

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LA 3,4-METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA, ÉXTASIS)

Autores: Jordi Camí, Marta Mas, Magí Farré, Pere Nolasco Roset, Sandra Poudevida, Anna Mas, Esther Menoyo, Lluís San, Jordi Ortuño, Rafael de la Torre.

Manuscrito de la conferencia de J. Camí en las II Jornadas sobre Enteógenos.

Dentro de las múltiples variantes de las anfetaminas, ya en los años veinte, se desarrollaron los derivados metilendioxi-. Las tres sustancias probablemente más conocidas del grupo son la MDMA (Éxtasis, XTC, Adán), la metilendioxianfetamina (MDA, píldora del amor) y la metilendioxietilamfetamina (MDE, MDEA, Eva). Todas ellas, pero especialmente el Éxtasis se han puesto de moda en los últimos años como drogas de abuso. Su consumo típico se produce en fiestas multitudinarias donde suenan músicas repetitivas que en su evolución han tomado distintos nombres (máquina, bakalao, dance o trance entre otros). A pesar de su amplia utilización actual se conoce bien poco de sus efectos a corto y sobre todo a largo plazo en humanos. La mayoría de sus efectos se saben por las descripciones de su utilización en psicoterapia durante los setenta y ochenta, antes que uso fuera prohibido al incluirla en la Lista I del Convenio de Sustancias Psicotrópicas. Desde entonces existen referencias a sus acciones por encuestas y opiniones de consumidores, y de sus efectos tóxicos por las publicaciones de casos de intoxicación y reacciones adversas. Hasta hace muy poco no se han iniciado estudios clínicos controlados para evaluar sus efectos farmacológicos. En este momento existen en nuestro conocimiento dos grupos de investigadores que han recibido autorización para investigaciones en forma de ensayos clínicos controlados en humanos con MDMA. Uno en los Estados Unidos de Norteamérica y que dirige el Dr. C. Grob, y el otro en España, dirigido por el Dr. J. Camí. La sustancia se utiliza además por algunos grupos reducidos de psiquiatras en psicoterapia en Suiza, y científicos alemanes publicaron hace muy poco unos estudios clínicos con MDEA.

En los próximos párrafos se presentan los resultados de un ensayo clínico en el que se administró de forma controlada el Éxtasis a dosis única. La investigación se realizó en condiciones de laboratorio, muy diferentes por tanto de las naturales. No es de extrañar que algunos efectos descritos en ambientes festivos no aparecieran o fueran difícilmente objetivables en nuestras condiciones, donde la expectativa de efectos fue más controlable al existir la posibilidad de distintas dosis, fármacos y placebo. A su vez otros efectos se observaron casi de forma idéntica en ambas situaciones.

El estudio se realizó en la Unitat de Farmacologia del Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Se redactó un protocolo de ensayo clínico que fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Institut Municipal d'Assistència Sanitària (CEIC-IMAS), y autorizado por la Direcció General de Farmàcia y Productes Sanitaris del Ministeri de Sanitat. La MDMA se obtuvo con autorización del Ministerio de Sanidad de un decomiso policial. Una vez analizada y conocida su pureza se prepararon las cápsulas para su administración a humanos, a dosis conocidas.

Como se ha comentado, los objetivos del estudio fueron conocer los efectos farmacológicos de la MDMA, sus características farmacocinéticas básicas y su metabolismo. Dentro de las variables evaluadas se realizaron mediciones de presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura y diámetro pupilar. Se administraron diferentes cuestionarios validados en castellano, para medir efectos subjetivos, por ejemplo escalas analógicas visuales, el cuestionario Addiction Research Center Inventory 49-item short form (ARCI) o el Profile of Mood State (POMS). Estos instrumentos permiten medir cambios en sensaciones, percepciones y la aparición de sedación, euforia y alucinaciones entre otras. Se realizaron pruebas para medir el rendimiento psicomotor, entre ellas el Digit Symbol Substitution Test (DSST), el tiempo de reacción simple y el ala de Maddox (que mide heteroforia, es decir, la relajación de la musculatura extraocular). Se extrajeron muestras de sangre para conocer las concentraciones del fármaco y sus metabolitos en plasma, y también para conocer sus efectos en la secreción de algunas hormonas.

