencia	76
1.3.3.5.3 Abstinencia	78
1.3.3.6. Farmacocinética	81
1.3.3.6.1 Absorción	81
1.3.3.6.2 Distribución	83

Índice

1.3.3.6.3 Metabolismo	84
1.3.3.6.4 Excreción	86
1.3.3.7. Interacciones farmacológicas del alcohol	86
1.4. ESTUDIOS SOBRE LA COMBINACIÓN DE MDMA Y ALCOHOL	86
1.4.1. En animales	86
1.4.2. En humanos	87
1.4.2.1. Alcohol con fármacos o drogas estimulantes del SNC	88
1.4.2.2. MDMA con fármacos o drogas modificadoras de la función de los transportadores/receptores monoaminérgicos	88
1.4.2.2.1 Interacción de la MDMA con citalopram (ISRS)	89
1.4.2.2.2 Interacción de la MDMA con ketanserina (antagonista serotoninérgico)	90
1.4.2.2.3 Interacción de la MDMA con haloperidol (antagonista dopaminérgico)	91
2. HIPÓTESIS	93
3. OBJETIVOS	97
4. SUJETOS Y MÉTODOS	101
4.1. AUTORIZACIÓN, FINANCIACIÓN Y PERSONAL ADSCRITO AL ESTUDIO	103
4.2. SUJETOS	104
4.3. DISEÑO DEL ESTUDIO Y CONDICIONES DE TRATAMIENTO	107
4.3.1. Estudio piloto	107
4.3.2. Estudio definitivo	108
4.4. CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICA Y EVALUACIÓN	110
4.4.1. Variables fisiológicas	110
4.4.2. Pruebas de rendimiento psicomotor	112
4.4.2.1. Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST)	112
4.4.2.2. Tiempo de reacción simple (RT)	114
4.4.2.3. Ala de Maddox	115
4.4.3. Efectos subjetivos	116
4.4.3.1. Escalas Analógicas Visuales (EAV)	117
4.4.3.2. <i>Addiction Research Center Inventory</i> (ARCI)	120
4.4.4. Parámetros neuroendocrinológicos	123
4.4.5. Parámetros farmacocinéticos	123
4.4.6. Otras variables	124
4.5. DESARROLLO DE LAS SESIONES	125
4.6. TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	128
4.6.1. Registro informático de los datos	128
4.6.2. Tamaño de la muestra o número de voluntarios	128
4.6.3. Análisis estadístico	129

5. RESULTADOS	131
5.1. ESTUDIO PILOTO	133
5.2. ESTUDIO DEFINITIVO	135
5.2.1. Presentación de los resultados del estudio definitivo	136
5.2.2. Variables fisiológicas	142
5.2.2.1. Presión Arterial	142
5.2.2.1.1. Presión Arterial Sistólica (PAS)	142
5.2.2.1.2. Presión Arterial Diastólica (PAD)	144
5.2.2.2. Frecuencia Cardíaca (FC)	146
5.2.2.3. Doble Producto (PASxFC)	148
5.2.2.4. Temperatura Oral	150
5.2.2.5. Diámetro Pupilar	152
5.2.3. Rendimiento Psicomotor	154
5.2.3.1 Test de Sustitución de Dígitos por Símbolos (DSST)	154
5.2.3.1.1. DSST: respuestas totales	154
5.2.3.1.2. DSST: respuestas correctas	156
5.2.3.2. Tiempo de Reacción Simple (RT)	158
5.2.3.2.1. Tiempo de Reacción: RT Total	158
5.2.3.2.2. Tiempo de Reacción: RT Decisión	160
5.2.3.2.3. Tiempo de Reacción: RT Motor	162
5.2.3.3. Ala de Maddox	164
5.2.4. Efectos subjetivos	166
5.2.4.1. Escalas Analógicas Visuales	166
5.2.4.1.1. Estimulado	166
5.2.4.1.2. Colocado (ir a gusto)	168
5.2.4.1.3. Embriagado	170
5.2.4.1.4. Algún efecto	172
5.2.4.1.5. Buenos efectos	174
5.2.4.1.6. Malos efectos	176
5.2.4.1.7. Le gusta el fármaco	178
5.2.4.1.8. Contento	180
5.2.4.1.9. Somnolencia	182
5.2.4.1.10. Cambios en las distancias	184
5.2.4.1.11. Cambios en los colores	186
5.2.4.1.12. Cambios en las formas	188
5.2.4.1.13. Cambios en las luces	190
5.2.4.1.14. Alucinaciones-visión de luces y manchas	192
5.2.4.1.15. Alteraciones en la audición	194

Índice

5.2.4.1.16. Alucinaciones-audición de sonidos y voces	196
5.2.4.1.17. Mareo	198
5.2.4.1.18. Alucinaciones-visión de cosas, animales o personas	200
5.2.4.1.19. Confusión	202
5.2.4.1.20. Miedo	204
5.2.4.1.21. Depresión o tristeza	206
5.2.4.1.22. Sensación corporal diferente, alterada o irreal	208
5.2.4.1.23. Entorno diferente o irreal	210
5.2.4.2. <i>Addiction Research Center Inventory</i> (ARCI)	212
5.2.4.2.1. ARCI-PCAG (subescala de sedación)	212
5.2.4.2.2. ARCI-MBG (subescala de euforia)	214
5.2.4.2.3. ARCI-LSD (subescala de disforia)	216
5.2.4.2.4. ARCI-BG (subescala de eficiencia intelectual)	218
5.2.4.2.5. ARCI-A (subescala de efectos anfetamínicos)	220
5.2.5. Hormonas	222
5.2.5.1. Cortisol	222
5.2.5.2. Prolactina	224
5.2.6. Farmacocinética: MDMA, metabolitos y alcohol	226
5.2.6.1. MDMA	226
5.2.6.2. HMMA	228
5.2.6.3. MDA	230
5.2.6.4. HMA	232
5.2.6.5. Alcohol	234
6. DISCUSIÓN	237
6.1. VARIABLES FISIOLÓGICAS	239
6.1.1. Presión Arterial y Frecuencia Cardíaca	239
6.1.2. Temperatura Oral	248
6.1.3. Diámetro Pupilar	254
6.2. RENDIMIENTO PSICOMOTOR	255
6.2.1. Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST)	256
6.2.2. Tiempo de reacción simple (RT)	258
6.2.3. Ala de Maddox	259
6.3. EFECTOS SUBJETIVOS	261
6.3.1. Efectos euforizantes y de bienestar	261
6.3.2. Efectos estimulantes	264
6.3.3. Efectos desagradables (sedación y disforia)	266
6.3.4. Cambios en la percepciones y alucinaciones	269

Índice

6.4. HORMONAS	270
6.4.1. Cortisol	270
6.4.2. Prolactina	272
6.5. FARMACOCINÉTICA	273
6.5.1. MDMA y metabolitos	273
6.5.2. Alcohol	277
7. CONCLUSIONES	285
8. BIBLIOGRAFIA	289
ANEXOS	309
Anexo I (Pacífico y cols, 2001)	311
Anexo II (Hernández-López y cols, 2002)	323

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. POLICONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOTROPAS

El policonsumo se confirma como el patrón de uso de drogas más frecuente entre la población según las encuestas de consumo, tanto se trate de muestras de escolares como de reclusos (Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas: Informe nº 3, 2000). Por ejemplo, más del 80% de sujetos en tratamiento de deshabituación habrían sido consumidores previamente de dos o más sustancias (Winick, 1997). Sin embargo, el policonsumo presenta a su vez dos patrones diferentes de consumo: el simultáneo y el concurrente.

El policonsumo simultáneo de drogas (PSD) consiste en el uso de más de una droga al mismo tiempo o con una cierta proximidad temporal. Por otra parte, el policonsumo concurrente de drogas (PCD) sería el uso de más de una de éstas durante un mismo período de tiempo pero no necesariamente al mismo tiempo. Sin embargo, conviene tener en cuenta que, para algunos autores anglosajones, otras denominaciones equivalentes al PSD y PCD serían las de "*mixing drug use*" y "*polydrug use*", respectivamente (Riley y cols, 2001). Incluso en algunos casos la terminología resulta confusa o es empleada con desacierto (Winstock y cols, 2001).

En cualquier caso, pocos estudios sobre policonsumo de drogas han hecho una distinción entre el uso concurrente y simultáneo (Earleywine y Newcomb, 1997; Martin y cols, 1992; Collins y cols, 1998). Si bien la mayoría de investigadores en sus estudios recaban información sobre todas aquellas sustancias empleadas, son muy pocos los que indagan en si el consumo de las mismas se hace o no de forma simultánea. Esta distinción entre un policonsumo en ocasiones separadas o de forma simultánea es relevante, por ejemplo en términos de potencial de efectos sinérgicos para algunas combinaciones. El uso simultáneo de drogas podría con ello incrementar el riesgo de intoxicación y de efectos adversos, por ejemplo dando lugar a metabolitos que no se llegarían a producir tras el uso aislado de las sustancias. Los estudios diseñados específicamente para detectar las diferencias entre ambos patrones de consumo han puesto de manifiesto que el uso simultáneo no se limita al reducido grupo de adictos a drogas duras, sino que ocurre a menudo en la población general (Earleywine y Newcomb, 1997; Riley y cols, 2001; Winstock y cols, 2001).

El estudio longitudinal de Earleywine y Newcomb reveló en general una prevalencia de PCD mayor que de PSD. Esta tendencia podría ser explicada en parte porque el policonsumo concurrente es una condición previa para el simultáneo (Earleywine y Newcomb, 1997). Este estudio también ha revelado diferencias demográficas entre el policonsumo concurrente y simultáneo, mostrando este último patrón de consumo una mayor correlación con este tipo de variables. Por ejemplo, los hombres tenderían a consumir más alcohol y cigarrillos de manera simultánea que las mujeres. Por grupos de drogas, el estudio en cuestión mostró una prevalencia de uso simultáneo de alcohol y otras drogas ilegales (cocaína, hipnóticos, estimulantes, narcóticos, PCP, inhalantes y alucinógenos) del 16 % para una población de 470 adultos de entre 28 y 32 años. El policonsumo concurrente fue mayor, de hasta un 28 % (Tabla 1).

Tabla 1: Policonsumo simultáneo y concurrente en 470 adultos (Earleywine y Newcomb, 1997):

Combinación de drogas	Uso simultáneo (%)	Uso concurrente (%)
Cigarrillos más marihuana	16	24
Cigarrillos más otras drogas ilegales*	10	25
Cigarrillos más alcohol	24	28
Marihuana más otras drogas ilegales*	11	22
Marihuana más alcohol	28	31
Alcohol más otras drogas ilegales*	16	28

*Drogas ilegales: cocaína, hipnóticos, estimulantes, narcóticos, PCP, inhalantes y alucinógenos

1.1.1. Epidemiología y patrones del policonsumo simultáneo de MDMA con otras sustancias psicoactivas

La prevalencia de uso simultáneo de éxtasis y otras sustancias psicoactivas puede ser objetivado a partir de las diferentes encuestas de consumo publicadas. En el estudio de Gamella y Álvarez-Roldán (1997), de los 418 consumidores españoles de éxtasis encuestados tan sólo un 2,6 % reconoció no haber consumido pastillas de éxtasis en combinación con cualquier otra droga, legal o no, mientras que el 86,6 % sí reconocía el uso combinado, preferentemente con alcohol, tabaco y *cannabis*. Estos resultados difieren bastante de los obtenidos por Solowij y cols en 1992 para una muestra australiana de 100 consumidores de éxtasis. En este estudio el 24 % de los encuestados no había tomado nunca éxtasis en combinación con cualquier otra droga. Más recientemente, Verheyden y cols (datos no publicados, recogidos en

Curran, 2000) en una encuesta a 476 usuarios británicos de éxtasis observó que tan sólo el 1,5 % de los encuestados no combinaba las pastillas de éxtasis con alcohol, anfetaminas, cocaína, benzodiacepinas u otros agentes psicoactivos durante sus salidas nocturnas. Más concretamente, en este mismo país se ha evidenciado que más del 80% de consumidores de éxtasis, la tomarían simultáneamente con otras anfetaminas o con alcohol (Riley y cols, 2001; Winstock y cols, 2001). En cualquier caso, estos resultados desmontan uno de los tópicos más afianzados en los últimos años y que hacía referencia a un patrón de consumo de éxtasis asociado únicamente a la ingesta de abundante agua mineral (Gamella y Álvarez-Roldán, 1997).

Los diferentes estudios coinciden en que la mayoría de usuarios mezclan las pastillas de éxtasis con otras sustancias psicoactivas, principalmente tabaco, *cannabis* y alcohol, siendo también frecuente la combinación con cocaína, otras anfetaminas o LSD (Tabla 2) (Solowij y cols, 1992; Álvarez y cols, 1997; Calafat y cols, 1998; Riley y cols, 2001; Winstock y cols, 2001).

Tabla 2: Consumo simultáneo de éxtasis y otro tipo de sustancias (encuestas poblacionales)

Estudio Uso simultáneo de	Solowij y cols, 1992 N = 100 (Australia)	Álvarez y cols, 1997 N = 418 (España)	Calafat y cols, 1998 N = 801 (Europa)	Winstock y cols, 2001 N = 1.106 (Reino Unido)
	% encuestados	% encuestados	% encuestados*	% encuestados
Tabaco	-	61,7	88,7	-
Marihuana/ <i>cannabis</i>	47	59,6	79,4	82
Alcohol	30	63,6	67,8	88
Cocaína	-	33,7	37,6	58
Anfetaminas	41	32,5	35,4	83
LSD	19	31,3	31,7	30
Nitrito de amilo	-	16,7	-	51
Opiáceos	-	6,7	8,8	-
Hongos	-	-	18,5	-
No combinaron nunca	24	2,6	-	-

*: promedio de las 5 ciudades (Coimbra, Modena, Niza, Palma de Mallorca y Utrecht)

De la tabla anterior se deduce que el uso combinado de éxtasis comprende tanto el uso de sustancias psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas, tabaco) como sedantes (alcohol, *cannabis*). Podría especularse que el objetivo de cualquiera de ambas pautas de consumo responde exclusivamente a una finalidad moduladora de los efectos producidos por la MDMA. Sin embargo, no hay que renunciar a la posibilidad

de que en algunos casos este uso combinado responda a la presencia previa de dependencia a alguna de las drogas objeto de combinación (tabaco, alcohol).

En última instancia, el resultado final de cualquiera de las combinaciones posibles incluiría la potenciación o la reducción de los efectos principales. Por ejemplo, los encuestados por Solowij y cols (1992) que combinaban éxtasis y anfetaminas buscaban los efectos estimulantes. Combinado con LSD sus usuarios afirmaban potenciar los efectos alucinógenos. A veces las mezclas utilizadas por los policonsumidores persiguiendo el sinergismo entre varias drogas alcanza extremos insospechados. Como por ejemplo la ingestión de la denominada “bomba”, que se compone de un “*tripi*” (ácido lisérgico o LSD), algo de cocaína y éxtasis, todo machacado y envuelto en papel de fumar, confiando que este último les protegerá de las molestias gástricas (Gamella y Álvarez-Roldán, 1997).

En otro sentido, los que combinaban éxtasis con marihuana afirmaban fumar esta última durante la fase de caída de los efectos de la primera (“*coming down*” o “*comedown*”) con el objetivo de prolongar la sensación de colocado (“*high*”) o para intentar contrarrestar las propiedades estimulantes o para vencer el insomnio. Los que lo hacían con alcohol amortiguaban o contrarrestaban los efectos de la MDMA, pero con frecuencia se producía la presencia de efectos adversos como náuseas y vómitos (Solowij y cols, 1992; Winstock y cols, 2001). En otras ocasiones se ha sugerido que la combinación de MDMA y alcohol daría lugar a una experiencia más embriagante (Camí, 1995). Recientemente, el informe anual (1999) sobre problemas derivados de las drogas en la Unión Europea, editado por la E.M.C.D.D.A. (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), advierte de la aparición/reaparición del consumo combinado de éxtasis y alcohol, así como apunta una posible explicación de esta tendencia (EMCDDA, 1999). De acuerdo con este informe, las empresas productoras y distribuidoras de bebidas alcohólicas habrían enfocado la promoción de sus productos en los ambientes donde habitualmente se consume el éxtasis (discotecas, “*nightclubs*”, “*afterhours*”,...), lugares de por sí creados y mantenidos con una clara finalidad empresarial. Por tanto, sería esta conjunción de intereses de un mercado legal como el del alcohol con el ilegal del éxtasis el que habría potenciado el patrón de consumo combinado de ambos.

Otro patrón de policonsumo implicando a la MDMA, y que en las encuestas mencionadas anteriormente generalmente no aparece reflejado, hace referencia a los

inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS). De hecho su presencia en la bibliografía médica es anecdótica. McCann y Ricaurte (1993) describen cuatro casos de usuarios de éxtasis que habían consumido de forma simultánea (pero previamente) fluoxetina. Uno de los cuatro sujetos experimentó una disminución de los efectos subjetivos de la MDMA mientras que los otros tres no tuvieron cambios. Precisamente este antecedente ha sido utilizado recientemente por Liechti y cols (1999) para llevar a cabo un estudio experimental en humanos sobre la interacción entre la MDMA y el citalopram (Liechti y cols, 1999; Liechti y Vollenweider, 2000a). Más recientemente, un estudio realizado en el Reino Unido recoge un consumo simultáneo de éxtasis y fluoxetina (Prozac®) del 6%, para una muestra de 1106 sujetos (Winstock y cols, 2001). Entre los encuestados, sin embargo, no se menciona la finalidad u objetivo de reducción del "*comedown*" para este patrón de consumo, tal y como había sido referido anteriormente para el alcohol o el *cannabis*.

1.1.1.1. Epidemiología del policonsumo simultáneo de MDMA y alcohol

Resulta de especial interés para este trabajo doctoral resumir los datos que conciernen al consumo combinado de éxtasis y alcohol. Estos datos se derivan de los estudios publicados en los últimos años y en los que hay que resaltar el gran acierto metodológico de haber incluido en las encuestas un ítem sobre policonsumo simultáneo de sustancias. El conjunto de encuestas poblacionales pone de relieve una prevalencia de consumo combinado de éxtasis y alcohol de entre el 30 y el 88 % de los consumidores habituales de la primera sustancia (Tabla 3). El ámbito de estos resultados incluiría diferentes países de Europa (España, Francia, Holanda, Italia, Portugal y Reino Unido) y Australia. Lamentablemente, no se han podido obtener datos para el ámbito de Norteamérica. A pesar de ser este un país con arraigada tradición de estudios epidemiológicos y encuestas poblacionales, la metodología en la extracción de los datos de consumo hacen muy difícil, si no imposible, obtener información sobre policonsumo simultáneo de sustancias.

Tabla 3: Encuestas poblacionales con datos de policonsumo simultáneo de MDMA y alcohol.

Estudio	Muestra (consumidores de MDMA)	País-es	Prevalencia (promedio) de uso simultáneo de MDMA y alcohol
Calafat y cols, 1998	801	Europeo: España, Francia, Holanda, Italia y Portugal	67,8 % ^a (18,3 % en Portugal y 97,3 % en Italia)
Gamella y Álvarez-Roldán, 1997	418	España	63,6 % ^a
Topp y cols, 1999	329	Australia	40 % ^a
Schifano y cols, 1998	150	Italia	39 % ^a
Solowij y cols, 1992	100	Australia	30 % ^a
Parrott y Lasky, 1998	30	Reino Unido	36,6 % ^b
Winstock y cols, 2001	1.106		88 % ^a

^a: En toda su vida; ^b: en una noche.

A continuación se resumen los principales datos de índole epidemiológico referentes a cada una de las encuestas de consumo recogidas en la tabla anterior.

El estudio realizado en Australia por Topp y cols (Topp y cols, 1999) incluyó 329 usuarios de éxtasis (rango de edad 13-40 años) a los que se realizó una entrevista estructurada para valorar su patrón de consumo. Los autores observaron un uso combinado de MDMA con tabaco (62%), *cannabis* (45%), anfetaminas (43%), alcohol (40%) y otras sustancias. Entre los que combinaban MDMA y alcohol, el 41% de los mismos hacía un consumo de más de 5 unidades de alcohol (más de 50 g). Un dato más aportado por este estudio hace referencia al uso de otras sustancias justo después de la desaparición de los efectos de la MDMA ("*coming down*" o "*comedown*"). En este sentido, los resultados refieren un mayor consumo de *cannabis* (64%), tabaco (54%), alcohol (21%) y otras sustancias.

El estudio realizado con 150 sujetos italianos ($23,2 \pm 4,5$ años), en su mayoría de sexo masculino, consistió en una entrevista semiestructurada en la que se evaluaba el patrón de consumo de éxtasis en una población habitualmente consumidora. La presencia de policonsumo simultáneo entre los entrevistados fue mayoritaria, un 39% combinaba con alcohol, el 31% con *cannabis* y un 24% con otros estimulantes o sustancias psicodélicas (Schifano y cols, 1998).

En una encuesta poblacional realizada en 5 comunidades autónomas del estado español (Andalucía, Baleares, Madrid, Murcia y Valencia) durante 1994-5 se incluyeron 418 sujetos de ambos sexos, todos ellos usuarios de MDMA y sustancias análogas (Gamella y Álvarez-Roldán, 1997). El rango de edad de los entrevistados iba de los 14 a los 53 años, con un promedio de 22,9 ($\pm$ 5,1) años. Este estudio constató un consumo simultáneo de la MDMA con otras sustancias, fundamentalmente alcohol (63,6%), tabaco (61,7%) y *cannabis* (59,6%).

En otro estudio, de ámbito europeo, que incluyó una muestra de 1.627 jóvenes de 5 ciudades pertenecientes a diferentes países (Coimbra, Modena, Niza, Palma de Mallorca y Utrech) se comparó la difusión y el perfil del consumo de la MDMA (Calafat y cols, 1998). Uno de los ítems evaluados entre los 801 consumidores de éxtasis de la muestra fue el policonsumo simultáneo con otras drogas de abuso. Los autores del citado estudio constataron que alcohol y tabaco serían las sustancias que con más frecuencia se incluyen en este policonsumo. Una vez más, los datos epidemiológicos rompen el tópico o la idea prefijada de que la MDMA se consume sólo con agua. La combinación de MDMA y alcohol alcanzaba un promedio del 67,8% en los cinco países. Sin embargo este porcentaje variaba entre ciudades, siendo tan sólo del 18,3% en Coimbra (Portugal) y del 97,3% en Modena (Italia). Los autores justificaban el escaso porcentaje de policonsumidores portugueses aduciendo que esta población se habría iniciado recientemente en el consumo de éxtasis y por ello su patrón de uso aún sería más conservador o menos abusivo que en el resto de muestras (promedio sin Coimbra del 80,2%).

El estudio de Parrott y Lasky (1998) difirió de los anteriores en que a los encuestados se les preguntaba por el consumo simultáneo de éxtasis y otras sustancias *in situ*, justo después de la salida del *nightclub*. Realizado en una zona próxima a Londres, este estudio incluyó tres subgrupos de jóvenes de ambos sexos (rango de edad: 19-30 años). Se establecieron dos subgrupos de consumidores de éxtasis, con 15 sujetos cada uno, diferenciados por el número de experiencias previas (más o menos de 10) y un tercer subgrupo que nunca había consumido éxtasis. Entre el conjunto de consumidores de MDMA (n = 30), el 36,6 % (11/30) aseguró haber combinado las pastillas de éxtasis con alcohol. Este consumo combinado con alcohol resultaba más

frecuente entre los sujetos con mayor número de experiencias con éxtasis (10/15) respecto al grupo con menos experiencias (5/15). En el grupo control ($n = 15$), diez de ellos habían consumido alcohol esa noche. Sin embargo, en términos absolutos fue el grupo control el que presentó un mayor consumo de bebidas alcohólicas (promedio de 5), seguido del grupo de consumidores de éxtasis más experimentado (3,7 bebidas) y por último el grupo de iniciados ("*novice*" o "*naïve*") con casi la mitad respecto al grupo control (2,7 bebidas) (Parrott y Lasky, 1998).

Por último, el estudio más reciente de Winstock y cols (2001), también se basó en encuestas a consumidores británicos. Aunque en esta ocasión se incluyó un número importante de sujetos ($n = 1.151$) que contestaron y enviaron (a franquear en destino), debidamente cumplimentado, un cuestionario aparecido en una popular revista británica sobre música *dance*, denominada "*Mixmag*". De los 1.106 sujetos que reconocieron haber consumido éxtasis, un 88% afirmaba haber ingerido alguna vez y simultáneamente alcohol. De estos, la mayoría (60%) intentaba evitar con esta modalidad de consumo la fase de caída de los efectos de la MDMA, o "*comedown*".

1.1.1.2. Repercusión sociosanitaria del uso combinado de MDMA y alcohol

El consumo agudo o crónico de alcohol es bien sabido que se relaciona con altas tasas de morbi-mortalidad y de utilización de los recursos económicos y sanitarios. Sin embargo, existen pocos datos acerca de las consecuencias del consumo de alcohol en combinación con otras drogas de abuso y viceversa, tendencia ésta que se ha demostrado en aumento.

En lo que respecta a la mortalidad relacionada con el consumo de éxtasis (MDMA) u otros derivados anfetamínicos de sustitución, entre 1989 y 1995, se produjeron al menos 14 muertes relacionadas con el mismo. En 13 de estos casos, estas sustancias fueron identificadas tras el análisis de muestras biológicas, confirmándose además en la mayoría de ocasiones (9 casos) la presencia de alcohol (Gamella y Álvarez-Roldán, 1997). En la literatura médica, entre 1987 a 1996, se recogieron 37 muertes relacionadas con el consumo de MDMA o MDEA. En 6 de estos casos se detectaron niveles en plasma o antecedentes de consumo simultáneo de alcohol (Gamella y Álvarez-Roldán, 1997). En España durante 1997, del total de 507 muertes por reacción aguda tras el consumo de sustancias psicoactivas, pudieron analizarse

las muestras de 430 de estos casos detectando los análisis toxicológicos 7 muestras de sangre con niveles de MDMA y 123 con niveles de alcohol (Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas: Informe nº 2, 1999). Por desgracia, en esta fuente de información no se detalla la presencia simultánea de ambas sustancias en una misma muestra.

La conducción de vehículos bajo los efectos de drogas constituye un importante factor de riesgo o causal de morbi-mortalidad. En este sentido, ninguna droga o sustancia psicoactiva ha sido tan extensamente estudiada como el alcohol respecto a los accidentes de tráfico. Hasta tal punto, que a pesar de ser su consumo legal en la gran mayoría de países “occidentales”, en todos ellos existe una normativa o legislación sobre los niveles máximos permitidos de etanol en los conductores. En el estado español, por ejemplo, el 6 de mayo de 1999 entraron en vigor las nuevas tasas máximas de alcohol en sangre, autorizadas para los conductores. Estas suponían la reducción de las mismas desde los 0,8 gramos por litro (g/l) a los 0,5 g/l para los conductores en general, mientras que la tasa de alcohol en aire espirado ha pasado a ser de 0,25 mg/l. Las tasas de alcoholemia autorizadas para los conductores profesionales se redujeron hasta los 0,3 gramos por litro en sangre y de 0,15 mg/l en aire espirado, que son las mismas que se aplican a los nuevos conductores de cualquier tipo de vehículo en los dos años siguientes a la obtención del permiso de conducir (Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas: Informe nº 3, 2000). La progresión en las medidas de control y sanción por consumo de drogas entre los conductores ha evolucionado de manera paralela a los resultados de los estudios forenses y epidemiológicos sobre accidentabilidad viaria. Así, recientemente los datos del Instituto Nacional de Toxicología (1998) referentes a tres grandes ciudades españolas (Barcelona, Madrid y Sevilla) revelaban la estrecha relación entre los accidentes de tráfico con víctimas mortales y el consumo de sustancias psicoactivas. Los datos hablaban de la identificación en un 51 % de los conductores fallecidos de consumos de alcohol, drogas y/o psicofármacos, siendo el patrón de consumo más habitual el alcohol sólo (38%), los psicofármacos (8%) y la combinación de alcohol y drogas o medicamentos psicoactivos (5%) (Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas: Informe nº 3, 2000). El panorama en otros países desarrollados es muy similar. En Estados Unidos, entre el 30 y el 50 % de los accidentes mortales presentan una relación con el consumo alcohol. En este

país, y entre 1.991 y 1.992, el análisis postmortem de las muestras de sangre de 1.882 víctimas mortales mostró niveles significativos de alcohol en el más de la mitad de ellos (51,5 %) (Terhune y cols, 1992).

Respecto a la MDMA, la casuística de muerte por su consumo podría ser de 2 a 5 veces menor que la presentada por otros fenómenos sociales como son los accidentes de tráfico (Gore, 1999). Sin embargo, ambos fenómenos no resultan excluyentes, e incluso podrían asociarse. De hecho, la presencia de niveles de MDMA en muestras de sangre provenientes de conductores noruegos detenidos bajo sospecha de hacerlo bajo los efectos de drogas de abuso, se incrementó del 0,2 % en 1995 al 1,6 % en 1998 (8 veces más), presentando unas concentraciones equivalentes a las obtenidas tras la ingesta de una dosis estándar de 100 mg de MDMA (Mørland, 2000). Esta tendencia coincide con los datos derivados de encuestas a consumidores. En el estudio de Gamella y Álvarez-Roldán (n = 309) un 75% de los consumidores encuestados reconocía haber viajado en alguna ocasión en un automóvil conducido por alguien que había ingerido éxtasis, a pesar de que el 80 % de éstos pensaba que existía una relación entre su consumo y los accidentes de tráfico producidos durante el fin de semana y reconocía que la conducción es distinta cuando se está bajo sus efectos. De hecho, diversos estudios han sugerido que los consumidores de éxtasis presentan un perfil más marcado de impulsividad y atrevimiento (*"impulsiveness and venturesomeness"*) (Morgan, 1998) que les podría llevar hacia un tipo de comportamiento o conducta temeraria (*"reckless behaviour"*) a la hora de realizar actos tan marcadamente sociales como la conducción de un vehículo (Hooft y van de Voorde, 1994).

Más recientemente, se ha comenzado a sugerir que bajo los efectos de la MDMA pudiera existir una tendencia a arriesgarse más en las relaciones sexuales, tomando menos precauciones que las habituales respecto a la evitación de embarazos no deseados o a enfermedades de transmisión sexual como el SIDA. Varios estudios han reforzado esta idea de comportamiento arriesgado (*"reckless behaviour"*) en la esfera sexual. En una entrevista realizada a 156 consumidores españoles (53 mujeres y 103 hombres) que mantuvieron relaciones sexuales después de ingerir éxtasis, un tercio de los mismos (24%) respondió que habían tomado menos precauciones de las habituales (Gamella y Álvarez-Roldán, 1997). Un reciente estudio publicado valoraba la asociación entre el consumo de éxtasis y las conductas sexuales de riesgo en una subpoblación de 169 hombres homo- o bisexuales

norteamericanos (Klitzman y cols, 2000). Un tercio de los mismos reconoció un consumo de MDMA de al menos una vez al mes, estando asociado de manera significativa este consumo con la presencia de relación sexual por vía anal sin protección. Esta asociación, continuaba siendo fuerte después del control de otros factores como la edad, la raza y el policonsumo de otras drogas como el alcohol. El consumo de esta última sustancia, por sí misma, también ha sido implicado en conductas sexuales de riesgo. Una encuesta a 371 bebedores adolescentes encontró que aquellos con trastornos en su consumo eran más proclives que el resto a tener relaciones sexuales, a iniciarse en estas en una edad más temprana y a un mayor número de parejas (Bailey y cols, 1999). Podría argumentarse que es el trastorno previo de la personalidad el que lleva a este tipo de conducta y no el alcohol *per se*. Sin embargo, el hecho de que en las chicas, con o sin trastorno de consumo, fuera más frecuente el mantenimiento de relaciones sexuales sin protección respecto a los chicos, apunta a que las conductas sexuales de riesgo puedan ser más comunes bajo los efectos del alcohol.

1.2. MDMA

1.2.1. Aspectos histórico-legales

La extensa bibliografía consultada parece coincidir en una primera síntesis de la MDMA por parte de químicos de la compañía alemana Merck en 1912. La última información, no recogida en publicaciones médicas habituales pero sí en Internet, hace referencia a una síntesis accidental de la MDMA cuando era otro compuesto, la hidrastinina, lo que se buscaba (Gamma, 1998). Este último es un alcaloide tricíclico (Figura 1), con acción vasoconstrictora y astrigente, del que se ha informado puntualmente como contaminante de las pastillas de éxtasis, probablemente por un proceso de síntesis de la MDMA a través de la aminación a baja presión de la 3,4-(metilendioxi)propanona-2 con la metilamina (Verweij, 1991).

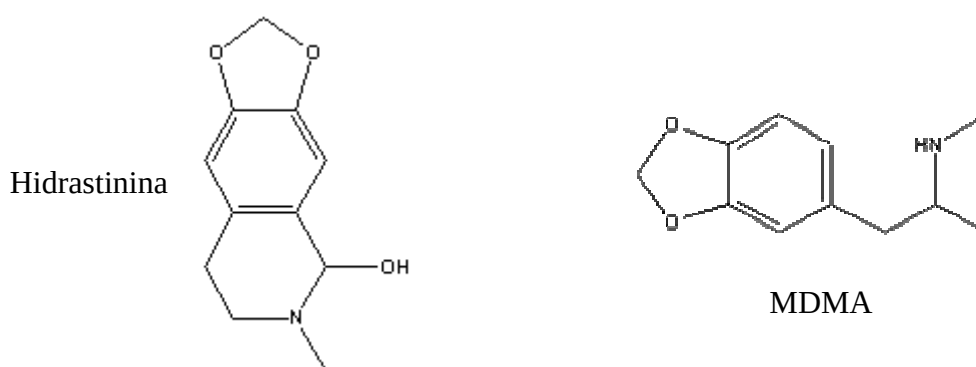


Figura 1: Estructura química de la MDMA y un alcaloide muy similar, la hidrastinina.

Aunque en la actualidad ha resultado imposible conocer hasta qué punto llevó la compañía Merck sus investigaciones sobre la MDMA, así como sus resultados, si parece claro que la multinacional nunca la consideró como anorexígeno (Shulgin, 1990; Gamma, 1998), dato éste que es insistentemente recogido a lo largo de los años por la bibliografía científico-médica y la prensa en general (Downing, 1986; Shulgin, 1990; Grob y Poland, 1997). Resulta incluso poco probable que en 1912 esta indicación fuera relevante, al menos tal y como lo es ahora. Tampoco parece cierto que Merck considerara en algún momento su comercialización o incluso la llegara a patentar (Gamma, 1998). Más bien fue la MDA la sustancia patentada

(Bobes y cols, 1998) y evaluada como potencial anorexígeno o antidepresivo, aunque esto parece que fue ya en los años 50 y no por la empresa Bayer, sino por la farmacéutica Smith&Kline (Stone y cols, 1986).

Es bien conocido el episodio, a mediados de los años 60, en el que Alexander Shulgin resintetiza la MDMA en Estados Unidos. A finales de esa década, su uso recreacional es muy limitado, con una difusión circunscrita a los movimientos contraculturales y psicodélicos de la costa oeste de los EEUU. Coincide este hecho con el inicio del empleo terapéutico de la MDA o metilendioxi-anfetamina entre psicoterapeutas del mismo entorno. Sin embargo, en 1970 la MDA fue incluida en la lista I (sustancias de elevado potencial de abuso, carentes de utilidad médica reconocida, y ausencia de seguridad suficiente como para un posible uso terapéutico bajo supervisión médica) del recién creado *Controlled Substances Act* (CSA) junto con prácticamente todas las drogas psicodélicas conocidas en ese momento. En ese año, el desconocimiento o conocimiento muy restringido de la MDMA probablemente explique porque no fue incluida en esa lista, así como el que se convirtiera en la sucesora de la MDA de la contracultura de finales de los sesenta. A mediados de los 80 ya se había consolidado el uso recreacional de la MDMA y aumentado su popularidad con fines psicoterapéuticos, de acuerdo a la observación empírica de un incremento de la confianza y la aceptación de uno mismo tras su administración, la cual a su vez facilitaría la comunicación del terapeuta con sus pacientes (Liester y cols, 1992; Eisner, 1995). Sin embargo, en julio de 1985, la MDMA fue incluida por iniciativa de la DEA (*Drug Enforcement Agency*) en la lista I de sustancias controladas en EEUU. No obstante, durante varios meses entre 1987 y 1988 la MDMA fue reclasificada en la lista III, mucho menos restrictiva, donde permaneció por poco tiempo porque volvió a la lista I por las presiones y acciones legales de la DEA y desde entonces hasta la actualidad (Tabla 4).

Tabla 4: Cronología del paso de la MDMA por las listas I y III en EEUU (Shulgin, 1990; Shulgin, 1986; Bobes y cols, 1998; Young, 1986).

LISTA I	Cronología	LISTA III
<i>Se incluye por presiones de la DEA</i>	1 julio 1985	
	22 mayo 1986	<i>Sentencia del juez Young que obliga a la DEA a reclasificarla</i>
<i>Prórroga conseguida por la DEA a pesar del informe "Young"</i>	17 junio 1986	
<i>Carácter "permanente"</i>	13 noviembre 1986 18 septiembre 1987	<i>Por orden del Tribunal de apelación (paso no efectivo)</i>
	22 diciembre 1987 (Shulgin)	<i>Se hace efectiva la sentencia</i>
	27 enero 1988 (Bobes)	
<i>La DEA cuestiona el procedimiento administrativo de la sentencia y consigue la inclusión definitiva</i>	23 de marzo 1988	

La bibliografía consultada para realizar esta memoria adolece de una visión integradora de los aspectos histórico-legales de la MDMA y de la respuesta de la comunidad científico-médica durante estos años de lucha, prácticamente limitada a los Estados Unidos, entre una corriente de prohibición total de su uso y otra más abierta de uso terapéutico y en investigación. En paralelo a las iniciativas legales y políticas que se ejercieron a favor, las corrientes prohibicionistas y defensoras del uso de la MDMA fundamentaron sus posiciones en las evidencias científicas que, debido a su virtual inexistencia hasta ese momento, comenzaron a ser publicadas (Shulgin, 1990; Bobes y cols, 1998; Gamella y Álvarez-Roldán, 1997). Aunque esta no es la finalidad de esta tesis, se ha estimado oportuno ofrecer de forma breve la cronología de esas evidencias científicas que ayudaría a conseguir esa visión integradora anteriormente referida.

En 1985, la decisión en los Estados Unidos por parte de la DEA de incluir a la MDMA en la lista I de sustancias restringidas o prohibidas generó un acentuado interés científico y social (Steele y cols, 1994). La DEA fundamentó su acción en algunas informaciones que citaban un incremento del uso recreacional de la MDMA entre la población y en la ausencia de uso médico de la sustancia. La bibliografía posterior, además, afirma la importancia de la publicación del estudio de Ricaurte en 1985 en el que se objetivaban signos de neurotoxicidad en ratas tras la administración de MDA. Sin embargo, este estudio se publicó varios meses (en concreto dos) después de su

inclusión en la lista I. Por tanto, es muy probable que la DEA tuviera la información del citado experimento antes de su publicación, hecho que no nos ha de extrañar. Lo que si resulta paradójico es que la DEA arguyera la ausencia de uso médico cuando la MDMA llevaba siendo usada desde hacía varios años por psicoterapeutas norteamericanos, que eso sí, hasta ese momento no habían publicado sus resultados. Fue esta actitud de la DEA la que probablemente provocó la respuesta de los terapeutas defensores del uso de la MDMA en la clínica. De las dos únicas referencias recogidas en Medline (Pubmed, versión *on line*) durante 1985 se pasó a 25 referencias en 1986. De éstas, la mayoría (12) pertenecían al número monográfico del *Journal of Psychoactive Drugs* en el que varios psicoterapeutas exponían los resultados de estudios, realizados entre 1980 a 1984, de la administración en más de medio centenar de voluntarios de dosis de MDMA que iban desde 75 mg a más de 250 mg por sesión (Greer y Tolbert, 1986; Downing, 1986). Los autores concluían que los efectos psicológicos producidos eran los predecibles, de carácter transitorio y libres de evidencia clínica que sugiriera aparente toxicidad grave. Además, coinciden estos artículos con la publicación por Nichols (1986) de evidencias en animales, que desmarcaban a la MDMA del grupo de anfetaminas alucinógenas, y se la incluía en un nuevo grupo al que denominó “entactógenos”. Sin embargo, la corriente prohibicionista también vió como sus argumentos se consolidaban con la publicación durante 1986 de dos estudios en los que se confirmaban los hallazgos obtenidos por Ricaurte con la MDA. En estos dos nuevos estudios la administración aguda y subaguda de MDMA en ratas, a una dosis de entre 5 y 10 mg/kg eran capaces de producir una disminución de la serotonina en áreas cerebrales (hipocampo y corteza básicamente) de entre el 40-70 %, lo que se interpretaba como prueba de neurotoxicidad (Schmidt y cols, 1986; Stone y cols, 1986). Al año siguiente, de las 25 referencias recogidas por Medline, ocho se referían a nuevas evidencias de neurotoxicidad en animales (ratones, ratas y perros) y dos a casos de complicaciones y consumo mortal en humanos. Ninguna nueva referencia recogerá datos sobre su administración en humanos en este y otros años después. Con posterioridad, los estudios sobre MDMA han estado prácticamente volcados a demostrar su neurotoxicidad, aunque durante los últimos años la FDA ha comenzado a permitir de manera muy restringida su investigación en humanos (Eisner, 1995; Grob y cols, 1996).

En Europa, la prohibición sobre la fabricación y consumo de MDMA había sido incluso anterior a la Norteamérica, como demuestra el hecho de que el Reino Unido la hiciese efectiva ya en 1977, dentro de un grupo de sustancias que incluía al resto de fenietilaminas (MDA y MDEA). En España, la prohibición del uso, fabricación e importación de la MDMA se hace oficial por medio de una orden ministerial (Boletín oficial del estado de 30 de mayo de 1986) a renglón seguido de la decisión tomada por el Comité de expertos en drogodependencias de la OMS, que en su XXIII reunión celebrada en Ginebra en abril de 1986 acuerda incluir la MDMA en la lista I del Convenio sobre psicotropos (Bobes y cols, 1998).

A pesar de todo, este contexto prohibicionista a escala internacional no ha coincidido con una disminución en el consumo de MDMA, sino más bien lo contrario (Hegadoren y cols, 1999). La síntesis clandestina se ha disparado desde entonces y su empleo se ha incrementado progresivamente, tanto en EEUU como Europa o Australia, respondiendo a un cambio de patrón de consumo y a una vulgarización y masificación del mismo (Bobes y cols, 1998). Quizá este hecho justifique que en algunos países europeos (Suiza, España y Alemania, básicamente) haya sido posible durante los últimos años retomar la investigación sobre los efectos de la MDMA en humanos, a pesar de las consideraciones éticas de este tipo de estudios.

1.2.2. Patrones y datos epidemiológicos de consumo

Ya han sido comentados en el apartado 1.1.1.1. (*Epidemiología del policonsumo simultáneo de MDMA y alcohol*) los datos epidemiológicos referentes al consumo simultáneo de ambos. Al no ser el objeto de esta memoria el estudio individual de cualquiera de las dos sustancias, se ha preferido obviar una parte importante de datos epidemiológicos de cada una de ellas. Por tanto, se ha preferido acotar este apartado a la información más próxima, en el tiempo y el espacio, sobre el consumo de la MDMA. Para ello, se recurrirá a los datos que provienen del último informe del Observatorio Español sobre Drogas (Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas: Informe nº 3, 2000: www.mir.es/pnd), el cual se ha basado en una encuesta realizada en el año 1998 entre casi 20.000 estudiantes con edades comprendidas entre 14 a 18 años. Los resultados de esta encuesta indicaban que un porcentaje del 3,5 % de estos estudiantes había consumido éxtasis en algún momento de su vida, siendo la incidencia de su consumo en el último año del 2,5 %.

Es esta última cifra, la que comparada con estudios previos, apuntaría a un alejamiento de la tendencia ascendente en el consumo de la MDMA, ya que de un 3 % en 1994 se pasó a casi un 4 % en el año 1996. El promedio de edad de inicio al consumo del éxtasis se situaría, según este estudio, en torno a los 15 años. De acuerdo con estudios previos, la prevalencia de consumo en varones es mayor que en mujeres, tendencia que se mantendría con el incremento de la edad. Es también la edad un factor diferenciador del consumo, de manera que el grupo de adolescentes de mayor edad (18 años) es el que refiere los mayores consumos (6 %), triplicando la prevalencia de consumo del grupo con 16 años, que a su vez triplica también al grupo inferior de 14 años.

El consumo promedio de pastillas de éxtasis por sesión se sitúa en torno a las 2 o 3 en esta encuesta, con una duración media de una sesión o experiencia de unas 6 horas. Como en estudios previos, del presente se desprende un claro patrón social de consumo del éxtasis, dado que los lugares más frecuentes de consumo son discotecas (64%), bares o *pubs* (30%) y fiestas (16%). Un dato que confirma la asociación del consumo del éxtasis con una clara pauta experimental y ocasional y una preferencia por las situaciones especiales o festivas lo constituye el hecho de que el 56% la consumiera principalmente en el fin de semana y un 40% en ocasiones especiales como fiestas locales, celebraciones o cumpleaños.

1.2.3. Farmacología

1.2.3.1. Estructura química

Cuando hablamos de éxtasis o MDMA estamos refiriéndonos en última instancia a la N, α -dimetil-1,3-benzodioxole-5-etanamina (Figura 1), que es el nombre empleado por el *Chemical Abstracts Service* (CAS). Aún así, también se la puede encontrar bajo otros nombres químicos alternativos como: N- α -dimetil-3,4-(metilenodioxo)-fenetilamina o feniletilamina, N- α -dimetil-homopiperonilamina, N-metil-3,4-metilenodioxifenilisopropilamina, N-metil-3,4-metilenodioxiamfetamina o 3,4-metilenodioximetanfetamina (The Merck Index, 1989). Este último es el que parece haber tenido más éxito, habida cuenta de su aparición reiterada en los numerosos trabajos sobre el éxtasis publicados en estos años.

La MDMA, cuando se encuentra como base libre es de color blanco, con olor a moho y un gusto punzante, siendo insoluble en agua pero soluble en la mayoría de compuestos orgánicos (Shulgin, 1986). Es una base débil cuyo pKa es de 9,8.

La 3,4-metilenodioximetanfetamina o MDMA presenta una estructura feniletilamina común a otros derivados anfetamínicos: es decir, un grupo benceno y un grupo etilamina. Es esta estructura la que los emparenta químicamente a su vez con un alucinógeno como la mescalina, y también con neurotransmisores monoaminérgicos como la noradrenalina, la dopamina y la serotonina. Sin embargo, la MDMA presenta como particularidad estructural, la presencia de un grupo metileno asociado al grupo benceno, y un grupo metilo acoplado al carbono alfa del grupo etilamina, en concreto al mismo que se presenta como centro quiral. Esta última particularidad confiere a la MDMA su propiedad estereoisomérica: con los isómeros dextrógiro S-(+)-MDMA y levógiro R-(-)-MDMA. En particular, el primero de los isómeros parece tener más actividad farmacológica que el segundo (Steele y cols, 1994).

Las particularidades químicas referidas anteriormente para la MDMA apuntarían inicialmente a un perfil del fármaco que asociaría tanto las propiedades alucinógenas como estimulantes. De hecho, desde sus primeras descripciones y hasta la actualidad numerosas fuentes bibliográficas etiquetan a la misma como sustancia alucinógena y estimulante (The Merck Index, 1989; Martindale, 2000). En esta ocasión, las propiedades alucinógenas parecen estar más relacionadas con el isómero R-(-)-MDMA.

1.2.3.2. Mecanismo de acción

El estudio del mecanismo de acción de la MDMA se ha centrado en la caracterización de sus efectos neuroquímicos en el animal de experimentación ya que a través de éstos se deducen, en buena parte, sus efectos fisiológicos y comportamentales. En general, los efectos de la MDMA sobre roedores, perros y monos conforman un espectro de signos y síntomas característicos de una estimulación simpática en la que participan tanto la transmisión serotoninérgica como la catecolaminérgica: dopaminérgica y noradrenérgica (Camí, 1995).

En los últimos años, se ha producido un traslado de estos estudios al campo particular de la neurotoxicidad, y aunque también son útiles para esclarecer el mecanismo de acción de la MDMA, tan sólo comprenden un apartado dentro de la farmacología general de esta sustancia. Este cambio quizá haya sido compensado más recientemente por la realización de varios ensayos clínicos controlados evaluando los efectos de la administración en humanos de MDMA sólo (Vollenweider y cols, 1998; Mas y cols, 1999; Camí y cols, 2000) o en combinación con otros fármacos con un mecanismo de acción relacionado (Liechti y Vollenweider, 2000^{a,b}; Liechti y cols, 2000), así como por el desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen aplicadas también en humanos (ver apartado 1.2.3.4.2. Neurotoxicidad. Datos de neuroimagen). Todos estos estudios han confirmado, aportado evidencias o simplemente sugerido nuevas hipótesis sobre el mecanismo de acción de la MDMA en humanos.

La MDMA parece ser principalmente un fármaco serotoninérgico, que actúa mediante el bloqueo de la recaptación de serotonina (5-HT), de forma similar a como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), utilizados en la depresión, lo hacen. No obstante, y a diferencia de los anteriores, la MDMA parece que es capaz de entrar en la neurona, bien por un mecanismo de difusión pasiva o directamente, a través de un transportador de membrana, de tal manera que con la entrada de la MDMA a la neurona se produce la salida de la 5-HT (Rudnick y Wall, 1992). Esta actividad liberadora depende del tipo de enantiómero de la MDMA, de manera que el enantiómero S-(+) parece ser 10 veces más potente que el R-(-) (Azmitia y cols, 1990). La capacidad de la MDMA para entrar en la neurona parece ser tanto en lo que se refiere al citoplasma celular como al interior de las vesículas de almacenamiento que contiene. En presencia de MDMA, la serotonina tiende a seguir el camino inverso a la primera, y en lugar de entrar en el citosol neuronal y después en las vesículas sinápticas, sale de los dos compartimentos hacia el espacio sináptico. Los mismos ISRS pueden hacer que la MDMA no consiga liberar 5-HT desde la terminal presináptica impidiendo que la MDMA siga los dos pasos descritos anteriormente (Hekmatpanah y Peroutka, 1990; Berger y cols, 1992; Gudelsky y Nash, 1996; Liechti y cols, 2000). Este hecho apoya aún más la idea de que esa liberación de 5-HT producida por la MDMA esté mediada por el transportador de membrana. Esta liberación de 5-HT es calcio independiente (Rudnick y Wall, 1992;

Wichems y cols, 1995; White y cols, 1996), lo que coincide con el hecho de que la serotonina liberada provenga más del citosol que de las vesículas sinápticas (Azmitia y cols, 1990). Ahora bien, la MDMA también puede inhibir la recaptación de serotonina, mediante un mecanismo de acción calcio dependiente. Por lo tanto, aunque la MDMA implique en su mecanismo de acción al mismo neurotransmisor que los ISRS, el proceso se parece más al ejercido por las anfetaminas sobre la dopamina. En última instancia, la prueba concluyente del papel que tendría la liberación de serotonina en el mecanismo de acción de la MDMA, estaría en la observación reiterada de una disminución de los niveles de la misma y el aumento de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) durante su consumo crónico.

Aunque el anterior sea el mecanismo de acción más importante que se ha relacionado con la farmacología de la MDMA, existen otros neurotransmisores implicados, así como cierta afinidad por receptores pre y postsinápticos, que pueden explicar buena parte de sus efectos. Así, se ha observado que la afinidad de la MDMA por los transportadores de dopamina y noradrenalina es claramente menor que la observada para la serotonina (Battaglia y cols, 1988a; McKenna y Peroutka, 1990; Fleckenstein y cols, 2000). Sin embargo, en el caso de la dopamina, su producción podría ser aún mayor tras la administración de la MDMA debido a un mecanismo diferente al anterior y que es mediado a su vez por la propia serotonina (Benloucif y cols, 1991). Los estudios de microdiálisis intracerebral *in vivo* han demostrado que la MDMA produce un incremento rápido de los niveles de dopamina en dializado estriatal debido a la liberación masiva del neurotransmisor, y a su capacidad para inhibir la actividad de la enzima monoamino oxidasa (MAO) que es la responsable de la degradación metabólica de la dopamina (Leonardi y Azmitia, 1994). En cuanto al proceso de liberación masiva de la dopamina no está claro si este proceso se produce por una interacción de la MDMA con el transportador de la membrana (*carrier*) presináptica (Nash y Brodtkin, 1991) o bien debido a una activación de los receptores postsinápticos 5-HT₂ que potenciaría la liberación extracelular de dopamina (Gudelsky y cols, 1994), aunque ambos mecanismos probablemente no sean excluyentes (Liechti y Vollenweider, 2000a; 2000b).

Por otro lado, la afinidad de la MDMA por distintos receptores pre y postsinápticos ha sido estudiada por algunos autores (McKenna y Peroutka, 1990; Battaglia y cols,

1988a), los cuales han evidenciado una afinidad de orden micromolar por los receptores 5-HT₂, M₁, α_2 y H₁.

Por lo tanto, la acción serotoninérgica de la MDMA se asemeja a la de la amfetamina sobre la dopamina y a la que poseen los ISRS, consistiendo en una inhibición de la recaptación de 5-HT y en un aumento de su liberación. Más adelante se concretará que evidencias existen de que esta serotonina sea la responsable de buena parte de los efectos subjetivos de la MDMA. Sin menospreciar en este sentido el papel que puede desempeñar la dopamina, sobre todo en lo que se refiere a la discutida neurotoxicidad de la MDMA. También conviene resaltar el papel que pudieran jugar algunos de los receptores mencionados (5-HT₂ y α_2) en relación con otros efectos como los cardiovasculares o los relacionados con trastornos de la percepción, que como veremos, se asocian al uso de la MDMA.

1.2.3.3. Farmacodinamia

1.2.3.3.1 Efectos en animales

Los efectos farmacológicos de la MDMA sobre animales han quedado superados relativamente por la disponibilidad en los últimos años de datos en humanos, quedando más relegado este tipo de estudios al análisis de la neurotoxicidad. En este campo, a pesar de sus claras limitaciones en la extrapolación de resultados a humanos, su utilidad está fuera de toda duda. Sobre todo, en lo que se refiere al estudio de las vías de neurotransmisión implicadas en los efectos de la MDMA.

En animales de experimentación, la administración de MDMA ha puesto de manifiesto la presencia de una respuesta bifásica caracterizada por los denominados efectos inmediatos y a largo plazo (Stone y cols, 1987b; McKenna y Peroutka, 1990). Los primeros son considerados reversibles totalmente, al cabo de las 24 horas postadministración. Los efectos a largo plazo, por el contrario, parecen ser irreversibles y origen de neurotoxicidad. Sobre las vías o sistemas de neurotransmisión, esta dualidad de efectos ha sido extensamente recogida por la literatura.

Respecto al sistema serotoninérgico, la administración única o repetida de MDMA produce en animales un efecto inmediato de aumento masivo de 5-HT que se sigue de una disminución rápida y pronunciada de los niveles de 5-HT y su metabolito 5-HIAA, que alcanzaría su efecto máximo entre las 3 y 6 horas postadministración (Colado y Green, 1994). Esta disminución en el contenido de 5-HT y 5-HIAA va precedida de una marcada reducción en la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa (TPH), aunque alcanza su máximo en el mismo tiempo de 3 a 6 horas. La recuperación de los indoles (5-HT y 5-HIAA) es paulatina, alcanzando valores similares a los detectados antes de la administración de MDMA a las 24 horas. Por el contrario, la recuperación de la actividad de la TPH es más lenta y gradual que la de la 5-HT, llegando incluso a mantenerse reducida 2 semanas después de la administración de MDMA. Sin embargo, después de las 24 horas se produce una nueva disminución en ambos indoles. Esta disminución no afecta a todas las estructuras cerebrales en la misma cuantía, produciendo una mayor reducción en corteza, cuerpo estriado e hipocampo, y siendo el hipotálamo y el tálamo las estructuras menos afectadas (Scanzello y cols, 1993). Estos efectos a largo plazo parecen ser debidos a una pérdida de terminales o axones serotoninérgicos (Colado y cols, 1999a; 1999b), lo que implicaría una persistencia de la disminución de la 5-HT y su metabolito, que ha sido descrita de hasta 52 semanas en la rata (Lew y cols, 1996), llegando incluso hasta los 7 años en los primates (Hatzidimitrou y cols, 1999).

Sobre el sistema dopaminérgico, los modelos animales han evidenciado que la MDMA produce un incremento en la liberación de dopamina de hasta el 143%, que se acompañaría de una disminución de los niveles de sus metabolitos, el ácido homovanílico (HVA) y el ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC). Todos ellos retornarían a los valores basales 24 horas después de la administración de la MDMA. Mientras que estos efectos resultan poco contundentes en ratas y primates, en ratones la MDMA se comportaría como una neurotoxina dopaminérgica selectiva (Stone y cols, 1987a; Colado y cols, 1999c).

En cuanto al sistema noradrenérgico, la MDMA se asocia a una disminución leve de la noradrenalina (NAD) y más significativa de su metabolito, el dihidroxifenilglicol (DHPG), que sin embargo en ambos casos regresan a los niveles basales 24 horas después sin que se observen alteraciones posteriores (Logan y cols, 1988).

Si a nivel neuroquímico, los datos previos componen el panorama de efectos inmediatos y a largo plazo de la administración de MDMA en animales, los signos derivados de estos cambios incluyen el aumento de actividad motora, de la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal, así como un efecto midriático (Steele y cols, 1994). La hiperactividad locomotora, junto con la presencia de salivación profusa, balanceo de cabeza (*head weaving*), piloerección, pisoteo recíproco repetido con las patas delanteras (*reciprocal forepaw treading*) y postura baja del cuerpo (*low body posture*) conforman un cuadro comportamental que se conoce como síndrome serotoninérgico (*Serotonin behavioral syndrome*), el cual fue descrito inicialmente por Grahame-Smith en ratas (1971). Su nombre se debe a que se presenta cuando aumenta la concentración de 5-HT en cerebro, y a diferencia de la anfetamina, cuyo síndrome de hiperactividad locomotora asociado se atribuye a una liberación masiva de dopamina, presenta en ratas un comportamiento investigador o de curioso disminuido (Gold y cols, 1989). Investigaciones posteriores han sugerido que el receptor 5-HT_{1A} estaría implicado en ese comportamiento explorador de las ratas (Scearce-Levie y cols, 1999).

En el caso de la hipertermia, el receptor que parece más implicado sería el 5-HT₂ (Nash y cols, 1988). Otro efecto farmacológico destacable de la MDMA en animales es su acción sobre la regulación de distintas hormonas, cuya actividad es también regulada por la serotonina. Así, se conoce que la MDMA es capaz de modificar la actividad del eje corticotropo, del sistema renina-angiotensina y de la prolactina (Informe d'un Group d'Experts, 1998). La acción sobre el eje corticotropo, también parece debida a la acción de la serotonina liberada por efecto de la MDMA sobre el receptor postsináptico 5-HT₂ a nivel hipotalámico, estimulando la liberación de ACTH (Nash y Meltzer, 1990). Los efectos resultantes de esta acción de la MDMA son, en el animal de experimentación, un aumento de las concentraciones plasmáticas de la ACTH y corticosterona, un aumento de la aldosterona, renina y angiotensina y un aumento de la prolactina (Nash y cols, 1988; Informe d'un Group d'Experts, 1998). En animales, los resultados de los estudios que evalúan las capacidades cognitivas han mostrado que la administración aguda o crónica de MDMA produce, en general, alteraciones poco importantes en distintas funciones como la memoria a corto plazo,

el aprendizaje, la motivación y la discriminación (LeSage y cols, 1993; Frederick y Paule, 1997).

Por tanto, los estudios preclínicos sugieren que los efectos psicológicos y fisiológicos de la MDMA son debidos a la liberación de serotonina y dopamina. La MDMA incrementaría la liberación de serotonina por medio de la interacción con el transportador presináptico 5-HT en un mecanismo que supondría la entrada de la sustancia en la célula y la salida de la 5-HT al espacio sináptico (Hekmatpanah y Peroutka, 1990; Rudnick y Wall, 1992). Sin embargo, hasta el momento se desconoce si este mecanismo es el responsable de los efectos psicológicos de la MDMA en humanos (Liechti y cols, 2000).

1.2.3.3.2 Efectos en humanos

Sistema nervioso central y periférico

Efectos neurobiológicos

La demostración en humanos de los efectos la MDMA sobre los neurotransmisores se basa en pruebas indirectas o por extrapolación de modelos *in vitro* y en animales. Los principales efectos de la administración aguda de MDMA sobre el SNC vendrían determinados por los cambios en los neurotransmisores monoaminérgicos. En estudios *in vitro* se ha demostrado la inducción de la liberación de serotonina desde los sinaptosomas, así como también de dopamina y noradrenalina. En estos mismos estudios se ha objetivado una mayor potencia de liberación de serotonina que del resto de mediadores, de manera que se necesitarían 10 veces menos cantidad de MDMA para liberar la misma cantidad de serotonina (Schmidt y cols, 1987). Sin embargo, a las pocas horas se produciría un rápido descenso de los niveles de serotonina y de su principal metabolito el 5-HIAA, llegando probablemente al agotamiento de la serotonina neuronal al facilitar el vaciado de las vesículas e impedir la síntesis de serotonina. Estos cambios, en caso de administración crónica, serían más prolongados y podrían dar lugar a trastornos de mayor entidad, como la neurodegeneración en forma de disminución de la densidad de los terminales axónicos, o a una disminución de la densidad del transportador de la serotonina.

Los efectos agudos derivados de los cambios en la neurotransmisión remedan a los producidos típicamente por la estimulación simpática: aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, midriasis, visión borrosa, aumento de la temperatura corporal, sudoración, boca seca y temblor muscular (Camí, 1995; Camí y cols, 2000).

Efectos neuromusculares

Los consumidores de MDMA destacan entre los efectos habituales tras su consumo la producción de tensión mandibular, trismo o contracción de los músculos maseteros, bruxismo o rechinar de dientes, y la midriasis previamente comentada. Estos efectos han sido contrastados después de su administración en condiciones experimentales con dosis controladas de MDMA (Mas y cols, 1999). El aumento de los reflejos tendinosos profundos y el tono muscular que tiene lugar tras la ingesta de MDMA pudiera estar relacionada con el aumento de los neurotransmisores referidos hasta el momento (serotonina, noradrenalina y dopamina) en el asta anterior de la médula espinal y en el núcleo motor central (Camí, 1995; Camí y cols, 2000).

Efectos neuroendocrinológicos

La actividad serotoninérgica es la responsable del control de buena parte de los sistemas hormonales. A través de este mecanismo de neurotransmisión la MDMA puede modificar la actividad del eje corticotropo, de la prolactina, del sistema renina/angiotensina o de la vasopresina. Por tanto, los estudios realizados en humanos permiten no sólo evaluar el efecto de la MDMA sobre los sistemas hormonales, también permiten de forma indirecta valorar la integridad del sistema serotoninérgico.

Los estudios de administración de diferentes dosis de MDMA (entre 0,5 a 1,7 mg/kg) en voluntarios sanos han objetivado que una dosis única produce un incremento dosis dependiente de las concentraciones sanguíneas de ACTH, cortisol y prolactina, sin cambios significativos en las concentraciones de hormona del crecimiento (Grob y cols, 1996; Mas y cols, 1999). Resultados similares se ha observado con la 3,4-metilenedioxietilamfetamina (MDEA), lo que apunta a un efecto de grupo (Gouzoulis y cols, 1993).

Menos claro es el papel de la MDMA sobre la liberación de vasopresina o ADH. Aunque se han descrito casos de síndrome de secreción inadecuada de ADH asociados al consumo excesivo o a la intoxicación por MDMA (Maxwell y cols, 1993; Matthai y cols, 1996; Ajaelo y cols, 1998), los resultados del único ensayo clínico disponible al respecto no aporta datos concluyentes (Henry y cols, 1998). Si bien la MDMA produjo un incremento de los niveles plasmáticos de ADH respecto a un grupo control, este no alcanzó significación estadística. Este defecto de significación es justificado por los autores aduciendo una rápida eliminación de la hormona, además de por el empleo de una dosis de MDMA en el ensayo relativamente pequeña (40 mg), y que suponía menos de la mitad de la dosis empleada con fines recreacionales.

Por otro lado, los estudios comparando sujetos consumidores o exconsumidores y sujetos control, sin antecedentes de consumo de MDMA, han evidenciado en los primeros una disminución de la liberación de cortisol y prolactina respecto a los controles, cuando ésta era estimulada mediante L-triptófano (Price y cols, 1989a; 1989b; McCann y cols, 1994), fenfluramina (Gerra y cols, 1998; Gerra y cols, 2000) o meta-clorofenilpiperazina (m-CPP) (McCann y cols, 1999a). Estos hallazgos sugieren un trastorno del sistema serotoninérgico en los sujetos con antecedentes de consumo crónico de MDMA, más en concreto se ha especulado sobre una disminución de la sensibilidad del receptor 5-HT_{2C} provocada por una hipersecreción prolongada de 5-HT (Gerra y cols, 2000; McCann y cols, 1999a; 1999b).

Efectos neuropsicológicos y subjetivos

La sensación de euforia y de estimulación son quizá los efectos subjetivos más notificados por los consumidores de éxtasis. Los resultados de publicaciones recientes sugieren la implicación fundamental de la dopamina en los efectos euforizantes de la MDMA, mientras que en cambio el neurotransmisor serotonina no tendría una implicación tan clara en estos efectos (Liechti y Vollenweider, 2000).

El aumento de la capacidad para relacionarse con los demás y para expresar los sentimientos, una mayor autoconfianza y la necesidad de contacto con los demás forman parte de otro conjunto de efectos que también han sido descritos por los consumidores de MDMA. Estos efectos han recibido el sobrenombre de efectos “empatógenos” o “entactógenos” por parte de algunos autores. Estos efectos fueron

la base para su utilización en psicoterapia en los años ochenta (Nichols, 1986; Camí, 1995).

Tradicionalmente, e incluso en la actualidad, la MDMA es considerada una sustancia alucinógena por parte de numerosas fuentes bibliográficas. Sin embargo, los ensayos clínicos en voluntarios sanos evaluando dosis similares a las utilizadas con fines recreacionales han demostrado la ausencia de tales alucinaciones (Vollenweider y cols, 1998; Camí y cols, 2000). Si parece existir en cambio una mayor agudeza perceptiva con cambios en la percepción visual y auditiva. Así los colores suelen ser percibidos como más brillantes, y los objetos como más definidos. Esta percepción visual aumentada tras el consumo de MDMA estaría mediada por una activación directa de los receptores 5-HT_{2A} que ya habían sido implicados previamente en los efectos visuales de los alucinógenos tipo indol como la psilocibina.

Otros efectos vinculados de forma anecdótica al consumo de MDMA hacían referencia al aumento de la sensualidad, del deseo y de la satisfacción sexual. Sin embargo la realización de diferentes estudios basados en cuestionarios a consumidores de MDMA han revelado que esta sustancia no parece comportarse como un verdadero afrodisíaco, ya que ni incrementa la excitación ni el deseo sexual en la mayoría de los usuarios (Buffum y Moser, 1986). Sí parece ser más claro, con respecto a los efectos de la MDMA sobre la esfera sexual, el incremento de la sensualidad o de los sentimiento de proximidad emocional con otras personas. Probablemente, esta idea popular de un mayor impulso sexual asociado a la MDMA provenga de un efecto más general de esta sustancia sobre la impulsividad. Los estudios que han explorado la impulsividad asociada en mayor o menor medida a la agresividad han llegado a resultados contradictorios. Algunos de estos trabajos han constatado un aumento de impulsividad en los usuarios de éxtasis frente a los controles, lo 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 (Morgan, 1998; Gerra y cols, 1998). Aunque también hay estudios que discrepan de estos resultados, en los cuales los usuarios de MDMA serían menos impulsivos y presentaban menos hostilidad (McCann y cols, 1994). Los resultados de ambos estudios no son comparables plenamente ya que se usaron escalas de valoración distintas. Por otra parte parece demostrado, por casos aislados, que algunos

usuarios de MDMA han presentado conductas irracionales e impulsivas como la conducción peligrosa tras consumo agudo de la droga. Al respecto, un reciente estudio basado en encuestas a casi 200 hombres de conducta homosexual o bisexual reveló una fuerte asociación entre el consumo de MDMA y la realización de prácticas sexuales de alto riesgo (Klitzman y cols, 2000). Asociación que sin embargo no fue detectada para con otro tipo de drogas como alcohol, marihuana, cocaína o “*crack*”, alucinógenos, nitritos inhalados, metanfetamina o ketamina.

La disminución del sueño es otro efecto central relacionado con el consumo de MDMA. En términos experimentales, varios estudios han mostrado que los usuarios de MDMA presentan alteraciones en la arquitectura del sueño. Sin embargo, no existe unanimidad sobre el perfil de estos cambios sobre el sueño. Mientras algún estudio refiere en los consumidores de MDMA una disminución del sueño total, fundamentalmente a expensas de la fase NREM (Allen y cols, 1993), otros autores hablan de una mayor eficiencia y duración del sueño, por aumentos de las fase 3 y 4 del sueño REM (McCann y cols, 2000). En cualquier caso, el primero de los supuestos parece el más coherente, de acuerdo con los resultados obtenidos por sustancias similares a la MDMA, como la MDEA (Gouzoulis y cols, 1992). Por otra parte, las discrepancias referidas podrían ser debidas a un perfil diferente de los sujetos evaluados, en cuanto a las dosis y patrón de consumo de la MDMA.

En los últimos años, el efecto de la MDMA sobre las funciones mnésicas o memoria ha sido objeto de numerosas publicaciones (ver 1.2.3.4.2. Neurotoxicidad. Potencial neurotóxico en humanos). Desde el estudio pionero de Downing (1986), en el que se administraron dos dosis diferentes de MDMA a voluntarios sanos que no evidenciaron trastorno alguno en la memoria reciente, hasta los estudios más recientes que se basan generalmente en la comparación de grupos de usuarios o exconsumidores de MDMA y un grupo control sin antecedentes de consumo de MDMA (McGuire, 2000). Este tipo de estudios parece sugerir la existencia de un deterioro de las funciones mnésicas. Sin embargo, uno de los grandes defectos de estos trabajos radica en la ausencia de una correcta selección de los sujetos del grupo MDMA, en los que se presentan consumos de otras sustancias que también pudieran estar afectando la memoria.

Efectos psicopatológicos y psiquiátricos

La asociación del consumo de MDMA y este tipo de efectos y trastornos se basa en la publicación de casos aislados, series de casos y estudios de casos y controles. La pérdida del papel neuromodulador de la serotonina en áreas específicas como el humor, el control del apetito o el sueño, podría ser el primer desencadenante de este tipo de efectos y trastornos. Esta sintomatología ha sido descrita tanto tras consumos esporádicos, muy probablemente en sujetos con cierta idiosincrasia, como tras el consumo crónico de MDMA. La gravedad de la misma es muy variable, abarcando desde fatiga, ansiedad, insomnio, dificultad de concentración, desorientación y bajo estado de ánimo de un día aproximadamente de duración, que serían bien tolerados, hasta claros signos de patología psiquiátrica. Entre los síntomas psiquiátricos descritos estarían la presencia de trastornos y crisis de angustia (ataques de pánico), trastorno perceptivo persistente (*flashbacks*), psicosis crónica, psicosis paranoides agudas recurrentes, trastornos cognitivos y depresión con comportamiento suicida (McGuire, 2000).

Sistema cardiovascular

Se han descrito aumentos de la presión arterial sistólica y diastólica, incrementos de la frecuencia cardíaca, palpitaciones, arritmias auriculares y ventriculares, asistolia, colapso cardiovascular y alargamiento transitorio del intervalo QT asociados al consumo de MDMA (Drake y cols, 1996; Mas y cols, 1999; Liechti y Vollenweider, 2000a; 2000b; Lester y cols, 2000). La repercusión fundamental de los hallazgos previos radica en el riesgo cardiovascular que potencialmente puede suponer el consumo de determinadas dosis de MDMA, ya que se incrementa la demanda miocárdica de oxígeno sin alterar la contractilidad. La MDMA, a diferencia de otros fármacos como la dobutamina, parece que carece de este efecto inotrópico o de aumento de la contractilidad miocárdica (Lester y cols, 2000).

En estos efectos cardiovasculares se ha sugerido la implicación de la serotonina y la noradrenalina, en cambio existen argumentos en contra de la contribución de la dopamina a los mismos (Liechti y Vollenweider, 2000a; 2000b).

Sistema hepatobiliar

Los efectos de la MDMA sobre el sistema hepatobiliar pueden considerarse *per se* efectos adversos o tóxicos. Estos efectos se caracterizan en la mayoría de casos

publicados por cuadros de hepatitis aguda, con o sin colestasis, que tienden a la recuperación (Andreu y cols, 1998), aunque en algunos casos la MDMA también puede ser causa de fallo hepático fulminante (Henry y cols, 1992). Entre los factores que podrían repercutir en esta casuística figuran algunos externos a la propia MDMA, como sería la presencia de sustancias añadidas o “de corte” o impurezas en los comprimidos administrados. También la idiosincrasia del sujeto consumidor podría estar desempeñando un papel fundamental en la prevalencia de alteraciones hepáticas. Dentro de este apartado, el *status* metabolizador, básicamente a través del citocromo CYP2D6, podría ser una condición de este mayor riesgo.

Sistema inmunológico

La administración de MDMA en voluntarios sanos, a las dosis utilizadas habitualmente con fines recreacionales, se ha relacionado con cambios significativos en algunos parámetros inmunológicos. En cuanto a la celularidad, estos cambios tienen lugar muy rápidamente, y consisten principalmente en un descenso significativo de la subpoblación de linfocitos CD4 por un lado, y un incremento de las células naturales asesinas o NK por otro (Pacifici y cols, 1999; Pacifici y cols, 2001). Existe una clara relación de los cambios descritos con el incremento de las concentraciones de cortisol, observado también tras la administración de MDMA a voluntarios sanos (Mas y cols, 1999; Pacifici y cols, 2001). El perfil de las citocinas también se ve alterado tras la administración de MDMA. En este sentido, cabe mencionar el descenso significativo en la producción de la interleucina IL-2, dependiente de los linfocitos T_{helper} (o CD4) tipo 1, así como del interferón IFN γ . Por el contrario, la MDMA se asocia a un incremento significativo en la producción de las IL-4 y IL-10, dependientes a su vez de los linfocitos T_{helper} tipo 2 (Pacifici y cols, 2001). Este conjunto de resultados en humanos difiere en parte de los obtenidos en modelos animales como la rata, donde la MDMA se ha relacionado con un incremento en la producción de IL-2, pero no del IFN γ (Connor y cols, 2000). En cualquier caso, la repercusión real sobre la salud de estas alteraciones inmunológicas asociadas al consumo de MDMA aún está por dilucidar.

1.2.3.4. Toxicidad

El primer estudio publicado sobre la toxicidad de la MDMA consistió en un modelo experimental en animales llevado a cabo en la Universidad de Michigan (EEUU) durante los años 1953-54. Se trató de una investigación auspiciada por el ejército norteamericano, que fue desclasificada en 1969 y publicada en 1973 (Hardman y cols, 1973). En este trabajo se investigaron ocho feniletilaminas administradas de forma parenteral a cinco especies animales (cobaya, ratón, rata, mono y perro). Una de estas sustancias era la MDMA, aunque también se incluían la MDA y la mescalina. Las dosis letales 50 (DL50) objetivadas en este estudio situaron a la MDMA precisamente entre las dos sustancias anteriores, siendo más tóxica la MDA con respecto a la MDMA y la mescalina.

Tabla 5: DL50 (mg/kg) para la MDMA en diferentes especies animales (Hardman y cols, 1973; Mahmood, 2001).

Especie animal	Superficie corporal (m ²)	Vía de administración	Dosis Letal 50 (en mg/kg)
Cobaya	0,008	intraperitoneal	98
Ratón	0,010	intraperitoneal	97
Rata	0,023	intraperitoneal	49
Mono	0,320	intravenosa	22
Perro	0,510	intravenosa	14

Una representación gráfica de los datos anteriores, DL50 y superficie corporal ambos en escala logarítmica, proporcionaría una línea de regresión como la que sigue con su correspondiente intervalo de confianza. Esta extrapolación o cálculo alométrico permite especular para el hombre, con una superficie corporal de 1,85 m², una DL50 de 9 mg/kg de MDMA en administración intravenosa, aproximadamente una dosis de más de 600 mg en un sujeto de 70 kg de peso.

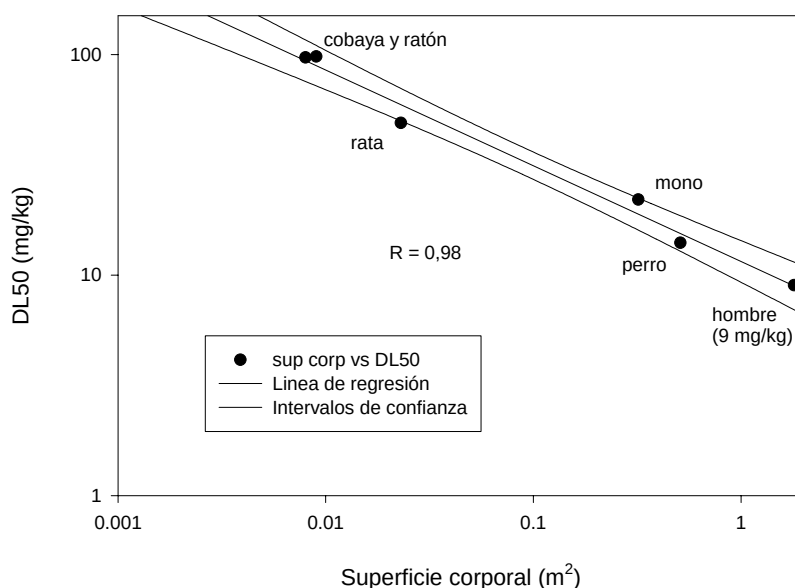


Figura 2: Representación gráfica de las DL50 (mg/kg) en diferentes especies animales según su superficie corporal (m²) –ambos en escala logarítmica-, y extrapolación al hombre.

En animales de experimentación, y probablemente también ocurra en humanos, se ha descrito el fenómeno de agregación como un importante condicionante en el resultado final de la toxicidad por MDMA. Este fenómeno consiste en el aumento de las manifestaciones tóxicas de determinados fármacos cuando se administran en condiciones de hacinamiento y a elevadas temperaturas (Green y cols, 1995; Lapostolle y cols, 1997). La mortalidad asociada a las condiciones de agregación ha sido atribuida al aumento de la temperatura, la deshidratación y a las alteraciones vasculares. Para la MDMA, esta mortalidad en forma de DL50 vendría dada por una dosis 5 veces menor en condiciones de agregación respecto a las de aislamiento (20 vs 98 mg/kg) (Davis y cols, 1987).

Los efectos adversos o tóxicos de la MDMA en humanos se derivan en su mayor parte de los efectos farmacológicos comentados anteriormente (*1.2.3.3.2.Efectos en humanos*). Los apartados siguientes que comentan otros aspectos relacionados, como las intoxicaciones agudas (*1.2.3.4.1.1.Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas*) o la neurotoxicidad por MDMA (*1.2.3.4.2. Neurotoxicidad*), completan el capítulo de efectos adversos asociados al consumo de MDMA.

1.2.3.4.1 Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas

No puede descartarse que en los casos de intoxicación por “pastillas de éxtasis” descritos en la bibliografía, también estén involucradas otras sustancias, además de la MDMA. Al tratarse éste de un consumo ilegal basado en canales de producción y distribución también ilegales, parece lógico pensar que no existan garantías de que el contenido final de las “pastillas de éxtasis” corresponda realmente a MDMA. Por tanto, la relación de manifestaciones adversas o tóxicas que siguen conviene situarlas dentro del consumo de pastillas consumidas presumiblemente como éxtasis. Al respecto, también cabe mencionarse que el patrón de intoxicación más común no se circunscribe al de la sobredosis. De hecho, en la mayoría de casos de intoxicación tan sólo existe el precedente de consumo de algunas pastillas (Henry, 1992; Henry y cols, 1992).

Manifestaciones clínicas y anatomopatológicas

En los casos de sobredosis por éxtasis, los efectos adversos graves más comunes consisten en alteraciones cardiovasculares como hipertensión arterial, o hipotensión en caso de haber entrado en shock, taquicardia, arritmias cardíacas, asistolias, colapso cardiovascular, coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia cerebral, hipertermia (golpe de calor), rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, hepatitis, hiponatremia por síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), convulsiones y coma. Algunos de estos signos pueden estar presentes tras la ingesta de dosis consideradas habituales (Henry, 1992; Henry y cols, 1992). Por otra parte, las alteraciones analíticas incluirían la presencia de leucocitosis, hiperglucemia, alteraciones iónicas, aumento de creatinfosfocinasa (CPK) y aumento de nitrógeno ureico en sangre (Dowling y cols, 1987; Screatón y cols, 1992; Maxwell y cols, 1993; Coore, 1996). En la mayoría de casos descritos, la ingesta se produce en ambientes muy calurosos y con importantes aglomeraciones de gente, como clubes y discotecas. Este hecho ha sido relacionado con el fenómeno de toxicidad por agregación, comentado anteriormente.

La presencia del denominado síndrome serotoninérgico también ha sido relacionado con la morbimortalidad por consumo de MDMA (Peroutka, 1990). Este síndrome consiste en una hiperestimulación de los receptores serotoninérgicos centrales, que daría lugar a un cuadro de hipertermia, cambios en el estado mental o en el

comportamiento (confusión, agitación, hipomanía y coma), alteración en el tono muscular o la actividad neuromuscular (incoordinación, escalofríos, temblor, hiperreflexia, mioclonos, rigidez), inestabilidad del sistema nervioso autónomo-SNA (diaforesis, taquicardia, hipertensión o hipotensión) y diarrea (Green y cols, 1995; Mueller y Korey, 1998). La misma hipertermia podría estar relacionada con la presencia de otras complicaciones que se han descrito asociadas con este síndrome, y que incluyen la CID, las arritmias cardíacas, la rabdomiólisis y la insuficiencia renal aguda, el coma e incluso la muerte.

El síndrome serotoninérgico (SS) constituye una entidad diferente del denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM), que presenta hallazgos similares (cambios en el estado mental, hipertermia, rigidez, elevación de la CPK, e inestabilidad del SNA), pero en el que existe el antecedente del consumo de un fármaco antagonista de los receptores dopaminérgicos, como por ejemplo el haloperidol. Entre las principales características que diferencian ambos síndromes cabe destacar la presencia más temprana de signos clínicos en el caso del SS (horas) con respecto al SNM, cuya clínica tiene lugar de 3 a 9 días post-ingesta del fármaco inductor del cuadro. Otras particularidades del SS serían la presencia de signos extrapiramidales, hiperreflexia y movimientos mioclónicos (Demirkiran y cols, 1996).

El mecanismo por el que se produce el SS parece residir en una hiperestimulación de los receptores 5-HT_{1A} (Ames y Wirshing, 1993). La combinación de MDMA con inhibidores de la MAO (IMAO), fármacos que aumentan la síntesis de serotonina (L-triptófano), o fármacos que inhiben la recaptación de serotonina (fluoxetina, clomipramina, petidina, dextrometorfano, pentazocina, fenfluramina) parecen aumentar la incidencia de este síndrome.

El edema cerebral, la hemorragia subaracnoidea y el infarto cerebral constituyen algunas de las secuelas neurológicas descritas tras el consumo de MDMA (Gledhill y cols, 1993; Manchanda y cols, 1993; Hanyu y cols, 1995). La realización de una tomografía cerebral permite el diagnóstico precoz de los trastornos anteriores en los casos de sospecha o antecedente de consumo de éxtasis y presencia de clínica neurológica compatible.

La importante casuística de hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de ADH, relacionada con el consumo de MDMA, ha sido reiteradamente puesta de

manifiesto (Maxwell y cols, 1993; Kessel, 1994; Holden y Jackson, 1996; Box y cols, 1997; Ajaelo y cols, 1998; Holmes y cols, 1999). En la mayoría de casos, el perfil de los sujetos responde a jóvenes del sexo femenino que habían ingerido importantes cantidades de líquido, fundamentalmente agua, junto con el éxtasis.

En cuanto a los hallazgos anatomopatológicos, allí donde ha sido posible realizar este estudio *postmortem*, se ha revelado una gran similitud con los cambios producidos en el golpe de calor (*heatstroke*): necrosis hepática centrolobulillar y masiva, necrosis miocárdica con respuesta inflamatoria, infarto pulmonar y hemorragia intraalveolar, CID y edema cerebrales (Squier y cols, 1995; Milroy y cols, 1996; Ellis y cols, 1996; Matthai y cols, 1996). Estos hallazgos redundan aún más en la posible implicación de la hipertermia, la CID y el *shock* cardiocirculatorio en la causa de muerte por consumo de MDMA.

Tratamiento de las intoxicaciones por éxtasis

El diagnóstico precoz o de sospecha constituye *per se* una primera aproximación terapéutica. En ausencia de otra información, la presencia en individuos jóvenes de taquicardia, hipertensión, midriasis, hipertermia, trismus y agitación motora, constituye un claro signo de alerta cuya confirmación y tratamiento precoz puede llegar a evitar la evolución al fallo multiorgánico.

En cuanto al diagnóstico precoz, en la actualidad se dispone de *kits* para la detección rápida en orina de derivados anfetamínicos basados en técnicas de inmunoensayo (p.ej. TDx, EMIT).

Respecto al tratamiento, no existe un antídoto específico para la intoxicación aguda por MDMA. Lo más importante es iniciar medidas generales de apoyo dependiendo del cuadro clínico. En general, la actitud a adoptar frente a una intoxicación por MDMA debe ser conservadora. En muchos casos la clínica mejora de forma espontánea y es suficiente con la monitorización del paciente, su aislamiento en lugares tranquilos con temperatura adecuada y ocasionalmente con la administración de sedantes. Las recomendaciones de tratamiento en la intoxicación aguda por MDMA o análogos incluyen medidas de soporte general con ventilación asistida, disminución de la temperatura, uso de anticonvulsivantes y fluidoterapia (Hegadoren y cols, 1999). Si el consumo por vía oral fue reciente (menos de 2 horas) se

emplearan medidas para evitar su absorción como el lavado gástrico. No se recomienda provocar la emesis ya que podría provocar inestabilidad cardiovascular y trastornos hidroelectrolíticos.

El objetivo inmediato es reducir la hiperactividad simpática y controlar la sintomatología psiquiátrica, especialmente la agitación, ansiedad y psicosis. Los fármacos de elección son las benzodiacepinas (p.ej. 10-20 mg de diazepam oral o intravenoso, o 7,5-10 mg de midazolam intramuscular). En ocasiones bastan para controlar al paciente y normalizar los signos vitales. Si no se reduce la sintomatología psiquiátrica pueden emplearse con precaución antipsicóticos como el haloperidol, teniendo en cuenta que reducen el umbral convulsivo, alteran la regulación de la temperatura, provocan hipotensión y distonías. Si no se controlan los signos cardiovasculares pueden emplearse para las arritmias los betabloqueantes, aunque éstos pueden producir vasoconstricción coronaria, y fentolamina, nitroprusiato sódico, nifedipina o captoprilo para la hipertensión. Si el paciente presenta hipotensión, se adoptarán las medidas habituales como los expansores del plasma o la dopamina si no responde a lo anterior.

Aunque las medidas de rehidratación son necesarias en la intoxicación por MDMA, es preciso tener siempre en consideración la presencia y el grado de hiponatremia (Wilkins, 1996). En el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, la restricción estricta de líquidos junto con la infusión intravenosa de solución fisiológica (ClNa 0,9 %) suele ser eficaz para revertir la hiponatremia que presentan estos pacientes (Maxwell y cols, 1993; Wilkins, 1996; Nuvials y cols, 1997).

La rabdomiólisis precisa tratamiento específico con reposición de líquidos y electrolitos, soporte cardiovascular e incluso alcalinización de la orina y hemodiálisis. También puede intentarse forzar la diuresis con manitol o furosemida para evitar el fallo renal agudo secundario a la depuración de mioglobina (Schwartz y Miller, 1997). No debe utilizarse la diuresis ácida forzada en estos casos, ya que esta técnica puede aumentar la precipitación de mioglobina por la rabdomiólisis y desencadenar por ello un fallo renal (Screaton y cols, 1992).

Si la ingesta de MDMA se acompaña de un síndrome serotoninérgico, su tratamiento consistirá igualmente en la retirada del agente precipitante y la instauración de medidas de soporte general. El tratamiento de la hipertermia maligna requiere un enfriamiento rápido del paciente y el control de su agitación psicomotora. Algunos autores recomiendan el uso de dantroleno por vía intravenosa, a una dosis de 1-2 mg/kg cada 5-10 min hasta una dosis total de 10 mg/kg, para disminuir la temperatura (Henry y cols, 1992; Mueller y cols, 1998). El empleo de este fármaco, que actúa como fármaco antiespástico, ha sido cuestionado en la práctica clínica ya que no ha podido demostrar que mejore el pronóstico de estos pacientes (Watson y cols, 1993). Otras alternativas terapéuticas empleadas en la intoxicación por análogos de la MDMA como terapia de soporte han sido naloxona, clorpromazina, haloperidol y clometiazol.

1.2.3.4.2 Neurotoxicidad

El concepto de neurotoxicidad incluye tanto las alteraciones neuroquímicas como las estructurales. Molliver y cols han propuesto cuatro fases en la neurotoxicidad de los análogos anfetamínicos: MDA, MDMA, p-cloroanfetamina o PCA, y fenfluramina (Molliver y cols, 1990; Hegadoren y cols, 1999). Una primera fase implicaría la liberación y depleción de neurotransmisores 5-HT y DA, siendo ésta inmediata y reversible. La segunda fase tendría lugar entre 36-48 horas después de la administración de la MDMA, y supondría la degeneración irreversible de los axones. La tercera fase sería de denervación regional, persistiendo este efecto durante semanas o meses. La última fase o cuarta se prolongaría durante más de un año, y consistiría en un proceso lento de regeneración y reinervación progresiva.

A la MDMA se le suponen efectos neurotóxicos en el ser humano, sin embargo esta suposición no está exenta de controversias y contradicciones ya que hasta la fecha su “demostración” siempre se ha basado en métodos indirectos. El empleo de modelos animales ha venido a suplir tal deficiencia de datos directos en humanos. Aún así, el mecanismo exacto de la neurotoxicidad inducida por la MDMA continúa sin conocerse. Entre los mecanismos sugeridos destacan la hipertermia asociada a la MDMA (Schmidt y cols, 1990), los cambios en la capacidad de oxidación-reducción (Cadet y cols, 1995) y la generación de radicales libres (Colado y cols, 1997), la dopamina que se oxidaría al entrar en el terminal serotoninérgico (White y cols, 1996) y

la formación de metabolitos tóxicos, como por ejemplo la 2,4,5-trihidroximetanfetamina o THMA (Johnson y cols, 1992). En la actualidad parece asumirse mayoritariamente que la posible neurotoxicidad del MDMA es debida a un metabolito de la misma o a un mecanismo indirecto. Esta hipótesis se sustenta por la ausencia de toxicidad de la MDMA en administración directa intracerebral, comparada con las rutas oral e intraperitoneal que sí la presentan (Chu y cols, 1996; Hegadoren y cols, 1999).

Potencial neurotóxico en animales

Numerosos estudios en animales de experimentación han constatado que la administración de MDMA tiene la capacidad de producir cambios en las neuronas serotoninérgicas de algunas áreas cerebrales e incluso lesiones en los terminales serotoninérgicos. El perfil de neurotoxicidad de la MDMA en animales varía según la especie. De tal manera que por orden de mayor a menor susceptibilidad estarían los primates, las ratas y los ratones (Fischer y cols, 1995; Sprague y cols, 1998).

Para las anfetaminas de síntesis se han definido cuatro criterios de neurotoxicidad (Criterios de Kleven y Seiden) en referencia a la actividad serotoninérgica (Hegadoren y cols, 1999):

1. Depleción duradera de 5-HT o DA, o del metabolito de la 5-HT (5-HIAA) en LCR.
2. Disminución de los transportadores de membrana (lugares de recaptación) de la 5-HT o DA.
3. Disminución de la actividad de las enzimas de síntesis de la 5-HT o DA (p.ej. triptófano hidroxilasa).
4. Alteraciones en la morfología neuronal.

La mayoría de trabajos en animales han utilizado únicamente uno de los criterios anteriormente descritos, siendo menos frecuentes los que estudian dos o más de dos criterios mediante determinación directa en tejido cerebral. En general, se tiende a considerar sinónimo de alteración neuronal en el ámbito morfológico la observación de uno solo de los criterios anteriores.

Schmidt y cols fueron de los primeros investigadores en publicar datos de neurotoxicidad animal (Schmidt, 1987; Schmidt y cols, 1987). En los años siguientes

se han ido sumando una gran variedad de estudios que han confirmado en mayor o menor medida los cuatro criterios relacionados anteriormente, por medio del uso de diferentes especies animales, vías y pautas de administración y dosis de MDMA (para una revisión general, ver Hegadoren y cols, 1999). El objetivo final de todos estos trabajos vendría a ser el mismo, responder a la pregunta: *¿Pueden considerarse neurotóxicas las dosis de MDMA empleadas con fines recreacionales?*.

Ya se ha comentado que los efectos neurotóxicos de la MDMA en primates son más pronunciados que los que ocurren en las ratas. En monos una dosis total de 20-80 mg/kg administrada durante un período de 4 días produciría efectos neurotóxicos duraderos (Ricaurte y cols, 1988a; 1988b; Fischer y cols, 1995). En la rata la dosis total que ha mostrado estos efectos es de 80 mg/kg, administrados en el mismo período de tiempo (Hegadoren y cols, 1999). La extrapolación de estos resultados al ser humano es una tarea difícil y no exenta de controversias. De entrada, hay que recordar que el metabolismo global en los roedores es mayor que en los humanos y que por tanto dosis menores en humanos producirían similares efectos neuroquímicos. Tomando como referencia los datos anteriores, la dosis neurotóxica equivalente en humanos se encontraría entre 1,4 a 5,6 g por vía oral, administrados en un período de 4 días (Hegadoren y cols, 1999). Esta dosis en gramos correspondería a una cantidad de entre 14 a 56 “pastillas de éxtasis”.

Sin embargo, otros autores no están de acuerdo con estas cifras y sugieren dosis neurotóxicas de MDMA aún menores. Así, Ricaurte y cols (1988a; 1988b) apoyándose en un único trabajo en monos afirman que una dosis única oral de 5 mg/kg fue suficiente para producir efectos neurotóxicos duraderos. A pesar de que los resultados de este estudio no han podido confirmarse mediante estudios posteriores, estos autores defienden actualmente, no sin cierto extremismo, que la dosis neurotóxica en humanos sería de entre 1,4 a 1,7 mg/kg en administración oral única (McCann y Ricaurte, 2001). Además, tal afirmación es defendida en base a cálculos alométricos completamente superados por los conocimientos actuales sobre técnicas de extrapolación entre animales y humanos, que en última instancia han confirmado que por el momento la alometría sólo permite realizar estimaciones, no sin un cierto margen de error en las predicciones que pueden llegar hasta el 50% de precisión (Mahmood, 2001).

Potencial neurotóxico en humanos

La posible neurotoxicidad de la MDMA en humanos ha sido valorada por métodos indirectos, al no disponerse de muestras de tejido cerebral para determinar de forma exacta los cuatro criterios de neurotoxicidad descritos por Kleven y Seiden (Hegadoren y cols, 1999). Estos métodos indirectos incluirían el empleo de datos clínicos, neuroquímicos y de imagen. Estas tres aproximaciones permiten evaluar tanto los aspectos psicosomáticos y psiquiátricos, como los neurobiológicos relacionados con la posible neurotoxicidad en humanos de la MDMA.

En el primero de los casos, se trataría de evaluar en consumidores y exconsumidores de éxtasis las alteraciones sobre las funciones cognitivas, la aparición de psicopatología o la evaluación de funciones comportamentales que se cree que están influenciadas por los sistemas serotoninérgicos cerebrales (p.ej. el sueño, el control de los impulsos o el dolor) (McCann y cols, 1996).

En cuanto a los datos neuroquímicos, la medición del neurotransmisor serotonina y su metabolito principal (5-HIAA) en determinados fluidos biológicos como el LCR aportan señales indirectas de neurotoxicidad.

Por último, la unión de un marcador al transportador de serotonina ha permitido más recientemente la visualización de posibles alteraciones estructurales del sistema nervioso relacionadas con el consumo de MDMA.

Datos clínicos

La asociación del consumo de MDMA y este tipo de efectos y trastornos sobre las funciones cognitivas, fundamentalmente la memoria, se basa principalmente en la publicación de casos y estudios de casos y controles (Tabla 6). El estudio pionero de Downing (1986) no evidenció trastorno alguno en la memoria reciente después de la administración de dos dosis diferentes de MDMA a voluntarios sanos. En la actualidad, los estudios se basan generalmente en la comparación de grupos de usuarios o exconsumidores de MDMA y un grupo control sin antecedentes de consumo de MDMA. Uno de los grandes defectos de estos trabajos radica en la ausencia de una correcta selección de los sujetos del grupo MDMA, en los que se presentan consumos de otras sustancias que también pudieran estar afectando la memoria o incluso la ausencia de datos sobre el consumo previo de drogas en el

grupo control (Krystal y cols, 1992; Parrott y Lasky, 1998; Morgan, 1999). Estos estudios también presentan otros problemas metodológicos, como la ausencia de estandarización en el test empleado para valorar la memoria. Alguno incluso llegaba a presentar diferencias entre el grupo de consumidores de éxtasis y el grupo control respecto a variables de gran trascendencia para los resultados finales como sería el nivel educativo (McCann y cols, 1999b).

En la tabla siguiente se resumen las características de la gran mayoría de estudios en los que se ha evaluado la función mnésica. Los resultados sugieren un posible deterioro de la memoria verbal inmediata en los consumidores y exconsumidores de MDMA respecto al grupo control (Bolla y cols, 1998; Parrot y cols, 1998; McCann y cols, 1999b; Gouzoulis y cols, 2000; Reneman y cols, 2000a).

Tabla 6: Estudios que han evaluado la memoria en consumidores de éxtasis (MDMA).

Estudio	Características del consumo en usuarios	Existencia/tipología del grupo control (No MDMA)	Test empleados	Resultados
Krystal y Price, 1992	-N=9 -consumo: 2-7 años -veces/mes: 0,3-5 -último: 3-26 sem -consumo de otras drogas (LSD, cocaína, ketamina, DMT, psilocibina..)	No hubo grupo control	-Wechsler Memory Scale (WMS)	Comparado con los valores poblaciones normales hubo un deterioro en el WMS para algunos voluntarios ¹
Bolla y cols, 1998	-N=24 -consumo: 1-17 años -veces/mes: 0-20 -veces/vida: 25-300 -último: 2-36 sem -consumo de otras drogas: anfetaminas, cocaína, PCP, LSD, opiáceos, benzos, inhalantes/solventes	-N=24 -el consumo de otras drogas fue menor que en el grupo de MDMA: LSD (6/19), PCP (1/4), opiáceos (3/13), cocaína (4/20), etc	-Wechsler Memory Scale (WMS-R) -Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) -Rey-Osterrieth Complex Figure (RCF)	Grupo MDMA: deterioro de la memoria (verbal inmediata y visual retardada) solo para una variable secundaria estimada (mg MDMA/mes).
Parrott y cols, 1998	Dos subgrupos de usuarios: 1.corrientes: N=10, veces/vida ≥ 10 2.noveles: N=10, veces/vida 1-9 (No hay referencia al consumo de otras drogas)	N=10 (No hay referencia al consumo de otras drogas)	-Cognitive Drug Research (CDR): tiene un subtest que valora la memoria a corto y largo plazo	Deterioro significativo en la memoria reciente y retardada en los dos subgrupos de MDMA respecto al grupo control
Parrott y Lasky, 1998	Dos subgrupos de usuarios: 1.corrientes: N=15, veces/vida ≥ 10 , en la sesión: 1,8 comp 2.noveles: N=15, veces/vida 1-9, en la sesión: 1,45 comp (No hay referencia al consumo previo de otras drogas. Del consumo durante la sesión sí, que fue diverso: alcohol, cocaína, marihuana, anfetaminas)	N=15 Estos sujetos no consumieron éxtasis durante la sesión (No hay referencia al consumo previo de otras drogas. Del consumo durante la sesión sí, que fue diverso: alcohol, cocaína, marihuana, anfetaminas)	Evaluaciones antes, durante, 2 y 7 días después de una sesión real: Test de memoria propio del autor, sensible a escopolamina	Los dos sugrupos de MDMA ya mostraban deterioro de la memoria antes y durante la sesión, en los días posteriores sólo el de usuarios corrientes. <i>Advertencia:</i> el consumo de otras drogas durante la sesión fue diferente en los tres grupos. Más controles tomaron alcohol, mientras que más usuarios corrientes tomaron cocaína
Morgan, 1999	-N=25 -comp/vida: 20-160 -último: <1->24 sem -consumo de otras drogas: LSD, alcohol, cannabis, anfetaminas, psilocibe, inhalantes, cocaína (Ocasional consumo de ketamina, benzodicepinas y barbitúricos)	-Dos subgrupos de usuarios: 1.N=22, policonsumidores salvo de MDMA (similar al grupo MDMA salvo para la duración del uso de LSD, que fue menor) 2.N=19, sin historial de consumo de drogas, salvo alcohol y tabaco	-Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT): incluye dos test "Tower of London" (TOL) de la batería de test CANTAB.	Deterioro significativo en el grupo MDMA respecto a los otros dos para la memoria reciente y retardada

¹: A los voluntarios se les administraron 7 g de triptófano por vía iv 3 h antes de realizar las pruebas

Tabla 6: Estudios que han evaluado la memoria ... (continuación)

Estudio	Características del consumo en usuarios	Existencia/tipología del grupo control (No MDMA)	Test empleados	Resultados
McCann y cols, 1999b	-N=22 -consumo: 1-14 años -veces/mes: 0,8-15 -veces/vida: 30-725 -último: 3-147 sem -consumo de otras drogas: LSD, alcohol, <i>cannabis</i> , nfetaminas, psilocibe, inhalantes, cocaína	-N=23 (Mayor nivel educativo que el grupo MDMA y menos historial de consumo de otras drogas: cocaína, inhalantes, opiáceos, LSD etc)	-Walter Army Institute of Research Performance Assessment Battery (WRAIR PAB test): incluye una prueba de memoria reciente o retardada	Se analizaron tres días consecutivos. Desde el primer día (basal) el grupo MDMA presentaba una peor puntuación en la memoria reciente (del 35%) que el 3er día paso a ser del 10%
Gouzoulis y cols, 2000	-N=28 -consumo: 0,5-5 años -veces/mes: 0,75-8 -comp/vida: 20-500 -último: 1-52 sem -uso de <i>cannabis</i> (no en 5 sujetos): similar al grupo control de usuarios de <i>cannabis</i> -No consumo de otras drogas salvo alcohol	-Dos subgrupos de usuarios: 1.N=28, usuarios de <i>cannabis</i> (consumo similar al grupo MDMA), sin historial de consumo de otras drogas salvo alcohol 2.N=28, no usuarios o sin historial de consumo de otras drogas, incluido <i>cannabis</i> , salvo alcohol	-Corsi Block Tapping test: memoria visuo-espacial -Digit Span (subtest del WAIS): memoria verbal instantánea y de trabajo -Verbal Learning and Memory Test (VLMT): versión alemana del Auditory Verbal Learning -Visuo-Spatial Memory (VIG): versión visuoespacial en ordenador equivalente al VLMT	Relación significativa entre en nº comp/vida de MDMA y el deterioro en la memoria verbal de trabajo y la memoria inmediata (VLMT-VIG) Relación significativa del deterioro de la memoria de trabajo y la edad de inicio al consumo de <i>cannabis</i> . Se hicieron controles en orina para anfetaminas, metanfetaminas, cocaína y metabolitos, opiáceos, marihuana, barbitúricos y benzodiacepinas
Reneman y cols, 2000a; 2000b	-N=5 -comp/vida: 50-500 -último: 8-44 sem -consumo de otras drogas:cocaína, <i>cannabis</i> , alcohol	-N=9 -otras: <i>cannabis</i> , alcohol. Ninguno había consumido cocaína (dato extraído de Reneman y cols, 2000 ^b)	-Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) El día después de estas pruebas se realizó SPECT con un trazador específico del Rc 5-HT _{2A} (ver Reneman y cols, 2000 ^b)	Deterioro significativo de la memoria verbal respecto al grupo control. Correlación en el grupo MDMA entre ese deterioro y la densidad cortical occipital de Rc 5-HT _{2A} : a mayor densidad mayor deterioro cognitivo
Wareing y cols, 2000	Dos subgrupos de usuarios: 1.uso actual: N=10, última vez: 8,2 (5,75) días; tiempo consumo: 3,9 (1,20) a.; días consumo/año: 101,2 (40); otras drogas* 2.ex-usuarios: N=10, última vez: 323,2 (130) días; tiempo consumo: 4,1 (1,37) a.; días consumo/año: 96,6 (72,83)	N=10, no usuarios de MDMA (tampoco de cocaína, marihuana, LSD o anfetaminas) <i>*El grupo de ex-MDMA tenía historial de consumo de cocaína mientras que el de usuarios actuales no. Además el consumo de LSD fue mayor en el primero</i>	-Word Span -Brook's Spatial Matrix Task -Visual Memory Task -Random-letter generation task	Las tres primeras pruebas (Word Span, BSMT y VMT) no mostraron diferencias significativas entre los grupos y los autores no enseñan resultados. La cuarta prueba si reveló un relativo deterioro para los grupos MDMA.

Datos neuroquímicos

Algunos estudios han valorado el potencial neurotóxico de la MDMA en humanos, analizando la concentración de ácido hidroxindolacético (5-HIAA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar en consumidores de éxtasis (Boot y cols, 2000). Los resultados de tales estudios son en cierta manera contradictorios: Mientras que los estudios iniciales no revelaron cambio significativo alguno (Peroutka y cols, 1987), estudios posteriores hablan de la presencia de unos bajos niveles de 5-HIAA en LCR en los sujetos con antecedentes de consumo de éxtasis, comparado con aquellos sin historial de consumo (Ricaurte y cols, 1990; McCann y cols, 1994; McCann y cols, 1999b; Bolla y cols, 1998). Estas discrepancias pudieran ser debidas al diferente grado de exposición entre los sujetos estudiados (Tabla 7).

Tabla 7: Estudios valorando el potencial neurotóxico de la MDMA mediante los niveles de 5-HIAA en LCR. Características de los sujetos respecto al consumo de éxtasis.

Estudio	Número de usuarios de MDMA	Número total de consumos	Número de veces al mes	Duración del consumo total, en años	Último consumo previo al test, en semanas
Peroutka y cols, 1987	5	18	-	<1,6	>6
Ricaurte y cols, 1990	33	52	0,78	3,5	16,7
McCann y cols, 1994	30	94	4,2	5	17,9
Bolla y cols, 1998	24	60	2	4,8	4
McCann y cols, 1999b	22	215	5,7	4,5	13,9

Datos neuroendocrinológicos

Otra aproximación metodológica al estudio del funcionalismo serotoninérgico relacionado con el consumo de MDMA lo constituye la valoración de la respuesta a la producción de prolactina y cortisol tras la administración de agonistas serotoninérgicos como *L*-triptófano (Price y cols, 1989a; 1989b; McCann y cols, 1994), *m*-clorofenilpiperacina (McCann y cols, 1999a), *d*-fenfluramina (Gerra y cols, 1998; Gerra y cols, 2000; Verkes y cols, 2001) en consumidores de MDMA (Boot y cols, 2000). En condiciones normales o en los grupos controles, estos agonistas incrementan los niveles plasmáticos de ambas hormonas. Sin embargo, se ha evidenciado la ausencia de este efecto en los consumidores de éxtasis después de tres semanas de abstinencia. El grado de significación estadística de tales cambios

varía según el estudio, como también lo hace el perfil de los consumidores en los mismos. En cualquier caso, se sugiere que mientras los efectos sobre el cortisol revierten al cabo del año de abstinencia de éxtasis, los efectos sobre la prolactina tienden a persistir.

En los dos métodos de evaluación anteriormente descritos se aprecia un mismo defecto en la selección del grupo de usuarios. Este hace referencia a la presencia entre los consumidores de MDMA, de historia de consumo de otras muchas sustancias o drogas. De manera que los resultados finales no pueden por ello ser imputados únicamente a la MDMA. Por el contrario, la ausencia de un efecto deletéreo mostrado en algunos de estos estudios pudiera deberse también al hecho de que los grupos controles o de no usuarios de MDMA podían incluir unas veces sujetos que nunca habían consumido droga ilegal alguna, y en otras ocasiones hacían referencia a sujetos que sin haber consumido MDMA, sí que tenían experiencia de consumo de otras drogas ilegales.

Datos de neuroimagen

En la actualidad es posible visualizar, e incluso cuantificar, el transportador de serotonina (SERT en inglés) como marcador de la neurona serotoninérgica normal o intacta en el cerebro de humanos vivos. Todo ello gracias a dos técnicas: la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT) (Semple y cols, 1999; Scheffel y cols, 1994). Ambas han hecho posible valorar el *status* neuroquímico de las poblaciones neuronales presentes en el cerebro de sujetos vivos mediante el uso de diferentes marcadores. Así, la actividad serotoninérgica puede ser evaluada cuantificando el transportador SERT, valorando la captación cerebral de glucosa o el flujo cerebral sanguíneo relativo (FCSr). Más recientemente, la incorporación de la Resonancia Nuclear Magnética está permitiendo valorar la densidad de receptores 5-HT específicos y otro tipo de marcadores de daño neuronal.

En los últimos tres años, se han publicado un gran número de estudios empleando estas técnicas para evaluar el potencial neurotóxico de la MDMA consumida a largo plazo. Se trata en su mayoría de estudios de casos y controles, en los que la población problema suelen ser un número no muy elevado de consumidores de

éxtasis (entre 5 a 21 sujetos) y un grupo control similar sin antecedentes de consumo. En todos estos estudios llama la atención la falta de estandarización en el uso de la técnica y el marcador. Quizá de ahí provengan en parte la variedad y extensión de los resultados, aunque tampoco puede descartarse que parte de estos resultados contradictorios resulten de una selección del grupo de consumidores también muy heterogénea, particularmente en lo que respecta al grado de exposición o consumo de éxtasis.

Los resultados de tales estudios se resumen en la tabla siguiente. Los mismos apuntan a una posible, aunque no contundente, alteración neuronal asociada al consumo crónico de MDMA.

Tabla 8: Estudios de neuroimagen en consumidores crónicos de MDMA.

Estudio	Técnica y Marcadores	Variable principal	Grupos (n) y consumo	Resultado
McCann y cols 1998	PET + RNM [¹¹ C]McN-5652-Z en sus 2 formas isoméricas	Valorar el volumen de distribución (VD) de los lugares de unión del transportador de 5-HT (SERT)	*MDMA (14): 70-400 veces, última hacía 3-147 semanas *Control (15)	Descenso significativo (p=0,011) del VD en grupo MDMA vs control. Correlación con el uso crónico, no con la abstinencia
Obrocki y cols 1999	PET 2-[¹⁸ F]-desoxi-D-glucosa (FDG)	Valorar la captación cerebral de glucosa y su relación con el consumo crónico de MDMA	*MDMA (7): 12-840 pastillas, última hacía 8-64 semanas *Control (7)	En el grupo MDMA se observó una menor captación de glucosa (p=0,02) en hipocampo izquierdo
Gamma y cols, 2001	PET Agua marcada [H ₂ ¹⁵ O]	Valorar el flujo cerebral sanguíneo relativo (FSCr) como medida indirecta de la actividad serotoninérgica	*MDMA (16): 270 pastillas *Control (17)	No diferencias significativas en el FSCr durante la realización del <i>Continuous Performance Test</i>
Semple y cols 1999	SPECT + RNM [¹²³ I] β-CIT ¹	Cuantificar el transportador de serotonina cerebral (SERT) como marcador de la neurona serotoninérgica normal	*MDMA (10): 50-1.800 pastillas, última en 6-28 días *Control (10)	Descenso significativo en grupo MDMA del transportador de 5-HT vs grupo control en áreas específicas: región calcarina bilateral, corteza occipital izquierda y posterior cingular derecha
Chang y cols 2000	SPECT + RNM ¹³³ Xe y ^{133m} Tc	Valorar el flujo cerebral sanguíneo relativo (FSCr) como medida indirecta de la actividad serotoninérgica	*MDMA (21): 6-1.500 veces, última hacía 2-104 semanas *Control (21)	No diferencias significativas en el FSCr global o regional entre grupos
		Valorar el FSCr como medida indirecta de la actividad serotoninérgica tras la administración de MDMA	*MDMA (10) ² : 2,25-4,75 mg/kg en dos dosis separadas 1-3 sem *No hubo grupo control	Comparado con la basal, hubo un descenso significativo del FSCr en algunas zonas (cortex visual, núcleo caudado, zona parietal superior y frontal dorso-lateral)
Reneman y cols 2000b	SPECT + RNM [¹²³ I]R91150	Valorar la densidad de receptores (Rc) 5-HT _{2A}	*MDMA (10): 139 (±129) pastillas, última hacía 7 (±5) semanas *ExMDMA (5): 218 (±201) pastillas, última hacía 18 (±15) semanas *Control (10)	Descenso significativo en la densidad de Rc 5-HT _{2A} en el grupo MDMA vs grupo de exMDMA (p=0,001) y controles (p=0,02)
		Valorar la densidad de receptores 5-HT _{2A} , calcular el FSCr y la correlación entre densidad de Rc 5-HT _{2A} y el FSCr	*MDMA (5) ³ : 310 (±247) pastillas, última hacía 7 (±5) semanas *Control (6) ³ :	No hubo diferencias significativas entre grupos en el FSCr. En el grupo MDMA: correlación positiva entre densidad Rc/FSCr
Chang y cols 1999	RNM + MRS (¹ H)	Valorar un marcador neuronal, el N-acetilaspártato (NA) y un marcador glic, el mioinositol (MI)	*MDMA (21): 6-1.500 veces, última hacía 2-104 semanas *Control (37)	Incremento del marcador glic (MI), sin evidencias de daño neuronal (NA)

¹: Este marcador no es específico de la serotonina, también lo es de la dopamina; ²: Subestudio con 10 de los 21 consumidores de MDMA; ³: Subestudio del anterior con algunos de los voluntarios (3 del grupo MDMA y 2 del exMDMA), elegidos al azar según los autores. El grupo de MDMA además tenía antecedentes de consumo de cocaína, mientras que el grupo control no. PET: Tomografía por emisión de positrones; SPECT: Tomografía computerizada por emisión de fotón único; RNM: Resonancia nuclear magnética; MRS (¹H): Espectroscopia por resonancia magnetica con uso de protón de hidrógeno.

1.2.3.5. Potencial de abuso y dependencia

En animales, existen evidencias del potencial de abuso de la MDMA en estudios de autoadministración (Lamb y Griffiths, 1987), discriminación (Shulgin, 1986) y de preferencia de lugar (Bilsky y cols, 1990). Asimismo, también se ha demostrado la aparición del fenómeno de tolerancia en diferentes estudios.

En humanos existe una metodología específica para evaluar el potencial de abuso de los psicofármacos (Farré y cols, 1992). Los resultados de los estudios en animales de experimentación son necesarios pero no son suficientes para predecir el potencial de abuso de un fármaco. Este hecho motivó la adaptación de diferentes paradigmas experimentales usados en animales para ser empleados en humanos. Los métodos de estudio más empleados son la evaluación de efectos subjetivos, la autoadministración, los experimentos de preferencia y los estudios de discriminación. En todos ellos se efectúan medidas de efectos subjetivos mediante diferentes cuestionarios (ARCI, POMS), con escalas visuales analógicas (EAV) y listas de síntomas. Se determinan también algunos parámetros fisiológicos (por ejemplo constantes vitales, frecuencia respiratoria y diámetro pupilar) y en ocasiones se evalúan los efectos de los fármacos sobre el rendimiento psicomotor.

Para la MDMA, el potencial de abuso en humanos está sujeto a controversia debido a que el patrón de uso de esta sustancia no permite equipararla al observado con otras drogas, capaces de generar una conducta adictiva. Así, si se repasan los conceptos que definen el abuso, la dependencia, la tolerancia y la abstinencia a sustancias y se aplican las evidencias mayoritariamente epidemiológicas que se tienen hasta el momento para la MDMA, puede observarse que esta sustancia no cumple los criterios para algunas definiciones. En concreto, la MDMA podría cumplir criterios de abuso y tolerancia, pero no los de dependencia y abstinencia.

Así, la mayoría de evidencias provienen de estudios retrospectivos en los que se realizaban encuestas a consumidores de MDMA (Downing, 1986; Siegel, 1986; Peroutka y cols, 1988; Liester y cols, 1992). De estos estudios no se deduce que el consumo de MDMA siga un patrón característico al de las drogas que producen mayor dependencia. En general, los consumidores encuestados no refieren ni sintomatología de dependencia física ni desarrollo de *craving* o deseo compulsivo (Beck y Morgan, 1986; Solowij y cols, 1992; Siegel, 1986; Liester y cols, 1992;

Downing, 1986). La mayoría explica un sustancial autocontrol en el patrón de consumo, llegando a la decisión de abandonar su ingesta sea por cansancio, desinterés, tolerancia o algún susto (Solowij y cols, 1992). Por el contrario, los consumidores si que referían más efectos subjetivos agradables (entre los que destaca la sensación de euforia o de bienestar) que desagradables, por lo que la mayoría mostraban una actitud favorable al consumo de esta sustancia. Sin embargo, algunos consumidores describían también la aparición de un fenómeno de tolerancia tras el uso continuado de esta sustancia, de modo que necesitaban cada vez dosis superiores de MDMA para percibir los mismos efectos (Peroutka, 1990; Solowij y cols, 1992). Además, algunos de estos consumidores referían que la tolerancia se producía solamente para los efectos agradables, mientras que los efectos indeseables iban en aumento, lo que era motivo de abandono del consumo para algunos de ellos.

En cuanto a evidencias experimentales, los estudios publicados recientemente por los grupos Vollenweider (Vollenweider y cols, 1998; Liechti y cols, 1999; Liechti y Vollenweider, 2000a; 2000b), y Camí (Camí y cols, 2000) han confirmado los efectos subjetivos de euforia y de bienestar tras la administración de MDMA, efectos estos que se han propuesto como predictivos de potencial de abuso. En cuanto al mecanismo de producción de estos efectos euforizantes y de bienestar, se ha sugerido que al aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina y serotonina en el núcleo *accumbens* (White y cols, 1996). En este sentido, un reciente trabajo publicado de interacción entre MDMA y haloperidol (antagonista D₂) en voluntarios sanos parece confirmar el papel de la dopamina en los efectos euforizantes producidos por la MDMA (Liechti y Vollenweider, 2000a; 2000b).

1.2.3.6. Farmacocinética

La MDMA es un derivado anfetamínico que se administra por vía oral. Los datos sobre la farmacocinética oral de la MDMA en humanos son escasos, debido con toda seguridad a su *status* de droga ilegal. Los estudios toxicológicos tienen la ventaja de aportar datos de concentraciones plasmáticas en pacientes intoxicados, pero el hecho de que generalmente se desconozca la verdadera dosis ingerida hace que no constituyan una fuente fiable de parámetros farmacocinéticos. Los estudios de

administración de racemato de MDMA en voluntarios sanos, a pesar de ser pocos y utilizar un reducido número de sujetos, constituyen la fuente principal y más verosímil de datos farmacocinéticos de la MDMA.

1.2.3.6.1 Absorción

El primer estudio publicado con datos farmacocinéticos en humanos, hacía referencia a la administración una dosis oral de 50 mg de MDMA a un varón de 74 kilos de peso (0,67 mg/kg) (Verebey y cols, 1988). La C_{max} obtenida en este estudio para la MDMA fue de 106 ng/ml, la cual se alcanzó a las 2 horas. Estas concentraciones fueron disminuyendo según un modelo monoexponencial, hasta obtener unas concentraciones de MDMA de 5 ng/ml a las 24 horas. Un estudio posterior en dos sujetos objetivó un promedio de la C_{max} de 331 ng/ml para la MDMA, obtenida a las dos horas y tras la administración de una dosis oral de más del doble de la anterior, 1,5 mg/kg de peso (Helmlin y cols, 1996).

Sin embargo, la primera descripción completa de la farmacocinética de la MDMA fue publicada por la *Unitat de Farmacologia* del IMIM (Mas y cols, 1999) en un grupo de 8 voluntarios en los que se administraron de forma cruzada dos dosis orales de MDMA de 75 y 125 mg (1,0 y 1,68 mg/kg). Las C_{max} promedio obtenidas por ambas dosis fueron de 130 y 236 ng/ml, respectivamente. En ambos casos, y coincidiendo con estudios previos la t_{max} fue de 2 horas. La ausencia de proporcionalidad entre las concentraciones plasmáticas de MDMA y las dosis administradas hacía sugerir a los autores la presencia de una farmacocinética no lineal. En un estudio posterior, publicado por el mismo grupo, y en el que se analizaron retrospectivamente los datos de 14 sujetos a los que se administraron 5 dosis crecientes de MDMA (50, 75, 100, 125 y 150 mg), se llegó a la misma conclusión sobre la no linealidad cinética de la MDMA (De la Torre y cols, 2000a).

1.2.3.6.2 Distribución

La MDMA muestra una gran liposolubilidad, por lo que atraviesa fácilmente las membranas biológicas y pasa la barrera hematoencefálica.

El patrón de distribución sugerido por algunos estudios es el de una distribución monocompartimental (Verebey y cols, 1988; Helmlin y cols, 1996).

Los enantiómeros de la MDMA parecen presentar un patrón de distribución diferente, siendo el volumen aparente de distribución del S-(+)-MDMA de casi el doble que el enantiómero R-(-)-MDMA (595 vs 383 litros) (Fallon y cols, 1999).

La unión a proteínas plasmáticas sólo ha sido investigada en perros, habiéndose estimado ésta en un 34% para la MDMA y del 41% para su metabolito MDA (Garrett y cols, 1991).

1.2.3.6.3 Metabolismo

Se ha sugerido la existencia de más de 17 metabolitos de la MDMA producidos por diferentes mecanismos de N-demetilación, O-dealquilación (demetilenación), hidroxilación aromática, desaminación y conjugación (Lim y Foltz, 1988; Lim y Foltz, 1991; Johnson y cols, 1992; Maurer, 1996). Sin embargo, son dos las principales vías metabólicas de la MDMA (Figura 3):

- La demetilenación oxidativa seguida de una metilación catalizada por la catecolmetiltransferasa (COMT) o/y la conjugación con glucurónidos o sulfatos. Esta sería la principal vía metabólica de la MDMA (Mas y cols, 1999; De la Torre, 2000a, 200b).

- La N-dealquilación o N-demetilación para formar el metabolito 3,4-metilenodioxianfetamina o MDA. El estudio de Mas y cols (1999) puso de relieve la escasa relevancia de esta vía metabólica en humanos, de manera que la MDA no suponía más allá del 9 % de las concentraciones de MDMA. A partir de aquí son posibles diferentes vías metabólicas, en algún caso idéntica a la seguida por la MDMA y descrita anteriormente (demetilenación oxidativa, metilación y conjugación).

Introducción

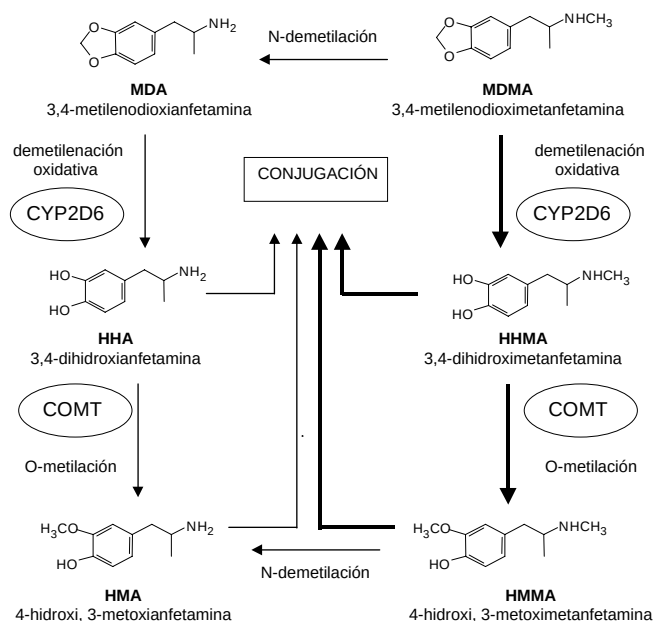


Figura 3: Esquema del metabolismo de la MDMA, señalándose con trazo grueso la vía metabólica principal.

Por tanto, y de acuerdo a la figura anterior, ambas MDMA y MDA pueden ser objeto de una demetilenación oxidativa para formar respectivamente, 3,4-dihidroximetanfetamina (HHMA) o α -metilepinefrina y 3,4-dihidroxiianfetamina (HHA) o α -metildopamina. Estudios *in vitro* con microsomas sugieren que el citocromo CYP2D6 es el posiblemente el responsable más importante de la demetilenación de la MDMA y la MDA (Tucker y cols, 1994). En el caso de microsomas hepáticos humanos, este citococromo sería el único responsable para *Km* (constante de Michaelis) bajas (Kreth y cols, 2000). A elevadas concentraciones del sustrato otros citocromos con una *Km* mayor contribuirían sustancialmente a la actividad microsomal total. Sería el caso del CYP1A2, que sería el citocromo más importante en esta situación con alguna contribución también del CYP2B6 y el CYP3A4.

El CYP2D6 está presente en el hígado y el cerebro de muchas especies animales, siendo una isoenzima genéticamente polimorfa de la familia del citocromo P450. Sobre un 5-10% de los individuos de raza caucásica carecería de esta enzima como consecuencia de mutaciones genéticas autosómicas recesivas. Estos individuos metabolizarían más lentamente la MDMA, lo que podría condicionar una mayor toxicidad al existir la posibilidad de acumulación del compuesto de origen. Este déficit

genético en el metabolismo de la MDMA ayudaría a explicar según algunos autores, el hecho de que algunos consumidores de MDMA serían especialmente sensibles a sus efectos. Por otra parte también podrían darse interacciones con el consumo concomitante de otros fármacos que utilicen esta misma vía metabólica.

A su vez, los dos metabolitos originados, la HHMA y la HHA son posteriormente O-metilados, formando la 4-hidroxi-3-metoxi-metanfetamina (HMMA) y la 4-hidroxi-3-metoxi-anfetamina (HMA), respectivamente. Ambos pasos metabólicos dependen de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Los cuatro metabolitos descritos anteriormente, originados a partir de la MDMA y la MDA, suelen formar conjugados glucorónido o sulfato los cuales son objeto de eliminación urinaria (Hemlin y cols, 1996, De la Torre y cols, 2000b).

1.2.3.6.4 Excreción

La semivida de eliminación de la MDMA objetivada por los diferentes estudios de administración la sitúan en torno a las 8 a 9 horas (Verebey y cols, 1988; Mas y cols, 1999). Este tiempo de semivida plasmática varía según el enantiómero estudiado, siendo de 5,8 h para el R-(-)-MDMA y de 3,6 h para el S-(+)-MDMA (Fallon y cols, 1999). En el caso del metabolito de la MDMA, la MDA (3,4 metilendioxi-anfetamina), su semivida de eliminación se situaría en las 16,1 horas para la dosis de 75 mg y las 27,7 horas para la dosis de 125 mg (Mas y cols, 1999).

En estudios de administración de dosis bajas de MDMA (50 mg) el porcentaje de recuperación en orina a las 72 horas sería del 72% (Verebey y cols, 1988). En 24 horas, ese porcentaje de recuperación de MDMA en orina sería del 40%. En este caso también se presenta una clara diferencia enantiomérica, ya que el porcentaje de R-(-)-MDMA resulta mayor que el de S-(+)-MDMA (21 vs 9%) (Lanz y cols, 1997; Fallon y cols, 1998; Fallon y cols, 1999). La administración oral de dosis más altas de MDMA (1,5 mg/kg) sitúa el porcentaje de recuperación en orina de MDMA entre el 40 al 50% de la dosis administrada (Lanz y cols, 1997).

De los datos farmacocinéticos anteriores se desprende que la disposición de la MDMA en humanos es estereoselectiva. De tal manera que la S-(+)-MDMA se presenta con una semivida más corta, un AUC más reducido, una depuración plasmática aumentada y una distribución más extensa comparada con la R-(-)-MDMA. Esto podría tener implicaciones toxicológicas, ya que factores que afectaran la disposición de estos compuestos: como un metabolismo de primer paso estereoselectivo, o variaciones en el porcentaje de extracción hepática como resultado de interacciones farmacológicas, o polimorfismos genéticos en la oxidación o enfermedades que puedan producir alteraciones en la composición enantiomérica en el plasma podrían comportar la presencia de una mayor toxicidad.

El principal o más abundante metabolito de la MDMA detectado en orina es la HMMA (3,4-dihidroximetanfetamina), con un 10% de la dosis administrada (Segura y cols, 2001). A este le seguiría la MDA, con un 2-4% (Lanz y cols, 1997; Fallon y cols, 1999). En cualquier caso, los cuatro metabolitos originados a partir de la MDMA (HHMA y HMMA) y la MDA (HHA y HMA), suelen eliminarse por la orina en forma de conjugados glucorónido o sulfato (Hemlin y cols, 1996, De la Torre y cols, 2000b; Segura y cols, 2001).

1.2.3.7. Interacciones farmacológicas de la MDMA

Es posible prever un amplio abanico de interacciones farmacológicas (de tipo farmacocinético) de la MDMA con todos aquellos fármacos o drogas con los que comparta ruta de metabolización a través de la subfamilia de los citocromos CYP2D6, tal y como se ha comentado en la sección previa de metabolismo (1.2.3.6.3). Las posibles interacciones farmacológicas (de tipo farmacodinámico) relacionadas con la MDMA se recogen en una sección posterior de esta memoria (1.4. *Estudios sobre la combinación de MDMA y alcohol*), realizando un especial hincapié en las interacciones con otros psicofármacos.

1.3. ALCOHOL

Dado que el objeto de esta memoria consiste en la evaluación de la administración aguda de drogas como el alcohol en sujetos no alcohólicos, se ha considerado procedente no incluir en esta introducción datos referentes al alcoholismo o al consumo crónico de alcohol. Por el contrario, se ha pensado más apropiado resaltar aquellos aspectos relacionados con el consumo no crónico en sujetos sanos, aunque capaz de producir intoxicación alcohólica.

1.3.1. Aspecto histórico-legales

El alcohol es una de las drogas más antiguas conocidas por el hombre y la más empleada por todas las culturas. Se obtiene de la fermentación anaerobia de jugos azucarados de diversas plantas y frutos, lo que le otorga su graduación alcohólica establecida en grados o porcentaje de alcohol. Por destilación de estas bebidas fermentadas o de otros líquidos azucarados se obtienen las bebidas destiladas, de mayor contenido o porcentaje alcohólico. Este porcentaje de las bebidas alcohólicas puede ir del 94% para el alcohol absoluto, pasando por el 40-50% del brandy (coñac), ron, güisqui, ginebra, y vodka, el 34-38% del aguardiente, el 18-20% del Jerez, el Oporto o los Amontillados, el 12% del resto de vinos, hasta el mínimo del 3-7% para la cerveza (Camí y Ayesta, 1997).

Desde una perspectiva histórica, el hecho de que para la fermentación de los azúcares fuera necesaria la existencia de recipientes adecuados reduce la antigüedad de las bebidas alcohólicas fermentadas a unos 10.000 años. De facto, existen fuentes documentales que describen una bebida similar a la cerveza hace tan sólo unos 3.000 años a.C. Desde entonces y hasta finales del siglo XIX, el alcohol ha recibido calificativos tan positivos como “agua de la vida” o “elixir de la inmortalidad” por parte de médicos como el muy próximo a nosotros, Arnau de Vilanova. En este período también, su abuso es considerado como vicio, siendo en el siglo XX cuando se instaura el concepto de alcoholismo como enfermedad.

En la actualidad, a pesar de ser su consumo legal en la gran mayoría de países “occidentales”, en todos ellos existe una normativa o legislación sobre los niveles máximos permitidos de etanol en los conductores de vehículos a motor. En el estado español, por ejemplo, el 6 de mayo de 1999 entraron en vigor las nuevas tasas máximas de alcohol en sangre, autorizadas para los conductores. Estas suponían la

reducción de las mismas desde los 0,8 gramos por litro (g/l) a los 0,5 g/l en sangre para los conductores en general, mientras que la tasa de alcohol en aire espirado ha pasado a ser de 0,25 mg/l. Las tasas de alcoholemia autorizadas para los conductores profesionales se redujeron hasta los 0,3 gramos por litro en sangre y de 0,15 mg/l en aire espirado, que son las mismas que se aplican a los nuevos conductores de cualquier tipo de vehículo en los dos años siguientes a la obtención del permiso de conducir (Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas: Informe nº 3, 2000).

1.3.2. Patrones y datos epidemiológicos de consumo

Ya han sido comentados en el apartado 1.1.1.1. (*Epidemiología del policonsumo simultáneo de MDMA y alcohol*) los datos epidemiológicos referentes al consumo simultáneo de ambos. Al no ser el objeto de esta memoria el estudio individual de cualquiera de las dos sustancias, se ha preferido obviar una parte importante de datos epidemiológicos de cada una de ellas. Por tanto, se ha preferido acotar este apartado a la información más próxima, en el tiempo y el espacio, sobre el consumo del alcohol, como anteriormente lo fue de la MDMA. Para ello, se recurrirá a los datos que provienen del último informe del Observatorio Español sobre Drogas (Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas: Informe nº 3, 2000), el cual se ha basado en una encuesta realizada en el año 1998 entre casi 20.000 estudiantes con edades comprendidas entre 14 a 18 años. Los resultados de esta encuesta indicaban que un porcentaje del 84 % de estos estudiantes había consumido alcohol en algún momento de su vida, siendo la incidencia de su consumo semanal del 44 %, básicamente el fin de semana. Según este estudio, se mantendría estable el consumo de alcohol, detectándose sin embargo un proceso de desplazamiento de las preferencias hacia las bebidas fuertes (combinados). El promedio de edad de inicio al consumo del alcohol también se seguiría manteniendo en torno a los 13 años, como en estudios previos. Entre los 14 y los 15 años se registraría el mayor incremento en el consumo de alcohol. A diferencia de la MDMA y otras drogas ilegales, las chicas presentarían una mayor prevalencia de consumo de alcohol comparado con los chicos. Estas lo consumirían con una mayor frecuencia, aunque en menores cantidades.

Este informe también revela que los episodios de consumo abusivo de alcohol son relativamente frecuentes entre los escolares, así el 41% se ha emborrachado alguna vez y el 24% en el último mes. Pese a todo, sólo el 13% de los escolares percibe que consume mucho o bastante alcohol, confirmándose la tendencia generalizada a infravalorar los consumos de alcohol. Debe destacarse también que casi un 8% de los estudiantes que habían consumido alcohol en los doce meses anteriores a la realización de la encuesta reconocía haber conducido un vehículo a motor bajo los efectos del mismo, mientras que un 23% admitía haber viajado en un vehículo conducido por alguien bajo dichos efectos.

Sin embargo, los datos más recientes provienen de la Encuesta Domiciliaria sobre Consumo de Drogas realizada en 1999 a iniciativa de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas: Informe nº 4, 2001). A través de 12.488 entrevistas a sujetos de ambos sexos con edades comprendidas entre los 15 y los 65 años se ha podido constatar una ligera reducción en los indicadores de consumo anual y semanal de alcohol. Por el contrario parece aumentar, aunque ligeramente, el consumo diario y mensual. Merece también destacarse la existencia de un proceso de desplazamiento de las mayores prevalencias de uso hacia los grupos de edad más avanzadas (35-39 años). Sin embargo, las mayores frecuencias de episodios de borracheras, tanto para hombres como para mujeres, se registran en el grupo de 20-24 años. Es particularmente este grupo de edad, uno de los más frecuentemente relacionados con el consumo de otras drogas como la MDMA.

1.3.3. Farmacología

1.3.3.1. Estructura química

El alcohol o etanol es una molécula orgánica de pequeño tamaño, de fórmula química C_2H_6O , que consiste en una estructura de dos carbonos rodeada por átomos de hidrógeno y con un grupo hidroxilo unido a uno de esos carbonos. Este mismo grupo hidroxilo es el que proporciona a la molécula de alcohol sus propiedades hidrosolubles, mientras que el esqueleto de carbonos aporta parte de sus propiedades de liposolubilidad. Por todo lo anterior es obvia la capacidad del etanol

para interactuar y disolverse tanto en un medio acuoso como graso (Valenzuela y Harris, 1997).

1.3.3.2. Mecanismo de acción

A diferencia de la mayoría de drogas que presentan un único lugar de acción, el alcohol es capaz de producir una gran variedad de efectos sobre la función cerebral por medio de su interacción con múltiples lugares (*targets*). Durante bastantes años, se ha asumido que estos efectos eran básicamente fruto de su capacidad inespecífica para alterar o modificar la membrana lipídica neuronal, y por tanto los canales iónicos y las proteínas (entre ellas receptores) presentes en ésta. Sin embargo, esta hipótesis generada hace casi 100 años ha experimentado sustanciales cambios en los últimos 10 años gracias a la aportación de nuevas investigaciones sobre el mecanismo de acción del alcohol (Valenzuela y Harris, 1997).

En la actualidad, los datos sugieren una interacción específica del etanol con receptores de membrana. Las funciones dependientes de estos receptores incluirían la práctica totalidad del funcionalismo cerebral, como por ejemplo el pensamiento, el habla, la visión y los comportamientos complejos. Este hecho, que está en la actualidad en proceso de aceptación generalizada, representa un cambio espectacular en el paradigma clásico sobre el alcohol y sus efectos sobre la actividad cerebral.

La evidencia acumulada hasta ahora demuestra que el alcohol altera la función de algunos de los más importantes canales iónicos voltaje-dependientes (*voltage-gated ion-channels*) y canales iónicos receptor-dependientes o asociados a un receptor (*ligand-gated ion channels*). Estos canales iónicos se localizan principalmente en la sinapsis, donde actúan modulando la excitabilidad neuronal. Así, gran parte de los efectos sedantes e intoxicantes del alcohol vendrían dados por las acciones del mismo sobre los receptores glutaminérgicos (excitador) y los receptores del GABA_A y de la glicina (inhibidores). Tampoco puede descartarse el efecto del alcohol sobre los canales voltaje-dependientes, sobre todo del calcio y el potasio, aunque actualmente parece confirmarse que el alcohol no necesita actuar directamente sobre los mismos para alterar su función. En el mismo sentido, y debido a que el alcohol es considerado una sustancia adictiva, existe también gran interés en definir los lugares de acción, tanto moleculares como celulares, implicados en este potencial adictivo.

Es por eso que un importante número de estudios han sido recientemente llevados a cabo con la finalidad de evaluar la interacción entre el alcohol y los neurotransmisores dopamina y serotonina, ambos implicados en las propiedades reforzadoras del alcohol (10th Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health, 2000).

1.3.3.3. Farmacodinamia

1.3.3.3.1 Efectos en animales

Los modelos animales muestran claramente que el alcohol ejerce muchos de sus efectos neurológicos y conductuales a través de su acción directa e indirecta sobre los canales iónicos. Los efectos sedantes y los propios de la intoxicación alcohólica parecen estar más relacionados con la acción inhibitoria sobre los receptores glutaminérgicos, y excitadora de los receptores gabaérgicos (GABA_A) y de la glicina. Estos resultados claramente evidenciados mediante modelos *in vitro*, sin embargo se encuentran aún en proceso de confirmación mediante el empleo de modelos animales sofisticados como los de animales *knockout* (10th Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health, 2000).

Por otro lado, el gran interés sobre el mecanismo de acción del alcohol reside en definir los sitios moleculares y celulares que son la base de su potencial adictivo. En este sentido, un importante número de estudios *in vivo* (tanto bioquímicos como conductuales) se ha centrado en la interacción entre el alcohol y los neurotransmisores dopamina y serotonina, los cuales se han implicado en las propiedades reforzadoras del alcohol.

Estudios bioquímicos

Una hipótesis básica en el campo de la biología de la adicción consiste en que las drogas adictivas conducen a un aumento en la liberación de dopamina, la cual desempeña un papel trascendental en la motivación y las propiedades reforzadoras. El aumento de dopamina se observa principalmente en una parte específica del cerebro llamada núcleo *accumbens* o acúmen, que se piensa juega un papel dominante en los efectos de recompensa o refuerzo del alcohol (Wozniak y cols, 1991). La base científica que explicaría estos cambios en la dopamina extracelular

continúa siendo incierta. Los cambios podrían provenir de un efecto directo del alcohol que provocase la liberación de dopamina o bien de la capacidad del alcohol para aumentar la liberación de dopamina de forma indirecta por medio de su acción sobre otras proteínas como los canales iónicos. Un ejemplo de mecanismo indirecto vendría dado por la actividad del alcohol sobre el receptor 5-HT₃, que se ha demostrado contribuye a la despolarización y consiguiente liberación de dopamina. En los últimos años, varias técnicas han sido desarrolladas para estudiar las acciones del alcohol sobre la liberación de la dopamina, incluyendo la electrofisiología, la microdiálisis, y el voltimetría *in vivo*.

Algunos estudios han examinado los efectos directos e indirectos del alcohol sobre la liberación de dopamina. La investigación ha mostrado, por ejemplo, que una concentración alta de alcohol administrada por microdiálisis aumentaba los niveles de dopamina en el área ventral tegmentada (VTA) del cerebro (Yan y cols, 1996). Es esta zona donde tienen su origen las fibras dopaminérgicas, desde donde se proyectan a otras áreas del cerebro, y que ha sido implicada en el mecanismo de recompensa. Esta liberación de dopamina no se atenuó por el uso de una solución alcohólica sin calcio, lo cual indica que el aumento de los niveles de dopamina no tiene lugar por un mecanismo de exocitosis presináptica (este mecanismo calcio independiente recordaría en cierta forma a la liberación de 5-HT que produce la MDMA: ver 1.2.3.2. Mecanismo de acción de la MDMA). En otro estudio, tan sólo altas concentraciones de alcohol (más de 170 mM administrados por microdiálisis) conseguían aumentar los niveles extracelulares de la dopamina en el estriado, un área del cerebro con alto contenido en terminales dopaminérgicas (Yim y cols, 1997). Los datos anteriores sugieren que las concentraciones de alcohol que producen niveles de intoxicación moderada no afectarían directamente a las concentraciones extracelulares de dopamina.

Los hallazgos anteriores han sido corroborados por otros estudios que han empleado técnicas diferentes como la voltimetría *in vivo*, la cual mide la presencia de dopamina extracelular mediante un proceso electroquímico. En estos estudios, el alcohol administrado localmente mediante microinyección no alteraba los niveles de dopamina en el núcleo acúmen o *acumbens* (Samson y cols, 1997) o el *striatum* (Wang y cols, 1997). A pesar de esta falta de respuesta, el alcohol retardó la eliminación de dopamina endógena y exógena del líquido extracelular, sugiriendo

que el alcohol pudiera afectar al transportador dopaminérgico cuya función es depurar el espacio sináptico de la dopamina liberada. De acuerdo con lo anterior, podría sugerirse que el alcohol prolongaría directamente la acción de la dopamina sobre los receptores postsinápticos, en particular durante los períodos de estimulación neuronal y de liberación de dopamina.

También se ha descrito una posible implicación del receptor 5-HT₃ en los cambios producidos por el alcohol sobre los niveles de dopamina. En este sentido, un estudio de microdiálisis *in vivo*, mostró que los fármacos que estimulan selectivamente al receptor 5-HT₃ aumentan los niveles extracelulares de la dopamina (Campbell y cols, 1996). La administración intraperitoneal de alcohol también conseguía aumentar esos niveles de dopamina, de manera que la coadministración de ambos, agonista 5-HT₃ por microdiálisis y alcohol intraperitoneal, producían un efecto adictivo sobre la liberación de dopamina. Sin embargo, este efecto fue revertido en su casi totalidad tras la administración de un antagonista selectivo del receptor 5-HT₃. Estos resultados sugerirían que los efectos de la ingesta de alcohol sobre la liberación de dopamina podrían estar mediados por el receptor 5-HT₃ localizado en las terminales dopaminérgicas.

Estudios conductuales

Un importante número de estudios en animales han sido llevados a cabo con el objeto de valorar la implicación de los diferentes subtipos de receptores 5-HT en los efectos del alcohol sobre el SNC. En la mayoría de casos, y con la finalidad de identificar los lugares de acción del alcohol, la técnica de discriminación de la droga ha sido la prueba más empleada. Esta técnica consiste en el entrenamiento del animal de experimentación para reconocer los efectos de una droga en particular, incluidos los efectos de recompensa (*rewards*) mediante una acción conductual (p.ej. apretar una palanca). Entonces se trataría de comprobar si otras drogas pueden o no sustituir a la droga que inicialmente es capaz de reconocer el animal.

Con respecto al alcohol, sus efectos discriminativos que permiten al animal de experimentación distinguirlo de otras drogas, son bloqueados por los antagonistas 5-HT₃. Estos antagonistas 5-HT₃ presentan una gran variabilidad en su acción bloqueante, por lo que resulta difícil extraer conclusiones al respecto.

La implicación del receptor 5-HT_{1B} ha sido evaluada mediante este tipo de estudios. Este receptor, que se encuentra acoplado a la proteína G, podría mediar algunos de los efectos del alcohol. Así, mediante técnicas de discriminación se ha comprobado que agonistas selectivos del receptor 5-HT_{1B} producen en animales efectos similares a los del alcohol (Grant y cols, 1997). El empleo de animales con modificaciones genéticas de este receptor, como ratones *knockout* (Crabbe y cols, 1996; Risinger y cols, 1996), sugieren la implicación del receptor 5-HT_{1B} en la ingesta del alcohol y en los mecanismos de recompensa. En concreto, se ha observado que los animales *knockout* presentarían una menor sensibilidad a los efectos de recompensa del alcohol, sin cambios en los efectos aversivos del mismo. En este sentido se ha especulado que estos efectos podrían resultar en un mayor consumo de alcohol por parte de estos animales.

Otros efectos acordes con el objetivo de esta memoria se refieren a los posibles cambios que la ingesta de alcohol pudiera producir sobre la temperatura corporal. En este sentido, los estudios experimentales en animales han demostrado que dosis altas de alcohol en condiciones extremas de temperatura provocan un efecto poiquilotérmico, o sea, un trastorno del mecanismo de adaptación tanto al frío como al calor (Kalant y Le, 1983).

1.3.3.3.2 Efectos en humanos

Sistema nervioso central y periférico

Efectos neurobiológicos

Respecto a los efectos agudos del alcohol, las investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha ponen de manifiesto el incremento que éste produce sobre la estimulación y liberación de dopamina en las vías mesolímbicas, básicamente el área ventral tegmentada (VTA) y el núcleo *accumbens* (Valenzuela y Harris, 1997).

El papel de la serotonina en la ingesta de alcohol y en el alcoholismo está aún por dilucidar. Existen teorías que implican a este neurotransmisor en el desarrollo del alcoholismo, aduciendo un trastorno genético que al expresarse produciría un fenotipo en el que lo más significativo sería el déficit cerebral de serotonina. Los mismos trastornos del comportamiento asociados al abuso de alcohol y al

alcoholismo han sido relacionados con una disfunción de la neurotransmisión serotoninérgica. Esto es debido a que trastornos de tipo compulsivo u obsesivo, las depresiones, el comportamiento agresivo y las tendencias suicidas han podido relacionarse tanto con la serotonina como con el consumo de alcohol (LeMarquand y cols, 1994a; 1994b). En síntesis, todo el esquema especulativo sobre el abuso de alcohol y el sistema serotoninérgico se basaría en los siguientes principios teóricos:

- Los sujetos alcohólicos presentarían un déficit premórbido de la función serotoninérgica. Esta disminución estaría más marcada durante el período de abstinencia alcohólica, una vez desencadenado el alcoholismo.
- La administración aguda y crónica de alcohol estimularía la función serotoninérgica.
- Los fármacos o sustancias que incrementan la función serotoninérgica disminuirían el consumo de alcohol.

Sin embargo, las investigaciones en humanos sobre la administración aguda de alcohol no aportan evidencias de que la misma produzca un aumento de la función serotoninérgica. Muy al contrario, una dosis única de alcohol daría lugar en sujetos sanos a una disminución de los niveles de serotonina en plasma, de triptófano (precursor de la serotonina) en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), así como un aumento de la captación plaquetaria de serotonina, eventos todos ellos que sugerirían una disminución de la función serotoninérgica a nivel del SNC. Con respecto a los sujetos alcohólicos, los estudios experimentales si parecen sugerir la presencia de un déficit de la función serotoninérgica de acuerdo a la observación de un descenso plasmático de los niveles del precursor de serotonina –triptófano- y en LCR de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). No obstante, en sujetos alcohólicos abstinentes, la administración aguda de alcohol no conseguiría cambiar las concentraciones del triptófano y el 5-HIAA. Por otro lado, presentaría un alto grado de evidencia experimental la hipótesis de que la administración de inhibidores de la recaptación de serotonina o estimuladores de su liberación producen un aumento de la función serotoninérgica asociada a un descenso del consumo de alcohol. Lo contrario en cambio, la provocación experimental de un descenso en la función serotoninérgica, no conllevaría un aumento del consumo de alcohol (LeMarquand y cols, 1994a, 1994b; Valenzuela y Harris, 1997).

Ya ha sido comentado que los estudios en animales han demostrado que las dosis altas de alcohol en condiciones extremas de temperatura provocan un trastorno del mecanismo de adaptación tanto al frío como al calor (efecto poiquilotérmico). Este efecto del alcohol sobre la temperatura dependería básicamente de tres factores: la temperatura ambiente, la cantidad de alcohol ingerida o administrada y el ejercicio o actividad física. Así, por ejemplo en condiciones de temperatura ambiente baja, ejercicio físico intenso e ingesta abundante de alcohol cabría esperar un descenso marcado de la temperatura corporal debido a una inhibición de los temblores (*shivering*) que a su vez provoca una caída de la termogénesis, a lo que se añadiría un incremento de las pérdidas de calor debido a un aumento de la vasodilatación cutánea. Todo esto, sin embargo, asociado a una confortable sensación por parte del individuo a pesar de la temperatura ambiente y la caída de temperatura corporal. En la práctica, los estudios experimentales en humanos evidencian que dosis bajas de alcohol administradas a temperatura ambiente normal ejercen un efecto menor sobre la temperatura corporal. Sin embargo, la combinación de una dosis alta, baja temperatura ambiente y vasodilatación provocada por el ejercicio intenso desencadenan una bajada abrupta (*sharp*) de la temperatura rectal (Kalant y Le, 1983).

Efectos neuroendocrinológicos

En los años 60 se iniciaron los primeros estudios relativos a los posibles efectos del alcohol sobre el eje adreno-hipotálamo-hipofisiario (AHH). Hasta la fecha, estos estudios han aportado resultados poco concluyentes e incluso contradictorios.

En algunos trabajos, la administración de alcohol se asoció a incrementos de la cortisolemia. Incluso se ha observado una probable relación entre la concentración plasmática de etanol y la cortisolemia para dosis de alcohol de 1,1 g/kg (Schuckit y cols, 1987a; Lukas y Mendelson, 1988), llegándose a sugerir una concentración sanguínea umbral de alcohol de 100 mg/dl o 100 mg% (Inder y cols, 1995; Farré y cols, 1997). Sin embargo, otros autores no han observado tal incremento en la cortisolemia aún a pesar de haberse obtenido niveles plasmáticos de etanol por encima del umbral propuesto (Waltman y cols, 1993; Farré y cols, 1997). Una posible explicación a tal incongruencia podría estar en la necesidad de la concurrencia de sintomatología gastrointestinal (náuseas y vómitos) para que el efecto sobre el eje AHH sea más evidente. En este sentido, un estudio en voluntarios sanos reveló que

la ingesta de 1,1 ml/kg de alcohol al 95% -equivalentes a 1g/kg de alcohol- producía incrementos significativos respecto a placebo de la cortisolemia, la ACTH y la vasopresina, tan sólo en aquellos sujetos que habían padecido de náuseas y vómitos tras la ingesta de alcohol (Inder y cols, 1995).

La literatura en estas últimas tres décadas también recoge los efectos del alcohol sobre la prolactinemia. En este sentido, dosis orales de alcohol de entre 0,75 a 1,3 g/kg se ha observado que producían niveles de prolactinemia similares a los obtenidos por estimulantes como la cocaína. El mecanismo sugerido para tal efecto ha sido la inhibición de la secreción de dopamina producida por el hipotálamo (Schuckit y cols, 1987b; Farré y cols, 1997).

La diuresis producida por la intoxicación alcohólica aguda se ha relacionado de forma clásica con un proceso de inhibición de la hormona antidiurética o vasopresina, que produce la glándula pituitaria. Sin embargo, los estudios experimentales en humanos no resultan concluyentes en este sentido, habiéndose observado un aumento de los niveles de esta hormona tras la ingesta de una dosis moderada de alcohol (0,5 g/kg de peso) administrada en voluntarios sanos (Gianoulakis y cols, 1997).

Efectos neuropsicológicos y subjetivos

El alcohol es básicamente un depresor del SNC, y por tanto se caracteriza por la producción de efectos sedantes, deterioro de las funciones cognitivas y del rendimiento psicomotor. Este tipo de efectos se ha relacionado, desde el punto de vista neuroquímico, con la inhibición de la actividad glutaminérgica, en concreto por el receptor NMDA.

La aparente alegría o estimulación inicial derivada de su consumo parece deberse a una depresión de los sistemas inhibitorios de la formación reticular que controlan la actividad cortical asociativa. Esta inhibición producida por el alcohol permite la realización de actos no permitidos por el individuo en estado de sobriedad. Por ello, la conducta aparece más espontánea y menos autocontrolada, la ideación y su expresión verbal pueden ser más fluidas, aunque a costa de una disminución de la habilidad psicomotora más elaborada o compleja (Camí y Ayesta, 1997). Por todo lo anterior, los estudios más recientes asignan al alcohol tanto propiedades estimulantes como sedantes. La importancia o magnitud de estos efectos dependería

de la dosis de alcohol administrada –y por tanto del nivel de alcoholemia-, de las expectativas del sujeto y de factores ambientales como el lugar de administración o *setting* (Doty y de Wit, 1995; Eckardt et al, 1998; Holdstock y de Wit, 1998). Algunos autores han demostrado en voluntarios sanos que el alcohol produce un perfil bifásico de efectos subjetivos dependiente de la dosis y del tiempo. Así, una dosis de alcohol de 0,8 g por kg de peso produciría tanto efectos estimulantes como sedantes. Durante la denominada “fase de ascenso” de la curva dosis-respuesta los efectos serían estimulantes, mientras que en una fase posterior o “de descenso” serían significativos los efectos sedantes (Holdstock and de Wit, 1998). En el tiempo, los primeros 60 minutos siguientes a la ingesta de alcohol marcarían la frontera entre ambas fases.

Existe cierta controversia sobre los efectos ansiolíticos asociados al consumo de alcohol en humanos. En primer lugar porque es difícil separar estas acciones de los efectos sedantes del alcohol. En segundo lugar, y quizá más importante, porque los métodos de evaluación de estos efectos han mostrado resultados altamente contradictorios. Así, instrumentos de valoración como las escalas analógicas visuales de Lader y Bond han mostrado resultados inconsistentes y que impiden afirmar que el alcohol presenta tales propiedades ansiolíticas (Eckardt et al, 1998). Otro aspecto a considerar es la concepción clásica de que la ansiolisis producida por el alcohol pudiera actuar de efecto reforzador del consumo de alcohol y por tanto de su dependencia. Actualmente, este hecho también se encuentra en entredicho. Lo único claro al respecto es que los efectos ansiolíticos del alcohol parecen más prominentes en aquellos sujetos con un nivel anormalmente alto de ansiedad. Por tanto, a pesar de que el efecto potenciador del alcohol sobre los receptores gabaérgicos (GABA_A) pudiera servir de sustento a los potenciales efectos ansiolíticos del alcohol, al menos por el momento, estos efectos en humanos son objeto de discusión (Eckardt et al, 1998).

La importancia del perfil del consumidor de alcohol ha sido puesta de manifiesto por algunos estudios experimentales en sujetos sanos, los cuales han revelado que los voluntarios relativamente inexpertos, el alcohol produce menos efectos agradables y más disforia y embriaguez que en los sujetos experimentados. Igualmente, los efectos subjetivos del alcohol se verían condicionados por la presencia o no de

antecedentes familiares de alcoholismo. En caso de presencia de estos antecedentes, se ha comprobado que los sujetos no alcohólicos presentan un descenso de los efectos sedantes del alcohol, mientras que sus efectos estimulantes son más pronunciados (Eckardt y cols, 1998).

Con independencia de la dicotomía efectos sedantes/estimulantes, existe un amplio consenso sobre la validez de la autopercepción de intoxicación alcohólica o borrachera como el método más sensible de valoración de los efectos del alcohol. Este efecto tiende a producirse con dosis tan bajas como 0,25 g/kg, que corresponderían a unos niveles de alcoholemia de 10 a 30 mg/dl (Eckardt y cols, 1998).

Conforme aumenta la alcoholemia, la depresión central se hace más patente. Así, la afectación del sistema reticular activador disminuiría la capacidad de atender y procesar la información sensorial que llega simultáneamente desde diversas fuentes. Por todo ello, las funciones complejas que requieren un estado de alerta y la toma de decisiones rápidas se ven más afectadas que aquellas en que el tiempo no es un factor crítico (Hindmarch y cols, 1991; Camí y Ayesta, 1997). Prueba de esto son los resultados de un gran número de estudios experimentales en humanos en los que se han empleado una abundante batería de pruebas de valoración del rendimiento psicomotor y de evaluación de la memoria. Según estos estudios, la dosis umbral de alcohol a partir de la cual aparecerían los primeros efectos negativos sobre el rendimiento psicomotor estaría en torno a los 0,4 g/kg, que corresponderían a una alcoholemia de 40-50 mg/dl (Eckardt y cols, 1998). Sin embargo, todos los autores coinciden en que estos valores dependen mucho de la complejidad de la prueba. En cualquier caso, dosis de alcohol iguales o superiores a 0,75 g/kg (niveles de alcoholemia superiores a los 60 mg/dl), provocarían un deterioro similar al producido por otras drogas del tipo de los opioides o las benzodiazepinas hipnóticas (Hindmarch y cols, 1991).

Otros efectos sobre el SNC hacen referencia a la presencia de trastornos mnésicos, alucinaciones, celotipia, trastornos del sueño con disminución de la latencia, disminución de la fase REM y despertar prematuro, así como cuadros de vértigo por disfunción de la serotonina a consecuencia de la disminución del triptófano, y cambios degenerativos del cerebelo. Sin embargo, estos cambios tendrían menos

relación con el patrón de consumo agudo en sujetos no alcohólicos. De igual manera, el compromiso del sistema nervioso periférico, en forma de neuropatía periférica por disminución de la tiamina y de la vaina de mielina también se podría incluir dentro de un patrón de consumo crónico.

Por último, y dentro de una gran variabilidad interindividual, los efectos centrales del consumo de alcohol suelen correlacionarse bastante bien con los niveles de alcoholemia (Camí y Ayesta, 1997). De acuerdo con estos niveles, podemos dividir a la intoxicación alcohólica aguda en cuatro períodos.

1^{er} Período: Alcoholemia 10 a 50 mg/dl (o mg%).

Se le conoce también como período subclínico ya que no existen síntomas o signos clínicos pero las pruebas psicométricas más complejas demuestran una prolongación en los tiempos de respuesta al estímulo.

2° Período: Alcoholemia 50 a 150 mg/dl

El sujeto presenta euforia, excitación, disminución de la inhibición, aumento de la actividad, verborrea, disminución de la atención, pérdida de la eficiencia en actos más o menos complejos, ataxia, disartria y dificultad de mantener la postura.

3^{er} Período: Alcoholemia 150 a 250 mg/dl.

Hay una mayor excitación, confusión, vértigos, agresividad, alteraciones de la sensopercepción, incoordinación muscular, pérdida del juicio crítico.

4° Período: Alcoholemia 250 a 350 mg/dl.

Estupor y Coma. En general, hay apatía, falta de respuesta a los estímulos, marcada incoordinación muscular, relajación de los esfínteres. Somnolencia o estupor hasta llegar al coma con abolición de los reflejos e hipotermia. Con niveles de alcoholemias superiores sobreviene la muerte por parálisis respiratoria.

Efectos psicopatológicos y psiquiátricos

Con las alucinaciones alcohólicas agudas se debe de hacer el diagnóstico diferencial con otros estados paranoides, como la psicosis por anfetaminas y/o la esquizofrenia paranoide. Además de estos problemas agudos pueden haber síntomas a largo plazo caracterizados por ansiedad, trastornos del sueño, depresión, fatiga, excitabilidad, trastornos afectivos que puede duran 2-3 meses o hacerse crónicos.

Otros efectos sobre el SNC aparecen recogidos en los apartados sobre *Intoxicación y neurotoxicidad* (1.3.3.4.) y sobre *Potencial de abuso, dependencia y síndrome de abstinencia* (1.3.3.5.).

Sistema cardiovascular

Como con la casi totalidad de órganos y sistemas, los efectos del alcohol sobre el sistema cardiovascular pueden ser de tipo agudo o crónico. En el segundo caso, se han llegado a producir ya lesiones bioquímicas y anatomopatológicas del miocardio, o miocardiopatía alcohólica.

De manera más interesante para el objetivo de esta memoria serían los efectos agudos. Estos incluirían la vasodilatación periférica, la hipotensión arterial y la taquicardia. Estos efectos no han conseguido ser relacionados con los posibles cambios hormonales secundarios a la ingesta de alcohol (Kawano y cols, 1996).

Efectos metabólicos

Las alteraciones o cambios metabólicos comúnmente relacionados con la ingesta de alcohol serían: la hipoglucemia por inhibición de la gluconeogénesis hepática, la acidosis láctica, la hiperuricemia, la cetosis alcohólica y la hiperlipidemia. La presencia de estas alteraciones depende mucho de la dosis de alcohol ingerida y las condiciones de consumo (en ayunas, crónico, etc), así como su aparición en el tiempo.

Sistema inmunológico

En sujetos alcohólicos es conocido el riesgo potencial de sufrir alteraciones del sistema inmunológico. Estos trastornos suponen una mayor susceptibilidad de este sector de la población a padecer ciertas enfermedades, sobre todo de tipo infeccioso, como la neumonía o la tuberculosis.

En cuanto a los efectos sobre la inmunidad de la administración aguda de alcohol, en los últimos años han aparecido publicados numerosos estudios experimentales en humanos. Estos estudios sugieren que la administración aguda de alcohol produce un descenso significativo en el número absoluto de linfocitos T_{helper} (o CD4), y linfocitos B. Igualmente, el alcohol se asociaría con un descenso de las citocinas proinflamatorias TNF α e IL-1 β , así como también de la IL-12, responsable de la activación de los linfocitos T. Por otra parte tendría lugar un incremento simultáneo

de las citocinas inmunoreguladoras TGF β e IL-10, así como un efecto bifásico sobre el IFN γ , que se incrementaría inicialmente (4 h) para posteriormente descender sus niveles (Szabo y cols, 1995; Szabo, 1998; Mandrekar y cols, 1996; Pacifici y cols, 2001). Los cambios producidos por el alcohol en estos mediadores tendrían una repercusión fundamental en el desarrollo de las diferentes subpoblaciones de linfocitos T, de potencial trascendencia clínica en su acción continuada.

Sistema hepatobiliar

Las lesiones hepáticas alcohólicas están ampliamente descritas para el consumo crónico de alcohol. Estas lesiones incluirían la esteatosis, la fibrosis hepática, la hepatitis alcohólica, la hepatitis crónica y la cirrosis. El consumo agudo en sujetos no alcohólicos puede producir alteraciones analíticas, como elevación de las transaminasas, compatibles con este tipo de lesiones.

Aparato Digestivo

Los efectos del alcohol sobre el aparato digestivo dependen de su historial de consumo. En sujetos no alcohólicos, la ingesta aguda puede asociarse a síntomas sugestivos de irritación de la mucosa gástrica. La aparición de lesiones más importantes, como la pancreatitis alcohólica, requerirían de un historial de alcoholismo de más de 10 años de evolución.

1.3.3.4. Intoxicación y neurotoxicidad

1.3.3.4.1 Diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones

La intoxicación alcohólica o embriaguez (y sus respectivos sinónimos más o menos populares: *bolinga, castaña, chufa, chupada, colocón, curda, follón, humera, jumada, mamada, melopea, mierda, mona, papa, pea, pedo, recopada, sopa, soplada, tablón, tajada, torrada, torrija, torta, trompa, turca*, etc) consiste en la ingestión reciente de una suficiente cantidad de alcohol como para producir cambios comportamentales desadaptativos por la desinhibición de los controles cognitivos. Su sintomatología, que se hace presente durante la intoxicación o pocos minutos después de la ingesta, depende en gran parte de la concentración sanguínea del alcohol como ya sido comentado en un apartado anterior (Ver 1.3.3.3.2. Efectos en humanos: *Efectos*

neuropsicológicos y subjetivos). En resumen, los síntomas más comunes que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de alcohol son: lenguaje farfullante, incoordinación motora, marcha inestable, nistagmo, deterioro de la atención o de la memoria y en última instancia, estupor y coma (American Psychiatric Association, 1995).

En cualquier caso, los síntomas de la intoxicación alcohólica, para ser considerados como tales no han de poder ser explicados por la presencia de una enfermedad médica o cualquier otro trastorno mental. Otras complicaciones asociadas a la intoxicación alcohólica serían los accidentes de tráfico, los traumatismos craneoencefálicos, las fracturas, los actos criminales y homicidios (especialmente en individuos con trastorno de personalidad antisocial), el suicidio, la amnesia y la asociación de otras drogas.

El manejo de la embriaguez alcohólica comprende el asegurar en primer término la permeabilidad de las vías aéreas, practicar un lavado gástrico si no ha transcurrido mucho tiempo y si el paciente está consciente, administrar tiamina intravenosa y en ocasiones inmovilizar al paciente y asociar haloperidol u otro tranquilizante. Se ha descrito también el uso de naloxona en coma alcohólico. En cualquier caso, es conveniente solicitar las pruebas complementarias básicas y pertinentes (ionograma, glucemia, pruebas hepáticas, ECG, etc), teniendo en cuenta que los niveles de alcoholemia decrecen a razón de 70-150 mg/kg/h dependiendo de los niveles de alcohol deshidrogenasa y la función hepática, como se verá en el apartado de farmacocinética (1.3.3.6.).

A continuación se relacionan otros tipos de cuadros relacionados con la ingesta de alcohol, tanto en el alcoholismo crónico como agudo, y que pueden ser consideradas situaciones de embriaguez complicadas o patológicas (American Psychiatric Association, 1995; Camí y Ayesta, 1997).

Intoxicación alcohólica idiosincrásica

También llamada intoxicación patológica. Consiste en un trastorno del comportamiento con agresión después de la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol que no suelen causar intoxicación alguna en la mayoría de los consumidores. Es poco común.

Alucinosis alcohólica

Alucinaciones vívidas persistentes (visuales y auditivas) sin delirio en los 2 días siguientes a la disminución del consumo de alcohol en una persona dependiente (por más de 10 años) o por ingesta etílica incrementada significativamente. Se maneja con benzodiacepinas o con haloperidol.

Celotipia alcohólica

La celotipia puede estar presente en un 35% de hombres alcohólicos y en un 31% de mujeres alcohólicas. Si se excluyen los casos en los que puede estar presente realmente una situación que motive la celotipia, los mismos investigadores encontraron que la celotipia se presentaba en un 27% y 15% respectivamente (Shrestha y cols, 1985).

Encefalopatía alcohólica (de Wernicke)

Síndrome agudo debido a la deficiencia de tiamina con nistagmus, parálisis ocular, ataxia, confusión, confabulaciones, letargia, indiferencia, delirio leve, ansiedad e insomnio. Se maneja con tiamina y sulfato de magnesio. Puede culminar en una demencia tipo Korsakoff en un alto porcentaje de casos.

Trastorno amnésico alcohólico (Demencia tipo Korsakoff)

Síndrome crónico debido a deficiencia de tiamina que conduce al daño del núcleo dorsomedial del tálamo y de los cuerpos mamilares y a la atrofia difusa del lóbulo frontal. Son características del trastorno el compromiso para codificar nueva información, amnesia retrógrada y anterógrada (tanto de material verbal como visoespacial), confabulación, desorientación, nistagmo, ataxia y polineuritis. La amnesia retrógrada permite apreciar un gradiente temporal, con un recuerdo considerablemente mejor de eventos remotos que de eventos recientes. Su tratamiento incluye el uso de tiamina, clonidina y propranolol.

1.3.3.4.2 Potencial neurotóxico del alcohol

Los mecanismos implicados en los efectos neurotóxicos del alcohol han comenzado tan sólo recientemente a ser dilucidados, gracias a las técnicas de investigación cada

vez más sofisticadas y a los datos acumulados de tipo experimental y sobre todo clínico. Aún así, hoy por hoy persiste una base especulativa de dichos mecanismos. Entre los propuestos, se incluye al neurotransmisor excitador glutamato y su receptor por medio de un mecanismo de supersensibilidad del mismo, el estrés oxidativo producido por el metabolismo del alcohol que da lugar a la formación de radicales libres, y por último la posible implicación de algunos factores de crecimiento como el NGF (*Nerve Growth Factor*), el bDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), la neurotrofina 3 (NT-3), y el factor de crecimiento de fibroastos (bFGF). Para una revisión más exhaustiva de todos estos mecanismos cabe remitirse al reciente informe titulado *10th Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health* (2000), cuyo acceso es libre a través de internet (<http://www.niaaa.nih.gov/publications/>).

1.3.3.5. Potencial de abuso, dependencia y síndrome de abstinencia

1.3.3.5.1 Abuso

El abuso de alcohol consiste en un patrón desadaptativo con implicaciones evidentes sobre el sujeto y su entorno. En ese deterioro significativo se incluyen situaciones que establecen su diagnóstico, como son el consumo continuado y recurrente a pesar de que éste suponga el incumplimiento de obligaciones laborales, familiares o sociales, incluso representen un peligro para la vida del sujeto u otras personas, o resulten en problemas legales o de relaciones interpersonales o sociales. Por tanto, la existencia aislada de uno o más episodios de embriaguez no son suficientes para establecer el diagnóstico de abuso de alcohol (American Psychiatric Association, 1995).

El abuso de alcohol presenta tres patrones de consumo: el uso continuo de una gran cantidad de alcohol (*consumo mediterráneo*), el uso excesivo sólo los fines de semana (*consumo de la Europa del norte*), y períodos de uso excesivo (días o semanas) intercalados con períodos largos de sobriedad (*consumo latinoamericano*).

El consumo de alcohol puede estar afectado de forma significativa por esquemas de reforzamiento cultural y por asociación con otros reforzadores, aunque parecen tener

igual importancia los factores farmacogenéticos. Hay diferencias étnicas y culturales con respecto a la susceptibilidad al alcohol y a sus efectos, que hacen sospechar la presencia de un factor genético. Los hispanos, en especial los hijos varones de padres alcohólicos, tienen más altas tasas de prevalencia que los asiáticos, en parte porque éstos últimos presentan una disminución en los niveles de alcohol deshidrogenasa mitocondrial en casi un 25-53% de la población debido a un alelo que cuando se presenta en forma homocigótica inactiva la enzima (American Psychiatric Association, 1995).

La heredabilidad del alcoholismo se ha sugerido que es del 30-40% según varios estudios en mellizos (37% para hombres y 25% para mujeres), e incluso, se ha comunicado una asociación con el alelo A1 del gen del receptor D₂ en el locus q22-q23 del cromosoma 11 (Blum y cols, 1990). Los estudios con ligandos sugieren un cambio en la expresión del receptor D₂ más que una alteración estructural (Noble y cols, 1991). Por medio de técnicas de imagen se pudo demostrar también que la densidad del receptor D₂ en el cuerpo estriado y su afinidad por la dopamina estaban reducidas en sujetos alcohólicos cuando se compararon con sujetos controles. Además, los sujetos alcohólicos no violentos tienen pocos sitios de recaptación de la dopamina con respecto a los controles (Tiihonen y cols, 1995). Adicionalmente, el alelo A1 ha sido asociado a un incremento en la latencia del p300, una medida de las ondas cerebrales generadas durante la discriminación de estímulos, lo que sugiere una función dopaminérgica alterada, similar a la evidenciada en la enfermedad de Parkinson. Los alcohólicos crónicos exhiben alteraciones visuoespaciales que son igualmente observadas en sus hijos, lo que apoya aún más los hallazgos sobre la alteración dopaminérgica heredada en estos pacientes (Noble y cols, 1994). Diferentes revisiones han confirmado que la alteración genética no está presente sólo en el alcoholismo sino también en la dependencia a otras drogas. Los sujetos con el alelo A1 tendrían una edad de inicio de abuso de drogas mucho más temprana y comportamientos más agresivos que los sujetos con el alelo A2 (Smith y cols, 1992).

1.3.3.5.2 Dependencia

La dependencia es definida como el uso excesivo de alcohol que suele llevar a trastornos mentales específicos como intoxicación alcohólica, síndrome de abstinencia, alucinosis, trastorno mnésico, demencia, encefalopatía de Wernicke y

demencia tipo Korsakoff (American Psychiatric Association, 1995). Su consumo compulsivo e irrefrenable (*craving*) trasciende al control del propio sujeto, con lo que suele originar trastornos en el funcionamiento en áreas relacionales como el trabajo, la escuela, la salud, las relaciones familiares, el funcionamiento social, y provocar incluso problemas legales. Depresión, ansiedad, e insomnio frecuentemente acompañan a la dependencia de alcohol y a veces la preceden. La dependencia o el abuso al alcohol puede acompañarse de la dependencia o abuso de otras drogas (*cannabis*, cocaína, heroína, anfetaminas, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y nicotina). El alcohol puede ser usado para aliviar los síntomas o efectos no deseados debidos al consumo de otras drogas.

Los péptidos opioides endógenos, la serotonina, la dopamina y el GABA han sido involucrados en la dependencia del alcohol. En concreto, la serotonina y la dopamina serían los neurotransmisores más estudiados (ver apartado 1.3.3.3.1 *Efectos en animales*). Aunque el consumo de alcohol en voluntarios sanos condujo a la disminución del triptófano sanguíneo y en LCR y, a un incremento en la recaptación de serotonina en plaquetas, varios estudios en sujetos alcohólicos han encontrado una disminución significativa en el contenido de serotonina plaquetaria, apoyando los hallazgos de estudios *post-mortem* que revelan bajos niveles de serotonina en hipocampo, hipotálamo y núcleo caudado. Incluso durante períodos de abstinencia, se detectan niveles bajos de 5-HIAA en LCR, los cuales eran normales cuando los pacientes iniciaban dicho período, sugiriendo que el consumo crónico de alcohol normaliza el funcionamiento serotoninérgico. Los niveles de triptófano plasmático también se encuentran disminuidos en sí y con respecto a otros aminoácidos. Una proporción baja entre el triptófano y otros aminoácidos ha sido descrita en pacientes con comportamiento agresivo y en pacientes con inicio temprano del alcoholismo. Por otro lado, los parientes de primer grado de sujetos alcohólicos que tenían una depresión o eran impulsivos exhibieron una disminución en el 5-HIAA en LCR mayor que la de individuos con sintomatología similar pero sin parientes alcohólicos (LeMarquand y cols, 1994a; 1994b).

Al hilo de los resultados anteriores, se ha comprobado que los fármacos serotoninérgicos y los antagonistas dopaminérgicos reducen el comportamiento de búsqueda y consumo de alcohol (Lawford y cols, 1995) y se ha demostrado una

asociación marcada entre el alelo A1 del gen de la dopamina y el alcoholismo (Blum y cols, 1990).

En cuanto a los receptores GABA, existe evidencia clínica que el alcohol es reforzador en algunos individuos debido a sus efectos intoxicantes y ansiolíticos mediados por su acción sobre el receptor para benzodiazepinas. Es conocido el efecto del alcohol sobre los receptores benzodiazepínicos que permite el paso de cloro a través del canal, llevando a una persistente alteración homeostática. Las alteraciones en la sensibilidad del receptor al etanol con la administración crónica puede ser una consecuencia de los cambios en la expresión genética de los receptores. Además de la disminución de la sensibilidad del receptor benzodiazepínico, el alcohol administrado crónicamente incrementa la actividad del glutamato, lo que puede explicar el efecto proconvulsivante durante la abstinencia al alcohol (10th Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health, 2000).

Adinoff y colaboradores (1995) han propuesto que la experimentación de múltiples episodios de abstinencia alcohólica en sujetos con dependencia al alcohol induce una hiperexcitabilidad límbica de larga duración. Su modelo hipotetiza que el *craving* por el alcohol podría estar relacionado más con el número y severidad de los síntomas de abstinencia y no necesariamente con el tiempo y frecuencia del consumo de alcohol. El modelo postula que después de un número umbral de episodios de abstinencia, la descarga del foco límbico puede ser provocada por varios estímulos relacionados con el alcohol. Con cada episodio de abstinencia el estado de sensibilización límbica y por ende el *craving* se incrementa. Adicionalmente, relacionan el *craving* con estados afectivos como la ansiedad presente durante los síntomas de abstinencia (Adinoff y cols, 1995).

1.3.3.5.3 Abstinencia

Es la suspensión o disminución abrupta de una droga que provoca una serie de trastornos mentales o físicos, que dependen del tipo de droga o medicamento y que pueden ser leves o severos y de tendencia opuesta a los observados por una intoxicación con la misma droga. Para el alcohol en concreto, la Asociación Americana de Psiquiatría establece en el DSM-IV los criterios diagnósticos de la

abstinencia alcohólica. Dado que existen divergencias claras entre algunas versiones en inglés y castellano del DSM-IV se ha estimado procedente realizar un listado de criterios adaptado a las diferentes interpretaciones (Tabla 9).

Tabla 9: En la columna de la izquierda se ofrecen los criterios de abstinencia al alcohol, adaptados a partir de los criterios propuestos en la versión en castellano del DSM-IV, que se reproducen en la columna de la derecha (American Psychiatric Association, 1995).

Adaptación propia y considerada más apropiada	DSM-IV (versión en castellano Ed. Masson)
A. Cese o reducción en el consumo de alcohol, el cual había sido intenso y prolongado.	A. Interrupción (o disminución) del consumo de alcohol después de su consumo prolongado y en grandes cantidades.
B. Dos o más de los siguientes signos o síntomas desarrollados horas o días después del Criterio A: 1. <i>Hiperactividad autonómica (p.ej. sudoración o >100 pulsaciones por minuto).</i> 2. <i>Temblor de manos intenso.</i> 3. <i>Insomnio.</i> 4. <i>Náuseas y vómitos.</i> 5. <i>Ilusiones o alucinaciones transitorias de tipo visual, auditivo o táctil.</i> 6. <i>Agitación psicomotora.</i> 7. <i>Ansiedad.</i> 8. <i>Convulsiones generalizadas.</i>	B. Dos o más de los siguientes síntomas desarrollados horas o días después de cumplirse el Criterio A: 1. <i>Hiperactividad autonómica (p. ej., sudoración o más de 100 pulsaciones).</i> 2. <i>Temblor distal de las manos.</i> 3. <i>Insomnio.</i> 4. <i>Náuseas o vómitos.</i> 5. <i>Alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias, o ilusiones.</i> 6. <i>Agitación psicomotora.</i> 7. <i>Ansiedad.</i> 8. <i>Crisis comiciales de gran mal (crisis epilépticas).</i>
C. Los síntomas del Criterio B causan un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad social laboral u otras áreas relacionales.	C. Los síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad social laboral, o de otras áreas importantes de la actividad del sujeto.
D. Los síntomas no son debidos a una enfermedad médica ni se justifican por la presencia de otro trastorno mental.	D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

Especificar sí: Con alteraciones perceptivas

El síndrome de abstinencia estaría presente en casi un 5% de los pacientes con dependencia al alcohol. El inicio ocurre desde las 4 a 12 horas de suspensión del consumo, con una duración de entre 10-14 días y con un pico de intensidad hacia el segundo día por la semivida corta del alcohol. Los síntomas de ansiedad, insomnio y disfunción autonómica pueden durar hasta 3 a 6 meses. Además pueden persistir algunos trastornos del juicio, la memoria reciente y las relaciones visuoespaciales.

Según su gravedad, el síndrome de abstinencia puede clasificarse en:

1. Leve:

Es la presentación más común. Se caracteriza por temblor, náuseas o vómitos, insomnio, agitación, taquicardia, hipertensión, sudoración, ansiedad o depresión, irritabilidad, alucinaciones transitorias y cefalea.

2. Moderado:

Además aparece diaforesis, hipertermia, nistagmo y “*flapping tremor*” (también conocido con los nombres de asterixis o aleteo hepático, que consiste en la incapacidad para mantener una postura fija en el espacio. Este signo es en realidad un fenómeno mioclónico [mioclonía negativa] y no un verdadero temblor).

3. Grave o *Delirium tremens*:

Supone la forma menos frecuente (<5%). A menudo se inicia con prodromos como ilusiones afectivas o pareidólicas, seguidos de marcada desorientación, alucinaciones vívidas táctiles, olfativas o visuales de insectos o pequeños animales, delirios paranoides, agitación, fiebre y convulsiones. Puede ser mortal (15%) si no se recibe tratamiento, o bien resolverse espontáneamente al cabo de 2-10 días. Además de las medidas de detoxificación, el tratamiento se compone de antipsicóticos tipo haloperidol y benzodiacepinas para anular las alucinaciones y producir sedación; así como hidratación y corrección del disbalance hidroelectrolítico.

En esta situación deben solicitarse exámenes de laboratorio, ya que en la mayoría de pacientes es posible detectar:

- Macrocitosis, por disminución de los niveles de hierro y de ácido fólico y alteración de la eritropoyesis; incremento del ácido úrico.
- Aumento de los triglicéridos por disminución de la gluconeogénesis, que contribuyen a la formación del hígado graso, incremento de la GOT y GPT hepáticas y de las fosfatasas alcalinas.
- Elevación de los niveles de gamma-glutamyltransferasa (γ GT).
- Incremento de gammaglobulinas por lesión microsomal e inducción enzimática del hígado, sin producir necesariamente daño hepático.
- Trombocitopenia, anemia y leucopenia.

Los objetivos del tratamiento de la abstinencia alcohólica son la reversión de los síntomas y signos, la prevención de reacciones de abstinencia severas y preparar al paciente para la rehabilitación a largo plazo. Esto suele requerir el ingreso

hospitalario del paciente durante unos 5 a 10 días con control de signos vitales, disminución de los estímulos medioambientales, manejo de las infecciones, los traumatismos, la deshidratación y la desnutrición.

El manejo farmacológico se basa en: la disminución de la descarga adrenérgica y los temblores, por ejemplo con β -bloqueantes; el tratamiento con tiamina o vitamina B₁, y otras vitaminas como la B₆, K y el ácido fólico; y el sulfato de magnesio más carbamazepina o fenitoína en caso de convulsión.

El proceso puede requiere unas 2 semanas como mínimo y debe dar paso posteriormente a la deshabituación y rehabilitación. El objetivo de estos últimos es lograr un estado prolongado de total sobriedad, pero teniendo en cuenta que las recaídas son frecuentes, en especial en los primeros 3 meses del proceso. Para tal fin las medidas pueden ser farmacológicas o no. En este sentido, se ha utilizado psicoterapia individual, aunque de difícil ejecución ya que el paciente rara vez reconoce la magnitud de su problema, la psicoterapia grupal, las organizaciones de apoyo como alcohólicos anónimos, la terapia familiar y psicofarmacoterapia.

En este último aspecto, las alternativas utilizadas y en evaluación incluyen fármacos como el disulfiram, la naloxona y la naltrexona, los inhibidores de la recaptación de serotonina, los agonistas y antagonistas de la serotonina o su receptor, o el más novedoso acamprosato. Con todos ellos, la tasa de éxito es muy variable, así como su mecanismo de acción que va desde los que buscan la aversión al alcohol como el disulfiram, hasta los que buscan la disminución del *craving* mediante la reducción de la excitabilidad neuronal que acompaña al uso crónico del alcohol, al parecer por alteraciones en la expresión genética de receptores de aminoácidos excitatorios, ejemplo del acamprosato.

1.3.3.6. Farmacocinética

1.3.3.6.1 Absorción

La ingesta de alcohol es muy raramente instantánea (forma de *bolus*), incluso en condiciones experimentales. Por razones prácticas la administración de alcohol suele hacerse en un cierto período de tiempo según la dosis o porcentaje de alcohol ensayado. Este hecho supone que a la hora de estudiar sus parámetros farmacocinéticos tenga que plantearse si el modelo a emplear debe tener en cuenta

por un lado el proceso de toma o ingesta y por otro el proceso de absorción. Así, se ha sugerido como modelo más simple para describir la absorción del alcohol el que utiliza una combinación de un modelo de orden cero para definir el proceso de ingesta y un modelo de primer orden para el proceso de absorción a nivel del intestino (Holford, 1987).

Otros autores han complicado aún más el modelo farmacocinético aplicado al proceso absorptivo del alcohol. En este sentido se ha sugerido bien un modelo de primer orden para explicar el proceso de vaciado gástrico hacia el intestino delgado o bien un modelo de orden cero que describiría o tendría en consideración el tiempo (*lag-time*) empleado desde la boca hasta el lugar de absorción predominante del alcohol (Holford, 1987).

En ayunas, el alcohol ingerido es absorbido mayoritariamente en duodeno y yeyuno, debido en gran parte al tránsito rápido por el estómago vacío. En estas circunstancias, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima varía entre los 30 y los 90 minutos (Tabla 10). Los alimentos sólidos y las bebidas hipertónicas retrasan ese vaciamiento. Es en estas situaciones cuando una cantidad importante de alcohol puede ser absorbido a través del estómago. Cantidades que pueden llegar al 70% del alcohol ingerido y que suponen un retraso en la absorción de hasta 4 a 5 horas en un estómago lleno. Además, esta absorción más lenta confiere mayor relevancia al fenómeno de primer paso. Fenómeno que también se ve afectado por un consumo de alcohol de bajo a moderado o con/tras la ingesta de alimentos sólidos (Holford, 1987). Esto puede ser debido a varios hechos:

1. Tras su absorción oral el alcohol alcanza concentraciones altas en la vena porta y el hígado, comparadas con las que en ese momento existen en plasma u otros compartimentos. Es en esta situación cuando el modelo de cinética de Michaelis-Menten y la actividad enzimática específica (alcohol deshidrogenasa y sistema MEOS, ambos con alta K_m para el alcohol) justifican una tasa más rápida de eliminación del alcohol.

2. El retraso en el vaciamiento gástrico da lugar a varias consecuencias: una menor cantidad de alcohol en duodeno-yeyuno provoca que su absorción sea más eficiente, la actuación de la alcohol deshidrogenasa del estómago es también más efectiva, y por último la menor cantidad de alcohol que consigue llegar a hígado provoca que

aún sea menor la cantidad que pueda alcanzar la circulación sistémica, debido también a la cinética de Michaelis-Menten.

En definitiva, el retraso en el vaciamiento gástrico incrementaría el fenómeno de primer paso, tanto en hígado como estómago. Por tanto, y para dosis de alcohol bajas o moderadas, este fenómeno de primer paso sería el factor principal responsable de una mayor o menor cantidad y rapidez con la que el alcohol alcanza la circulación sistémica y el cerebro (Eckardt y cols, 1998).

Tabla 10: Farmacocinética del alcohol administrado por vía oral en voluntarios sanos (n=6) (Wilkinson y cols, 1977; Holford, 1987).

Dosis (g/kg)	C _{max} (mg/dl)	t _{max} (h)	Vd* (L/kg)
0,15	16	0,33	0,59
0,3	41	0,5	-
0,45	65	0,83	-
0,6	77	1	-

*: en sangre capilar

1.3.3.6.2 Distribución

El alcohol se distribuye en el agua total, de manera que en situación de equilibrio, las concentraciones de alcohol a nivel extra- e intracelular son aproximadamente iguales. Sin embargo, este equilibrio se alcanza más rápidamente en los órganos con una mejor vascularización y por tanto un mayor flujo sanguíneo (cerebro, hígado, pulmones y riñones). Tras la ingesta oral de alcohol y en el momento previo a la consecución del citado equilibrio (hasta 2 horas después de la ingesta), las concentraciones de alcohol en cerebro y sangre arterial son mayores a las obtenidas en músculo y venas periféricas. Otros factores que influyen en el volumen de distribución serían el porcentaje de agua corporal y el porcentaje de grasa corporal. Aunque el primer factor suele ser mucho más constante en los humanos (67 al 77%), existen diferentes situaciones que pueden modificarlo como el ciclo menstrual, los edemas o la ascitis. La grasa en cambio sí que presenta una gran variabilidad interindividual (5 al 50%), por ejemplo entre ambos géneros o sexos, con un porcentaje mayor en mujeres respecto a los hombres (Eckardt y cols, 1998).

El volumen de distribución del alcohol tras su administración intravenosa se ha calculado entre 0,53 L/kg (sangre capilar) y 0,57 L/kg (sangre venosa). Estas cifras equivaldrían a un volumen aparente de distribución de entre 0,42 L/kg y 0,47 L/kg (Holford, 1987).

1.3.3.6.3 Metabolismo

En condiciones fisiológicas, aproximadamente el 90% del alcohol ingerido es metabolizado por medio de la vía de la alcohol dehidrogenasa (ADH). Este proceso tiene lugar principalmente en el hígado, y es menos importante en la mucosa gástrica (Figura 4). Durante la oxidación del alcohol para formar acetaldehído, el Nicotin-Adenin-Dinucleótido o NAD sufre un proceso de reducción, dando lugar a NADH. Sin embargo, un 10% del metabolismo del alcohol depende del denominado sistema microsomal hepático o MEOS (*Microsomal Ethanol Oxidising System*), que adquiere su importancia en situaciones de exceso de alcohol. En esta vía metabólica se encuentra implicado el citocromo hepático P450, y por tanto es susceptible de inducción o inhibición por otros fármacos. Por una u otra vía, el acetaldehído producido por oxidación del alcohol es a su vez metabolizado para formar ácido acético por medio de la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) (Holford, 1987; Eckardt y cols, 1998).

El fenómeno de primer paso para el alcohol es extremadamente variable. Así, cuando el alcohol es ingerido en bajas cantidades o bien después de una comida, este fenómeno puede llegar a ser mayor del 75%. En cambio, grandes dosis de alcohol pueden hacer caer este fenómeno hasta un 10% o menos. La mayor parte de este fenómeno de primer paso tiene lugar en los hepatocitos, y tan solo una pequeña parte ocurre al nivel de la mucosa gástrica.