Debido a la escasez de datos sobre su farmacología, se llevó a cabo un estudio piloto para conocer los efectos de distintas dosis y así escoger las más adecuadas para los objetivos del ensayo y la seguridad de los participantes. En las descripciones de psicoterapia, así como por los datos de pureza y contenido de las pastillas decomisadas en los últimos años, parece que las dosis más habituales estarían comprendidas entre 50 y 150 mg. Por este motivo el estudio piloto se inició con la administración de 50 mg, para progresar después a 100 y 150 mg. En este mismo estudio se administraron distintas dosis del fármaco que debía ser el control positivo, la d,l-anfetamina (sulfato de anfetamina racémica) y placebo (control neutro). Las dosis escogidas para el estudio definitivo fueron de 75 y 125 mg para la MDMA y de 40 mg para la anfetamina.

Los voluntarios participantes en nuestra investigación fueron sujetos sanos de sexo masculino, mayores de edad y con antecedentes de consumo recreacional de drogas de síntesis. Fueron informados de los objetivos del estudio y sus riesgos, y firmaron su consentimiento para participar. Tras una entrevista psiquiátrica estándar ninguno presentó trastornos objetivables ni antecedentes de abuso o dependencia de sustancias. En un examen médico, no mostraron signos ni síntomas de patología física, siendo la exploración física, el perfil analítico en sangre y

orina, y el electrocardiograma normales. Recibieron una donación económica por su colaboración. En el estudio piloto participaron seis sujetos y en el definitivo otros ocho.

El ensayo clínico definitivo se realizó con un diseño doble ciego, asignación aleatoria, cruzado y controlado con placebo. Los voluntarios participaron en cuatro sesiones experimentales, separadas entre ellas por una semana. En cada sesión, que duraba unas doce horas, recibieron una dosis única de cada uno de los fármacos en estudio. Además fueron entrenados en las tareas de rendimiento psicomotor hasta alcanzar una meseta de aprendizaje y se les explicaron los diferentes cuestionarios para que no existieran dudas tras su administración. Como se ha comentado las cuatro condiciones de tratamiento, que recibieron todos los voluntarios, fueron: MDMA 125 mg, MDMA 75 mg, anfetamina 40 mg y placebo.

Como parte de los resultados cabe mencionar que no se observaron reacciones adversas clínicamente relevantes durante el transcurso del estudio. Los efectos del Éxtasis se iniciaron entre 30-45 minutos tras su ingesta y fueron máximos entre una y dos horas. Después fueron disminuyendo progresivamente hasta casi desaparecer a las cuatro-seis horas. Existió una buena relación entre la dosis administrada de MDMA y el efecto alcanzado, así la dosis de 125 mg provocó siempre mayores efectos que la de 75 mg. Para la anfetamina, el curso temporal de efectos fue similar al de la MDMA, pero la frecuencia cardíaca y el diámetro pupilar aumentaron hasta su pico máximo entre las seis y diez horas.

Desde la perspectiva farmacocinética, las concentraciones máximas de MDMA en plasma se observaron a la hora y media. Una pequeña parte de éxtasis, alrededor del 5% de la dosis se metabolizó a MDA. La semivida de eliminación de la MDMA podría estimarse entre 9 y 10 horas.

En la esfera de las variables fisiológicas, la MDMA produjo un aumento considerable de la frecuencia cardíaca (taquicardia), un incremento de la presión arterial y una dilatación pupilar considerable (midriasis). La anfetamina aumentó también la presión arterial. En las primeras horas la frecuencia cardíaca tras anfetamina fue normal, pero a medida que fue disminuyendo la presión arterial fue aumentando el ritmo cardíaco (máximo entre 6 y 10 horas). La anfetamina no provocó midriasis en las seis primeras horas, pero aumentó levemente el diámetro de las pupilas al final de la sesión. Aunque se pudieron objetivar ligeros incrementos de la temperatura corporal con la MDMA y la anfetamina, estos cambios no alcanzaron la significación estadística necesaria al compararlos con el placebo.