Como ya fue adelantado anteriormente, la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), tanto del hígado como del estómago, oxida al alcohol hacia acetaldehído con la consiguiente pérdida de un hidrogenion que reduce el NAD a NADH. De esta manera, el consumo de grandes cantidades de alcohol puede dar lugar a trastornos metabólicos como son la hiperlactacidemia y la hiperuricemia.

El género, la raza o el *status* alcohólico también repercuten sobre el fenómeno de primer paso. Así, las mujeres presentarían unos niveles más bajos de ADH gástrica que los hombres, al igual que los sujetos de raza oriental comparado con los de raza caucásica, o los alcohólicos respecto a los no alcohólicos. Estos factores pudieran en parte explicar la diferente sintomatología o incluso los diferentes niveles de alcohol en aire espirado. Sin embargo, dado que la actividad de la ADH gástrica es del orden de las 100 veces inferior a la ADH hepática cabría pensar en otras causas para tales diferencias (Holford, 1987; Eckardt y cols, 1998).

Como ya ha sido comentado, el sistema MEOS es una vía metabólica asociada al citocromo hepático P450. Su contribución a la oxidación del alcohol depende sobre todo de la ingesta de altas dosis, particularmente de forma crónica. La subfamilia del citocromo mayormente implicada es la CYP2E1, aunque otras subfamilias como la CYP1A2 y CYP3A4 también pueden contribuir al metabolismo del alcohol (Eckardt y cols, 1998). En cualquier caso, conviene recordar que la administración aguda de alcohol puede comportarse como un inhibidor metabólico microsomal, mientras que su ingesta crónica puede inducir el metabolismo microsomal.

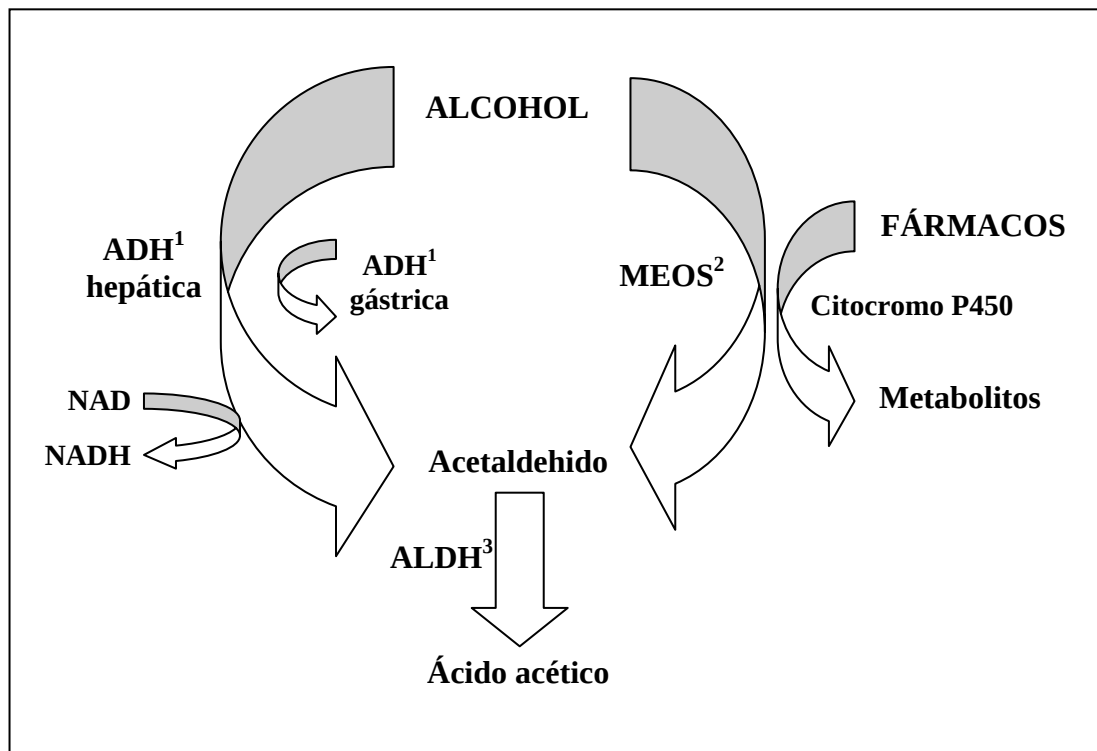


Figura 4: Metabolismo del alcohol. ¹ADH: Alcohol deshidrogenasa; ²MEOS: Sistema de oxidación microsomal hepático (*Microsomal Ethanol Oxidising System*); ³ALDH: Aldehído deshidrogenasa.

1.3.3.6.4 Excreción

La tasa de eliminación del alcohol presenta gran variabilidad interindividual (70-150 mg/kg/h o entre 5-11 g/hora), aunque es independiente de la dosis y existe poca variabilidad intraindividual (Holford, 1987; Eckardt y cols, 1998).

El alcohol no metabolizado puede ser eliminado por la orina, la respiración o el sudor en un porcentaje que varía entre el 2 al 10%, según la cantidad ingerida. Prácticamente la mitad de este alcohol es eliminado a través del aire espirado gracias a su elevada volatilidad. La importancia de esta vía de excreción radica en su utilidad toxicológica, ya que permite determinar indirectamente el grado de alcoholemia mediante los aparatos denominados alcoholímetros (Camí y Ayesta, 1997).

1.3.3.7. Interacciones farmacológicas del alcohol

Las interacciones farmacológicas del alcohol, de tipo farmacocinético, pueden desprenderse de las secciones previas. Las posibles interacciones farmacodinámicas relacionadas con el alcohol se recogen en la sección siguiente (*1.4. Estudios sobre la combinación de MDMA y alcohol*). En este sentido, se hace un especial hincapié en las interacciones con otros psicofármacos, y más en concreto con el grupo de los psicoestimulantes, dado el objetivo de esta memoria.

1.4. ESTUDIOS SOBRE LA COMBINACIÓN DE MDMA Y ALCOHOL

De los datos y comentarios referidos hasta ahora puede deducirse que en las acciones farmacológicas de la MDMA y el alcohol se hayan implicados mecanismos, receptores e incluso efectos farmacológicos muy diferentes entre sí. Sin embargo, también se distingue un elemento común a ambos cual es la vía serotoninérgica. Aunque con una clara preponderancia en la farmacología de la MDMA, la función serotoninérgica también ocupa un lugar destacado, y por ello común, en la farmacodinamia del alcohol.

1.4.1. En animales

Ya se ha comentado anteriormente que numerosos estudios experimentales habían sugerido la importancia de la transmisión serotoninérgica en la etiopatogenia y la fisiopatología del alcoholismo, habiéndose especulado en una posible disfunción

serotonérgica previa en los casos de alcoholismo (ver apartados 1.3.3.3.1. *Efectos en animales* y 1.3.3.5. *Potencial de abuso, dependencia y abstinencia*). Esto ha llevado durante los últimos años, al ensayo de fármacos agonistas serotonérgicos como inhibidores del deseo (*craving*) o del consumo de alcohol (Schaffer y Naranjo, 1998). En este sentido, podría especularse para la MDMA un posible efecto inhibitor del deseo o del consumo de alcohol, debido a su acción proserotonérgica. Los estudios experimentales llevados a cabo en animales, e implicando a la MDMA y el alcohol, han sido enfocados sistemáticamente a la demostración de que el derivado anfetamínico podría disminuir la preferencia de consumo del alcohol (LeMarquand y cols, 1994a; 1994b). Mediante el uso de test de preferencia, los autores han podido observar respuestas positivas de la MDMA en el mismo, lo que ha sido interpretado como una evidencia de potencial de abuso. También ha podido demostrarse que, efectivamente, la ingesta de MDMA produce en los animales una reducción marcada de la ingesta de alcohol (Bilsky y cols, 1990; Rezvani y cols, 1992).

1.4.2. En humanos

No existen estudios previos en humanos sobre interacción de la MDMA y el alcohol. En cambio, si existen trabajos publicados sobre la interacción del alcohol con otros psicoestimulantes como la cocaína, u otros derivados anfetamínicos, así como otras sustancias derivadas de productos comercializados legalmente o *social drugs* (Kerr y cols, 1991, 1992, 1998) como la nicotina o la cafeína. De igual manera, en los últimos años se han publicado los resultados de estudios experimentales en humanos sobre la interacción de la MDMA y otros fármacos relacionados con el mecanismo de acción de la anfetamina.

Por todo ello, ha parecido oportuno realizar una breve descripción o revisión de los estudios experimentales en humanos sobre interacción del alcohol y algunos psicoestimulantes, así como de la MDMA con otras drogas o fármacos. Aunque algunos de estos aspectos, sobre todo en el caso de los estudios de interacción de la MDMA, ya han sido recogidos en su apartado correspondiente (1.2.), y en general, se hará mención expresa de estos estudios en la discusión de esta memoria.

1.4.2.1. Alcohol con fármacos o drogas estimulantes del SNC

Los estudios experimentales en voluntarios sanos evaluando la interacción entre alcohol y psicoestimulantes han incluido a la cafeína (Franks y cols, 1975; Fudin y Nicastro, 1988; Kerr y cols, 1991, 1998; Azcona y cols, 1995), cocaína (Pérez-Reyes y Jeffcoat, 1992; Farré y cols, 1993; Higgins y cols, 1993; McCance-Katz y cols, 1993; Farré y cols, 1997), dextroanfetamina (Hughes y Forney, 1964; Wilson y cols, 1966; Pérez-Reyes y cols, 1992), o la metanfetamina (Mendelson y cols, 1995). El conjunto de estos estudios ha mostrado resultados contradictorios. Así, en algunos casos la administración del psicoestimulante redujo el grado de intoxicación o embriaguez alcohólica, o bien disminuyó en alguna medida las acciones deletéreas del alcohol sobre el rendimiento psicomotor (Pérez-Reyes y cols, 1992; Farré y cols, 1993; Mendelson y cols, 1995). Sin embargo, en otros estudios el psicoestimulante no indujo cambios significativos sobre los efectos del alcohol (Hughes y Forney, 1964; Wilson y cols, 1966; Franks y cols, 1975; Fudin y Nicastro, 1988; Kerr y cols, 1998; Higgins y cols, 1993; McCance-Katz y cols, 1993; Farré y cols, 1997).

En el caso concreto de las anfetaminas, su coadministración con alcohol podría resultar en una interacción de tipo farmacocinético. En este sentido, se ha observado que la administración oral de alcohol se asociaba con un aumento de las concentraciones plasmáticas de dextroanfetamina administrada por vía oral (Pérez-Reyes y cols, 1992), o también que el alcohol inducía un descenso del volumen de distribución de la metanfetamina administrada por vía intravenosa (Mendelson y cols, 1995).

1.4.2.2. MDMA con fármacos o drogas modificadoras de la función de los transportadores/receptores monoaminérgicos

La finalidad de este tipo de estudios vendría marcada por la hipótesis de que la coadministración de MDMA con estas drogas o fármacos podría provocar una reversión o atenuación de los efectos de la primera, lo que aportaría evidencias del mecanismo de acción o neurotransmisor implicado en esos cambios o efectos. La mayoría de estos estudios han sido publicados en los últimos años, estando claramente singularizados en el equipo liderado por el Dr Vollenweider, del Hospital Universitario de Psiquiatría en Zurich (Suiza). Las sustancias coadministradas con MDMA han sido citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina,

ketanserina que es una antagonista del receptor serotoninérgico 5HT_{2A/C}, y por último haloperidol, un antagonista dopaminérgico D₂. En los tres casos la evaluación se ha llevado a cabo en voluntarios sanos.

1.4.2.2.1 Interacción de la MDMA con citalopram (ISRS)

En modelos animales, la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como fluoxetina o citalopram, ha demostrado que provocan la supresión de la liberación de serotonina inducida por la MDMA (Hekmatpanah y Peroutka, 1990; Gudelsky y Nash, 1996). Este hecho ha propiciado la idea de que esa liberación de 5-HT producida por la MDMA era mediada por un transportador de membrana (*carrier*), el cual produciría el intercambio de MDMA, que entraría en la terminal presináptica, y la consiguiente salida de 5-HT al espacio presináptico. Las implicaciones clínicas de este mecanismo es lo que por el momento no quedaba claro, por lo que el estudio llevado a cabo recientemente por Liechti en voluntarios sanos ha aportado algunos datos al respecto (Liechti y cols, 1999; Liechti y Vollenweider, 2000a).

En concreto, este estudio ha intentado determinar si la administración previa de citalopram (40 mg por vía iv) conseguiría atenuar los efectos psicoativos, cardiovasculares y neurovegetativos producidos por la MDMA. La dosis oral empleada de MDMA para tal fin fue de 1,5 mg/kg (90-110 mg), que fue administrada en 16 sujetos sanos de ambos sexos (12 hombres y 4 mujeres). Las herramientas de evaluación empleadas por los autores para los efectos psicológicos o subjetivos fueron cuestionarios basados en teorías psicodinámicas, como la escala *Adjective Mood Rating Scale-AM* (también conocida como *EWL Mood Rating Scale*) o las distintas variantes de la *Altered State of Consciousness rating scale-ASC* (APZ-OAV, OAV-ASC u OAVAV). Estos instrumentos tan particulares suponen un problema de interpretación y dificultan la comparación directa de los resultados. Además, derivan de escalas de valoración de drogas como el ácido lisérgico (LSD) y por tanto están más orientados a medir efectos alucinógenos que euforizantes.

El estudio de Liechti concluyó que la administración del inhibidor de la recaptación de serotonina, citalopram, conseguía revertir los efectos psicológicos y los cambios

fisiológicos producidos por la MDMA, con la excepción de la temperatura. Sin embargo, merece destacarse que aunque efectivamente los efectos psicológicos fueron atenuados, al mismo tiempo estos efectos se prolongaron hasta más de dos horas en comparación a la condición de MDMA sólo. Más aún, la combinación no produjo cambios ni sobre el estado de bienestar ni en la excitación emocional producida por la MDMA.

1.4.2.2 Interacción de la MDMA con ketanserina (antagonista serotoninérgico)

El receptor serotoninérgico $HT_{2A/2C}$, ha sido relacionado con el control de la temperatura y algunos efectos de tipo “psicodélico” como las alucinaciones (Liechti y cols, 1999; Reneman y cols, 2000^a). De acuerdo con estos antecedentes, el grupo de Liechti planteó un segundo estudio de interacción de la MDMA con ketanserina, un antagonista del receptor $5-HT_{2A/2C}$. Este ensayo clínico aleatorizado, cruzado y doble ciego incluyó 14 voluntarios sanos, a los que se administró una dosis de MDMA de 1,5 mg/kg (total de 80-120 mg) con o sin ketanserina oral, administrada en una dosis previa de 50 mg (Liechti y cols, 2000).

Respecto a la interacción de ambos fármacos, la asociación de ketanserina pareció ocasionar una disminución significativa (aproximadamente de 10 mmHg) del incremento en la presión arterial diastólica (PAD) producida por la MDMA, sin modificar sustancialmente el aumento de la presión arterial sistólica (PAS) ni la taquicardia. Esta ligera reducción de la PAD producida por la MDMA tras el pretratamiento con ketanserina llevó a los autores a sugerir la contribución del receptor $5-HT_2$ en los efectos de la MDMA, incluidos los efectos cardiovasculares.

Sin embargo, la ketanserina no interfirió en los efectos euforizantes de la MDMA aunque redujo sus acciones sobre las percepciones y la excitabilidad emocional. En concreto, redujo a la mitad la intensidad de las percepciones visuales táctiles y acústicas producidas por la MDMA. Este hallazgo es consistente con el hecho que los alucinógenos de tipo indol ejercen su efecto a través del receptor $5-HT_{2A}$, por lo que a partir de este hecho podría sugerirse que los leves efectos de carácter alucinógeno inducidos por la MDMA se deberían a una estimulación del receptor $5-HT_{2A}$.

1.4.2.2.3 Interacción de la MDMA con haloperidol (antagonista dopaminérgico)

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la MDMA produce un incremento de los niveles de dopamina, hecho especialmente constatado en el dializado estriatal (Leonardi y Azmitia, 1994). Tal y como ha sido postulado para otras drogas estimulantes, como la *d*-anfetamina y la cocaína, esta liberación de dopamina pudiera también en el caso de la MDMA, justificar los efectos euforizantes asociados a su uso.

Con la finalidad de aclarar en parte estos interrogantes, Liechti y colaboradores realizaron este otro ensayo clínico doble ciego, cruzado y controlado con placebo en el que 14 voluntarios sanos recibieron la dosis oral de MDMA habitualmente utilizada por éstos investigadores, 1,5 mg/kg (70-110 mg), y un antagonista del receptor D₂, el haloperidol, por vía intravenosa a una dosis de 1,4 mg (equivalente a una dosis oral de 2,5 mg). Dosis ésta que se esperaba produjese una ocupación del 60% de los receptores dopaminérgicos D₂ (Liechti y Vollenweider, 2000^b).

La hipótesis de los autores refería la posibilidad de una atenuación o reversión de los efectos estimulantes producidos por la MDMA, tanto en la esfera fisiológica como psicológica.

Los resultados del estudio concluyeron que el pretratamiento con el antagonista D₂ daba lugar a una reversión de los efectos subjetivos producidos por la MDMA. Así, de los efectos de bienestar y euforia derivados de la condición MDMA se pasaba a un predominio de los efectos disfóricos y de ansiedad tras la coadministración con haloperidol. En cambio, la presencia de haloperidol no produjo cambios en los efectos cardiovasculares o sobre la temperatura provocados por la MDMA.

De estos resultados pudieran desprenderse mayores evidencias del papel desempeñado por la dopamina en los efectos euforizantes producidos por la MDMA, así como por otra parte su poco probable implicación en los efectos cardiovasculares. Teniendo en consideración este último comentario y los resultados del estudio de interacción con citalopram referido anteriormente, parece consistente la idea de que los efectos cardiovasculares y sobre la temperatura se hallan mediados por los neurotransmisores serotonina y noradrenalina. Por último, en referencia al aumento de la sensación de disforia y ansiedad tras el uso combinado de haloperidol y MDMA, los autores sugieren una doble explicación: que estos efectos se deban a la administración del antagonista dopaminérgico D₂, lo que provoca un aumento

compensatorio de la actividad del receptor D_1 , o bien que los provoque el incremento de actividad serotoninérgica tras la combinación. Aunque cabe la posibilidad que ambos mecanismos no fueran excluyentes entre sí.

HIPÓTESIS

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 o en combinación con otro tipo de fármacos como citalopram, haloperidol y ketanserina. No existían estudios experimentales en humanos en los que se hubiera evaluado la administración de la MDMA en combinación con alcohol, siendo ésta sin embargo una forma común de consumo según demuestran las evidencias epidemiológicas. Por otra parte, existían algunos estudios experimentales de interacción entre el alcohol y sustancias psicoestimulantes.

Todo este conjunto de antecedentes, ya apuntados en la introducción de esta memoria, llevó a plantear las siguientes hipótesis:

1. La administración combinada de MDMA y alcohol produciría un aumento de la frecuencia cardíaca, siendo una incógnita el resultado final sobre la presión arterial.
2. Según los antecedentes para otros estimulantes (cocaína, anfetamina) era de esperar que con la combinación disminuyese la embriaguez producida por el alcohol y aumentasen los efectos euforizantes o placenteros.
3. Podría observarse una disminución de los efectos deletéreos del alcohol sobre el rendimiento psicomotor.
4. Dado que la vía metabólica principal de la MDMA depende fundamentalmente del citocromo CYP2D6 y menos por el CYP1A2 y CYP3A4, mientras que la del alcohol lo es de forma minoritaria por los citocromos CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A4, la existencia de una posible interacción de tipo farmacocinético sería moderada o leve en términos de intensidad.

OBJETIVOS

Objetivos

3. OBJETIVOS

De acuerdo con los datos y comentarios precedentes, los objetivos concretos fueron:

1. Determinar los efectos farmacológicos que se observan tras la administración a dosis única de una combinación de MDMA y alcohol.
 - Conocer los efectos sobre las variables fisiológicas como presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura oral y diámetro pupilar.
 - Evaluar los efectos sobre las pruebas de rendimiento psicomotor, las cuales valoran la capacidad de respuesta y atención, y por tanto tienen una repercusión trascendental sobre actividades tales como la conducción de vehículos a motor.
 - Estudiar los efectos subjetivos, que podrían permitir detectar cambios en las percepciones sensoriales y el posible aumento del potencial de abuso producido por la combinación.
 - Evaluar los parámetros neuroendocrinológicos, mediante el estudio de las concentraciones de cortisol y prolactina en plasma.
2. Determinar los posibles cambios inducidos por el alcohol en los parámetros farmacocinéticos en la MDMA y sus metabolitos, y aquellos provocados por la MDMA en las concentraciones sanguíneas de alcohol, tras su administración en combinación a dosis única.

SUJETOS Y MÉTODOS

4. SUJETOS Y MÉTODOS

4.1. AUTORIZACIÓN, FINANCIACIÓN Y PERSONAL ADSCRITO AL ESTUDIO

La presente memoria responde al proyecto de investigación titulado “Interacción entre la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) y el alcohol administrados a dosis única en humanos”, siendo su promotor la *Unitat de Farmacologia* del *Institut Municipal d'Investigació Mèdica* (IMIM). Dicho proyecto de investigación, al tratarse de un ensayo clínico en humanos siguió las directrices éticas internacionales (Helsinki, Tokio y Venecia), e hizo cumplimiento de la legislación española al respecto (Ley del Medicamento 25/1990 y Real Decreto 561/1993), dando lugar al oportuno protocolo de ensayo clínico (código IMIMFTCL/MDMA/2). Este fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del *Institut Municipal d'Assistència Sanitària* de Barcelona (CEIC-IMAS), acreditado por los órganos competentes de la *Generalitat de Catalunya*. En última instancia, el mencionado protocolo obtuvo la debida autorización por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (nº 98/112, autorización 20-07-1998). Este estudio dispuso de financiación pública parcial mediante una ayuda a la investigación del Fondo de Investigación Sanitarias (FIS 97/1198).

El mencionado proyecto de investigación fue programado en dos fases o estudios. Un primer estudio piloto seguido del estudio definitivo, del que se ocupa principalmente esta memoria. En la realización de ambos ensayos clínicos intervino como investigador principal el Dr Magí Farré Albaladejo, farmacólogo clínico adscrito a la *Unitat de Farmacologia* del IMIM. La Sección de Toxicomanías del Hospital del Mar participó como unidad clínica colaboradora, mientras que como investigadores clínicos colaboradores actuaron el Dr Pere Nolasc Roset Arissó, médico, la Dra Marta Mas García, médico, D Cándido Hernández López, médico, Dña Sandra Poudevida Jürsich, psicóloga, Dña Esther Menoyo Colomer, diplomada en Enfermería, y Dña Isabel Sánchez Núñez, diplomada en Enfermería, todos ellos adscritos al IMIM.

Como responsable de la elaboración y control de las muestras estuvo el Dr Alfonso del Villar, del Servicio de Farmacia del Hospital del Mar y como colaboradores del área analítica relacionada con este estudio participaron: el Dr Rafael de la Torre Farnell, farmacéutico, el Dr Jordi Segura Noguera, químico, D Jordi Ortuño, técnico de laboratorio, y Dña Neus Pizarro, química, todos ellos adscritos a la misma unidad del IMIM.

4.2. SUJETOS

La captación de voluntarios para participar en los estudios referidos se basó en la técnica denominada en inglés “*word of mouth*” (“de boca en boca”, en castellano). Este procedimiento resultó lo suficientemente efectivo como para contar con un número adecuado de sujetos. Los voluntarios interesados en el estudio recibieron información de las características del estudio de forma verbal y mediante una hoja de información. Si decidían participar firmaban un impreso de consentimiento.

A continuación se recogen los criterios de inclusión/exclusión imprescindibles para ser seleccionados.

Criterios de inclusión

1. Voluntarios varones de edades comprendidas entre 18 y 45 años.
2. Historial y examen físico sin la presencia de trastornos orgánicos o psiquiátricos.
3. ECG y analítica general en sangre y orina previas al ensayo normales, admitiéndose variaciones menores (+/-10%) de los límites de normalidad, o mayores si los investigadores no las consideraban relevantes.
4. Peso de cada sujeto que no excediera el 15 % del peso ideal según su talla y que estuviese comprendido entre 50 y 100 kg.
5. La aceptación de los procedimientos del ensayo y la firma del consentimiento informado.
6. Historia de consumo recreacional de 3,4-metilenodioximetanfetamina o al menos haber tomado "pastillas" de éxtasis 5 veces en toda su vida y no haber presentado reacciones adversas tras su utilización.
7. Historia de consumo social de alcohol y experiencia en intoxicación alcohólica.

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 y social de alcohol.
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. Antecedentes de alcoholismo en familiares de primer grado.
6. Consumo de alcohol superior a 50 g/día.
7. Fumadores de más de 20 cigarrillos al día.
8. Ingesta regular de medicación en el mes que precede al estudio.
9. Haber donado sangre o participado en ensayos clínicos con fármacos en las semanas anteriores.
10. Antecedentes de alergia o reacciones adversas a medicamentos.
11. Historia de trastornos gastrointestinales, hepáticos, renales o de otro tipo que pudieran hacer sospechar una alteración de la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco, o que fuesen sugestivos de irritación gastrointestinal por fármacos.
12. Sujetos que no fueran capaces de entender la naturaleza, consecuencias del ensayo y los procedimientos que debían seguir en el caso de ser seleccionados.
13. Sujetos con serología positiva a al virus de la hepatitis B, y/o C y/o al VIH.

La aceptación de los procedimientos del ensayo (punto 5 de los Criterios de Inclusión), por parte de los sujetos interesados en participar suponía el compromiso por parte de los mismos a respetar las normas siguientes:

PROCEDIMIENTOS DEL ENSAYO CLÍNICO

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 6 horas después de iniciada la administración del 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.

Tras la firma del consentimiento informado se procedió a realizar una historia clínica (anamnesis y exploración física), una entrevista psiquiátrica estructurada (DSM IV), una analítica general y un electrocardiograma (ECG 12 derivaciones). Más en concreto, 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), parámetros de coagulación (tiempo parcial de tromboplastina o PTT y el tiempo de protrombina o PT), análisis simple de orina, serologías para la hepatitis (B, C) y HIV, y detección de drogas de abuso en orina. La selección de los voluntarios se realizó mediante una entrevista personal y todas las exploraciones antes referidas. 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 para las serologías víricas.

También se determinó en todos los participantes el fenotipo asociado al citocromo P-450 isoenzima 2D6 –implicado en el metabolismo hepático de la MDMA- mediante la administración oral de 30 mg de dextrometorfano (Romilar®). Para ello se valoró la razón entre el dextrometorfano y su metabolito, el dextrorfano, en la orina producida ocho horas después de la ingesta del fármaco (Schmid y cols, 1985). La condición de metabolizador rápido o lento vendría dada por una menor o mayor razón entre el fármaco y su metabolito, respectivamente. En definitiva por la cantidad de dextrorfano en orina, que en líneas generales suele ser mayor o igual al 50% de la dosis en los metabolizadores rápidos, y en torno al 6% en los lentos. Ninguno de los voluntarios participantes, tanto de la fase piloto como del estudio definitivo, mostró un perfil de metabolizador lento.

El hecho de que en la selección de los voluntarios fuesen a la vez criterios de inclusión/exclusión el consumo de drogas pero sin un componente de abuso o de dependencia podría entenderse que añadía cierta dificultad a dicho proceso. Al respecto, a pesar de tratarse de voluntarios consumidores recreacionales de MDMA y otras drogas de abuso (*cannabis*, cocaína, hongos alucinógenos, LSD) ninguno de ellos presentaba criterios de abuso ni de dependencia según el DSM IV excepto para nicotina, así como tampoco antecedentes de reacciones adversas a pastillas consumidas bajo el supuesto de tratarse de derivados anfetamínicos. Asimismo, se comprobó que ninguno de los voluntarios seleccionados presentara antecedentes de enfermedades psiquiátricas propias o de sus familiares de primer grado.

Tras el proceso de inclusión/exclusión se seleccionaron y estudiaron un total de 16 sujetos varones. Siete de estos sujetos participaron en el estudio piloto, mientras que los otros nueve lo hicieron en el ensayo clínico definitivo.

La fase piloto constaba de dos subestudios, uno de ellos diseñado para conocer la dosis más conveniente de alcohol y el otro para determinar la dosis de MDMA que podría producir una interacción clínicamente relevante. En el primer estudio de administración de alcohol participaron 4 voluntarios, y en un segundo estudio de administración de MDMA y alcohol otros 4 voluntarios (ver más adelante el diseño). Uno de los siete sujetos participó en ambos subestudios. Todos los sujetos participantes en esta fase cumplían los criterios de inclusión. Las características antropométricas de los incluidos en el estudio con alcohol fueron: una edad promedio de 24 años (intervalo de 21 a 29 años) y un peso promedio de 66,6 kg (63-71,3). En el estudio piloto de combinación el promedio de edad fue de 26 años (21-32) y de peso de 67 kg (59,5-78,7).

Las principales características de los 9 voluntarios que participaron en el estudio definitivo fueron un promedio de edad de 23 años (intervalo: 19-36), 67,3 kg de peso (60,5-81,0), y 175,2 cm de talla (167,0-187,5). El patrón de consumo habitual de tóxicos incluía al tabaco (7/9) y el alcohol (9/9), mostrando todos ellos experiencia de uso en *cannabis*, estimulantes tipo MDMA y alucinógenos (Tabla 11).

Tabla 11: Características antropométricas y de consumo de drogas de los participantes en la fase definitiva del estudio de interacción MDMA-alcohol.

Nº VOL	EDAD años	PESO kg	TALLA cm	TABACO c/d	MDMA veces	ALCOHOL U/d	OTROS
21	20	68,5	173,5	15	10	0,7	LSD cocaína cannabis
22	19	69,5	177,0	10	20	2,4	LSD cocaína cannabis
23	24	81,0	175,0	0	20	1,1	LSD cocaína cannabis anfetaminas
24	22	59,0	169,0	1	5	3	LSD cocaína cannabis
25	22	64,7	183,0	20	30	1	cocaína cannabis ketamina
26	36	60,5	175,5	0	100	1,85	LSD cocaína cannabis anfetaminas
27	22	68,1	169,9	6	5	1	LSD cocaína anfetaminas
28	21	76,0	187,5	10	5	1	LSD cocaína cannabis
29	20	59,0	167,0	15	40	2,1	LSD cocaína cannabis
promedios	22,89	67,37	175,27	8,56	26,11	1,57	
rangos	19-36	59-81	167-183	0-20	5-100	0,7-3	

Nº VOL: número de voluntario; c/d: cigarrillos al día; U/d: unidades de alcohol al día; MDMA veces: número de veces en su vida

Todos los voluntarios recibieron una compensación económica por su participación en el estudio. Al final del estudio todos los voluntarios pasaron una revisión clínica y una analítica general previa al alta.

4.3. DISEÑO DEL ESTUDIO Y CONDICIONES DE TRATAMIENTO

La realización de una fase piloto, previa al estudio definitivo de la interacción entre la MDMA y el alcohol, respondía al objetivo de definir *a priori* las dosis más apropiadas, tanto de alcohol como de MDMA. La fase piloto permitió por tanto ajustar el diseño de la fase definitiva y conocer la tolerabilidad de la combinación.

4.3.1. Estudio piloto

En el último trimestre del año 1998 se realizó la fase piloto mediante dos estudios con diseño aleatorizado, cruzado, doble ciego y controlado con placebo.

En primer lugar, se procedió con el estudio piloto de alcohol. En éste se evaluaron dos dosis de alcohol: 0,5 y 0,8 g de etanol por kilogramo de peso, las cuales fueron comparadas con placebo de alcohol. Cada dosis fue administrada de forma oral a dos voluntarios, por lo que el estudio incluyó un total de 4 sujetos y dos sesiones de tratamiento (Tabla 12). El período entre sesiones fue de una semana.

Tabla 12: Diseño de la fase del estudio piloto para seleccionar la dosis de alcohol.

	Sesiones de tratamiento	
	Sesión 1	Sesión 2
	Estudio de administración de 0,5 g/kg de alcohol	
Vol 01	alcohol	placebo
Vol 02	placebo	alcohol
	Estudio de administración de 0,8 g/kg de alcohol	
Vol 03	alcohol	placebo
Vol 04	placebo	alcohol

Tras seleccionarse la dosis de alcohol de 0,8 g/kg se procedió a realizar el estudio piloto de combinación con MDMA. En este estudio, cada sujeto participó en cuatro sesiones de tratamiento, existiendo un período de lavado de una semana entre dos sesiones consecutivas. Dos dosis de MDMA, 75 y 100 mg, fueron evaluadas, cada una de ellas en dos sujetos. Por tanto, Las condiciones de tratamiento fueron seis (cuatro si consideramos las dos dosis de MDMA una sola condición):

MDMA (75 o 100 mg) + placebo alcohol (condición MDMA)

Placebo MDMA + Alcohol 0,8 g/kg (condición Alcohol)

MDMA (75 o 100 mg) + Alcohol 0,8 g/kg (condición Combinación)

Placebo MDMA + Placebo alcohol (condición Placebo)

La administración de ambas dosis de MDMA fue realizada de la misma manera, mediante dos cápsulas ingeridas treinta minutos antes de la ingesta de la bebida con alcohol o placebo de alcohol (ver estudio definitivo para las características del enmascaramiento).

4.3.2. Estudio definitivo

La ejecución del estudio definitivo tuvo lugar durante el primer trimestre del año 1999. En esta fase definitiva se incluyeron nueve voluntarios, que participaron en cuatro sesiones de tratamiento, con un período de lavado entre ellas de una semana. El diseño del estudio fue doble ciego, cruzado, controlado con placebo y con asignación aleatoria de las secuencias de tratamiento (mediante cuadrados latinos de 4 x 4 balanceados). En cada una de las cuatro sesiones participaban dos voluntarios, salvo en el caso del voluntario 29 que participó en solitario en las cuatro sesiones correspondientes.

A tenor de lo que observado en el estudio piloto, las dosis de MDMA y alcohol seleccionadas para el estudio definitivo en forma de dosis únicas por vía oral fueron de 100 mg y 0,8 g/kg, respectivamente.

Por tanto, las cuatro condiciones de tratamiento posibles fueron las siguientes:

MDMA 100 mg + placebo alcohol (condición MDMA)

Placebo MDMA + Alcohol 0,8 g/kg (condición Alcohol)

MDMA 100 mg + Alcohol 0,8 g/kg (condición Combinación)

Placebo MDMA + Placebo alcohol (condición Placebo)

Las cápsulas de MDMA y placebo para ambos estudios (piloto y definitivo) fueron preparadas por la Farmacia del Hospital del Mar (Barcelona) en cápsulas de idéntico aspecto para conseguir un enmascaramiento completo (doble ciego). En cada sesión se administraron 2 cápsulas de tratamiento activo o placebo. En el caso del preparado bebible (alcohol y placebo de alcohol), se elaboró cada día de administración siguiendo la metodología desarrollada por esta Unidad en estudios previos (Farré y cols, 1993). La bebida que contenía alcohol fue ingerida en forma de una combinación de vodka (*Absolut*®, Åhus, Suecia, con un 40% de alcohol étílico), agua tónica (*Schweppes*®, Madrid, España), el zumo de un limón y unos golpes de angostura hasta completar un volumen total de 350 ml. Para el placebo de alcohol se procedió de igual modo pero sin añadir esa cantidad de alcohol. Con el fin de enmascarar la ausencia de alcohol se añadieron a la superficie de la bebida 5 ml de vodka y se impregnó el borde del vaso con un algodón empapado en vodka. Para mejorar aún más el enmascaramiento las bebidas fueron servidas muy frías.

El esquema de administración fue el siguiente (Figura 5): En el tiempo 0h se administraron las dos cápsulas de MDMA o Placebo junto a 100 ml de agua mineral sin gas (*Font Vella*®, Sant Hilari Sacalm, España), a los 30 minutos se inició el consumo de la bebida conteniendo alcohol o placebo (tiempo 30 minutos), la cual fue ingerida por el voluntario a un ritmo continuo (117 ml cada 5 minutos) hasta terminarla en un período de 15 minutos (tiempo 45 minutos). Para hacer posible este esquema el vaso presentaba dos marcas con el contenido de bebida a consumir en cada período de tiempo. Mediante todo el procedimiento se aseguraba que en todos los voluntarios

la administración de los tratamientos hubiera sido realizada bajo las mismas condiciones experimentales.

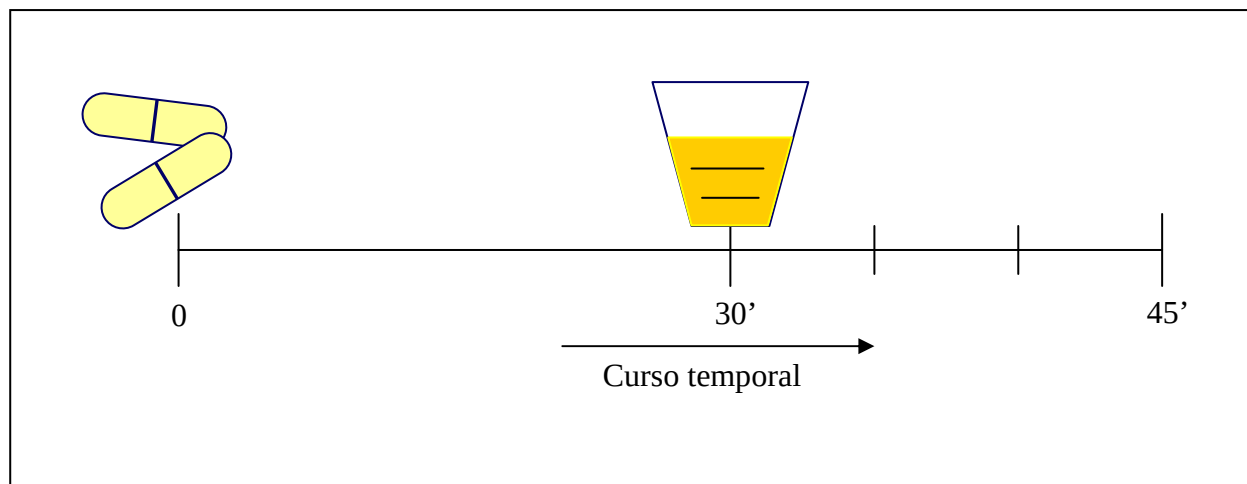


Figura 5: Esquema de administración de los tratamientos (MDMA/placebo en cápsulas y alcohol/placebo en bebida) durante el ensayo clínico.

4.4. CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICA Y EVALUACIÓN

Las variables de evaluación de los tratamientos incluyeron los parámetros tanto farmacodinámicos y de seguridad como farmacocinéticos. En el primer caso se incluyeron medidas fisiológicas o constantes vitales, de rendimiento psicomotor, efectos subjetivos y niveles hormonales. En cuanto a la evaluación farmacocinética, se analizaron las drogas administradas y los metabolitos más importantes de la MDMA en plasma.

4.4.1. Variables fisiológicas

Como variables fisiológicas se incluyeron la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD), la frecuencia cardíaca (FC), la temperatura oral (T) y el diámetro pupilar. Se calculó el denominado Doble Producto que consiste en el producto de la PAS y la FC ($PAS \times FC$). Con un objetivo exclusivamente de seguridad, también se procedió a mantener a los voluntarios clínicamente controlados mediante monitorización electrocardiográfica continua (Dinamap TM Plus, Critikon, Tampa, EEUU) durante toda la sesión, y además se obtuvieron tres registros gráficos completos de ECG con 12 derivaciones (Aparato ECG MAC VU-MARQUETTE, EEUU).

En cuanto a los procedimientos, las constantes vitales referidas (PAS, PAD, FC, y T) fueron tomadas con un monitor automático (DinamapTM 8100-T, Critikon, Tampa, EEUU) que facilitaba una lectura simultánea de todas ellas en aproximadamente 1-2 minutos. El sujeto debía permanecer en sedestación como mínimo tres minutos antes de la medición. La presión en sedestación se valoró siempre en el mismo brazo, estando éste apoyado y estirado sin que hubiese ropa comprimiéndolo. El brazal era colocado alrededor del brazo, en la extremidad superior opuesta a donde estaba la vía periférica, a unos 2-3 centímetros por encima de la flexión del codo y sin que comprimiase el brazo haciendo coincidir los sensores encima de la arteria. Durante la medición, el sujeto no debía mover el brazo, hablar ni leer. Los valores de presión arterial considerados normales fueron los que define la OMS: “La presión normal del adulto se define arbitrariamente como una presión sistólica igual o inferior a 140 mmHg junto con una presión diastólica igual o inferior a 90 mmHg”. En cuanto a los valores normales de frecuencia cardiaca se consideraron entre 50 y 100 pulsaciones por minuto. Si se detectaban valores anormales se procedía a repetir la medición, esperando un minuto, hasta un máximo de tres veces y realizando el promedio de las mismas. Si se detectaban valores superiores o inferiores a los de una medición previa, $> o <$ de 20 mmHg y ± 15 pulsaciones por minuto, también se repetía la medición y se procedía a calcular la media aritmética.

Como se ha comentado la variable Doble Producto fue obtenida de forma secundaria a partir de la PAS y la FC mediante su multiplicación (PASxFC). De forma clásica, esta variable ha sido considerada un buen índice del consumo miocárdico de oxígeno, tanto en sujetos normales como con enfermedad coronaria. De hecho, es bien conocido que muchos episodios de isquemia ocurren con un incremento previsto de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica que se relaciona con la demanda de oxígeno miocárdico.

El diámetro pupilar fue medido mediante un pupilómetro manual, empleando un procedimiento sistemático que incluía siempre: la sedestación en el mismo lugar y bajo las mismas condiciones de luz artificial (la entrada de luz exterior era impedida), el mismo investigador, sobre el mismo ojo y condiciones sin cambios (con o sin gafas correctoras del voluntario, con el ojo contralateral abierto o cerrado), fijando la vista

en un punto lejano que impidiera la acomodación del ojo y por tanto la miosis (Pickworth y cols, 1998).

En todos los casos, los valores obtenidos se apuntaron directamente en el cuaderno de recogida de datos (CRD).

4.4.2. Pruebas de rendimiento psicomotor

Las pruebas de rendimiento psicomotor evaluadas para esta memoria incluyen el denominado test de sustitución de dígitos por símbolos (*Digit Symbol Substitution Test* o DSST), el tiempo de reacción simple (*Reaction Time* o RT) y el dispositivo conocido como Ala de Maddox (*Maddox-wing device*). Estas pruebas ya habían sido sistemáticamente empleadas en la misma Unidad de Farmacología con diferentes fármacos y drogas de abuso (Farré y cols, 1993; Farré y cols, 1996; Camí y cols, 2000).

Antes de su participación en los estudios, todos los voluntarios recibieron una sesión de entrenamiento en estas pruebas de rendimiento psicomotor. En la sesión de entrenamiento el voluntario repetía la prueba en cuestión al menos 20 veces, hasta conseguir un rendimiento máximo estable. Ese criterio de estabilidad fue fijado en un coeficiente de variación inferior al 5% en las últimas cinco ejecuciones de la prueba.

Durante el ensayo clínico, el orden de administración de las pruebas fue siempre idéntico: DSST, RT y Ala de Maddox. Estas pruebas eran realizadas en una dependencia anexa a la zona de administración y control, que no requería en ningún caso la salida del voluntario de la zona. El voluntario empleaba un promedio de entre 4 a 6 minutos para cumplimentarlas, teniendo en cuenta que la presencia de la condición alcohol entre las condiciones de tratamiento podía llegar a ralentizar su desplazamiento. Todo el personal investigador colaboraba en una ejecución segura y experimentalmente correcta por parte del voluntario.

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

El objetivo de esta prueba estriba en valorar la atención y reconocimiento de estímulos, la velocidad de respuesta y la coordinación visuomotora de los sujetos. La prueba consiste en responder lo más rápido posible y cometiendo el mínimo de errores, emparejando dígitos con formas geométricas. Para su ejecución, en la Unidad de Farmacología del IMIM se emplea un ordenador Apple-McIntosh y el

programa *BPRU Psychomotor*. Dicho ordenador se halla conectado a una impresora donde queda constancia de los resultados de la prueba.

Esta prueba dura 90 segundos y como se ha comentado está basada en una serie de emparejamientos establecidos al azar y que cambian cada vez que se inicia un nuevo test. El formato de las figuras consiste en una matriz cuadrada de 3x3, sombreada de forma aleatoria y con un dígito que corresponde a la figura que se nos presenta (Figura 6).

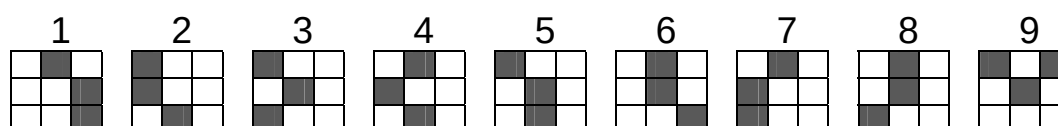


Figura 6: Patrón arbitrario de emparejamiento que pudiera ofrecer el ordenador en su pantalla.

La interacción del voluntario con el programa consiste en que el primero componga con las nueve teclas del teclado numérico lateral del ordenador la forma geométrica a la cual corresponde el número que aparece en la pantalla. Por ejemplo, si el dígito pregunta fuese 3, la acción correcta del voluntario consistirá en teclear los números 7, 5 y 1 en este orden (Figura 7).

7	8	9
4	5	6
1	2	3

Figura 7: Composición de la respuesta correcta mediante el teclado numérico. Las teclas sombreadas son las que deberá pulsar el voluntario en orden de arriba hacia abajo.

El voluntario fue debidamente informado en la sesión de entrenamiento de que si se equivocaba al pulsar una tecla, debía continuar con la figura siguiente y no intentar arreglar el error ya que estos errores no eran subsanables. Al finalizar la prueba se contaba con la hoja impresa de resultados donde se anotaban las iniciales del voluntario y el tiempo de valoración. Los datos que figuraban en esa hoja impresa: respuestas totales, respuestas correctas y errores, eran anotados en la hoja específica de rendimiento psicomotor que se incluye en el cuaderno de recogida de datos (CRD).

4.4.2.2. Tiempo de reacción simple (RT)

Esta prueba mide el componente sensoriomotor, basándose en la respuesta motora inmediata a un estímulo luminoso simple. También en este caso se cuenta con un ordenador (Ordenador PC clónico) con el programa PC/Vienna System (Schufried, Austria). La particularidad de esta prueba reside en un aparato conectado al ordenador que consiste en una plataforma con una luz, un botón de respuesta y un punto de apoyo (Figura 8).

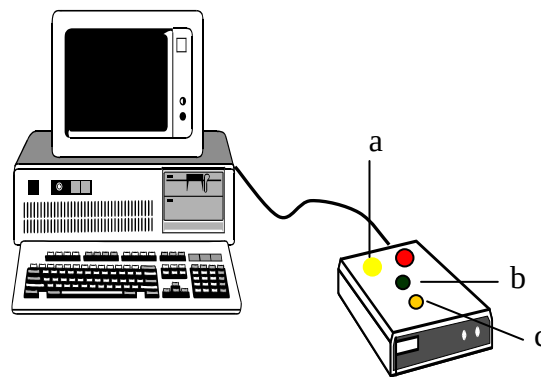


Figura 8: Dispositivo para valorar el tiempo de reacción simple. El voluntario únicamente interacciona con el dispositivo que cuenta con la luz amarilla (a), el botón de respuesta (b) y el punto de apoyo (c).

Esta prueba consta de 20 estímulos luminosos consecutivos, separados entre sí por intervalos aleatorios de 1 y 5 segundos. El procedimiento de ejecución consiste en que el sujeto mantenga el dedo en el punto de apoyo (c) y pulse el botón (b) una vez se ha encendido la luz amarilla (a). Después de apretar el botón de respuesta, el dedo debe retornar al punto de apoyo (c). Como se ha comentado, esta acción habrá de repetirse hasta un total de 20 veces dentro del mismo tiempo de evaluación. Todo este conjunto de maniobras que realiza el sujeto puede descomponerse en una serie de tiempos, que son los que se utilizan para valorar el rendimiento. Por una parte, el tiempo que transcurre entre que la luz se enciende y el inicio de la respuesta (pérdida de contacto con el punto de apoyo) sería el tiempo de decisión. El tiempo motor sería el que transcurre entre la pérdida de contacto con el punto de apoyo y la presión del botón de respuesta. Por último, la suma de ambos sería el tiempo total de reacción simple. El resultado obtenido en estos tres tiempos (en ms) es calculado por el ordenador de forma automática, de forma que se obtiene una copia impresa que sirve para anotar los resultados en la hoja de rendimiento psicomotor del CRD.

4.4.2.3. Ala de Maddox

Este dispositivo sirve para medir el tono de la musculatura extraocular, siendo capaz de objetivar las heteroforias en visión cercana (Clement Clark, Londres). La prueba está basada en medir la convergencia ocular espontánea en visión cercana. El Ala de Maddox consta de un par de oculares situados a 30 cm de una placa negra en la que hay dibujada una regla calibrada en el eje horizontal, y una flecha en el eje vertical (Figura 9).

Al sujeto se le pide que mire a través del par de oculares, fijando la vista en un punto fijo. De esta manera, el ojo izquierdo sólo ve la regla y el derecho la flecha. Esta flecha irá oscilando a través de la regla calibrada por lo que se advierte al sujeto que debe permanecer con la vista fija en un punto, hasta que la flecha se superponga a la regla calibrada, quede estática, y en ese momento diga en que número se ha superpuesto para anotarlo en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (Figura 9).

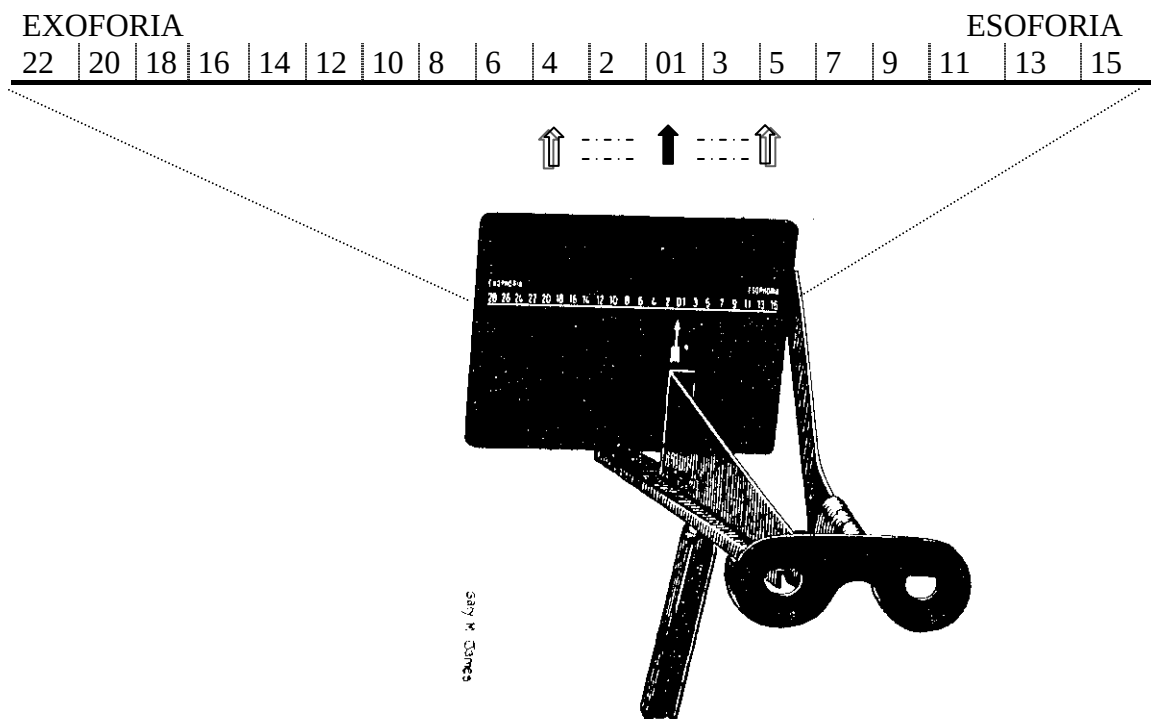


Figura 9: Ala de Maddox con detalle de la regla calibrada.

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 o dioptrías positivas) se denomina exoforia y es secundaria a la relajación de la musculatura extraocular, habiéndose observado tras la ingesta de sedantes (Farré y cols, 1996). Este efecto ha sido descrito previamente para una dosis de alcohol de 0,8 g por kg de peso, y de hecho constituye junto con el DSST, una de las pruebas que componen el denominado *Finnish Clinical Test for Drunkenness* (FCTD) que consiste en un test de carácter médico-legal desarrollado para detectar el deterioro sobre la capacidad de conducción de vehículos producido por el alcohol y otras drogas (Kuitunen y cols, 1995).

El efecto contrario, la desviación de la flecha a la derecha (números impares o dioptrías negativas) se denomina esoforia y se ha relacionado con estados de aumento de la tensión de la musculatura extraocular. Existen algunos estudios en los que la heteroforia (exo- o esoforia) se ha valorado para la combinación de psicoestimulantes y sedantes. En el caso de la cafeína, se ha observado que es capaz de revertir parte de la exoforia y sedación producida por dos benzodiazepinas hipnóticas como triazolam y zopiclona (Mattila y cols, 1992). Por el contrario, la cocaína se muestra incapaz de revertir o atenuar la exoforia del alcohol muy probablemente porque por sí misma no produce cambios significativos en la heteroforia a pesar de ser una sustancia estimulante (Farré y cols, 1993).

Previamente a la realización del ensayo clínico y para evitar variabilidades en las lecturas, durante la sesión de entrenamiento, los investigadores familiarizaron al sujeto con el aparato, y comprobaron la disociación y la composición de la imagen mediante cambios forzados de acomodación cercana y lejana.

4.4.3. Efectos subjetivos

Para evaluar estos efectos fueron utilizadas medidas de conducta verbal, presentadas en forma de cuestionarios, las cuales permiten estudiar los cambios en las sensaciones y percepciones producidas por psicofármacos. Su principal limitación radica en que, al ser medidas de conducta verbal, resultan susceptibles a la manipulación. Es por esta razón por la que deviene muy importante el entrenamiento del voluntario en su realización, así como el control exhaustivo durante las sesiones

en las administraciones de los cuestionarios. La experiencia en el empleo de este tipo de cuestionarios de más de 25 años confirma su validez en este tipo de estudios siendo los más apropiados para el estudio del potencial de abuso en humanos. Durante el ensayo clínico se utilizaron los siguientes cuestionarios: Escalas Analógicas Visuales (EAV), y una forma reducida del *Addiction Research Center Inventory* (ARCI).

4.4.3.1. Escalas Analógicas Visuales (EAV)

Las Escalas Analógicas Visuales (EAV) empleadas fueron del tipo unipolar. Estas consisten en una serie de líneas rectas de 100 mm que presentan en el extremo izquierdo la palabra NADA y en el derecho la palabra MÁXIMO. Los voluntarios evaluaban en los diferentes tiempos establecidos y marcando una línea perpendicular al trazado horizontal, su valoración de los adjetivos siguientes: "estimulado", "colocado-ir a gusto (Drogas de diseño)", "embriagado (Alcohol)", "contento", "algún efecto", "buenos efectos", "malos efectos", "le gusta el fármaco", "somnolencia", "cambios en distancias", "cambios en los colores", "cambios en las formas", "cambios en las luces", "alteraciones en la audición", "alucinaciones - visión de luces y manchas", "mareo", "alucinaciones - audición de sonidos y voces", "alucinaciones - visión de cosas, animales, insectos o gente", "confusión", "miedo", "depresión o tristeza", "sensación corporal diferente, alterada o irreal", "entorno diferente o irreal" (Figura 10). En la *Unitat de Farmacologia* las EAV han demostrado ser instrumentos sensibles en la evaluación de los efectos subjetivos de fármacos sedantes, estimulantes, agonistas y agonistas-antagonistas opioides (Preston y cols, 1991; Farré y cols, 1993; Lamas y cols, 1994; Farré y cols, 1997; Mas y cols, 1999), habiéndose utilizado anteriormente escalas similares por diferentes autores en la determinación del potencial de abuso. En concreto, el aumento en las escalas de efectos positivos (buenos efectos, le gusta el fármaco [*liking*], o colocado [*high*]) sugieren la presencia de potencial de abuso (Fischman y Foltin, 1991).

ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES

TIEMPO: -15'

1. ESTIMULADO

NADA _____ MÁXIMO

2. COLOCADO (IR A GUSTO) (DROGAS DISEÑO)

NADA _____ MÁXIMO

3. EMBRIAGADO (ALCOHOL)

NADA _____ MÁXIMO

4. ALGÚN EFECTO

NADA _____ MÁXIMO

5. BUENOS EFECTOS

NADA _____ MÁXIMO

6. MALOS EFECTOS

NADA _____ MÁXIMO

7. LE GUSTA EL FÁRMACO

NADA _____ MÁXIMO

8. CONTENTO

NADA _____ MÁXIMO

9. SOMNOLENCIA

NADA _____ MÁXIMO

10. CAMBIOS EN LAS DISTANCIAS

NADA _____ MAXIMO

11. CAMBIOS EN LOS COLORES

NADA _____ MAXIMO

12. CAMBIOS EN LAS FORMAS

NADA _____ MAXIMO

13. CAMBIOS EN LAS LUCES

NADA _____ MAXIMO

ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES		TIEMPO: -15'
14. ALUCINACIONES - VISIÓN DE LUCES Y MANCHAS		
NADA	_____	MAXIMO
15. ALTERACIONES EN LA AUDICIÓN		
NADA	_____	MAXIMO
16. ALUCINACIONES - AUDICIÓN DE SONIDOS Y VOCES		
NADA	_____	MAXIMO
17. MAREO		
NADA	_____	MAXIMO
18. ALUCINACIONES - VISIÓN DE COSAS, ANIMALES, INSECTOS O GENTE		
NADA	_____	MAXIMO
19. CONFUSIÓN		
NADA	_____	MAXIMO
20. MIEDO		
NADA	_____	MAXIMO
21. DEPRESIÓN O TRISTEZA		
NADA	_____	MAXIMO
22. SENSACIÓN CORPORAL DIFERENTE, ALTERADA O IRREAL		
NADA	_____	MAXIMO
23. ENTORNO DIFERENTE O IRREAL		
NADA	_____	MAXIMO

Figura 10: Ejemplo del cuaderno de recogida de datos de las 23 EAV incluidas en el estudio de interacción MDMA-Alcohol.

4.4.3.2. *Addiction Research Center Inventory* (ARCI)

Este es un cuestionario desarrollado específicamente para medir los efectos producidos por sustancias de abuso. Debido a la gran extensión del formato original (550 ítems), se han diseñado formas reducidas del cuestionario ARCI para facilitar la administración repetida. La más utilizada es la propuesta por Martin, que consta de 49 ítems de respuesta del tipo verdadero/falso. En este estudio, se empleó la versión validada en castellano de la propuesta por Martin (Martin y cols, 1971; Lamas y cols, 1994), la cual se ha venido utilizando en esta Unidad de forma sistemática para evaluar el potencial de abuso de distintos fármacos y drogas de abuso (Arasteh y cols, 1999). Este cuestionario consta de cinco subescalas, definidas según la sensibilidad que hayan mostrado a los efectos de diferentes sustancias. Concretamente, las subescalas incluidas son: ARCI-MBG (*Morphine-Benzedrine Group*, como medida de euforia), ARCI-PCAG (*Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group*, medida de sedación), ARCI-LSD (*Lysergic acid Diethylamide Scale*, medida de disforia y cambios psicotomiméticos), ARCI-BG (*Benzedrine Group*, medida de eficiencia intelectual) y ARCI-A (*Amphetamine*, escala sensible a los efectos de las anfetaminas). Los aumentos en la escala MBG sugieren la presencia de efectos euforizantes y de potencial de abuso.

Las puntuaciones obtenidas en cada una de las cinco subescalas devienen de la respuesta –Verdadero o Falso- ofrecida por el voluntario a cada una de las 49 preguntas que compone el cuestionario (Martin y cols, 1971).

CUESTIONARIO ARCI (FORMA REDUCIDA)

TIEMPO: -15'

Señale con una cruz **V (verdadero)** junto a los ítems que describen cómo se siente Ud. en este momento y **F (falso)** junto a los ítems que no describen cómo se siente Ud. en este momento. Debe señalar V o F junto a todos los ítems.

- | | | | |
|-----|---|----------------------------|----------------------------|
| 1. | Tengo dificultad para hablar | ☐ V | ☐ F |
| 2. | No estoy tan activo como habitualmente..... | ☐ V | ☐ F |
| 3. | Me siento más pesado que ligero..... | ☐ V | ☐ F |
| 4. | Me siento lento..... | ☐ V | ☐ F |
| 5. | Siento la cabeza pesada..... | ☐ V | ☐ F |
| 6. | Siento como si estuviera evitando a la gente aunque normalmente no me siento así..... | ☐ V | ☐ F |
| 7. | Me siento mareado..... | ☐ V | ☐ F |
| 8. | Moverme me parece más difícil de lo habitual..... | ☐ V | ☐ F |
| 9. | Estoy irritable | ☐ V | ☐ F |
| 10. | La gente podría decir que hoy estoy algo apagado..... | ☐ V | ☐ F |
| 11. | Me siento somnoliento..... | ☐ V | ☐ F |
| 12. | Estoy lleno de energía..... | ☐ V | ☐ F |
| 13. | Hoy tengo más facilidad para decir las cosas | ☐ V | ☐ F |
| 14. | Las cosas a mi alrededor parecen más agradables de lo habitual..... | ☐ V | ☐ F |
| 15. | Siento una sensación agradable en el estómago | ☐ V | ☐ F |
| 16. | Temo perder la satisfacción que tengo ahora | ☐ V | ☐ F |
| 17. | Me siento en completa armonía con el mundo y la gente que me rodea | ☐ V | ☐ F |
| 18. | Puedo apreciar completamente lo que los demás están diciendo cuando me encuentro así..... | ☐ V | ☐ F |
| 19. | Sería siempre feliz si me sintiera como ahora | ☐ V | ☐ F |
| 20. | Me siento tan bien que sé que los demás pueden comentarlo | ☐ V | ☐ F |
| 21. | Me siento como si algo agradable acabara de ocurrirme | ☐ V | ☐ F |
| 22. | Sería siempre feliz si estuviera como ahora | ☐ V | ☐ F |
| 23. | Me siento más despejado que somnoliento | ☐ V | ☐ F |
| 24. | Me siento como si hoy fuera más popular entre la gente | ☐ V | ☐ F |

Sujetos y Métodos

CUESTIONARIO ARCI (FORMA REDUCIDA) (..continuación)		TIEMPO: -15'	
25.	Siento un vacío muy agradable.....	☐ V	☐ F
26.	Mis pensamientos vienen con más facilidad de lo habitual	☐ V	☐ F
27.	Me siento menos desanimado de lo habitual	☐ V	☐ F
28.	Me apetece hablar de cómo me siento	☐ V	☐ F
29.	Me siento más excitado que somnoliento.....	☐ V	☐ F
30.	Hoy ha sido muy fácil responder a estas preguntas.....	☐ V	☐ F
31.	Mi memoria parece mejor de lo habitual	☐ V	☐ F
32.	Me siento como si pudiera escribir durante horas.....	☐ V	☐ F
33.	Me siento muy paciente	☐ V	☐ F
34.	Siento un hormigueo en algunas partes de mi cuerpo.....	☐ V	☐ F
35.	Tengo una sensación extraña	☐ V	☐ F
36.	Mis movimientos parecen más rápidos de lo habitual.....	☐ V	☐ F
37.	Tengo mejor control sobre mí mismo de lo habitual.....	☐ V	☐ F
38.	Mis movimientos parecen más lentos de lo habitual.....	☐ V	☐ F
39.	Me es difícil concentrarme en una tarea	☐ V	☐ F
40.	En este momento me siento incapaz de leer algo.....	☐ V	☐ F
41.	Parece que estoy tardando más de lo que debiera en contestar cada una de estas preguntas	☐ V	☐ F
42.	Siento las manos torpes.....	☐ V	☐ F
43.	Noto que me tiembla la mano cuando intento escribir	☐ V	☐ F
44.	Tengo molestias en el estómago	☐ V	☐ F
45.	Noto una creciente percepción de sensaciones corporales.....	☐ V	☐ F
46.	Me siento ansioso e irritable	☐ V	☐ F
47.	Tengo los músculos más débiles de lo habitual.....	☐ V	☐ F
48.	Un escalofrío me ha atravesado una o más veces desde que he empezado el cuestionario.....	☐ V	☐ F
49.	Mis movimientos son libres, relajados y placenteros.....	☐ V	☐ F
PCAG MBG LSD BG A			

Figura 11: Ejemplo del cuaderno de recogida de datos de los 49 ítems que componen el cuestionario ARCI, utilizado en el estudio de interacción MDMA-Alcohol.

4.4.4. Parámetros neuroendocrinológicos

El ensayo clínico incluía entre sus variables la determinación de las concentraciones plasmáticas de cortisol y prolactina, las cuales podrían aportar señales endocrinológicas de la presencia de estrés y actividad serotoninérgica central como consecuencia de los tratamientos administrados. Para ello, se realizaron extracciones horarias de sangre venosa hasta las 2 primeras horas, y entonces cada dos horas hasta las 10 h postadministración. La sangre se extrajo mediante un catéter insertado en el antebrazo de la extremidad no dominante del voluntario y permeabilizado mediante la conexión a un equipo de suero salino isotónico. Estas muestras fueron obtenidas mediante una llave de tres pasos, desechando siempre una cantidad de 2 ml de sangre que era extraída sistemáticamente para evitar la dilución de la muestra. La segunda extracción, de unos 5 ml de sangre, era recogida en un tubo identificado correctamente y que contenía EDTA, inmediatamente después se procedía a centrifugar a 3000 r.p.m. durante 10 minutos y 0°C, para posteriormente obtener el plasma que era almacenado a temperatura de congelación –20°C hasta el análisis de las hormonas.

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 (*TDx, Abbot Laboratories, Chicago, IL*) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La sensibilidad del método fue de 0,45 µg/dl. El coeficiente de variación ($CV = \text{desviación estándar} / \text{media}$) intraensayo fue de 2,9 y 2,6% para los controles bajo (4,0 µg/dl) y alto (40,0 µg/dl), respectivamente. El CV interensayo fue del 17,4 y 4,7 %.

Las concentraciones plasmáticas de prolactina se determinaron por un método de enzimoimmunoanálisis (*IMx, Abbot laboratories, Chicago, IL*), mostrando el método una sensibilidad de 0,6 ng/ml. El CV intraensayo estuvo entre 1,61 y 1,02% para los controles bajo (8,0 ng/ml) y alto (40,0 ng/mL), respectivamente. El CV interensayo fue de 3,5 y 5,3%.

4.4.5. Parámetros farmacocinéticos

El análisis de las muestras fue realizado en la propia *Unitat de Farmacologia* del IMIM. Se analizaron las concentraciones plasmáticas de la MDMA y sus principales

metabolitos: MDA (3,4 metilendioxfetanamina), HMMA (4-hidroxi-3-metoximetanfetamina) y HMA (4-hidroxi-3-metoxianfetamina); así como del alcohol.

Para el análisis de MDMA y sus metabolitos se empleó un método validado de cromatografía de gases espectrometría de masas (GC/MS), que incluía un procedimiento de extracción y derivatización de las muestras, publicado por esta Unidad de Farmacología (Ortuño y cols, 1999; De la Torre y cols, 2000). Como estándares internos se emplearon MDMA-D5, MDA-D5, y foletrina. Las curvas de calibración obtenidas fueron lineales para unos rangos de concentración de MDMA y HMMA de 25 a 400 ng/ml, y para MDA y HMA de entre 2,5 a 40 ng/ml. El límite inferior de cuantificación para MDMA y HMMA fue de 19,1 ng/ml, mientras que para MDA y HMA fue de 1,5 ng/ml. Los valores de precisión y exactitud interdía, expresados en forma de coeficiente de variación (desviación estándar/media) y porcentaje de error o desviación de la media respecto al valor real, fueron 10,1 y 6,1%, respectivamente.

La determinación del etanol en sangre total fue realizada mediante cromatografía de gases, por medio de un método validado y publicado anteriormente (Farré y cols, 1997). En éste, se añadía 1 ml de sangre a un vial de 8 ml conteniendo 1 ml de agua mili-Q y 243 ng de n-butanol como estándar interno. La curva de calibración obtenida presentó una buena linealidad para un rango de concentración del etanol de 158 a 1580 µg/ml (15,8-158,0 mg/dl). El límite inferior de cuantificación fue de 5,2 mg/dl. Los valores de precisión y exactitud interensayo con sangre total, fueron del 3,0 y 9,6 %, respectivamente.

4.4.6. Otras variables

No se refieren en este trabajo otras variables analizadas en este ensayo y que no constituirán el material de esta tesis doctoral. Tales variables incluían evaluaciones de parámetros inmunológicos, parámetros farmacocinéticos en orina, la evaluación psiquiátrica pormenorizada, el cuestionario de identificación de clase farmacológica, el cuestionario VESSPA y la escala de manía de Young.

4.5. DESARROLLO DE LAS SESIONES

Los sujetos llegaban por la mañana en ayunas, se les pesaba y colocaba un catéter para realizar las extracciones de sangre, ejecutaban las tareas psicomotoras y se sentaban, permaneciendo en reposo al menos 30 minutos. Se tomaban los valores basales de constantes vitales y las de los cuestionarios de efectos subjetivos.

El esquema de administración fue el siguiente: se administraron las dos cápsulas de MDMA o placebo junto a 100 ml de agua mineral sin gas en el tiempo basal o tiempo 0 y a los 30 minutos se iniciaba el consumo de la bebida en vaso graduado y conteniendo alcohol o placebo (Figura 5). Los voluntarios bebieron a un ritmo continuado (117 ml cada 5 minutos) finalizando la ingestión de la bebida en 15 minutos (o a los 45 minutos desde el tiempo 0). El volumen total de líquido ingerido en cada sesión fue estandarizado a 1850 ml (en forma de agua, zumo, alcohol y agua tónica). La administración de los fármacos la realizó uno de los investigadores, anotando la hora en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) correspondiente.

El desarrollo de una sesión experimental normal, tal y como se recoge en el CRD, es reseñado en la Figura 12. Así, a lo largo de cada sesión experimental de 24 horas se efectuaron un total de 14 extracciones de sangre venosa.

Las extracciones para hormonas se hicieron en tubos de EDTA de 3 ml y a los tiempos de -15 min (basal), y 1, 2, 4 y 6 horas postinicio del estudio. Tras su centrifugado inmediato se procedía a su almacenamiento a temperatura de congelación de -20°C hasta su análisis. Para medir las concentraciones de MDMA y sus metabolitos, las extracciones fueron de 5 ml en cada ocasión y los tiempos de extracción fueron: -15 (basal), 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos, y 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 24 horas tras la administración de MDMA. La sangre se recogió en tubos conteniendo heparina y se centrifugo inmediatamente a 3000 r.p.m. durante 10 minutos y 0°C, para posteriormente obtener el plasma que era almacenado a temperatura de congelación de -20°C hasta el análisis. También se tomaron muestras de sangre total (2 ml) para determinación de etanol a los siguientes tiempos: -15 (basal), 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min y a las 2, 3, 4, y 6 horas postinicio del estudio (o bien -30, -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 min y a 2,5, 3,5, y 5,5 h tras terminar la ingesta de la bebida). Estas muestras fueron procesadas con heparina y también se procedió a su almacenamiento a -20°C hasta su análisis.

Durante las sesiones se registraron la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC), a los siguientes tiempos: -45, -15, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min, y 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas tras la administración. La temperatura (T) fue evaluada a los mismos tiempos previos, pero obviando los tiempos de evaluación de -45 y 45 minutos. En cuanto al diámetro pupilar (DP), los tiempos de evaluación postadministración fueron: -15, 30, 60, 90 min, y 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas. En cada sesión experimental también se realizaron 3 electrocardiogramas de seguridad a los tiempos de -0,75h, 2h, y 6h.

Los voluntarios desarrollaron las pruebas de rendimiento psicomotor, el test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST) y el Tiempo de reacción simple (RT), en el período pretratamiento (- 45 min) y a los siguientes tiempos postadministración: 60, 90 min, y 2, 3, 4, 6, 8, 10, y 24 horas. Por otra parte, la prueba con el Ala de Maddox se realizó en prebasal (- 15 min), basal (0 horas), y 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min, y a 2, 3, 4, 6, 8, 10, y 24 horas postadministración.

Las escalas analógicas visuales (EAV) se administraron 15 minutos antes de la toma de las cápsulas, así como en los siguientes tiempos postadministración: 15, 30, 45, 60, 75, y 90 minutos, y a 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 24 horas. El *Addiction Research Center Inventory* (ARCI) en su forma reducida fue cumplimentado por los sujetos en el período premedicación (-15 min) y a los 45, 60 y 90 min, y a las 2, 3, 4, 6, 8, 10, y 24 horas tras la administración de las cápsulas.

Después de la evaluación de las 3 horas los sujetos desayunaron ligeramente (tostadas y zumo), y después de la de las 6 horas almorzaron. Con el objeto de velar por la seguridad de los voluntarios durante las sesiones experimentales, además de la monitorización de sus constantes vitales, se llevó a cabo una revisión por el psiquiatra colaborador para objetivar la posible presencia de sintomatología psiquiátrica (entre las 6 a 8 horas). Todas las sesiones fueron idénticas, siguiendo el mencionado esquema de desarrollo, separada cada una por una semana.

REGISTRO DE DATOS

H	HR	ES	EAV	ARCI	VESSPA	EMY	DSST	RT	MDDX	DP	PAS	PAD	FC	T	ECG	AGUA	VAR
-45'							/										
-15'		*/**/+							/								
0:00'									/								F
0:15		+							/								
0:30		+							/								F
0:45		+							/								
1:00		*/+							/								
1:15		+							/								
1:30		+							/								
2:00		*/**/+							/								
3:00		+							/							400ml zumozumo	DES
4:00		*/**/+							/								
6:00		*/**/+							/							400ml agua	ALM
8:00		**							/								MER
10:00		**							/								CI
24:00		**							/								

H = tiempo; **HR** = hora real; **ES** = extracción de sangre; **EAV** = Escalas Analógicas Visuales; **ARCI** = Addiction Research Center Inventory; **VESSPA** = Valoración de efectos subjetivos de sustancias que producen abuso; **EMY** = Escala de Manía de Young; **DSST** = Digit Symbol Substitution Test; **RT** = Tiempo de Reacción; **MDDX** = Ala de Maddox; **DP** = diámetro pupilar; **PAS** = Presión arterial sistólica; **PAD** = Presión arterial diastólica; **FC** = Frecuencia cardíaca; **T** = temperatura; **AGUA** = 200ml; **F** = administración del fármaco; **DES** = desayuno; **ALM** = almuerzo; **MER** = merienda; **CI** = Cuestionario de identificación de clase farmacológica; * = Hormonas; ** = orina; +=OH

Figura 12: Desarrollo de una sesión experimental según muestra el CRD.

4.6. TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.6.1. Registro informático de los datos

El objetivo del registro informático de los datos derivados de los resultados obtenidos en el ensayo clínico suponía la creación de una base de datos que permitiese un posterior análisis estadístico. Para la creación de la citada base de datos se tomó al cuaderno de recogida de datos (CRD) como fuente primaria de los datos. Así, se crearon dos bases de datos idénticas en formato *Microsoft Excel®* donde se definieron los tiempos del ensayo y todos los parámetros recogidos durante el estudio según protocolo establecido. Todos los registros se introdujeron por duplicado, una vez en cada base de datos. Después se realizó la resta de los registros de las dos bases de datos para comprobar que eran idénticas y que no había errores de transcripción (en definitiva, los campos debían dar como resultado un 0). Una vez finalizada la comprobación, se procedió a iniciar el análisis estadístico.

4.6.2. Tamaño de la muestra o número de voluntarios

La ausencia de disponibilidad de información previa sobre los efectos en humanos de la administración combinada de MDMA y alcohol hacía difícil realizar un cálculo del tamaño muestral para el estudio definitivo. En esta dificultad se incluía la incógnita sobre el empleo final de unas dosis adecuadas de MDMA y de alcohol que, siendo lo suficientemente seguras para los sujetos, aportaran información relevante y extrapolable a la realidad. La realización de dos estudios piloto implicando a un total de ocho sujetos palió en parte algunas de estas dudas. En el primer estudio se evaluaron dos dosis de alcohol: 0,5 y 0,8 g/kg. Seguidamente, con la dosis de alcohol seleccionada (0,8 g/kg) y basándose en los efectos observados, se procedió a realizar el estudio piloto de combinación con MDMA. En este estudio se evaluaron a su vez dos dosis de MDMA, 75 y 100 mg.

La experiencia previa en la Unidad de Farmacología del IMIM con MDMA también fue determinante a la hora de seleccionar el número final de sujetos. En el estudio previo de Mas y colaboradores (1999) en el que se compararon dos dosis diferentes de MDMA (75 y 125 mg) con placebo y otro tratamiento de control como anfetamina, se pudieron detectar diferencias significativas entre la dos dosis evaluadas, e incluso entre condiciones de tratamiento activas. Esas diferencias significativas entre medias

fueron de alrededor del 40-50%, con un coeficiente de variación del 30-40% para las variables principales. Si consideramos un límite habitual de error α del 0,05, y de error β (o potencia) del 0,2, parece que un número igual o superior a 8 sujetos sería suficiente para detectar diferencias superiores al 20% en algunos efectos (las condiciones de tratamiento serían iguales si no se diferencian más de un 20%).

En general este tipo de estudios se realiza con un número limitado de voluntarios, entre 8 y 12. Esto se debe a su complejidad y a los elevados costes de este tipo de investigación sin fines comerciales. En nuestro caso, el número de voluntarios participantes en las fases piloto y definitiva también estuvo condicionada en todo momento por condiciones presupuestarias. La participación de 9 sujetos en la fase definitiva fue considerada un número suficiente para asumir los resultados. Aún más, teniendo en cuenta las publicaciones en el área de farmacocinética, el número propuesto de sujetos también pareció el adecuado para poder realizar una correcta modelización de sus concentraciones plasmáticas.

4.6.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con una transformación de los valores a diferencias con respecto al valor basal, se procedió entonces a restar a los valores de cada tiempo el valor basal. Una vez transformados éstos se calculó el Área Bajo la Curva (AUC) respecto al tiempo, durante las primeras 6 horas de cada sesión, empleando el método de los trapezoides. También fue calculado el Efecto Máximo ($E_{\max}$) [$C_{\max}$ en el caso del análisis de las hormonas o drogas implicadas] en las primeras 6 horas postadministración mediante la diferencia máxima respecto a los valores basales.

Tanto las estimaciones de la AUC_{0-6h} como del $E_{\max 0-6h}$ fueron sometidas a un análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas de un factor (condiciones de tratamiento). El análisis de la varianza fue realizado con el paquete estadístico SPSS® en su versión para ordenador personal (versión 7.5 para Windows®), de manera que si el ANOVA resultaba estadísticamente significativo fue aplicado un test de comparación múltiple de Tukey con la finalidad de averiguar entre qué condiciones había diferencias significativas. Este análisis *post hoc* de Tukey se realizó con una hoja de cálculo (Microsoft Excel 1997 para Windows®) especialmente preparada en base a la fórmula propuesta por Sachs (1978). La significación estadística se estableció a partir de valores de $p < 0,05$.

Para los parámetros farmacocinéticos derivados de las concentraciones de MDMA, sus metabolitos y el alcohol se realizó una *t* de Student para datos apareados, salvo para la $t_{\max}$ para la que fue realizado un test de Wilcoxon. En el análisis de las concentraciones, las condiciones de tratamiento comparadas fueron dos: MDMA *versus* MDMA más alcohol ó ésta última *versus* alcohol.

De forma complementaria, se realizó un análisis de la interacción condición de tratamiento x tiempo, en concreto durante el período de 0 a 10 horas (0 a 6 h en el caso de las hormonas y el alcohol), mediante una ANOVA para medidas repetidas de dos factores (condiciones de tratamiento y tiempos). Si el ANOVA resultaba significativo, se realizaba un análisis *post hoc* mediante comparación múltiple con el Test de Tukey a fin de determinar las diferencias entre condiciones según el tiempo de evaluación.

Los valores obtenidos en las primeras 6 o 10 horas postadministración (según la variable) para las medias de las diferencias respecto a la basal y según se describe anteriormente para el $E_{\max_{0-6h}}$ fueron representados de manera gráfica teniendo en cuenta cada condición de tratamiento y variable estudiada, lo que proporcionó un gráfico de la secuencia temporal y otro de los efectos máximos, respectivamente. En ambos casos se utilizó el programa para ordenador personal *Sigma Plot® Scientific Graphing Software*, versión 2.01 (1994).

RESULTADOS

Resultados

5. RESULTADOS

Las especificaciones marcadas por el protocolo de ensayo clínico fueron seguidas en todo momento durante la realización del mismo. La información referente al proceso de inclusión y características de los voluntarios, la asignación de los tratamientos, su administración y el procedimiento de evaluación seguido durante las sesiones se encuentra en el apartado de Sujetos y Métodos.

En el presente apartado se relacionan de manera somera los resultados del estudio piloto y de manera sistemática y detallada los referentes al estudio definitivo. Para la comprensión de estos últimos se ha realizado expresamente un apartado (5.2.1.) que explicita la pauta seguida en la exposición de esos resultados definitivos.

5.1. Estudio Piloto

Como ya ha sido comentado, la fase piloto constaba de dos subestudios: un primer estudio de administración de alcohol y un segundo estudio de administración de MDMA y alcohol. Mediante ambos se pretendía llegar a determinar las dosis de MDMA y alcohol más apropiadas a emplear en el estudio definitivo.

En el primero de los estudios se evaluaron dos dosis de alcohol: 0,5 y 0,8 g de alcohol por kilogramo de peso, las cuales fueron comparadas con placebo de alcohol. Cada dosis fue administrada de forma oral a dos voluntarios, por lo que el estudio incluyó un total de 4 sujetos.

Como puede observarse en la siguiente figura, la dosis mayor de 0,8 g/kg produjo una mayor magnitud de efectos en algunas de las variables principales. En cambio, la dosis de 0,5 g/kg produjo un perfil de efectos muy similar al obtenido por la condición placebo. Por esto, de acuerdo con estos resultados fue seleccionada la dosis más alta de alcohol como la más indicada para su uso en los estudios subsiguientes.

Resultados

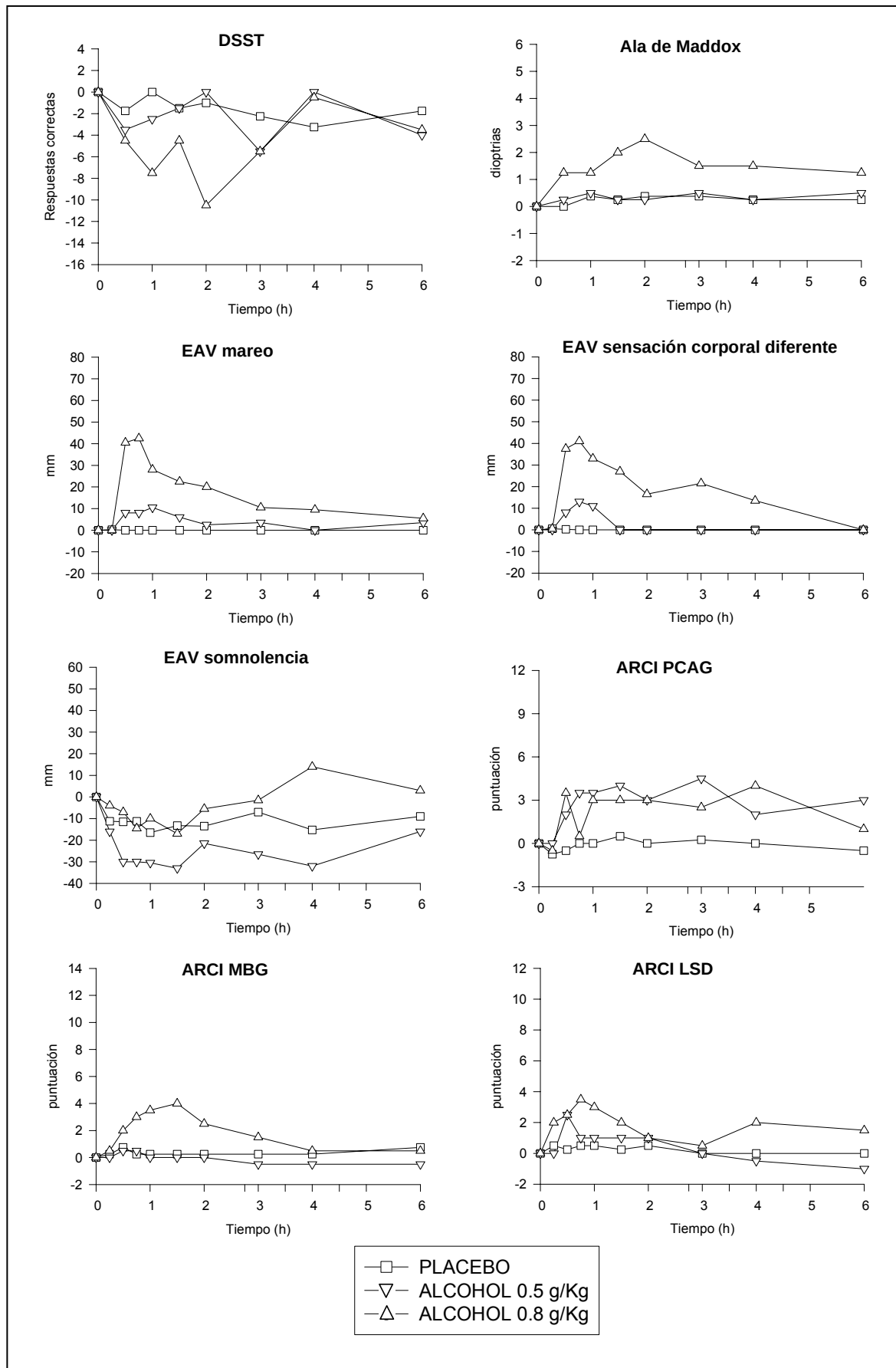


Figura 13: Resultados más significativos del estudio piloto con alcohol.

Tras seleccionarse la dosis de alcohol de 0,8 g/kg se procedió a realizar el estudio piloto de combinación con MDMA. En este estudio, cada sujeto participó en cuatro sesiones de tratamiento, existiendo un período de una semana entre dos sesiones consecutivas. Dos dosis de MDMA, 75 y 100 mg, fueron evaluadas, cada una de ellas en dos sujetos. Por tanto, Las condiciones totales de tratamiento fueron seis:

MDMA (75 o 100 mg) + placebo alcohol (condición MDMA)

Placebo MDMA + Alcohol 0,8 g/kg (condición Alcohol)

MDMA (75 o 100 mg) + Alcohol 0,8 g/kg (condición Combinación)

Placebo MDMA + Placebo alcohol (condición Placebo)

Los resultados de este subestudio se vieron condicionados en gran manera por la variabilidad interindividual y el tamaño de la muestra. Es decir, debido a que la evaluación fue realizada en tan sólo dos sujetos para cada una de las dosis de MDMA, los resultados carecieron de la consistencia suficiente como para establecer una proporcionalidad de los efectos basada en la dosis de MDMA. Este hecho hizo que para el estudio definitivo la dosis mayor de 100 mg de MDMA fuese considerada como la más apropiada, habida cuenta que los cambios en las constantes vitales no hacían prever un riesgo añadido con respecto a la dosis de 75 mg. En segundo lugar, al aumentar el número de sujetos en el estudio definitivo, además podía conjeturarse que las posibles diferencias a observar entre condiciones tendrían más probabilidad de alcanzar significación estadística.

5.2. Estudio definitivo

Todos los voluntarios que iniciaron este estudio definitivo fueron incluidos en el análisis al no producirse abandonos o retiradas. Entre las características de los 9 voluntarios que participaron en el mismo destacan un promedio de edad de 23 años, 67,3 kg de peso y 175,2 cm de talla. El patrón de consumo habitual de tóxicos incluía al tabaco y el alcohol, mostrando todos ellos experiencia de uso en cannabis, estimulantes tipo MDMA y alucinógenos (ver Material y Métodos). En líneas generales, comparados con estudios previos con MDMA en voluntarios sanos (Vollenweider y cols, 1998; Mas y cols, 1999; Liechti y Vollenweider, 2000; Liechti y cols, 2000) las características de los voluntarios parecen bastante similares. Entre las diferencias que merecen destacarse en el presente estudio, así como en todos

aquellos que han sido realizados en esta *Unitat de Farmacologia*, están la participación exclusivamente de hombres, mientras que en el resto de estudios han podido participar también mujeres, aunque en menor número siempre. Igualmente, el perfil de consumo de MDMA y otras sustancias también parece ser algo diferente, con un menor historial de consumo para los estudios de otros autores. Por último, podría referirse la presencia de una menor edad de los mismos en el presente estudio (23 vs 27 años), particularidad no buscada por los investigadores y de desconocida trascendencia que escapa a los objetivos últimos de esta tesis.

En cuanto al peso, dividida la dosis administrada de 100 mg a los voluntarios por el peso de cada uno de ellos supone una dosis promedio de 1,5 mg/kg (DE 0,16), la cual coincide con las dosis administradas por el grupo de Liechti y Vollenweider en otros estudios previos. Respecto al estudio previo realizado en esta *Unitat de Farmacologia* (Mas y cols, 1999) en el que se administraron dosis de 75 y 125 mg, calculadas ambas dosis según el peso de los voluntarios, las mismas serían de 1,00 y 1,68 mg/kg de MDMA, respectivamente. Por tanto, y de cara al análisis posterior de los resultados conviene recordar que tan sólo 0,18 mg/kg separan a la dosis más alta evaluada en el estudio previo y la dosis de MDMA del presente estudio.

5.2.1. Presentación de los resultados del estudio definitivo

A continuación se expondrán los resultados de las distintas variables evaluadas en el estudio definitivo. En esta exposición se ha seguido una sistemática similar, de cara a una mejor comprensión y seguimiento por parte del lector. Este procedimiento incluye la presentación de cada variable en dos páginas, una a la izquierda con los resultados en forma de texto, y otra página a la derecha con los datos expresados en forma de figuras y tablas. A diferencia del resto de figuras y tablas de esta memoria, la iconografía presente en los resultados de las variables no ha sido numerada. La información facilitada en ambas páginas se complementa entre sí, evitando en lo posible ser reiterativa.

Los resultados ofrecidos en la página de la izquierda se comentan siguiendo la siguiente secuencia (Figura 14):

- A)** Se realiza un comentario general sobre los resultados de la variable en cuestión y se explicitan los valores obtenidos en el área bajo la curva (AUC), de 0 a 6 horas básicamente. Para el análisis farmacocinético el AUC es de 0 a 24 h.
- B)** Se hace referencia a la $t_{\max}$ y a los valores de $E_{\max}$ de cada variable. También, en la mayoría de variables se informa del rango de incremento máximo obtenido por las variables principales de comparación: la combinación de MDMA y alcohol, y ambas condiciones por separado. En el caso de los resultados del análisis farmacocinético y del perfil hormonal, la $E_{\max}$ es sustituida por la $C_{\max}$. Además en el primer caso (farmacocinética), los apartados **A)** y **B)** se han agrupado en uno solo.
- C)** Se describe el análisis estadístico -mediante el ANOVA y *post hoc* con el test de Tukey- para las estimaciones anteriores: AUC y $E_{\max}$. Esta información está vinculada a la ofrecida en los apartados **F)** y **G)** (Figura 15).
- D)** Se describe el análisis estadístico –mediante el ANOVA y test de Tukey- para la interacción condición por tiempo. Es decir, se detallan las diferencias significativas halladas entre condiciones en los diferentes puntos horarios de evaluación. Esta información está vinculada a la ofrecida en los apartados **E)** y **H)** (Figura 15).

A	1. Variable fisiológicas 1.1. Presión Arterial 1.1.1. Presión Arterial Sistólica (PAS) En las seis primeras horas del estudio la PAS aumentó tras la administración de MDMA y de su combinación con alcohol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de -21,5 mmHg-h con placebo, 81,3 mmHg-h tras la administración de MDMA, -16,5 mmHg-h con alcohol y de 99,8 mmHg-h para la combinación de MDMA y alcohol.
B	El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA tuvo lugar entre la hora y la hora y cuarto (para la combinación). El promedio de este efecto máximo fue de -5,6 mmHg tras placebo, 39,3 mmHg con la MDMA, de -3,3 mmHg para alcohol y de 43,8 mmHg para la combinación. El rango de incremento máximo de la PAS obtenido por la MDMA fue de 20-68 mmHg, mientras que con la combinación fue de 24-70 mmHg, habiéndose presentado los valores máximos de ambas condiciones (68 y 70 mmHg) en el mismo sujeto (vol 29).
C	En el análisis estadístico de la PAS, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis <i>post hoc</i> mediante el test de Tukey diferencias entre las condiciones que incluían MDMA respecto al placebo, así como entre la MDMA sólo o en combinación y el alcohol. No se encontraron diferencias entre las dos condiciones con MDMA (ver tabla).
D	El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA, no así para el alcohol. En concreto, la administración de MDMA produjo diferencias que se mantuvieron entre los 45 minutos y hasta las 6 horas postadministración, mientras que en la combinación con alcohol esas diferencias se prolongaron desde los 30 minutos iniciales hasta las 10 horas posteriores (ver figura). Al igual que con placebo, ambas condiciones incluyendo MDMA mostraron diferencias respecto al alcohol a lo largo del tiempo. En las dos condiciones, esas diferencias se iniciaron a los 45 min del estudio y se prolongaron hasta las 6 h con MDMA y las 8 h con la combinación. En cambio, no se observaron diferencias entre ambas condiciones con MDMA a lo largo del estudio, salvo en la determinación de la PAS en los 30 min iniciales, coincidiendo con el inicio de la administración de la bebida (ver tabla).

Figura 14: Ejemplo de exposición de los resultados de una variable en forma de texto (página a la izquierda).

Los resultados ofrecidos en la página de la derecha siguen por su parte el esquema siguiente (Figura 15):

- E)** Esta figura representaría las diferencias respecto a la basal para cada condición a lo largo del curso temporal. La escala temporal generalmente es de 0 a 10 horas, salvo para los niveles hormonales (hasta las 6 horas). No se representa en ningún caso el siguiente punto de evaluación, las 24 horas, ya que en todas las variables su valor es igual a 0 y su representación además de intrascendente implicaría una clara distorsión visual de la representación gráfica. La información que facilita se halla vinculada a los apartados **A)**, **D)** y **H)** (Datos de AUC_{0-6h} , análisis de la interacción *condiciónx tiempo* y tabla de estadística). La figura representada en este apartado sólo recoge mediante el sombreado del símbolo correspondiente a las condiciones activas, las diferencias significativas frente a placebo. La complementación de esta figura con los apartados **D)** y **H)** radica en que estos otros ofrecen las posibles diferencias significativas entre condiciones de tratamiento activas.
- F)** Anexa a la figura anterior del curso temporal (**E**) se encuentra la figura de los efectos máximos (E_{max}). Ambas figuras comparten los mismos símbolos, representando cada una de las condiciones. La aparición sombreada de alguno de estos símbolos indicaría diferencias significativas respecto a la condición placebo. La presencia de diferencias significativas entre condiciones activas se representa mediante letras adjuntas al símbolo. Así, condiciones con diferente letra indican diferencias significativas entre ellas, y a la inversa. Conviene recordar que los valores observados en esta figura no tienen porque corresponderse con los valores máximos observados en la figura del apartado **E)** o del curso temporal, ya que en este segundo caso se trata en cada punto horario del promedio de los valores obtenidos en los 9 voluntarios, mientras que en la figura del apartado **F)**, los valores son los máximos obtenidos, con independencia del momento de evaluación en que se presentaron. Esta figura se halla vinculada a los apartados **B)** y **G)**.

- G)** Este apartado de la tabla resume el análisis estadístico de las estimaciones AUC y $E_{\max}$ (o $C_{\max}$). Para el análisis mediante el ANOVA (a la izquierda de la tabla), se detalla el valor de la F o resultado de la ANOVA para unos grados de libertad determinados (p.ej. expresados como G.L. 3,24 o grados de libertad correspondientes al número de condiciones implicadas [4-1] y a los grados de libertad del residual o error [(4-1)x(9-1)]). Esta F hace referencia a la contribución de las variables independientes (p.ej. la condición de tratamiento o el curso temporal) sobre las variables dependientes (p.ej. la respuesta o efecto farmacológico). Si el valor de F está próximo a 1, prácticamente podremos concluir que no existe asociación entre las variables, es decir, que los resultados confirman la hipótesis nula o que las muestras se distribuyen de forma aleatoria. En cualquier caso, se ofrece el valor de la p o significación estadística en la casilla siguiente. Por otro lado, En las columnas de la derecha de la tabla se resumen los resultados del test de Tukey, mediante el cual se comparan todas las condiciones entre sí. En ambos análisis, el grado de significación máximo ($p < 0,01$) viene representado por un cuadrado sombreado (■), mientras que el menor nivel significativo ($p < 0,05$) lo está por un cuadrado blanco (□) y la ausencia de significación viene expresado con las letras N.S.
- H)** Este apartado de la tabla resume el análisis de la interacción *condiciónx tiempo*. Por tanto, en la columna de la derecha aparecerán los tiempos de evaluación y en la filas horizontales superiores las condiciones de tratamiento. Los comentarios vertidos (**G**) anteriormente sirven también para este otro apartado.

Resultados

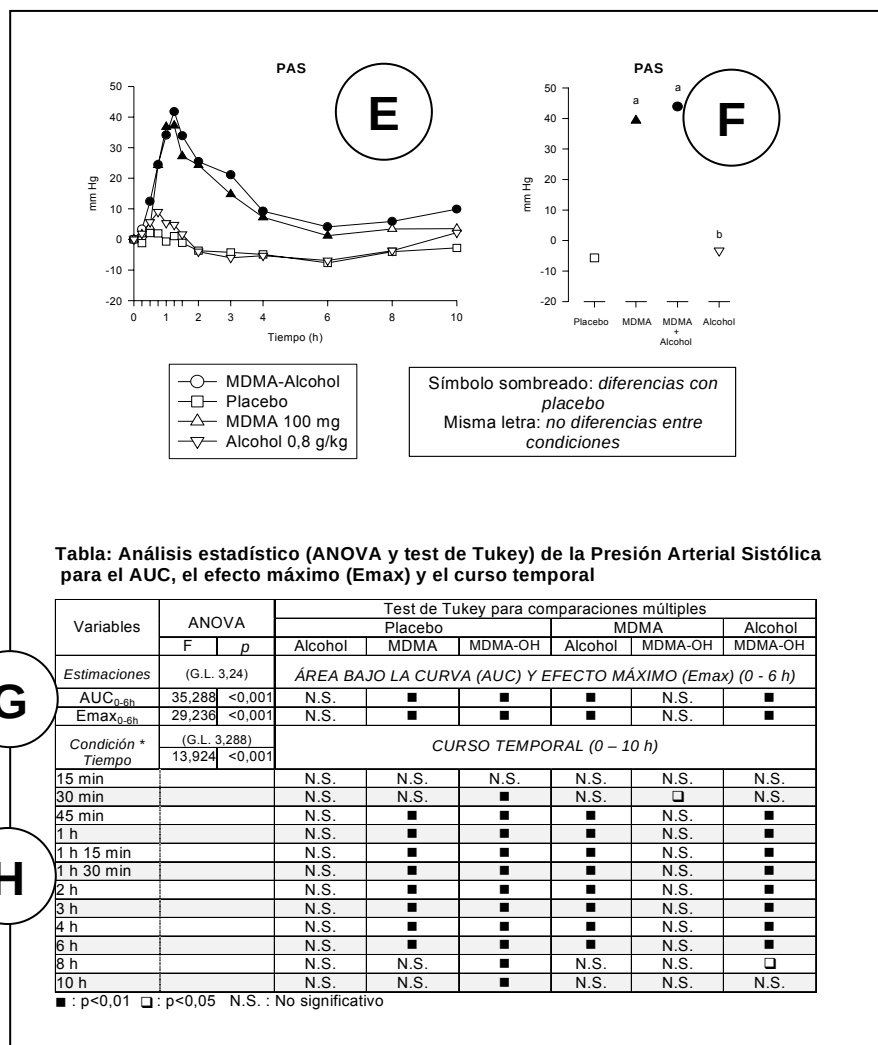


Figura 15: Ejemplo de exposición de los resultados de una variable en forma gráfica o en tabla (página a la derecha).

5.2.2. Variables fisiológicas

5.2.2.1. Presión Arterial

5.2.2.1.1. Presión Arterial Sistólica (PAS)

En las seis primeras horas del estudio la PAS aumentó tras la administración de MDMA y de su combinación con alcohol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de $-21,5 \text{ mmHg}\cdot\text{h}$ con placebo, $81,3 \text{ mmHg}\cdot\text{h}$ tras la administración de MDMA, $-16,5 \text{ mmHg}\cdot\text{h}$ con alcohol y de $99,8 \text{ mmHg}\cdot\text{h}$ para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA tuvo lugar entre la hora y la hora y cuarto (para la combinación). El promedio de este efecto máximo fue de $-5,6 \text{ mmHg}$ tras placebo, $39,3 \text{ mmHg}$ con la MDMA, de $-3,3 \text{ mmHg}$ para alcohol y de $43,8 \text{ mmHg}$ para la combinación. El rango de incremento máximo de la PAS obtenido por la MDMA fue de $20\text{-}68 \text{ mmHg}$, mientras que con la combinación fue de $24\text{-}70 \text{ mmHg}$, habiéndose presentado los valores máximos de ambas condiciones (68 y 70 mmHg) en el mismo sujeto (vol 29).

En el análisis estadístico de la PAS, el ANOVA resultó significativo para el $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ y el $\text{Emax}_{0-6\text{h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante el test de Tukey diferencias entre las condiciones que incluían MDMA respecto al placebo, así como entre la MDMA sólo o en combinación y el alcohol. No se encontraron diferencias entre las dos condiciones con MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA, no así para el alcohol. En concreto, la administración de MDMA produjo diferencias que se mantuvieron entre los 45 minutos y hasta las 6 horas postadministración, mientras que en la combinación con alcohol esas diferencias se prolongaron desde los 30 minutos iniciales hasta las 10 horas posteriores (ver figura). Al igual que con placebo, ambas condiciones incluyendo MDMA mostraron diferencias respecto al alcohol a lo largo del tiempo. En las dos condiciones, esas diferencias se iniciaron a los 45 min del estudio y se prolongaron hasta las 6 h con MDMA y las 8 h con la combinación. En cambio, no se observaron diferencias entre ambas condiciones con MDMA a lo largo del estudio,

Resultados

salvo en la determinación de la PAS en los 30 min iniciales, coincidiendo con el inicio de la administración de la bebida (ver tabla).

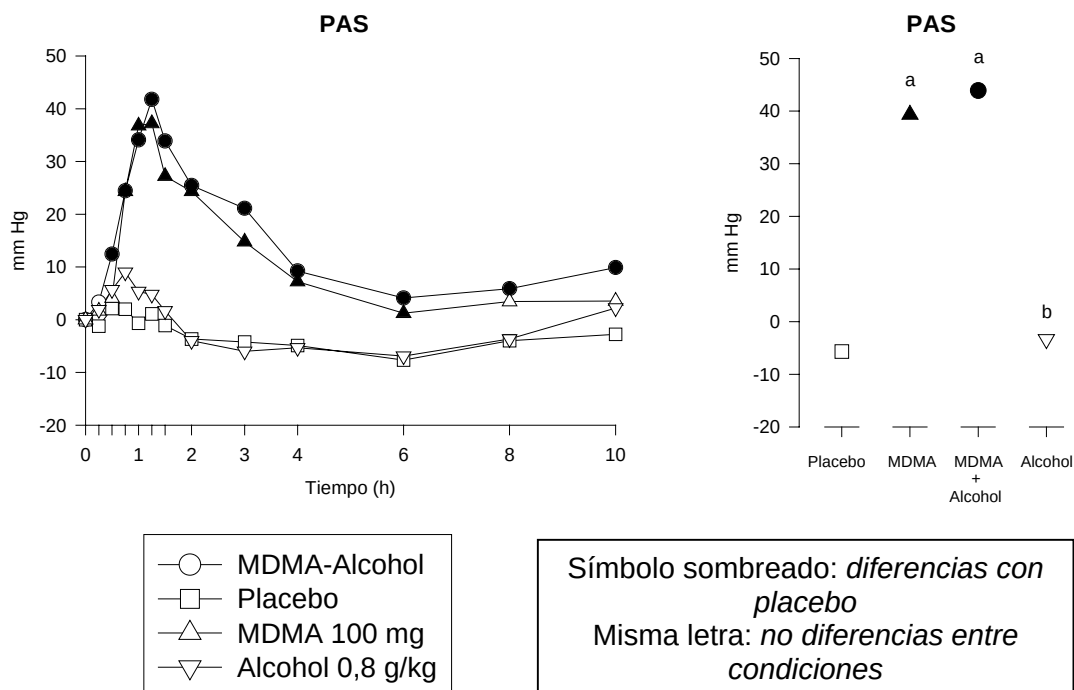


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la Presión Arterial Sistólica para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	35,288	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
Emax _{0-6h}	29,236	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 - 10 h)					
13,924	<0,001							
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	■	N.S.	□	N.S.
45 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 15 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
2 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
3 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
4 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
6 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
8 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	N.S.	□
10 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.2.1.2. Presión Arterial Diastólica (PAD)

La PAD aumentó en las seis primeras horas del estudio tras la administración de MDMA y de su combinación con alcohol. El promedio en el AUC fue de $-18,1$ mmHg·h con placebo, de $39,9$ mmHg·h tras la administración de la MDMA, de $-26,7$ mmHg·h con alcohol y de $35,5$ mmHg·h tras la combinación.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA se produjo entre la hora y cuarto y la hora y media (para la MDMA sólo). El promedio del Emax en la PAD fue de $-5,4$ mmHg para placebo, $18,5$ mmHg con la MDMA, $-5,3$ mmHg para alcohol y $26,8$ mmHg para la combinación. El rango de incremento máximo de la PAD obtenido por la MDMA fue de $14-36$ mmHg, mientras que con la combinación fue de $20-33$ mmHg.

En el análisis estadístico de la PAD, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $Emax_{0-6h}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante el test de Tukey diferencias entre las condiciones que incluían MDMA respecto al placebo, así como entre la MDMA sólo o en combinación y el alcohol. No se encontraron diferencias entre las dos condiciones con MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA así como para el alcohol. En concreto, la administración de MDMA produjo un aumento estadísticamente significativo en la PAD desde los 45 minutos hasta las 4 horas postadministración, mientras que en la combinación con alcohol esas diferencias se prolongaron desde los 30 minutos iniciales hasta las 3 horas posteriores, para volver a mostrar diferencias con placebo a las ocho horas. La condición alcohol sólo mostró diferencias con placebo en la determinación de los 45 minutos (ver figura). Las dos condiciones incluyendo MDMA mostraron diferencias respecto al alcohol a lo largo del tiempo. En ambos casos, coincidieron esas diferencias en un período entre la primera y las tres horas siguientes. Puntualmente, la combinación mostró diferencias significativas con alcohol a los 30 min, concurriendo con el inicio de la ingesta de la bebida, que sin embargo no se observó a los 45 min (ver Discusión). No se observaron diferencias entre ambas condiciones con MDMA en ningún tiempo de valoración de la PAD (ver tabla).

Resultados

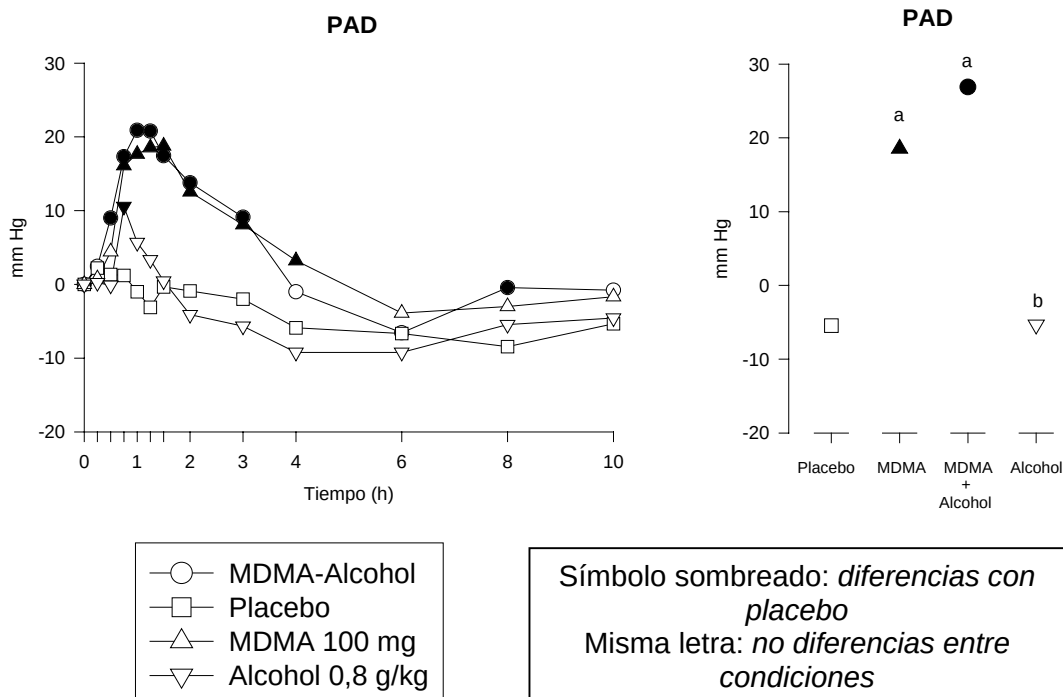


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la Presión Arterial Diastólica para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples				
	F	p	Placebo			MDMA	
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)				
AUC _{0-6h}	11,202	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.
Emax _{0-6h}	13,475	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.
<i>Condición *</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)				
<i>Tiempo</i>	6,596	<0,001					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.
45 min			■	■	■	N.S.	N.S.
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.
1 h 15 min			N.S.	■	■	■	N.S.
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	N.S.
2 h			N.S.	■	■	■	N.S.
3 h			N.S.	■	■	■	N.S.
4 h			N.S.	■	N.S.	■	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.2.2. Frecuencia Cardíaca (FC)

En las seis primeras horas del estudio la FC aumentó tras la administración de MDMA, alcohol y la combinación de ambos. El AUC promedio fue de $-1,2$ l.p.m.·h con placebo, $93,5$ l.p.m.·h tras MDMA, $38,1$ l.p.m.·h. con alcohol y $149,1$ l.p.m.·h tras la combinación.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA tuvo lugar entre la hora y la hora y media (caso de combinación). El promedio en el Emax de la FC fue de $1,6$ l.p.m. para placebo, de $37,7$ l.p.m. con la MDMA, de $14,4$ l.p.m. para alcohol, y de $45,4$ mmHg para la combinación. El rango de incremento máximo de la FC obtenido por la MDMA fue de 16 - 56 l.p.m., mientras que con la combinación fue de 24 - 64 l.p.m..

En el análisis estadístico de la FC, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $Emax_{0-6h}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante el test de Tukey diferencias entre las condiciones que incluían MDMA respecto al placebo, así como entre la MDMA sólo o en combinación y el alcohol. Entre las dos condiciones con MDMA, sólo se pudieron objetivar diferencias significativas para el AUC, no para el Emax (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA así como para el alcohol. Por una parte, la MDMA produjo un aumento significativo en la FC desde los 45 minutos hasta las 6 horas, mientras que en la combinación esas diferencias se prolongaron desde los 45 minutos hasta las 8 horas. El alcohol, en cambio, sólo mostró diferencias respecto a placebo entre las 6 y las 8 horas postinicio del estudio (ver figura). Ambas condiciones incluyendo MDMA mostraron diferencias respecto al alcohol a lo largo del tiempo. Esas diferencias se iniciaron a los 45 min del estudio y se prolongaron hasta las 3 h con MDMA y las 4 h con la combinación. También se objetivaron diferencias significativas entre la combinación y la MDMA, las cuales se extendieron desde la determinación a la hora y 15 min hasta las 6 horas de inicio del estudio (ver tabla).

Resultados

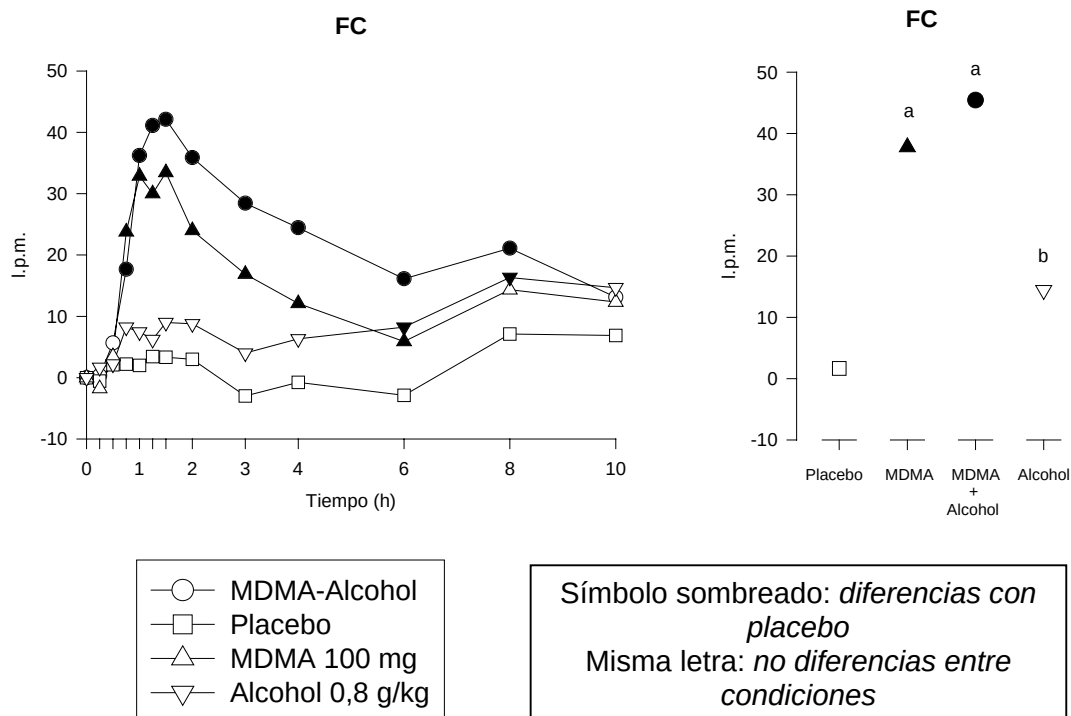


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la Frecuencia Cardíaca para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	22,896	<0,001	N.S.	■	■	□	□	■
Emax _{0-6h}	36,547	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 - 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	■	■	■	N.S.	□
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 15 min			N.S.	■	■	■	■	■
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	□	■
2 h			N.S.	■	■	■	■	■
3 h			N.S.	■	■	■	■	■
4 h			N.S.	■	■	N.S.	■	■
6 h			■	□	■	N.S.	□	N.S.
8 h			□	N.S.	■	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.2.3. Doble Producto (PASxFC)

En las seis primeras horas del estudio el doble producto (PASxFC) aumentó tras la administración de MDMA, alcohol y la combinación de ambos. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de $-1.405,4$ l.p.m. $\cdot$ mmHg $\cdot$ h con placebo, $18.139,8$ l.p.m. $\cdot$ mmHg $\cdot$ h con MDMA; $3.586,4$ l.p.m. $\cdot$ mmHg $\cdot$ h con alcohol, y $26.935,9$ l.p.m. $\cdot$ mmHg $\cdot$ h tras la combinación.

El efecto máximo en el doble producto para la MDMA y el alcohol se produjo a la hora, y a la hora y cuarto para la combinación. Ese efecto máximo fue de $-307,77$ l.p.m. $\cdot$ mmHg tras placebo, $8.170,7$ l.p.m. $\cdot$ mmHg con MDMA, $1.469,6$ l.p.m. $\cdot$ mmHg con el alcohol y $9.579,6$ l.p.m. $\cdot$ mmHg para la combinación. El rango de incremento máximo del doble producto obtenido por la MDMA fue de 2.818 - 12.976 l.p.m. $\cdot$ mmHg, mientras que con la combinación fue de 4.350 - 15.469 l.p.m. $\cdot$ mmHg.

En el análisis estadístico del doble producto, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante el test de Tukey diferencias entre las condiciones que incluían MDMA respecto al placebo, así como entre la MDMA sólo o en combinación y el alcohol. Las diferencias entre alcohol y placebo o entre ambas condiciones con MDMA no alcanzaron significación estadística (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA, no así para el alcohol. En concreto, la administración de MDMA produjo diferencias en el doble producto que se mantuvieron entre los 45 minutos y hasta las 6 horas postadministración, mientras que en la combinación con alcohol esas diferencias se prolongaron desde los 45 minutos iniciales hasta las 10 horas posteriores (ver figura). Ambas condiciones incluyendo MDMA mostraron asimismo diferencias respecto al alcohol. Esas diferencias se iniciaron a los 45 min del estudio y se prolongaron hasta las 3 h con MDMA y las 6 h con la combinación. También la combinación mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la condición MDMA en un período de tiempo comprendido entre una hora y 15 minutos y las 4 horas posteriores al inicio del estudio (ver tabla).

Resultados

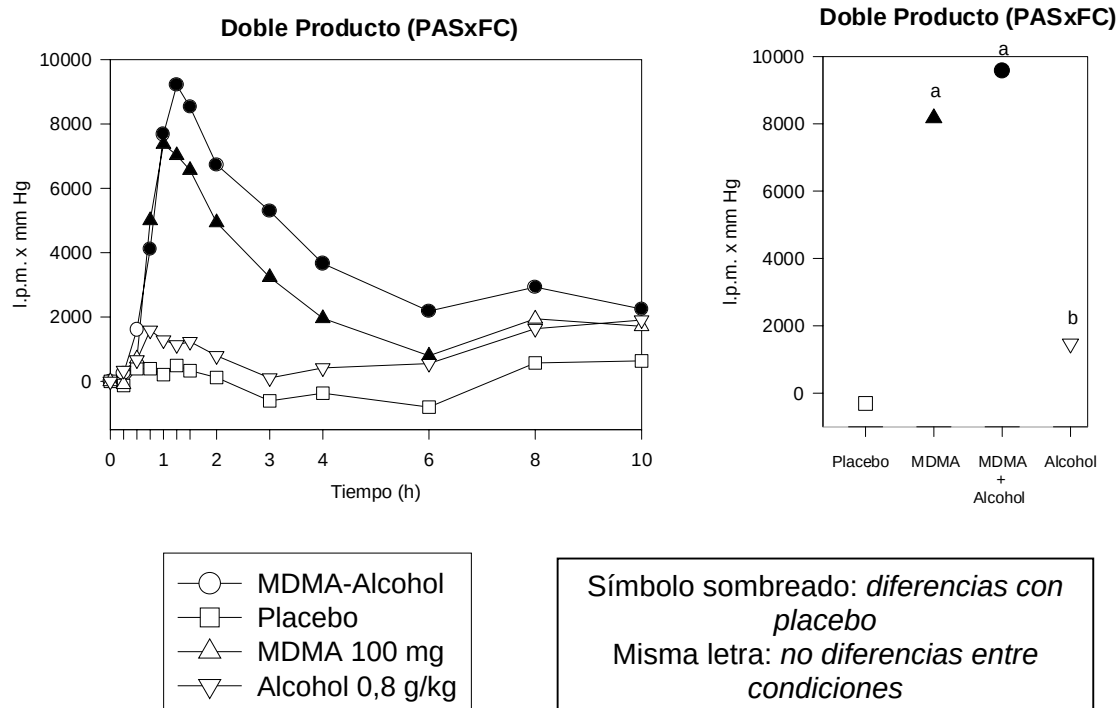


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) del Doble Producto (PASxFC) para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	32,021	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
Emax _{0-6h}	42,087	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 3,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 15 min			N.S.	■	■	■	■	■
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	□	■
2 h			N.S.	■	■	■	□	■
3 h			N.S.	■	■	■	■	■
4 h			N.S.	■	■	N.S.	□	■
6 h			N.S.	□	■	N.S.	N.S.	□
8 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.2.4. Temperatura Oral

En las seis primeras horas del estudio la temperatura oral presentó un curso bifásico tras la administración de la MDMA y la combinación, con tendencia al aumento de la misma a partir de la hora postadministración. El AUC promedio fue de 0,3 °C·h con placebo, 1,1 °C·h tras MDMA, -1,0 °C·h. para el alcohol y de 1,8 °C·h con la combinación.

El efecto máximo y positivo para las condiciones que incluían MDMA se produjo entre las dos y las tres horas (para la combinación). El promedio en el Emax fue de 0,1 °C para placebo, de 0,2 °C con la MDMA, de -0,3 °C para alcohol y 0,5 °C con la combinación. El rango de incremento máximo de la temperatura obtenido por la MDMA fue de 0,2-1,1 °C, mientras que con la combinación fue de 0,2-1,0 °C, habiéndose presentado los valores máximos de ambas condiciones (1,1 y 1,0 °C) en el mismo sujeto (vol 29).

En el análisis estadístico de la temperatura oral, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el Emax_{0-6h}, no mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo de las condiciones que incluían MDMA. En cambio, si se objetivaron diferencias (tanto en AUC como Emax) en la comparación de ambas condiciones incluyendo la MDMA y el alcohol. No se encontraron diferencias entre las dos condiciones con MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA así como para el alcohol. Las diferencias significativas en el tiempo para la MDMA presentaron un curso bifásico, con un período inicial (tiempos 30 y 60 minutos) de tendencia a la disminución de la temperatura, seguido de un período (3 y 4 horas) de aumento de la temperatura oral al comparar con placebo. La combinación con alcohol de la MDMA no presentó esa tendencia inicial o al menos no fue significativa. Sí en cambio, produjo un incremento significativo de la temperatura que se prolongó desde los 90 minutos hasta las 8 horas postadministración. El alcohol, por su parte se asoció con un descenso de la temperatura oral al comparar con placebo, diferencias que fueron significativas en los tiempos 30 minutos, 3 y 4 horas (ver figura). Ambas condiciones incluyendo MDMA mostraron diferencias respecto al alcohol, las cuales se iniciaron a los 90 min del

Resultados

estudio y se prolongaron hasta las 6 h. En cambio, no se observaron diferencias significativas entre la MDMA y la combinación a lo largo del estudio (ver tabla).

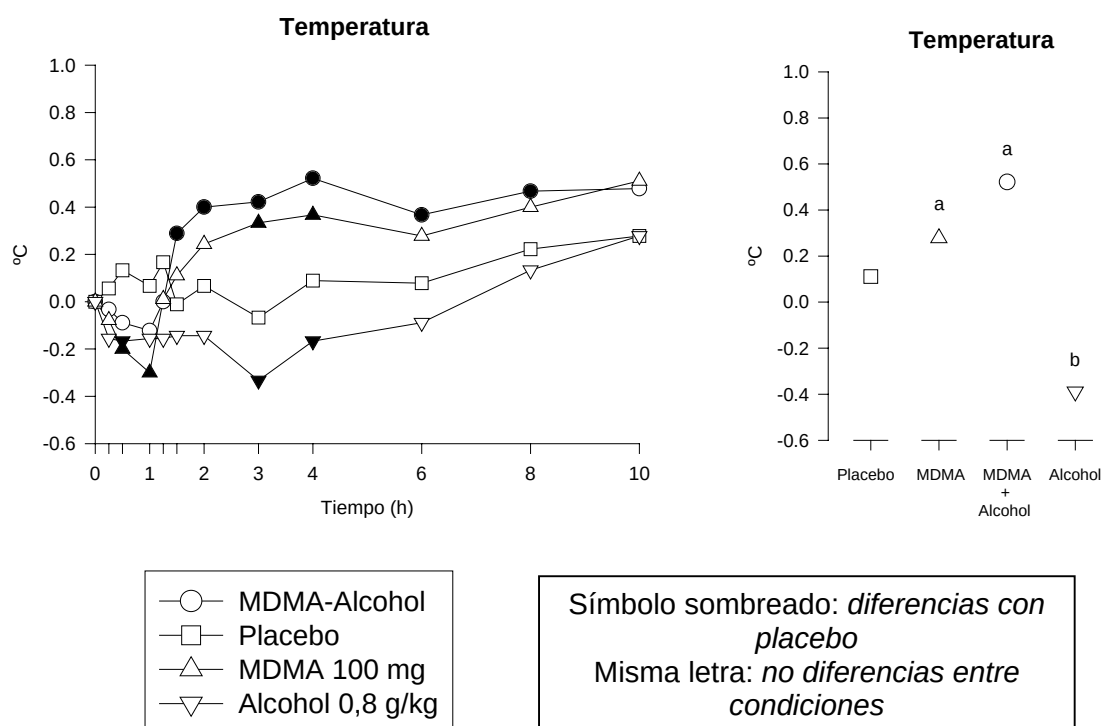


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la Temperatura oral para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	7,528	0,001	N.S.	N.S.	N.S.	□	N.S.	■
Emax _{0-6h}	5,393	0,006	N.S.	N.S.	N.S.	□	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 33,264) 5,759 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			□	■	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h			N.S.	■	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h 15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h 30 min			N.S.	N.S.	□	□	N.S.	■
2 h			N.S.	N.S.	■	■	N.S.	■
3 h			□	■	■	■	N.S.	■
4 h			□	□	■	■	N.S.	■
6 h			N.S.	N.S.	□	■	N.S.	■
8 h			N.S.	N.S.	□	□	N.S.	■
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.2.5. Diámetro Pupilar

En el período de cero a seis horas, el diámetro pupilar aumentó de manera importante tanto, y de manera muy similar, para la administración de MDMA como con la combinación. El AUC promedio fue de $-0,2 \text{ mm}\cdot\text{h}$ con placebo, $14,4 \text{ mm}\cdot\text{h}$ tras MDMA, $0,0 \text{ mm}\cdot\text{h}$ para el alcohol y $14,2 \text{ mm}\cdot\text{h}$ para la combinación.

El efecto máximo y positivo para las condiciones que incluían MDMA coincidió en la hora y media postadministración. El promedio en el Emax del diámetro pupilar fue de $0,0 \text{ mm}$ tras placebo, $4,1 \text{ mm}$ con MDMA, $0,0 \text{ mm}$ con alcohol y $4,1 \text{ mm}$ para la combinación. El rango de incremento máximo del diámetro pupilar obtenido por la MDMA y la combinación fue el mismo, entre $3,5$ a $5,0 \text{ mm}$.

En el análisis estadístico del diámetro pupilar, el ANOVA resultó significativo para el $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ y el $\text{Emax}_{0-6\text{h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante el test de Tukey diferencias entre las condiciones que incluían MDMA respecto al placebo, así como entre la MDMA sólo o en combinación y el alcohol. No se encontraron diferencias entre las dos condiciones con MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA, no así para la condición alcohol. Esas diferencias respecto a placebo coincidieron en el tiempo para ambas condiciones: desde la primera hora hasta las 8 horas posteriores al inicio del estudio (ver figura). Combinación y MDMA mostraron asimismo diferencias respecto al alcohol. Esas diferencias se iniciaron a la hora y se prolongaron hasta las 8 h con MDMA y las 10 h con la combinación. Sin embargo, no se observaron diferencias en ningún punto entre las dos condiciones incluyendo MDMA (ver tabla).

Resultados

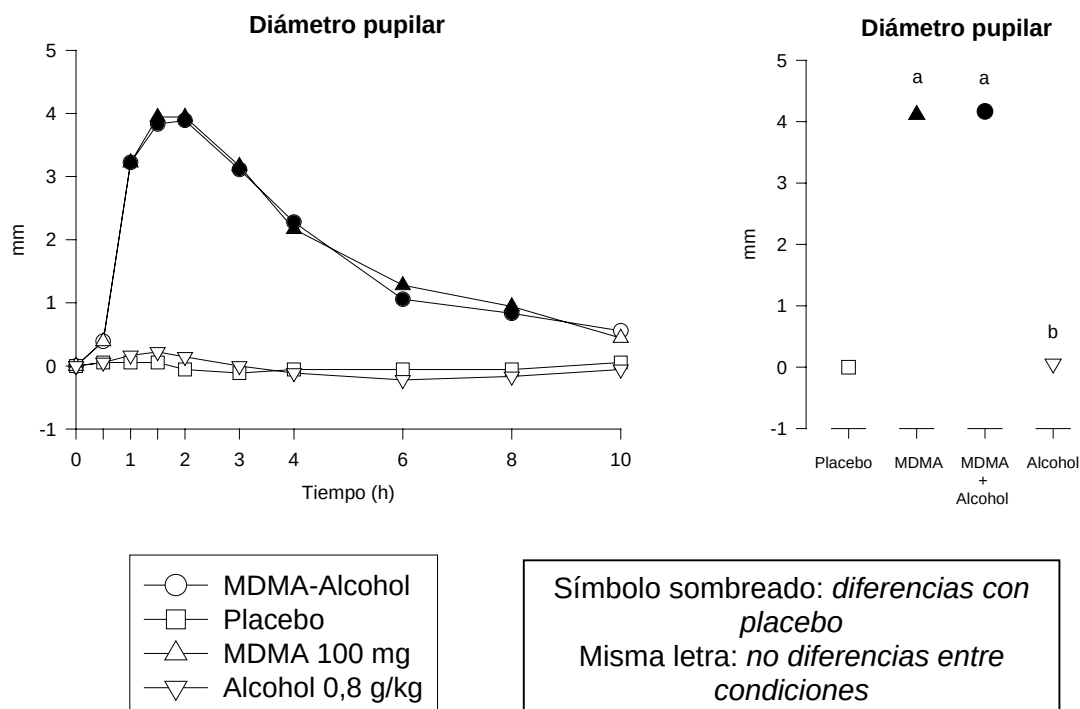


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) del Diámetro Pupilar para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples				
	F	p	Placebo		MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)				
AUC _{0-6h}	128,823	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.
Emax _{0-6h}	157,329	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 27,216)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)				
	33,244	<0,001					
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	N.S.
2 h			N.S.	■	■	■	N.S.
3 h			N.S.	■	■	■	N.S.
4 h			N.S.	■	■	■	N.S.
6 h			N.S.	■	■	■	N.S.
8 h			N.S.	■	■	■	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	■

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.3. Rendimiento Psicomotor

5.2.3.1 Test de Sustitución de Dígitos por Símbolos (DSST)

5.2.3.1.1. DSST: respuestas totales

El número total de asociaciones realizadas por los voluntarios durante las 6 primeras horas disminuyó significativamente para las condiciones que incluían alcohol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,58 respuestas totales·h con placebo, -1,42 respuestas totales·h tras la administración de MDMA, -14,28 respuestas totales·h con alcohol y de -7,39 respuestas totales·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían alcohol tuvo lugar entre la hora y la hora y cuarto (15 a 30 minutos después de la bebida). El promedio de este efecto máximo fue de 0,11 respuestas totales tras placebo, -1,0 respuestas totales con la MDMA, de -5,78 respuestas totales para alcohol y de -4,78 respuestas totales para la combinación. El rango de incremento máximo en esta subescala, obtenido por la MDMA fue de -9- +6 respuestas totales, con alcohol de -1- -10 respuestas totales, mientras que con la combinación fue de -14- +2 respuestas totales.

En el análisis estadístico, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante el test de Tukey diferencias entre las condición alcohol respecto al placebo y a la MDMA (en AUC y E_{max}). La combinación también fue diferente a placebo, aunque tan sólo para el E_{max} . No se encontraron diferencias entre las dos condiciones que incluían alcohol (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con alcohol. Ambas comenzaron a mostrar diferencias en la primera hora del estudio prolongándose hasta las 2 horas en el caso de la combinación y hasta las 3 horas para la administración del alcohol (ver figura). Entre condiciones de tratamiento activas, y respecto a la condición MDMA, ambas condiciones incluyendo alcohol mostraron diferencias significativas. Estas diferencias se prolongaron desde la primera hora y hasta la hora y treinta minutos en el caso de la combinación, mientras que para el alcohol se prolongaron hasta las 3 horas. Entre condiciones con alcohol, las diferencias fueron significativas en un punto temporal, las 3 horas postinicio del estudio (ver tabla).

Resultados

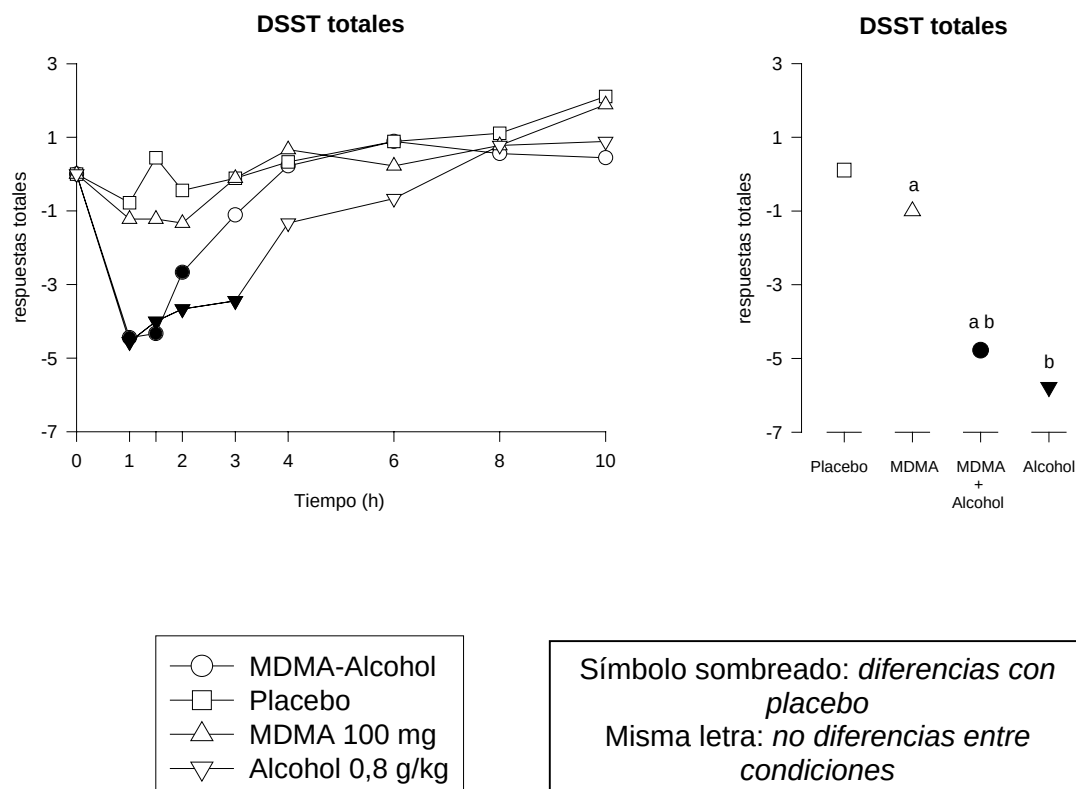


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) del DSST (respuestas totales) para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples				
	F	p	Placebo			MDMA	
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)				
AUC _{0-6h}	5,554	0,005	■	N.S.	N.S.	□	N.S.
Emax _{0-6h}	8,316	0,001	■	N.S.	■	□	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 24,192) 3,115 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)				
1 h			■	N.S.	■	■	N.S.
1 h 30 min			■	N.S.	■	■	N.S.
2 h			■	N.S.	□	□	N.S.
3 h			■	N.S.	N.S.	■	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.3.1.2. DSST: respuestas correctas

El número de respuestas correctas obtenidas durante las 6 primeras horas también disminuyó significativamente para las condiciones que incluían alcohol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de $-0,69$ respuestas correctas·h con placebo, $-1,25$ respuestas correctas·h tras la administración de MDMA, $-26,03$ respuestas correctas·h con alcohol y de $-15,69$ respuestas correctas·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían alcohol tuvo lugar a la hora y media (45 min después de terminada la bebida). El promedio de este efecto máximo fue de $-0,33$ respuestas correctas tras placebo, $-0,33$ respuestas correctas con la MDMA, de $-9,33$ respuestas correctas para alcohol y de $-8,44$ respuestas correctas para la combinación. El rango de incremento máximo en esta subescala, obtenido por la MDMA fue de -10 a $+7$ respuestas correctas, con alcohol de -3 a -14 respuestas correctas, mientras que con la combinación fue de -20 a $+5$ respuestas correctas.

En el análisis estadístico, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante el test de Tukey diferencias entre la condición alcohol respecto al placebo y a la MDMA (en AUC y E_{max}). La combinación también fue diferente respecto a placebo y a MDMA, aunque tan sólo para el E_{max} . No se encontraron diferencias entre las dos condiciones que incluían alcohol (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con alcohol. Ambas comenzaron a mostrar diferencias en la primera hora del estudio prolongándose hasta las 2 horas en el caso de la combinación y hasta las 4 horas para la administración del alcohol (ver figura). Entre condiciones de tratamiento activas, y respecto a la condición MDMA, ambas condiciones incluyendo alcohol mostraron diferencias significativas. Estas diferencias se prolongaron desde la primera hora y hasta las 2 horas en el caso de la combinación, mientras que para el alcohol se prolongaron hasta las 4 horas. Entre condiciones con alcohol, las diferencias fueron significativas en un punto temporal, a las 4 horas postinicio del estudio (ver tabla).

Resultados

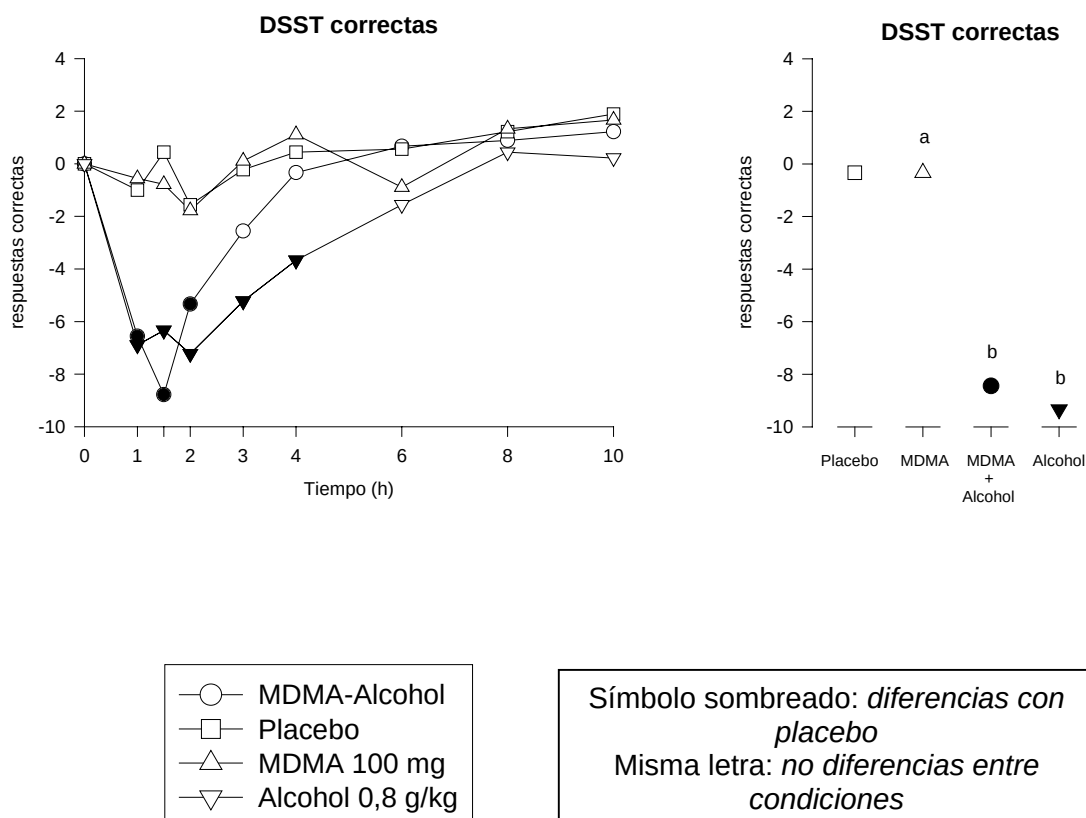


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) del DSST (respuestas correctas) para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	8,807	<0,001	■	N.S.	N.S.	■	N.S.	N.S.
Emax _{0-6h}	10,070	<0,001	■	N.S.	■	■	■	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 24,192) 4,757 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
1 h			■	N.S.	■	■	■	N.S.
1 h 30 min			■	N.S.	■	■	■	N.S.
2 h			■	N.S.	□	■	□	N.S.
3 h			■	N.S.	N.S.	■	N.S.	N.S.
4 h			■	N.S.	N.S.	■	N.S.	□
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.3.2. Tiempo de Reacción Simple (RT)

Los tiempos de reacción total y de decisión aumentaron discretamente para las dos condiciones de tratamiento activas y de su combinación. De manera aún menos clara, en el tiempo de reacción motor la tendencia se dirigió hacia un aumento del mismo en las condiciones que incluían alcohol y a una disminución asociada a la MDMA sólo.

5.2.3.2.1. Tiempo de Reacción: RT Total

El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 49,06 ms·h con placebo, 101,47 ms·h tras la administración de MDMA, 188,5 ms·h con alcohol y de 180,94 ms·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para la combinación tuvo lugar a la hora y media, mientras que para la MDMA y el alcohol se produjo a las 2 horas. El promedio de este efecto máximo fue de 22,78 ms tras placebo, 30,0 ms con la MDMA, de 66,56 ms para alcohol y de 93,67 ms para la combinación. El rango de incremento máximo en esta subescala, obtenido por la MDMA fue de -46- +137 ms, con alcohol de -46- +144 ms, mientras que con la combinación fue de -45- +317 ms.

En el análisis estadístico, el ANOVA no resultó significativo ni para el AUC_{0-6h} ni el $E_{max_{0-6h}}$, por lo que no se procedió a realizar un análisis *post hoc* mediante el test de Tukey.

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias significativas respecto a placebo para la combinación y el alcohol. La primera prolongó estas diferencias entre la hora y la hora y media, mientras que el alcohol lo hizo de manera puntual a la hora y a las 3 horas (ver figura). Entre condiciones activas también se objetivaron diferencias estadísticamente significativas. En concreto, la combinación las mostró respecto a la MDMA a la hora y a la hora media, y frente al alcohol puntualmente, en la evaluación de la hora y media (ver tabla).

Resultados

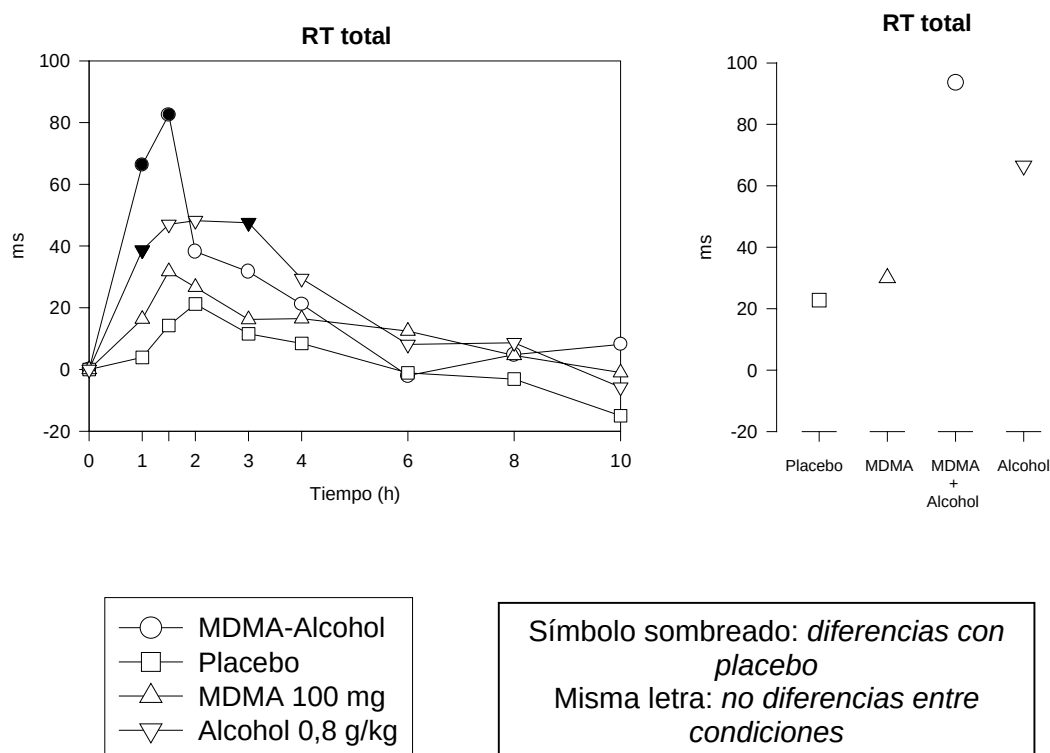


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) del Tiempo de Reacción (RT total) para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
Estimaciones	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	1,709	0,192	-	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	2,681	0,070	-	-	-	-	-	-
Condición * Tiempo	(G.L. 24,192)		CURSO TEMPORAL (0 - 10 h)					
	1,936	0,008						
1 h			□	N.S.	■	N.S.	■	N.S.
1 h 30 min			N.S.	N.S.	■	N.S.	■	□
2 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
3 h			□	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.3.2.2. Tiempo de Reacción: RT Decisión

El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 14,667 ms·h con placebo, 82,58 ms·h tras la administración de MDMA, 130,06 ms·h con alcohol y de 148,03 ms·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para la combinación tuvo lugar a la hora y media, mientras que para la MDMA y el alcohol se produjo a las 2 horas. El promedio de este efecto máximo fue de 5,33 ms tras placebo, 28,11 ms con la MDMA, de 43,44 ms para alcohol y de 56,89 ms para la combinación. El rango de incremento máximo en esta subescala, obtenido por la MDMA fue de -30- +100 ms, con alcohol de -32- +114 ms, mientras que con la combinación fue de -33- +183 ms.

En el análisis estadístico, el ANOVA resultó significativo para el $E_{max_{0-6h}}$, no así para el AUC_{0-6h} ($p = 0,05$). El análisis *post hoc* mediante el test de Tukey mostró diferencias en el efecto máximo entre la combinación y el placebo.

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias significativas respecto a placebo para ambas condiciones con alcohol. La combinación fue diferente de placebo entre la hora y las 3 horas, mientras que el alcohol lo fue puntualmente a la hora, las 2 y las 3 horas postinicio del estudio (ver figura). Entre condiciones activas también se objetivaron diferencias estadísticamente significativas. En concreto, la combinación las mostró respecto a la MDMA a la hora y a la hora media, y frente al alcohol puntualmente, en la evaluación de la hora y media (ver tabla).

Resultados

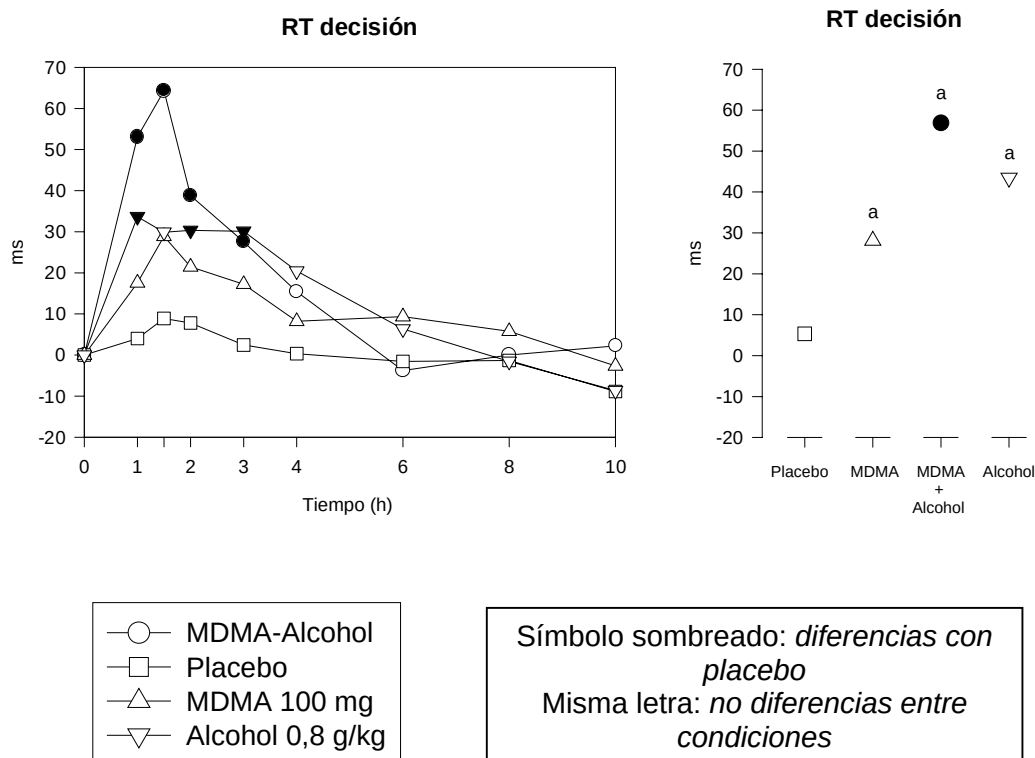


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) del Tiempo de Reacción (RT componente de decisión) para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	3,019	0,050	-	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	3,743	0,024	N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 24,192)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
	3,137	<0,001						
1 h			■	N.S.	■	N.S.	■	N.S.
1 h 30 min			N.S.	N.S.	■	N.S.	■	■
2 h			□	N.S.	■	N.S.	N.S.	N.S.
3 h			■	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.3.2.3. Tiempo de Reacción: RT Motor

El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 34,28 ms·h con placebo, 17,86 ms·h tras la administración de MDMA, 59,0 ms·h con alcohol y de 32,84 ms·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El promedio de efecto máximo en esta prueba fue de 12,44 ms tras placebo, 11,78 ms con la MDMA, de 29,67 ms para alcohol y de 23,78 ms para la combinación.

En el análisis estadístico, el ANOVA no resultó significativo ni para el AUC_{0-6h} ni el $E_{max_{0-6h}}$, no siendo procedente realizar el análisis *post hoc* mediante el test de Tukey.

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), no mostró diferencias significativas entre ellas (ver tabla).

Resultados

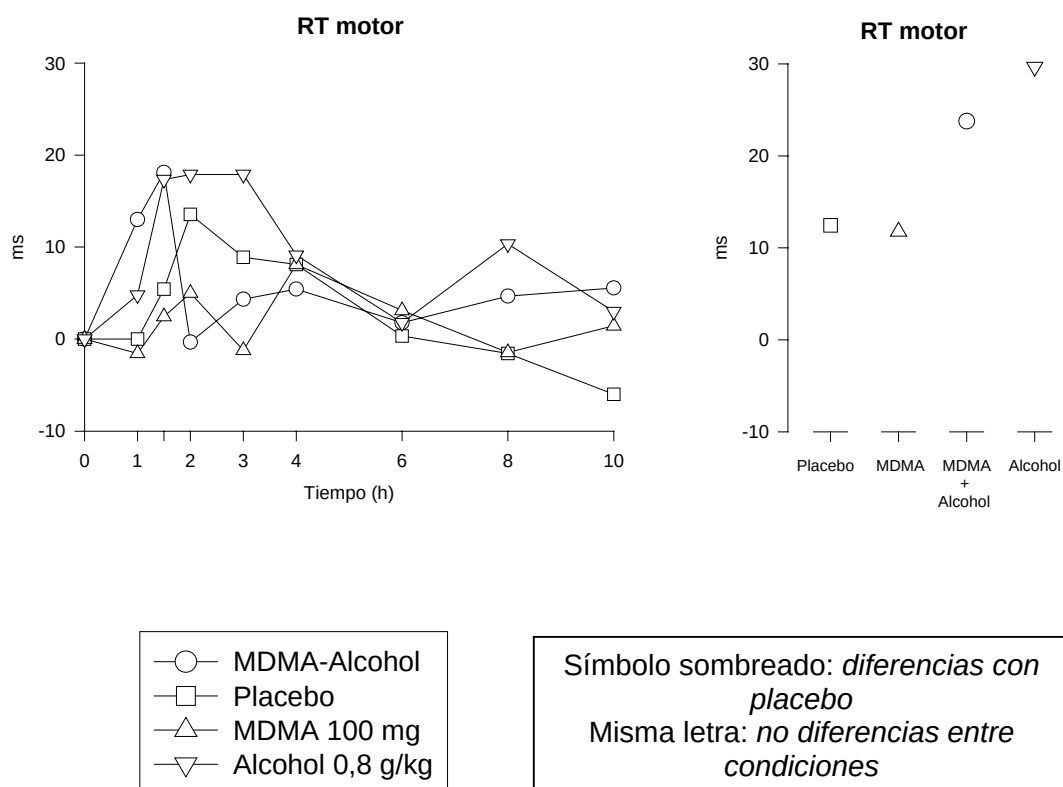


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) del Tiempo de Reacción (RT componente motor) para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	0,326	0,806	-	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	0,411	0,746	-	-	-	-	-	-
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 24,192)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
	0,839	0,684						
1 h			-	-	-	-	-	-
1 h 30 min			-	-	-	-	-	-
2 h			-	-	-	-	-	-
3 h			-	-	-	-	-	-
4 h			-	-	-	-	-	-
6 h			-	-	-	-	-	-
8 h			-	-	-	-	-	-
10 h			-	-	-	-	-	-

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.3.3. Ala de Maddox

En el período de 0 a 6 horas, tanto la administración de MDMA como de la combinación evidenciaron la presencia de esoforia, siendo más claro este efecto con la administración de MDMA sin el alcohol. Este último, en cambio, se asoció a exoforia. En concreto, el promedio en el AUC_{0-6h} fue de 0,18 dioptrías·h con placebo, -7,46 dioptrías·h tras la administración de MDMA, 3,81 dioptrías·h con alcohol y de -2,85 dioptrías·h para la combinación de MDMA y alcohol.

Para las condiciones que incluían MDMA el efecto máximo se produjo a la hora y media, mientras que para el alcohol tenía lugar a las 2 horas. El promedio de este efecto máximo fue de 0,06 dioptrías tras placebo, -2,39 dioptrías con la MDMA, de 1,50 dioptrías para alcohol y de -1,06 para la combinación. El rango de incremento máximo en esta subescala, obtenido por la MDMA fue de -4,5- -1 dioptrías, con alcohol de -1,5- +2,5 dioptrías, mientras que con la combinación fue de -5- +2 dioptrías.

El análisis estadístico de esta variable mediante el ANOVA mostró significación estadística, tanto para el AUC como en el efecto máximo. El test de Tukey mostró diferencias significativas, también en ambas estimaciones (AUC y Emax), para la comparación entre la MDMA frente a placebo y alcohol, así como de la combinación respecto al alcohol (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para todas las condiciones activas. Por una parte, la MDMA produjo un efecto significativo en el ala de Maddox (esoforia) entre la primera y la cuarta hora del estudio, mientras que en la combinación esas diferencias respecto a placebo se limitaron a un período más reducido, entre la hora y cuarto y la hora y media. El alcohol, en cambio, mostró exoforia como efecto significativo respecto a placebo en dos tiempos, a la hora y media y a las 3 horas (ver figura). Entre condiciones de tratamiento activas, las diferencias se objetivaron para la MDMA respecto al alcohol entre la hora y las 6 horas, y respecto a la combinación, a la hora y en el período comprendido entre la hora y media y las 4 horas. Por último, entre la combinación y el alcohol las diferencias significativas pudieron observarse desde la hora y cuarto hasta las 4 horas (ver tabla).

Resultados

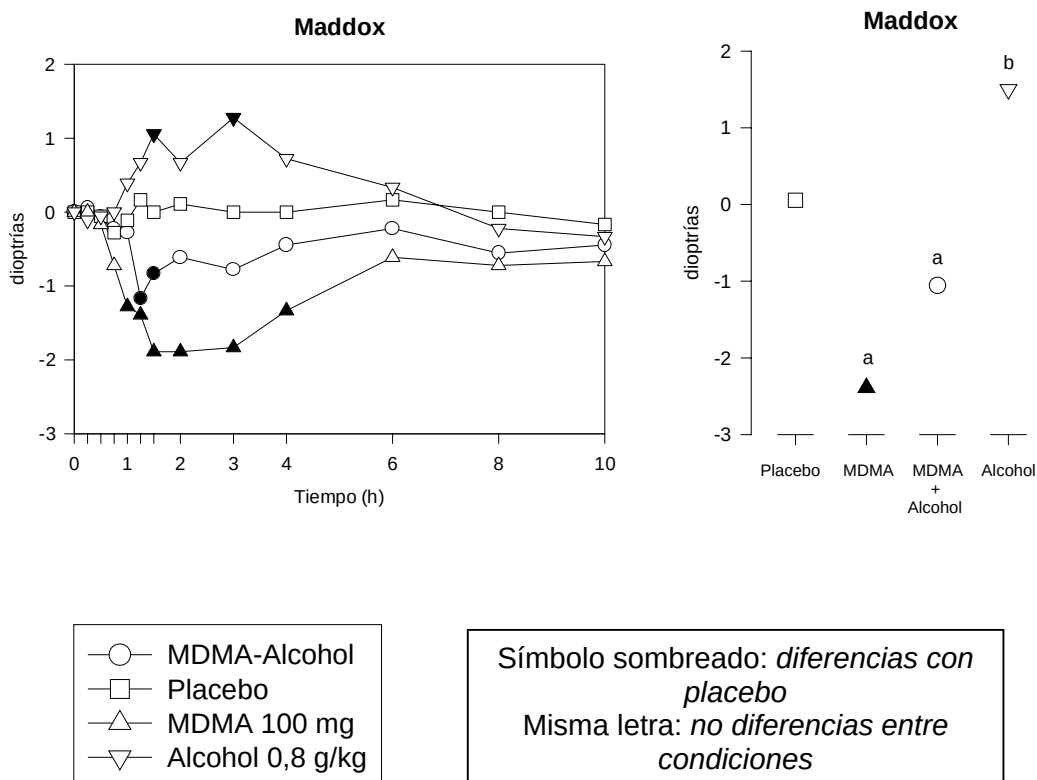


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) del ala de Maddox para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	13,024	<0,001	N.S.	■	N.S.	■	N.S.	■
Emax _{0-6h}	15,208	<0,001	N.S.	■	N.S.	■	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288) 5,795 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h			N.S.	■	N.S.	■	□	N.S.
1 h 15 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 30 min			■	■	□	■	■	■
2 h			N.S.	■	N.S.	■	■	■
3 h			■	■	N.S.	■	■	■
4 h			N.S.	■	N.S.	■	□	■
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4. Efectos subjetivos

En general, los efectos máximos en las variables subjetivas tuvo lugar en un intervalo de entre aproximadamente una y dos horas postadministración.

5.2.4.1. Escalas Analógicas Visuales

5.2.4.1.1. Estimulado

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "estimulado" experimentaron un aumento significativo con las condiciones que incluían a la MDMA. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,86 mm·h con placebo, 113,77 mm·h tras la administración de MDMA, 14,98 mm·h con alcohol y de 151,04 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA tuvo lugar entre la hora y la hora y cuarto (este último tiempo para la condición MDMA). El promedio de este efecto máximo fue de 1,44 mm tras placebo, 70,88 mm con la MDMA, de 15,77 mm para alcohol y de 73,88 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "estimulado" obtenido por la MDMA fue de 28-100 mm, mientras que con la combinación fue de 48-100 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "estimulado", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo y al alcohol para las dos condiciones que incluían MDMA. La condición alcohol no mostró diferencias respecto al placebo. No se encontraron diferencias entre las dos condiciones con MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA. Por una parte, la combinación se asoció de manera significativa a efectos estimulantes entre los primeros 45 minutos y hasta la tercera hora del estudio, mientras que con la MDMA esas diferencias respecto a placebo se limitaron a un período más reducido, entre los 45 minutos y las 2 horas (ver figura). Entre las condiciones de tratamiento activo también se alcanzaron diferencias significativas. Así, con respecto al alcohol la condición MDMA mostró claras diferencias entre los 45 minutos y las 2 horas, mientras que tras la combinación esas diferencias se prolongaron una hora más. En este único punto de

Resultados

las 3 horas la diferencia observada entre la combinación y la MDMA alcanzó significación estadística (ver tabla).

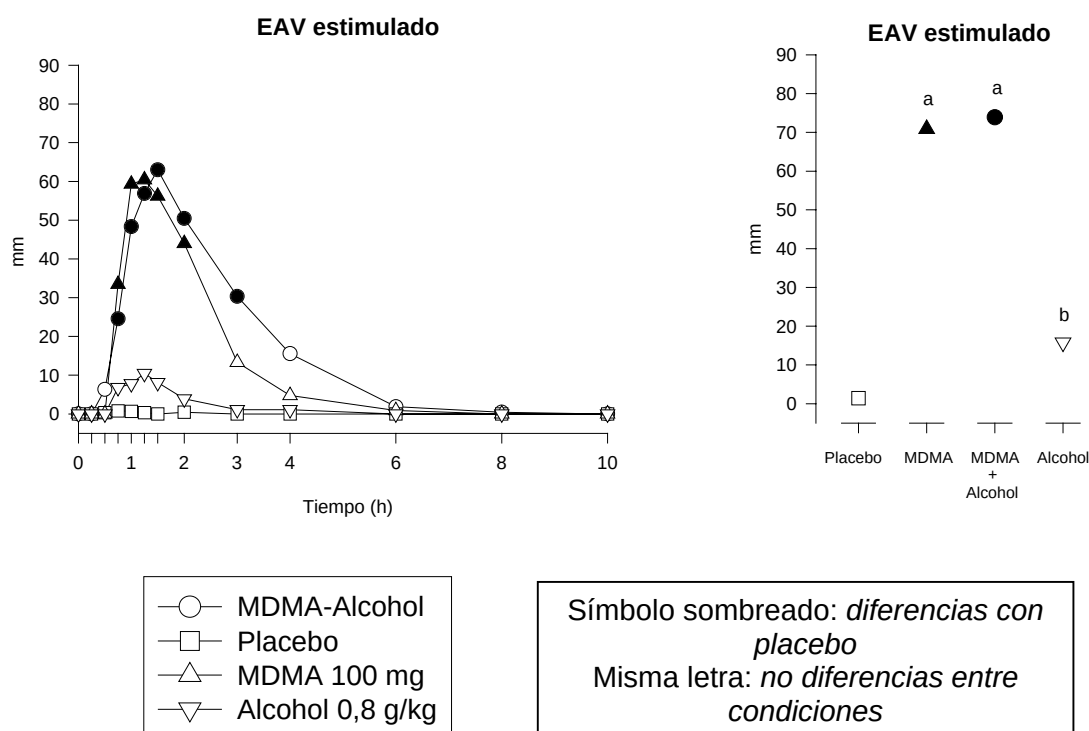


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “estimulado” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal.

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		<i>ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)</i>					
AUC _{0-6h}	22,790	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
Emax _{0-6h}	30,335	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		<i>CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)</i>					
15 min	9,806	<0,001	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	■	■	■	N.S.	□
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 15 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
2 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
3 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	□	■
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.2. Colocado (ir a gusto)

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "colocado" experimentaron un aumento significativo con las condiciones que incluían a la MDMA. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,05 mm·h con placebo, 112,15 mm·h tras la administración de MDMA, 15,37 mm·h con alcohol y de 159,88 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA estuvo entre la hora y la hora y cuarto (para la combinación). El promedio de este efecto máximo fue de 0,22 mm tras placebo, 69,33 mm con la MDMA, de 12,66 mm para alcohol y de 75,22 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "colocado" obtenido por la MDMA fue de 6-100 mm, mientras que con la combinación fue de 4-100 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "colocado", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo y al alcohol para las dos condiciones que incluían MDMA. La condición alcohol no mostró diferencias respecto al placebo. No se encontraron diferencias entre las dos condiciones con MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA. Por una parte, la combinación se asoció de manera significativa a efectos de "colocado" entre los primeros 45 minutos y hasta la tercera hora del estudio, mientras que con la MDMA esas diferencias respecto a placebo se limitaron a un período más reducido, entre los 45 minutos y las 2 horas (ver figura). Entre las condiciones de tratamiento activo también se alcanzaron diferencias significativas. Así, con respecto al alcohol la condición MDMA mostró claras diferencias entre los 45 minutos y las 2 horas, mientras que tras la combinación esas diferencias se prolongaron hasta las 3 horas (ver tabla).

Resultados

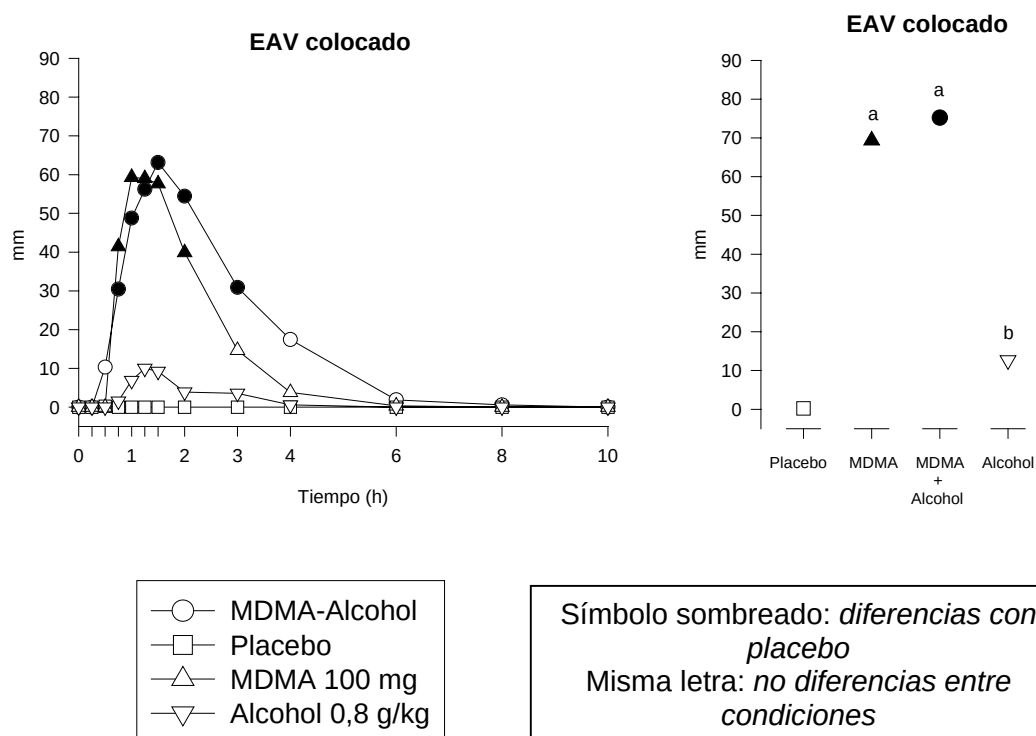


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “colocado” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	22,246	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
Emax _{0-6h}	21,832	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288) 8,868 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 15 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
2 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
3 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	N.S.	■
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.3. Embriagado

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "embriagado" experimentaron un aumento significativo con las condiciones que incluían al alcohol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 1,18 mm·h con placebo, 3,34 mm·h tras la administración de MDMA, 71,87 mm·h con alcohol y de 73,76 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían alcohol estuvo entre la hora para la combinación y la hora y cuarto para el alcohol, o lo que es lo mismo: 15 y 30 minutos después de terminada la ingesta de la bebida con alcohol, respectivamente. El promedio de este efecto máximo fue de 1,89 mm tras placebo, 3,44 mm con la MDMA, de 39,67 mm para alcohol y de 57,89 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "embriagado" obtenido por el alcohol fue de 7-69 mm, mientras que con la combinación fue de 14-100 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "embriagado", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo y a la MDMA de ambas condiciones que incluían alcohol. Entre estas dos últimas condiciones no se encontraron diferencias (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a MDMA y placebo para ambas condiciones con alcohol (ver figura). Por una parte, la combinación se asoció de manera significativa a sensación subjetiva de embriaguez entre los primeros 45 minutos y hasta la segunda hora del estudio, mientras que con la condición alcohol esas diferencias respecto a placebo y MDMA se prolongaron desde los 45 minutos hasta las 3 horas. Por otro lado, los efectos embriagantes de la combinación fueron mayores, y estadísticamente significativos, respecto al alcohol a la hora, a la hora y cuarto y a la hora y media (ver tabla).

Resultados

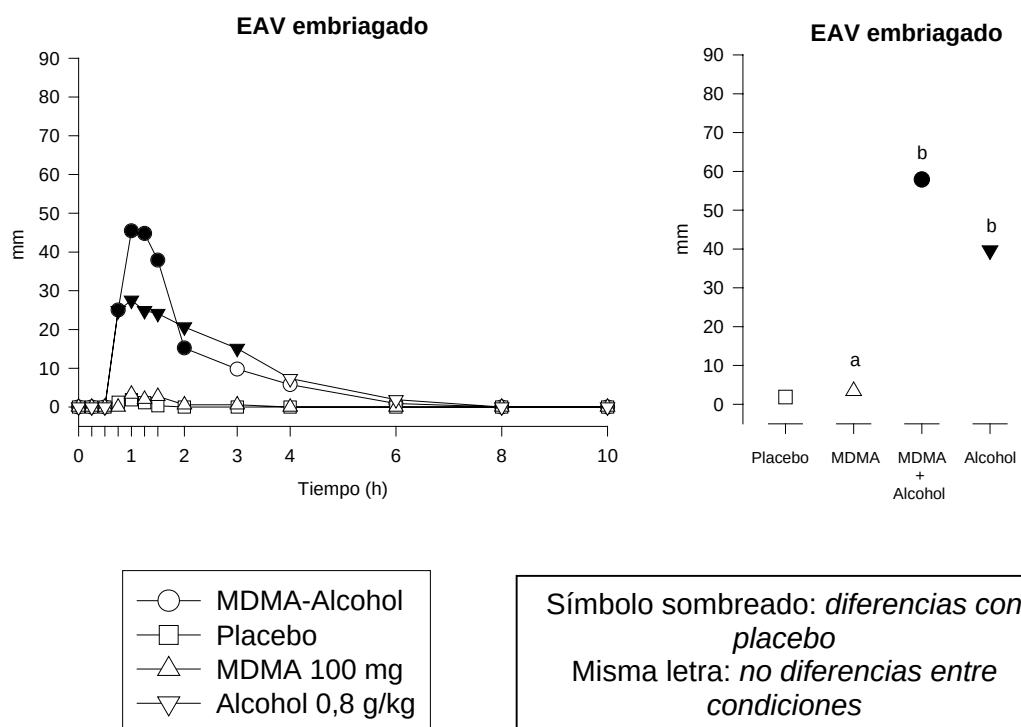


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “embriagado” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	11,952	<0,001	■	N.S.	■	■	■	N.S.
Emax _{0-6h}	26,882	<0,001	■	N.S.	■	■	■	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			■	N.S.	■	■	■	N.S.
1 h			■	N.S.	■	■	■	■
1 h 15 min			■	N.S.	■	■	■	■
1 h 30 min			■	N.S.	■	■	■	□
2 h			■	N.S.	■	■	□	N.S.
3 h			■	N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.4. Algún efecto

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "algún efecto" experimentaron un aumento significativo con las condiciones de tratamiento activo y que incluían a la MDMA y al alcohol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 2,15 mm·h con placebo, 120,31 mm·h tras la administración de MDMA, 68,27 mm·h con alcohol y de 182,31 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo tuvo lugar a la hora para la combinación y el alcohol (15 minutos después de acabada la bebida en ambos casos) y a la hora y cuarto para la MDMA. El promedio de este efecto máximo fue de 4,44 mm tras placebo, 74,67 mm con la MDMA, de 42,89 mm para alcohol y de 80,89 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "algún efecto" obtenido por la MDMA fue de 8-100 mm, para el alcohol de 4-90 mm, y con la combinación fue de 51-100 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "algún efecto", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias significativas respecto a placebo de las tres condiciones activas de tratamiento. Entre éstas, las diferencias se observaron entre la MDMA y el alcohol, tan sólo para el E_{max} , y entre la combinación y el alcohol, para las dos estimaciones, AUC y E_{max} . No hubo diferencias, en cambio, entre las dos condiciones que incluían a la MDMA (ver tabla).

De igual manera, el análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo de las otras condiciones activas. MDMA y alcohol mostraron esas diferencias desde los 45 minutos iniciales del estudio hasta las dos horas, mientras que la combinación vio prolongada esas diferencias hasta las cuatro horas (ver figura). Entre las condiciones de tratamiento activo también se alcanzaron diferencias significativas. Así, con respecto al alcohol la condición MDMA mostró claras diferencias entre la hora y las 2 horas, mientras que tras la combinación esas diferencias se prolongaron una hora más. En este único punto de las 3 horas la diferencia observada entre la combinación y la MDMA alcanzó significación estadística (ver tabla).

Resultados

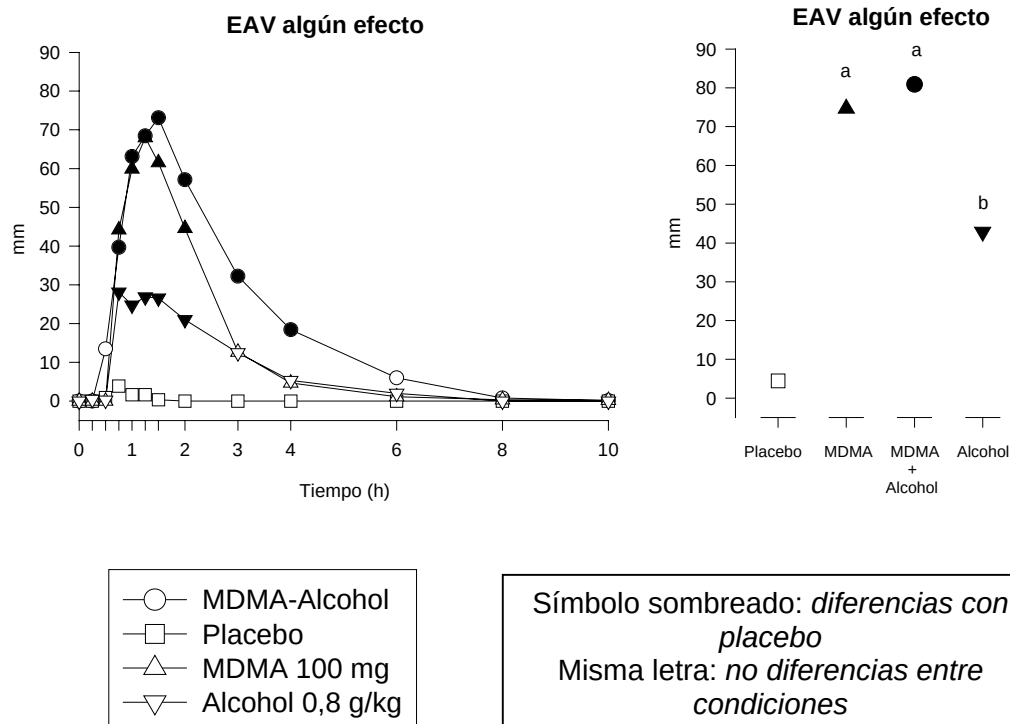


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “algún efecto” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	21,088	<0,001	□	■	■	N.S.	N.S.	■
Emax _{0-6h}	29,192	<0,001	■	■	■	□	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min	9,806	<0,001	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			■	■	■	N.S.	N.S.	N.S.
1 h			■	■	■	■	N.S.	■
1 h 15 min			■	■	■	■	N.S.	■
1 h 30 min			■	■	■	■	N.S.	■
2 h			□	■	■	■	N.S.	■
3 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	□	□
4 h			N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.5. Buenos efectos

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "buenos efectos" experimentaron un aumento significativo con las condiciones de tratamiento activo. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 1,76 mm·h con placebo, 117,86 mm·h tras la administración de MDMA, 56,21 mm·h con alcohol y de 194,53 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo tuvo lugar a la hora para el alcohol (15 minutos después de acabada la bebida), a la hora y cuarto para la MDMA y a la hora y media con la combinación. El promedio de este efecto máximo fue de 3,22 mm tras placebo, 74,33 mm con la MDMA, de 37,56 mm para alcohol y de 81,00 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "buenos efectos" obtenido por la MDMA fue de 8-100 mm, para el alcohol de 3-73 mm, y con la combinación fue de 47-100 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "buenos efectos", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias significativas respecto a placebo de las tres condiciones activas de tratamiento (aunque el alcohol sólo consiguió diferenciarse de placebo para el E_{max} , no para el AUC). Entre condiciones activas, alcanzaron significación estadística respecto al alcohol las diferencias obtenidas por la combinación (AUC y E_{max}) y la MDMA (E_{max}). Entre estas dos últimas esas diferencias sólo se observaron para el AUC, no para el efecto máximo (ver tabla).

De igual manera, el análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo de las otras condiciones activas. MDMA y alcohol mostraron esas diferencias desde los 45 minutos iniciales del estudio hasta las dos horas, mientras que la combinación vió prolongada esas diferencias hasta las cuatro horas (ver figura). Entre las condiciones de tratamiento activo también se alcanzaron diferencias significativas. Así, con respecto al alcohol la condición MDMA mostró claras diferencias entre los 45 minutos y las 2 horas, mientras que tras la combinación esas diferencias se prolongaron desde la hora hasta las 3 horas. A las 2 y 3 horas la diferencia observada entre la combinación y la MDMA también alcanzó significación estadística (ver tabla).

Resultados

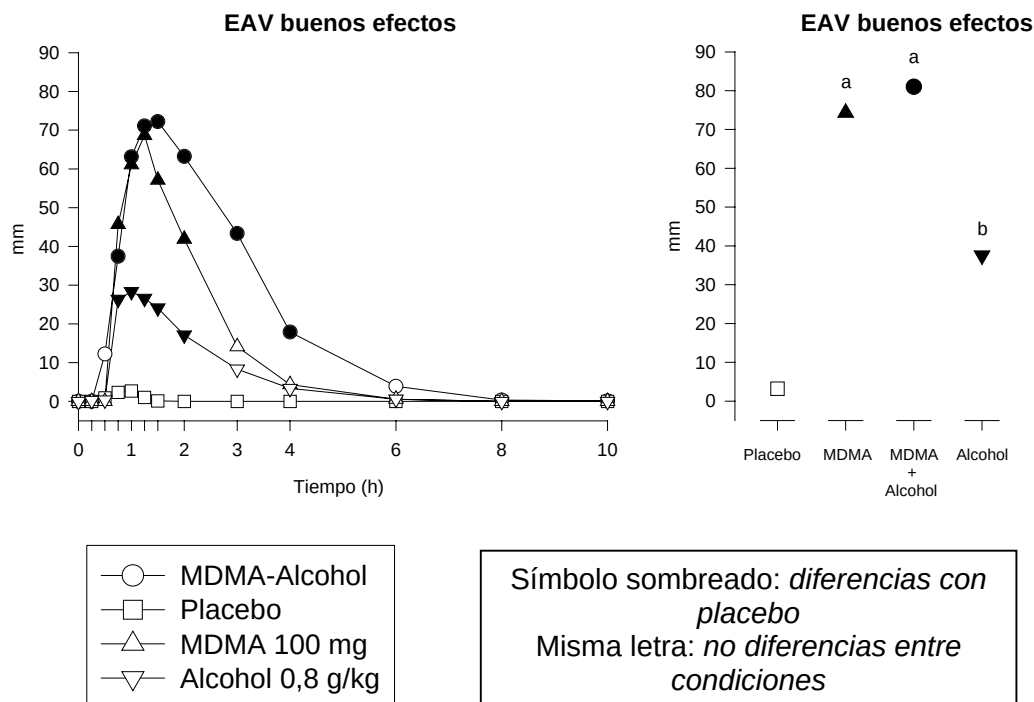


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “buenos efectos” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	27,270	<0,001	N.S.	■	■	N.S.	□	■
Emax _{0-6h}	33,009	<0,001	■	■	■	■	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288) 11,098 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			■	■	■	□	N.S.	N.S.
1 h			■	■	■	■	N.S.	■
1 h 15 min			■	■	■	■	N.S.	■
1 h 30 min			■	■	■	■	N.S.	■
2 h			□	■	■	■	■	■
3 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	■	■
4 h			N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.6. Malos efectos

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "malos efectos" no experimentaron un aumento significativo con ninguna de las condiciones de tratamiento. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 2,08 mm·h tras la administración de MDMA, 7,25 mm·h con alcohol y de 2,68 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El promedio de este efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 3,22 mm con la MDMA, de 3,89 mm para alcohol y de 4,56 mm para la combinación.

En el análisis estadístico de la EAV "malos efectos", el ANOVA no fue significativo para el AUC_{0-6h} ni el $E_{max_{0-6h}}$ (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ellas (ver tabla).

Resultados

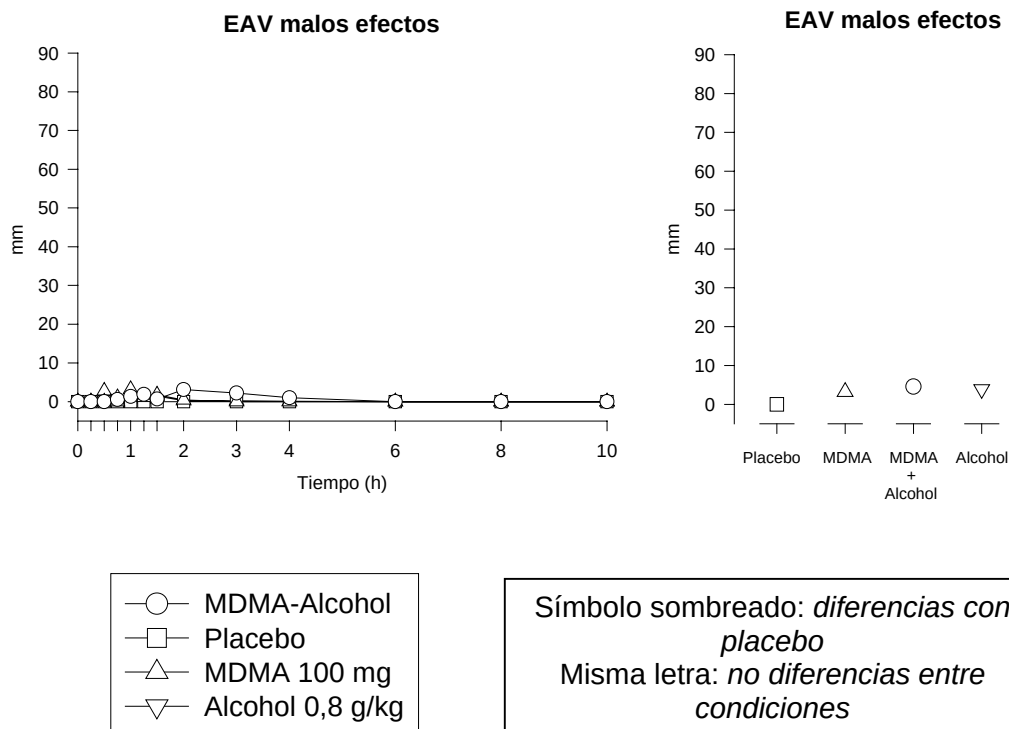


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “malos efectos” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
Estimaciones	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	1,568	0,223	-	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	1,178	0,339	-	-	-	-	-	-
Condición * Tiempo	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			-	-	-	-	-	-
30 min			-	-	-	-	-	-
45 min			-	-	-	-	-	-
1 h			-	-	-	-	-	-
1 h 15 min			-	-	-	-	-	-
1 h 30 min			-	-	-	-	-	-
2 h			-	-	-	-	-	-
3 h			-	-	-	-	-	-
4 h			-	-	-	-	-	-
6 h			-	-	-	-	-	-
8 h			-	-	-	-	-	-
10 h			-	-	-	-	-	-

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo - : No procede

5.2.4.1.7. Le gusta el fármaco

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "le gusta el fármaco" experimentaron un aumento significativo con las condiciones que incluían a la MDMA y el alcohol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,08 mm·h con placebo, 115,71 mm·h tras la administración de MDMA, 58,46 mm·h con alcohol y de 195,56 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA estuvo entre la hora y las 1.5 horas (para la combinación). El promedio de este efecto máximo fue de 0,22 mm tras placebo, 74,44 mm con la MDMA, de 42,22 mm para alcohol y de 75,11 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "le gusta el fármaco" obtenido por la MDMA fue de 6-100 mm, para el alcohol de 1-91 mm, y con la combinación fue de 44-100 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "le gusta el fármaco", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo para las dos condiciones que incluían MDMA. La condición alcohol mostró diferencias respecto al placebo para el E_{max} . La combinación y la MDMA también obtuvieron diferencias significativas respecto al alcohol, aunque para la MDMA tan sólo en el E_{max} . Ambas condiciones incluyendo MDMA fueron diferentes para el AUC_{0-6h} (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para las condiciones activas de tratamiento. Por una parte, la combinación se asoció de manera significativa a estos efectos entre los primeros 45 minutos y hasta la cuarta hora del estudio, con la MDMA y el alcohol esas diferencias respecto a placebo se limitaron a un período más reducido, entre los 45 minutos y las 2 horas (ver figura). Entre las condiciones de tratamiento activo también se alcanzaron diferencias significativas. Así, con respecto al alcohol la condición MDMA mostró claras diferencias entre los 45 minutos y las 2 horas, mientras que tras la combinación esas diferencias se prolongaron desde la hora hasta las 3 horas. A las 2 y 3 horas la diferencia observada entre la combinación y la MDMA también alcanzó significación estadística (ver tabla).

Resultados

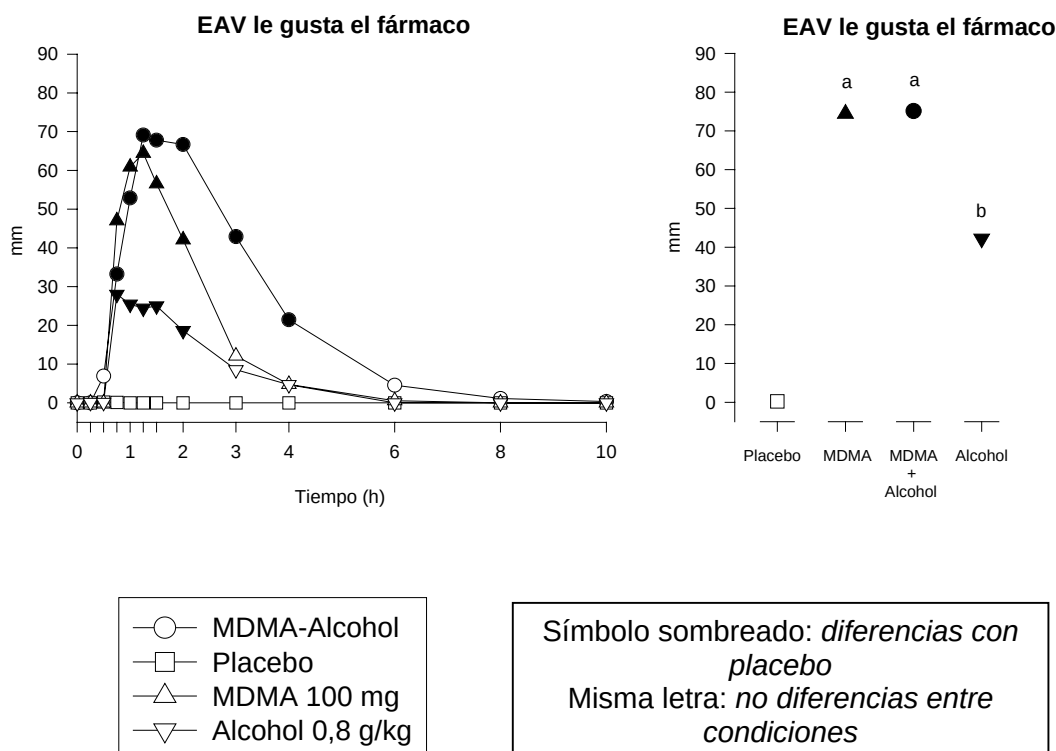


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “le gusta el fármaco” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples				
	F	p	Placebo		MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)				
AUC _{0-6h}	16,598	<0,001	N.S.	■	■	N.S.	■
Emax _{0-6h}	19,653	<0,001	■	■	■	□	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288) 9,633 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)				
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			■	■	■	□	N.S.
1 h			■	■	■	■	N.S.
1 h 15 min			■	■	■	■	N.S.
1 h 30 min			■	■	■	■	N.S.
2 h			□	■	■	■	■
3 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	■
4 h			N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.8. Contenido

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "contenido" experimentaron un aumento significativo con las condiciones activas de tratamiento. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 2,25 mm·h con placebo, 93,33 mm·h tras la administración de MDMA, 48,89 mm·h con alcohol y de 165,75 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA estuvo entre la hora y la hora y cuarto (para la combinación). El promedio de este efecto máximo fue de 3,78 mm tras placebo, 65,11 mm con la MDMA, de 47,89 mm para alcohol y de 71,89 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "contenido" obtenido por la MDMA fue de 7-100 mm, para el alcohol de 6-86 mm, y con la combinación fue de 46-100 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "contenido", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo para las dos condiciones que incluían MDMA. La condición alcohol mostró diferencias respecto al placebo para el E_{max} . La combinación también obtuvo diferencias significativas respecto al alcohol y a la MDMA, aunque sólo en el AUC_{0-6h} (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para las condiciones de tratamiento activas. Por una parte, la combinación se asoció de manera significativa a estos efectos entre los primeros 45 minutos y hasta la tercera hora del estudio, con la MDMA entre los 45 minutos y las 2 horas mientras que con alcohol esas diferencias respecto a placebo se limitaron a un período más reducido, entre los 45 minutos y la hora y media (ver figura). Entre las condiciones de tratamiento activo también se alcanzaron diferencias significativas. Así, con respecto al alcohol la condición MDMA mostró claras diferencias a la hora, hora y media y las 2 horas, mientras que tras la combinación esas diferencias se prolongaron desde la hora hasta las 3 horas. A las 2 y 3 horas la diferencia observada entre la combinación y la MDMA también alcanzó significación estadística (ver tabla).