En cuanto al rendimiento psicomotor, la anfetamina produjo una discreta mejoría del tiempo de reacción, mientras que la dosis baja de MDMA no provocó cambios apreciables. La dosis de 125

mg de MDMA produjo un ligero deterioro en la ejecución del DSST y el tiempo de reacción. Esta misma dosis provocó un aumento de la tensión de la musculatura extraocular (esoforia). Este efecto no se observó con la anfetamina y, precisamente, es inverso al que inducen los sedantes.

En términos de intensidad de efectos subjetivos, la dosis alta de MDMA provocó las puntuaciones superiores, seguida de la anfetamina y la dosis baja de Éxtasis, que fueron similares. La MDMA produjo efectos estimulantes, aumentó las puntuaciones de “colocado”, “buenos efectos” o “le gusta el fármaco”. Se observaron cambios en algunas de las subescalas del cuestionario ARCI. Aparecieron claros efectos euforizantes con la MDMA (aumentos en la escala Morphine-Benzedrine-Group o MBG). Esta escala es altamente sensible a los efectos de los fármacos euforizantes clásicos (morfina, anfetamina, cocaína), y es un instrumento muy específico para predecir y evaluar el potencial de abuso de una sustancia. La anfetamina aumentó las puntuaciones de la escala de eficiencia intelectual, mientras que la MDMA a dosis de 125 mg la disminuyó levemente. Además, a esta dosis de MDMA se presentaron aumentos discretos en las sensaciones de sedación, de confusión y de borrachera. Estos efectos coincidieron con la tendencia al empeoramiento observada en el rendimiento psicomotor. En cuanto a efectos sobre las percepciones, los sujetos refirieron sentir una sensación corporal distinta, alterada o irreal, pero no se presentaron cambios concretos o alucinaciones.

Como resumen del estudio, el Éxtasis mostró en parte algunos de los efectos prototípicos de la anfetamina (cardiovasculares, euforia), pero también algunas diferencias (rendimiento psicomotor, sedación) y sobretodo un cambio inespecífico definido como una sensación corporal distinta. A nivel cardiovascular los efectos observados son similares a los descritos por Grob en su ensayo clínico con MDMA. También parecidos a los descritos para la MDE en un experimento similar realizado en Alemania. En cuanto a los efectos subjetivos, mientras que en el estudio con MDE se observó un episodio de psicosis y tres personas relataron sensación de despersonalización, ninguno de estos efectos se presentó en los sujetos estudiados con MDMA. Estas diferencias podrían deberse tanto a las características de los voluntarios, las condiciones experimentales o los propios fármacos. La elevada capacidad de la MDMA para producir efectos euforizantes la sitúan como una sustancia con un elevado potencial de abuso, siempre según las condiciones de consumo.

Finalmente, este estudio junto a los realizados por otros investigadores, deberían ser el inicio de investigaciones sistemáticas sobre los efectos de la MDMA para evaluar con más profundidad su farmacología, sus efectos a dosis repetidas, sus posibles interacciones con otras sustancias, su toxicidad a todos los niveles, las consecuencias de su uso continuado, y en especial el riesgo de neurotoxicidad asociada a su consumo.

Bibliografía

Camí J. Farmacología y toxicidad de la MDMA (éxtasis). Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1997.

Camí J, Farré M. Extasis, la droga de la ruta del bakalao. *Med Clín (Barc)* 1996; 106: 711-716.

Camí J, Farré M. Farmacología de los alucinógenos. En: Alucinógenos. La experiencia psicodélica. San L, Gutiérrez M, Casas M. eds. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1996: 11-28.

Gouzolis E, von Bardeleben U, Rupp A, Kovar K, Hermle L. Neuroendocrine and cardiovascular effects of MDE in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 187-193.

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.

Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar K, Gouzolis E. Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents?. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 171-176.

Solowij N, Hall W, Lee N. Recreational MDMA use in Sydney: a profile of "Ecstasy" users and their experience with the drug. *Br J Addiction* 1992; 87: 1161-1172.