Resultados

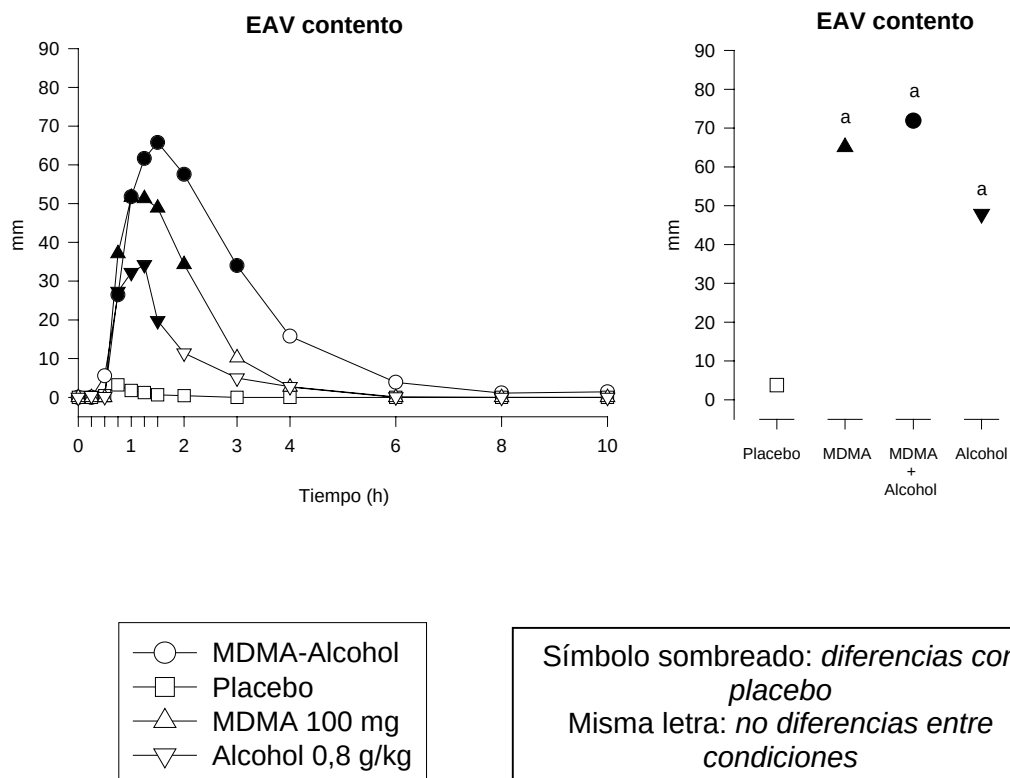


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “contenido” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples				
	F	p	Placebo			MDMA	
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)				
AUC _{0-6h}	20,139	<0,001	N.S.	■	■	N.S.	□
Emax _{0-6h}	15,625	<0,001	■	■	■	N.S.	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)				
	7,745	<0,001					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			■	■	■	N.S.	N.S.
1 h			■	■	■	□	N.S.
1 h 15 min			■	■	■	N.S.	N.S.
1 h 30 min			□	■	■	■	N.S.
2 h			N.S.	■	■	■	■
3 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	■
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.9. Somnolencia

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "somnolencia" experimentaron un aumento significativo con las condiciones que incluían al alcohol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,50 mm·h con placebo, 2,00 mm·h tras la administración de MDMA, 52,04 mm·h con alcohol y de 5,85 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para el alcohol se produjo a las dos horas de inicio del estudio (hora y cuarto después de la ingesta de la bebida). El promedio de este efecto máximo fue de 0,33 mm tras placebo, 5,22 mm con la MDMA, de 26,44 mm para alcohol y de 8,11 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "somnolencia" obtenido por la MDMA fue de 0-41 mm, para el alcohol de 0-72 mm, y con la combinación fue de 0-45 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "somnolencia", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo de la condición alcohol. También el alcohol mostró diferencias significativas respecto a las condiciones que incluían MDMA, mientras que entre estas últimas no se objetivaron diferencias (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para el alcohol. Esas diferencias tuvieron lugar a la hora, hora y cuarto, 2 y 3 horas (ver figura). Entre las condiciones de tratamiento activo también se alcanzaron diferencias significativas. Así, con respecto al alcohol la condición MDMA mostró claras diferencias a la hora, 2 y 3 horas, mientras que tras la combinación esas diferencias se observaron a la hora y cuarto, a las 2 y a las 3 horas. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre la combinación y la MDMA (ver tabla).

Resultados

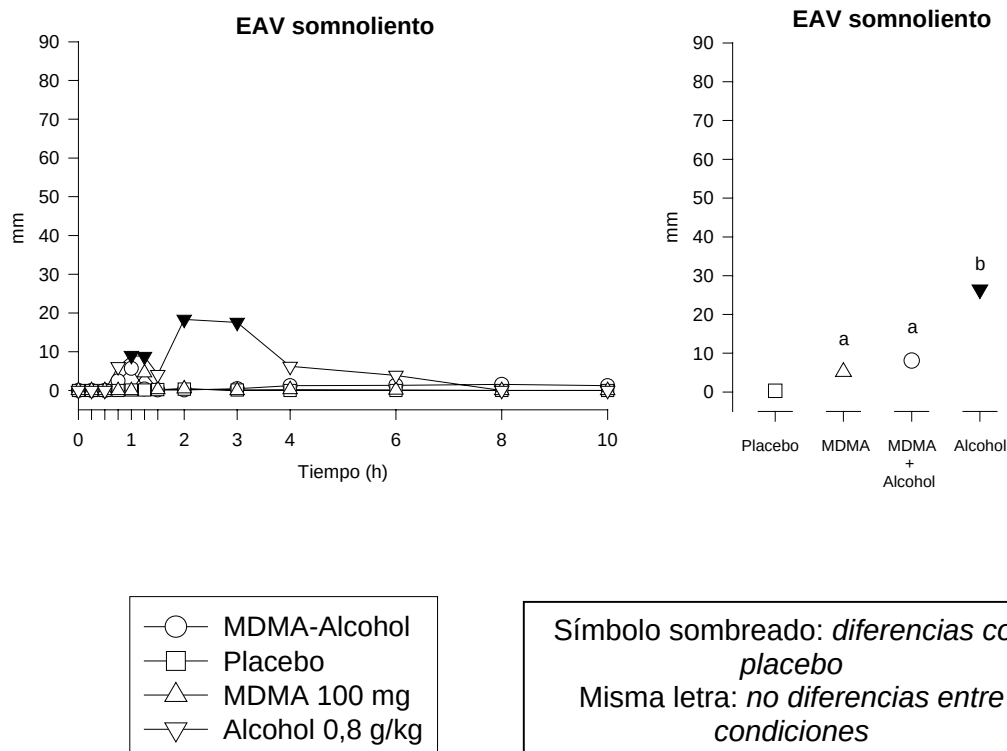


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “somnolencia” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	8,409	0,001	■	N.S.	N.S.	■	N.S.	■
Emax _{0-6h}	6,360	0,003	■	N.S.	N.S.	□	N.S.	□
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288) 2,585 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h			□	N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.
1 h 15 min			□	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	□
1 h 30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
2 h			■	N.S.	N.S.	■	N.S.	■
3 h			■	N.S.	N.S.	■	N.S.	■
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.10. Cambios en las distancias

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "cambios en las distancias" experimentaron un ligero aumento con las condiciones de tratamiento activas. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 12,00 mm·h tras la administración de MDMA, 10,71 mm·h con alcohol y de 10,43 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones activas se produjo durante la primera hora. El promedio de este efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 22,56 mm con la MDMA, de 5,44 mm para alcohol y de 16,11 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "cambios en las distancias" obtenido por la MDMA fue de 0-100 mm, para el alcohol de 0-42 mm, y con la combinación fue de 0-49 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "cambios en las distancias", el ANOVA no fue significativo para el AUC_{0-6h} ni el $E_{max_{0-6h}}$ (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ellas (ver tabla).

Resultados

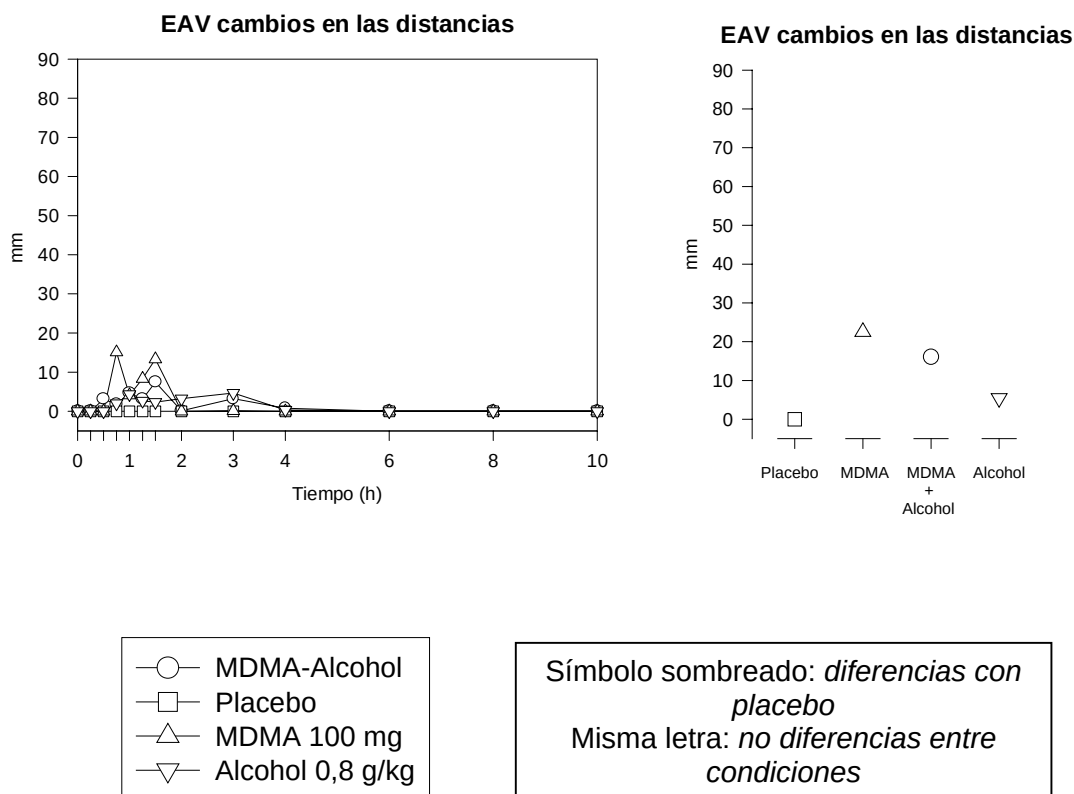


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “cambios en las distancias” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	0,832	0,489	-	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	2,345	0,098	-	-	-	-	-	-
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 - 10 h)					
15 min	1,177	0,233	-	-	-	-	-	-
30 min			-	-	-	-	-	-
45 min			-	-	-	-	-	-
1 h			-	-	-	-	-	-
1 h 15 min			-	-	-	-	-	-
1 h 30 min			-	-	-	-	-	-
2 h			-	-	-	-	-	-
3 h			-	-	-	-	-	-
4 h			-	-	-	-	-	-
6 h			-	-	-	-	-	-
8 h			-	-	-	-	-	-
10 h			-	-	-	-	-	-

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.4.1.11. Cambios en los colores

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "cambios en los colores" experimentaron un aumento significativo con la condición MDMA. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 20,54 mm·h tras la administración de MDMA, 6,49 mm·h con alcohol y de 7,04 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para la MDMA se produjo a la hora. El promedio de este efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 24,11 mm con la MDMA, de 5,00 mm para alcohol y de 10,78 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en esta escala obtenido por la MDMA fue de 0-82 mm, para el alcohol de 0-45 mm, y con la combinación fue de 0-48 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "cambios en los colores", el ANOVA resultó significativo sólo para el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo únicamente para la condición MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para la MDMA. Esas diferencias se objetivaron desde los 45 minutos hasta la hora y media del inicio del estudio (ver figura). Entre las condiciones de tratamiento activo también se alcanzaron diferencias significativas. Así, con respecto al alcohol la condición MDMA mostró claras diferencias a los 45 minutos, a la hora y cuarto y a la hora y media, mientras que tras la combinación esas diferencias se observaron a los 45 minutos, a la hora y a la hora y media. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre la combinación y la MDMA (ver tabla).

Resultados

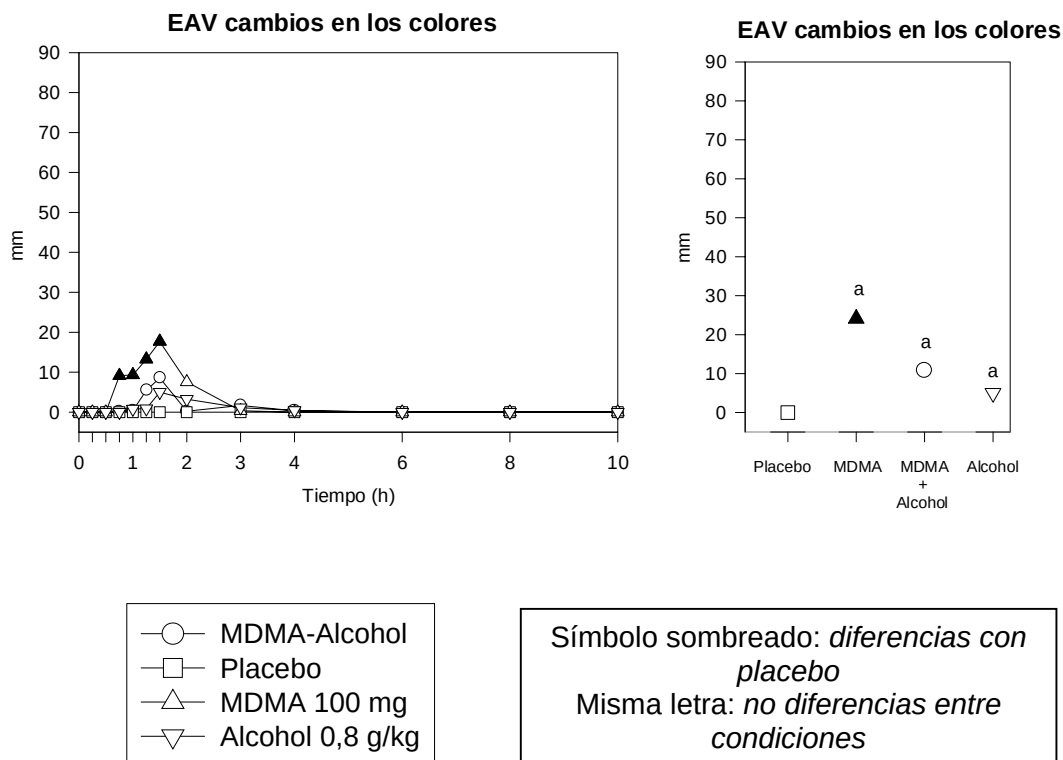


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “cambios en los colores” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	1,606	0,214	-	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	3,601	0,028	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	□	N.S.	□	□	N.S.
1 h			N.S.	□	N.S.	N.S.	□	N.S.
1 h 15 min			N.S.	■	N.S.	■	N.S.	N.S.
1 h 30 min			N.S.	■	N.S.	■	□	N.S.
2 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
3 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.4.1.12. Cambios en las formas

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "cambios en las formas" experimentaron un aumento significativo para la combinación. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de -0,65 mm·h con placebo, 0,26 mm·h tras la administración de MDMA, 0,00 mm·h con alcohol y de 2,26 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El promedio del efecto máximo fue de -0,11 mm tras placebo, 0,56 mm con la MDMA, de 0,00 mm para alcohol y de 3,00 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "cambios en las formas" obtenido por la MDMA fue de 0-5 mm y con la combinación fue de 0-12 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "cambios en las formas", el ANOVA resultó significativo sólo para el AUC_{0-6h} , mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo únicamente para la combinación (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ellas (ver tabla).

Resultados

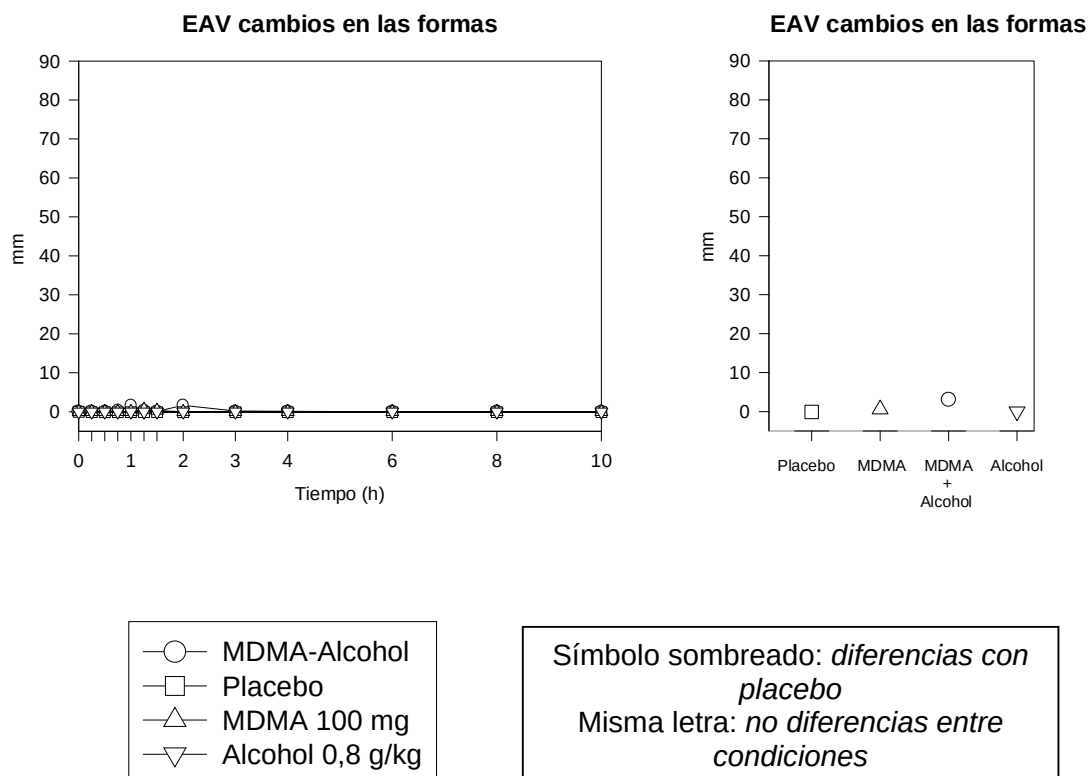


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “cambios en las formas” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	3,467	0,032	N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.
Emax _{0-6h}	3,090	0,046	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			-	-	-	-	-	-
30 min			-	-	-	-	-	-
45 min			-	-	-	-	-	-
1 h			-	-	-	-	-	-
1 h 15 min			-	-	-	-	-	-
1 h 30 min			-	-	-	-	-	-
2 h			-	-	-	-	-	-
3 h			-	-	-	-	-	-
4 h			-	-	-	-	-	-
6 h			-	-	-	-	-	-
8 h			-	-	-	-	-	-
10 h			-	-	-	-	-	-

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.4.1.13. Cambios en las luces

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "cambios en las luces" experimentaron un aumento significativo con las condiciones que incluían a la MDMA. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 48,06 mm·h tras la administración de MDMA, 4,22 mm·h con alcohol y de 43,38 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA estuvo entre la hora y la hora y cuarto (para la combinación). El promedio del efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 41,89 mm con la MDMA, de 8,11 mm para alcohol y de 27,67 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "cambios en las luces" obtenido por la MDMA fue de 0-82 mm, tras alcohol de 0-45 mm y con la combinación fue de 0-66 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "cambios en las luces", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo para las dos condiciones que incluían MDMA (para la combinación sólo en el E_{max}). La condición alcohol no mostró diferencias respecto al placebo. Con respecto a la condición alcohol, la administración de MDMA mostró diferencias significativas en el E_{max} . No se encontraron diferencias entre las dos condiciones con MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para las condiciones que incluían MDMA. Por una parte, la combinación se asoció de manera significativa a estos efectos entre la hora y las 2 horas del estudio, mientras que para la MDMA estas diferencias se observaron entre los 45 minutos y las 2 horas (ver figura). Con respecto al alcohol, ambas condiciones incluyendo MDMA mostraron diferencias significativas entre la hora y las 2 horas. Además, combinación y MDMA mostraron diferencias significativas en la evaluación efectuada a la hora y cuarto (ver tabla).

Resultados

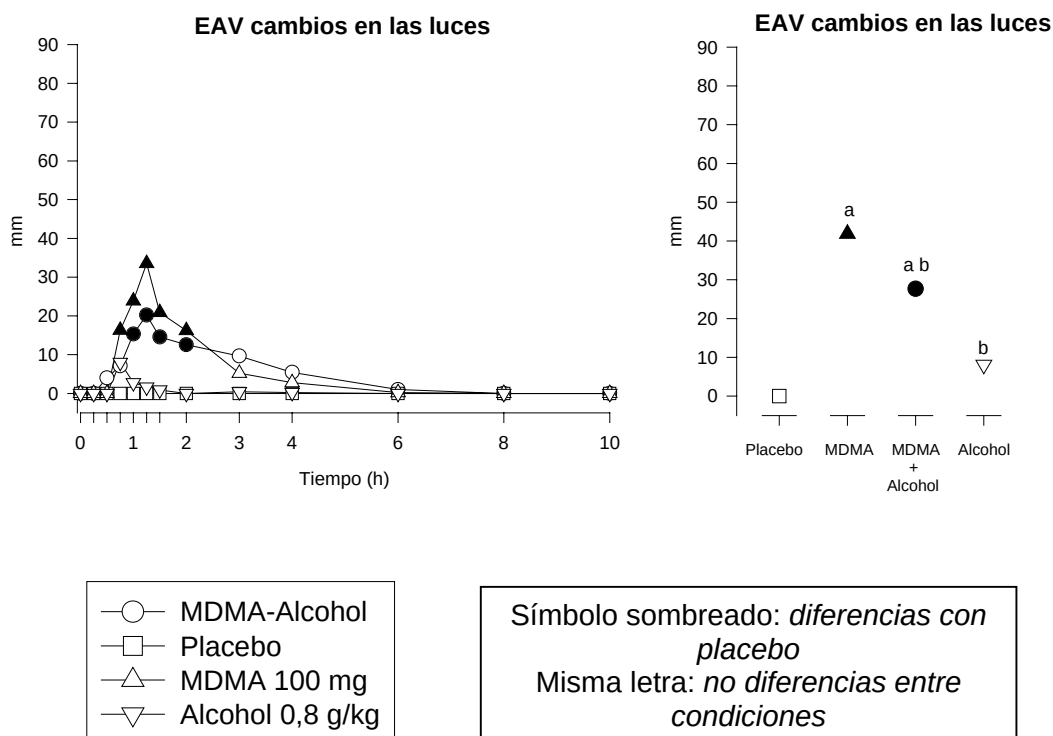


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “cambios en las luces” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	4,914	0,008	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Emax _{0-6h}	8,377	0,001	N.S.	■	□	■	N.S.	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	■	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.	□
1 h 15 min			N.S.	■	■	■	□	■
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	N.S.	□
2 h			N.S.	■	□	■	N.S.	□
3 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.14. Alucinaciones-visión de luces y manchas

En las seis primeras horas del estudio, las condiciones de tratamiento activas no se asociaron a un claro aumento en las puntuaciones de esta EAV. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 1,06 mm·h tras la administración de MDMA, 0,19 mm·h con alcohol y de 0,00 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El promedio del efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 3,78 mm con la MDMA, de 0,78 mm para alcohol y de 0,00 mm para la combinación.

En el análisis estadístico de la EAV "alucinaciones-visión de luces y manchas", el ANOVA no fue significativo para el AUC_{0-6h} ni el $E_{max_{0-6h}}$ (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ellas (ver tabla).

Resultados

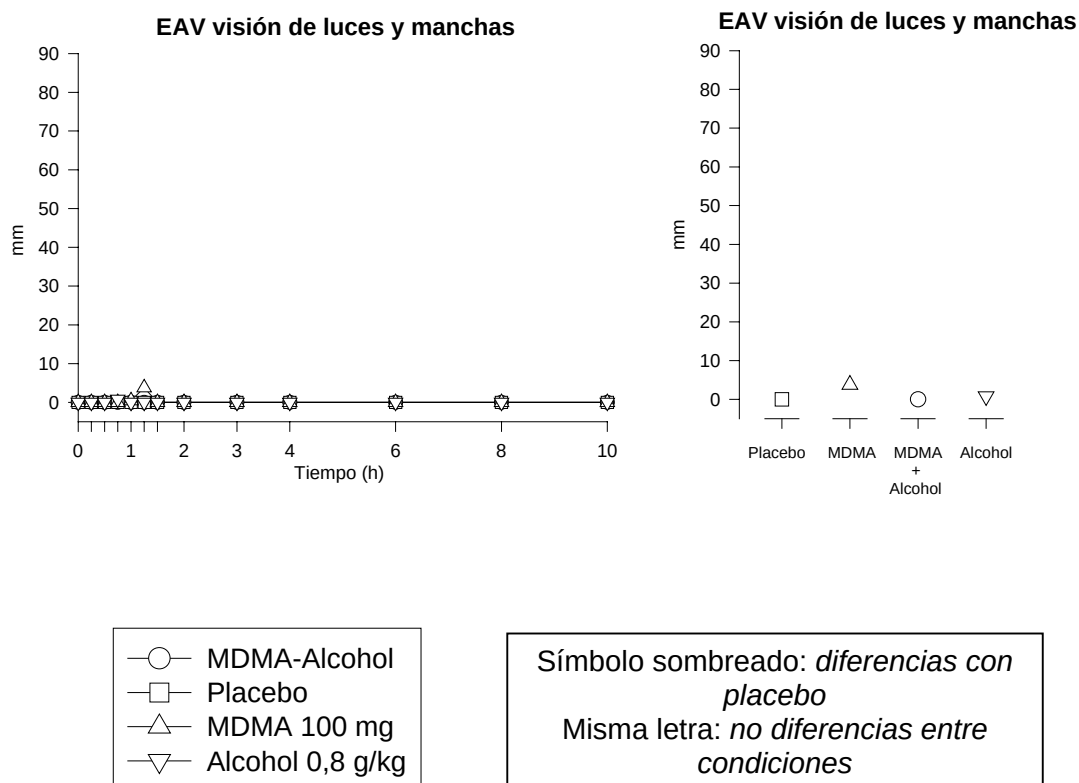


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “alucinaciones-visión de luces y manchas” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	0,868	0,471	-	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	0,854	0,478	-	-	-	-	-	-
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min	1,014	0,452	-	-	-	-	-	-
30 min			-	-	-	-	-	-
45 min			-	-	-	-	-	-
1 h			-	-	-	-	-	-
1 h 15 min			-	-	-	-	-	-
1 h 30 min			-	-	-	-	-	-
2 h			-	-	-	-	-	-
3 h			-	-	-	-	-	-
4 h			-	-	-	-	-	-
6 h			-	-	-	-	-	-
8 h			-	-	-	-	-	-
10 h			-	-	-	-	-	-

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.4.1.15. Alteraciones en la audición

En las seis primeras horas del estudio, las condiciones de tratamiento activas se asociaron a una tendencia al aumento de las puntuaciones en esta EAV. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 16,12 mm·h tras la administración de MDMA, 2,01 mm·h con alcohol y de 18,04 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA estuvo entre la media hora y la hora y cuarto (para la MDMA). El promedio del efecto máximo fue de 0,0 mm tras placebo, 18,89 mm con la MDMA, de 1,89 mm para alcohol y de 16,33 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "alteraciones en la audición" obtenido por la MDMA fue de 0-80 mm, con alcohol de 0-17 mm, y con la combinación de 0-56 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "alteraciones en la audición", el ANOVA no fue significativo para el AUC_{0-6h} ni el $E_{max_{0-6h}}$ (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para la condición MDMA. Esas diferencias se observaron en dos puntos de evaluación consecutivos: la hora y cuarto y la hora y media (ver figura). En estos mismos tiempos la condición MDMA mostró diferencias significativas con respecto al alcohol y a la combinación (ver tabla).

Resultados

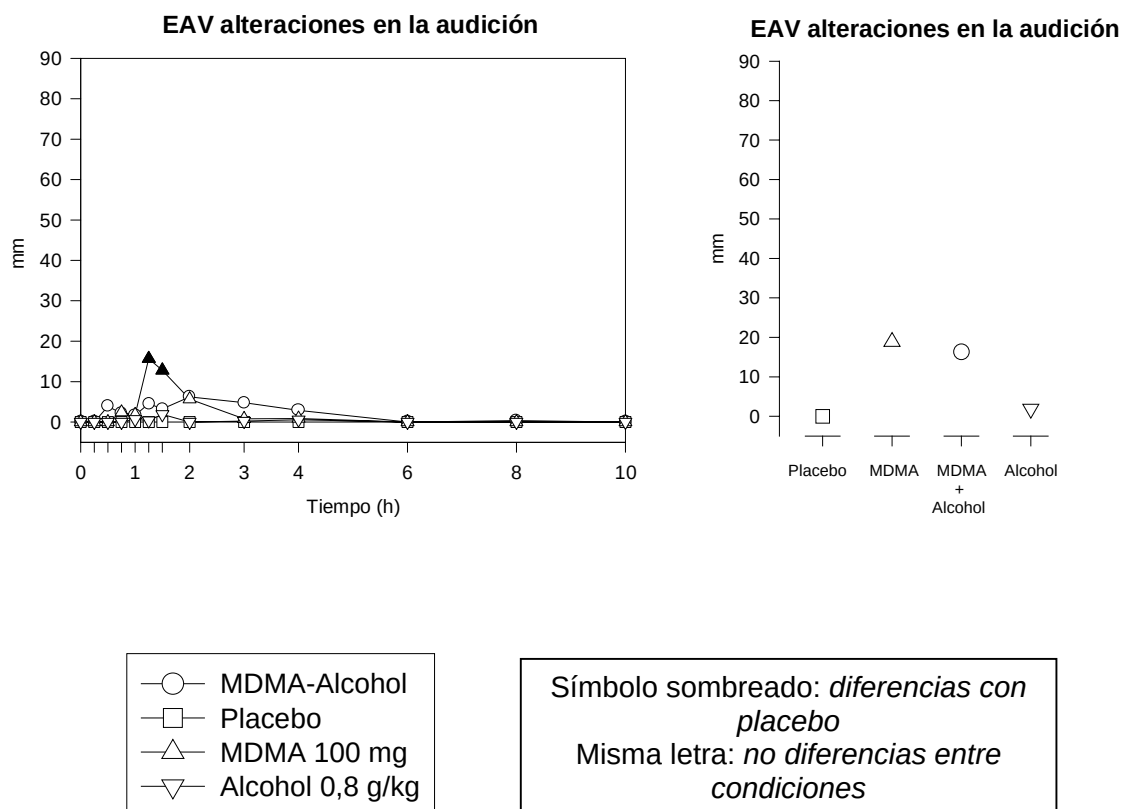


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “alteraciones en la audición” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples				
	F	p	Placebo		MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)				
AUC _{0-6h}	2,046	0,134	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	2,699	0,068	-	-	-	-	-
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)				
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h 15 min			N.S.	■	N.S.	■	■
1 h 30 min			N.S.	■	N.S.	■	□
2 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
3 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.4.1.16. Alucinaciones-audición de sonidos y voces

En las seis primeras horas del estudio, las condiciones de tratamiento activas no se asociaron a un claro aumento en las puntuaciones de esta EAV. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 0,00 mm·h tras la administración de MDMA, 0,00 mm·h con alcohol y de 0,08 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El promedio del efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 0,00 mm con la MDMA, de 0,00 mm para alcohol y de 0,11 mm para la combinación.

En el análisis estadístico de la EAV "alucinaciones-audición de sonidos y voces", el ANOVA no fue significativo para el AUC_{0-6h} ni el $E_{max_{0-6h}}$ (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ellas (ver tabla).

Resultados

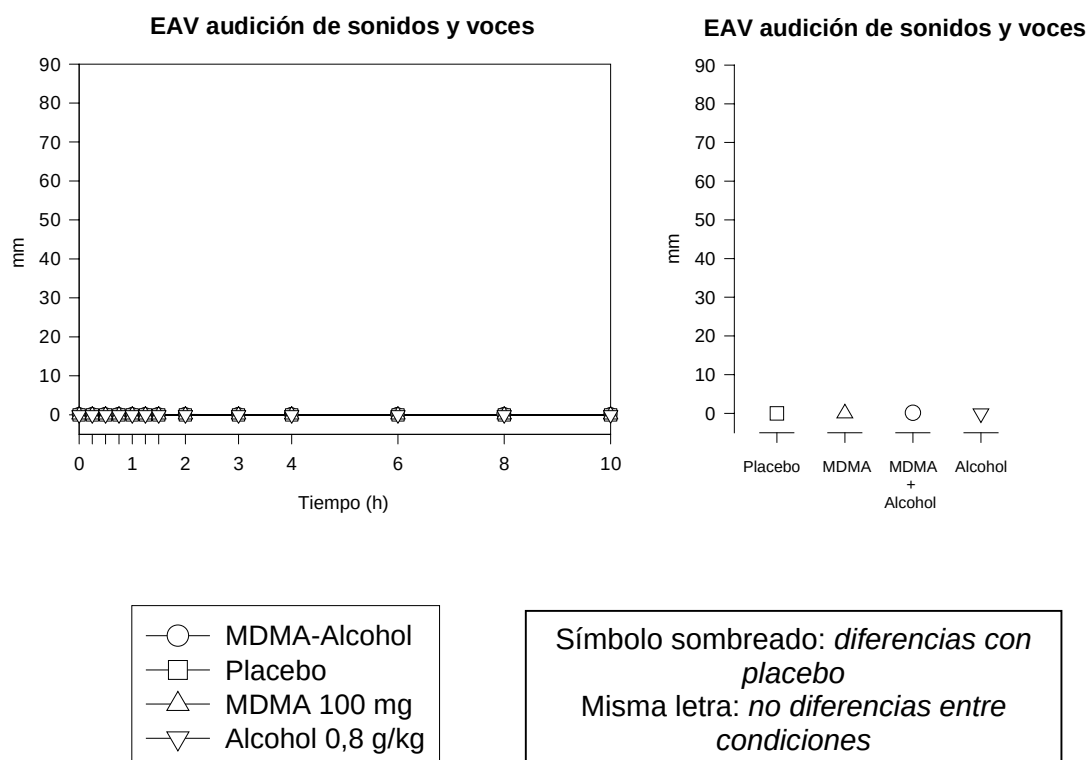


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “alucinaciones-audición de sonidos y voces” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	1,000	0,410	-	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	1,000	0,410	-	-	-	-	-	-
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
	1,000	0,474						
15 min			-	-	-	-	-	-
30 min			-	-	-	-	-	-
45 min			-	-	-	-	-	-
1 h			-	-	-	-	-	-
1 h 15 min			-	-	-	-	-	-
1 h 30 min			-	-	-	-	-	-
2 h			-	-	-	-	-	-
3 h			-	-	-	-	-	-
4 h			-	-	-	-	-	-
6 h			-	-	-	-	-	-
8 h			-	-	-	-	-	-
10 h			-	-	-	-	-	-

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.4.1.17. Mareo

En las seis primeras horas del estudio, las condiciones de tratamiento activas se asociaron a una tendencia al aumento de las puntuaciones en esta EAV. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,97 mm·h con placebo, 9,90 mm·h tras la administración de MDMA, 20,43 mm·h con alcohol y de 17,06 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para la MDMA se produjo a la hora, mientras que para el alcohol y la combinación tuvo lugar a los 45 minutos. El promedio de ese efecto máximo fue de 1,22 mm tras placebo, 17,33 mm con la MDMA, de 14,89 mm para alcohol y de 16,44 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "mareo" obtenido por la MDMA fue de 0-82 mm, con alcohol de 0-75 mm, y con la combinación de 0-40 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "mareo", el ANOVA no fue significativo para el AUC_{0-6h} ni el $E_{max_{0-6h}}$ (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ellas (ver tabla).

Resultados

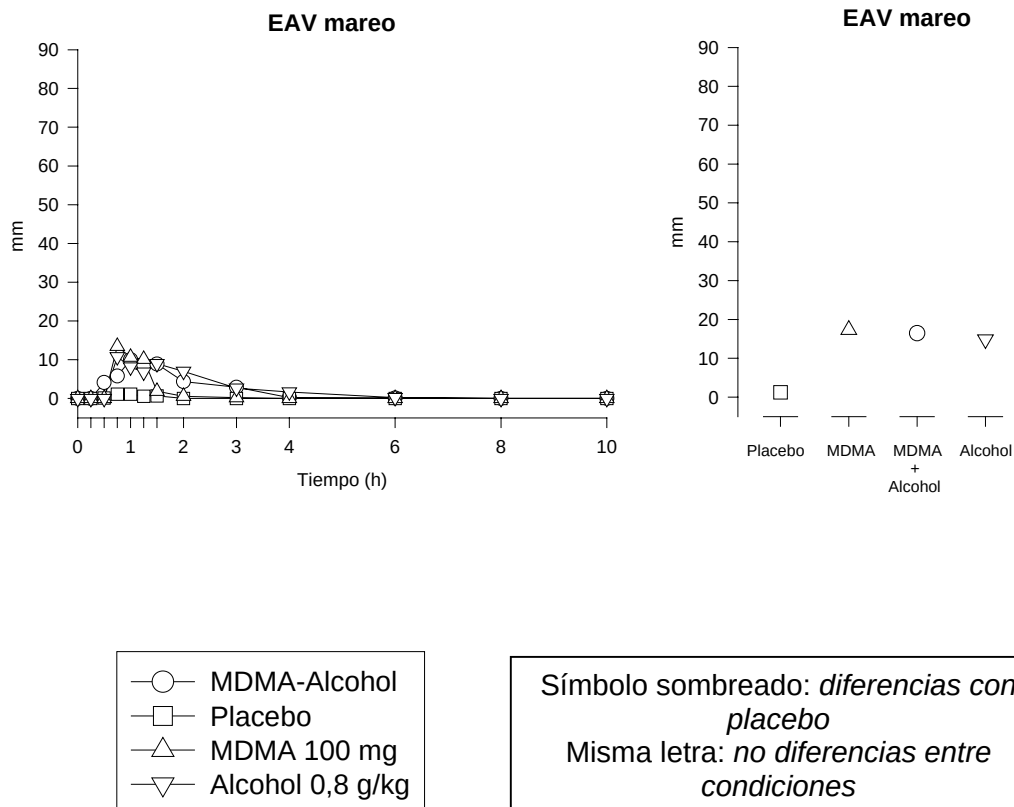


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “mareo” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	1,621	0,211	-	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	1,448	0,254	-	-	-	-	-	-
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			-	-	-	-	-	-
30 min			-	-	-	-	-	-
45 min			-	-	-	-	-	-
1 h			-	-	-	-	-	-
1 h 15 min			-	-	-	-	-	-
1 h 30 min			-	-	-	-	-	-
2 h			-	-	-	-	-	-
3 h			-	-	-	-	-	-
4 h			-	-	-	-	-	-
6 h			-	-	-	-	-	-
8 h			-	-	-	-	-	-
10 h			-	-	-	-	-	-

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.4.1.18. Alucinaciones-visión de cosas, animales o personas

En las seis primeras horas del estudio, las condiciones de tratamiento activas no se asociaron a un aumento en las puntuaciones de esta EAV. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 0,00 mm·h tras la administración de MDMA, 0,00 mm·h con alcohol y de 0,00 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El promedio del efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 0,00 mm con la MDMA, de 0,00 mm para alcohol y de 0,00 mm para la combinación.

Como consecuencia de los resultados anteriores, no se consideró procedente realizar el análisis estadístico para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, así como tampoco el análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (ver tabla).

Resultados

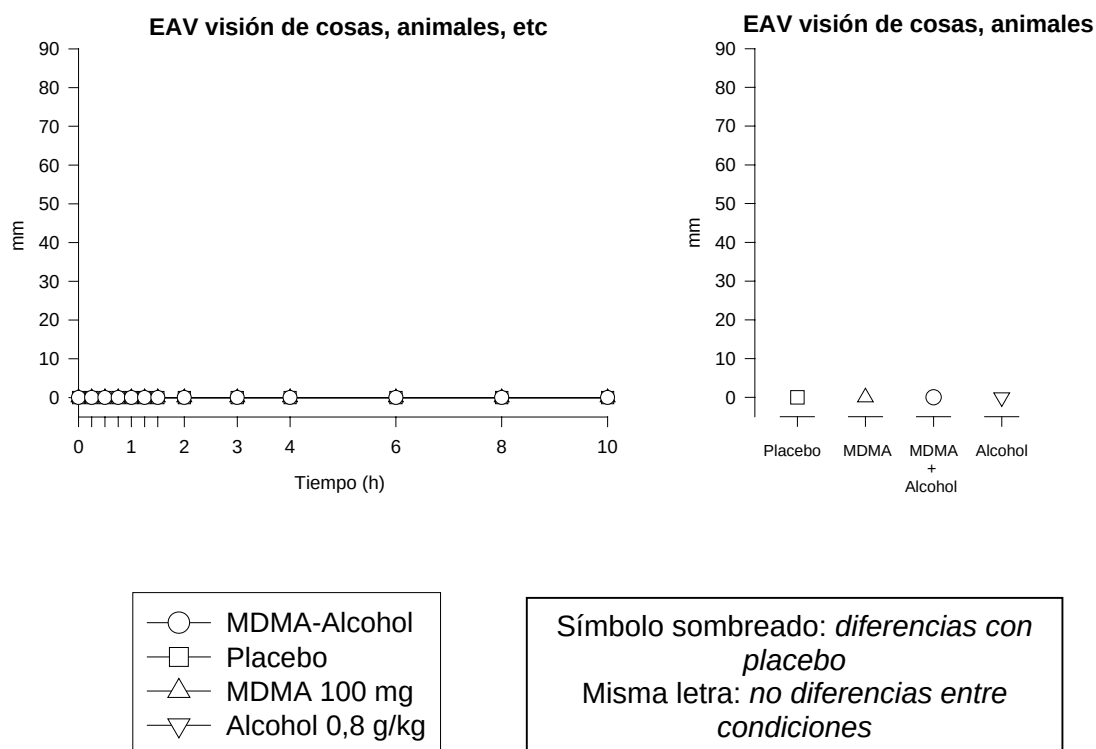


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “alucinaciones- visión de cosas, animales o personas” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	-	-	-	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Condición *</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
<i>Tiempo</i>	-	-						
15 min			-	-	-	-	-	-
30 min			-	-	-	-	-	-
45 min			-	-	-	-	-	-
1 h			-	-	-	-	-	-
1 h 15 min			-	-	-	-	-	-
1 h 30 min			-	-	-	-	-	-
2 h			-	-	-	-	-	-
3 h			-	-	-	-	-	-
4 h			-	-	-	-	-	-
6 h			-	-	-	-	-	-
8 h			-	-	-	-	-	-
10 h			-	-	-	-	-	-

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.4.1.19. Confusión

En las seis primeras horas del estudio, la condición MDMA se asoció a un aumento en las puntuaciones de esta EAV. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 11,94 mm·h tras la administración de MDMA, 0,64 mm·h con alcohol y de 0,25 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para la MDMA se produjo a los 45 minutos. El promedio de ese efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 22,33 mm con la MDMA, de 2,44 mm para alcohol y de 1,00 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "confusión" obtenido por la MDMA fue de 0-78 mm, con alcohol de 0-13 mm, y con la combinación de 0-4 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "confusión", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias tan sólo para la MDMA respecto al resto de condiciones: placebo, alcohol y combinación (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas para la MDMA respecto al resto de condiciones, observándose las mismas en la hora y hora y cuarto (ver figura y tabla).

Resultados

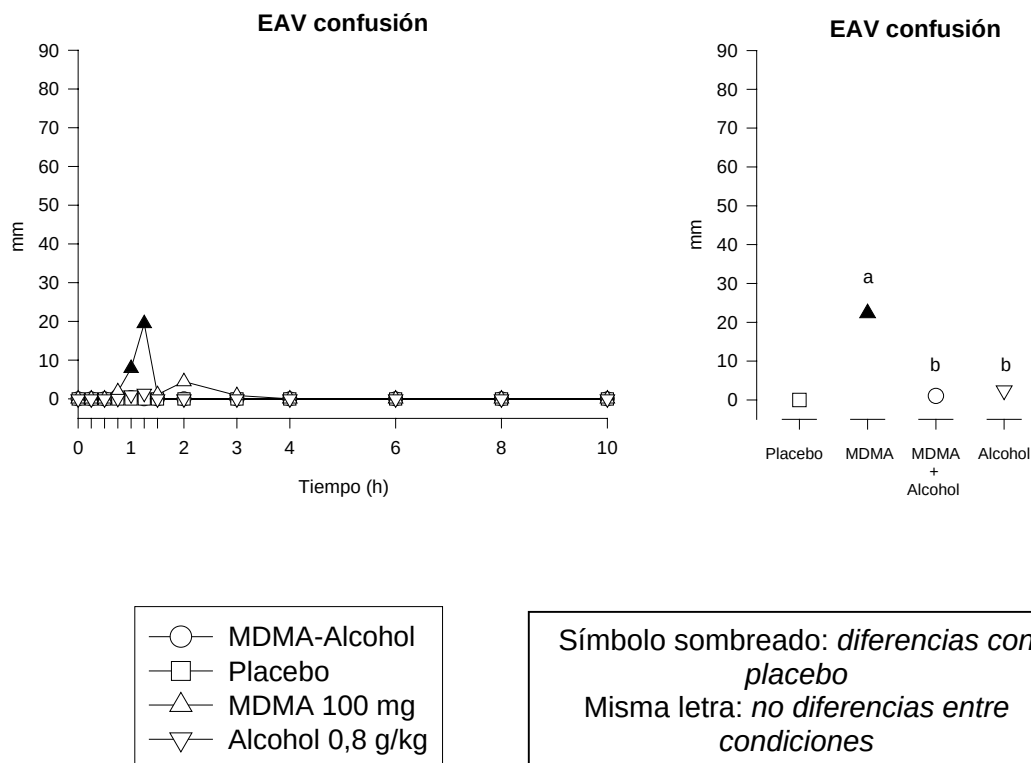


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “confusión” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	5,104	0,007	N.S.	□	N.S.	□	□	N.S.
Emax _{0-6h}	4,989	0,008	N.S.	□	N.S.	□	□	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
	3,153	<0,001						
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h			N.S.	■	N.S.	□	■	N.S.
1 h 15 min			N.S.	■	N.S.	■	■	N.S.
1 h 30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
2 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
3 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.20. Miedo

En las seis primeras horas del estudio, las condiciones de tratamiento activas no se asociaron a un claro aumento en las puntuaciones de esta EAV. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 1,11 mm·h tras la administración de MDMA, 0,00 mm·h con alcohol y de 0,64 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El promedio del efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 3,33 mm con la MDMA, de 0,00 mm para alcohol y de 2,33 mm para la combinación.

En el análisis estadístico de la EAV "miedo", el ANOVA no fue significativo para el AUC_{0-6h} ni el $E_{max_{0-6h}}$ (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ellas (ver tabla).

Resultados

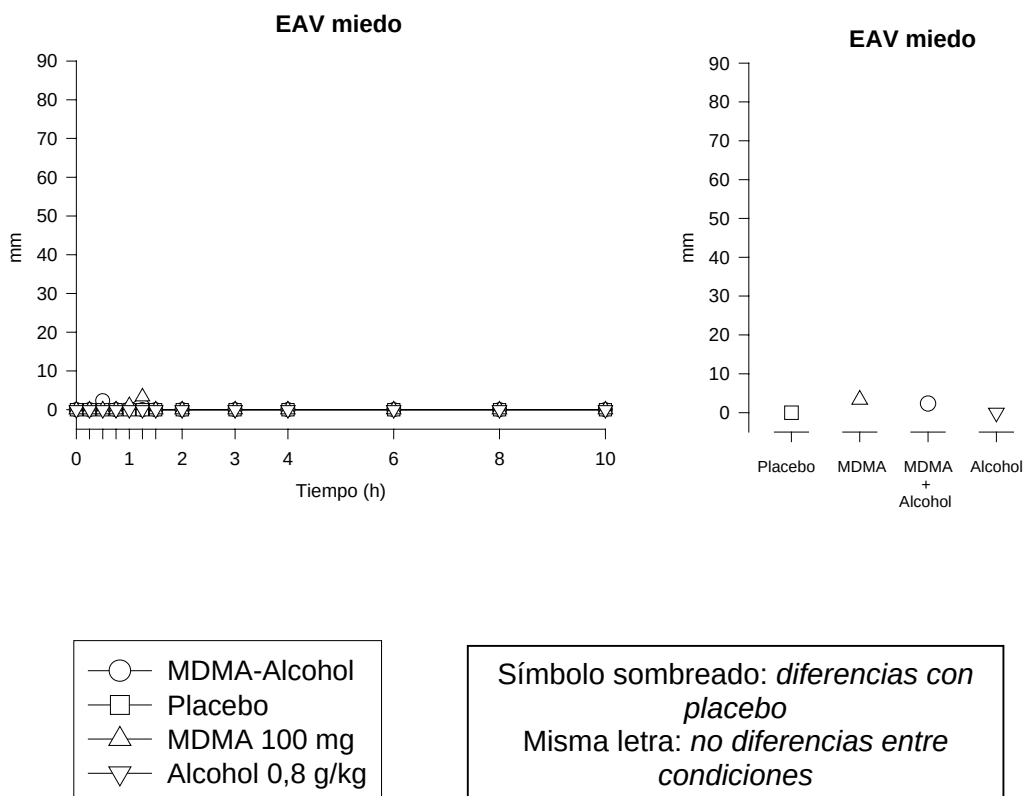


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “miedo” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples				
	F	p	Placebo			MDMA	
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH
Estimaciones	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)				
AUC _{0-6h}	1,000	0,410	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	1,000	0,410	-	-	-	-	-
Condición * Tiempo	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)				
	1,000	0,474					
15 min			-	-	-	-	-
30 min			-	-	-	-	-
45 min			-	-	-	-	-
1 h			-	-	-	-	-
1 h 15 min			-	-	-	-	-
1 h 30 min			-	-	-	-	-
2 h			-	-	-	-	-
3 h			-	-	-	-	-
4 h			-	-	-	-	-
6 h			-	-	-	-	-
8 h			-	-	-	-	-
10 h			-	-	-	-	-

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.4.1.21. Depresión o tristeza

En las seis primeras horas del estudio, las condiciones de tratamiento activas no se asociaron a un claro aumento en las puntuaciones de esta EAV. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 1,00 mm·h tras la administración de MDMA, 0,00 mm·h con alcohol y de 0,58 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El promedio del efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 1,22 mm con la MDMA, de 0,00 mm para alcohol y de 0,33 mm para la combinación.

En el análisis estadístico de la EAV "depresión o tristeza", el ANOVA no fue significativo para el AUC_{0-6h} ni el $E_{max_{0-6h}}$ (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ellas (ver tabla).

Resultados

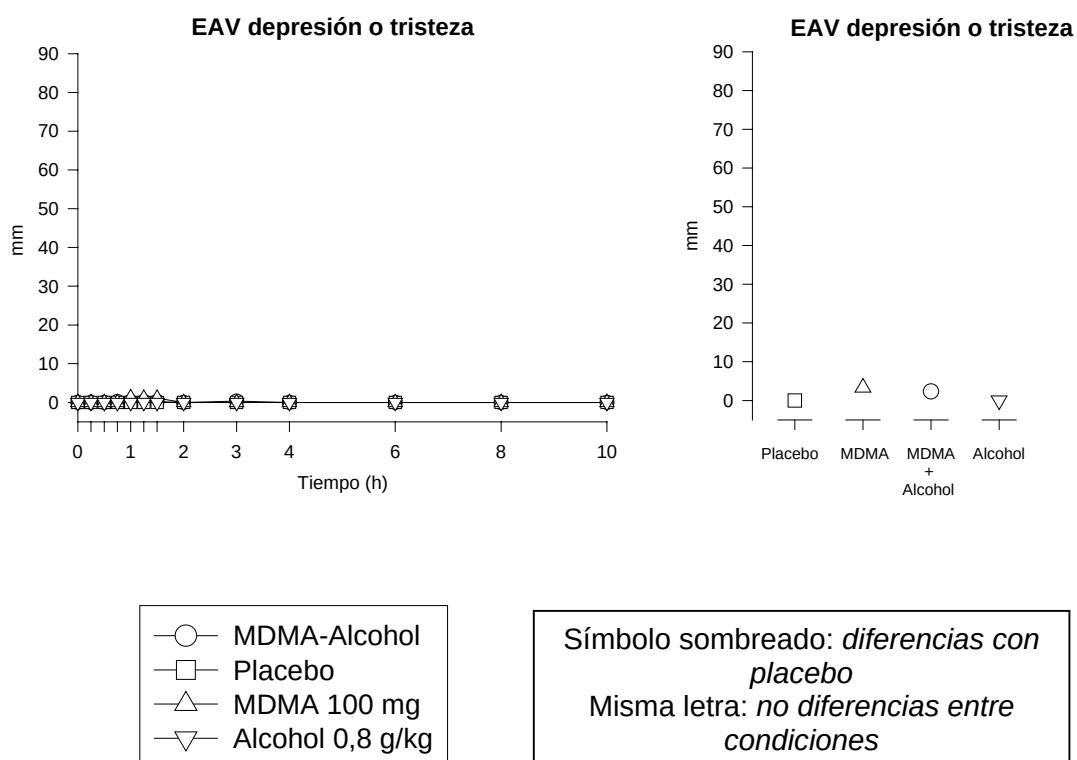


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “depresión o tristeza” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples				
	F	p	Placebo			MDMA	
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)				
AUC _{0-6h}	1,000	0,410	-	-	-	-	-
Emax _{0-6h}	1,000	0,410	-	-	-	-	-
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)				
	1,000	0,474					
15 min			-	-	-	-	-
30 min			-	-	-	-	-
45 min			-	-	-	-	-
1 h			-	-	-	-	-
1 h 15 min			-	-	-	-	-
1 h 30 min			-	-	-	-	-
2 h			-	-	-	-	-
3 h			-	-	-	-	-
4 h			-	-	-	-	-
6 h			-	-	-	-	-
8 h			-	-	-	-	-
10 h			-	-	-	-	-

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo; - : No procede

5.2.4.1.22. Sensación corporal diferente, alterada o irreal

En las seis primeras horas del estudio, las condiciones de tratamiento activas se asociaron a un aumento de las puntuaciones en esta EAV. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,472 mm·h con placebo, 84,76 mm·h tras la administración de MDMA, 24,89 mm·h con alcohol y de 119,92 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA se produjo a la hora y cuarto, mientras que para el alcohol tuvo lugar a la hora. El promedio del efecto máximo fue de 1,44 mm tras placebo, 62,00 mm con la MDMA, de 19,67 mm para alcohol y de 65,11 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en la escala "sensación corporal diferente, alterada o irreal" obtenido por la MDMA fue de 0-100 mm, con alcohol de 0-97 mm, y con la combinación de 0-100 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "sensación corporal diferente o irreal", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo y al alcohol para las dos condiciones que incluían MDMA. La condición alcohol no mostró diferencias respecto al placebo. No se encontraron diferencias entre las dos condiciones con MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA. Por una parte, la MDMA se asoció de manera significativa a estos efectos entre los primeros 45 minutos y hasta la segunda hora del estudio, mientras que con la combinación esas diferencias se prolongaron desde los 45 minutos a las 3 horas (ver figura). Con respecto al alcohol, la MDMA mostró diferencias significativas desde los 45 minutos hasta la hora y media, y la combinación desde los 45 minutos hasta las 2 horas. Entre ambas condiciones incluyendo MDMA las diferencias alcanzaron significación estadística en la evaluación de las 2 horas (ver tabla).

Resultados

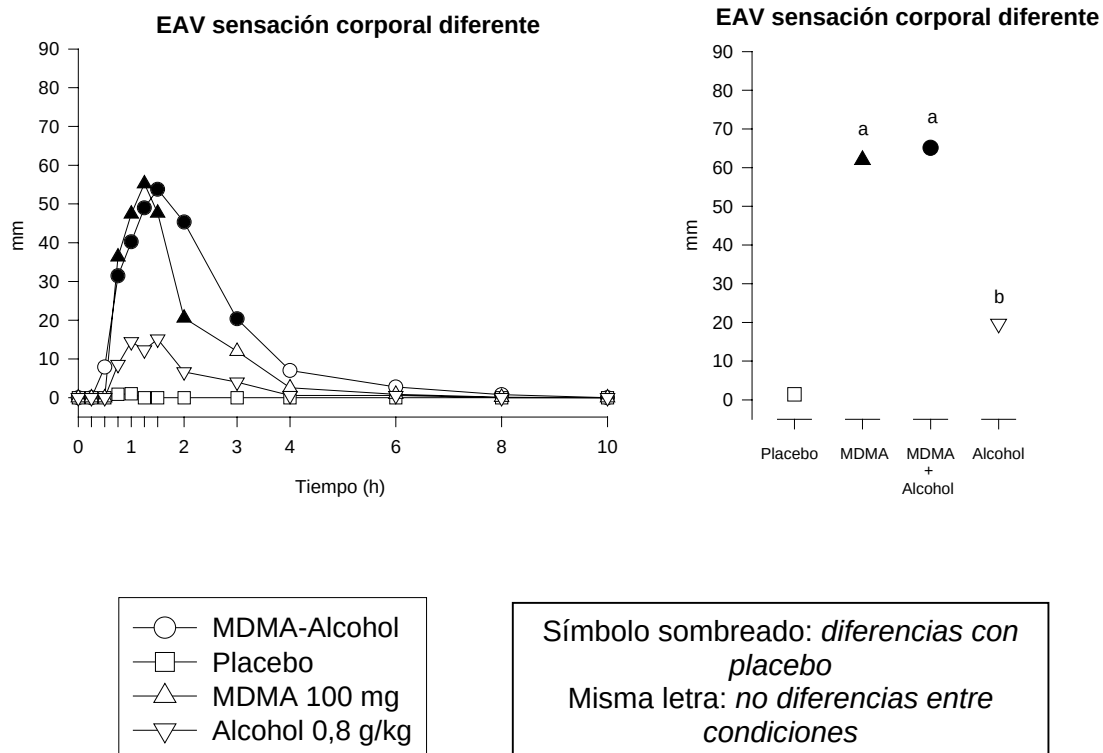


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “sensación corporal diferente, alterada o irreal” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	14,751	<0,001	N.S.	■	■	□	N.S.	■
Emax _{0-6h}	14,996	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min	6,107	<0,001	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 15 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
2 h			N.S.	□	■	N.S.	■	■
3 h			N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.1.23. Entorno diferente o irreal

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la EAV "entorno diferente o irreal" experimentaron un aumento significativo con las condiciones que incluían a la MDMA. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,00 mm·h con placebo, 27,53 mm·h tras la administración de MDMA, 24,21 mm·h con alcohol y de 52,67 mm·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para las condiciones que incluían MDMA tuvo lugar a la hora. El promedio del efecto máximo fue de 0,00 mm tras placebo, 37,11 mm con la MDMA, de 19,67 mm para alcohol y de 36,44 mm para la combinación. El rango de incremento máximo en esta escala, obtenido por la MDMA fue de 0-99 mm, con alcohol de 0-100 mm, y con la combinación de 0-79 mm.

En el análisis estadístico de la EAV "entorno diferente o irreal", el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias respecto al placebo para la combinación (AUC y E_{max}) y la condición MDMA (E_{max}). La condición alcohol no mostró diferencias respecto al placebo. No se encontraron diferencias entre las dos condiciones con MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para ambas condiciones con MDMA y también para la condición alcohol. Por una parte, la combinación se asoció de manera significativa a estos efectos subjetivos entre la hora y las dos horas del estudio, mientras que con la MDMA esas diferencias respecto a placebo estuvieron entre los 45 minutos y la hora y media (ver figura). La condición alcohol mostró también esas diferencias respecto a placebo en un período más reducido, entre la hora y cuarto y la hora y media de inicio del estudio. De manera puntual, a las dos horas, la combinación mostró diferencias significativas respecto a las condiciones MDMA y alcohol (ver tabla).

Resultados

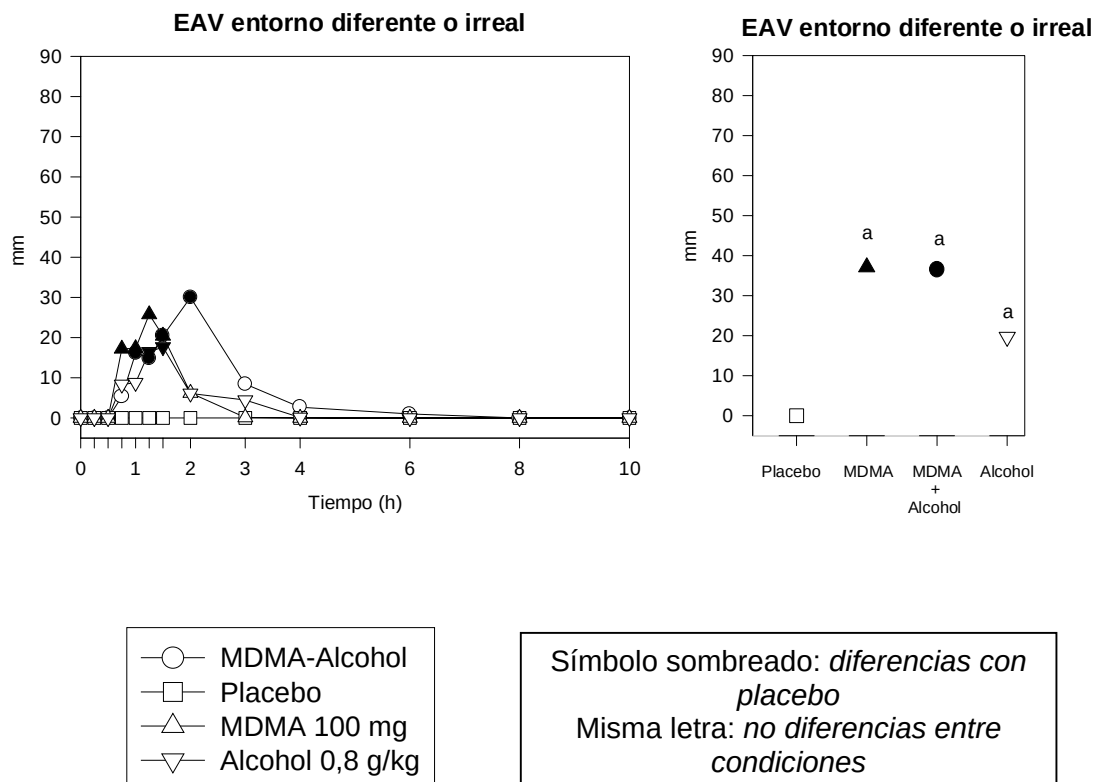


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la EAV “entorno diferente o irreal” para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	3,170	0,043	N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.
Emax _{0-6h}	4,292	0,015	N.S.	□	□	N.S.	N.S.	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 36,288)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
15 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
30 min			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
45 min			N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
1 h			N.S.	□	□	N.S.	N.S.	N.S.
1 h 15 min			□	■	□	N.S.	N.S.	N.S.
1 h 30 min			□	■	■	N.S.	N.S.	N.S.
2 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	■	■
3 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.2. *Addiction Research Center Inventory* (ARCI)

5.2.4.2.1. ARCI-PCAG (subescala de sedación)

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la subescala PCAG del cuestionario ARCI experimentaron un aumento significativo para la condición alcohol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,06 puntos·h con placebo, -5,04 puntos·h tras la administración de MDMA, 13,69 puntos·h con alcohol y de -3,31 puntos·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para la condición alcohol tuvo lugar a las dos horas (1 hora y cuarto después de terminada la bebida). El promedio de este efecto máximo fue de 0,33 puntos tras placebo, -1,56 puntos con la MDMA, de 4,33 puntos para alcohol y de 0,00 puntos para la combinación. El rango de incremento máximo en esta subescala, obtenido por la MDMA fue de -4-3 puntos, con alcohol de 0-8 puntos, mientras que con la combinación fue de -4-5 puntos.

En el análisis estadístico del ARCI-PCAG, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias significativas del alcohol respecto al placebo, la combinación y la MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo para el alcohol, desde las 2 a las 4 horas (ver figura). Respecto a la MDMA, el alcohol mostró diferencias significativas entre los 45 minutos y las 4 horas, mientras que respecto a la combinación esas diferencias estuvieron entre la hora y las 4 horas (ver tabla).

Resultados

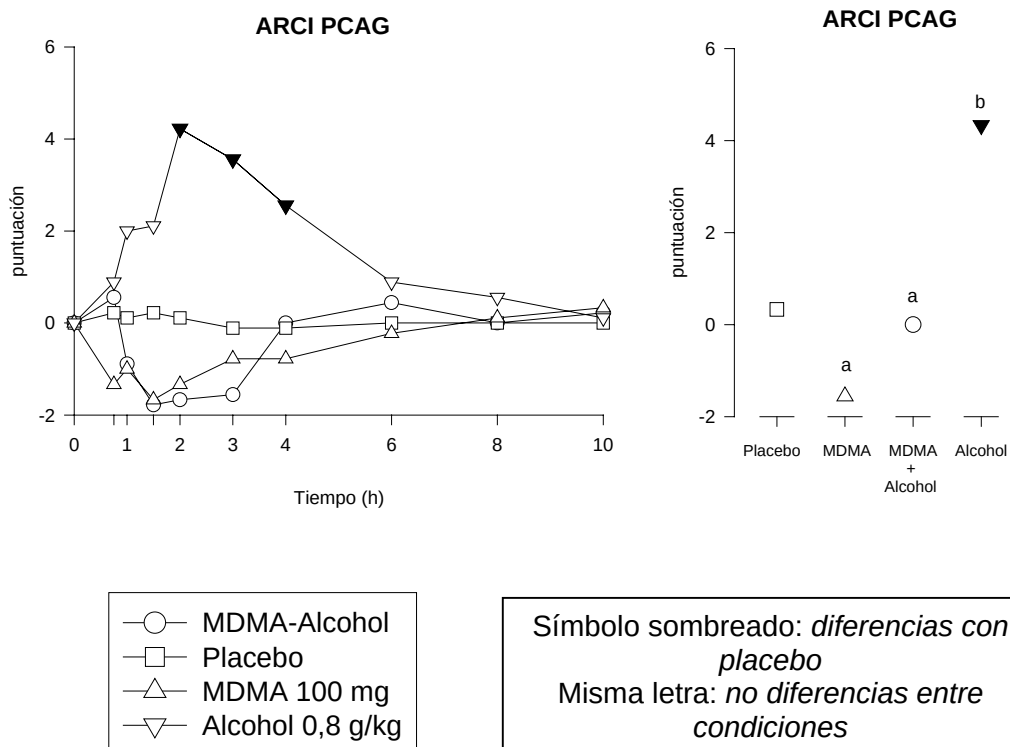


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la subescala ARCI-PCAG para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	8,590	<0,001	□	N.S.	N.S.	■	N.S.	■
Emax _{0-6h}	6,400	0,002	□	N.S.	N.S.	■	N.S.	□
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 27,216) 4,111 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
45 min			N.S.	N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.
1 h			N.S.	N.S.	N.S.	■	N.S.	■
1 h 30 min			N.S.	N.S.	N.S.	■	N.S.	■
2 h			■	N.S.	N.S.	■	N.S.	■
3 h			■	N.S.	N.S.	■	N.S.	■
4 h			■	N.S.	N.S.	■	N.S.	■
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.2.2. ARCI-MBG (subescala de euforia)

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la subescala MBG del cuestionario ARCI experimentaron un aumento significativo para las condiciones que incluían MDMA. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,47 puntos·h con placebo, 24,44 puntos·h tras la administración de MDMA, 6,94 puntos·h con alcohol y de 35,17 puntos·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para ambas condiciones incluyendo MDMA tuvo lugar a las 1.5 horas. El promedio de este efecto máximo fue de 0,11 puntos tras placebo, 9,89 puntos con la MDMA, de 4,56 puntos para alcohol y de 9,78 puntos para la combinación. El rango de incremento máximo en esta subescala, obtenido por la MDMA fue de 4-16 puntos, con alcohol de 0-14 puntos, mientras que con la combinación fue de 4-16 puntos.

En el análisis estadístico del ARCI-MBG, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias significativas respecto al placebo y al alcohol de las condiciones que incluían MDMA. Entre éstas dos últimas no se observaron diferencias (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo de todas las condiciones de tratamiento activas. El alcohol mostró tales diferencias a los 45 minutos y a la hora, la MDMA entre los 45 minutos y las 3 horas. Tras la combinación esas diferencias se prolongaron hasta las 6 horas posteriores al inicio del estudio (ver figura). Respecto al alcohol, las diferencias alcanzaron diferencias significativas desde la primera hora hasta las 3 horas en el caso de la MDMA y hasta las 6 horas para la combinación. Entre ambas condiciones incluyendo MDMA, las diferencias fueron significativas a las 3 y 4 horas (ver tabla).

Resultados

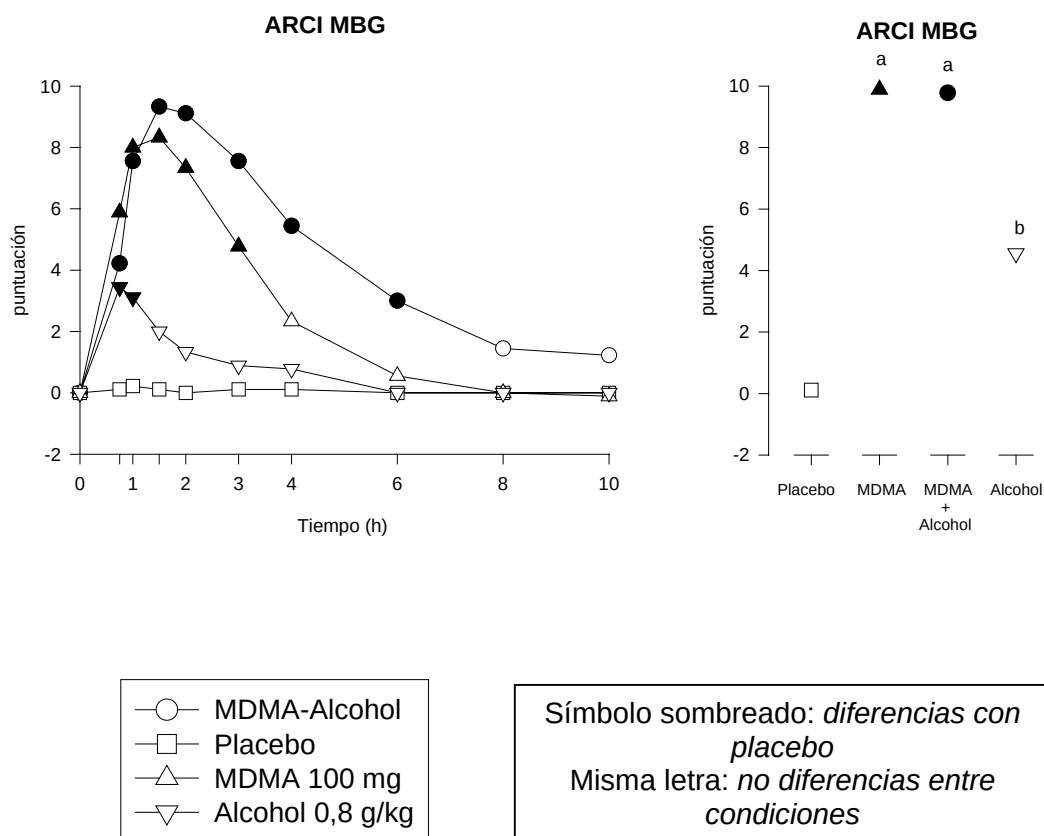


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la subescala ARCI-MBG para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	12,911	<0,001	N.S.	■	■	□	N.S.	■
Emax _{0-6h}	16,530	<0,001	N.S.	■	■	□	N.S.	□
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 27,216)		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
45 min	7,460	<0,001	□	■	■	N.S.	N.S.	N.S.
1 h			□	■	■	■	N.S.	■
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
2 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
3 h			N.S.	■	■	■	□	■
4 h			N.S.	N.S.	■	N.S.	□	■
6 h			N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	□
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.2.3. ARCI-LSD (subescala de disforia)

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la subescala LSD del cuestionario ARCI experimentaron un aumento significativo para las condiciones que incluían MDMA. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,17 puntos·h con placebo, 7,71 puntos·h tras la administración de MDMA, 2,54 puntos·h con alcohol y de 6,50 puntos·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para ambas condiciones incluyendo MDMA tuvo lugar a la hora y media. El promedio de este efecto máximo fue de 0,33 puntos tras placebo, 3,56 puntos con la MDMA, de 1,22 puntos para alcohol y de 3,22 puntos para la combinación. El rango de incremento máximo en esta subescala, obtenido por la MDMA fue de 1-6 puntos, con alcohol de 0-4 puntos, mientras que con la combinación fue de 1-5 puntos.

En el análisis estadístico del ARCI-LSD, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias significativas respecto al placebo de las condiciones que incluían MDMA. No se observaron diferencias entre las condiciones activas de tratamiento (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo de las condiciones de tratamiento incluyendo MDMA. Para ambas condiciones las diferencias se prolongaron desde los 45 minutos hasta las 2 horas posteriores al inicio del estudio (ver figura). Respecto al alcohol, la combinación mostró claras diferencias a los 45 minutos mientras que con la MDMA esas diferencias se prolongaron desde los 45 minutos hasta las 2 horas. Entre ambas condiciones con MDMA no se observaron diferencias significativas (ver tabla).

Resultados

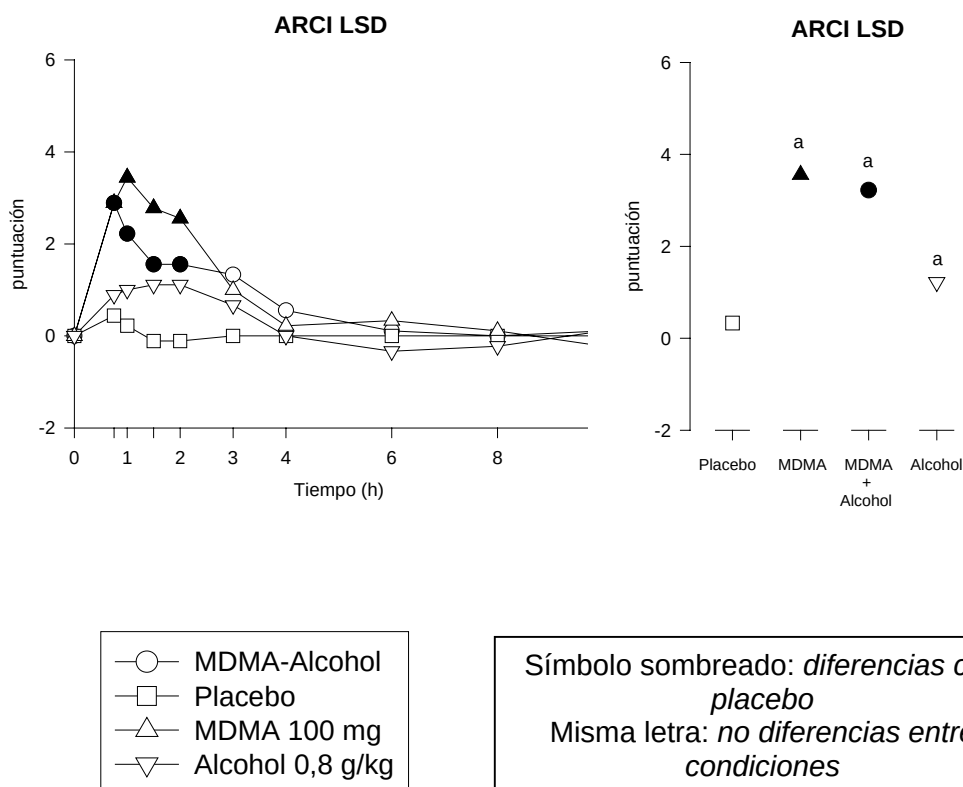


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la subescala ARCI-LSD para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	5,716	0,004	N.S.	■	□	N.S.	N.S.	N.S.
Emax _{0-6h}	4,538	0,012	N.S.	□	□	N.S.	N.S.	N.S.
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 27,216) 3,362 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
45 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.	N.S.
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	N.S.	N.S.
2 h			N.S.	■	■	□	N.S.	N.S.
3 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.2.4. ARCI-BG (subescala de eficiencia intelectual)

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la subescala BG del cuestionario ARCI experimentaron un aumento significativo para las condiciones que incluían MDMA. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,71 puntos·h con placebo, 8,83 puntos·h tras la administración de MDMA, -2,92 puntos·h con alcohol y de 15,03 puntos·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para ambas condiciones incluyendo MDMA tuvo lugar entre la hora y la hora y media (para la combinación). El promedio de este efecto máximo fue de 0,33 puntos tras placebo, 4,22 puntos con la MDMA, de -0,11 puntos para alcohol y de 4,89 puntos para la combinación. El rango de incremento máximo en esta subescala, obtenido por la MDMA fue de 1-9 puntos, con alcohol de -4-4 puntos, mientras que con la combinación fue de -2-9 puntos.

En el análisis estadístico del ARCI-BG, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias significativas respecto al placebo para la combinación. Así mismo, pudieron objetivarse diferencias para la combinación (AUC y E_{max}) y la MDMA (E_{max}) al comparar con la condición alcohol (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo de las condiciones de tratamiento que incluían MDMA. Esas diferencias se prolongaron en el caso de la MDMA entre los 45 min y las 2 horas, mientras que para la combinación lo fueron desde la hora hasta las 4 horas posteriores al inicio del estudio (ver figura). Respecto al alcohol, la MDMA mostró diferencias significativas desde los primeros 45 minutos hasta las 3 horas, mientras que tras la combinación esas diferencias se prolongaron desde la hora hasta las 4 horas. Entre ambas condiciones incluyendo MDMA las diferencias alcanzaron significación estadística en la evaluación de las 3 horas (ver tabla).

Resultados

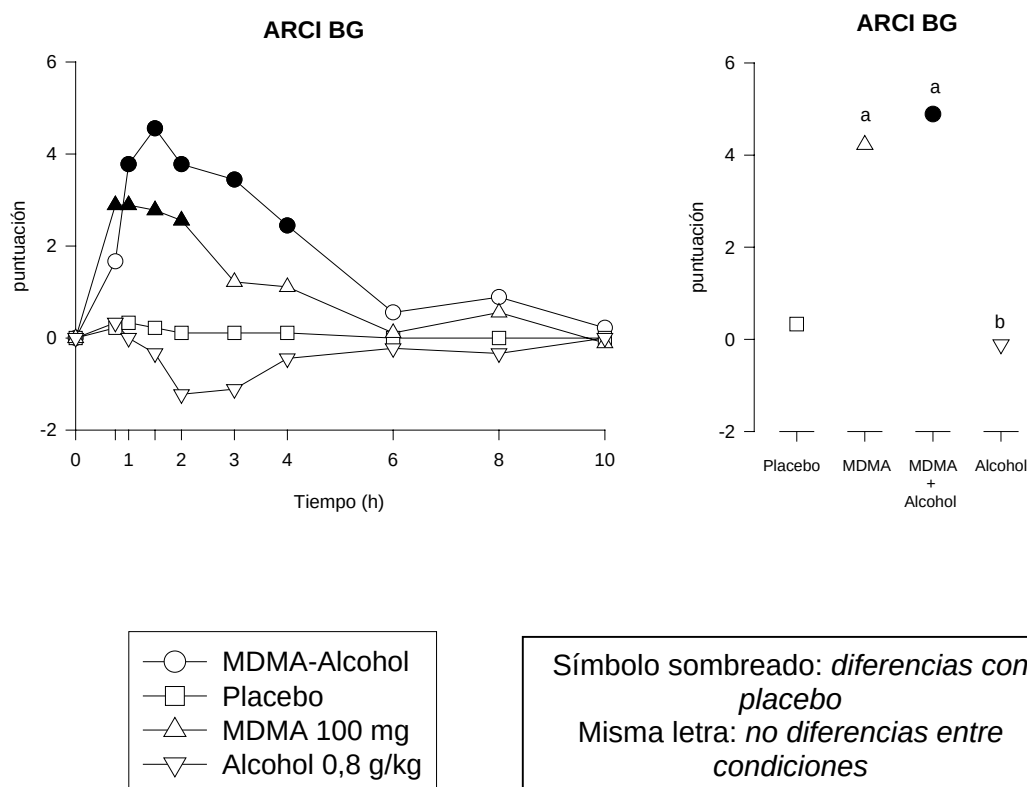


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la subescala ARCI-BG para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	7,151	0,001	N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	■
Emax _{0-6h}	6,289	0,003	N.S.	N.S.	□	□	N.S.	□
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 27,216) 3,409 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 – 10 h)					
45 min			N.S.	■	N.S.	■	N.S.	N.S.
1 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
1 h 30 min			N.S.	■	■	■	N.S.	■
2 h			N.S.	□	■	■	N.S.	■
3 h			N.S.	N.S.	■	□	□	■
4 h			N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	■
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.4.2.5. ARCI-A (subescala de efectos anfetamínicos)

En las seis primeras horas del estudio las puntuaciones en la subescala A del cuestionario ARCI experimentaron un aumento significativo para las condiciones que incluían a la MDMA y el alcohol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de 0,29 puntos·h con placebo, 19,35 puntos·h tras la administración de MDMA, 7,42 puntos·h con alcohol y de 24,89 puntos·h para la combinación de MDMA y alcohol.

El efecto máximo para ambas condiciones incluyendo MDMA tuvo lugar entre la hora y la hora y media (tras la combinación). El promedio de este efecto máximo fue de 0,33 puntos tras placebo, 6,78 puntos con la MDMA, de 3,44 puntos para alcohol y de 7,22 puntos para la combinación. El rango de incremento máximo en esta subescala, obtenido por la MDMA fue de 4-11 puntos, con alcohol de 0-5 puntos, mientras que con la combinación fue de 3-11 puntos.

En el análisis estadístico del ARCI-A, el ANOVA resultó significativo para el AUC_{0-6h} y el $E_{max_{0-6h}}$, mostrando el análisis *post hoc* mediante test de Tukey diferencias significativas respecto al placebo y al alcohol de las condiciones que incluían MDMA. Entre éstas dos últimas no se observaron diferencias. También el alcohol mostró diferencias al comparar con placebo, aunque sólo para el E_{max} (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo de todas las condiciones de tratamiento activas. El alcohol mostró tales diferencias entre los 45 minutos y las 1.5 horas, la MDMA entre los 45 min y las 4 horas. Para la combinación esas diferencias se prolongaron hasta las 6 horas posteriores al inicio del estudio (ver figura). Respecto al alcohol, la MDMA mostró claras diferencias desde los primeros 45 minutos hasta las 3 horas, mientras que la combinación lo hizo desde la hora hasta las 4 horas. Entre ambas condiciones incluyendo MDMA las diferencias alcanzaron significación estadística en la evaluación de las 3 horas (ver tabla).

Resultados

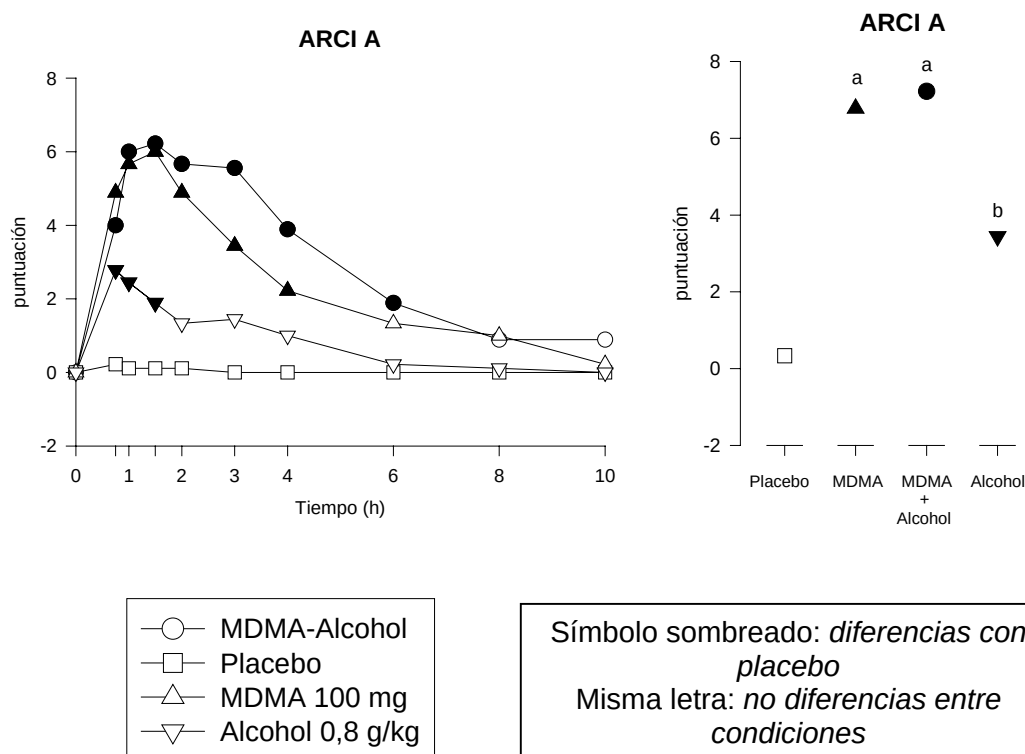


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de la subescala ARCI-A para el AUC, el efecto máximo (Emax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y EFECTO MÁXIMO (Emax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	14,101	<0,001	N.S.	■	■	□	N.S.	■
Emax _{0-6h}	27,629	<0,001	■	■	■	■	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 27,216)		CURSO TEMPORAL (0 - 10 h)					
	6,922	<0,001						
45 min			■	■	■	□	N.S.	N.S.
1 h			■	■	■	■	N.S.	■
1 h 30 min			□	■	■	■	N.S.	■
2 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
3 h			N.S.	■	■	□	□	■
4 h			N.S.	■	■	N.S.	N.S.	■
6 h			N.S.	N.S.	□	N.S.	N.S.	N.S.
8 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
10 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.5. Hormonas

Las determinaciones de cortisol y prolactina se llevaron a cabo hasta las 24 horas. Sin embargo, no se muestran los niveles a las 24 horas por corresponder en todos los casos con un retorno a los niveles basales o previos a la administración de los tratamientos. Por ello, y para reforzar la comprensión visual de los efectos, estos se representan y se analizan hasta el período de las 6 horas. Período en el que las condiciones del estudio no permitían el consumo de tabaco.

5.2.5.1. Cortisol

Las condiciones que incluían MDMA produjeron un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas del cortisol. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de $-9,04 \mu\text{g/dl}\cdot\text{h}$ con placebo, $49,03 \mu\text{g/dl}\cdot\text{h}$ tras la administración de MDMA, $-6,39 \mu\text{g/dl}\cdot\text{h}$ con alcohol y de $40,78 \mu\text{g/dl}\cdot\text{h}$ para la combinación de MDMA y alcohol.

La concentración máxima de cortisol producida por la MDMA, sola o en combinación, tuvo lugar a las 2 horas de inicio. El promedio de esta C_{max} fue de $-2,78 \mu\text{g/dl}$ tras placebo, $18,11 \mu\text{g/dl}$ con la MDMA, de $-1,18 \mu\text{g/dl}$ para alcohol y de $14,11 \mu\text{g/dl}$ para la combinación. El rango de incremento máximo de la cortisolemia obtenido por la MDMA fue de $7,03\text{-}33,39 \mu\text{g/dl}$, mientras que con la combinación fue de $-11,33\text{-}23,8 \mu\text{g/dl}$.

El análisis estadístico mediante el ANOVA mostró significación estadística, tanto para el AUC como en el efecto máximo. El test de Tukey mostró diferencias significativas, también en ambas estimaciones (AUC y E_{max}), y entre las dos condiciones que incluían MDMA respecto al placebo y al alcohol. Ambas condiciones incluyendo MDMA no mostraron diferencias significativas entre sí (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 6 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo y alcohol para ambas condiciones con MDMA. Por una parte, la MDMA produjo un incremento significativo en las concentraciones de cortisol entre la primera y la cuarta hora del estudio, mientras que en la combinación esas diferencias respecto a placebo se limitaron a un período más reducido, entre la hora y las 2 horas (ver figura).

Resultados

Respecto al alcohol, ambas condiciones con MDMA se mostraron diferentes a las 1, 2 y 4 horas. A las 4 horas la combinación mostró diferencias significativas respecto a la MDMA (ver tabla).

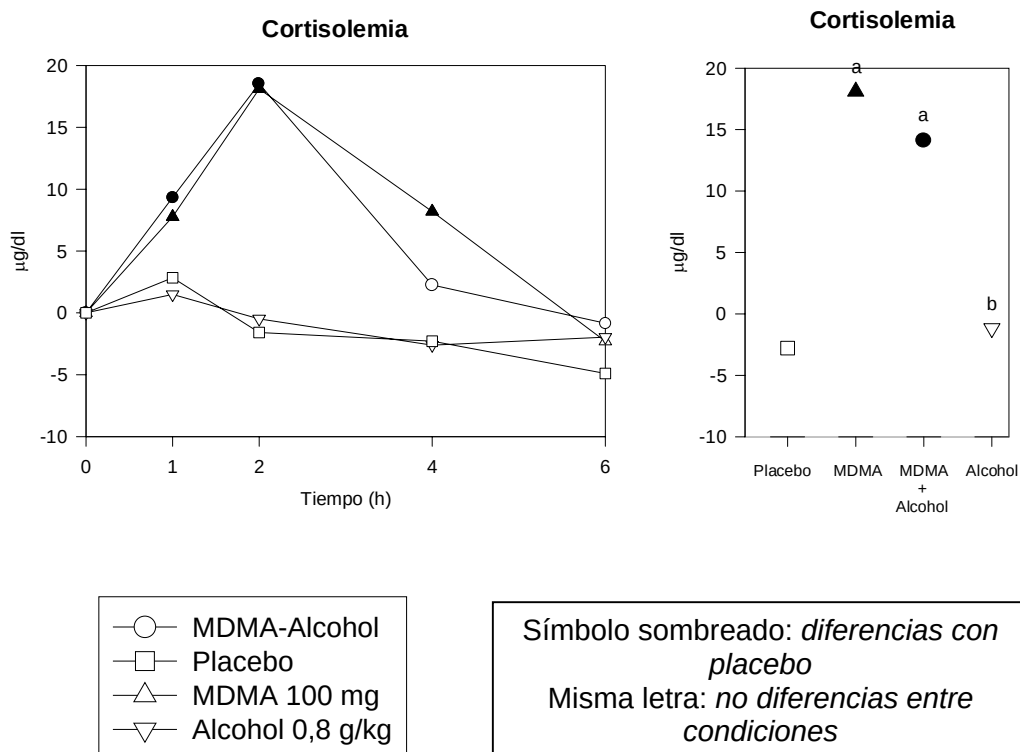


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de las concentraciones plasmáticas de cortisol para el AUC, la concentración máxima (Cmax) y el curso temporal.

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
Estimaciones	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y CONCENTRACIÓN MÁXIMA (Cmax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	12,513	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
Cmax _{0-6h}	12,957	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
Condición * Tiempo	(G.L. 12,96)		CURSO TEMPORAL (0 - 6 h)					
	13,991	<0,001						
1 h			N.S.	□	■	■	N.S.	■
2 h			N.S.	■	■	■	N.S.	■
4 h			N.S.	■	N.S.	■	□	□
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.5.2. Prolactina

Las condiciones que incluían MDMA produjeron un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de prolactina. El promedio en el AUC entre las 0 y las 6 horas fue de -4,41ng/ml·h con placebo, 53,23ng/ml·h tras la administración de MDMA, -0,79 ng/ml·h con alcohol y de 69,94 ng/ml·h para la combinación de MDMA y alcohol.

La concentración máxima de prolactina producida por la MDMA, sólo o en combinación, tuvo lugar a las 2 horas de inicio. El promedio de esta Cmax fue de - 1,36 ng/ml tras placebo, 25,88 ng/ml con la MDMA, de 1,19 ng/ml para alcohol y de 33,67 ng/ml para la combinación. El rango de incremento máximo de la prolactinemia obtenido por la MDMA fue de 2,48-70,06 ng/ml, mientras que con la combinación fue de 11,68-75,94 ng/ml.

El análisis estadístico mediante el ANOVA mostró significación estadística, tanto para el AUC como en el efecto máximo. El test de Tukey mostró diferencias significativas, también en ambas estimaciones (AUC y Cmax), y entre las dos condiciones que incluían MDMA respecto al placebo y al alcohol. Ambas condiciones, MDMA y combinación, no mostraron diferencias significativas entre ellas (ver tabla).

El análisis comparativo entre las cuatro condiciones a lo largo del curso temporal (de 0 a 6 horas), mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo y alcohol para ambas condiciones con MDMA. Las mismas produjeron un incremento significativo en las concentraciones de prolactina entre la primera y la segunda hora del estudio (ver figura). Respecto al alcohol, ambas condiciones con MDMA se mostraron diferentes en la primera y segunda hora. En cambio, ambas condiciones incluyendo MDMA no mostraron diferencias significativas entre sí (ver tabla).

Resultados

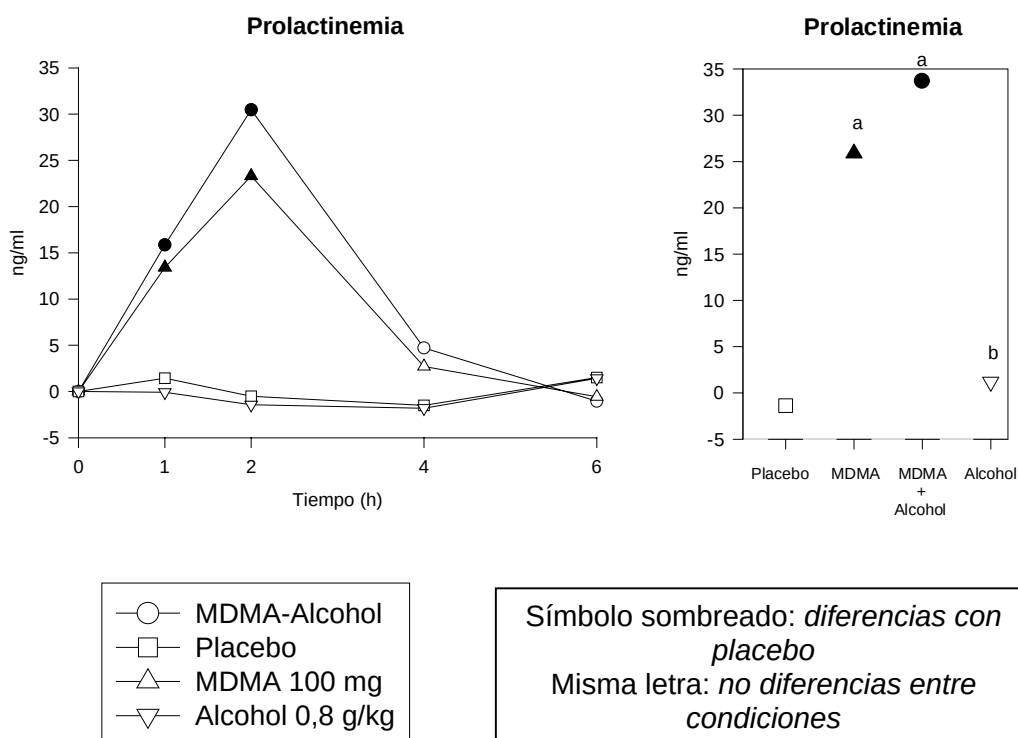


Tabla: Análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey) de las concentraciones plasmáticas de prolactina para el AUC, la concentración máxima (Cmax) y el curso temporal

Variables	ANOVA		Test de Tukey para comparaciones múltiples					
	F	p	Placebo			MDMA		Alcohol
			Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
<i>Estimaciones</i>	(G.L. 3,24)		ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y CONCENTRACIÓN MÁXIMA (Cmax) (0 - 6 h)					
AUC _{0-6h}	11,805	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
Cmax _{0-6h}	12,226	<0,001	N.S.	■	■	■	N.S.	■
<i>Condición * Tiempo</i>	(G.L. 12,96) 8,725 <0,001		CURSO TEMPORAL (0 - 6 h)					
1 h			N.S.	□	■	□	N.S.	■
2 h			N.S.	□	■	■	N.S.	■
4 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6 h			N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

■ : p<0,01 □ : p<0,05 N.S. : No significativo

5.2.6. Farmacocinética: MDMA, metabolitos y alcohol

Seguidamente se muestran los resultados experimentales ($C_{\max}$, $t_{\max}$ y AUC_{0-24h}) y los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los mismos para la MDMA y sus metabolitos: 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA), 3,4-metileno-dioxianfetamina (MDA) y 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA), así como para el alcohol ($C_{\max}$, $t_{\max}$ y AUC_{0-6h}).

5.2.6.1. MDMA

Respecto a las concentraciones de MDMA, ambas condiciones de tratamiento que la incluían mostraron una $t_{\max}$ similar de 1,5 horas. La $C_{\max}$ obtenida por la combinación (260,29 ng/ml) fue un 11% mayor que tras la administración de MDMA sólo (231,42 ng/ml). En cambio, el AUC_{0-24h} obtenido por la condición MDMA fue un 4,1% mayor (2447,85 ng/ml·h) que la combinación (2345,08 ng/ml·h). Para ambas condiciones la semivida de eliminación fue bastante similar: de 8,8 horas tras la combinación y de 8,1 horas con la MDMA.

El análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de la MDMA mediante prueba *t de Student* mostró diferencias significativas ($p = 0,007$) entre las dos condiciones para la $C_{\max}$ (ver tabla).

El análisis comparativo a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) entre las dos condiciones que incluían MDMA mostró diferencias estadísticamente significativas a los 45 minutos, una hora y cuarto y una hora y media (ver figura).

MDMA

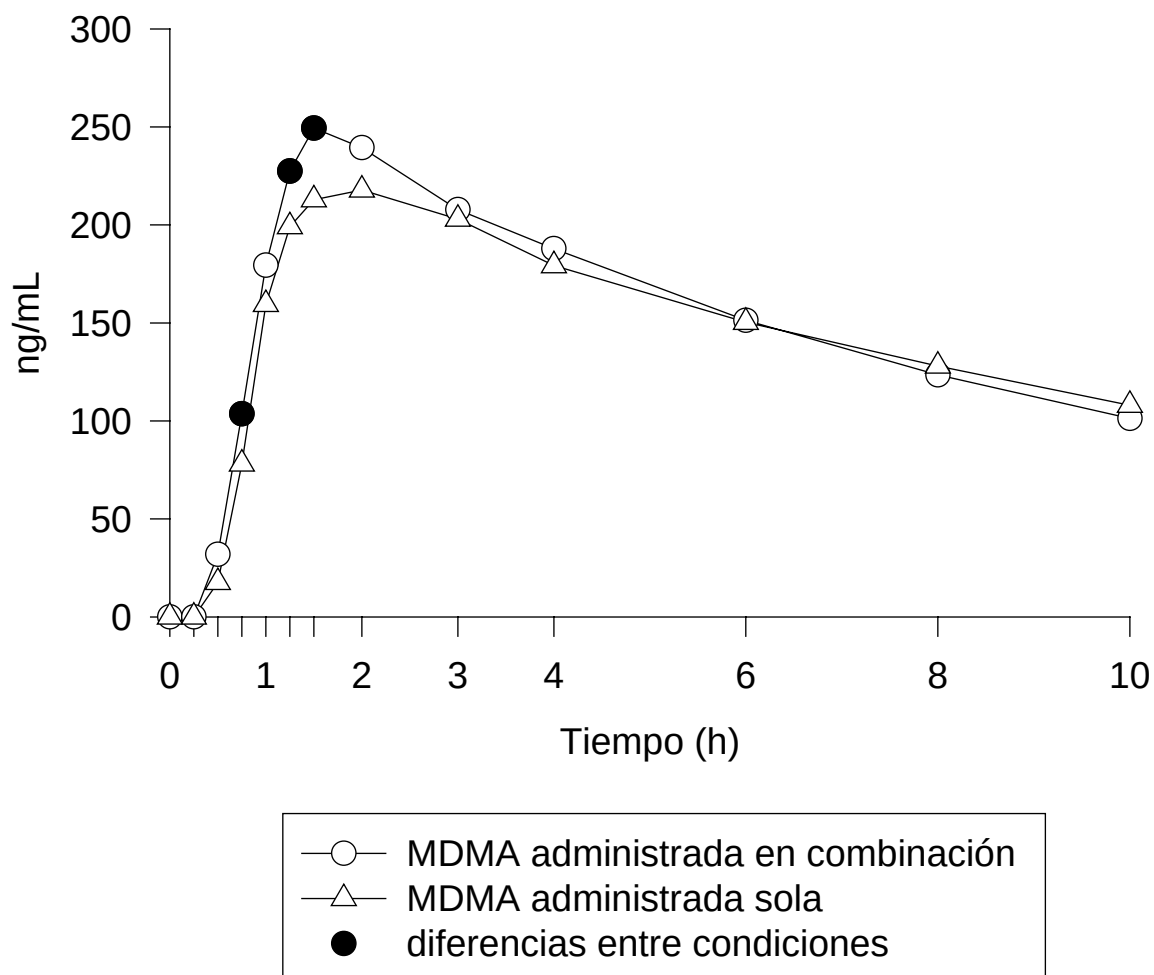


Tabla: Parámetros farmacocinéticos de la MDMA para las dos condiciones que incluían MDMA

	Condición	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng/ml·h)	$AUC_{0-total}$ (ng/ml·h)	K_e (h ⁻¹)	$t_{1/2e}$ (h)
MDMA	MDMA	231,42	1,5	2447,85	3042,98	0,083	8,876
	MDMA +Alcohol	260,29	1,5	2345,08	2885,16	0,089	8,103
	p	0,007	0,058	0,471	0,225	0,260	0,134

p : Valor de p para t de Student, salvo test de Wilcoxon para la t_{max}

5.2.6.2. HMMA

La $t_{\max}$ para la HMMA fue de 2 h con las dos condiciones de MDMA. La $C_{\max}$ obtenida por la combinación (266,72 ng/ml) fue un 10% mayor que tras la administración de MDMA sólo (239,95 ng/ml). De igual manera, el AUC_{0-24h} obtenido tras la combinación fue un 2,2 % mayor (2620,76 ng/ml·h) que para la MDMA (2563,07 ng/ml·h).

El análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de la HMMA mediante prueba *t de Student* y test de *Wilcoxon* no mostró diferencias significativas entre las dos condiciones que incluían MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) entre las dos condiciones sólo mostró diferencias estadísticamente significativas a las 2 horas (ver figura).

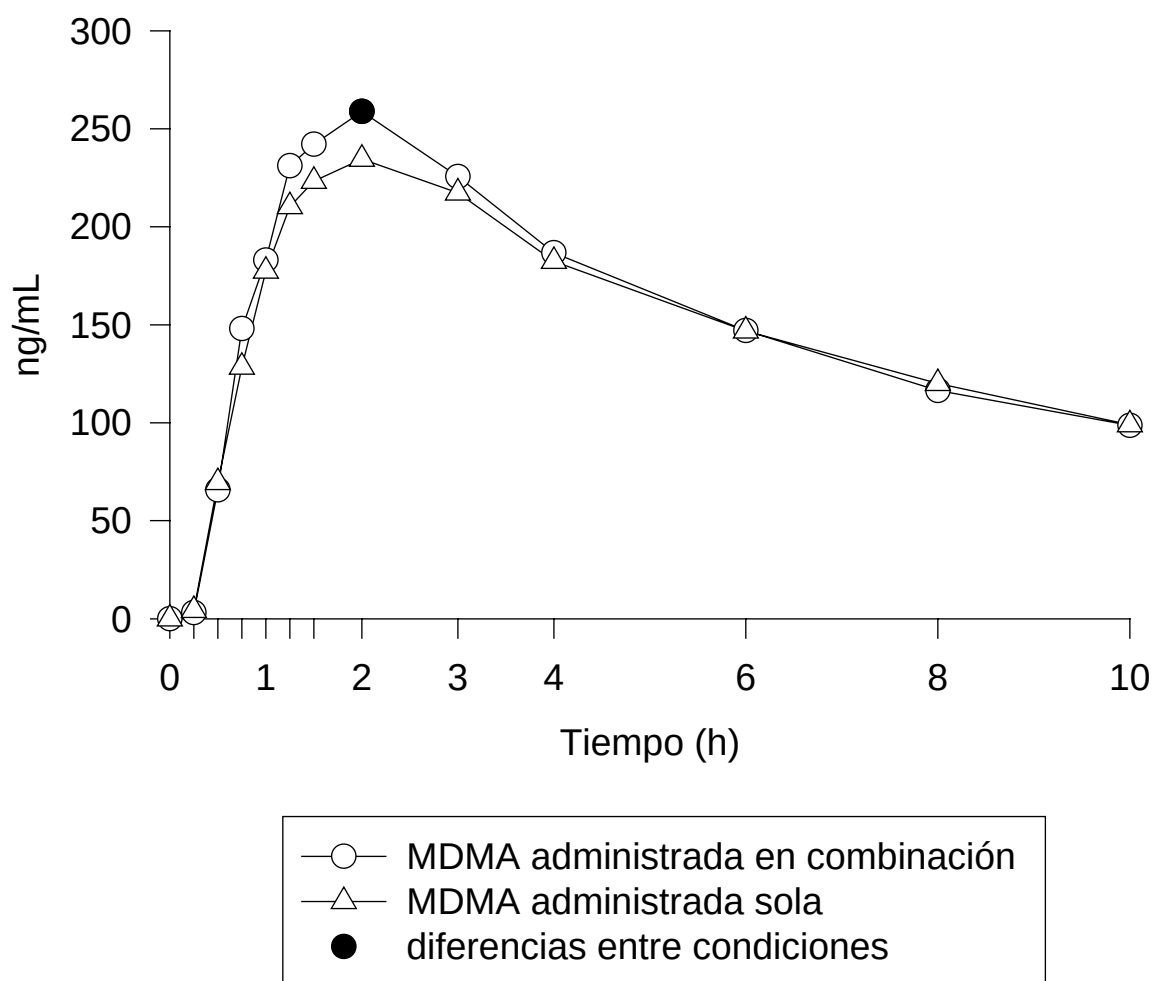
HMMA

Tabla: Parámetros farmacocinéticos de la HMMA para las dos condiciones que incluían MDMA

	Condición	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng/ml·h)
HMMA	MDMA	239,95	2	2563,07
	MDMA +Alcohol	266,72	2	2620,76
	p	0,109	0,086	0,746

p : Valor de p para t de Student, salvo test de Wilcoxon para la t_{max}

5.2.6.3. MDA

La $t_{\max}$ para la MDA fue de 6 h en la administración de MDMA sólo y de 8 h tras la combinación. La $C_{\max}$ obtenida por la MDMA (13,29 ng/ml) fue un 10,3 % mayor que tras la administración de la combinación (11,92 ng/ml). En cambio, el AUC_{0-24h} obtenido tras la combinación fue un 5,0 % mayor (204,28 ng/ml·h) que para la MDMA (193,95 ng/ml·h).

El análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de la MDA mediante prueba *t de Student* y test de *Wilcoxon* no mostró diferencias significativas entre las dos condiciones que incluían MDMA (ver tabla).

El análisis comparativo a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) entre las dos condiciones sólo mostró diferencias estadísticamente significativas a las 2 horas (ver figura).

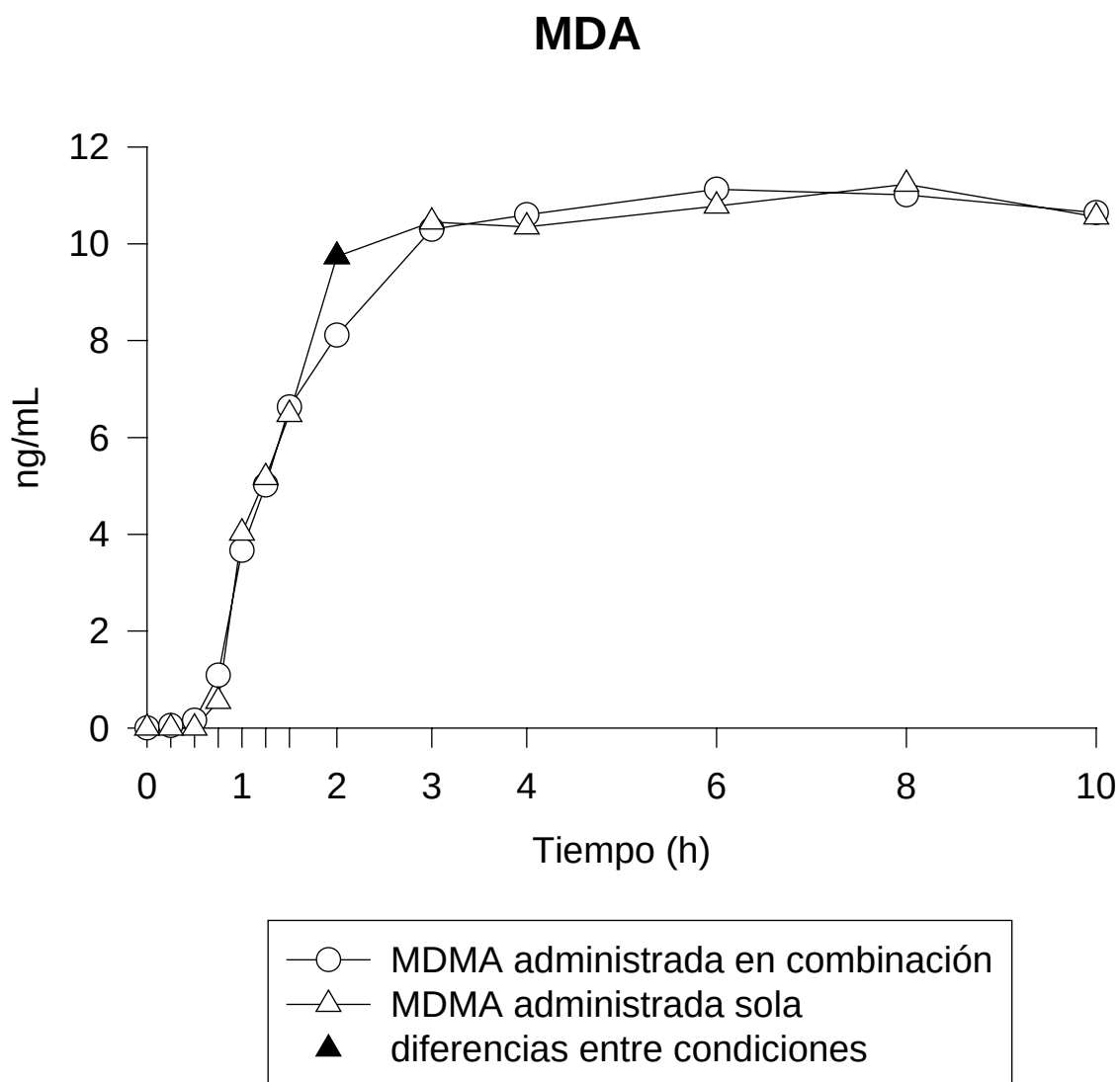


Tabla: Parámetros farmacocinéticos de la MDA para las dos condiciones que incluían MDMA

	Condición	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng/ml·h)
MDA	MDMA	13,29	6	193,95
	MDMA +Alcohol	11,92	8	204,28
	p	0,386	0,888	0,506

p : Valor de p para t de Student, salvo test de Wilcoxon para la t_{max}

5.2.6.4. HMA

La $t_{\max}$ para la HMA fue de 8 h en la administración de MDMA sólo y de 10 h tras la combinación. La $C_{\max}$ obtenida por la MDMA (7,21 ng/ml) fue un 19,8% mayor que tras la administración de la combinación (5,78 ng/ml). De igual manera, el AUC_{0-24h} obtenido tras la MDMA fue un 14,5 % mayor (131,09 ng/ml·h) que para la combinación (112,04 ng/ml·h).

El análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de la HMA mediante prueba *t de Student* mostró diferencias significativas ($p = 0,026$) entre las dos condiciones que incluían MDMA para la $C_{\max}$ (ver tabla).

El análisis comparativo a lo largo del curso temporal (de 0 a 10 horas) entre las dos condiciones mostró diferencias estadísticamente significativas a las 4, 6, 8 y 10 horas (ver figura).

HMA

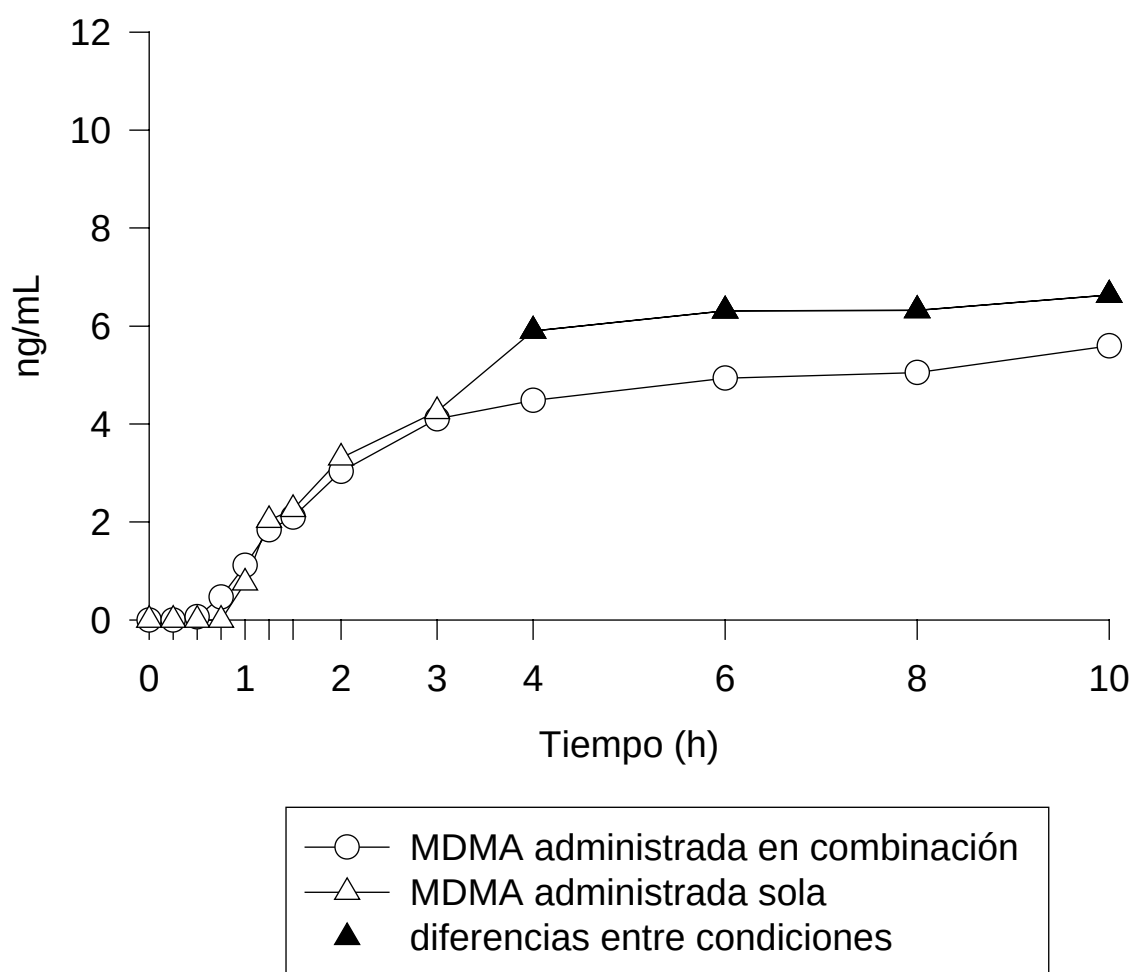


Tabla: Parámetros farmacocinéticos de la HMA para las dos condiciones que incluían MDMA

	Condición	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng/ml·h)
HMA	MDMA	7,21	8	131,09
	MDMA +Alcohol	5,78	10	112,04
	p	0,026	0,173	0,111

p : Valor de p para t de Student, salvo test de Wilcoxon para la t_{max}

5.2.6.5. Alcohol

Respecto a las concentraciones de alcohol, ambas condiciones de tratamiento que lo incluían mostraron una $t_{\max}$ diferente, siendo ésta más prolongada para la combinación (2 h) que con la condición alcohol (1,5 h). La $C_{\max}$ obtenida por esta última (124,62 mg/dl) fue un 15% mayor que tras la combinación (105,81 mg/dl). De igual manera, el AUC_{0-6h} obtenido por la condición alcohol resultó un 9,1% mayor (409,08 mg/dl·h) que tras la combinación (371,74 mg/dl·h). Para ambas condiciones la semivida de eliminación fue similar, de 2 horas.

El análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos del alcohol mediante prueba *t de Student* mostró diferencias significativas entre las dos condiciones para la $C_{\max}$ y el AUC_{0-6h} . El test de *Wilcoxon* mostró también diferencias significativas en la $t_{\max}$ (ver tabla).

El análisis comparativo a lo largo del curso temporal (de 0 a 6 horas) entre las dos condiciones que incluían alcohol mostró diferencias estadísticamente significativas en los tiempos 0,75 h, 1 h, 1,25 y 1,5 h (ver figura).

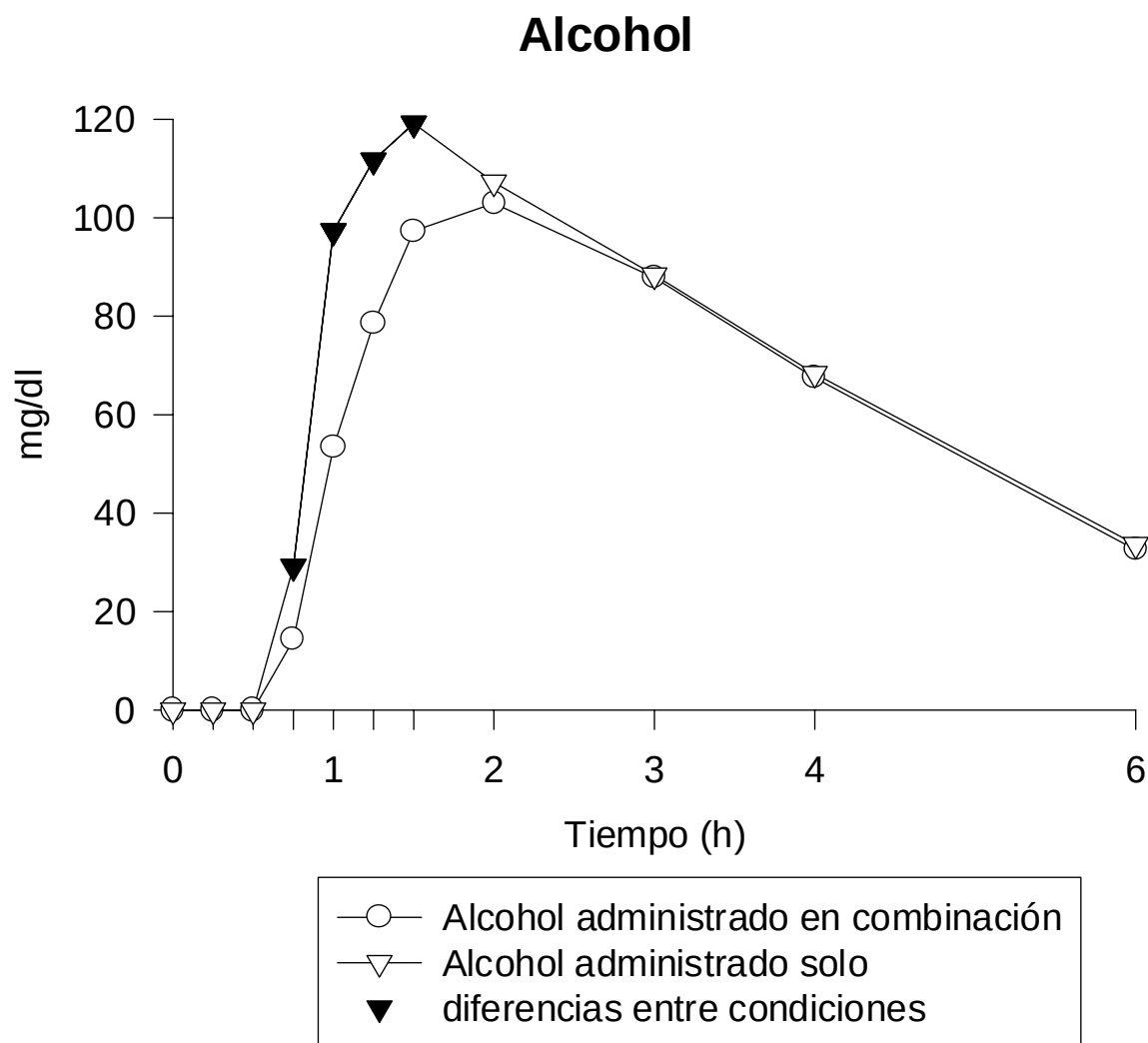


Tabla: Parámetros farmacocinéticos del alcohol para las condiciones que lo incluían

	Condición	C_{max} (mg/dl)	t_{max} (h)	AUC_{0-6h} (mg/dl·h)	$AUC_{0-total}$ (mg/dl·h)	K_e (h ⁻¹)	$t_{1/2e}$ (h)
Alcohol	Alcohol	124,623	1,5	409,084	519,267	0,324	2,19
	MDMA +Alcohol	105,814	2	371,743	477,149	0,349	2,10
	p	0,004	0,014	<0,001	0,010	0,192	0,436

p : Valor de p para t de Student, salvo test de Wilcoxon para la t_{max}

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En la introducción de esta memoria se han descrito los datos epidemiológicos del consumo simultáneo de la MDMA y el alcohol, realizando un especial hincapié en su patrón de consumo. Ya se ha comentado la ausencia de datos experimentales sobre la farmacología de la combinación entre la MDMA y el alcohol. Por este motivo los resultados derivados de la presente memoria constituyen una información novedosa y de considerable valor. Además, no sólo constituyen los primeros datos en humanos sobre una combinación de drogas no investigada hasta la fecha, sino que también añaden más información al conocimiento de una sustancia como la MDMA, que tan sólo recientemente ha sido estudiada en humanos bajo condiciones experimentales y controladas. Estos datos podrán servir como hipótesis inicial a futuros estudios que clarifiquen nuevas cuestiones muy importantes que han surgido, como sería el caso de las repercusiones sobre la conducción de vehículos.

La discusión de esta memoria se ha dividido en diferentes apartados de acuerdo a las variables evaluadas, que incluyen aspectos de la farmacodinamia y la farmacocinética. En el caso concreto de los efectos subjetivos, valorados mediante el cuestionario ARCI y las escalas analógicas visuales, se han agrupado los mismos según el perfil predominante de efectos con el fin de aportar coherencia a la discusión. Al final del texto de la discusión se hace un resumen global de todos los resultados intentando relacionar todas las variables en estudio.

6.1. VARIABLES FISIOLÓGICAS

6.1.1. Presión Arterial y Frecuencia Cardíaca

Las variables incluidas en este apartado (PAS, PAD, FC y Doble producto) presentaron un incremento significativo para las dos condiciones que incluían a la MDMA, tanto en comparación con placebo como con alcohol. Estas diferencias resultaron más evidentes entre la hora y la hora y media después del inicio del estudio, coincidiendo con las concentraciones plasmáticas máximas de la MDMA.

La magnitud del efecto máximo, medido según las diferencias respecto al valor basal, fue en todas las variables superior tras la combinación de MDMA y alcohol con respecto a la primera sola, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

El análisis del curso temporal (interacción *condiciónx tiempo*) permitió detectar algunas diferencias significativas entre la MDMA y la combinación tanto en la magnitud del efecto, como en la prolongación temporal del mismo. Se observó que la combinación produjo una prolongación del efecto hipertensor de entre 2-4 horas respecto a la MDMA pero sin diferencias significativas en la magnitud de ese efecto. En la FC y el Doble Producto, sí se observaron claras diferencias en la magnitud del efecto entre ambas condiciones incluyendo MDMA. En este caso, se observó un mayor efecto de la combinación, con diferencias significativas entre la hora y quince minutos y las 4 horas para el Doble Producto y las 6 horas para la FC.

En este sentido, las diferencias iniciales observadas a los 30 minutos entre la combinación y la MDMA (PAS y PAD, ver en Resultados, 5.2.2.1.Presión arterial), probablemente sean espúreas y debidas a las expectativas del voluntario, ya que en este tiempo es cuando se acaba de iniciar la ingesta de la bebida. No resulta por tanto coherente que estas diferencias sean debidas al efecto farmacológico de la bebida alcohólica como lo corrobora que en las determinaciones siguientes no se detectasen diferencias entre estas dos condiciones. Aunque en el caso de la PAD, no se produjo este mismo efecto paradójico, si tuvo lugar otro hecho que requiere idéntica justificación. Para esta variable, la combinación tendió a iniciar su efecto hipertensor 15 minutos antes que la MDMA, pero coincidiendo con el inicio de la bebida, por lo que ese inicio más rápido también pudiera ser debido de nuevo a las expectativas del voluntario. También estas expectativas u otros factores secundarios pudieran justificar el hallazgo, en el análisis del curso temporal, de un ligero efecto hipertensor asociado al consumo de alcohol. Este efecto puntual sobre la PAD se produjo a los 45 minutos, justo al terminar la ingesta de la bebida alcohólica.

El presente estudio pone de manifiesto que la administración previa de MDMA anula el posible efecto hipotensor que el alcohol hubiera podido producir (Kawano y cols, 1996). Aún más, la combinación se asoció a un mayor efecto hipertensor, probablemente debido a unos niveles plasmáticos superiores de la MDMA. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores tras la administración en voluntarios sanos de alcohol y otros estimulantes del SNC como cocaína esnifada (Farré y cols, 1997), o metanfetamina intravenosa (Mendelson y cols, 1995). Sin embargo, no coinciden con los obtenidos en un estudio de administración combinada

de alcohol y dextroanfetamina oral, en el que se observó una tendencia al descenso de las cifras de presión arterial (Pérez-Reyes y cols, 1992).

A efectos de transcendencia clínica, la administración de la combinación se asoció a criterios de hipertensión arterial (HTA: PAS>140 mmHg y PAD>90 mmHg) en 5 sujetos, mientras que la condición MDMA lo fue en 4 voluntarios, para un total de 9 participantes. La práctica totalidad de los sujetos (8/9) presentaron cifras máximas de PAS por encima de los 140 mmHg, tanto en una como otra condición, mientras que las cifras de PAD por encima de 90 mmHg se presentaron en el mismo número de sujetos que cumplían los criterios de HTA. Los valores más altos de presión arterial fueron de 179/95 y 172/100 mmHg, en el primer caso tras la combinación y en el segundo tras la ingesta de MDMA.

Entre las posibles explicaciones al efecto más contundente sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca de la combinación respecto a la MDMA podrían sugerirse la presencia de una mayor concentración plasmática máxima (C_{max}) de MDMA tras la combinación, un 11% superior a la obtenida por la condición MDMA (260 vs 231 ng/ml), o el efecto taquicardizante del alcohol que se sumaría al propio y más importante de la MDMA.

Cuando se comparan los resultados del presente estudio con el publicado por los miembros de esta Unidad de Farmacología (Mas y cols, 1999), podría intuirse una proporcionalidad de los efectos en la presión arterial (E_{max}) de acuerdo a las dosis investigadas: 75, 100 y 125 mg de MDMA (Tabla 14). Sin embargo, esta proporcionalidad no parece observarse para el análisis de la FC, así como para la inclusión de una cuarta condición de tratamiento, la combinación de MDMA y alcohol.

Tabla 14: Comparación de los valores obtenidos, como diferencias a la basal (AUC y E_{max}), para la presión arterial y la frecuencia cardíaca en el estudio previo (Mas y cols, 1999) y en el actual con MDMA en la Unidad de Farmacología del IMIM.

	AUC_{0-6h} (mmHg·h o l.p.m.·h)				$E_{max_{0-6h}}$ (mmHg o l.p.m.)			
	Estudio Previo ¹		Estudio Actual		Estudio Previo ¹		Estudio Actual	
MDMA	75 mg	125 mg	100 mg	100 mg+	75 mg	125 mg	100 mg	100 mg+
PAS	51,1	93,1	81,3	99,8	28,5	40,0	39,3	43,8
PAD	19,0	38,9	39,9	35,5	13,8	20,5	18,5	26,8
FC	56,7	82,7	93,5	149,1	22,9	29,4	37,7	45,4

PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; FC: Frecuencia Cardíaca; 100 mg+: 100 mg de MDMA más 0,8 g/Kg de alcohol; ¹: Mas y cols, 1999.

Como puede observarse en la tabla anterior (Tabla 14), los efectos máximos sobre la FC producidos por la dosis de 100 mg de MDMA, administrados o no en combinación con alcohol, son superiores a los producidos por la dosis de 125 mg en el anterior experimento. Las concentraciones máximas (C_{max}) de MDMA obtenidas en ambos estudios no justifican estas diferencias (ver tabla 15), al menos para la administración de MDMA sola. Sí en cambio podría sugerirse que la C_{max} obtenida tras la combinación explica suficientemente los valores mayores obtenidos tanto sobre la presión arterial como la frecuencia cardíaca.

Tabla 15: C_{max} obtenidas en el estudio de Mas y cols (1999) y en el actual estudio de interacción entre la MDMA y el alcohol.

Condición	Número de sujetos	C_{max} (ng/ml)
¹ MDMA 75 mg (1,00 mg/kg)	8	131
MDMA 100 mg (1,50 mg/kg)	9	231
MDMA 100 mg (1,50 mg/kg) + Alcohol 0,8 g/kg	9	260
¹ MDMA 125 mg (1,68 mg/kg)	8	236

¹: Estudio de Mas y cols (1999).

En cualquier caso, el presente trabajo confirma el hallazgo sobre la FC observado en el estudio precedente de Mas y cols (1999), y que hacía referencia a la ausencia del característico reflejo vagal bradicardizante tras la administración de MDMA, que sí se ha observado en cambio para la administración de anfetamina (Martin y cols 1971; Mas y cols 1999).

Los resultados anteriores concuerdan con los obtenidos por otros autores, administrando dosis diferentes de MDMA por vía oral. Así, en un estudio piloto no controlado con 21 sujetos en que se administraron dosis de entre 1,8 a 4,2 mg/Kg de peso (Downing, 1986), se observó un incremento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Este efecto máximo tuvo lugar dentro de la primera hora postadministración, dando lugar en 4 sujetos a la presencia de una cifra de PAD por encima de los 100 mmHg (un criterio de HTA). El efecto más extremo sobre la presión arterial se produjo en un sujeto que alcanzó una cifra de 200/120 tras una dosis de 2,2 mg/Kg, y sobre la FC, que aumento de 72 a 148 l.p.m. a los 30 minutos postingestión, en una voluntaria que había tomado la dosis mayor de 4,2 mg/Kg.

En un estudio posterior (Grob y cols, 1996) se administraron a 6 voluntarios sanos varias dosis de MDMA (0,25; 0,50; 0,75 y 1,0 mg/kg de peso). Mientras que ni la presión arterial ni la frecuencia cardíaca aumentaron de manera significativa respecto a placebo tras las tres dosis más bajas, con la dosis máxima (1,0 mg/kg) se obtuvieron cambios en la presión arterial que llegaron hasta los 20 mmHg en la PAS y de 9 mmHg para la PAD, mientras que para la FC el aumento fue de hasta 9 l.p.m.. Hay que advertir que estos valores no eran efectos máximos, sino los promedios de las diferencias entre los valores promedios obtenidos postadministración del fármaco (hasta 12 puntos) y los obtenidos en diferentes tiempos basales (4 determinaciones).

En el trabajo de Vollenweider y cols (1998), la MDMA a una dosis de 1,7 mg/Kg produjo un aumento en las PAS y PAD. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido a deficiencias en el diseño del estudio (pocos tiempos de determinación de las variables e inadecuados: 75, 150 y 300 minutos). En conjunto, el incremento en las presiones, resultado de restar el promedio mayor de los valores absolutos para la administración de MDMA y bien el valor basal o bien el valor obtenido por placebo en el mismo tiempo, estuvo entre 30 a 26 mmHg para la PAS y de 9 a 13 mmHg en la PAD, respectivamente. En el análisis por sujetos, la MDMA produjo aumentos de entre 20 y 30 mmHg para la PAS y de entre 5 y 10 mmHg para la PAD, no recogiendo dicho estudio los resultados de la frecuencia cardíaca. La mayoría de los participantes en este estudio (12/13) alcanzaron cifras de presión arterial que cumplían criterios de hipertensión arterial: 160/100 mmHg, incluso alcanzando en un sujeto una cifra de hasta 240/145 mmHg.

El mismo grupo de investigadores, encabezado por Vollenweider y Liechti, ha publicado en los últimos años los resultados de varios estudios de interacción entre la MDMA (dosis oral de 1,5 mg/kg) y otros fármacos en cuyo mecanismo de acción se halla implicado alguno de los receptores o neurotransmisores relacionados con los efectos de la MDMA: haloperidol (antagonista dopaminérgico D₂), ketanserina (antagonista 5-HT_{2A/2C}) y citalopram (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina-ISRS). Estos tres estudios incluyeron la presión arterial y la frecuencia cardíaca como variables de valoración, por lo que constituyen una valiosa fuente de información.

En el primer estudio (Liechti y Vollenweider, 2000b), se administraron 1,2 mg de haloperidol o placebo por vía iv y MDMA o placebo oral (diseño factorial, cuatro condiciones en total). La MDMA a la dosis referida de 1,5 mg/kg produjo un incremento de la PAS, la PAD y la FC con diferencias significativas respecto a la basal (23 y 11 mmHg, y 10 l.p.m., respectivamente), y comparado con placebo en el mismo tiempo de evaluación (18 y 11 mmHg, y 10 l.p.m., respectivamente). Por otro lado, la adición del antagonista dopaminérgico al tratamiento no supuso cambios significativos en los efectos referidos para la MDMA. Este hecho ha sido utilizado por los autores para sugerir que la dopamina no tendría un papel substancial en los efectos cardiovasculares de la MDMA.

Liechti y cols (2000a) también han evaluado los efectos cardiovasculares del pretratamiento con 50 mg por vía oral de la ketanserina, antagonista 5-HT_{2A/2C}, y la misma dosis de MDMA. Por desgracia, este estudio no hizo explícitos los valores obtenidos por estas variables, por lo que para obtener esta información se ha procedido a su deducción a partir de la representación gráfica del curso temporal de los valores absolutos. Con estas limitaciones, podemos especular que los incrementos máximos producidos por la condición MDMA serían del orden de los 35-25 mmHg para la PAS, 17-15 mmHg en el caso de la PAD, y de 8-12 l.p.m. en la FC, respecto al tiempo basal y a placebo en el mismo tiempo, respectivamente. El nivel de significación de estas diferencias muy difícilmente puede ser extraído con suficiente confianza del texto original, y aunque en un párrafo del mismo se afirma que “...MDMA significantly increased blood pressure, heart rate and peripheral body

temperature.”, un análisis del resto del trabajo, incluidas tablas y figuras, no permite llegar a tal conclusión. Respecto a la interacción de ambos fármacos, la administración previa de ketanserina pareció ocasionar una disminución significativa (diferencia calculada por nosotros en 10 mmHg) del incremento en la PAD producida por la MDMA, sin modificar sustancialmente el aumento de la PAS ni la taquicardia. Esta ligera reducción de la PAD producida por la MDMA tras el pretratamiento con ketanserina llevó a los autores a sugerir la contribución del receptor 5-HT₂ en los efectos de la MDMA, incluidos los efectos cardiovasculares.

Por último, Liechti y Wollenveider (2000a) han investigado los efectos del pretratamiento con 40 mg de citalopram iv y MDMA a la misma dosis que en los estudios previos (1,5 mg/kg). Esta dosis de MDMA produjo un incremento de la PAS, la PAD y la FC con diferencias significativas respecto a la basal (23 y 19 mmHg, y 10 l.p.m., respectivamente), y comparado con placebo en el mismo tiempo de evaluación (23 y 17 mmHg, y 13 l.p.m., respectivamente). La adición del ISRS al tratamiento supuso cambios en los efectos referidos para la MDMA, con reducciones significativas en la PAS (9 mmHg), la PAD (5 mmHg) y la FC (11 l.p.m.). Estos datos, junto con los ofrecidos por el estudio de interacción con ketanserina redundan aún más en posible papel de la serotonina en los efectos cardiovasculares de la MDMA, más concretamente apuntan la importancia del lugar de recaptación de serotonina a nivel presináptico.

Los efectos cardiovasculares producidos por la MDMA han sido recientemente evaluados por Lester y cols (2000), los cuales además de incluir la clásica valoración de las constantes vitales (PAS, PAD y FC), han incluido el cálculo del Doble Producto, y realizado ecocardiografía transtorácica bidimensional y Eco-Doppler. Estas dos últimas valoraciones aportan información relevante sobre los efectos cardiovasculares de la MDMA, en concreto sobre el consumo miocárdico de oxígeno y el posible efecto inotrópico de esta sustancia. En ese estudio se compararon los efectos producidos por dos dosis diferentes de MDMA (0,5 y 1,5 mg/kg) y placebo (resultados no mostrados por los autores para esta condición), con la administración de la dobutamina, un agonista β_1 , a tres dosis (5, 20 y 40 μ g/kg por minuto). Mientras que la dosis inferior de MDMA no alcanzaba diferencias significativas a la basal, la dosis mayor y similar a la empleada en los estudios previos si obtenía esas

diferencias significativas para las tres variables: 25 y 7 mmHg para la PAS y la PAD, y 28 l.p.m. para la FC. Estos resultados, comparados con los obtenidos por el cardioestimulante dobutamina, apuntan a unos efectos similares de la MDMA 1,5 mg/kg y la dobutamina a una dosis intermedia entre la más alta y la dosis media (aprox. 30 µg/kg/min) en lo que se refiere a la PAS y la FC. Sin embargo, los efectos de ambos fármacos respecto a la PAD resultan opuestos. Mientras que la MDMA se asoció a unas diferencias positivas respecto al tiempo basal, las tres dosis de dobutamina produjeron un descenso de esas cifras basales de PAD. Este efecto de la dobutamina sería similar al provocado por la adrenalina.

La medida derivada de la PAS y la FC (el Doble Producto), obtuvo unos resultados en el estudio de Lester y cols (2000) que, aunque no pueden ser comparados con estudios previos - ya que éstos no incluían tal variable -, si pueden serlo con los resultados de esta memoria (ver tablas 16 y 17).

Tabla 16: Valores aproximados del Doble Producto, calculados a partir de los efectos máximos obtenidos en el tiempo basal y por el resto de condiciones (Lester y cols, 2000).

Doble Producto (mmHg•l.p.m.)	Valor basal	MDMA		Dobutamina		
		0,5 mg/kg	1,5 mg/kg	5 µg/kg/min	20 µg/kg/min	40 µg/kg/min
Valor absoluto	7.490 (± 1.265)	8.494 (± 1.298)	13.451 (± 2.500)	7.419 (± 932)	10.573 (± 1.210)	15.213 (± 2.922)
Diferencia con la basal	-	1.004	5.961	-71	3.083	7.723

Tabla 17: Valores absolutos máximos y Valores máximos según la diferencia a la basal entre las 0 y las 6 horas postadministración obtenidos en el estudio de esta memoria.

Doble Producto (mmHg•l.p.m.)	Valor basal	MDMA (100 mg = 1,5 mg/kg)	MDMA (100 mg) + Alcohol (0,8 g/kg)	Alcohol (0,8 g/kg)
Valor absoluto	7.133 (DE 838)	15.198 (DE 3.511)	16.665 (DE 4.163)	8.950 (DE 1.797)
Diferencia con la basal	-	8.171	9.580	1.470

DE: Desviación estándar

El Doble Producto ha sido considerado de forma tradicional como un buen indicio del consumo miocárdico de oxígeno, tanto en sujetos sanos como en pacientes con antecedentes de isquemia miocárdica. Resulta por tanto una buena herramienta para evaluar la respuesta de la circulación coronaria a las demandas metabólicas. Los resultados obtenidos, tanto por Lester y cols como por el presente estudio, apuntan a que una dosis de 1,5 mg/kg o 100 mg de MDMA es capaz de producir un aumento

significativo del consumo de oxígeno miocárdico, similar incluso al obtenido por otros cardioestimulantes como dobutamina iv a una dosis de 40 µg/kg/min. Este efecto, además se puede ver potenciado por la presencia concomitante de alcohol, sin poderse determinar por el momento si este efecto se debe a la presencia de una mayor concentración plasmática máxima de MDMA producto de la combinación (un 11% mayor), o bien debido a la suma de los efectos de la MDMA y el alcohol (ver en la tabla anterior número 17 que la diferencia respecto a la basal de la combinación es de 9.580 mmHg.l.p.m., prácticamente el resultado de la suma de las diferencias obtenidas por las condiciones MDMA y alcohol por separado: $8.171 + 1.470 = 9.641$ mmHg.l.p.m.). La realización de un estudio farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) pudiera ser una buena forma de responder al anterior interrogante, aunque un análisis superficial de los datos apunta a una ausencia de relación entre la Cmax de la MDMA y el efecto máximo en el Doble Producto. Este último tendería a producirse en el tiempo, antes del momento en que la concentración de MDMA es máxima.

Por último, en cuanto a la evaluación ecocardiográfica llevada a cabo en el estudio de Lester y cols (2000), se observaron diferencias entre la dosis mayor de MDMA y las dosis más altas de dobutamina de indudable repercusión clínica. Así, mientras la dobutamina incrementaba de manera significativa el gasto cardíaco y la fracción de eyección, la MDMA aumentaba de forma significativa el gasto cardíaco sin incrementar la fracción de eyección. Aún más, la evaluación del efecto inotrópico producido por ambos fármacos mediante la medida del estrés de la pared miocárdica meridional y dividida ésta por la fracción de eyección, mostró que a diferencia de la dobutamina, a la dosis de 40 µg/kg/min, la MDMA a una dosis de 1,5 mg/kg carecía de efectos inotrópicos positivos.

La repercusión fundamental de los hallazgos previos radica en el riesgo cardiovascular que potencialmente puede suponer el consumo de determinadas dosis de MDMA, ya que se incrementa la demanda miocárdica de oxígeno sin alterar la contractilidad. Habida cuenta de la consideración clásica del alcohol como una sustancia inotrópica negativa y de los hallazgos obtenidos por el estudio de combinación que ocupa esta memoria, parece lógico pensar en que ese riesgo cardiovascular se ve potenciado tras el uso combinado de MDMA y alcohol.

En un estudio publicado recientemente como comunicación breve, Tancer y Johanson (2001) administraron dosis únicas por vía oral de 1, 1,5 y 2 mg de MDMA por kg de peso a un grupo de voluntarios sanos. También se administraron placebo y tres dosis de meta-clorofenilpiperacina o mCPP (0,25-0,5-0,75 mg/kg de peso). Todas las dosis de MDMA aumentaron las presiones arteriales sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca. La dosis más elevada produjo incrementos respecto a placebo de 20-38 mmHg en la PAS, 15-19 mmHg en la PAD y 18-25 l.p.m. en la FC. La mCPP, que libera serotonina y posee acción agonista postsináptica, no provocó ningún cambio en las variables mencionadas.

Los efectos cardiovasculares de la MDMA son similares a los producidos por la MDA (Turek y cols, 1974), la MDE (Gouzoulis y cols, 1993), el metilfenidato en humanos (Martin y cols, 1971). En cuanto al mecanismo de estos cambios, ya se ha comentado el papel atribuido a la liberación de serotonina, a las que se sumaría las acciones simpaticomiméticas por liberación o activación adrenérgica.

6.1.2. Temperatura Oral

En las estimaciones de la temperatura corporal derivadas del AUC y Emax tan sólo se objetivaron diferencias significativas entre las condiciones que incluían MDMA respecto de la condición alcohol, debido fundamentalmente a un incremento de la temperatura asociado a la MDMA y a un descenso de la misma provocado por el alcohol. El análisis del curso temporal (interacción *condiciónx tiempo*) añadió datos relevantes. De este análisis merece especial atención la presencia durante las primeras seis horas del estudio de un curso bifásico de la temperatura oral asociado a las condiciones MDMA y combinación. Este curso bifásico consistió en un descenso de la temperatura en la primera hora postadministración (fase de *hipotermia*, en cursiva por tratarse de un término relativo, de una tendencia), con un aumento de la misma a partir de ese momento (fase de *hipertermia*).

En el estudio actual, la administración de MDMA remedó el comportamiento de las dosis empleadas en estudios previos (Mas y cols, 1999), alcanzando diferencias significativas respecto a placebo a los 45 y 60 minutos postadministración (fase de *hipotermia*). Sin embargo, la combinación con alcohol atenuó la tendencia inicial a la

hipotermia de manera que no se produjeron diferencias significativas con placebo durante esta primera fase. La segunda fase, de incremento de la temperatura, mostró diferencias significativas que se prolongaron desde la hora y media hasta las 8 horas postadministración en el caso de la combinación, y entre la tercera y cuarta hora para la MDMA sola. En este segundo tiempo, la combinación mostró diferencias de temperatura mayores a las presentadas tras la administración de MDMA sola, aunque no lo suficientemente grandes como para alcanzar significación estadística.

Todos estos resultados podrían resultar a simple vista contradictorios, teniendo en cuenta la tendencia inversa de la MDMA y el alcohol. En un principio, podría esperarse que la fase de *hipotermia* producida por la MDMA fuese potenciada por la presencia de alcohol, cuyo perfil en todo momento tiende a la hipotermia. Sin embargo y como ya se ha comentado, el efecto de la combinación fue en contra de lo esperado. De igual manera, en la segunda fase o fase de *hipertermia* producida por la MDMA, cabría esperar que la presencia de alcohol en la combinación produjese incrementos menores de temperatura respecto a la condición MDMA, ocurriendo sin embargo el efecto contrario.

En humanos tan sólo el estudio de Mas y cols (1999) permite objetivar este efecto bifásico sobre la temperatura ya que el resto de estudios no recogen los efectos sobre la temperatura durante los primeros 30 minutos. En este estudio, la administración de dos dosis de MDMA (75 y 125 mg) produjo un periodo inicial de descenso de la temperatura hasta la primera hora, seguido de un periodo de incremento de la misma con un valor máximo entre las 2 y las 4 horas. Sin embargo, como en el estudio actual, este estudio previo no objetivó diferencias significativas con placebo para las estimaciones AUC y Emax. En la tabla siguiente se resumen los resultados obtenidos por ambos estudios para las estimaciones referidas. De la misma cabe mencionarse que si bien las tres dosis de MDMA evaluadas (75, 100 y 125 mg) presentaron bastante similitud del efecto, es la combinación la que llama poderosamente la atención debido a la presencia de un efecto mayor.

Tabla 18: Efecto de varias dosis de MDMA sobre la Temperatura Oral (AUC y Emax).

	Dosis de MDMA	AUC _{0-6h} (°C·h)	Emax _{0-6h} (°C)
Estudio previo (Mas y cols, 1999)	75 mg	0,8	0,2
	125 mg	1,1	0,3
Estudio Actual	100 mg	1,1	0,2
	100 mg (+alcohol)	1,8	0,5

En cuanto a los efectos hipertérmicos, los resultados de esta memoria coinciden con los de Mas y cols (1999) y otros trabajos previos, respecto a la ausencia de significación estadística del incremento de temperatura producido por la MDMA (Grob y cols, 1996; Vollenweider y cols, 1998; Liechti y cols, 2000a). Más recientemente, la inclusión del análisis estadístico según el curso temporal o interacción *condiciónx tiempo* (Liechti y Vollenweider, 2000a) o el agrupamiento de estudios con el aumento del tamaño de la muestra (De la Torre y cols, 2000) han conseguido demostrar aumentos significativos de temperatura tras dosis de MDMA similares a las evaluadas en el estudio presente.

En última instancia, cabría un intento de aportar las explicaciones o hipótesis más plausibles a los hallazgos sobre la temperatura obtenidos por el estudio actual. En concreto, en lo que se refiere al efecto hipertérmico asociado a la MDMA, el efecto hipotérmico vinculado al alcohol, la presencia del efecto bifásico descrito para la MDMA sola o en combinación, y el efecto paradójico o contradictorio de la combinación.

El efecto hipertérmico de la MDMA ha sido extensamente analizado, habiéndose relacionado con la serotonina fundamentalmente. Sin embargo, los efectos de la serotonina sobre el control de la temperatura son controvertidos. Ésta causa hipotermia en animales y humanos, lo que sugiere una inhibición de ese control (Cryan y cols, 1999). Otros autores, en cambio sugieren que es la liberación aguda de 5-HT la que provoca la hipertermia observada en modelos animales (Colado y cols, 1999). Esto parece confirmarse en el llamado síndrome serotoninérgico en que existe una liberación masiva de serotonina y se caracteriza por una extrema hipertermia. A la luz de los últimos trabajos publicados por el grupo suizo liderado por los Drs Vollenweider y Liechti, parece ganar credibilidad el papel del receptor

serotonérgico 5-HT_{2A/2C} en la hipertermia producida por la MDMA. En concreto, y para estudios en humanos, resultó trascendental el hallazgo de una reducción significativa del incremento de temperatura inducida por la MDMA mediante un antagonista 5-HT_{2A/2C}, como es la ketanserina (Liechti y cols, 2000a). En cambio, no se observaron cambios en los incrementos de temperatura inducidos por la MDMA, cuando se administraron un antagonista dopaminérgico D₂ como el haloperidol (Liechti y Vollenweider, 2000b), o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, como el citalopram (Liechti y Wollenweider, 2000a). Estos estudios sugieren la posible implicación del receptor serotonérgico 5-HT_{2A/2C} en el mecanismo de la hipertermia asociada a la MDMA.

Aún así, y a pesar de las evidencias a favor del mecanismo anterior, no conviene olvidar el posible papel del aumento de la actividad locomotora asociado con la MDMA, y la implicación en este efecto del receptor serotonérgico 5-HT_{1B}, estudiado en ratas y homólogo del presente en humanos, que se denomina 5-HT_{1D} (McCreary y cols, 1999; Searce-Levie y cols, 1999). Sin embargo, la escasa afinidad de la MDMA por el receptor 5-HT₁ en comparación al 5-HT₂ (Battaglia y cols, 1988), relativiza este papel.

Tampoco puede descartarse el papel de la noradrenalina y de los receptores adrenérgicos. De hecho, la noradrenalina (NA) es el principal mediador del control central termoregulatorio y además presenta acciones termoregulatoras a nivel periférico, a través del sistema vascular y el metabolismo de la grasa parda. Su inyección intraventricular disminuye la temperatura corporal y la tasa metabólica en animales y humanos (Tangri y cols, 1993). La acción antagonista sobre el receptor α -adrenérgico produce el efecto contrario. Parece ser que el receptor α_2 está implicado en este control de la temperatura, de manera que si tenemos en cuenta la alta afinidad de la MDMA sobre este receptor (Battaglia y cols, 1988) y que se ha sugerido que parte de sus efectos cardiovasculares podrían deberse a un bloqueo del mismo, también podría pensarse en su implicación en los efectos sobre la temperatura.

Además de los efectos propios de los fármacos, la temperatura puede afectarse por otros factores como la temperatura ambiente. Se ha demostrado que la acción hipertérmica y la neurotoxicidad de la MDMA se reducen en animales sometidos a temperaturas más bajas de las habituales. La temperatura ambiente también parece

jugar un papel importante en la toxicidad de la MDMA. Uno de los cuadros más graves en caso de intoxicación por la MDMA es el llamado “golpe de calor” que cursa con una hipertermia muy importante y que puede tener un desenlace fatal (Watson y cols, 1993; Matthai y cols, 1996). También se ha demostrado para la anfetamina y la MDMA la existencia del fenómeno de la toxicidad por agregación. Así los animales estabulados en grupo (agregados o hacinados) presentan una mayor mortalidad tras la administración de estas sustancias en comparación con los estabulados en solitario o grupos poco numerosos (se reduce la dosis letal 50) (Davis y cols, 1987; Green y cols, 1995). De hecho se ha implicado la forma de consumo de la MDMA con su toxicidad, ya que las intoxicaciones se dan en lugares donde existe aglomeración de gente, los sujetos realizan ejercicio (baile), los ambientes son calurosos, y se produce una pérdida de agua e iones por la sudoración e incluso deshidratación. Todos estos factores pueden producir una alteración en la regulación de la temperatura además de la acción directa de la MDMA (por efectos centrales, vasoconstricción cutánea, o estimulación locomotora) (De la Torre y cols, 2000).

En referencia a la respuesta bifásica en la temperatura tras la administración de la MDMA, este aspecto ha sido discutido en la literatura científica de manera muy limitada (Malpass y cols, 1999), por lo que su descripción y discusión en esta memoria haciendo alusión a humanos constituye en cierta manera un aspecto novedoso. En animales esta respuesta bifásica ha podido demostrarse por algunos autores (Gordon y cols, 1991; McNamara y cols, 1995; Malpass y cols, 1999) aunque no así por otros (Dafters, 1994; Colado y cols, 1995; Colado y cols, 1999; De Souza y cols, 1997), algunos de los cuales no llegaron a analizar los efectos sobre la temperatura durante los primeros 30 minutos. Por otra parte, el empleo en estos trabajos de diferentes tipos (*strains*) de ratas, diferentes sexos, temperatura ambiente, dosis y vías de administración quizá no favorezcan la uniformidad de resultados para el curso temporal de la temperatura. Por ejemplo, las ratas Fawn-Hooded (FH) y las ratas con preferencia por el alcohol (*alcohol-preferring* o P), a pesar de compartir un trastorno de la neurotransmisión serotoninérgica, presentan unos efectos inversos en la temperatura tras la administración aguda y subcrónica de MDMA. Mientras las primeras sufren hipertermia, en las segundas la MDMA produce hipotermia (Rezvani y cols, 1992). Una explicación sugerida ante estos efectos inversos se ha basado en la opuesta contribución de los diferentes subtipos de

receptores 5-HT, fundamentalmente de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂. En la regulación de la temperatura, los primeros estarían implicados en el efecto hipotérmico y los segundos en la hipertermia.

Centrándose en los resultados de esta memoria, una posible explicación estaría en la presencia de mecanismos diferentes durante la primera hora postadministración y después de este período de tiempo. Durante la primera media hora podría tener lugar un importante efecto simpático responsable de la vasoconstricción periférica que darían lugar a una disminución de la temperatura superficial, incluida la temperatura oral. A partir de la hora postadministración coinciden la concentración máxima de MDMA y la fase de *hipertermia* con el máximo aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca y los efectos musculares, lo que redundaría en el mencionado papel de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A/2C} y adrenérgicos (α_2 -adrenérgico).

En cuanto al alcohol, su efecto sobre la temperatura dependería básicamente de tres factores: la temperatura ambiente, la cantidad de alcohol ingerida o administrada y el ejercicio o actividad física. Los estudios experimentales en animales han demostrado que dosis altas de alcohol en condiciones extremas de temperatura provocan un efecto poiquilotérmico, o sea, un trastorno del mecanismo de adaptación tanto al frío como al calor. Así, por ejemplo en condiciones de temperatura ambiente baja, ejercicio físico intenso e ingesta abundante de alcohol cabría esperar un descenso marcado de la temperatura corporal debido a una inhibición de los temblores (*shivering*) que a su vez provoca una caída de la termogénesis, a lo que se añadiría un incremento de las pérdidas de calor debido a un aumento de la vasodilatación cutánea. Todo esto, sin embargo, asociado a una confortable sensación por parte del individuo a pesar de la temperatura ambiente y la caída de temperatura corporal. Ahora bien, los estudios experimentales han demostrado que en condiciones de temperatura ambiente altas, la ingesta de abundante alcohol provoca en los animales un efecto hipertérmico con un aumento de la mortalidad. Todos estos datos apuntan al mencionado efecto poiquilotérmico o de desregulación de la temperatura corporal provocado por el alcohol (Kalant y Le, 1983). A diferencia de la MDMA, el alcohol no ha demostrado tener un claro efecto sobre el receptor 5-HT₂ en la administración aguda a voluntarios sanos. Si en cambio se ha visto que facilita la recaptación de

serotonina en el hipocampo y que disminuye la función del receptor 5-HT_{1A} en la corteza cerebral (LeMarquand y cols, 1994a; 1994b).

Por último, en cuanto al efecto paradójico producido por la combinación de MDMA y alcohol, la búsqueda de posibles explicaciones se hace aún más aventurada. Quizá, durante la fase inicial en la que tanto MDMA como alcohol por separado, coinciden en su efecto *hipotérmico*, cuando se administran a la vez consiguen contrarrestar algunos de sus efectos dando lugar a un efecto similar al placebo. En este sentido, podría sugerirse la vasoconstricción relacionada con la MDMA y la vasodilatación producida por el alcohol. Respecto a la fase posterior, a partir de la hora postadministración, quizá el papel del alcohol en la combinación con MDMA se limitara al efecto poiquilotérmico o de desregulación de la temperatura corporal, con lo que el efecto predominante y a su vez potenciado sería la hipertermia provocada por la MDMA, posiblemente a través de los receptores ya mencionados.

6.1.3. Diámetro Pupilar

El aumento del diámetro pupilar o midriasis provocado por la MDMA (100 mg) en el presente estudio muestra un patrón similar al observado en estudios previos (Mas y cols, 1999), aunque con una magnitud del efecto mayor que el producido por dosis previas más altas (Tabla 19).

Tabla 19: Efecto sobre el Diámetro Pupilar de varias dosis de MDMA y las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras su administración.

	Dosis MDMA	MDMA		Emax _{0-6h} (mm)
		C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-24h} (ng/ml·h)	
Estudio previo (Mas y cols, 1999)	75 mg	131	1332	2,8
	125 mg	236	2623	3,3
Estudio Actual	100 mg	231	2448	4,1
	100 mg (+alcohol)	260	2345	4,1

Por el contrario, el alcohol no parece influir sobre el efecto midriático producido por la MDMA. Aún más, la condición combinación no se asoció a una mayor midriasis a pesar de que produjo unas concentraciones plasmáticas máximas de MDMA

mayores a las obtenidas por la condición MDMA. El alcohol sólo no provocó cambios en el diámetro pupilar.

En el presente estudio, y en términos absolutos –no como diferencias a la basal-, el diámetro pupilar que presentaban los voluntarios bajo cualquiera de las condiciones con MDMA alcanzó un promedio de 8 milímetros. En términos clínicos, este valor resulta altamente significativo, constituyendo por sí solo un signo valioso para identificar el consumo e intoxicación por éxtasis.

Con respecto al mecanismo por el que la MDMA produce el efecto midriático, no parece existir por el momento una explicación concreta, aunque parece unánime la aceptación de un efecto último simpático dilatador sobre la pupila. La posible implicación de la serotonina en el diámetro pupilar fue sugerida inicialmente por Moro y cols (1981). Estudios experimentales posteriores en animales han reforzado este papel, implicando sobre todo al receptor 5-HT_{1A} en la producción de midriasis (Barnett y Osborne, 1993; Prow y cols, 1996). En estos estudios se ha sugerido que la administración de un agonista serotoninérgico, como el 8-hidroxi(di-n-propilamino)tetralin o 8-OH-DPAT, estimularía inicialmente al receptor 5-HT_{1A}, lo que provocaría la liberación de noradrenalina y su acción sobre el receptor α -adrenérgico postsináptico provocaría en última instancia la midriasis. Sin embargo, los estudios en humanos con agonistas selectivos del receptor 5-HT_{1A} contradicen los resultados anteriores. Así, la administración a voluntarios sanos de buspirona o lesopitron se ha asociado a miosis y no a midriasis (Fanciullacci y cols, 1995; Phillips y cols, 1999). La anfetamina también produce midriasis (Mas y cols, 1999). Por tanto, el mecanismo por el que la MDMA produce la midriasis continua siendo una incógnita.

6.2. RENDIMIENTO PSICOMOTOR

Los estudios sobre cambios producidos en el rendimiento psicomotor por la MDMA son escasos, mientras que los inducidos por el alcohol han sido extensamente recogidos en la literatura médica. La originalidad de la presente memoria radica en su evaluación experimental cuando ambas drogas son administradas simultáneamente, situación habitual de consumo social y sin embargo carente de antecedentes bibliográficos.

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

En el presente estudio, la administración de 100 mg de MDMA no provocó cambios significativos en el DSST respecto a placebo. Los efectos de la dosis actual resultan por otro lado de una magnitud parecida a la obtenida por estudios previos con una dosis de 75 mg de MDMA, aunque diferente a la producida por una dosis mayor de 125 mg (Camí y cols, 2000). En este último caso, la administración a voluntarios sanos de 125 mg de MDMA produjo un ligero deterioro del rendimiento psicomotor. Sin embargo, si en el presente estudio la dosis empleada en base al peso de los voluntarios (1,5 mg/kg) no produjo tal deterioro, tampoco la administración de una dosis ligeramente superior, tal como 1,7 mg/kg, supuso un deterioro significativo del rendimiento psicomotor, evaluado a través del *Stroop test* (Vollenweider y cols, 1998). Habida cuenta que en el estudio previo la dosis de 1,7 mg/kg resulta muy similar a la evaluada en el estudio de Camí y cols (2000) en el cual la dosis de 125 mg correspondería a una dosis de 1,68 mg/kg, no parece oportuno sugerir con todos estos datos la presencia de un claro efecto dosis-dependiente. Sin embargo, la tendencia observada es que dosis de MDMA mayores a las evaluadas muy probablemente si producirían deterioros significativos en la ejecución del DSST (Tabla 20).

Tabla 20: Efecto de varias dosis de MDMA sobre el DSST.

	Condición	Alcohol		Emax _{0-6h} (respuestas correctas)
		C _{max} (mg/dl)	AUC _{0-6h} (mg/dl·h)	
Estudio previo (Camí y cols, 2000)	75 mg	-	-	+1
	125 mg	-	-	-3,6
Estudio Actual	100 mg	-	-	-0,33
	100 mg (+alcohol)	105,8	371,7	-8,44
	Alcohol	124,6	409,0	-9,33

Como era de esperar, en el presente estudio la condición alcohol se asoció a un deterioro significativo en el rendimiento psicomotor (Tabla 20). En lo que respecta al DSST, este deterioro producido por el alcohol supuso una disminución tanto del número de respuestas totales como de las correctas. Estos resultados estarían en consonancia con los obtenidos por otros investigadores tras el empleo de métodos

de evaluación similares al DSST y administrando un intervalo de dosis de alcohol de entre 0,5 a 1 g/kg, en el que se halla incluida la dosis de 0,8 g/kg (Farré y cols, 1993; Doty y de Wit, 1995; Holdstock y de Wit, 1998; Kerr y Hindmarch, 1998; Kerr y cols, 1991; Eckardt y cols, 1998). Dado el similar comportamiento de la condición MDMA y placebo sobre el DSST, el deterioro producido por la condición alcohol resultó también similar respecto a ambas condiciones. Este empeoramiento producido por el alcohol obtuvo su máxima magnitud entre los 15 y los 45 minutos después de terminada la ingesta de la bebida con alcohol.

La magnitud del deterioro producido sobre el DSST tras la administración de la combinación no presentó diferencias significativas respecto al producido por el alcohol. La tendencia de la combinación a producir un deterioro algo menor que la condición alcohol bien pudiera venir justificada por la presencia de mayores niveles de alcohol en sangre en la segunda respecto a la primera condición, con una Cmax un 15% mayor (ver tabla anterior). En términos de curso temporal y por tanto de área bajo la curva, los efectos de la combinación adquieren un perfil inverso al del alcohol. Así, por ejemplo la recuperación del deterioro sobre el DSST producido por el alcohol tiene lugar entre 1 a 2 horas antes cuando existe la administración previa de MDMA. Este efecto resulta aún más claro al observar que la combinación produce un deterioro significativo respecto al placebo tan sólo en el Emax, no en el AUC, mientras la condición alcohol lo produce en ambos parámetros por igual. Por tanto, puede afirmarse que el consumo de MDMA en presencia de embriaguez alcohólica no previene el efecto de máximo deterioro sobre el DSST, aunque si parece existir una tendencia a una recuperación más rápida de tal deterioro.

Aunque no existen antecedentes de la interacción de la MDMA y el alcohol sobre el DSST, si los hay sobre la Anfetamina, sobre todo en forma de dextroanfetamina. Al respecto, se ha observado que la combinación de dosis bajas de alcohol y dextroanfetamina sumaban sus efectos de deterioro sobre el DSST, mientras que el empleo de dosis más altas de alcohol (0,8 g/kg) y dextroanfetamina (0,36 mg/kg) producían un predominio de los efectos de la Anfetamina, con una clara reversión de los efectos del alcohol sobre el DSST (Higgins y cols, 1988, citado en Mendelson y cols, 1995). Otros autores también han observado una ligera reversión de los efectos del alcohol (0,85 g/kg) tras su combinación con dextroanfetamina (0,09 y 0,18 mg/kg), valorados a través de herramientas diferentes al DSST como el *SEDI test*

(*Simulator Evaluation of Drug Impairment*), en su componente de precisión (Pérez-Reyes y cols, 1992). Precisamente en este estudio se observaba un curso temporal similar al referido para el estudio actual de combinación MDMA-alcohol, con una tendencia a una recuperación más rápida del deterioro psicomotor para la combinación del estimulante con el alcohol, aunque con una magnitud máxima del deterioro similar.

6.2.2. Tiempo de reacción simple (RT)

En la evaluación del tiempo de reacción simple, y en sus dos componentes (de decisión y motor), la MDMA no produjo cambios significativos respecto a placebo. Este perfil de efectos coincide con los resultados obtenidos en estudios previos con dosis similares (Camí y cols, 2000).

Sin embargo, lo más llamativo del presente estudio radica en la presencia de un patrón similar al anterior obtenido por las condiciones que incluían alcohol. En concreto, para las estimaciones del efecto analizadas (AUC y Emax) la condición alcohol no produjo diferencias significativas respecto a placebo en ninguno de los componentes del tiempo de reacción. Por parte de la combinación, tan sólo las diferencias en el Emax del componente de decisión –el cual se vio prolongado en 52 y 13 ms respecto a placebo y alcohol, respectivamente- obtuvieron diferencias significativas respecto a placebo. El análisis del curso temporal permitió evidenciar una tendencia de las condiciones de tratamiento activas a incrementar el componente de decisión del tiempo de reacción. De tal manera que el efecto producido por la combinación bien podía suponer la suma de los efectos de ambas condiciones –alcohol y MDMA- por separado.

En otros estudios valorando la combinación de alcohol y otras anfetaminas también se ha puesto de manifiesto esta ausencia de respuesta sobre el tiempo de reacción. Por ejemplo, la combinación de alcohol (1 g/kg) y metanfetamina intravenosa (30 mg) no supuso diferencias significativas en pruebas que permiten una valoración del tiempo de reacción –como el *Finger-Tapping Test* (componente motor) o el *Continuous Performance Task* (componente de decisión)- respecto a ambas condiciones por separado o placebo (Mendelson y cols, 1995)

En cualquier caso y con respecto a los efectos del alcohol, el deterioro significativo observado en el DSST y la ausencia de tal deterioro para el tiempo de reacción,

resultan coherentes con la dosis de alcohol utilizada (0,8 g/kg). Estos resultados irían a favor de la hipótesis de que cuanto más complejo es un test psicomotor más probable es que dosis bajas de alcohol (hasta 1 g/kg) –u otras sustancias- puedan detectar diferencias significativas respecto a placebo o ausencia de tratamiento (Eckardt y cols, 1998; Kerr y Hindmarch, 1998).

6.2.3. Ala de Maddox

En el presente estudio, la MDMA provocó un claro efecto de esoforia (dioptrías negativas en el ala de Maddox). Como se ha comentado previamente, la esoforia indica la existencia de tensión de la musculatura extraocular, lo que coincide con los efectos de la MDMA sobre la musculatura. Este efecto ha sido evidenciado en estudios previos realizados por la unidad de Farmacología del IMIM (Camí y cols, 2000), los cuales confirman una posible relación del efecto con las dosis de MDMA (Tabla 21).

Tabla 21: Efecto de varias dosis de MDMA en la heteroforia.

	Condición	MDMA	Alcohol	E _{max} _{0-6h} (dioptrías)
		C _{max} (ng/ml)	C _{max} (mg/dl)	
Estudio previo (Camí y cols, 2000)	75 mg (1 mg/kg)	131	-	-0,50
	125 mg (1,68 mg/kg)	236	-	-2,40
Estudio Actual	100 mg (1,5 mg/kg)	231	-	-2,39
	100 mg (+alcohol)	260	105,8	-1,06
	Alcohol	-	124,6	+1,50

En todos estos estudios, parece coincidir el mantenimiento de esta esoforia producida por la MDMA entre la primera y la cuarta hora postadministración, precisamente coincidiendo con la mayor intensidad de efectos fisiológicos y la valoración subjetiva de estimulado (EAV “estimulado”) por parte del voluntario.

El efecto producido por el alcohol en el ala de Maddox presentó un sentido inverso al observado para la MDMA, aunque sin la magnitud suficiente como para alcanzar diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo. En este caso, la observación de dioptrías positivas o exoforia (Tabla 21) implicaría la presencia de

una relajación de la musculatura extraocular y por tanto de efectos sedantes en el ámbito central. Este efecto ha sido descrito previamente para la dosis de 0,8 g/kg, y de hecho constituye junto con el DSST, una de las pruebas que componen el denominado *Finnish Clinical Test for Drunkenness* (FCTD) que consiste en un test de carácter médico-legal desarrollado para detectar el deterioro sobre la capacidad de conducción de vehículos producido por el alcohol y otras drogas (Kuitunen y cols, 1995).

Si bien la exoforia producida por el alcohol no fue lo suficientemente contundente como para diferenciarse de placebo en las estimaciones evaluadas (AUC y Emax), este efecto si dio claras muestras de ser importante. De hecho, en la combinación la presencia de alcohol provocó una clara reversión de la esoforia producida por la MDMA, de manera que dejaron de observarse las diferencias significativas respecto a placebo anteriormente descritas para la condición MDMA. En el análisis del curso temporal el conjunto de estos efectos aún resultaron más claros.

Como se ha comentado previamente, la aparición de exoforia se asocia a sedación subjetiva y objetiva (por ejemplo por alcohol o benzodiacepinas). Parece por ello que la administración de MDMA es capaz de revertir en parte los efectos de exoforia del alcohol, aunque también podría decirse que el alcohol revierte en parte los efectos de esoforia de la MDMA. Desgraciadamente no existen estudios previos en los que se hubiese llevado a cabo una valoración como la del presente trabajo, con derivados anfetamínicos y alcohol. Sí existen en cambio algunos estudios en los que la heteroforia (exo- o esoforia) se ha valorado para la combinación de otros tipos de estimulantes y sedantes. En el caso de la cafeína, se ha observado que es capaz de revertir parte de la exoforia y sedación producida por dos benzodiacepinas hipnóticas como triazolam y zopiclona (Mattila y cols, 1992). Por el contrario, la cocaína se muestra incapaz de revertir o atenuar la exoforia del alcohol muy probablemente porque de por sí no produce cambios significativos en la heteroforia a pesar de ser una sustancia estimulante (Farré y cols, 1993). El mecanismo de la esoforia inducida por la MDMA es desconocido pero podría tratarse de una contracción muscular de origen serotoninérgico, dopaminérgico o adrenérgico.

6.3. EFECTOS SUBJETIVOS

En el presente estudio, los efectos subjetivos producidos por las condiciones de MDMA y alcohol coincidían claramente con los resultados publicados previamente. En el caso de la combinación de ambas sustancias, el perfil de efectos subjetivos resultó muy similar al obtenido por la condición MDMA, con un claro predominio de los efectos euforizantes y estimulantes. Sin embargo, la combinación de alcohol no supuso un incremento significativo del efecto máximo producido por la propia MDMA, pero sí una prolongación temporal de estos efectos, y por tanto un incremento de la magnitud total de los mismos. En cuanto a la intoxicación alcohólica, la presencia de MDMA en la combinación no supuso cambios significativos en la percepción de ebriedad de los sujetos, aunque sí redujo la sensación subjetiva de sedación o somnolencia producida por el alcohol.

Seguidamente, y de manera más pormenorizada, se discutirán los aspectos más relevantes referentes a los efectos subjetivos evaluados mediante las Escalas Analógicas Visuales (EAV) y el cuestionario ARCI. Con el objeto de facilitar esta exposición, los efectos subjetivos se han agrupado con independencia de la prueba utilizada (EAV o ARCI) según el perfil predominante en: efectos euforizantes y de bienestar, efectos estimulantes, efectos desagradables (sedación y disforia) y cambios en las percepciones y alucinaciones. Como puede deducirse, no forman parte de la valoración de los efectos subjetivos las propiedades o los efectos entactógenos o de empatía asociados al uso de la MDMA. Aunque podría existir una relación entre la euforia y la facilidad de interaccionar o intimar con los demás (empatía) los resultados de este estudio no permiten llegar a ninguna conclusión al respecto ya que no se han medido de forma específica estos efectos, al no existir un cuestionario apropiado para ello.

6.3.1. Efectos euforizantes y de bienestar

En este grupo de efectos se incluirían las EAV “colocado”, “buenos efectos”, “le gusta el fármaco” y “contento”, así como la subescala MBG [euforia] del cuestionario ARCI. Para todas ellas, la condición MDMA provocó un incremento significativo de las sensaciones euforizantes y de bienestar. Estos efectos se diferenciaban claramente de los producidos por placebo en un período comprendido entre los primeros 45 min y las 2 h postadministración, y teniendo lugar el efecto máximo a la hora. Estos

resultados coincidirían con los obtenidos por otros autores empleando dosis similares de MDMA e instrumentos de valoración de los efectos euforizantes y de bienestar casi idénticos (Camí y cols, 2000; Tancer y Johanson, 2001), y también en otros que han empleado instrumentos distintos (Vollenweider y cols, 1998; Liechti y cols, 2000a, 2000b; Liechti y Vollenweider, 2000a, 2000b). En este último caso, la utilización de cuestionarios basados en teorías psicodinámicas, como la escala *Adjective Mood Rating Scale-AM* (también conocida como *EWL Mood Rating Scale*) o las distintas variantes de la *Altered State of Consciousness rating scale-ASC* (APZ-OAV, OAV-ASC u OAVAV), impiden una fácil interpretación y una comparación directa de los resultados. Más aún cuando estos cuestionarios son aplicados por los autores en los diferentes estudios sin una clara estandarización de sus denominaciones y su contenido, y además derivan de escalas de valoración de drogas como el ácido lisérgico (LSD) y por tanto están más orientados a medir efectos alucinógenos que euforizantes.

Por su parte, el alcohol mostró diferencias significativas respecto a placebo para las EAV “le gusta el fármaco”, “buenos efectos” y “contento”. En concreto, para la estimación del Emax, pero no en el AUC. Por el contrario, no mostró diferencias respecto a placebo para la EAV “colocado” o la subescala MBG del ARCI. En cualquier caso, la magnitud de estos efectos euforizantes o agradables producidos por el alcohol fue mucho menor a la obtenida por la MDMA, y suponía aproximadamente la mitad de ésta. Para el alcohol se han descrito la aparición de efectos bifásicos, euforizantes y sedantes. Los primeros predominan durante poco tiempo coincidiendo con la fase ascendente de la curva de concentraciones plasmáticas y con una duración limitada (Holdstock y de Wit, 1998). Tras estos efectos euforizantes predominan los efectos sedantes, que son más importantes en magnitud y duración (ver apartado 6.3.3. Efectos desagradables). Los resultados de esta memoria coinciden con el patrón descrito por Holdstock y de Wit (1998). En concreto, el presente estudio puso en evidencia un claro predominio de los efectos agradables o euforizantes anteriormente descritos, con inicio justo después de la ingesta de la bebida y hasta la 2 horas postinicio del estudio (1 h y 15 min después de terminada la bebida). Precisamente a partir de este momento, las 2 horas, los efectos sedantes del alcohol toman el relevo que se mantienen con unos valores significativos respecto a placebo hasta las 4 h postinicio.

La combinación presentó un perfil de efectos euforizantes o agradables similares a los de la MDMA. La magnitud de estos efectos mostró una ligera tendencia a favor de la combinación, pero con una clara mayor duración de la misma en el tiempo. En concreto, la combinación prolongó estos efectos hasta las 6 horas postinicio del estudio (ARCI-MBG), 4 horas más allá de la acción de la MDMA sola. En cuanto al efecto máximo, este parece retrasarse unos 15 min con respecto a la de la condición MDMA, que se producía en la primera hora. En términos generales, estos resultados coincidirían con estudios previos de interacción del alcohol y otros estimulantes como cocaína (Farré y cols, 1993) y dextroanfetamina (Pérez-Reyes y cols, 1992), aunque otros autores sin embargo, han obtenido resultados negativos en la interacción entre alcohol y metanfetamina intravenosa con el empleo del *Subjective Drug Effects Questionnaire-SDEQ* (Mendelson y cols, 1995). En los dos primeros casos, el efecto máximo alcanzado en la EAV “colocado” (“high”) aunque fue mayor tras la combinación, no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia del estimulante sólo. También en ambos casos, como en el presente estudio, el efecto ligeramente superior de la combinación pudiera estar justificado por la existencia de unas concentraciones plasmáticas mayores del psicoestimulante al combinarse con alcohol. Esto apuntaría más a una interacción de tipo farmacocinético que farmacodinámico.

La implicación de la dopamina en los efectos euforizantes y de bienestar de la MDMA se basa por un lado en las evidencias de la liberación de este neurotransmisor en el circuito de recompensa (núcleo *accumbens*) tras administrar la sustancia en animales. Por otro lado en humanos se sabe que las sustancias que liberan dopamina en este circuito producen euforia y son objeto de abuso en humanos. La implicación dopaminérgica en la euforia de la MDMA ha sido estudiada por el grupo de Liechti y Vollenweider (Liechti y Vollenweider, 2000b). Estos autores observaron en voluntarios sanos que el pretratamiento con haloperidol, un antagonista D₂, producía un cambio del perfil de efectos subjetivos de la MDMA desde un estado placentero de bienestar a un estado de disforia y ligera ansiedad. Por el contrario la ketanserina, un antagonista 5-HT₂, no afectó de igual manera al estado del bienestar producido por la MDMA, aunque sí que redujo el estado de excitación emocional (Liechti y cols, 2000a). Sin embargo, la administración de un inhibidor de la

recaptación de serotonina como citalopram redujo el estado de bienestar y la excitación emocional producida por la MDMA (Liechti y cols, 2000b). El hecho de que el citalopram no impidiese totalmente los efectos de la MDMA refuerza la hipótesis de la importancia dopaminérgica en los efectos euforizantes. Al respecto, debe recordarse que la MDMA libera serotonina, dopamina y noradrenalina.

Con relación al alcohol, sus relaciones con la dopamina también han sido previamente estudiadas. Así, los estudios experimentales *in vivo* sugieren que las concentraciones de alcohol que producen niveles de intoxicación moderada no afectarían directamente a las concentraciones extracelulares de dopamina. En cambio, si podría sugerirse que el alcohol prolongaría directamente la acción de la dopamina sobre los receptores postsinápticos, en particular durante los períodos de estimulación neuronal y de liberación de dopamina (Eckardt y cols, 1998; *10th Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health, 2000*).

De acuerdo con estos antecedentes y los resultados obtenidos por el estudio actual, tan solo puede sugerirse que el ligero aumento de los efectos euforizantes y su más clara prolongación temporal producida por la combinación de MDMA y alcohol, parecen justificarse por una interacción de tipo farmacocinético. Esta provocaría unos niveles plasmáticos mayores de MDMA tras la combinación. Sin embargo, no puede descartarse que el alcohol pueda actuar también prolongando la acción de la dopamina, la cual previamente habría visto potenciada su liberación gracias a la activación del receptor postsináptico 5-HT₂ por parte de la MDMA.

6.3.2. Efectos estimulantes

Los efectos estimulantes incluirían las EAV de "estimulado" y las subescalas BG [eficiencia intelectual] y A [efecto tipo anfetamina] del cuestionario ARCI.

La condición MDMA provocó un incremento significativo respecto a placebo para la EAV "estimulado" y la subescala ARCI-A (AUC y Emax), pero no en el ARCI-BG. En el análisis del curso temporal, estos efectos estimulantes resultan evidentes a partir de los primeros 45 min y hasta las 2 h postinicio del estudio. Estos resultados coincidirían con los obtenidos por otros autores empleando dosis similares de MDMA (Camí y cols, 2000; Tancer y Johanson, 2001). La administración de anfetamina produce efectos claramente significativos en estas escalas (Mas y cols, 1999).

Como era de esperar, el alcohol no produjo cambios positivos en la EAV “estimulado” o en la subescala ARCI-BG. Aún así, a pesar de no mostrar diferencias respecto a placebo en esta última subescala, sí que mostró durante el curso temporal una tendencia a disminuir esta sensación de eficiencia intelectual. Sin embargo, paradójicamente el alcohol obtuvo puntuaciones positivas en la subescala de efectos anfetamínicos del ARCI (ARCI-A), que alcanzaron significación estadística en la estimación del Emax respecto a placebo. En el tiempo, estos efectos estimulantes del alcohol alcanzaron significación estadística durante los 45 minutos posteriores a la ingesta de la bebida (desde los 45 min a la hora y 30 min postinicio del estudio). Esta aparente contradicción ha sido evaluada recientemente por algunos autores, los cuales han recuperado el interés por delimitar con las herramientas de análisis actuales los efectos subjetivos del alcohol. En este sentido, como se ha comentado en el apartado anterior (6.3.1) los últimos estudios asignan al alcohol tanto propiedades estimulantes como sedantes. La importancia o magnitud de estos efectos dependería de la dosis de alcohol administrada, de las expectativas del sujeto y de factores ambientales como el lugar de administración o *setting* (Doty y de Wit, 1995; Eckardt y cols, 1998; Holdstock y de Wit, 1998). Ya se ha citado que estos autores han demostrado en voluntarios sanos que el alcohol produce un perfil bifásico de efectos subjetivos dependiente de la dosis y del tiempo. Así, una dosis de 0,8 g/kg produciría tanto efectos estimulantes –valorados mediante la subescala ARCI-A- como sedantes durante la denominada por ellos “fase de ascenso” de la curva dosis-respuesta, mientras que en una fase posterior o “de descenso” serían predominantes los efectos sedantes (Holdstock y de Wit, 1998). En el tiempo, los primeros 60 minutos siguientes a la ingesta de alcohol marcarían la frontera entre ambas fases. Por tanto, los resultados del presente estudio coinciden claramente con los estudios más recientes y avalan la teoría del efecto bifásico del alcohol.

En cuanto a la interacción entre el alcohol y la MDMA, destaca el incremento significativo en las tres escalas producido por la combinación. Particularmente, cuando habíamos observado previamente que la condición MDMA por si sola era incapaz de producir un aumento significativo de la sensación de eficiencia intelectual (ARCI-BG) respecto a placebo (AUC y Emax). Además, hay que destacar la prolongación de estos efectos estimulantes tras la combinación, que llegan incluso más allá de las 4 h postinicio del estudio. Como se comentó anteriormente, la

condición alcohol, a pesar de no mostrar diferencias respecto a placebo en la subescala ARCI-BG, sí que mostró durante el curso temporal una tendencia a disminuir esta sensación de eficiencia intelectual. Precisamente, al combinarse con MDMA este efecto subjetivo no sólo fue revertido sino que además produjo un efecto superior al obtenido por la MDMA sola. Parecería pues que la combinación produce una sensación subjetiva de mayor eficiencia intelectual que el resto de condiciones. Como se comentará posteriormente el efecto es relevante ya que mientras los sujetos bajo los efectos de la combinación presentan una sensación subjetiva de mejor eficiencia en comparación con el alcohol, su rendimiento objetivo medido por las tareas psicomotoras no se diferencia del provocado por el alcohol. Esta disociación entre lo subjetivo y objetivo puede tener relevancia toxicológica y se discutirá al final.

Como justificación de los resultados descritos anteriormente bien pueden servir los comentarios expresados para los efectos euforizantes o de bienestar. Una vez más, la dopamina aparece como neurotransmisor implicado. En esta ocasión, el mecanismo de prolongación de la acción dopaminérgica propuesto para el alcohol cuando se combina con agonistas serotoninérgicos podría tener tanto o más peso que la propia interacción farmacocinética.

6.3.3. Efectos desagradables (sedación y disforia)

Las escalas agrupadas en el perfil de efectos desagradables serían aquellas que evalúan concretamente los efectos sedantes y disfóricos. Por tanto incluirían las EAV “embriagado”, “malos efectos”, “somnolencia”, “mareo”, “confusión”, “miedo”, “depresión o tristeza” y las subescalas PCAG [sedación] y LSD [disforia] del cuestionario ARCI.

En el presente estudio, los efectos desagradables producidos por la dosis de 100 mg de MDMA alcanzaron significación estadística respecto a placebo tan sólo en la EAV “confusión” –entre la hora y hora y cuarto- y la subescala LSD del ARCI –entre los 45 min y las 2 h postinicio -. Similares resultados fueron obtenidos por otros autores para dosis y herramientas de valoración similares (Camí y cols, 2000; Tancer y Johanson, 2001). Otros autores refieren estos efectos desagradables asociados a la MDMA mediante otras escalas de valoración, como el componente de ansiedad,

confusión o estado de vigilancia de la *EWL Mood Rating Scale* (Vollenweider y cols, 1998).

Por su parte, y como era esperado, el alcohol obtuvo puntuaciones significativas en las escalas que valoraban los efectos sedantes (EAV “somnolencia”, “embriagado” y ARCI-PCAG). Aunque estos efectos comenzaron a producirse a los pocos minutos de terminada la ingesta de la bebida alcohólica, las diferencias respecto a placebo alcanzaron su mayor significación a partir de la hora, prolongándose estos efectos dos horas más (de las 2 a las 4 h postinicio del estudio). Este último período es el denominado por algunos autores “fase de descenso” en el curso bifásico de los efectos subjetivos que presenta el alcohol (Holdstock y de Wit, 1998). Sin embargo, el alcohol no se asoció a cambios significativos en las escalas que valoraban otro tipo de efectos desagradables, como EAV “malos efectos”, “mareo”, “confusión”, y ARCI-LSD. Otros autores han observado resultados similares para la misma dosis de alcohol (0,8 g/kg) e idénticas condiciones de consumo no aislado (con más de un voluntario en cada sesión experimental), por medio de la subescala LSD del cuestionario ARCI (Doty y de Wit, 1995; Farré y cols, 1997). Probablemente, la experiencia previa de los voluntarios en el consumo de alcohol halla sido determinante en la ausencia de este tipo de efectos desagradables. Al respecto, algunos autores han observado que en voluntarios relativamente inexpertos, el alcohol produce menos efectos agradables y más disforia y embriaguez que en sujetos experimentados (Eckardt y cols, 1998).

En la combinación, la MDMA produjo una contundente y significativa reversión de la sensación de sedación inducida por el alcohol (EAV “somnolencia” y ARCI-PCAG). En cambio, la administración de MDMA no revirtió la sensación subjetiva de ebriedad (EAV “embriagado”) sino más bien al contrario, la aumentó. Aunque este aumento lo fue en términos de efecto máximo y no en cuanto a prolongación del efecto, que continuaba siendo más pronunciado para la condición alcohol. Además, la presencia de alcohol en la combinación supuso la reversión de la confusión y la disforia (EAV “confusión” y ARCI-LSD) observados cuando la MDMA era administrada sola. Estos resultados pueden ser comparados con publicaciones previas sobre la interacción con alcohol de otros estimulantes tales como anfetaminas o cocaína. Del conjunto de estudios evaluados tan sólo uno, de interacción entre metanfetamina intravenosa y

alcohol oral (Mendelson y cols, 1995), pudo objetivar una reducción en los voluntarios de la sensación de intoxicación alcohólica con la combinación. Ni con cocaína intranasal ni con dextroanfetamina oral ha podido demostrarse una reversión significativa de la sensación de ebriedad (Farré y cols, 1993; Pérez-Reyes y cols, 1992; Farré y cols, 1997). En cuanto a la sedación producida por el alcohol, estos estudios objetivaron que al igual que la MDMA, el conjunto de estimulantes pudo revertir en mayor o menor grado ese efecto. Más difícil resulta obtener información comparable respecto a otros efectos desagradables valorados a través de las EAV o el ARCI.

Algunos autores han evocado al receptor de histamina H_1 como posible implicado en los efectos desagradables descritos para la MDMA (Liechti y cols, 2000a, 2000b). No queda claro, sin embargo, el signo de esta interacción con ese receptor, y si da lugar a una acción agonista o antagonista H_1 . Tan sólo muy recientemente se ha propuesto de forma más clara que pueda existir una activación de este receptor, que sería la causa de la liberación de acetilcolina a nivel de sistema nervioso central producida por la MDMA (Fischer y cols, 2000). Quizá este último mecanismo si esté implicado en las acciones antisedante, anorexígena y productora de sequedad de boca relacionadas con la MDMA. Más aún, en patologías como el Alzheimer y el delirio están descritos el papel de la acetilcolina y la serotonina en los síntomas de confusión.

Resulta aún más complicado teorizar sobre el mecanismo a sugerir para explicar la interacción entre la MDMA y el alcohol respecto a la reducción tanto de la sedación como de la disforia. En el caso del alcohol, es conocido el papel del receptor gabaérgico $GABA_A$ en algunos de sus efectos como la incoordinación motora, la ansiolisis y la sedación. Podría sugerirse que el efecto ansiolítico del alcohol produciría la reversión de los efectos disfóricos de la MDMA. Esta última, por su parte reduciría la sensación de sedación probablemente debido a su efecto estimulante central.

De nuevo los resultados de la interacción son relevantes por la anteriormente citada disociación de sensaciones subjetivas y la evaluación objetiva del rendimiento psicomotor (ver además 6.3.2). Mientras que los sujetos bajo la influencia de la combinación refieren menor sedación subjetiva ("EAV-somnolencia" y PCAG) su

rendimiento psicomotor está alterado, sin evidenciar ningún efecto de la MDMA sobre los efectos deletéreos del alcohol.

6.3.4. Cambios en las percepciones y alucinaciones

Los cambios en las percepciones fueron evaluados mediante las EAV “cambios en las distancias”, “cambios en los colores”, “cambios en las formas”, “cambios en las luces”, “alteraciones en la audición”, “sensación corporal diferente, alterada o irreal” y “entorno diferente o irreal”, mientras que las escalas que valoraban más explícitamente la presencia de alucinaciones fueron las EAV “alucinaciones-visión de luces y manchas”, “alucinaciones-audición de sonidos y voces”, y “alucinaciones-visión de cosas, animales, o personas”.

La MDMA se asoció de manera significativa a cambios en la percepción sensorial, evaluadas mediante las EAV “cambios en los colores” (sólo Emax), “cambios en las luces”, “sensación corporal diferente, alterada o irreal” y “entorno diferente o irreal” (sólo Emax). La mayoría de estos cambios, que se prolongan entre los 45 min y las 2 h postinicio, coinciden con los observados en estudios previos con dosis similares de MDMA (Camí y cols, 2000). No se objetivaron efectos alucinógenos asociados al uso de la MDMA, lo que también coincide con los resultados de estudios anteriores (Grob y cols, 1996; Vollenweider y cols, 1998; Camí y cols, 2000, Tancer y Johanson, 2001). De hecho aunque la MDMA puede aumentar las puntuaciones de escalas que miden efectos sobre las percepciones o alucinaciones, estos efectos son siempre mucho menores que los inducidos por los alucinógenos clásicos (Tancer y Johanson, 2001). Efectos similares son producidos por la MDA y MDE (Gouzoulis y cols, 1999) pero no por la anfetamina (Camí y cols, 2000).

El alcohol no indujo cambios en la percepción ni alucinaciones. En la clínica, este tipo de efectos se produce fundamentalmente en algunas situaciones de intoxicación alcohólica grave y sobre todo en el síndrome de abstinencia, formando parte del denominado *delirium tremens*. Las alucinaciones alcohólicas, cuando se producen, suelen ser de tipo auditivo y con menos frecuencia de tipo visual.

En la combinación, el alcohol revirtió algunos efectos producidos por la MDMA como son las EAV “cambios en los colores” y “cambios en las luces”. En cambio, otros efectos ya descritos para la MDMA como la EAV “cambios en las formas” se hicieron

evidentes tras la combinación, aunque sólo para el AUC. No se vieron afectados en cambio, otros efectos producidos por la MDMA como las EAV “sensación corporal diferente, alterada o irreal” o “entorno diferente o irreal”.

Tras los estudios llevados a cabo por el grupo de Vollenweider y Liechti parece ganar peso la idea de que la acción de la MDMA sobre el receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} sería la responsable de este tipo de efectos sobre la percepción sensorial y corporal (Liechti y cols, 2000a, 2000b; Liechti y Vollenweider, 2000a). La combinación de la MDMA no parece incrementar estos cambios de la percepción, sino más bien todo lo contrario. Al menos, en lo que se refiere a las EAV que hacen referencia a la percepción de la luz y los colores. En este sentido, el hallazgo de un efecto idéntico de las condiciones MDMA y combinación sobre el diámetro pupilar, apuntan a que la causa de estas diferencias en la percepción se encuentre a nivel central más que en el propio órgano de la visión (midriasis o alteración de la acomodación).

6.4. HORMONAS

6.4.1. Cortisol

En el presente estudio, las concentraciones plasmáticas de cortisol aumentaron de manera significativa para ambas condiciones incluyendo MDMA. Las diferencias máximas con respecto a placebo fueron del orden de los 18 µg/dl para la MDMA y de 14 µg/dl tras la combinación. En ambos casos estos valores máximos se alcanzaron a las 2 horas postadministración. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores (Mas y cols, 1999) tras la administración de dosis similares de MDMA. En el trabajo de Grob et al (1996) la MDMA incrementó las concentraciones de ACTH. La administración en humanos de anfetamina (Nurnberger y cols, 1984; Mas y cols, 1999), *d*-fenfluramina (Cleare y cols, 1996) y MDE (Gouzoulis y cols, 1993) incrementan también las concentraciones de cortisol.

En la Tabla 22 se comparan los resultados de este estudio con los de Mas y cols (1999).

Tabla 22: Efecto de varias dosis de MDMA sobre la cortisolemia.

	Condición	MDMA	Alcohol	Cortisol C _{max} _{0-6h} (µg/dl)
		C _{max} (ng/ml)	C _{max} (mg/dl)	
Estudio previo (Mas y cols, 1999)	75 mg (1 mg/kg)	131	-	16
	125 mg (1,68 mg/kg)	236	-	23
Estudio Actual	100 mg (1,5 mg/kg)	231	-	18
	100 mg (+alcohol)	260	105,8	14
	Alcohol	-	124,6	-1

En cuanto al alcohol, el presente estudio no reveló cambios significativos respecto a placebo (Tabla 22). En la literatura, los estudios previos han aportado resultados poco concluyentes, e incluso contradictorios. En algunos estudios, la administración de alcohol se asoció a incrementos de la cortisolemia. Incluso se ha observado una probable relación entre la concentración plasmática de etanol y la cortisolemia para dosis de alcohol de 1,1 g/kg (Schuckit y cols, 1987; Lukas y Mendelson, 1988), llegándose a sugerir un umbral con unos niveles sanguíneos de alcohol de más de 100 mg/dl (Inder y cols, 1995; Farré y cols, 1997). Sin embargo, y como ocurre en el presente estudio, otros autores no han observado tal incremento en la cortisolemia aún a pesar de haberse obtenido niveles plasmáticos de etanol por encima del umbral propuesto (Waltman y cols, 1993; Farré y cols, 1997). La ausencia durante el estudio y tras la ingesta de alcohol, de sintomatología gastrointestinal como náuseas y vómitos, coincide con la ausencia de efecto sobre la cortisolemia. De hecho, algunos autores aducen que los efectos del alcohol sobre el eje adreno-hipotálamo-hipofisiario sólo son evidentes en presencia de esta sintomatología (Inder y cols, 1995).

De acuerdo con los resultados obtenidos por el alcohol en el estudio actual, parece lógico que la presencia de alcohol en la combinación no indujera cambios significativos en la cortisolemia. Comparado con la combinación de alcohol y otros estimulantes como cocaína, estos resultados implican algunas diferencias. Por ejemplo, un estudio previo mostró que la combinación de alcohol y cocaína producía mayores concentraciones de cortisol, muy probablemente debido a una interacción farmacocinética que producía a su vez unas concentraciones mayores de cocaína en plasma tras la combinación (Farré y cols, 1997). En cambio, en el presente estudio a

pesar de que también las concentraciones del estimulante, la MDMA, son mayores tras la combinación, no se produce un incremento de la cortisolemia. Es más, el análisis del curso temporal reveló una caída de la cortisolemia, hasta los niveles de placebo, más rápida con la combinación respecto a la administración de MDMA sola.

El mecanismo relacionado con el incremento del cortisol puede deberse a influencias serotoninérgicas pero no pueden descartarse efectos dopaminérgicos o noradrenérgicos. En animales de experimentación la administración de antagonistas 5-HT₂ (ketanserina y mianserina) o ISRS (fluoxetina) reducen la hipercortisolemia provocada por la MDMA (Nash y cols, 1988). La administración de agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1A} (buspirona, gepirona) incrementa la cortisolemia (Cowen y cols, 1990).

6.4.2. Prolactina

Al igual que para la cortisolemia, la prolactinemia experimentó un importante incremento asociado a la administración de MDMA, con valores máximos también a las 2 horas postadministración. Sin embargo, en esta variable el mayor incremento se produjo tras la combinación (34 vs 26 ng/ml). Estos resultados coinciden con los observados en trabajos previos con MDMA (Mas y cols, 1999; Grob y cols, 1996) y tras la administración de dextroanfetamina (Nurnberger y cols, 1984), MDE (Gouzoulis y cols, 1993) y *d*-fenfluramina (Cleare y cols, 1996). En relación con el estudio previo de Mas y cols (1999), en el estudio actual se obtuvieron niveles mucho más elevados de prolactina (Tabla 23).

Tabla 23: Efecto de varias dosis de MDMA sobre la prolactinemia.

	Condición	MDMA	Alcohol	Prolactina Cmax _{0-6h} (ng/ml)
		C _{max} (ng/ml)	C _{max} (mg/dl)	
Estudio previo (Mas y cols, 1999)	75 mg (1 mg/kg)	131	-	14
	125 mg (1,68 mg/kg)	236	-	19
Estudio Actual	100 mg (1,5 mg/kg)	231	-	26
	100 mg (+alcohol)	260	105,8	34
	Alcohol	-	124,6	1

Por el contrario, la dosis de alcohol (0,8 g/kg) no provocó cambios en la prolactinemia respecto a placebo. Estos resultados estarían en contradicción con los obtenidos en estudios previos para dosis de entre 0,75 a 1,3 g/kg (Farré y cols, 1997) en los que la prolactinemia alcanzaba concentraciones bajas pero similares a las obtenidas por estimulantes como la cocaína (6 y 5 ng/ml respectivamente).

El análisis del efecto producido por la combinación resulta aún más confuso, ya que a pesar del esperado nulo efecto del alcohol, la combinación se asoció a unas concentraciones mayores de prolactina que la condición MDMA. Este hecho, sin embargo, podría quedar justificado por una concentración plasmática máxima, mayor en el caso de la combinación (Tabla 23). Aunque tampoco puede descartarse un efecto de potenciación farmacológica del alcohol sobre el propio efecto de la MDMA.

En cualquier caso, a pesar de que es extensamente conocido que el mecanismo de regulación de la secreción de prolactina depende de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, no está tan claro como la MDMA y el alcohol podrían influir sobre dichos sistemas de regulación. Para la MDMA, se ha propuesto un mecanismo basado en la liberación de serotonina por terminales nerviosas que regularían la secreción de dopamina (Camí y cols, 2000). Lamentablemente, los estudios de interacción llevados a cabo por el grupo de Vollenweider y Liechti no incluyeron –o al menos no parece así en los datos publicados- la valoración neuroendocrinológica, por lo que no existen en la actualidad más evidencias. En el caso del alcohol, se ha sugerido la inhibición de la secreción de dopamina producida por el hipotálamo (Farré y cols, 1997), aunque estudios como el recogido en esta memoria cuestionan la acción del alcohol sobre la prolactina. En todo caso los cambios en la prolactina parecen ser un buen marcador de la actividad serotoninérgica central.

6.5. FARMACOCINÉTICA

6.5.1. MDMA y metabolitos

Respecto a las concentraciones de MDMA, ambas condiciones de tratamiento que la incluían mostraron una $t_{\max}$ similar de 1,5 horas. La $C_{\max}$ obtenida por la combinación fue un 11% mayor que tras la administración de MDMA sola ($p=0,007$). En cambio, el AUC_{0-24h} obtenido por la condición MDMA fue un 4,1% mayor que la combinación, aunque sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,47$). Para ambas

condiciones la semivida de eliminación fue bastante similar, con algo más de 8 horas. La correspondencia de estos resultados con los obtenidos en estudios previos en la misma Unidad de Farmacología (Mas y cols, 1999; de la Torre y cols, 2000b) es recogida en la tabla siguiente (Tabla 24).

Tabla 24: Parámetros farmacocinéticos para diferentes dosis de MDMA.

Dosis de MDMA	n	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng/ml·h ⁻¹)	AUC* normalizado	t _{1/2} (h)
50 mg	2	51	2,5	457	9,1	3,9
75 mg	8	131	1,8	1331	17,7	7,8
100 mg	9	231	1,5	2448	24,5	8,8
100 mg + alcohol 0,8g/kg	9	260	1,5	2345	23,5	8,1
125 mg	8	236	2,4	2623	20,9	8,7
150 mg	2	465	1,8	5182	34,5	7,0

*AUC normalizado: AUC_{0-24h} dividido por la dosis administrada de MDMA; n: número de sujetos.

La tabla anterior muestra una ausencia de proporcionalidad entre los parámetros C_{max} y AUC_{0-24h} de la MDMA y la dosis administrada, en concreto a partir de las dosis más altas (125 y 150 mg). Por tanto, los resultados de este estudio sumados a los obtenidos en esta misma unidad con dosis diferentes apuntan a la ya sugerida posible farmacocinética no lineal de la MDMA y la sugerida saturación o inhibición del metabolismo de la MDMA con el incremento de la dosis (De la Torre y cols, 2000a).

En cuanto a los metabolitos de la MDMA, por orden de aparición y magnitud de las C_{max} y AUC de los mismos estarían la HMMA, la MDA y finalmente la HMA.

La 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA), que fue el metabolito más abundante en plasma, presentó una t_{max} de 2 h con ambas condiciones de MDMA. Aunque tanto la C_{max} como el AUC_{0-24h}, obtenidos por la combinación fueron mayores que tras la administración de MDMA sola, estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

El siguiente metabolito en importancia fue la 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA). En este caso, la administración de MDMA sola produjo una C_{max} un 10,3% mayor ($p>0,05$) y una t_{max} 2 horas más precoz que la obtenida por la combinación. Sin embargo, el AUC_{0-24h} mostró una tendencia a la inversa, siendo mayor tras la combinación pero igualmente sin que estas diferencias alcanzaran significación estadística. Las concentraciones de MDA obtenidas tras la administración de 100 mg

de MDMA fueron muy similares a las obtenidas por un estudio previo (Mas y cols, 1999) en el que administraron 125 mg de MDMA (Tabla 25).

Tabla 25: Parámetros farmacocinéticos del metabolito MDA para diferentes dosis de MDMA.

Dosis de MDMA	n	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng/ml·h ⁻¹)
75 mg*	8	7,8	5,1	122,3
100 mg	9	13,3	6	193,9
100 mg + alcohol 0,8g/kg	9	11,9	8	204,2
125 mg*	8	13,7	7,1	215,2

n: número de sujetos; *: Mas y cols, 1999

Por último, y como ocurría con la MDA, la 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA) también presentó una C_{max} mayor (19,8%; $p=0,026$) con una t_{max} 2 horas más precoz, tras la administración de MDMA en comparación con la combinación. En cambio, las diferencias en el AUC_{0-24h} a favor de la condición MDMA no alcanzaron significación estadística.

Por tanto, entre ambas condiciones incluyendo MDMA, las diferencias significativas desde el punto de vista estadístico vinieron marcadas por las C_{max} de la MDMA y su metabolito HMA. Más concretamente, la asociación de la condición combinación a una mayores concentraciones máximas de MDMA y de la condición MDMA a unas concentraciones máximas del metabolito HMA. Con independencia del grado de significación estadística, y con respecto al parámetro C_{max}, el resumen de los datos farmacocinéticos revela que en comparación con la condición MDMA, la combinación se asoció a un aumento (entre el 10-11%) de las concentraciones de MDMA y del metabolito último HMMA, obtenido a partir de la vía mayoritaria (60%) de metabolización de la MDMA y dependiente del citocromo CYP2D6. En cambio, la condición MDMA, comparada con la combinación, produjo unas concentraciones mayores de los metabolitos de la MDMA (MDA y HMA) dependientes de una vía de metabolización que se inicia gracias al citocromo CYP3A4. Más aún, la producción de las concentraciones máximas de estos metabolitos (MDA y HMA) se produjeron dos horas antes tras la condición MDMA que en la combinación.

Para poder aclarar los efectos observados en la combinación (incremento de la MDMA y HMMA, disminución de la MDA y HMA) sería de interés conocer las concentraciones de metabolitos intermedios como el denominado HHMA (3,4-

dihidroximetanfetamina), no investigado en la presente memoria. El mismo se origina a partir de la desmetilación oxidativa (O-desmetilación) de la MDMA que parece ser dependiente del citocromo CYP2D6 (Tucker y cols, 1994; Kreth y cols, 2000). Este metabolito es muy inestable en fluidos biológicos y rápidamente sufre una O-metilación por la enzima COMT para formar el antes mencionado HMMA (De la Torre y cols, 2000b; Segura y cols, 2001). Aunque algunos estudios parecen demostrar que la MDMA es capaz de actuar como inhibidor de su propio metabolismo formando un complejo con el CYP2D6, también se ha imputado al metabolito HHMA este papel mediante la formación de un complejo metabolito-CYP2D6 (Wu y cols, 1997; Delaforge y cols, 1999). La máxima actividad de ambos, MDMA y HHMA, como inhibidores de la O-desmetilación tendría lugar a partir de la obtención de sus concentraciones máximas. Este espacio de tiempo estaría situado entre la hora y media y las dos horas postadministración de la MDMA ($t_{\max}$ de la MDMA y de la HMMA, respectivamente).

La administración de alcohol parece capaz de alterar la farmacocinética de las anfetaminas. Por ejemplo, la administración oral de alcohol ha demostrado producir un incremento de las concentraciones de dextroanfetamina oral (Pérez-Reyes y cols, 1992), o bien una disminución del volumen de distribución de la metanfetamina intravenosa (Mendelson y cols, 1995). En presencia de alcohol, la metanfetamina (equivalente a la MDMA de nuestro estudio) es metabolizada en menor grado hacia anfetamina (equivalente a la MDA de este trabajo) (Shimosato, 1988). El mecanismo de esta interacción podría deberse a una disminución de la actividad de N-desmetilación del CYP3A4 provocada por el alcohol. Este hecho justificaría la presencia de menores niveles plasmáticos máximos de MDA y HMA tras la combinación, así como el retraso en la consecución de los mismos respecto a la condición MDMA, y los incrementos de MDMA y HMMA al existir una mayor cantidad de sustrato (Figura 16).

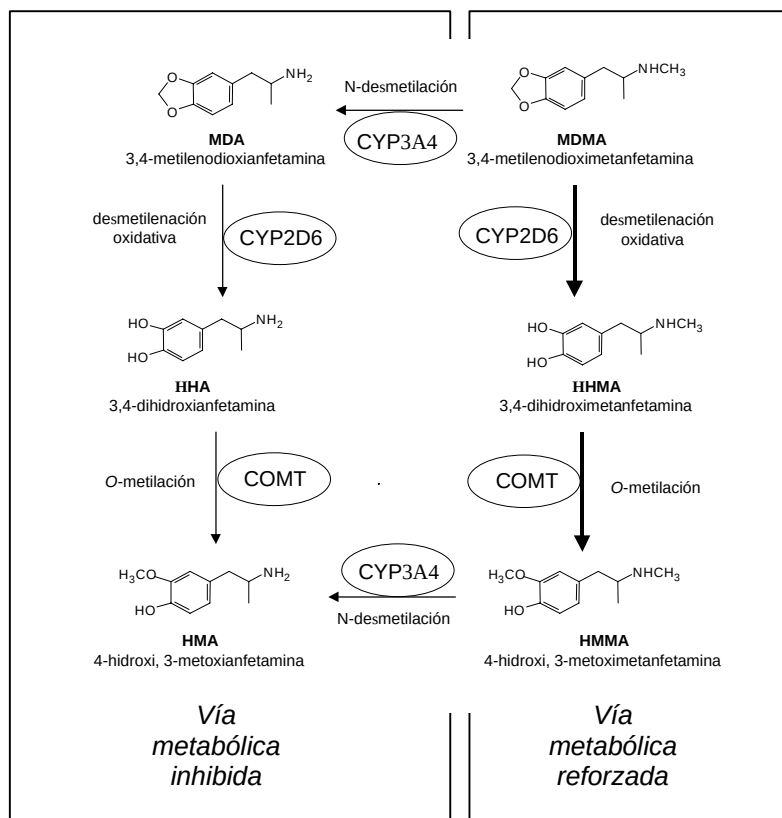


Figura 16: Incremento del desbalance entre las vías metabólicas de la MDMA, como modelo sugerido para justificar los parámetros farmacocinéticos observados tras la combinación de MDMA y alcohol.

La magnitud del incremento de las concentraciones de MDMA (11%) también sugiere que la interacción se da en una vía secundaria. En la hipótesis anterior tampoco puede descartarse la posibilidad de que la sugerida inhibición de la N-desmetilación pudiera deberse tanto a la presencia de alcohol como de MDMA. Dado el diseño del estudio puede descartarse una interacción farmacocinética a nivel de la absorción pero no es descartable una ligera reducción en el volumen de distribución de la MDMA tras la combinación.

6.5.2. Alcohol

Respecto a las concentraciones de alcohol, las dos condiciones de tratamiento que lo incluían mostraron una $t_{\max}$ diferente, teniendo lugar 30 minutos más tarde tras la combinación comparado con la condición alcohol ($p=0,014$). Además, la concentración plasmática de alcohol obtenida por esta última condición fue un 15% mayor que tras la combinación ($p=0,004$). De igual manera, el AUC_{0-6h} obtenido por la

condición alcohol resultó un 9,1% mayor que tras la combinación ($p<0,001$). Para ambas condiciones la semivida de eliminación fue similar, alrededor de 2 horas.

Estos resultados son coherentes con los datos recogidos por la bibliografía clásica (Holford, 1987), así como en estudios previos realizados en esta misma unidad de Farmacología del IMIM (Farré y cols, 1997). En estos estudios, una dosis similar de alcohol en forma de vodka, administrada en ayunas mediante un idéntico proceso de enmascaramiento produjo unas concentraciones máximas similares en un tiempo postadministración también muy similar (Tabla 26).

Tabla 26: Parámetros farmacocinéticos del alcohol obtenidos en estudios realizados en la misma Unidad de Farmacología del IMIM en condiciones parecidas de administración (dosis y enmascaramiento idéntico).

Condiciones de tratamiento	Procedimiento de ingesta del alcohol	n	C _{max} (mg/dl)	t _{max} ** (h)	AUC _{0-6h} (mg/dl·h ⁻¹)
alcohol 0,8g/kg oral *	450 ml a ingerir en 30 min (150 ml/10 min)	8	119,6	0,9	243,6
alcohol 0,8g/kg oral + cocaína 100 mg nasal *	450 ml a ingerir en 30 min (150 ml/10 min)	8	100,3	1,0	227,7
alcohol 0,8g/kg oral	350 ml a ingerir en 15 min (117 ml/5 min)	9	124,6	1,0	409,0
alcohol 0,8g/kg oral + MDMA 100 mg oral	350 ml a ingerir en 15 min (117 ml/5 min)	9	105,8	1,5	371,7

*: Farré y cols, 1997; n: número de sujetos; **: tiempo desde el inicio de la ingesta de la bebida

Quizá algunas diferencias observadas, como la magnitud del AUC_{0-6h}, podrían explicarse por la particularidad de los tiempos de administración (ver en la tabla anterior el procedimiento de ingesta del alcohol).

Con respecto a la combinación del alcohol con estimulantes, estudios como los descritos en la tabla anterior reflejan la producción de concentraciones más bajas de alcohol cuando se combina con estimulantes como la cocaína o la MDMA. Estos resultados, sin embargo, no tienen porque coincidir con otros estudios de interacción, debido fundamentalmente a la variabilidad en la matriz biológica empleada para la valoración de los niveles de alcohol (sangre vs aire espirado), así como consecuencia de la diferencia en el tiempo y orden de administración de las sustancias combinadas (Pérez-Reyes, 1994; Farré y cols, 1997).

Al respecto, cabría mencionar que el diseño empleado en el presente estudio pretendía la coincidencia en el tiempo de las concentraciones máximas, y por tanto

de los efectos, para ambas sustancias, MDMA y alcohol. La figura siguiente establece comparaciones entre este diseño y los empleados en otros estudios de interacción entre alcohol y sustancias estimulantes del SNC como cocaína, dextroanfetamina, metanfetamina y cafeína.

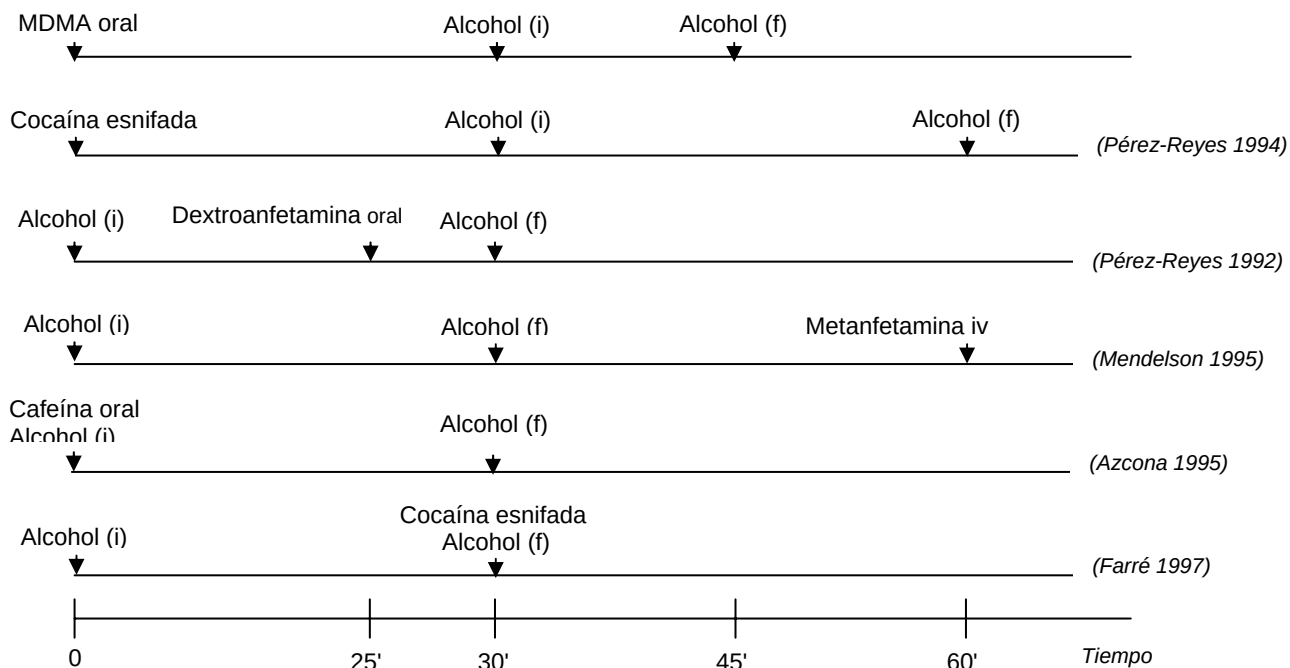


Figura 17: Esquema de administración en diferentes estudios de combinación entre drogas estimulantes del SNC y el alcohol. La primera línea representa el estudio actual.

▼: droga administrada; (i): inicio de la bebida; (f): finalización de la bebida

La explicación de las menores concentraciones de alcohol observadas en algunos de los estudios de interacción referidos, así como en el presente estudio, generalmente hacen alusión a una menor tasa de absorción intestinal del alcohol. Esta absorción, en condiciones de ayunas, tiene lugar principalmente a través de duodeno y yeyuno (Eckardt y cols, 1998). La posible implicación de las principales vías metabólicas del alcohol (alcohol deshidrogenasa y sistema MEOS) para justificar tales diferencias es un campo aún menos estudiado. Posibles cambios leves en la distribución del alcohol también podrían justificar los cambios citados (aumento del volumen de distribución en la combinación). Sin embargo, a pesar de la ausencia de datos sobre este particular, para la interacción entre el alcohol y la MDMA sí podría sugerirse un particular mecanismo. Este se basaría en el efecto de la MDMA, administrada previamente al alcohol, sobre la motilidad gastrointestinal. Se ha demostrado la

existencia de receptores serotoninérgicos en tubo digestivo (5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} entre otros) que al acoplarse la serotonina producen un aumento de la contractilidad peristáltica a nivel del fondo gástrico y del intestino, lo que pudiera facilitar un rápido paso del alcohol por el tracto gastrointestinal disminuyendo así ligeramente su absorción.

Como colofón a la discusión realizada hasta ahora, se procederá a discutir de forma breve los principales hallazgos de esta Tesis y su relevancia clínica.

La MDMA ha presentado sus efectos típicos en condiciones experimentales en ensayos clínicos en voluntarios sanos. Se observó un aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura, así como un incremento de la tensión muscular (Ala de Maddox). En cuanto a los efectos subjetivos se observó euforia y bienestar, estimulación y cambios muy discretos en las percepciones sin aparecer ilusiones ni alucinaciones. La MDMA en este estudio no produjo alteraciones en el rendimiento psicomotor evaluado mediante pruebas objetivas. Estos datos son similares a los observados en otros estudios experimentales y controlados a dosis similares, entre 75 y 100 mg, por otros autores (Camí y cols, 2000; de la Torre y cols 2000b). La administración a dosis más elevadas de MDMA (125 y 150 mg) provocó alteraciones significativas del rendimiento psicomotor en una tarea de laboratorio (Camí y cols, 2000; De la Torre y cols 2000b).

La extrapolación de los datos de laboratorio a la realidad de la conducción de vehículos debe matizarse, pero en general aunque existe una buena relación entre ambas situaciones, los resultados deben confirmarse. El contexto de uso de la MDMA (fiestas, *raves*, discotecas de la *ruta del bakalao*) ha provocado preocupación por sus posibles efectos sobre la conducción. Debe recordarse que muchas de estas fiestas se desarrollan en lugares apartados y por la noche, por lo que los participantes acuden mayoritariamente en automóvil. No existen datos contundentes y además son escasos, pero parece que la MDMA puede dificultar la conducción y consecuentemente provocar un mayor riesgo de accidentalidad (Logan y Couper, 2001). Los sujetos bajo los efectos de la MDMA presentan dificultad en el equilibrio y una alteración notable en los tests demostrativos de sobriedad realizados en el lugar de los accidentes. Además la MDMA parece incrementar la aparición de conductas de riesgo (*reskless behavior*) (Hoof y van de Voorde, 1994). Los únicos datos de

tareas de conducción provienen de un estudio experimental realizado en Holanda por de Waard y cols (2000) publicado como resumen en las actas de un congreso. Estos autores estudiaron un grupo de consumidores de éxtasis que tomaron su dosis habitual (una pastilla) y se sometieron a un test de conducción en carretera una hora después, antes de irse de fiesta por la noche. Los mismos sujetos realizaron la misma prueba la mañana siguiente, y dos veces más de control (una mañana sin haber tomado nada y una noche sin haber tomado nada). La dosis que tomaron, según el análisis de las pastillas, fue de aproximadamente unos 56 mg de MDMA. Los resultados mostraron que bajo los efectos de la MDMA el control del vehículo sólo se afectó moderadamente. Los sujetos condujeron a una mayor velocidad y se incrementó la varianza de la velocidad. No se observaron cambios en el control lateral ni en el frenado. La MDMA incrementó a cuatro el número de colisiones en comparación a las dos producidas en el caso de no presencia de MDMA (todo ello referido a veinte pruebas de conducción real). Las dosis probadas en este estudio son bajas en comparación con las habitualmente consumidas, por lo que los resultados en condiciones reales podrían ser más relevantes (consumo de dosis repetidas, policonsumo simultáneo de otras sustancias).

Como se ha comentado es muy frecuente el uso de MDMA conjuntamente con otras sustancias, sobretodo con alcohol. Por ello los resultados tienen interés clínico y toxicológico directo. En cuanto a los resultados de este trabajo, la combinación, es decir la ingestión simultánea de MDMA y alcohol se asoció a efectos taquicardizantes parecidos a los de la MDMA pero con una mayor duración de acción. También se incrementó la temperatura corporal. Esto podría indicar una mayor peligrosidad potencial de la combinación en comparación con la MDMA sola. En cuanto a los efectos subjetivos también se observó una mayor duración de los efectos euforizantes pero su intensidad fue similar. La combinación podría tener un mayor potencial de abuso por este motivo. Los resultados más llamativos y posiblemente los más relevantes se observaron en la sensación subjetiva de eficiencia y sedación y su traducción en una tarea objetiva asimilable a la simulación experimental de conducción de vehículos. La MDMA produjo una reducción de la sensación subjetiva de sedación y un incremento de la sensación de mejor eficiencia intelectual, en otras palabras, el sujeto estaba más alerta y tenía la sensación de hacer las cosas mejor que cuando estaba bajo los efectos únicamente del alcohol (intoxicación etílica).

Ahora bien, al realizar una prueba objetiva para evaluar esa alerta y mayor capacidad para ejecutar tareas se observó que no habían mejorado respecto al alcohol. Así la MDMA no modificó los efectos deletéreos del alcohol sobre el rendimiento psicomotor e incluso los empeoró. Esta disociación de las sensaciones subjetivas y el rendimiento real son relevantes en términos toxicológicos y sobre todo si se relacionan con la conducción o manejo de vehículos o maquinaria. Aunque los sujetos están rindiendo tan mal como bajo el alcohol, el hecho de que crean que lo pueden hacer mejor supone un elemento añadido de riesgo, ya que puede facilitar conductas inadecuadas y peligrosas, entre ellas conducir un vehículo. De nuevo los resultados no pueden compararse con datos reales, pero se sabe que en la mayoría de accidentes en los que está implicado la MDMA se presentan también concentraciones de otras drogas, especialmente alcohol (Logan y Couper, 2001). De nuevo el centro holandés citado anteriormente ha sido artífice de un estudio en sujetos que tomaron MDMA junto a otras sustancias (Brookhuis y cols, 2000). Los sujetos participaron en cuatro sesiones, dos de control (de día y de noche sin tomar nada, a una hora similar a cuando tomaban éxtasis) y dos bajo los efectos de drogas (una con sólo éxtasis y la otra con éxtasis y otras drogas que habitualmente usan simultáneamente). Cuando los sujetos combinaron la MDMA junto con otras drogas (principalmente alcohol y *cannabis*) se observó un empeoramiento respecto a la MDMA. Presentaron peor control del vehículo y circularon a mayor velocidad. No se observaron cambios en el tiempo de reacción ni de frenado. El número de colisiones fue bajo pero superior al de los días control (2/20) en el grupo de MDMA (4/20) o de uso de múltiples sustancias (5/20). Además, bajo ambas drogas se observó una alteración del juicio al incrementarse las decisiones de riesgo. Desgraciadamente, las dosis exactas de MDMA y de las sustancias usadas simultáneamente no pudieron determinarse de forma concreta. Estos datos apoyan los de esta investigación respecto a la alteración del rendimiento objetivo y subjetivo de la combinación de MDMA y alcohol.

Los resultados de la combinación sobre el rendimiento psicomotor deberán comprobarse en estudios experimentales con conducción real en circuitos especiales o mediante series amplias en estudios de campo que permitan el análisis de la asociación. Aún así los resultados parecen relevantes y posiblemente puedan ser de

utilidad para programar los estudios antes citados y promover campañas para reducir los daños provocados por estas drogas.

CONCLUSIONES

Conclusiones

7. CONCLUSIONES

1. La administración de una dosis única de 100 mg de MDMA produjo los efectos ya descritos para esta sustancia, y que incluían un aumento considerable de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, midriasis, ligera elevación de la temperatura oral y aumento de tensión de la musculatura extraocular. La dosis administrada produjo sensación de bienestar y euforia sin provocar cambios relevantes en las percepciones ni alucinaciones. Aumentaron las concentraciones plasmáticas de cortisol y prolactina. En cuanto a las concentraciones plasmáticas de MDMA y sus metabolitos, los resultados obtenidos concuerdan con los descritos en estudios previos.
2. La administración de alcohol a una dosis de 0,8 g por kg de peso se asoció a los efectos ya descritos en la bibliografía biomédica. Entre estos efectos destaca la sensación de borrachera, la sedación y el empeoramiento del rendimiento psicomotor. No se observaron efectos neuroendocrinológicos. Las concentraciones de etanol en sangre fueron similares a las descritas en estudios anteriores.
3. En cuanto a la combinación de MDMA y alcohol, los hallazgos de interés incluirían sus efectos sobre las constantes vitales, el rendimiento psicomotor, los efectos subjetivos y los parámetros farmacocinéticos.
4. La combinación de MDMA y alcohol produjo un incremento mayor de la frecuencia cardíaca y la prolongación en el tiempo de los efectos hipertensores e hipertérmicos en comparación con la MDMA sola.
5. La combinación se asoció a una prolongación de los efectos euforizantes y estimulantes de la MDMA. En cuanto a la intoxicación alcohólica, la administración de MDMA en la combinación no supuso cambios significativos en la percepción de ebriedad de los sujetos, aunque sí redujo la sensación subjetiva de sedación y la somnolencia producida por el alcohol.

6. La combinación de ambas drogas no modificó la magnitud del deterioro en el rendimiento psicomotor producido por el alcohol solo. En la combinación, la presencia de alcohol provocó una reversión parcial de la esoforia producida por la MDMA.
7. La combinación provocó el aumento de las concentraciones plasmáticas de cortisol y prolactina de forma similar al obtenido por la MDMA.
8. En la combinación, la presencia de alcohol aumentó la concentración plasmática máxima de MDMA en un 11% respecto a la obtenida por la MDMA sola, mientras que la presencia de MDMA redujo en un 15% la concentración plasmática de etanol respecto a la obtenida por la condición alcohol.
9. La combinación de MDMA y alcohol parece detentar mayor toxicidad cardiovascular y un mayor potencial de abuso que ambas sustancias por separado. Además produce una disminución de la sedación y una falsa percepción de mejor rendimiento cuando en realidad la capacidad real de rendimiento psicomotor permanece igual de alterada que tras la administración de alcohol.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografia

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adinoff B, Kramer GL, Petty F. Levels of gamma-aminobutyric acid in cerebrospinal fluid and plasma during alcohol withdrawal. *Psychiatry Res* 1995; 59:137-144.
- Ajaelo I, Koenig K, Snoey E. Severe hyponatremia and inappropriate antidiuretic hormone secretion following ecstasy use. *Arch Intern Med* 1998; 5:839-840.
- Allen RP, McCann UD, Ricaurte GA. Persistent effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") on human sleep. *Sleep* 1993;16:560-564.
- American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, 1995.
- Ames D, Wirshing WC. Ecstasy, the serotonin syndrome, and neuroleptic malignant syndrome--a possible link?. *JAMA* 1993; 269:869-870.
- Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmeron JM, Moreno V, Nogué S y cols. Ecstasy: A common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 1998; 29:394-397.
- Arasteh K, Poudevida S, Farré M, Roset PN, Camí J. Response patterns of the Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory after the use of sedatives, stimulants, and opioids. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55:117-125.
- Azcona O, Barbanoj MJ, Torrent J, Jané F. Evaluation of the central effects of alcohol and caffeine interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40:393-400.
- Azmitia EC, Murphy RB, Whitaker-Azmitia PM. MDMA (ecstasy) effects on cultured serotonergic neurons: Evidence for Ca²⁺(+)- dependent toxicity linked to release. *Brain Res* 1990; 510:97-103.
- Bailey SL, Pollock NK, Martin CS, Lynch KG. Risky sexual behaviors among adolescents with alcohol use disorders. *J Adolesc Health* 1999; 25:179-181.
- Barnett NL, Osborne NN. The effect of serotonin on the rabbit isolated iris sphincter muscle. *Curr Eye Res* 1993; 12(7):665-673.
- Battaglia G, Brooks BP, Kulsakdinun C, De Souza EB. Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites. *Eur J Pharmacol* 1988; 149:159-163.
- Battaglia G, Yeh SY, de Souza EB. MDMA-induced neurotoxicity: Parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29:269-274.
- Beck J, Morgan PA. Designer drug confusion: a focus on MDMA. *J Drug Educ* 1986; 16:287-302.
- Benloucif S, Galloway MP. Facilitation of dopamine release in vivo by serotonin agonists: studies with microdialysis. *Eur J Pharmacol* 1991; 200:1-8.
- Berger UV, Gu XF, Azmitia EC. The substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine, p-chloroamphetamine and fenfluramine induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine. *Eur J Pharmacol* 1992; 215:153-160.
- Bilsky EJ, Hui YZ, Hubbell CL, Reid LD. Methylenedioxymethamphetamine's capacity to establish place preferences and modify intake of an alcoholic beverage. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 37:633-638.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P y cols. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990; 263:2055-2060.

Bibliografía

Bobes J, Lorenzo P, Saiz PA.. Extasis (MDMA): un abordaje comprehensivo. Barcelona: Masson, 1998.

Bolla KI, McCann UD, Ricaurte GA. Memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users. *Neurol* 1998; 51:1532-1537.

Boot BP, McGregor IS, Hall W. MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. *Lancet* 2000; 355:1818-1821.

Box SA, Prescott LF, Freestone S. Hyponatraemia at a rave. *Postgrad Med J* 1997; 73:53-54.

Brookhuis KA, de Waard D, Pernot LMC. A driving simulator study on driving performance and traffic safety after multiple drug use, consisting of MDMA (Ecstasy) and variuos other psychoactive compounds. Proceedings of the International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety (ICADTS), Stocholm, Sweden, May 2000. Accesible a través de internet en la dirección: www.vv.se/traf_sak/t2000/frmain.htm (último acceso realizado en enero de 2002).

Buffum J, Moser C. MDMA and human sexual function. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18:355-359.

Cadet JL, Ladenheim B, Hirata H, Rothman RB, Ali S, Carlson E y cols. Superoxide radicals mediate the biochemical effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA): evidence from using CuZn-superoxide dismutase transgenic mice. *Synapse* 1995; 21:169-176.

Calafat A, Stocco P, Mendes F, Simon J, van der Wijngaart G, Sureda MP y cols. Characteristics and social representation of ecstasy in Europe. Valencia: IREFREA, 1998.

Camí J, Ayesta FJ. Famacodependencias. En: Flórez J, editor. *Farmacología Humana*. 3ª ed. Barcelona: Masson, 1997: 565-591.

Camí J, Farré M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A y cols. Human pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy"): Psychomotor performance and subjective effects. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:455-466.

Camí J. *Farmacologia y toxicidad de la MDMA (éxtasis)*. 1ª ed. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1995.

Campbell AD, Kohl RR, McBride WJ. Serotonin-3 receptor and ethanol-stimulated somatodendritic dopamine release. *Alcohol* 1996; 13:569-574.

Cleare AJ, Murray RM, O'Keane V. Reduced prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in depressed compared to healthy matched control subjects. *Neuropsychopharmacol* 1996;14:349-54.

Colado MI, Green AR. A study of the mechanism of MDMA ('ecstasy')-induced neurotoxicity of 5-HT neurones using chlormethiazole, dizocilpine and other protective compounds. *Br J Pharmacol* 1994; 111:131-136.

Colado MI, Williams JL, Green AR. The hyperthermic and neurotoxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and 3,4 methylenedioxyamphetamine (MDA) in the Dark Agouti (DA) rat, a model of the CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *Br J Pharmacol* 1995; 115:1281-1289.

Colado MI, O'Shea E, Granados R, Murray TK, Green AR. In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA ('ecstasy') and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine. *Br J Pharmacol* 1997; 121:889-900.

Colado MI, Esteban B, O'Shea E, Granados R, Green AR. Studies on the neuroprotective effect of pentobarbitone on MDMA-induced neurodegeneration. *Psychopharmacol (Berl)* 1999a; 142:421-425.

Colado MI, Granados R, O'Shea E, Esteban B, Green AR. The acute effect in rats of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDEA, "eve") on body temperature and long term degeneration of 5-HT neurones in brain: a comparison with MDMA ("ecstasy"). *Pharmacol Toxicol* 1999b; 84:261-266.

Bibliografía

- Colado MI, O'Shea E, Granados R, Esteban B, Martin AB, Green AR. Studies on the role of dopamine in the degeneration of 5-HT nerve endings in the brain of Dark Agouti rats following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy') administration. *Br J Pharmacol* 1999c; 126:911-924.
- Collins RL, Ellickson PL, Bell RM. Simultaneous polydrug use among teens: prevalence and predictors. *J Subst Abuse* 1998; 10:233-253.
- Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe nº2. Madrid: Ministerio del Interior; 1999.
- Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe nº3. Madrid: Ministerio del Interior; 2000.
- Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe nº4. Madrid: Ministerio del Interior; 2001.
- Connor TJ, Kelly JP, Leonard BE. An assessment of the acute effects of the serotonin releasers methylenedioxymethamphetamine, methylenedioxyamphetamine and fenfluramine on immunity in rats. *Immunopharmacol* 2000; 46:223-235.
- Coore JR. A fatal trip with ecstasy: A case of 3,4- methylenedioxymethamphetamine/3,4-methylenedioxyamphetamine toxicity. *J R Soc Med* 1996; 89:51P-2P.
- Cowen PJ, Anderson IM, Grahame-Smith DG. Neuroendocrine effects of azapirones. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(Suppl. 3):21S-25S.
- Crabbe JC, Phillips TJ, Feller DJ, Hen R, Wenger CD, Lessov CN y cols. Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5-HT_{1B} serotonin receptors. *Nat Genet* 1996;14:98-101.
- Cryan JF, Kelliher P, Kelly JP, Leonard BE. Comparative effects of serotonergic agonists with varying efficacy at the 5-HT(1A) receptor on core body temperature: modification by the selective 5-HT(1A) receptor antagonist WAY 100635. *J Psychopharmacol* 1999; 13:278-283.
- Curran HV. Is MDMA ('Ecstasy') Neurotoxic in Humans? An Overview of Evidence and of Methodological Problems in Research. *Neuropsychobiol* 2000; 42:34-41.
- Chang L, Ernst T, Grob CS, Poland RE. Cerebral (1)H MRS alterations in recreational 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users . *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:521-526.
- Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R y cols. Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: A co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res* 2000; 98:15-28.
- Chu T, Kumagai Y, DiStefano EW, Cho AK. Disposition of methylenedioxymethamphetamine and three metabolites in the brains of different rat strains and their possible roles in acute serotonin depletion. *Biochem Pharmacol* 1996; 51:789-796.
- Dafters RI. Effect of ambient temperature on hyperthermia and hyperkinesis induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy") in rats. *Psychopharmacol (Berl)* 1994; 114:505-508.
- Davis WM, Hatoum HT, Waters IW. Toxicity of MDA (3,4-methylenedioxyamphetamine) considered for relevance to hazards of MDMA (Ecstasy) abuse. *Alcohol Drug Res* 1987; 7:123-134.
- De la Torre R, Farré M, Ortuño J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN y cols. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2000a; 49:104-109.

Bibliografía

De la Torre R, Farré M, Roset PN, Hernández-López C, Mas M, Ortuño J y cols. Pharmacology of MDMA in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2000b; 914:225-237.

De Souza I, Kelly JP, Harkin AJ, Leonard BE. An appraisal of the pharmacological and toxicological effects of a single oral administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1997; 80:207-210.

De Waard D, Brookhuis KA, Pernot LMC. A driving simulator study on the effects of MDMA (Ecstasy) on driving performance and traffic safety. *Proceedings of the International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety (ICADTS)*, Stocholm, Sweden, May 2000. Accesible a través de internet en la dirección: www.vv.se/traf_sak/t2000/frmain.htm (último acceso realizado en enero de 2002).

De Wit H, Clark M, Brauer LH. Effects of d-amphetamine in grouped versus isolated humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 57:333-340.

Delaforge M, Jaouen M, Bouille G. Inhibitory metabolite complex formation of methylenedioxymethamphetamine with rat and human cytochrome P450. Particular involvement of CYP 2D. *Environm Toxicol Pharmacol* 1999; 7:153-158.

Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: An overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:157-164.

Doty P, de Wit H. Effect of setting on the reinforcing and subjective effects of ethanol in social drinkers. *Psychopharmacol (Berl)* 1995; 118:19-27.

Dowling GP, McDonough ET, Bost RO. 'Eve' and 'Ecstasy'. A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 1987; 257:1615-1617.

Downing J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18:335-340.

Drake WM, Broadhurst PA. QT-interval prolongation with Ecstasy. *S Afr Med J* 1996; 86:180-181.

Earleywine M, Newcomb MD. Concurrent versus simultaneous polydrug use: Prevalence, correlates, discriminant validity, and prospective effects on health outcomes. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997; 5:353-364.

Eckardt MJ, File SE, Gessa GL, Grant KA, Guerri C, Hoffman PL y cols. Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:998-1040.

Eisner B. Éxtasis (La historia del MDMA). Barcelona: Ediciones Obelisco, 1995.

Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut* 1996; 38:454-458.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual Report on the State of drugs problem in the European Union 1998. Lisboa: EMCDDA; 1999.

Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Henry JA. Enantiomeric analysis of MDMA (Ecstasy) in plasma and urine by capillary GC: A preliminary investigation of the stereoselective disposition in man. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50(suppl):117.

Fallon JK, Kicman AT, Henry JA, Milligan PJ, Cowan DA, Hutt AJ. Stereospecific analysis and enantiomeric disposition of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) in humans. *Clin Chem* 1999; 45:1058-1069.

Fanciullacci M, Sicuteri R, Alessandri M, Geppetti P. Buspirone, but not sumatriptan, induces miosis in humans: relevance for a serotonergic pupil control. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:349-355.

Farré M, Lamas X, Terán MT, Camí J. Métodos para el estudio en humanos del potencial de abuso de psicofármacos. *Farmacología del SNC* 1992; 6:25-36.

Bibliografía

- Farré M, De la Torre R, Llorente M, Lamas X, Ugena B, Segura J y cols. Alcohol and cocaine interactions in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266:1364-1373.
- Farré M, Terán MT, Camí J. A comparison of the acute behavioral effects of flunitrazepam and triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacol (Berl)* 1996; 125:1-12.
- Farré M, De la Torre R, González ML, Terán MT, Roset PN, Menoyo E y cols. Cocaine and alcohol interactions in humans: neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283:164-176.
- Fischer C, Hatzidimitriou G, Wlos J, Katz J, Ricaurte GA. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *J Neurosci* 1995; 15:5476-5485.
- Fischer HS, Zernig G, Schatz DS, Humpel C, Saria A. MDMA ('ecstasy') enhances basal acetylcholine release in brain slices of the rat striatum. *Eur J Neurosci* 2000; 12:1385-1390.
- Fischman MW, Foltin RW. Utility of subjective-effects measurements in assessing abuse liability of drugs in humans. *Br J Addict* 1991; 86:1563-1570.
- Fleckenstein AE, Gibb JW, Hanson GR. Differential effects of stimulants on monoaminergic transporters: pharmacological consequences and implications for neurotoxicity. *Eur J Pharmacol* 2000; 406:1-13.
- Franks HM, Hagedorn H, Hensley VR, Hensley WJ, Starmer GA. The effect of caffeine on human performance, alone and in combination with ethanol. *Psychopharmacologia* 1975; 45:177-181.
- Frederick DL, Paule MG. Effects of MDMA on complex brain function in laboratory animals. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21:67-78.
- Fudin R, Nicastro R. Can caffeine antagonize alcohol-induced performance decrements in humans? *Percept Mot Skills* 1988; 67:375-391.
- Gamella JF, Alvarez-Roldan A, Romo N. The content of ecstasy in Spain. En: *Proceedings of the seventh Annual Conference on Drug Use and Drug Policy*. Korf DJ, Riper H, editores. Amsterdam: Siswo, 1997: 130-138
- Gamella JF, Alvarez-Roldan A. Drogas de síntesis en España. Patrones y tendencias de adquisición y consumo. Madrid: Ministerio del Interior. Plan Nacional sobre Drogas, 1997.
- Gamma A, Buck A, Berthold T, Vollenweider FX. No difference in brain activation during cognitive performance between ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) users and control subjects: a [¹⁵O]-positron emission tomography study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:66-71.
- Gamma A. A footnote on the history of MDMA (Comunicación personal). Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, 1998. Accesible en la dirección de internet: <http://www.maps.org/news-letters/v08n1/08157for.html#note> (Consulta realizada en mayo de 2001).
- Garrett ER, Seyda K, Marroum P. High performance liquid chromatographic assays of the illicit designer drug "Ecstasy", a modified amphetamine, with applications to stability, partitioning and plasma protein binding. *Acta Pharm Nord* 1991; 3:9-14.
- Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Maestri D, Monica C, Sartori R y cols. Serotonergic function after (+/-)3,4-methylene-dioxymethamphetamine ('Ecstasy') in humans. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13:1-9.
- Gerra G, Zaimovic A, Ferri M, Zambelli U, Timpano M, Neri E y cols. Long-lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry* 2000; 47:127-136.

Bibliografia

Gianoulakis C, Guillaume P, Thavundayil J, Gutkowska J. Increased plasma atrial natriuretic peptide after ingestion of low doses of ethanol in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:162-170.

Gledhill JA, Moore DF, Bell D, Henry JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:1036-1037.

Gold LH, Geyer MA, Koob GF. Neurochemical mechanisms involved in behavioral effects of amphetamines and related designer drugs. *NIDA Res Monogr* 1989; 94:101-126.

Gordon CJ, Watkinson WP, O'Callaghan JP, Miller DB. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on autonomic thermoregulatory responses of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38:339-344.

Gore SM. Fatal uncertainty: death-rate from use of ecstasy or heroin. *Lancet* 1999; 354:1265-1266.

Gouzoulis-Mayfrank E, Steiger A, Ensslin M, Kovar A, Hermle L. Sleep EEG effects of 3,4-methylenedioxyethamphetamine (MDE; "eve") in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1992; 32:1108-1117.

Gouzoulis-Mayfrank E, von Bardeleben U, Rupp A, Kovar KA, Hermle L. Neuroendocrine and cardiovascular effects of MDE in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol* 1993; 8:187-193.

Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Tuchtenhagen F, Pelz S, Becker S, Kunert HJ y cols. Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:719-725.

Grahame-Smith DG. Studies in vivo on the relationship between brain tryptophan, brain 5-HT synthesis and hyperactivity in rats treated with a monoamine oxidase inhibitor and L-tryptophan. *J Neurochem* 1971; 18:1053-1066.

Grant KA, Colombo G, Gatto GJ. Characterization of the ethanol-like discriminative stimulus effects of 5-HT receptor agonists as a function of ethanol training dose. *Psychopharmacol (Berl)* 1997; 133:133-141.

Green AR, Cross AJ, Goodwin GM. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacol (Berl)* 1995; 119:247-260.

Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18:319-327.

Grob CS, Poland RE, Chang L, Ernst T. Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: Methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res* 1996; 73:103-107.

Grob CS, Poland RE. MDMA. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editores. *Substance abuse: A Comprehensive Textbook*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 269-275.

Gudelsky GA, Yamamoto BK, Nash JF. Potentiation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT₂ receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1994; 264:325-330.

Gudelsky GA, Nash JF. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxymethamphetamine: implications for serotonin- dopamine interactions. *J Neurochem* 1996; 66:243-249.

Hanyu S, Ikeguchi K, Imai H, Imai N, Yoshida M. Cerebral infarction associated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') abuse. *Eur Neurol* 1995; 3:173.

Hardman HF, Haavik CO, Seevers MH. Relationship of the structure of mescaline and seven analogs to toxicity and behavior in five species of laboratory animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 25:299-309.

Bibliografía

- Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci* 1999; 19:5096-5107.
- Hegadoren KM, Baker GB, Bourin M. 3,4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: Defining the risks to humans. *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23:539-553.
- Hekmatpanah CR, Peroutka SJ. 5-hydroxytryptamine uptake blockers attenuate the 5-hydroxytryptamine-releasing effect of 3,4- methylenedioxymethamphetamine and related agents. *Eur J Pharmacol* 1990; 177:95-98.
- Helmlin HJ, Bracher K, Bourquin D, Vonlanthen D, Brenneisen R. Analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC-MS. *J Anal Toxicol* 1996; 20:432-440.
- Henry JA. Ecstasy and the dance of death. *BMJ* 1992; 305:5-6.
- Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* 1992; 340:384-387.
- Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998; 351:1784.
- Higgins ST, Rush CR, Bickel WK, Hughes JR, Lynn M, Capeless MA. Acute behavioral and cardiac effects of cocaine and alcohol combinations in humans. *Psychopharmacol (Berl)* 1993; 111:285-294.
- Hindmarch I, Kerr JS, Sherwood N. The effects of alcohol and other drugs on psychomotor performance and cognitive function. *Alcohol Alcohol* 1991; 26:71-79.
- Holden R, Jackson MA. Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after "ecstasy" (3,4-MDMA). *Lancet* 1996; 347:1052.
- Holdstock L, de Wit H. Individual differences in the biphasic effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:1903-1911.
- Holford NH. Clinical pharmacokinetics of ethanol. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13:273-292.
- Holmes SB, Banerjee AK, Alexander WD. Hyponatraemia and seizures after ecstasy use. *Postgrad Med J* 1999; 75:32-33.
- Hooft PJ, van de Voorde HP. Reckless behaviour related to the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy): apropos of a fatal accident during car-surfing. *Int J Legal Med* 1994; 106:328-329.
- Hughes FW, Forney RB. Dextro-amphetamine, ethanol and dextro-amphetamine-ethanol combinations on performance of human subjects stressed with delayed auditory feedback (DAF). *Psychopharmacologia* 1964; 6:234-238.
- Inder WJ, Joyce PR, Wells JE, Evans MJ, Ellis MJ, Mattioli L y cols. The acute effects of oral ethanol on the hypothalamic- pituitary-adrenal axis in normal human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:65-71.
- Informe d'un Group d'Experts. Ecstasy. Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. Paris: Expertise collective. Institut National de la Santé et la Recherche Médicale (INSERM); 1998.
- Johnson M, Elayan I, Hanson GR, Foltz RL, Gibb JW, Lim HK. Effects of 3,4-dihydroxymethamphetamine and 2,4,5- trihydroxymethamphetamine, two metabolites of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, on central serotonergic and dopaminergic systems. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261:447-453.

Bibliografía

- Kalant H, Le AD. Effects of ethanol on thermoregulation. *Pharmacol Ther* 1983; 23:313-364.
- Kawano Y, Abe H, Imanishi M, Kojima S, Yoshimi H, Takishita S y cols. Pressor and depressor hormones during alcohol-induced blood pressure reduction in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1996; 10:595-599.
- Kerr JS, Sherwood N, Hindmarch I. Separate and combined effects of the social drugs on psychomotor performance. *Psychopharmacol (Berl)* 1991; 104:113-119.
- Kerr JS, Fairweather DB, Mahendran R, Hindmarch I. The effects of paroxetine, alone and in combination with alcohol on psychomotor performance and cognitive function in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7:101-108.
- Kerr JS, Hindmarch I. The effects of alcohol alone or in combination with other drugs on information processing, task performance and subjective responses. *Human Psychopharmacol* 1998; 13:1-9.
- Kessel B. Hyponatraemia after ingestion of ecstasy. *BMJ* 1994; 308:414.
- Klitzman RL, Pope HG, Jr., Hudson JI. MDMA ("Ecstasy") Abuse and High-Risk Sexual Behaviors Among 169 Gay and Bisexual Men. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1162-1164.
- Kreth KP, Kovar KA, Schwab M, Zanger UM. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "ecstasy"-related designer drugs. *Biochem Pharmacol* 2000; 59:1563-1571.
- Krystal JH, Price LH, Opsahl C, Ricaurte GA, Heninger GR. Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function? *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992; 18:331-341.
- Kuitunen T, Seppala T, Mattila MJ, Pikkarainen J. The Finnish Clinical Test for Drunkenness in evaluating the effects of drugs on driving fitness. Proceedings of 13th International Conference on alcohol, drugs and traffic safety (T'95), Adelaide, Australia, August 1995. Accesible a través de internet en la dirección: <http://raru.adelaide.edu.au/T95/paper/s17p6.html> (último acceso realizado en enero de 2002).
- Lamas X, Farré M, Llorente M, Camí J. Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Drug Alcohol Depend* 1994; 35:203-209.
- Lamb RJ, Griffiths RR. Self-injection of d,l-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the baboon. *Psychopharmacol (Berl)* 1987; 91:268-272.
- Lanz M, Brenneisen R, Thormann W. Enantioselective determination of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and two of its metabolites in human urine by cyclodextrin-modified capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis* 1997; 18:1035-1043.
- Lapostolle F, Eliez CA, el Massioui Y, Adnet F, Leclerc G, Efthymiou ML y cols. [Toxicity of ecstasy] Toxicité de l'ecstasy. *Presse Med* 1997; 26:1881-1884.
- Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Qualichefski J, Fletcher BH, Syndulko K y cols. Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Nat Med* 1995; 1:337-341.
- LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: Findings of animal studies. *Biol Psychiatry* 1994a; 36:395-421.
- LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: Clinical evidence. *Biol Psychiatry* 1994b; 36:326-337.
- Leonardi ET, Azmitia EC. MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B: Comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac). *Neuropsychopharmacol* 1994; 10:231-238.

Bibliografía

- LeSage M, Clark R, Poling A. MDMA and memory: the acute and chronic effects of MDMA in pigeons performing under a delayed-matching-to-sample procedure. *Psychopharmacol (Berl)* 1993; 110:327-332.
- Lester SJ, Baggott M, Welm S, Schiller NB, Jones RT, Foster E y cols. Cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133:969-973.
- Lew R, Sabol KE, Chou C, Vosmer GL, Richards J, Seiden LS. Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part II: Radioligand binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276:855-865.
- Liechti ME, Saur MR, Gamma A, Hell D, Vollenweider FX. Psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after pretreatment with the 5-HT(2) antagonist ketanserin in healthy humans. *Neuropsychopharmacol* 2000a; 23:396-404.
- Liechti ME, Baumann Ch, Hell D, Vollenweider FX. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacol* 2000b; 22:513-521.
- Liechti ME, Vollenweider FX. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2000a; 14:269-274.
- Liechti ME, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after haloperidol pretreatment in healthy humans. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000b; 10:289-295.
- Liester MB, Grob CS, Bravo GL, Walsh RN. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180:345-52; discussion 353-4.
- Lim HK, Foltz RL. In vivo and in vitro metabolism of 3,4- (methylenedioxy)methamphetamine in the rat: identification of metabolites using an ion trap detector. *Chem Res Toxicol* 1988; 1:370-378.
- Lim HK, Foltz RL. In vivo formation of aromatic hydroxylated metabolites of 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine in the rat: identification by ion trap tandem mass spectrometric (MS/MS and MS/MS/MS) techniques. *Biol Mass Spectrom* 1991; 20:677-686.
- Logan BJ, Laverty R, Sanderson WD, Yee YB. Differences between rats and mice in MDMA (methylenedioxymethylamphetamine) neurotoxicity. *Eur J Pharmacol* 1988; 152:227-234.
- Logan BK, Couper FJ. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and driving impairment. *J Forensic Sci* 2001; 46: 1426-1433.
- Lukas SE, Mendelson JH. Electroencephalographic activity and plasma ACTH during ethanol-induced euphoria. *Biol Psychiatry* 1988; 23:141-148.
- Mahmood I. Application of preclinical data to initiate the modified continual reassessment method for maximum tolerated dose-finding trials. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:19-24.
- Malberg JE, Seiden LS. Small changes in ambient temperature cause large changes in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced serotonin neurotoxicity and core body temperature in the rat. *J Neurosci* 1998; 18:5086-5094.
- Malpass A, White JM, Irvine RJ, Somogyi AA, Bochner F. Acute toxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in Sprague- Dawley and Dark Agouti rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64:29-34.
- Manchanda S, Connolly MJ. Cerebral infarction in association with Ecstasy abuse. *Postgrad Med J* 1993; 69:874-875.

Bibliografía

Mandrekar P, Catalano D, Girouard L, Szabo G. Human monocyte IL-10 production is increased by acute ethanol treatment. *Cytokine* 1996; 8:567-577.

Martin CS, Clifford PR, Clapper RL. Patterns and predictors of simultaneous and concurrent use of alcohol, tobacco, marijuana, and hallucinogens in first-year college students. *J Subst Abuse* 1992; 4:319-326.

Martin WR, Sloan JW, Sapiro JD, Jasinski DR. Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine, and methylphenidate in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:245-258.

Martindale: The complete drug reference, 32nd ed. Parfitt K, y la Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, editores. Londres: Pharmaceutical Press, 1999.

Mas M, Farré M, De la Torre R, Roset PN, Ortuño J, Segura J y cols. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290:136-145.

Matthai SM, Davidson DC, Sills JA, Alexandrou D. Cerebral oedema after ingestion of MDMA ("ecstasy") and unrestricted intake of water. *BMJ* 1996; 312:1359.

Mattila ME, Mattila MJ, Nuotto E. Caffeine moderately antagonizes the effects of triazolam and zopiclone on the psychomotor performance of healthy subjects. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70:286-289.

Maurer HH. On the metabolism and the toxicological analysis of methylenedioxyphenylalkylamine designer drugs by gas chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 1996; 18:465-470.

Maxwell DL, Polkey MI, Henry JA. Hyponatraemia and catatonic stupor after taking "ecstasy". *BMJ* 1993; 307:1399.

McCance-Katz EF, Price LH, McDougall CJ, Kosten TR, Black JE, Jatlow PI. Concurrent cocaine-ethanol ingestion in humans: pharmacology, physiology, behavior, and the role of cocaethylene. *Psychopharmacol (Berl)* 1993; 111:39-46.

McCann UD, Ricaurte GA. Reinforcing subjective effects of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") may be separable from its neurotoxic actions: clinical evidence. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:214-217.

McCann UD, Ridenour A, Shaham Y, Ricaurte GA. Serotonin neurotoxicity after (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): A controlled study in humans. *Neuropsychopharmacol* 1994; 10:129-138.

McCann UD, Slate SO, Ricaurte GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; 'ecstasy'). *Drug Saf* 1996; 15:107-115.

McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998; 352:1433-1437.

McCann UD, Eligulashvili V, Mertl M, Murphy DL, Ricaurte GA. Altered neuroendocrine and behavioral responses to m-chlorophenylpiperazine in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Psychopharmacol (Berl)* 1999a; 147:56-65.

McCann UD, Mertl M, Eligulashvili V, Ricaurte GA. Cognitive performance in (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: A controlled study. *Psychopharmacol (Berl)* 1999b; 143:417-425.

McCann UD, Eligulashvili V, Ricaurte GA. (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-Induced Serotonin Neurotoxicity: Clinical Studies. *Neuropsychobiol* 2000; 42:11-16.

McCann UD, Ricaurte GA. Caveat emptor: editors beware. *Neuropsychopharmacol* 2001; 24:333-336.

Bibliografía

- McCreary AC, Bankson MG, Cunningham KA. Pharmacological studies of the acute and chronic effects of (+)- 3,4-methylenedioxymethamphetamine on locomotor activity: role of 5-hydroxytryptamine(1A) and 5-hydroxytryptamine(1B/1D) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290:965-973.
- McGuire P. Long term psychiatric and cognitive effects of MDMA use. *Toxicol Lett* 2000; 112-113:153-156.
- McKenna DJ, Peroutka SJ. Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *J Neurochem* 1990; 54:14-22.
- McNamara MG, Kelly JP, Leonard BE. Some behavioural and neurochemical aspects of subacute (+/-) 3,4- methylenedioxymethamphetamine administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52:479-484.
- Mendelson J, Jones RT, Upton R, Jacob P. Methamphetamine and ethanol interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:559-568.
- Milroy CM, Clark JC, Forrest AR. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J Clin Pathol* 1996; 49:149-153.
- Molliver ME, Berger UV, Mamounas LA, Molliver DC, O'Hearn E, Wilson MA. Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 600:649-661.
- Morgan MJ. Recreational use of "ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacol* 1998; 19:252-264.
- Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of "ecstasy" (MDMA). *Psychopharmacol (Berl)* 1999; 141:30-36.
- Morland J. Toxicity of drug abuse - amphetamine designer drugs (ecstasy): Mental effects and consequences of single dose use. *Toxicol Lett* 2000; 112-113:147-152.
- Moro F, Scapagnini U, Scaletta S, Drago F. Serotonin nerve endings and regulation of pupillary diameter. *Ann Ophthalmol* 1981; 13:487-490.
- Mueller PD, Korey WS. Death by "ecstasy": the serotonin syndrome? *Ann Emerg Med* 1998; 32:377-380.
- Mueller PR. Percutaneous drainage of pancreatic necrosis: is it ecstasy or agony?. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:976-977.
- Nash JF, Meltzer HY, Gudelsky GA. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4- methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245:873-879.
- Nash JF, Meltzer HY. Neuroendocrinological effects of MDMA in the rat. En: Peroutka SJ, editor. *Ecstasy*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1990: 225-239.
- Nash JF, Brodtkin J. Microdialysis studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine- induced dopamine release: effect of dopamine uptake inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259:820-825.
- Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18:305-313.
- Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor- binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:648-654.

Bibliografía

Noble EP, Berman SM, Ozkaragoz TZ, Ritchie T. Prolonged P300 latency in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Am J Hum Genet* 1994; 54:658-668.

Nurnberger JI, Simmons-Alling S, Kessler L, Jimerson S, Schreiber J, Hollander E, Tamminga CA, Nadi NS, Goldstein DS, Gershon ES. Separate mechanisms for behavioral, cardiovascular, and hormonal responses to dextroamphetamine in man. *Psychopharmacol (Berl)* 1984;84:200-204.

Nuvials X, Masclans JR, Peracaula R, De la Torre FJ. Hyponatraemic coma after ecstasy ingestion. *Intensive Care Med* 1997; 23:480.

Obrocki J, Buchert R, Vaterlein O, Thomasius R, Beyer W, Schiemann T. Ecstasy--long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1999; 175:186-188.

Ortuño J, Pizarro N, Farré M, Mas M, Segura J, Camí J y cols. Quantification of 3,4-methylenedioxymetamphetamine and its metabolites in plasma and urine by gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; 723:221-232.

Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, Pichini S, Di Carlo S, Roset PN y cols. Immunomodulating properties of MDMA alone and in combination with alcohol: A pilot study. *Life Sci* 1999; 65:L309-L316.

Pacifici R, Zuccaro P, Hernández-López C, Pichini S, Di Carlo S, Farré M y cols. Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine alone and in combination with ethanol on the immune system in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296:207-215.

Parrott AC, Lasky J. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacol (Berl)* 1998; 139:261-268.

Parrott AC, Lees A, Garnham NJ, Jones M, Wesnes K. Cognitive performance in recreational users of MDMA of 'ecstasy': evidence for memory deficits. *J Psychopharmacol* 1998; 12:79-83.

Pérez-Reyes M, Jeffcoat AR. Ethanol/cocaine interaction: Cocaine and cocaethylene plasma concentrations and their relationship to subjective and cardiovascular effects. *Life Sci* 1992; 51:553-563.

Pérez-Reyes M, White WR, McDonald SA, Hicks RE. Interaction between ethanol and dextroamphetamine: Effects on psychomotor performance. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16:75-81.

Pérez-Reyes M. The order of drug administration: Its effects on the interaction between cocaine and ethanol. *Life Sci* 1994; 55:541-550.

Peroutka SJ, Pascoe N, Faull KF. Monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of recreational users of 3,4-methylenedimethoxymethamphetamine (MDMA; "ecstasy"). *Res Communications Substances Abuse* 1987; 8:125-138.

Peroutka SJ, Newman H, Harris H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacol* 1988; 1:273-277.

Peroutka SJ. Recreational use of MDMA. En: Peroutka SJ, editor. *Ecstasy: The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1990: 53-62.

Phillips MA, Szabadi E, Bradshaw CM. The effects of the novel anxiolytic drug lesopitron, a full and selective 5-HT_{1A} receptor agonist, on pupil diameter and oral temperature in man: Comparison with buspirone. *J Psychopharmacol* 1999; 13:391-397.

Pickworth WB, Fant RV, Bunker EB. Effects of abused drugs on pupillary size and the light reflex. En: Karch SB, editor. *Drug abuse handbook*. Boca Raton: CRC Press, 1998: 266-275.

Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 1991; 27:7-17.

Bibliografía

- Price LH, Ricaurte GA, Krystal JH, Heninger GR. Neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in 3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 1989a; 46:20-22.
- Price LH, Ricaurte GA, Krystal JH, Heninger GR. Responses to i.v. L-tryptophan in MDMA users. *NIDA Res Monogr* 1989b; 95:421-422.
- Prow MR, Martin KF, Heal DJ. 8-OH-DPAT-induced mydriasis in mice: A pharmacological characterisation. *Eur J Pharmacol* 1996; 317:21-28.
- Reneman L, Booij J, Schmand B, van den BW, Gunning B. Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacol (Berl)* 2000a; 148:322-324.
- Reneman L, Habraken JB, Majoie CB, Booij J, den Heeten GJ. MDMA ("Ecstasy") and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000b; 21:1001-1007.
- Rezvani AH, Garges PL, Miller DB, Gordon CJ. Attenuation of alcohol consumption by MDMA (ecstasy) in two strains of alcohol- preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43:103-110.
- Ricaurte GA, Bryan G, Strauss L, Seiden L, Schuster C. Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. *Science* 1985; 229:986-988.
- Ricaurte GA, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW. Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* 1988a; 446:165-168.
- Ricaurte GA, DeLanney LE, Wiener SG, Irwin I, Langston JW. 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid reflects serotonergic damage induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine in CNS of non-human primates. *Brain Res* 1988b; 474:359-363.
- Ricaurte GA, Finnegan KT, Irwin I, Langston JW. Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA : preliminary observations. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 600: 699-708.
- Riley SCE, James C, Gregory D, Dingle H, Cadger M. Patterns of recreational drug use at dance events in Edimburgh, Scotland. *Addiction* 2001; 96:1035-47.
- Risinger FO, Bormann NM, Oakes RA. Reduced sensitivity to ethanol reward, but not ethanol aversion, in mice lacking 5-HT1B receptors. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20:1401-1405.
- Rudnick G, Wall SC. The molecular mechanism of "ecstasy" [3,4-methylenedioxy- methamphetamine (MDMA)]: serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89:1817-1821.
- Sachs L. Estadística Aplicada. Barcelona: Ed. Labor, 1978.
- Samson HH, Hodge CW, Erickson HL, Niehus JS, Gerhardt GA, Kalivas PW y cols. The effects of local application of ethanol in the n. accumbens on dopamine overflow and clearance. *Alcohol* 1997; 14:485-492.
- Scanzello CR, Hatzidimitriou G, Martello AL, Katz JL, Ricaurte GA. Serotonergic recovery after (+/-) 3,4-(methylenedioxy) methamphetamine injury: Observations in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264:1484-1491.
- Scearce-Levie K, Viswanathan SS, Hen R. Locomotor response to MDMA is attenuated in knockout mice lacking the 5-HT1B receptor. *Psychopharmacol (Berl)* 1999; 141:154-161.
- Screaton GR, Singer M, Cairns HS, Thrasher A, Sarner M, Cohen SL. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA ("ecstasy") abuse. *Lancet* 1992; 339:677-678.

Bibliografía

- Schaffer A, Naranjo CA. Recommended drug treatment strategies for the alcoholic patient. *Drugs* 1998; 56:571-585.
- Scheffel U, Dannals RF, Suehiro M, Ricaurte GA, Carroll FI, Kuhar MJ y cols. Development of PET/SPECT ligands for the serotonin transporter. *NIDA Res Monogr* 1994; 138:111-130.
- Schifano F, Di Furia L, Forza G, Minicuci N, Bricolo R. MDMA ('ecstasy') consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52:85-90.
- Schmid B, Bircher J, Preisig R, Kupfer A. Polymorphic dextromethorphan metabolism: co-segregation of oxidative O- demethylation with debrisoquin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38:618-624.
- Schmidt CJ, Wu L, Lovenberg W. Methylenedioxymethamphetamine: a potentially neurotoxic amphetamine analogue. *Eur J Pharmacol* 1986; 124:175-178.
- Schmidt CJ. Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine, methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240:1-7.
- Schmidt CJ, Levin JA, Lovenberg W. In vitro and in vivo neurochemical effects of methylenedioxymethamphetamine on striatal monoaminergic systems in the rat brain. *Biochem Pharmacol* 1987; 36:747-755.
- Schmidt CJ, Black CK, Abbate GM, Taylor VL. Methylenedioxymethamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity are independently mediated by 5-HT₂ receptors. *Brain Res* 1990; 529:85-90.
- Schuckit MA, Gold EO, Risch SC. Plasma cortisol levels following ethanol in sons of alcoholics and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987a; 44:942-945.
- Schuckit MA, Gold EO, Risch SC. Serum prolactin levels in sons of alcoholics and control subjects. *Am J Psychiatry* 1987b; 144:854-859.
- Schwartz RH, Miller NS. MDMA (ecstasy) and the rave: A review. *Pediatrics* 1997; 100:705-708.
- Segura M, Ortuno J, Farre M, McLure JA, Pujadas M, Pizarro N, Llebaria A, Joglar J, Roset PN, Segura J, de La Torre R. 3,4-Dihydroxymethamphetamine (HHMA). A major in vivo 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) metabolite in humans. *Chem Res Toxicol* 2001;14:1203-8.
- Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE, Johnstone EC. Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. *Br J Psychiatry* 1999; 175:63-69.
- Shimosato K. Urinary excretion of p-hydroxylated methamphetamine metabolites in man. II. Effect of alcohol intake on methamphetamine metabolism. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29: 733-40.
- Shrestha K, Rees DW, Rix KJ, Hore BD, Faragher EB. Sexual jealousy in alcoholics. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72:283-290.
- Shulgin AT. The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18:291-304.
- Shulgin AT. History of MDMA. En: Peroutka SJ, editor. *Ecstasy: the clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1990: 1-20.
- Siegel RK. MDMA. Nonmedical use and intoxication. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18:349-354.
- Smith SS, O'Hara BF, Persico AM, Gorelick DA, Newlin DB, Vlahov D y cols. Genetic vulnerability to drug abuse. The D2 dopamine receptor Taq I B1 restriction fragment length polymorphism appears more frequently in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:723-727.

Bibliografía

- Solowij N, Hall W, Lee N. Recreational MDMA use in Sydney: a profile of 'Ecstasy' users and their experiences with the drug. *Br J Addict* 1992; 87:1161-1172.
- Sprague JE, Everman SL, Nichols DE. An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4- methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology* 1998; 19:427-441.
- Squier MV, Jalloh S, Hilton-Jones D, Series H. Death after ecstasy ingestion: neuropathological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:756.
- Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994; 89:539-551.
- Stone DM, Stahl DC, Hanson GR, Gibb JW. The effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4- methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1986; 128:41-48.
- Stone DM, Hanson GR, Gibb JW. Differences in the central serotonergic effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in mice and rats. *Neuropharmacol* 1987a; 26:1657-1661.
- Stone DM, Merchant KM, Hanson GR, Gibb JW. Immediate and long-term effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on serotonin pathways in brain of rat. *Neuropharmacol* 1987b; 26:1677-1683.
- Szabo G, Mandrekar P, Catalano D. Inhibition of superantigen-induced T cell proliferation and monocyte IL- 1 beta, TNF-alpha, and IL-6 production by acute ethanol treatment. *J Leukoc Biol* 1995; 58:342-350.
- Szabo G. Monocytes, alcohol use, and altered immunity. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(5 Suppl):216S-219S.
- Tancer ME, Johanson CE. The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users. *Drug Alcohol Depend* 2001; 65: 97-101
- Tangri KK, Gupta SK, Vrat S, Husain M. A study of effects of putative neurotransmitters injected into the lateral cerebral ventricle of man. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; 17:731-745.
- Terhune KW, Ippolito CA, Hendricks DL, Michalovic JG, Bogema SC, Santinga P y cols. The incidence and role of drugs in fatally injured drivers: Final report. PB 94-151768. Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration,1992.
- Budavari S. editor. The Merck Index, 11^a ed. Rahway: Merck, 1989.
- Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, Hakola P, Karhu J, Ryyanen OP y cols. Altered striatal dopamine re-uptake site densities in habitually violent and non-violent alcoholics. *Nature Med* 1995; 1:654-657.
- Topp L, Hando J, Dillon P, Roche A, Solowij N. Ecstasy use in Australia: Patterns of use and associated harm. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55:105-115.
- Tucker GT, Lennard MS, Ellis SW, Woods HF, Cho AK, Lin LY y cols. The demethylenation of methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). *Biochem Pharmacol* 1994; 47:1151-1156.
- Turek IS, Soskin RA, Kurland AA. Methyleledioxyamphetamine (MDA) subjective effects. *J Psychodelic Drugs* 1974; 6: 7-14.
- Valenzuela CF, Harris RA. Alcohol: Neurobiology. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editores. Substance abuse. A comprehensive textbook. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 119-142.
- Varios autores. 10th Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health. Beard JD, y cols, editores. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2000: 1-463. Accesible a

través de internet en la dirección: www.niaaa.nih.gov/publications/10report/intro.pdf (último acceso realizado en febrero de 2002).

Verebey K, Alrazi J, Jaffe JH. The complications of 'ecstasy' (MDMA). *JAMA* 1988; 259:1649-1650.

Verkes RJ, Gijsman HJ, Pieters MS, Schoemaker RC, de Visser S, Kuijpers M y cols. Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacol (Berl)* 2001; 153:196-202.

Verweij AM. [Contamination of illegal amphetamine. Hydrastatinine as a contaminant in 3,4-(methylenedioxy)methylamphetamine] Verunreinigungen in illegalem Amphetamin. Hydrastinin eine Verunreinigung in 3,4- (Methylenedioxy)methylamphetamin. *Arch Kriminol* 1991; 188:54-57 (abstract).

Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, Huber T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA-naive healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol* 1998; 19:241-251.

Waltman C, Blevins LS, Jr., Boyd G, Wand GS. The effects of mild ethanol intoxication on the hypothalamic-pituitary- adrenal axis in nonalcoholic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:518-522.

Wang Y, Palmer MR, Cline EJ, Gerhardt GA. Effects of ethanol on striatal dopamine overflow and clearance: an in vivo electrochemical study. *Alcohol* 1997; 14:593-601.

Watson JD, Ferguson C, Hinds CJ, Skinner R, Coakley JH. Exertional heat stroke induced by amphetamine analogues. Does dantrolene have a place? *Anaesthesia* 1993; 48:1057-1060.

White SR, Obradovic T, Imel KM, Wheaton MJ. The effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 1996; 49:455-479.

Wichems CH, Hollingsworth CK, Bennett BA. Release of serotonin induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other substituted amphetamines in cultured fetal raphe neurons: further evidence for calcium-independent mechanisms of release. *Brain Res* 1995; 695:10-18.

Wilkins B. Cerebral oedema after MDMA ("ecstasy") and unrestricted water intake. Hyponatraemia must be treated with low water input. *BMJ* 1996; 313:689-90.

Wilkinson PK, Sedman AJ, Sakmar E, Kay DR, Wagner JG. Pharmacokinetics of ethanol after oral administration in the fasting state. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5:207-224.

Wilson L, Taylor JD, Nash CW, Cameron DF. The combined effects of ethanol and amphetamine sulfate on performance of human subjects. *Can Med Ass J* 1966; 94:478-484.

Winick C. Epidemiology. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman R, Langrod JG, editores. Substance abuse: A comprehensive handbook, 3ª ed. Williams & Wilkins: Baltimore; 1997:10-16.

Winstock AR, Griffiths P, Stewart D. Drugs and the dance music scene: A survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug Alcohol Depend* 2001; 64:9-17.

Wozniak KM, Pert A, Mele A, Linnoila M. Focal application of alcohols elevates extracellular dopamine in rat brain: A microdialysis study. *Brain Res* 1991; 540:31-40.

Wu D, Otton SV, Inaba T, Kalow W, Sellers EM. Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6. *Biochem Pharmacol* 1997; 53:1605-1612.

Yan QS, Reith ME, Jobe PC, Dailey JW. Focal ethanol elevates extracellular dopamine and serotonin concentrations in the rat ventral tegmental area. *Eur J Pharmacol* 1996; 301:49-57.

Yim HJ, Schallert T, Randall PK, Bungay PM, Gonzales RA. Effect of ethanol on extracellular dopamine in rat striatum by direct perfusion with microdialysis. *J Neurochem* 1997; 68:1527-1533.

Bibliografía

Young FL. In the matter of MDMA scheduling, Docket No. 84-48: Opinion and recommended ruling, findings of fact, conclusions of law and decision of administrative law judge. On Issues two through seven. 1986. United States Department of Justice, Drug Enforcement Administration. Accesible a través de internet en la dirección: http://www.erowid.org/chemicals/mdma/mdma_law2.shtml (último acceso realizado en febrero de 2002).

ANEXOS

ANEXO I:

Roberta Pacifici, Piergiorgio Zuccaro, Cándido Hernández López, Simona Pichini, Simonetta Di Carlo, Magí Farré, Pere Nolasc Roset, Jordi Ortuño, Jordi Segura, Rafael de la Torre.

Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine alone and in combination with ethanol on the immune system in humans.

J Pharmacol Exp Ther 2001; 296: 207-215.

Acute Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Alone and in Combination with Ethanol on the Immune System in Humans

ROBERTA PACIFICI, PIERGIORGIO ZUCCARO, CANDIDO HERNÁNDEZ LÓPEZ, SIMONA PICHINI, SIMONETTA DI CARLO, MAGI FARRE, PERE NOLASC ROSET, JORDI ORTUÑO, JORDI SEGURA, and RAFAEL DE LA TORRE

Clinical Biochemistry Department, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy (R.P., P.Z., S.P., S.D.C.); and Pharmacology Unit, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) (C.H.L., M.F., P.N.R., J.O., J.S., R.d.L.T.), Universitat Autònoma de Barcelona (M.F., P.N.R., R.d.L.T.) and Universitat Pompeu Fabra (J.S.), Barcelona, Spain

Received June 23, 2000; accepted September 19, 2000 This paper is available online at <http://jpet.aspetjournals.org>

ABSTRACT

Cell-mediated immune response and release of cytokines after the administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") alone and in combination with ethanol were assessed in a double blind, randomized, crossover, controlled clinical trial. Six healthy male recreational users of MDMA participated in four different experimental sessions, with a washout interval between sessions of 1 week, in which single oral doses of MDMA (100 mg), ethanol (0.8 g/kg), the combination of both drugs, and placebo were tested. Acute MDMA administration produced a time-dependent immune dysfunction in association with serum concentrations of the drug as well as cortisol stimulation kinetics. Although total leukocyte count remained unchanged, there was a decrease in the CD4 T/CD8 T-cell ratio due to a decrease in both the percentage and absolute number of CD4 T-helper cells and simultaneous increase in natural killer

(NK) cells. Ethanol consumption produced a decrease in T-helper cells and B lymphocytes. The combination of MDMA and ethanol caused the highest suppressive effect on CD4 T cells and increasing effect in NK cells. Drugs treatment produced a high increase of immunosuppressive cytokines (transforming growth factor- β and interleukin-10) and a switch from Th1-type cytokines (interleukin-2 and interferon- γ) to Th2-type cytokines (interleukin-4 and interleukin-10). Disregulation in the production of pro- and anti-inflammatory cytokines with an unbalance toward anti-inflammatory response was also observed. The immune function shows a trend toward baseline levels at 24 h after MDMA kinetics. This transient defect in immunological homeostasis, if temporarily repeated, might alter the immune response with a risk for the general health status.

3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") is a widely abused psychomotor stimulant with behavioral effects similar to those elicited by amphetamines and hallucinogens (Peroutka et al., 1988; Wright and Pearl, 1995). MDMA is consumed either alone or in combination with other drugs, as ethanol and cannabis (Gamella and Roldan, 1997).

MDMA use has been associated with neurochemical, behavioral, and endocrine alterations similar to those produced by exposure to acute stress (Mas et al., 1999). It has been shown that stress can produce immune dysfunction and alteration of the distribution of immune cells (Breznitz et al., 1998). In vitro exposure to MDMA resulted in a modulation

of several immune functional parameters such as T-cell regulatory function, cytotoxic T-lymphocyte activity, natural killer (NK) cell activity, and macrophage function (House et al., 1995). Administration of MDMA in rats caused a rapid and sustained suppression of induced lymphocyte proliferation and a significant decrease in circulating lymphocytes, which were accompanied by a significantly rapid increase in plasma corticosterone concentrations. It was postulated that the result of altered induced proliferation response of lymphocytes could have been due to a combined effect of direct action of MDMA on lymphocytes and to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and/or the sympathetic nervous system via central mechanisms (Connor et al., 1998). In addition, a dose-related differential alteration in T-helper cell function has been reported (Connor et al., 1999). Acute MDMA administration was also found to enhance NK cell activity in mice (Pacifci et al., 1999a).

This investigation was supported by the Department of Social Affairs (Italy) and Fondo de Investigaciones Sanitarias 97/1198, Fondo de Investigaciones Sanitarias 98/0181, Comisio Interdepartamental de Recerca i Innovacio Tecnologica-SGR 99-242, and Plan Nacional Sobre Drogas (Spain).

ABBREVIATIONS: MDMA, 3,4-methylenedioxymethamphetamine; NK, natural killer cell; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis; PHA, phytohemagglutinin; Th1, T-1 helper lymphocyte (refers to a CD4-subtype cell); IL, interleukin; IFN γ , interferon- γ ; TNF, tumor necrosis factor; Th2, T-2 helper lymphocyte (refers to a CD4-subtype cell); TGF β_1 , transforming growth factor- β_1 ; PE, phycoerythrin; FITC, fluorescein isothiocyanate; AUC, area under the curve.

The immunomodulating properties of MDMA in humans were recently investigated in two studies. In the first study (Pacifici et al., 2000), acute MDMA treatment was shown to produce a time-dependent immune dysfunction associated with MDMA plasma concentrations. Although total leukocyte count remained unchanged, there was a decrease in CD4 T-helper cells and in CD4 T-helper/CD8 T-suppressor cell ratio, whereas the percentage of NK cells significantly increased. A rise in cortisol plasma concentrations similar to that observed in the rat model supported the hypothesis of MDMA-induced release of corticotrophin-releasing factor from the median eminence of the hypothalamus and subsequent HPA axis and sympathetic nervous system activation. In the second study (Pacifici et al., 1999b), cell-mediated immune response was investigated after the administration of MDMA alone and in combination with ethanol in a limited number of subjects. The decrease in CD4 T-cell counts and simultaneous increase in NK cell activity were confirmed and a decrease in the functional responsiveness of lymphocytes to mitogenic stimulation was also observed after MDMA administration. Ethanol consumption produced a decrease of T-helper cells and B lymphocytes and in the phytohemagglutinin (PHA)-induced lymphocyte proliferation. Combined MDMA and ethanol produced the greatest suppressive effect on CD4 T-cell count and PHA-stimulated lymphoproliferation.

Proliferation and differentiation of lymphocytes are generally controlled by cytokines. There are two different subsets of helper T cells defined by their profile of cytokine production and resulting activation of different immune responses (Mosmann and Coffman, 1989). Th1-type cells predominantly produce interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN γ), and tumor necrosis factor- β (TNF β) and are generally associated with inducing cell-mediated immune responses. Conversely, Th2-type cells produce IL-4, IL-5, IL-6, and IL-10, which are generally associated with humoral immune response. In addition, IL-2 and IFN γ share with IL-1 β and TNF α proinflammatory properties and are known to play a role in the pathogenesis of infections and autoimmune diseases (Schreurs, 1993). On the other hand, IL-4 and IL-10 together with transforming growth factor- β_1 (TGF β_1) are pleiotropic anti-inflammatory cytokines known to produce profound effects on cells involved in the immune response (Whiteside, 1994). Thus, cytokines appear to be required for almost all immunoregulatory activities, representing potential targets for drug-related immunomodulation (Arai et al., 1990). For this reason, measurement of the expression or secretion of various cytokines was proposed as a strategy for early detection of immunotoxicity (Pallardy et al., 1998).

Studies in rats have shown that administration with MDMA increases the secretion of Th1-type cytokine IL-2 without altering the related Th1-type cytokine IFN γ and inhibited lipopolysaccharide-induced TNF α secretion from stimulated blood cultures, suggesting an impairment of macrophage activity (Connor et al., 2000). These data prompted Connor et al. (2000) to consider their impact on susceptibility to bacterial/viral infections.

The present investigation was designed to examine in healthy volunteers acute immunological changes after administration of MDMA alone and in combination with ethanol. Immune parameters were correlated with blood ethanol and plasma MDMA and cortisol concentrations.

Materials and Methods

Subjects. Male subjects were recruited by "word of mouth". Eligibility criteria required the recreational use of MDMA on at least five occasions. Exclusion criteria included consumption of more than 20 cigarettes per day and more than 50 g of ethanol/day (6 units/day). Subjects who fulfilled the inclusion criteria were then interviewed by a psychiatrist (structured clinical interview for DSM-IV) to exclude individuals with a history of major psychiatric disorders, including schizophrenia, psychosis, and major affective disorder. Each participant underwent a general physical examination, routine laboratory tests, urinalysis, and a 12-lead electrocardiogram.

A total of six volunteers was included in the study. The participants had a mean age of 23 years (range 19–36), mean weight of 67.0 kg (range 59–76), and mean height of 175.4 cm (range 169–187). All the subjects declared to be MDMA consumers (times of consumption: range 5–100, mean 24). All subjects but one were current smokers with a range of 0 to 20 cigarettes/day. Their average consumption of ethanol was 1.7 units/day (1 unit = 8 g of ethanol), and all of them were habitual users of cannabis with a previous experience with cocaine and methamphetamine consumption. None had history of abuse or drug dependence according to DSM-IV criteria (except for nicotine dependence), nor any medical or psychiatric adverse reaction after MDMA consumption. Subjects were phenotyped for CYP2D6 activity using dextromethorphan as a drug probe. The dextromethorphan/dextrorphan ratio was used to classify subjects as poor or extensive metabolizers (Schmid et al., 1985). All participants were extensive metabolizers.

All volunteers gave their written informed consent before inclusion in the study and were economically compensated for inconveniences caused by their participation in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, approved by the Ethical Committee of our institution (CEIC-IMAS), and authorized by the "Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios" (number 98/112) of the Spanish Ministry of Health.

Study Design. Subjects participated as outpatients in four 10-h experimental sessions, which were separated by a 1-week washout period. The study design was double blind, double dummy, randomized, crossover, and controlled. Treatment conditions were randomly assigned using a balanced 4×4 latin-square design. In the four study sessions, subjects arrived at the laboratory at 8:00 AM after an overnight fast and had an indwelling intravenous catheter inserted into a subcutaneous vein in the forearm of the nondominant arm. Thereafter, they remained seated in a quiet room throughout the session. MDMA was administered around 9:30 AM and ethanol around 10:00 AM. Volunteers were allowed to ingest the ethanol beverage in a time period of 15 min. At 3 and 6 h after drug administration subjects had a light meal. Tobacco smoking was permitted 6 h after drug administration. The room temperature during the trial remained constant between 20 and 21°C. Volunteers were requested to abstain from consumption of any drug of abuse during the study period, and urine drug testing was performed before each experimental session for opioids, cocaine, cannabis, and amphetamines. For all four groups of substances tested, all volunteers were negative before each experimental session. Some variables not included in the present report such as physiological changes as well as subjective effects and psychomotor performance were also measured.

Drugs. The four drug conditions were as follows: 100 mg of *d,l*-MDMA and placebo of ethanol; 0.8 mg/kg ethanol and placebo of MDMA; 100 mg of *d,l*-MDMA and 0.8 mg/kg ethanol; and placebos of MDMA and ethanol. The dose of MDMA was selected according to a pilot study (Pacifici et al., 1999b).

MDMA was supplied by the Spanish Ministry of Health. MDMA and MDMA-placebo were prepared by the Pharmacy Service of Hospital del Mar (Barcelona, Spain) as identically appearing opaque, white, soft-gelatin capsules, and administered in fasting state with 100 ml of tap water (two capsules each time). Ethanol beverage was

prepared combining vodka (Absolut, Åhus, Sweden) and tonic water (Schweppes, Madrid, Spain) with a total ethanol dose of 0.8 mg/kg. Several drops of aromatic bitters and lemon juice were also added to mask ethanol placebo made with tonic water. Final volume was 350 ml.

Determination of MDMA and Ethanol Plasma Concentration. Blood samples for determination of MDMA and ethanol concentrations were drawn before treatment and at 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 24 h after drug administration. MDMA was determined in plasma by gas chromatography equipped with a nitrogen-phosphorus detector (Ortuño et al., 1999). Blood ethanol concentrations were determined by a headspace injection technique and gas chromatography equipped with a flame ionization detector (Farré et al., 1997).

Determination of Plasma Cortisol. Plasma cortisol concentrations were determined by fluorescence polarization immunoassay (Abbott Laboratories, Chicago, IL) according to the manufacturer's instructions. The intra-assay coefficients of variation were 2.9 and 2.6 for low (4.0 µg/dl) and high (40.0 µg/dl) controls, respectively. The assay sensitivity is reported to be 0.45 µg/dl.

Blood Cell Preparation for Immunological Tests. Blood samples for immunological tests were drawn before treatment and at 1, 1.5, 2, 6, and 24 h after drug administration. Peripheral blood was collected in evacuated tubes containing ethylenediaminetetraacetic acid (0.47 M). Complete blood profile and count were obtained for each participant. Peripheral blood mononuclear cells were obtained by centrifuging whole blood on a Ficoll-Hipaque density gradient. Peripheral blood mononuclear cells were rinsed and suspended in tissue culture (RPMI-1640) containing penicillin (100 U/ml), streptomycin (100 mg/l), and 10% fetal bovine serum.

Peripheral Blood Mononuclear Cell Stimulation. Peripheral blood mononuclear cells (1×10^7 cells/ml) were cultured on 96-well tissue culture plates and stimulated with 2 µg/ml PHA for interleukin induction. After 72-h incubation at 37°C, plates were centrifuged at 800g for 10 min, and supernatants collected and stored at -80°C (Pacifci et al., 1995). All samples of the same subject were assayed in the same analytical batch.

Cytokine Assay in Culture Supernatant. For quantitative measurement of IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, TNFα, and IFNγ, six specific solid phase sandwich enzyme-linked immunosorbent assay performed on monoclonal antibody-coated microtiter plate were used (Biosource; Celbio, Milan, Italy). For quantitative measurement of IL-2 and TGFβ₁, two specific solid phase enzyme-amplified sensitivity immunoassays performed on monoclonal antibody-coated microtiter plate were used (Biosource). Tests were performed according to the manufacturer's instructions. Samples and IL standards were assayed simultaneously and in duplicate. The standard curves (assay sensitivity) were as follows: IL-1β, 0.31 to 20 (0.19) pg/ml; IL-2, 0.9 to 30 (0.1) U/ml; IL-4, 0.39 to 12.5 (0.27) pg/ml; IL-6, 0.16 to 5.0 (0.10) pg/ml; IL-10, 0.78 to 25 (0.21) pg/ml; TNFα, 0.5 to 16 (0.1) pg/ml; IFNγ, 15.6 to 500 (4) pg/ml; and TGFβ₁, 16 to 2000 (2) pg/ml. Cell culture samples were appropriately diluted with the cell culture medium to enter calibration curve ranges. Assay performance was tested using two concentrations of cytokines in culture medium

throughout the procedure. Mean intra-assay and interassay coefficients of variation were <6%.

Lymphocyte Immunophenotyping. A total of 100 µl of whole blood was stained using 20 µl of monoclonal antibody reagent. Becton Dickinson (Becton Dickinson Italia S.p.A., Milan, Italy) fluorescence-activated cell-sorting analysis lysing solution was used to lyse red cells after which stained cells were washed once with PBS and fixed with 1% paraformaldehyde. Stained and fixed lymphocytes were analyzed using an Ortho Cyturon Absolute 4 flow cytometer (Ortho Instruments, Ortho-Clinical Diagnostic, Milan, Italy). The LeucoGATE (CD45/CD14) fluorescent information, with forward and side scatter, was used to set an electronic gate around the lymphoid population. This gate included at least 95% lymphocytes and less than 5% nonlymphocytes (granulocytes, monocytes, and debris). Dual-color immunophenotyping was performed using the following Becton Dickinson matched murine monoclonal antibody reagents directly conjugated to phycoerythrin (PE) or fluorescein isothiocyanate (FITC): CD14/PE-CD45/FITC (leucogate reagent for electronic gating), CD8/FITC-HLA-DR/PE (cytotoxic/suppressor cells), CD4/FITC-HLA-DR/PE (helper/inducer cells), CD3/PE-CD16-CD56/FITC (T mature lymphocytes and natural killer cells), and CD3/PE-CD19/FITC (T mature lymphocytes and B lymphocytes). The absolute number of lymphocytes was calculated by multiplying the percentage of each lymphocyte subset in the flow cytometer by the absolute lymphocyte count.

Statistical Analysis. Values from lymphocyte subsets, plasma cortisol concentrations, and cytokines were transformed to differences from baseline. The peak effect in the first 6 h (maximum absolute change from baseline values) and the 6-h area under the curve (AUC) of effects versus time calculated by the trapezoidal rule were determined for each variable. These transformations were analyzed by a one-way repeated measures ANOVA with treatment conditions as factor. When ANOVA results showed significant differences between treatment conditions, post hoc multiple comparisons were performed using Tukey's test. Additional comparison of time course of the effects was conducted using repeated measures two-way ANOVA with treatment condition (four) and time (0 to 6 h) as factors. When treatment condition or the treatment condition × time interaction was statistically significant, multiple Tukey's post hoc comparisons were performed at each point of time using the mean square error term of the treatment condition × time interaction. Differences associated with *p* values lower than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Data on immunological parameters (lymphocyte subsets and cytokine production) before the first drug treatment are shown in Table 1. A two-way ANOVA (immunological parameter versus experimental day) analysis did not show differences in basal values along study time in all parameters tested for the six volunteers. Statistical analysis of results for

TABLE 1
Basal lymphocyte subpopulations and cytokine production in healthy volunteers (*n* = 6)

Lymphocyte Subsets, Mean (S.D.)							
CD4		CD4/CD8		NK		CD19	
<i>cell / μl</i>						<i>cell / μl</i>	
1,293.4 (221.9)		1.90 (0.27)		127.3 (105.1)		252.4 (125.4)	
Cytokine Production, Mean (S.D.)							
IL-1β	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNFα	IFNγ	TGFβ ₁
<i>pg / ml</i>	<i>U / ml</i>	<i>pg / ml</i>	<i>pg / ml</i>	<i>pg / ml</i>	<i>pg / ml</i>	<i>pg / ml</i>	<i>pg / ml</i>
230.3 (85.9)	12.6 (2.7)	4.2 (1.4)	13,365.6 (2,330.3)	908.0 (206.3)	4,930.2 (1,311.0)	10,615.3 (1,605.2)	563.0 (167.8)

CD4, CD4-positive T lymphocytes; CD8, CD8-positive T lymphocytes; CD4/CD8, CD4-CD8 ratio; CD19, B lymphocytes.

treatment conditions and changes over the time in blood lymphocyte subsets, plasma cortisol concentrations, and cytokine production by stimulated peripheral blood mononuclear cells induced by the study drugs are presented in Tables 2 and 3 and in Figs. 1 and 2. Both acute MDMA and combined MDMA and ethanol treatments produced an immune dysfunction. Immune dysfunction was time-dependent and paralleled MDMA plasma drug concentrations, MDMA induced cortisol stimulation kinetics (Fig. 3), and blood ethanol concentrations (mean and S.D. of $C_{\max}$: 1280 ± 170 mg/l for ethanol administration and 1051 ± 59 mg/l for MDMA-ethanol coadministration; mean and S.D. of $T_{\max}$: 2.0 ± 0.5 h for ethanol administration and 1.4 ± 0.3 h for MDMA-ethanol coadministration).

In case of MDMA administration, all alterations regarding lymphocyte subsets tested peaked between 1 and 2 h from start of the treatment. Particularly, although total leukocyte count remained unchanged, there was a decrease in the CD4 T/CD8 T-cell ratio with a mean peak difference of -0.596 between MDMA and placebo because of decreased proportion of circulating T-helper cells (CD4). No differences were found in the amount of cytotoxic/suppressor lymphocytes (CD8) and of B lymphocytes (CD19). In contrast, there was a high increase of NK cells with a mean peak difference of 311 cells/ μ l.

Ethanol consumption produced a significant decrease in the proportion of circulating T-helper cells and B lymphocytes (CD19) without altering values of NK cells. Combined MDMA and ethanol produced the greatest suppressive effect on CD4 T-cell count and CD4 T/CD8 T-cell ratio. In fact, the mean peak difference between the combination and the placebo groups was -497 cells/ μ l for CD4 T-cell count and -0.74 for CD4 T/CD8 T-cell ratio. Conversely, the effect of coadministration of MDMA and ethanol on the reduction of CD19 was

less potent than that of ethanol alone. This observation may be related to calculated AUC 0 to 6 h (expressed in $\text{mg/l} \times \text{h}^{-1}$) of ethanol for both treatment conditions (3769 ± 213 for the combination versus 4082 ± 292 for the ethanol group). As shown in Fig. 3, cortisol plasma concentrations were unchanged in placebo and ethanol treatment conditions, whereas MDMA and combination treatments produced a statistical rise in cortisol concentrations at 2 h after drug administration. Peak drug effects of MDMA versus placebo presented a mean difference of 19.1 $\mu\text{g/dl}$. When ethanol was coadministered with MDMA, mean peak difference was 15.7 $\mu\text{g/dl}$.

MDMA treatment was associated with a decrease in the production of the Th1-type cytokines IL-2 and IFN γ (peak effect of -10.53 U/ml and -4214.5 pg/ml, respectively) and an increase in the production of the Th2-type cytokines IL-4 and IL-10 (peak effect of 4.5 pg/ml and 1209.5 pg/ml, respectively). Ethanol treatment produced a decrease of IL-2 secretion with a peak difference with placebo of -7.3 U/ml and a peak IL-10 increase of 518.1 pg/ml.

The equilibrium between proinflammatory (IL-1 β , TNF α , and IL-6) and anti-inflammatory (IL-10, IL-4, TGF β_1) cytokines was disrupted by coadministration of MDMA and ethanol. A general trend of decrease in proinflammatory cytokine secretion was observed between ethanol consumption and placebo. Peak differences between treatments were -117.1 , -2170 , and -5338.8 pg/ml, respectively. In contrast, the anti-inflammatory cytokine TGF β_1 presented a peak increase difference induced by ethanol versus placebo of 477.3 pg/ml. MDMA treatment produced a decrease in TNF α and IL-6 production by stimulated peripheral blood mononuclear cells (peak difference with placebo -3445.2 and -5753.7 pg/ml, respectively) and a peak TGF β_1 increase of 1362.1

TABLE 2

Statistical results of lymphocyte subsets and blood cortisol level (area under the curve and peak effects from 0 to 6 h, $n = 6$)

ANOVA (df ^a)				Tukey Multiple Comparison Test					
				Placebo			MDMA		Alcohol
				Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
Variable		F	p Value						
Lymphocyte subsets									
CD4	AUC	48.090	<0.001	**	**	**	*	**	**
	Peak	51.963	<0.001	**	**	**	*	*	**
	C*T	19.121	<0.001	1, 1.5, 2	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6
CD8	AUC	0.908	0.460						
	Peak	0.691	0.572						
	C*T	0.633	0.839						
CD4/CD8	AUC	21.756	<0.001	**	**	*	N.S.	N.S.	**
	Peak	29.745	<0.001	**	**	**	N.S.	N.S.	**
	C*T	12.546	<0.001	1, 1.5, 2	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2	1	1, 1.5, 2, 6
NK	AUC	30.084	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
	Peak	53.222	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
	C*T	23.137	<0.001	N.S.	1,1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6, 24	1, 1.5, 2, 6	2	1, 1.5, 2, 6, 24
CD19	AUC	1.223	0.336						
	Peak	2.448	0.104						
	C*T	4.084	<0.001	1, 1.5, 2	N.S.	1	1, 1.5, 2	N.S.	1.5, 24
Neuroendocrine variables									
Cortisol	AUC	4.250	0.023	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	Peak	5.312	0.011	N.S.	*	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	C*T	9.182	<0.001	N.S.	2, 4	2	2	N.S.	2

MDMA-OH, MDMA and alcohol combination; CD4, CD4-positive T lymphocytes; CD8, CD8-positive T lymphocytes; CD4/CD8, ratio of CD4 and CD8 cells; CD19, B lymphocytes; N.S., not significant; blank, not done (ANOVA not significant).

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

^a df 3,15 for AUC and peak; df 15,75 for C*T.

TABLE 3

Statistical results of cytokines production (area under the curve and peak effects from 0 to 6 h, $n = 6$)

Variable		ANOVA (df) ^a		Tukey Multiple Comparison Test					
				Placebo			MDMA		Alcohol
		F	p Value	Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
Cytokine production									
IL-1β	AUC	14.769	<0.001	**	N.S.	**	**	**	N.S.
	Peak	19.226	<0.001	**	N.S.	**	**	**	N.S.
	C*T	6.147	<0.001	1, 1.5, 2, 6	N.S.	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6	N.S.
IL-2	AUC	99.040	<0.001	**	**	**	**	N.S.	**
	Peak	115.102	<0.001	**	**	**	**	N.S.	**
	C*T	13.658	<0.001	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6, 24	1, 1.5, 2, 6, 24	1, 1.5, 2	N.S.	1, 1.5, 2, 6, 24
IL-4	AUC	67.950	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
	Peak	56.090	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
	C*T	32.118	<0.001	N.S.	2,6, 24	2, 6, 24	2, 6, 24	N.S.	2, 6, 24
IL-6	AUC	64.675	<0.001	**	**	**	*	*	**
	Peak	119.369	<0.001	**	**	**	N.S.	**	**
	C*T	17.388	<0.001	2, 6	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2	2, 6	1, 1.5, 2, 6
IL-10	AUC	167.702	<0.001	**	**	**	**	*	**
	Peak	76.985	<0.001	**	**	**	**	N.S.	**
	C*T	28.713	<0.001	1.5, 2	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6	N.S.	1, 1.5, 2, 6
TNFα	AUC	53.297	<0.001	**	**	**	**	N.S.	**
	Peak	67.511	<0.001	**	**	**	**	N.S.	**
	C*T	15.290	<0.001	2, 6	1.5, 2, 6	1.5, 2, 6	1.5, 2, 6	N.S.	1.5, 2, 6
IFNγ	AUC	71.976	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
	Peak	75.818	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
	C*T	19.467	<0.001	N.S.	1, 1.5, 2, 6	1.5, 2, 6	1, 1.5, 2, 6	N.S.	1, 1.5, 2, 6
TGFβ ₁	AUC	48.923	<0.001	N.S.	**	**	**	*	**
	Peak	38.696	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
	C*T	14.732	<0.001	2, 6	1.5, 2, 6	1.5, 2, 6	1.5, 2, 6	6	1.5, 2, 6

MDMA-OH, MDMA and alcohol combination; N.S., not significant; blank, not done (ANOVA not significant).

* $p < 0.05$.** $p < 0.01$.^a df 3,15 for AUC and peak; df 15,75 for C*T.

pg/ml. When MDMA was combined with ethanol there was an additive phenomenon regarding cytokine production by stimulated peripheral blood mononuclear cells. Immune function was partially restored at 24 h for all treatment conditions.

Discussion

The results show that MDMA administered at doses compatible with its recreational use cause pronounced changes in certain immunological parameters and that these changes occur very rapidly. Indeed, 1 h after the administration, there was a significant reduction of CD4 T-cell count and an increase of NK cell count. These changes in immune function are linked to increased cortisol concentration, which is in turn a consequence of the effects of MDMA administration on central monoaminergic system with the release of corticotrophin-releasing factor and subsequent activation of the HPA axis (Grob et al., 1996). These findings are consistent with results of a pilot study where two different doses of MDMA and 0.8 g/kg ethanol were tested (Pacifi et al., 1999b) and with those of in vitro testing of several 4-substituted amphetamines (Gagnon et al., 1994). Cocaine has been associated with immune alterations in NK cells and helper T cells similar to those observed for MDMA and with activation of the HPA axis, which led to elevation of cortisol levels in humans (Van Dyke et al., 1986; Ruiz et al., 1994; Pellegrino and Bayer, 1998).

Cytofluorimetric analysis revealed that reductions of lymphocyte subset counts were mainly due to T cells and not to

B cells. Because evidence suggested that CD4 T-cell function might be suppressed after MDMA treatment, it was investigated whether peripheral blood mononuclear cells exhibited altered Th1-type Th2-type cytokine production, because it is known that Th1/Th2 ratio exerts important effects on the balance of cellular and humoral immunity (Romagnani, 1991). The present data show that MDMA treatment was associated with a decrease in the production of Th1-type cytokines IL-2 and IFN γ and an increase in the production of the Th2-type cytokines IL-4 and IL-10. These results suggested that MDMA might be inducing an unbalanced differentiation of the lymphocytes in peripheral blood as suggested from decrease of CD4 T lymphocytes proportion observed, explaining in part the immunodysfunction caused by MDMA consumption. These findings are consistent with those of Baldwin et al. (1998) and Stanulis et al. (1997) who found disruption of Th1/Th2 balance with a shift toward Th2-type cytokines after the use of cocaine.

Results from the pilot study (Pacifi et al., 1999b) showed that MDMA also impaired lymphoproliferative response to mitogenic stimulation. IL-2, one of key cytokines involved in lymphocyte proliferation, behaves as a hormone-like growth factor that stimulates proliferation of activated T lymphocytes. The decrease of IL-2 secretion, directly correlated with decreasing numbers of CD4 cells in blood of treated subjects, supports IL-2 contribution to the decrease of the lymphoproliferative response. Our results are not in agreement with findings of Connor et al. (2000) in rats, who found that individual Th1-type cytokines IL-2 and IFN γ were differen-

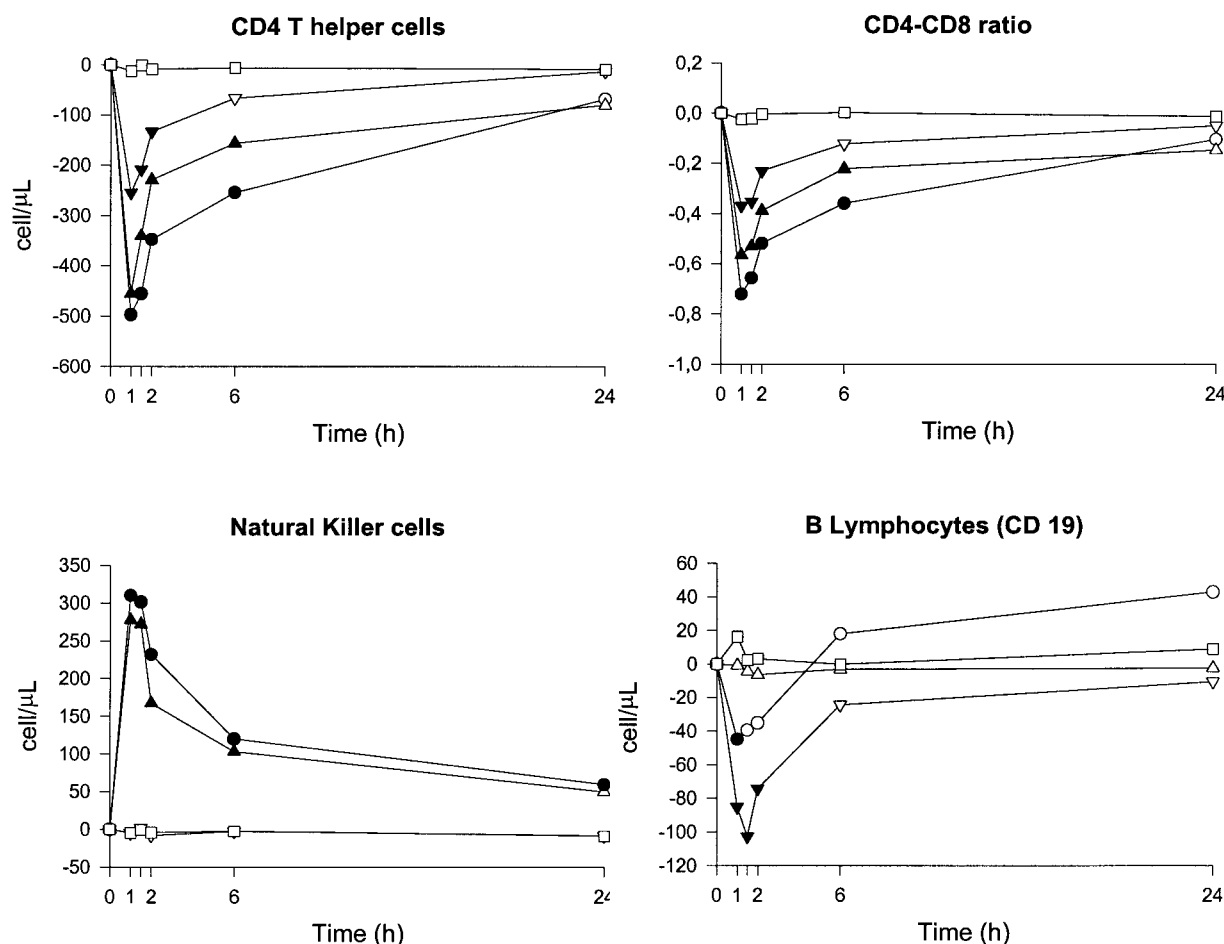


Fig. 1. Time course (0–24 h) of drug effects on lymphocyte subsets (differences from baseline). Data points represent means from six subjects. ○, 100 mg of MDMA plus 0.8 mg/kg alcohol; △, 100 mg of MDMA; ▽, 0.8 mg/kg alcohol; and □, placebo. At each time filled symbols indicate a significant difference from placebo ($p < 0.05$). Differences between active conditions are detailed in Table 2.

tially affected by the drugs with MDMA increasing IL-2 production and not IFN γ secretion.

Both IFN γ and IL-2 are cytokines produced by Th1 cells and it is coherent that production pattern of the two Th1-type-associated cytokines showed similar kinetic patterns in our study. Decreased release of IL-2 and IFN γ by activated T cells may be another mechanism through which MDMA exerts its immunomodulatory effect. In addition, the equilibrium between proinflammatory (such as IL-1 β , TNF α , and IL-6) and anti-inflammatory (IL-10, IL-4, TGF β_1) cytokines, known to play an important role in the inflammatory and immune response (Arai et al., 1990), was altered by MDMA administration. Stimulated peripheral blood mononuclear cells of MDMA-treated subjects released a significantly higher amount of anti-inflammatory cytokines (IL-10, TGF β_1 , IL-4) and a significantly lower amount of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF α) compared with baseline. In particular, IL-10 concentration, one of the important anti-inflammatory and immunoregulatory cytokines (Mosmann, 1994), was more than 2-fold just after 1 h from MDMA administration. An increase of TGF β_1 quantitatively similar to that of IL-10 but with a more retarded kinetic profile (peak concentration at 2 h) has been also observed, in agreement with what was previously reported for cocaine (Mao et al., 1997). TGF β_1 , a pleiotropic immunosuppressive and anti-

inflammatory cytokine, has been reported to be involved in negative immunoregulatory functions, such as inhibition of the proliferative response and cytokine production by T-helper cells (Sosroseno and Herminajeng, 1995). TGF β_1 is also known to shift the Th1/Th2 balance toward Th2-type cytokine. Therefore, it may be postulated that the disproportional increase in IL-10 and TGF β_1 levels could compromise the T-cell functions by the direct inhibitory effect on T-cell proliferation and by promoting the expansion of T-helper 2-type immune response versus T-helper 1 cell activation.

Acute ethanol treatment produced a significant decrease in the absolute number of T-helper cells and B lymphocytes, and a decrease of proinflammatory cytokines TNF α and IL-1 β with a simultaneous increase of inhibitory cytokines TGF β_1 and IL-10. These results are consistent with those of Sacanella et al. (1998) and Mandrekar et al. (1996). Ethanol-induced elevation of the IL-10 and TGF β_1 levels contributed to the decreased TNF α production. Down-regulation of inflammatory cytokines TNF α and IL-1 β in blood monocytes and alveolar macrophages by acute ethanol treatment has been reported (Verma et al., 1993) and decreased production of TNF α and other inflammatory cytokines by alveolar macrophages in chronically ethanol-fed animals has been implicated as one of the pivotal mechanisms contributing to the

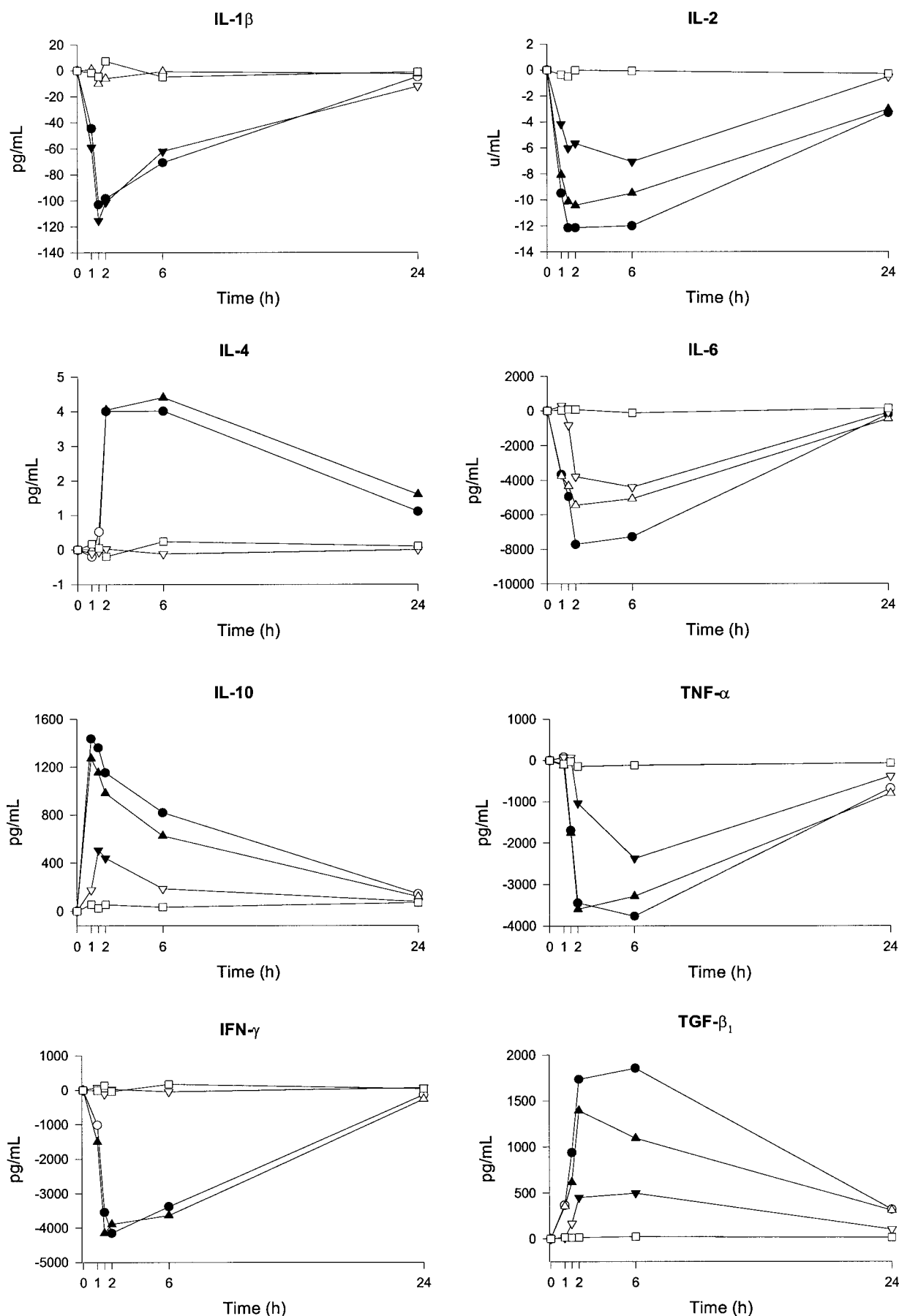


Fig. 2. Time course (0–24 h) of drug effects on cytokine production (differences from baseline). Data points represent means from six subjects. $\circ$, 100 mg of MDMA plus 0.8 mg/kg alcohol; $\triangle$, 100 mg of MDMA; ∇ , 0.8 mg/kg alcohol; and $\square$, placebo. At each time filled symbols indicate a significant difference from placebo ($p < 0.05$). Differences between active conditions are detailed in Table 3.

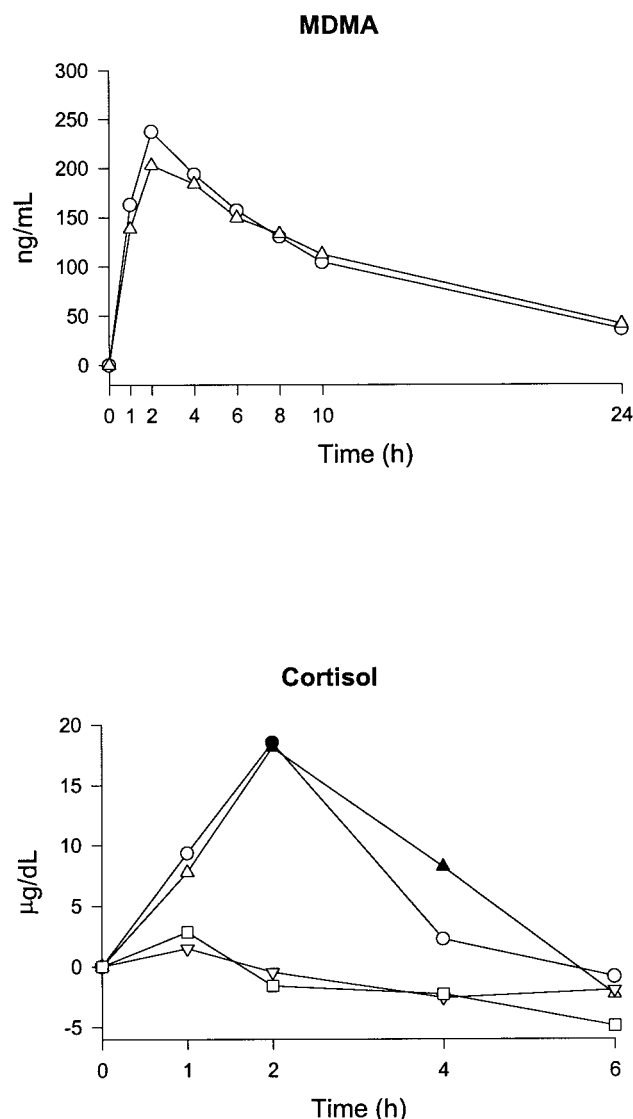


Fig. 3. Plasma concentration-time curve (0–6 h) for MDMA, and time course (0–6 h) of drug effects on plasma cortisol concentrations (differences from baseline) ($n = 6$). ○, 100 mg of MDMA plus 0.8 mg/kg alcohol; △, 100 mg of MDMA; ▽, 0.8 mg/kg alcohol; and □, placebo. At each time filled symbols indicate a significant difference from placebo ($p < 0.05$). Differences between active conditions are detailed in Table 2.

increased susceptibility to bacterial pneumonias (Nelson et al., 1989).

Abnormalities of immune function were more pronounced when combining MDMA and ethanol. In combination treatment, more than an interaction between both drugs in synergistic terms, it seems that an additive phenomenon between activities of both drugs on immune function happened. The only exception was represented by the reduction of B lymphocytes, which was more pronounced when ethanol was administered alone. Despite the current belief that nonalcoholic beverages are consumed with MDMA, present findings are clinically relevant because Gamella and Roldan (1997) have reported ethanol consumption in association with MDMA in up to 76% of the cases.

Moreover, if we consider the use of MDMA, alone and in combination with ethanol as a stressing condition for the central nervous system, rapid and intense effects on the immune response observed in this clinical trial are not sur-

prising. In major stress and in major depression a shift has been observed of the Th1/Th2 balance toward a Th2-type and a Th1-type immune response, respectively. On the other hand, under stressed conditions, the interaction between cells of the immune and nervous system are augmented. It has been recently proposed that there might be a balance between microglia and astrocytes in regulating local immune reaction, including Th1/Th2 responses and secretion of inflammatory mediators (Xiao and Link, 1999).

Acute administration of MDMA alone and in combination with ethanol alters several parameters of immune function in humans. MDMA impaired CD4 T-cell function, responsible for cellular immunity, whereas ethanol consumption produced a decrease in B lymphocytes, known to be responsible for humoral immunity. Hence, in case of MDMA and ethanol coadministration, both cell-mediated and humoral immunity are affected. Changes are transient and immune status shows a trend toward baseline levels at 24 h. Nonetheless, recovery of function at pre-exposure levels could require energetic consumption whose cost on health is difficult to evaluate. Indeed, if we examine basal values of lymphocyte subsets in volunteers of this study, which are recreational healthy consumers of designer drugs, they are within the ranges obtained in a population of blood Spanish donors having same age interval (Larrea et al., 1998). However, it can be noted that volunteers of the study presented values of CD4 (1293.4 ± 221.9 cells/ μ L) skewed in the upper side of the range of healthy donors (1004.6 ± 443.8 cells/ μ L) and values of NK (127.3 ± 105.1 cells/ μ L) with a trend toward low values of blood donors (246.6 ± 180.3 cells/ μ L). Such observations cannot be linked causally to MDMA consumption because volunteers of the present experiment are concurrent misusers of other substances. There are several reports on the impact of substances such as nicotine, cannabinoids, or cocaine on the immune system, suggesting that in acute conditions they are able to induce profound alterations, whereas in chronic consumers results are more contradictory (Pellegrino and Bayer, 1998). Nevertheless, even a transient defect in immunological homeostasis such as inflammatory cell recruitment and activation may alter immune function with clinical consequences not immediately measurable. Recently, it has been suggested that outcome of different conditions of unknown cause, such as multiple sclerosis, chronic fatigue syndrome, rheumatoid arthritis, or chronic hepatitis, can be related to immune dysregulation (Koziel et al., 1992; Lamanca et al., 1999; Ohshima et al., 1999). In addition, results of this study were obtained in the laboratory setting as opposed to usual MDMA consumption pattern, i.e., in association with other drugs (ethanol, cannabis, cocaine, and tobacco), crowded conditions, stressed physical activity, without control of food intake. This fact could lead to more pronounced immunological changes with enhanced susceptibility to infectious diseases and immunocorrelated pathologies. It has been suggested that cocaine, which displays a common pattern of immune function alteration with MDMA, may be linked of a higher risk of infectious diseases, including AIDS (Pellegrino and Bayer, 1998). The follow-up of a cohort of MDMA consumers and matched controls would be the most powerful approach to assess long-term effects of MDMA on immune system.

Acknowledgments

We thank Esther Menoyo, Isabel Sanchez, Antonella Bacosi, and Nieves Pizarro for assistance in the experimental sessions and laboratory tests, and Dr. Marta Pulido for editing the manuscript.

References

- Arai K, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N and Yokota T (1990) Cytokines: Coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* **59**:783–836.
- Baldwin GC, Roth MD and Tashkin DP (1998) Acute and chronic effects of cocaine on the immune system and the possible link to AIDS. *J Neuroimmunol* **83**:133–138.
- Brennitz S, Ben-zur H, Berzon Y, Weiss DW, Levitan G and Tarcic N (1998) Experimental induction and termination of acute psychological stress in human volunteers: Effects on immunological, neuroendocrine, cardiovascular, and psychological parameters. *Brain Behav Immun* **12**:34–52.
- Connor TJ, McNamara MG, Finn D, Currid A, O'Malley M, Redmond AM, Kelly JP and Leonard BE (1998) Acute 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) administration produces a rapid and sustained suppression of immune function in the rat. *Immunopharmacology* **38**:253–260.
- Connor TJ, McNamara MG, Kelly JP and Leonard BE (1999) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA; Ecstasy) produces dose-dependent neurochemical, endocrine and immune changes in rat. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* **14**:95–104.
- Connor TJ, McNamara MG, Kelly JP and Leonard BE (2000) An assessment of the acute effects of the serotonin releasers methylenedioxymethamphetamine, methylenedioxymphetamine and fenfluramine on immunity in rats. *Immunopharmacology* **46**:223–235.
- Farré M, de La Torre R, Gonzalez ML, Teran MT, Roset PN, Menoyo E and Camí J (1997) Cocaine and alcohol interactions in humans: Neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* **283**:164–176.
- Gagnon L, Lacroix F, Chan J and Buttar HS (1992) In vitro effects of "designer" amphetamines on human peripheral blood mononuclear leukocytes proliferation and on natural killer cell activity. *Toxicol Lett* **63**:313–319.
- Gamella JF and Roldan AA (1997) Drogas de síntesis en España, in *Patrones y Tendencias de Adquisición y Consumo*, pp 101–102, Doce Calles, Madrid, Spain.
- Grob CS, Poland RE, Chang L and Ernst T (1996) Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: Methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res* **73**:103–107.
- House RV, Thomas PT and Bhargava HN (1995) Selective modulation of immune function resulting from *in vitro* exposure to methylenedioxymethamphetamine (ecstasy). *Toxicology* **96**:59–69.
- Koziel MJ, Dudley D, Wong JT, Dienstag J, Houghton M, Ralston R and Walker BD (1992) Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in person with chronic hepatitis. *J Immunol* **149**:3339–3344.
- Lamanca JJ, Sisto SA, Zhou X, Ottenweller JE, Cook S, Peckerman A, Zhang Q, Denny TN, Gause WC and Natelson BH (1999) Immunological response in chronic fatigue syndrome following a graded exercise test to exhaustion. *J Clin Immunol* **19**:135–142.
- Larrea L, García Boyero R, Sempere A, Pérez Sirvent ML, Gomis F, Senent ML, Cañigral G and Marty ML (1998) Subpoblaciones linfocitarias en donantes de sangre. *Sangre* **43**:380–384.
- Mandrekar P, Catalano D and Szabo G (1996) Human monocyte IL-10 production is increased by acute ethanol treatment. *Cytokine* **8**:567–577.
- Mao JT, Zhu LX, Sharma S, Chen K, Haung M, Santiago SJ, Gulsurd J, Tashkin DP and Dubinett SM (1997) Cocaine inhibits human endothelial cell IL-8 production: The role of transforming growth factor-beta. *Cell Immunol* **181**:38–43.
- Mas M, Farré M, de La Torre R, Roset PN, Ortuño J, Segura J and Camí J (1999) Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* **290**:136–145.
- Mosmann TR (1994) Properties and functions of interleukin-10. *Adv Immunol* **56**:1–26.
- Mosmann TR and Coffman RL (1989) TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* **7**:145–173.
- Ohshima S, Saeki Y, Mima T, Sasai M, Nishioka K, Ishida H, Shimizu M, Suemura M, McCloskey R and Kishimoto T (1999) Long-term follow-up of the changes in circulating cytokines, soluble cytokine receptors, and white blood cell subset counts in patients with rheumatoid arthritis (RA) after monoclonal anti-TNF α antibody therapy. *J Clin Immunol* **19**:305–313.
- Ortuño J, Pizarro N, Farré M, Mas M, Segura J, Camí J, Brenneisen R and de La Torre R (1999) Quantification of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites in plasma and urine by gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Chromatogr* **723**:221–232.
- Nelson S, Bagby GJ, Bainton G and Summer WR (1989) The effects of acute and chronic alcoholism on tumor necrosis factor and inflammatory response. *J Infect Dis* **160**:422–429.
- Pacifici R, Di Carlo S, Bacosi A and Zuccaro P (1999a) Immunotoxicokinetics of MDMA in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* **9** (Suppl 5):S343.
- Pacifici R, Paris L, Di Carlo S, Bacosi A, Pichini S and Zuccaro P (1995) Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia* **36**:384–387.
- Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, Pichini S, Di Carlo S, Roset PN, Ortuño J, Segura J and de La Torre R (1999b) Immunomodulating properties of MDMA alone and in combination with alcohol: A pilot study. *Life Sci* **65**:PL309–PL316.
- Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, Pichini S, Di Carlo S, Roset PN, Ortuño J, Segura J, Camí J and de La Torre R (2000) Immunomodulating activity of MDMA. *Ann NY Acad Sci* **914**:215–224.
- Pallardy M, Kerdine S and Lebrec H (1998) Testing strategies in immunotoxicology. *Toxicol Lett* **102–103**:257–260.
- Pellegrino T and Bayer BM (1998) In vivo effects of cocaine on immune cell function. *J Neuroimmunol* **83**:139–147.
- Peroutka SJ, Newman H and Harris H (1988) Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* **1**:273–277.
- Romagniani S (1991) Human Th1 and Th2: Doubt no more. *Immunol Today* **12**:256–257.
- Ruiz P, Cleary T, Nassiri M and Steele B (1994) Human T lymphocyte subpopulation and NK cell alterations in persons exposed to cocaine. *Clin Immunol Immunopathol* **70**:245–250.
- Sacanella E, Estruch R, Gaya A, Fernández Sola J, Antunez E and Urbano-Márquez A (1998) Activated lymphocytes (CD25+ CD69+ cells) and decreased CD19+ cells in well-nourished chronic alcoholics without ethanol-related diseases. *Alcohol Clin Exp Res* **22**:897–901.
- Schmid B, Bircher J, Preisig R and Küpfer A (1985) Polymorphic dextromethorphan metabolism: Co-segregation of oxidative o-demethylation with debrisoquin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* **38**:618–624.
- Schreurs J (1993) Cytokines in infectious disease: The battle between host and pathogen. *Curr Opin Biotechnol* **4**:727–733.
- Sosroseno W and Herminajeng E (1995) The immunoregulatory roles of transforming growth factor beta. *Br J Biomed Sci* **52**:142–148.
- Stanulis ED, Jordan SD, Rosecrans JA and Holsapple MP (1997) Disruption of Th1/Th2 cytokine balance by cocaine is mediated by corticosterone. *Immunopharmacology* **37**:25–33.
- Van Dyke C, Stesin A, Jones R, Chuntharapai A and Seaman W (1986) Cocaine increases natural killer cell activity. *J Clin Invest* **77**:1387–1390.
- Verma BK, Fogarasi M and Szabo G (1993) Down-regulation of TNF α activity by acute ethanol treatment in human peripheral blood monocytes. *J Clin Immunol* **13**:8–22.
- Xiao B and Link H (1999) Is there a balance between microglia and astrocytes in regulating Th1/Th2-cell responses and neuropathologies? *Immunol Today* **20**:477–479.
- Whiteside TL (1994) Cytokine measurements and interpretation of cytokine assays in human disease. *J Clin Immunol* **14**:327–339.
- Wright JD and Pearl L (1995) Knowledge and experience of young people regarding drug misuse, 1969–94. *Br Med J* **310**:20–24.

Send reprint requests to: Dr. Rafael de la Torre, Pharmacology Unit, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Doctor Aiguader 80, E-08003 Barcelona, Spain. E-mail: rtorre@imim.es

ANEXO II:

Cándido Hernández-López, Magí Farré, Pere N. Roset, Esther Menoyo, Neus Pizarro, Jordi Ortuño, Marta Torrens, Jordi Camí, Rafael de la Torre.

3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) and alcohol interactions in humans: Psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics.

J Pharmacol Exp Ther 2002; 300: 236-244.

3,4-Methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) and Alcohol Interactions in Humans: Psychomotor Performance, Subjective Effects, and Pharmacokinetics

CÁNDIDO HERNÁNDEZ-LÓPEZ, MAGÍ FARRÉ, PERE N. ROSET, ESTHER MENOYO, NIEVES PIZARRO, JORDI ORTUÑO, MARTA TORRENS, JORDI CAMÍ, and RAFAEL DE LA TORRE

Unit of Pharmacology, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (C.H.-L., M.F., P.N.R., E.M., N.P., J.O., J.C., R.T.); Universitat Autònoma de Barcelona (M.F., P.N.R., R.T.); Unit of Psychiatry, Hospital del Mar (M.T.), and Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain (J.C.)

Received August 6, 2001; accepted August 29, 2001 This paper is available online at <http://jpet.aspetjournals.org>

ABSTRACT

3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is frequently consumed in association with alcohol. The effect of this combination in humans has not been previously investigated. Nine male healthy volunteers received single oral doses of 100 mg of MDMA plus 0.8 g/kg ethanol, 100 mg of MDMA, 0.8 g/kg of ethanol, and placebo in a double blind, double dummy, randomized crossover trial. Measurements included psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. Plasma concentrations of MDMA showed a 13% increase after the use of alcohol, whereas plasma concentrations of alcohol showed a 9 to 15% decrease after MDMA administration. The

MDMA-alcohol combination induced longer lasting euphoria and well being than MDMA or alcohol alone. MDMA reversed the subjective sedation induced by alcohol but did not reduce drunkenness feelings. MDMA did not reverse the actions of alcohol on psychomotor abilities. Combined use of MDMA and alcohol causes dissociation between subjective and objective sedation. Subjects may feel euphoric and less sedated and might have the feeling of doing better, but actual performance ability continues to be impaired by the effect of alcohol. Confirmation of these findings in further studies will be highly relevant in terms of road safety.

3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") is a phenylethylamine structurally similar to amphetamine and mescaline. The drug induces feelings of euphoria, friendliness, closeness to others, and empathy and has been named "entactogen" (Hermle et al., 1993). This drug's ability explains its increasing popularity as a recreational drug during the mid-1970s and 1980s until suggestion of possible neurotoxicity led the Drug Enforcement Administration to include MDMA in Schedule I classification in 1985. The WHO Expert Committee of Drug Dependence also recommended the inclusion of MDMA in List I of the Psychotropic Convention and the substance became definitively illegal in 1986. In spite of the illegal status, recreational use of MDMA has dramatically increased among young people at dance clubs and "raves", with lifetime prevalence rates in adolescents of 0.2% in Finland and 8.3% in the United Kingdom (Pedersen and Skrandal, 1999). It was estimated that ecstasy users in England and Scotland were near to half-million during 1996 (Gore, 1999).

Animal studies in rats and primates have shown that MDMA acts as a serotonergic neurotoxin (Ricaurte et al., 2000). Repeated administration of high oral doses of MDMA may produce long-term reductions in serotonergic activity and degeneration of serotonergic neurons in humans. Chronic heavy use of ecstasy seems to be associated with persistent psychological deficits and cognitive impairment (Morgan, 2000).

MDMA is frequently used in combination with psychoactive drugs. It seems that in young people, alcohol consumption enhances the risk for MDMA use (Pedersen and Skrandal, 1999). A recent survey in Australia showed that 40% of users consumed alcohol concomitantly, with more than 50 g of ethanol in 41% of the cases (Topp et al., 1999). In a survey carried out in Spain, simultaneous consumption of alcohol and MDMA was reported by 64% of interviewees (Gamella et al., 1997). MDMA has been implicated in fatal traffic accidents probably due to impairment in driving-related tasks and potentiation of risky driving (Henry et al., 1992; Hooft and van de Voorde, 1994). Although studies designed to assess the role of MDMA and alcohol combination in terms of road safety have not been carried out, MDMA

This study was supported by grants from Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 97/1198), CIRIT 97-SRG-0077, and Plan Nacional sobre Drogas.

ABBREVIATIONS: MDMA, 3,4-methylenedioxymethamphetamine; DSST, digit-symbol substitution test; ARCI, Addiction Research Center Inventory; VAS, visual analog scale; PCAG, pentobarbital chlorpromazine alcohol group; MBG, morphine benzedrine group; LSD, lysergic acid diethylamine group; BG, benzedrine group; A, amphetamine; AUC, area under the curve; ANOVA, analysis of variance.

administration in experimental conditions was followed by difficulties in concentration and mathematical calculations (Downing, 1986), as well as by marked euphoria and well being with slight impairment in the performance of psychomotor tasks (Camí et al., 2000a). Other stimulants, such as amphetamine and amphetamine derivatives seem to increase the number of car crashes and fatalities associated with accidents when used by alcohol-positive drivers (Sjogren et al., 1997; Schepens et al., 1998; Timby et al., 1998).

A number studies in the laboratory setting have assessed the interaction between alcohol and stimulants with inconclusive results, including the following combinations: ethanol and caffeine (Kerr et al., 1991), ethanol and cocaine (Perez-Reyes and Jeffcoat, 1992; Farré et al., 1993, 1997; Higgins et al., 1993; McCance-Katz et al., 1993), and ethanol and dextroamphetamine or metamphetamine (Perez-Reyes et al., 1992; Mendelson et al., 1995). Although in some studies, stimulants reduced the intoxication ratings, the drunkenness scores, or the deleterious effects of alcohol on psychomotor performance, significant pharmacological changes were not found in other investigations. In reference to amphetamines, the coadministration of alcohol could result in a pharmacokinetic interaction. Oral intake of alcohol increased the concentrations of dextroamphetamine when given by the oral route (Perez-Reyes et al., 1992) and decreased the volume of distribution of methamphetamine when given intravenously (Mendelson et al., 1995).

The interaction between MDMA and alcohol in humans has not been previously investigated. In two studies in rats (Bilsky et al., 1990; Rezvani et al., 1992), acute or repeated administration of MDMA attenuated the consumption of alcoholic beverages, but did not produce changes in plasma concentrations of ethanol. The present double blind, double dummy, randomized crossover clinical trial with placebo as the control medication was conducted to assess psychomotor performance and subjective effects of the coadministration of MDMA and alcohol. Doses of both substances were selected in the range of those usually taken by recreational users (Gamella et al., 1997; Eckardt et al., 1998).

Materials and Methods

Subjects

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, approved by the local Institutional Review Board (Comité Ètic d'Investigació Clínica -Institut Municipal d'Assistència Sanitària), and authorized by the Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (98/112) of the Spanish Ministry of Health. All volunteers gave the written informed consent before to inclusion in the study and were paid for their participation.

Male volunteers were recruited by word of mouth. Eligibility criteria required the recreational use of MDMA on at least five occasions and previous experience in acute alcohol intoxication. Each eligible subject was initially interviewed by a physician to exclude concomitant medical conditions and psychiatric disorders, and underwent a general physical examination, routine laboratory tests, urinalysis, and 12-lead ECG. Volunteers who fulfilled the inclusion criteria were then interviewed by a psychiatrist (Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV) to exclude individuals with history or actual major psychiatric disorders (schizophrenia, psychosis, and major affective disorder). Seventeen healthy male subjects were included in the study, eight in the pilot trial and nine in the final study. Data here presented refer

to the nine volunteers who took part in the final study. They had a mean age of 23 years (range 19–36), mean body weight of 67.4 kg (range 59–81), and mean height of 175 cm (range 167–183). Their average consumption of alcohol was 1.6 units/day (1 unit = 8 g of ethanol), and referred an average of 26 previous experiences (range 5–100) with MDMA. All but two subjects were current smokers. None had a history of abuse or drug dependence according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV criteria (except for nicotine dependence). None had history of adverse medical or psychiatric reactions after MDMA consumption. Subjects were phenotyped for CYP2D6 activity by using dextromethorphan as a drug probe. All participants were extensive metabolizers according to their urinary dextromethorphan/dextrorphan ratio.

Drugs

dl-MDMA was supplied by the Spanish Ministry of Health and prepared by the Department of Hospital Pharmacy of our institution as identically appearing opaque, white, soft gelatin capsules. Acute alcohol intoxication (0.8 g/kg of ethanol) was induced by the ingestion of a beverage containing vodka (Absolut, Åhus, Sweden) and tonic water (Schweppes, Madrid, Spain). Several drops of aromatic bitters and lemon juice were added to mask the placebo drink, which contained tonic water only (Farré et al., 1997). The total volume of the beverage was 350 ml. MDMA was administered in fasting state with 100 ml of tap water (two capsules each time). Volunteers began to drink the beverage 30 min after MDMA administration. The beverage was consumed in 15 min (one-third volume every 5 min).

The four drug conditions in the final study were as follows: 100 mg of *dl*-MDMA plus 0.8 g/kg of ethanol (combination condition), 100 mg of *dl*-MDMA plus placebo ethanol (MDMA condition), placebo MDMA plus 0.8 g/kg of ethanol (alcohol condition), and placebo MDMA plus placebo ethanol (placebo condition). The above-mentioned doses of MDMA and ethanol were selected according to a pilot trial in pairs of subjects ($n = 8$) where different doses of MDMA (75 and 100 mg), alcohol (0.5 and 0.8 g/kg), and their combinations were tested (Camí et al., 2000b).

Study Design

Subjects participated as outpatients in four 10-h experimental sessions with a 1-week washout period between each session. A training period of 4 to 5 h was necessary before starting study sessions to familiarize volunteers with testing procedures and questionnaires to achieve a steady performance in the digit-symbol substitution test (DSST) and the simple reaction time. The study design was double blind, double dummy, randomized crossover, and controlled with placebo. The four treatment conditions were randomly assigned using a balanced 4×4 Latin-square design. Every session day, subjects arrived at the laboratory at 8:00 AM after an overnight fast. An indwelling intravenous catheter was inserted into a subcutaneous vein in the forearm of the nondominant arm and 0.9% sodium chloride solution was infused at a rate of 20 ml/h. Thereafter, they remained seated in a quiet room throughout the session. Drugs were administered at 9:30 AM (MDMA or matched placebo) and 10:00 AM (alcohol or matched placebo). A light meal was provided 3 and 6 h after MDMA administration. Tobacco smoking was permitted 6 h after drug administration. Study variables, including subjective effects, psychomotor performance, and pharmacokinetics was measured at different intervals along the session. Cardiovascular, endocrine, and other physiological parameters evaluated are not presented in this manuscript, and immunological assessment has been presented elsewhere (Pacifiçi et al., 2001). At each session and before drug administration, urine samples were collected to check the use of drugs of abuse (opiates, cocaine, amphetamine, and cannabis).

Study Methods

Psychomotor Performance Tests. The battery of psychomotor performance tests included the DSST, the simple reaction time, and

the Maddox-wing device. The DSST, a subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised designed to evaluate recognition and recording of visual information, was administered in a computerized version. Scores are based on the total number and correct responses obtained in 90 s. The simple reaction time is a measure of the sensory-motor performance and was assessed using the Vienna Reaction Unit (PC/Vienna System, Schufried, Austria). The simple reaction time is the sum of the time taken to release the control button after the light illuminated or decision time and the time taken to move the finger and depress the response button adjacent to the illuminated light or motor time. Results are expressed in milliseconds as the mean of the response time to 20 stimuli. The Maddox-wing device (Clement Clark, London, UK) measures the balance of extraocular muscles and quantifies exophoria as an indicator of extraocular muscle relaxation, and esophoria as an indicator of extraocular muscle tension. Results are expressed in diopters along the horizontal scale of the device. Details of the procedures have been previously described (Camí et al., 2000a). The DSST and the simple reaction time were performed at 0 h (immediately before MDMA administration) and at 60 and 90 min and at 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 24 h after MDMA consumption. The Maddox-wing device was performed at 0 h (immediately before MDMA administration) and at 15, 30 (immediately before beverage), 45 (immediately after beverage), 60, 75, and 90 min and at 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 24 h after MDMA consumption.

Subjective Effects Rating Scales. Subjective effects were measured using the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI) and a set of 23 different visual analog scales (VASs). ARCI is a true-false questionnaire constructed to evaluate subjective effects of psychoactive drugs, which was administered in a Spanish-validated version (Lamas et al., 1994; Arasteh et al., 1999). The questionnaire includes five scales: pentobarbital-chlorpromazine-alcohol group (PCAG), a measure of sedation; morphine-benzedrine group (MBG), a measure of euphoria; lysergic acid diethylamine group (LSD), a measure of dysphoria and somatic symptoms; benzedrine group (BG), a stimulant scale consisting mainly of items relating to intellectual efficiency and energy; and amphetamine (A), an empirically derived scale sensitive to the effects of *d*-amphetamine. ARCI was administered at 0 h (immediately before MDMA consumption) and at 15, 30, 45, 60, and 90 min and at 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 24 h after MDMA administration.

A total of 23 visual analog scales (100 mm) labeled with different adjectives marked at opposite ends with "not at all" and "extremely" were used (Camí et al., 2000a). Subjects rated effects of "stimulated", "high", "drunken", "any effect", "good effects", "bad effects", "liking", "content", "drowsiness", "changes in distances", "changes in colors", "changes in shapes", "changes in lights", "hallucinations-seeing lights or spots", "changes in hearing", "hallucinations-hearing sounds or voices", "dizziness", "hallucinations-seeing animals, things, insects, or people", "confusion", "fear", "depression or sadness", "different, changed or unreal body feeling", and "different or unreal surroundings". These scales allow the evaluation of subjective feelings of euphoria, stimulant and sedative effects, changes in sensory perceptions, presence of hallucinations, changes in body perceptions, and physical effects. Scales were administered at 0 h (immediately before MDMA administration) and at 15, 30, 45, 60, and 90 min and at 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 24 h after MDMA use.

Analytical Assays. Blood was collected at each session to preserve the double blind masking of the study. Blood samples (5 ml, heparinized tubes) were obtained for analysis of MDMA at 0, 15, 30, 45, 60, 75, and 90 min and at 2, 3, 4, 6, 8, and 10 h after MDMA administration. Samples were processed together with a calibration curve. MDMA-D₅ was used as MDMA internal standard. One milliliter of plasma was required for analysis and pH was adjusted to 5 by adding 1 ml of 1.1 M acetate buffer, pH 5.2. Fishman units (20,000) of β -glucuronidase (50 μ l) were added to each sample and incubation was done for 16 h at 37°C. Samples were processed by an extraction and derivatization method previously published (Mas et al., 1999;

Ortuño et al., 1999). Solid-liquid extraction with Bond Elut Certify columns (Varian, Harbor City, CA) was performed and elution was done with 2 ml of ethyl acetate (2% of ammonium hydroxide). Tri-fluoroacyl derivatives were formed by reaction with 50 μ l of *N*-methyl-bis(trifluoroacetamide) as derivatization agent. A gas chromatograph (HP 6890 series GC system; Hewlett Packard, Palo Alto, CA) equipped with a quadrupole mass spectrometer (HP 5973 mass selective detector) and an autosampler (HP 5683 series injector) was used. Separation was done using a cross-linked 5% phenyl-methylsiloxane capillary column (12 m $\times$ 0.2 mm i.d. $\times$ 0.3- μ m film thickness) (Ultra-2; Hewlett Packard). The mass spectrometer was operated by electron impact ionization (70 eV) and in the selected ion monitoring acquisition mode. Ions were selected for each substance. Those selected to quantify MDMA were m/z = 154 for MDMA and m/z = 158 for MDMA-D₅. Calibration curves for the GC-MS methods were linear over 25 to 400 ng/ml (plasma) concentration ranges for MDMA. Limit of quantification was lower than 19.1 ng/ml for MDMA. Interday precision and accuracy values were lower than 10.1 and 6.1%, respectively, for compounds analyzed.

Blood samples (2 ml) were also obtained for analysis of ethanol at 0, 15, 30, 45, 60, 75, and 90 min and at 2, 3, 4, and 6 h after MDMA administration (or -30, -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 min and at 2.50, 3.50, and 5.50 h after starting beverage administration). Ethanol determination in total blood was performed using a validated method previously published (Farré et al., 1993). Blood (1 ml) was added to an 8-ml vial containing 1 ml of Milli-Q water and 243 ng of *n*-butanol as internal standard. A gas chromatograph (HP 5890; Hewlett Packard) fitted with a headspace injector HP 19395A and equipped with a flame ionization detector was used for ethanol quantification in blood and urine. Analyses were performed in a cross-linked polyethylene glycol capillary column (15 m $\times$ 0.33 mm $\times$ 1 μ m) (HP-INNOWax; Hewlett Packard).

Statistical Analysis

Values from psychomotor performance measures and subjective variables were transformed to differences from baseline. The peak effect in the first 6 h (maximum absolute change from baseline values) and the 6-h area under the curve (AUC) of effects versus time calculated by the trapezoidal rule were determined for each variable. These transformations were analyzed by one-way repeated measure analysis of variance (ANOVA) with drug conditions as factor. When ANOVA results showed significant differences between treatment conditions, post hoc multiple comparisons were performed using the Tukey's test. Furthermore, a detailed comparison of time course of effects was conducted using repeated measures two-way ANOVA with treatment condition and time (0–10 h) as factors. When treatment condition or the treatment condition $\times$ time interaction was statistically significant, multiple Tukey's post hoc comparisons were performed at each point of time using the mean square error term of the treatment condition $\times$ time interaction. With regard to plasma concentrations of MDMA and ethanol, the following parameters were calculated: peak concentration ($C_{\max}$), time taken to reach peak concentration ($T_{\max}$), and area under the concentration-time curve from 0 to 6 or 0 to 24 h ($AUC_{0-6\text{ h}}$ for alcohol; $AUC_{0-24\text{ h}}$ for MDMA). AUC values were calculated by the trapezoidal rule. The paired Student's *t* test ($C_{\max}$ and AUC) and the Wilcoxon test ($T_{\max}$) were used for statistical analysis. Differences associated with *p* values lower than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Psychomotor Performance. Results of psychomotor performance tests after administration of drug conditions are shown in Table 1 and Fig. 1. In the DSST task, the two conditions including alcohol produced a significant decrease in the number of total and correct responses compared with placebo and MDMA. In the $AUC_{0-6\text{ h}}$ analysis, the combina-

TABLE 1

Significant statistical results of psychomotor performance and subjective evaluations

Variable		Tukey's Multiple Comparison Test							
		ANOVA (df = 3,24)		Placebo			MDMA		Alcohol
		F	p Value	Alcohol	MDMA	MDMA-OH	Alcohol	MDMA-OH	MDMA-OH
Psychomotor performance									
DSST total	AUC	5.554	0.005	**	N.S.	N.S.	*	N.S.	N.S.
	Peak	8.316	0.001	**	N.S.	**	*	N.S.	N.S.
DSST correct	AUC	8.807	<0.001	**	N.S.	N.S.	**	N.S.	N.S.
	Peak	10.070	<0.001	**	N.S.	**	**	**	N.S.
RT decision	AUC	3.019	0.050						
	Peak	3.743	0.024	N.S.	N.S.	*	N.S.	N.S.	N.S.
Maddox-wing	AUC	13.024	<0.001	N.S.	**	N.S.	**	N.S.	**
	Peak	15.208	<0.001	N.S.	**	N.S.	**	N.S.	**
ARCI questionnaire									
PCAG	AUC	8.590	<0.001	*	N.S.	N.S.	**	N.S.	**
	Peak	6.400	0.002	*	N.S.	N.S.	**	N.S.	*
MBG	AUC	12.911	<0.001	N.S.	**	**	*	N.S.	**
	Peak	16.530	<0.001	N.S.	**	**	*	N.S.	*
LSD	AUC	5.716	0.004	N.S.	**	*	N.S.	N.S.	N.S.
	Peak	4.538	0.012	N.S.	*	*	N.S.	N.S.	N.S.
BG	AUC	7.151	0.001	N.S.	N.S.	*	N.S.	N.S.	**
	Peak	6.289	0.003	N.S.	N.S.	*	*	N.S.	*
A	AUC	14.101	<0.001	N.S.	**	**	*	N.S.	**
	Peak	27.629	<0.001	**	**	**	**	N.S.	**
Visual analog scales									
Stimulated	AUC	22.790	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
	Peak	30.335	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
High	AUC	22.246	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
	Peak	21.832	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
Drunken	AUC	11.952	<0.001	**	N.S.	**	**	**	N.S.
	Peak	26.882	<0.001	**	N.S.	**	**	**	N.S.
Any effect	AUC	21.088	<0.001	*	**	**	N.S.	N.S.	**
	Peak	29.192	<0.001	**	**	**	*	N.S.	**
Good effects	AUC	27.270	<0.001	N.S.	**	**	N.S.	*	**
	Peak	33.009	<0.001	**	**	**	**	N.S.	**
Liking	AUC	16.598	<0.001	N.S.	**	**	N.S.	*	**
	Peak	19.653	<0.001	**	**	**	*	N.S.	*
Content	AUC	20.139	<0.001	N.S.	**	**	N.S.	*	**
	Peak	15.625	<0.001	**	**	**	N.S.	N.S.	N.S.
Drowsiness	AUC	8.409	0.001	**	N.S.	N.S.	**	N.S.	**
	Peak	6.360	0.003	**	N.S.	N.S.	*	N.S.	*
Changes in colors	AUC	1.606	0.214						
	Peak	3.601	0.028	N.S.	*	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Changes in shapes	AUC	3.467	0.032	N.S.	N.S.	*	N.S.	N.S.	N.S.
	Peak	3.090	0.046	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Changes in lights	AUC	4.914	0.008	N.S.	*	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	Peak	8.377	0.001	N.S.	**	*	**	N.S.	N.S.
Confusion	AUC	5.104	0.007	N.S.	*	N.S.	*	*	N.S.
	Peak	4.989	0.008	N.S.	*	N.S.	*	*	N.S.
Different body feeling	AUC	14.751	<0.001	N.S.	**	**	*	N.S.	**
	Peak	14.996	<0.001	N.S.	**	**	**	N.S.	**
Different surroundings	AUC	3.170	0.043	N.S.	N.S.	*	N.S.	N.S.	N.S.
	Peak	4.292	0.015	N.S.	*	*	N.S.	N.S.	N.S.

MDMA-OH, MDMA and alcohol combination. Tukey's test N.S., not significant.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; blank, not done (ANOVA not significant).

tion condition obtained lower values in comparison with alcohol, but the difference was not significant. Peak effects appeared at similar times in both alcohol conditions (90 min after MDMA administration or 60 min after beverage). The mean peak differences between alcohol and placebo were -5.89 total and -9.0 correct responses, and between drug combination and placebo were -4.89 total and -8.11 correct responses. The mean peak differences between alcohol and MDMA alone conditions were -4.78 total and -8.11 correct responses, and between combination and MDMA were -8.11 correct responses. In the time course of effects, the impairment produced by alcohol in the DSST lasted longer than those induced by the combination. Alcohol impaired DSST significantly in comparison with placebo during 2 to 3 h (from 1 h to 3–4 h after administration). For the combination the

impairment in the DSST was significant in comparison with placebo during 1 h (1–2 h after administration).

In comparison with placebo the drug combination increased the decision time at peak effects. In the time course profile, both alcohol and combination increased the total reaction time and the decision time in comparison with placebo at different time points (Fig. 1). No differences were observed between both conditions that included alcohol but impairment was greater under the combination. The impairment induced by the drug combination had a half-hour duration between 1 and 1.5 h after MDMA administration.

In the Maddox-wing device, MDMA produced a statistical significant increase in the degree of esophoria compared with placebo and alcohol ($AUC_{0-6\text{ h}}$ and peak effects). Moreover, alcohol slightly increased exophoria, but no significant dif-

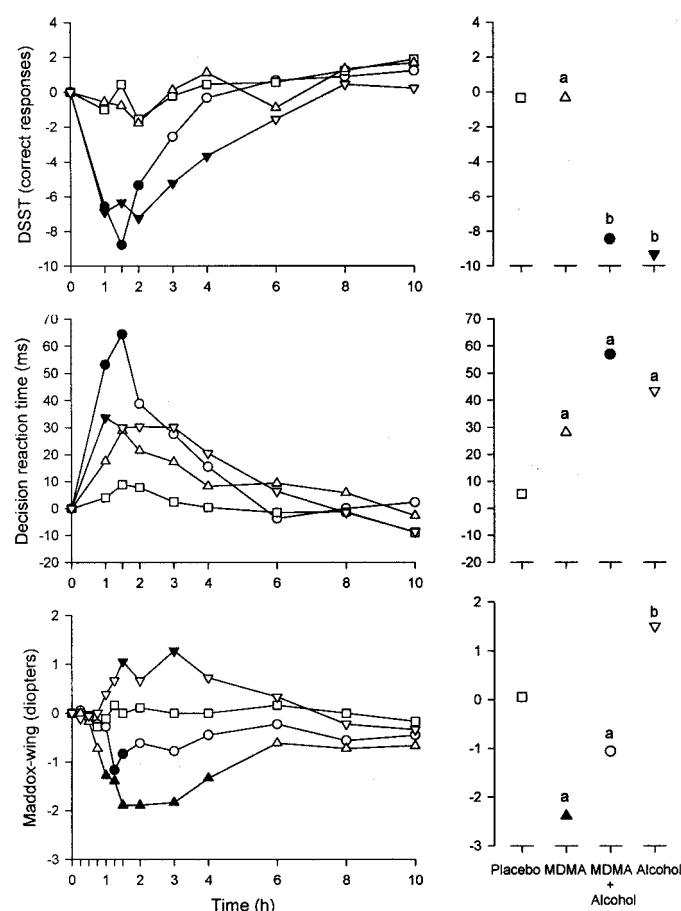


Fig. 1. Time course of drug effects (left) and peak drug effects (right) on psychomotor performance (differences from baseline). Data points represent means from nine subjects. Filled symbols indicate a significant difference from placebo ($p < 0.05$). Letters a and b indicate comparisons among the three active conditions; within the same panel, any two means designated with the same letter are not significantly different from each other at $p < 0.05$ (Tukey's post hoc test). □, placebo; △, MDMA (100 mg); ○, MDMA (100 mg) + alcohol (0.8 g/kg); ▽, alcohol (0.8 g/kg).

ferences were obtained compared with placebo. The drug combination scored in the middle of alcohol and MDMA conditions. As show in Fig. 1, the combination reversed in part the exophoria induced by alcohol (AUC_{0-6h} and peak effects) and attenuated the esophoria produced by MDMA. Along the time course, MDMA induced a significant esophoria during 3 h (from 1–4 h) in comparison with placebo, but in the combination condition esophoria was lower and only lasted 15 min (1.15–1.30 h). Alcohol produced a significant exophoria at two time points (1.5 and 3 h) in comparison with placebo.

Subjective effects results are shown in Table 1 and Figs. 2 to 4. In general terms, subjective effects reached their maximum between 1 and 2 h and returned to basal values 4 h after drug administration. In the ARCI questionnaire (Figs. 2 and 4), alcohol produced a statistically significant increase in scores of the PCAG (sedation) scale in comparison with all other conditions. MDMA administration completely reversed the effects of alcohol on PCAG, indicating a reduction in sedation. The drug combination produced similar scores than MDMA alone in this scale. Alcohol-induced sedation peaked at 2 h (1.25 h after beverage) and remained significant in the time course analysis during 2 h (2–4 h).

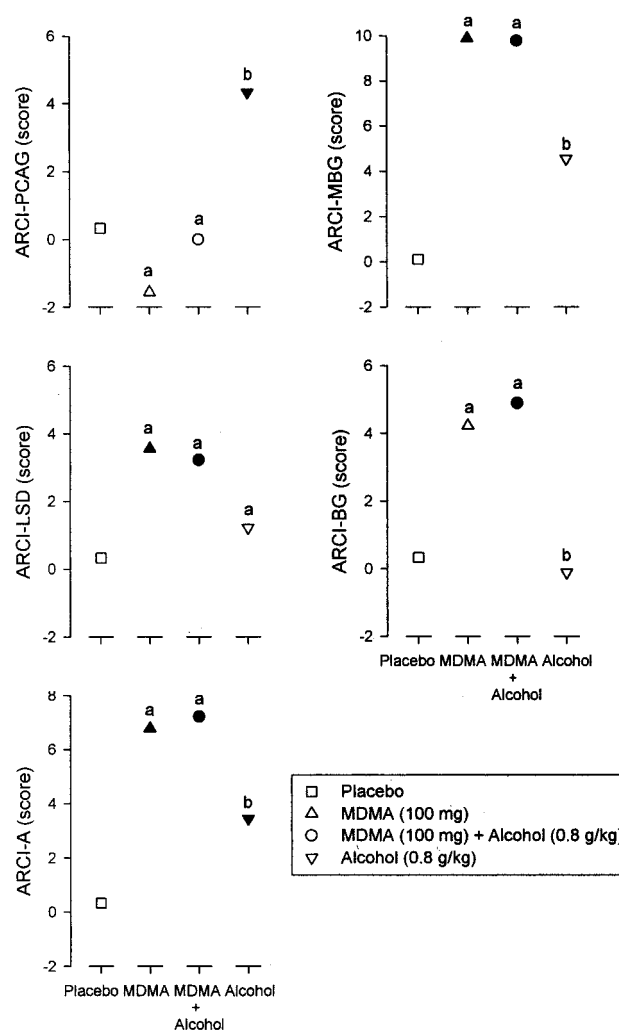


Fig. 2. Peak drug effects on ARCI questionnaire (differences from baseline). Data points represent means from nine subjects. Filled symbols indicate a significant difference from placebo ($p < 0.05$). Letters a and b indicate comparisons among the three active conditions; within the same panel, any two means designated with the same letter are not significantly different from each other at $p < 0.05$ (Tukey's post hoc test).

Both conditions including MDMA produced an increase in euphoria scores (MBG scale) in comparison with placebo and alcohol. This effect was particularly evident at 90 min. The MBG peak difference scores were 9.78 and 9.67, when MDMA and drug combination were compared with placebo, and 5.33 and 5.22 when they were compared with alcohol. With regard to the time course, in comparison with placebo, the euphoric effects produced by alcohol, MDMA, and combination lasted 15 min, 2.25 h, and 5.25 h, respectively. The combination induced similar maximal effects but longer duration of the euphoria. Both conditions including MDMA increased LSD (dysphoria) scores compared with placebo. No differences were observed with alcohol. The effects were slightly higher under MDMA and peaked at 1 h. Drug combination and MDMA increased BG scores, a scale related to intellectual efficiency and energy, in comparison with placebo and alcohol, but alcohol decreased the scores in comparison with placebo (not significant). The combination induced higher scores and longer duration of effects than MDMA alone. The ethanol effects in this scale were reverted com-

pletely by MDMA administration. As observed in the MBG scale, the maximal effect was observed at 90 min.

All active conditions produced an increase in the A scale scores, a scale derived from items of MBG and BG scales, compared with placebo. Compared with alcohol, both drug combination and MDMA induced higher scores (AUC and peak effects). With regard to the time course, all three active conditions were different from placebo at 45 min, but the duration of these differences was shorter with alcohol (45 min) and longer with MDMA (3.25 h) and the combination (5.25 h).

In reference to the 23 VAS administered during the study

(Table 1; Figs. 3 and 4), all active conditions increased the scores of the VAS any effect, good effects, liking, and content in comparison with placebo. Both MDMA and combination increased the scores of the VAS stimulated; high; changes in lights; different, changed or unreal body feeling; and different or unreal surroundings in comparison with placebo. Both alcohol and combination increased scores of VAS drunken in comparison with placebo or MDMA. The combination induced higher scores than MDMA in VAS good effects, liking, content, and drunken, but MDMA scored higher in VAS confusion in comparison with the combination. In comparison with alcohol, the drug combination increased the scores

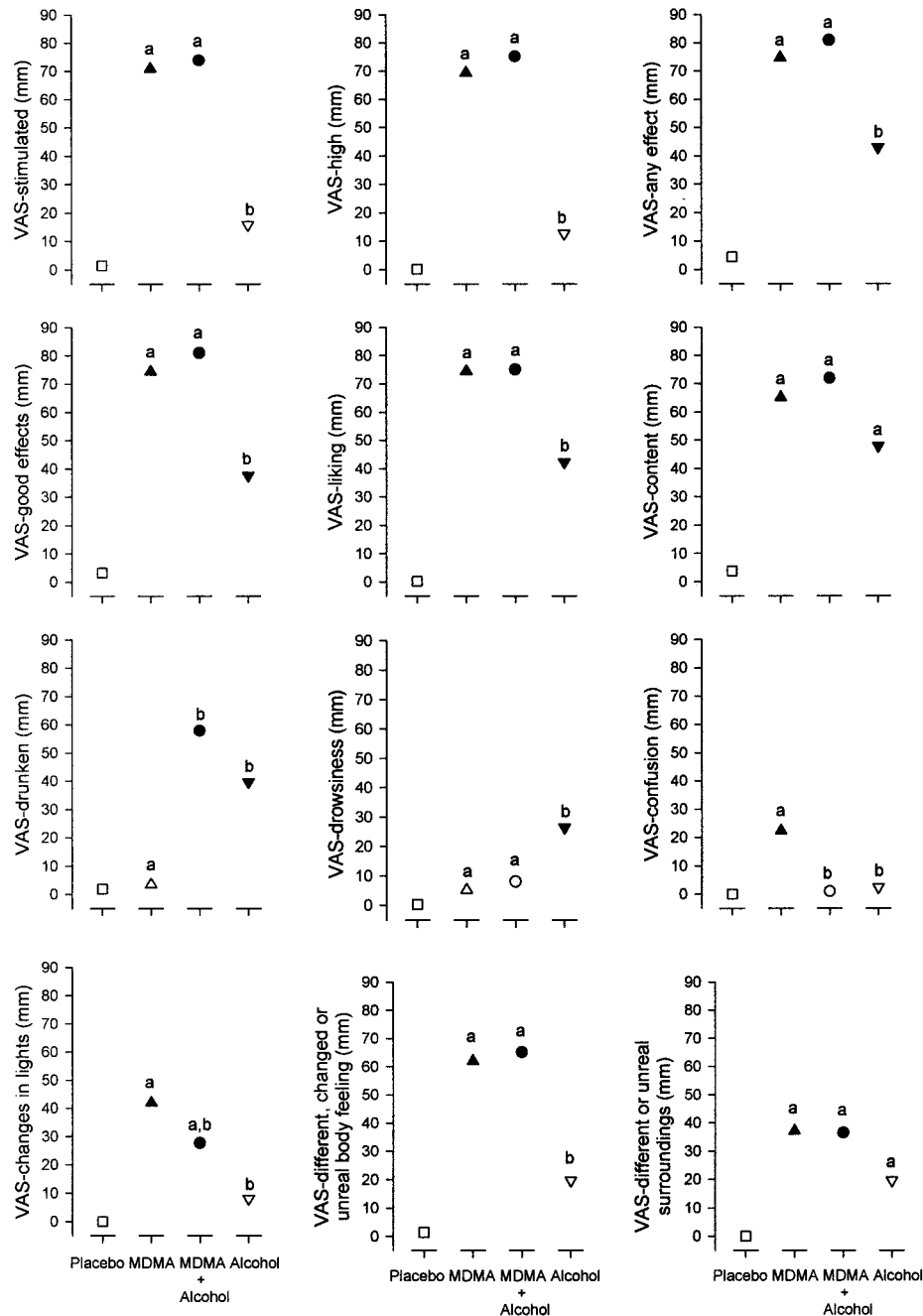


Fig. 3. Peak drug effects on VAS (differences from baseline). Data points represent means from nine subjects. Filled symbols indicate a significant difference from placebo ($p < 0.05$). Letters a and b indicate comparisons among the three active conditions; within the same panel, any two means designated with the same letter are not significantly different from each other at $p < 0.05$ (Tukey's post hoc test). □, placebo; △, MDMA (100 mg); ○, MDMA (100 mg) + alcohol (0.8 g/kg); ▽, alcohol (0.8 g/kg).

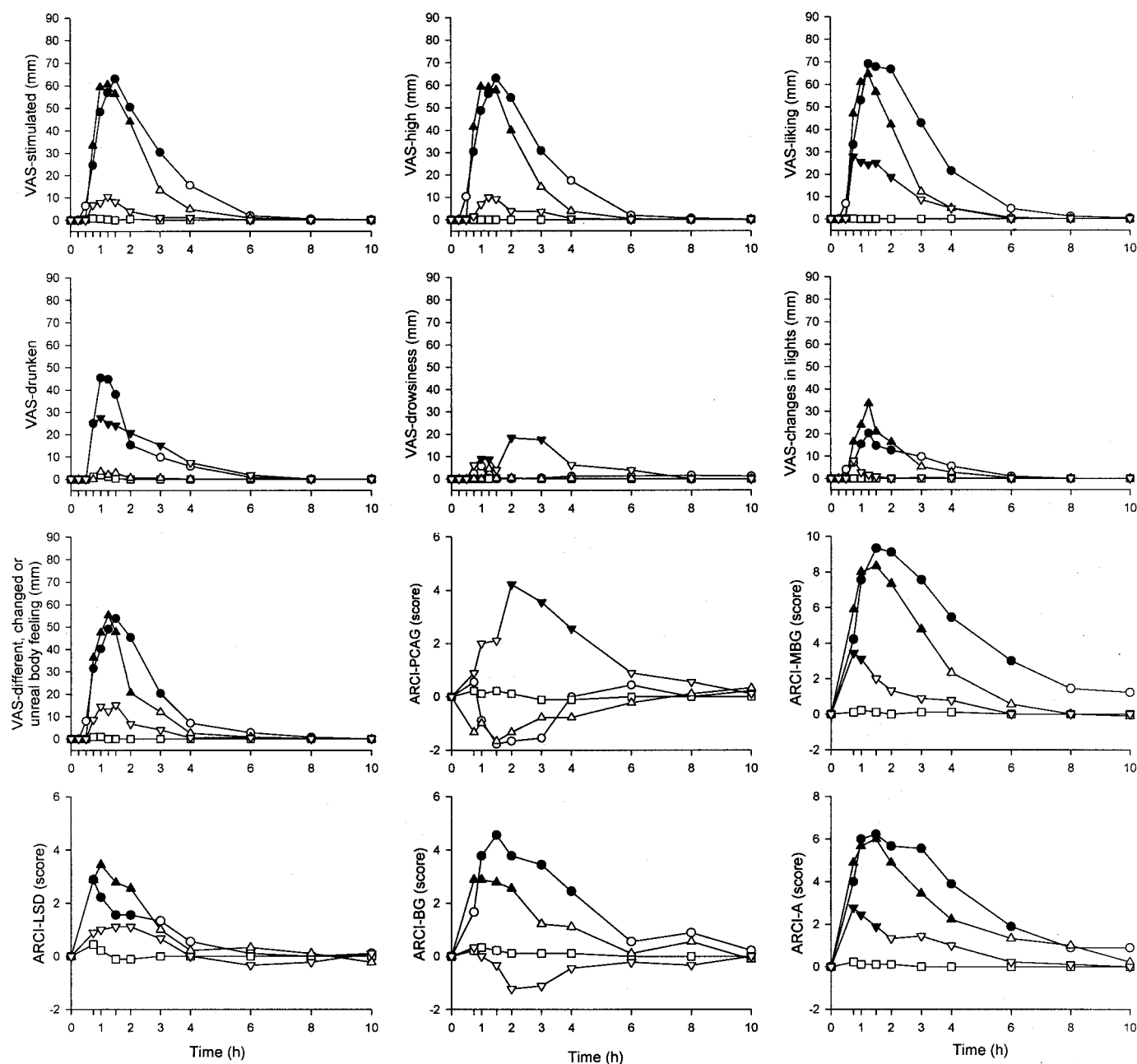


Fig. 4. Time course of drug effects on VAS and ARCI questionnaire (differences from baseline). Data points represent means from nine subjects. Filled symbols indicate a significant difference from placebo ($p < 0.05$). $\square$, placebo; Δ , MDMA (100 mg); $\circ$, MDMA (100 mg) + alcohol (0.8 g/kg); ∇ , alcohol (0.8 g/kg).

in VAS stimulated; high; any effect; good effects; liking; content; and different, changed or unreal body feeling. MDMA decreased the VAS drowsiness induced by alcohol, but did not induced significant changes in the VAS drunken. None drug condition induced changes in VAS related to hallucinations. In reference to the time course effects of VAS scores (Fig. 4), the drug combination increased the duration of the effect in reference to MDMA alone in approximately 1 to 2 h, but in general the peak intensity of these effects were similar.

No serious adverse reactions were observed. None of the participants required specific therapy or special care during the experimental sessions and all of them finalized the study.

The administration of alcohol increased the $C_{\max}$ of MDMA in comparison with when only MDMA was administered.

This increase represents a 13% higher concentration of MDMA (Table 2). No differences were found in $T_{\max}$ or $AUC_{0-24\text{ h}}$ between both conditions. The administration of MDMA reduced the plasma levels of ethanol compared with the alcohol alone condition. The changes were significant on $AUC_{0-6\text{ h}}$ and $C_{\max}$ (Table 2), with a mean decrease of 9 and 15%, respectively. The $T_{\max}$ was delayed in the drug combination, with a median of 30 min.

Discussion

To our knowledge, results of this study provide the first information in humans about the pharmacodynamics (psychomotor performance and subjective effects) and pharmaco-

TABLE 2

Pharmacokinetic parameters for alcohol and MDMA [$n = 9$, values are mean $\pm$ S.D. except for $T_{\max}$ (median)]

Drug	Condition	$C_{\max}$	$T_{\max}$	$AUC_{0-6\text{ h}}$
		mg/dl	h	mg/dl·h ⁻¹
Alcohol	Alcohol	124.62 $\pm$ 14.94	1.5	409.08 $\pm$ 24.28
	MDMA + Alcohol	105.81 $\pm$ 4.99	2	371.74 $\pm$ 18.67
	<i>p</i> value	0.004	0.014	<0.001
MDMA	MDMA	231.42 $\pm$ 36.20	1.5	2447.85 $\pm$ 711.81
	MDMA + Alcohol	260.29 $\pm$ 42.22	1.5	2345.08 $\pm$ 838.35
	<i>p</i> value	0.007	0.058	0.471

kinetics of MDMA and alcohol interactions. The administration of 100 mg of MDMA, a dose in the range of doses used recreationally (Gamella et al., 1997), produced subjective effects similar to own observations in a previous study in which 75 and 125 mg were used (Camí et al., 2000a). Similar feelings of euphoria, stimulation, and perception changes have been found by other studies (Grob et al., 1996; Vollenweider et al., 1998). In our study, neither hallucinations nor psychotic reactions were observed, although these effects were reported after the administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine to healthy subjects (Hermle et al., 1993). In reference to the psychomotor performance tests, MDMA did not induce any change in DSST and reaction time compared with placebo.

The alcohol dose (0.8 g/kg) used in this study produced the expected effects in subjective and performance parameters. Alcohol increased drunkenness feeling, produced significant changes in some euphoric-related effects, and augmented sedation. Alcohol impaired psychomotor performance increasing the simple reaction time and diminishing the number of total and correct responses in DSST. These results are in agreement with observations made in other studies using similar methods of evaluation and a wide range of alcohol doses (0.5–1 g/kg) (Kerr et al., 1991; Farré et al., 1993; Eckardt et al., 1998; Kerr and Hindmarch, 1998). In this study alcohol induced euphoric- and sedative-like subjective effects during the ascending slope of the alcohol dose-response curve, but only sedative-like effects during the descending slope, as described in previous observations (Holdstock and de Wit, 1998).

The drug combination mainly produced a profile of effects similar to MDMA. The combination of MDMA and alcohol induced stimulant and euphoric effects as demonstrated by important increases of ARCI-MBG, ARCI-BG, ARCI-A, and VAS stimulated, high, good effects, or liking scores. The addition of alcohol to MDMA did not increase the maximal effects on these measures but prolonged its duration, increasing its total magnitude. The increase in the ARCI-MBG, a clear measure of drug-induced euphoria, are in the range of our previous study and reach scores as high as induced by other drugs with a well known abuse potential (e.g., cocaine or amphetamine) (Arasteh et al., 1999). In reference to the alcohol intoxication, MDMA did not change the drunkenness induced by alcohol, but reduced some of its sedative actions. In our study, like others (Holdstock and de Wit, 1999), alcohol alone induced an increase in the ARCI-PCAG scores as an indication of drug-induced sedation. MDMA administration antagonized the effects of alcohol on ARCI-PCAG and VAS drowsiness, indicating a reduction in the subjective feeling of sedation. On the other hand, MDMA also reverted the effects

of alcohol on the ARCI-BG, increasing the scores above those obtained after MDMA alone administration. This scale is a recognized measure of intellectual efficiency, and the administration of amphetamines or other stimulants increases the scores (Camí et al., 2000a), whereas the administration of sedatives as benzodiazepines or alcohol decrease the scores (Farré et al., 1996, 1997; Holdstock and de Wit, 1999).

Taking into account the results of the psychomotor performance tasks, which can be considered an objective measure of intellectual efficiency and sedation, the administration of the combination induced a similar impairment to that of alcohol alone in the scores of the DSST, but increased slightly the decision component of reaction time in comparison with alcohol alone. Although the results seem relevant for road safety, as occur with laboratory-based tasks, its extrapolation in terms of driving performance is limited.

MDMA administration reverted, in part, the exophoria induced by alcohol in the Maddox-wing test. This task is a direct measure of the extraocular musculature relaxation and indirect measure of central sedation. The administration of sedatives such as benzodiazepines or ethanol induced exophoria (Farré et al., 1993, 1996), whereas the administration of stimulants as amphetamine or MDMA produced esophoria (Camí et al., 2000a). These findings suggest that MDMA can reduce the sedation associated to alcohol administration. Other stimulants such as caffeine were able to counteract the exophoria and sedation induced by two hypnotics, triazolam and zopiclone (Mattila et al., 1992). In contrast, cocaine did not attenuate the exophoria induced by alcohol, probably because cocaine by itself does not produce changes in heterophoria (Farré et al., 1993). Interestingly, the maximal impairment on psychomotor performance and the maximal euphoric and stimulants effects peaked at 90 min after MDMA-alcohol combination (1 h after alcohol consumption), whereas sedative effects peaked at 2 h after MDMA administration (1.5 h after alcohol intake).

It seems that alcohol is able to slightly increase the plasma levels of MDMA, and MDMA reduced the ethanol plasma levels. The mechanism for the increase in MDMA plasma concentrations by ethanol is unknown. For dextroamphetamine an increase in bioavailability has been proposed (Perez-Reyes et al., 1992), others suggested a reduction in the metabolism of methamphetamine and amphetamine (Shimosato, 1988) but Mendelson et al. (1995) did not find differences in plasma concentrations of methamphetamine. The decrease in ethanol concentrations observed after MDMA administration was consistent with findings of a previous study in which alcohol and cocaine were coadministered (Farré et al., 1993, 1997). The mechanism of this interaction could be related to changes in ethanol absorption or initial distribution. The changes observed in the kinetics of MDMA and ethanol, although significant in statistical terms, are mild in magnitude and could be considered in the range of the interindividual variability. These pharmacokinetic changes may account, in part, for the effects observed, although a pharmacodynamic interaction might also be possible. Regarding the neurotoxic effects of MDMA in humans, the increase in MDMA plasma levels might have clinical significance taking into account that these substances are commonly coadministered.

Overall, it seems that MDMA reduced the subjective feelings of sedation induced by alcohol but the drug did not

reverse alcohol-induced impairment of psychomotor performance. This dissociation between subjective and objective sedation is of interest. Although subjects may feel less or not sedated by alcohol and have the feeling of performing more efficiently, psychomotor abilities remain impaired or unchanged. The potential impact of this dissociation in terms of road safety is unknown, but it may be plausible that subjects would consider they are driving better when actual performance continues to be impaired by the effect of alcohol. We could speculate that MDMA-alcohol combined use may potentiate the bizarre and reckless behavior among drivers as other studies have pointed out (Hoofst and van de Voorde, 1994). This dangerous behavior may result from the euphoria, stimulation, and antisedative effects of drug combination, which were not corroborated by a better psychomotor performance.

In summary, MDMA reversed the subjective sedation induced by alcohol but did not reduce drunkenness feelings. MDMA did not reverse the actions of alcohol on psychomotor abilities. The MDMA-alcohol combination induced longer lasting euphoria and well being than MDMA or alcohol alone; therefore, the combination of MDMA and alcohol could have an increased abuse potential than MDMA alone. The extrapolation of our results in terms of road safety could be relevant if confirmed by field epidemiological studies and experimental studies in real driving conditions by using different doses of both compounds.

Acknowledgments

We thank Isabel Sánchez for technical assistance and Marta Pulido, M.D., for editing the manuscript and editorial assistance.

References

- Arasteh K, Poudevida S, Farre M, Roset PN, and Camí J (1999) Response patterns of the Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory after the use of sedatives, stimulants, and opioids. *Drug Alcohol Depend* **55**:117–125.
- Bilsky EJ, Hui YZ, Hubbell CL, and Reid LD (1990) Methylenedioxymethamphetamine's capacity to establish place preferences and modify intake of an alcoholic beverage. *Pharmacol Biochem Behav* **37**:633–638.
- Camí J, Farre M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A, San L, and de la Torre R (2000a) Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects. *J Clin Psychopharmacol* **20**:455–466.
- Camí J, Roset PN, Mas M, Hernandez-Lopez C, Poudevida S, Menoyo E, de la Torre R, and Farre M (2000b) MDMA and alcohol interactions in humans: a dose-finding pilot study, in *Problems of Drug Dependence 1999: Proceedings of the 61st Annual Scientific Meeting*; Acapulco (Harris LS ed), *Nat Inst Drug Abuse Res Mon* **180**. Washington: Supt of Doc, U.S. Government Printing Office, Department of Health and Human Services (National Institutes of Health 00-4737), 1132 p.
- Downing J (1986) The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs* **18**:335–340.
- Eckardt MJ, File SE, Gessa GL, Grant KA, Guerri C, Hoffman PL, Kalant H, Koob GF, Li TK, and Tabakoff B (1998) Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin Exp Res* **22**:998–1040.
- Farré M, de la Torre R, Gonzalez ML, Teran MT, Roset PN, Menoyo E, and Camí J (1997) Cocaine and alcohol interactions in humans: neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* **283**:164–176.
- Farré M, de la Torre R, Llorente M, Lamas X, Ugena B, Segura J, and Camí J (1993) Alcohol and cocaine interactions in humans. *J Pharmacol Exp Ther* **266**:1364–1373.
- Farré M, Teran MT, and Camí J (1996) A comparison of the acute behavioral effects of flunitrazepam and triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology* **125**: 1–12.
- Gamella JF, Alvarez-Roldan A, and Romo N (1997) The content of ecstasy in Spain, in *Proceedings of the 7th Annual Conference on Drug Use and Drug Policy* (Korf DJ and Riper H eds), pp 130–138, Siswo, Amsterdam.
- Gore SM (1999) Fatal uncertainty: death-rate from use of ecstasy or heroin. *Lancet* **354**:1265–1266.
- Grob CS, Poland RE, Chang L, and Ernst T (1996) Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behav Pharmacol* **73**:103–107.
- Henry JA, Jeffreys KJ, and Dawling S (1992) Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* **340**:384–387.
- Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, and Gouzoulis-Mayfrank E (1993) Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacology* **8**:171–176.
- Higgins ST, Rush CR, Bickel WK, Hughes JR, Lynn M, and Capeless MA (1993) Acute behavioral and cardiac effects of cocaine and alcohol combinations in humans. *Psychopharmacology* **111**:285–294.
- Holdstock L and de Wit H (1998) Individual differences in the biphasic effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* **22**:1903–1911.
- Holdstock L and de Wit H (1999) Ethanol impairs saccadic and smooth pursuit eye movements without producing self-reports of sedation. *Alcohol Clin Exp Res* **23**: 664–672.
- Hoofst PJ and van de Voorde HP (1994) Reckless behaviour related to the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy): apropos of a fatal accident during car-surfing. *Int J Legal Med* **106**:328–329.
- Kerr JS and Hindmarch I (1998) The effects of alcohol alone or in combination with other drugs on information processing, task performance and subjective responses. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* **11**:1–9.
- Kerr JS, Sherwood N, and Hindmarch I (1991) Separate and combined effects of the social drugs on psychomotor performance. *Psychopharmacology* **104**:113–119.
- Lamas X, Farré M, Llorente M, and Camí J (1994) Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Drug Alcohol Depend* **35**:203–209.
- Mas M, Farre M, de la Torre R, Roset PN, Ortuño J, Segura J, and Camí J (1999) Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* **290**:136–145.
- Mattila ME, Mattila MJ, and Nuotto E (1992) Caffeine moderately antagonizes the effects of triazolam and zopiclone on the psychomotor performance of healthy subjects. *Pharmacol Toxicol* **70**:286–289.
- McCance-Katz EF, Price LH, McDougle CJ, Kosten TR, Black JE, and Jatlow PI (1993) Concurrent cocaine-ethanol ingestion in humans: pharmacology, physiology, behavior, and the role of cocaethylene. *Psychopharmacology* **111**:39–46.
- Mendelson J, Jones RT, Upton R, and Jacob P (1995) Methamphetamine and ethanol interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* **57**:559–568.
- Morgan MJ (2000) Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology* **152**:230–248.
- Ortuño J, Pizarro N, Farré M, Mas M, Segura J, Brenneisen R, and de la Torre R (1999) Quantification of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites in plasma and urine by gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* **723**:221–232.
- Pacifici R, Zuccaro P, Hernández-López, Pichini S, di Carlo S, Farré M, Roset PN, Ortuño J, Segura J, and de la Torre R (2001) Acute effects of MDMA alone and in combination with ethanol on the immune system in humans. *J Pharmacol Exp Ther* **296**:207–215.
- Pedersen W and Skrandal A (1999) Ecstasy and new patterns of drug use: a normal population study. *Addiction* **94**:1695–1706.
- Perez-Reyes M and Jeffcoat AR (1992) Ethanol/cocaine interaction: cocaine and cocaethylene plasma concentrations and their relationship to subjective and cardiovascular effects. *Life Sci* **51**:553–563.
- Perez-Reyes M, White WR, McDonald SA, and Hicks RE (1992) Interaction between ethanol and dextroamphetamine: effects on psychomotor performance. *Alcohol Clin Exp Res* **16**:75–81.
- Rezvani AH, Garges PL, Miller DB, and Gordon CJ (1992) Attenuation of alcohol consumption by MDMA (ecstasy) in two strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* **43**:103–110.
- Ricaurte GA, Yuan J, and McCann UD (2000) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy")-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology* **42**:5–10.
- Schepens PJ, Pauwels A, Van Damme P, Musuku A, Beaucourt L, and Selala MI (1998) Drugs of abuse and alcohol in weekend drivers involved in car crashes in Belgium. *Ann Emerg Med* **31**:633–637.
- Shimosato K (1988) Urinary excretion of p-hydroxylated methamphetamine metabolites in man. II. Effect of alcohol intake on methamphetamine metabolism. *Pharmacol Biochem Behav* **29**:733–740.
- Sjogren H, Bjornstig U, Eriksson A, Ohman U, and Sölarz A (1997) Drug and alcohol use among injured motor vehicle drivers in Sweden: prevalence, driver, crash, and injury characteristics. *Alcohol Clin Exp Res* **21**:968–973.
- Timby N, Sjogren H, Bjornstig U, and Eriksson A (1998) Crash responsibility versus drug and alcohol use among fatally injured and hospitalized motor vehicle drivers in Sweden. *Alcohol Clin Exp Res* **22**:1838–1841.
- Topp L, Hando J, Dillon P, Roche A, and Solowij N (1999) Ecstasy use in Australia: patterns of use and associated harm. *Drug Alcohol Depend* **55**:105–115.
- Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, and Huber T (1998) Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* **19**:241–251.

Address correspondence to: Dr. Magí Farré, Unit of Pharmacology, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Doctor Aiguader 80, E-08003 Barcelona, Spain. E-mail: mfarre@imim.es