



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TOXICIDAD ASOCIADA AL ABUSO DE
MDMA Y OTRAS ANFETAMINAS**

Autor: Daniel Arévalo Tomillo

Tutor: Marta Jiménez Ferreres

Convocatoria: Febrero de 2018

Resumen.

El abuso de anfetaminas para uso recreativo es un problema extendido por todo el mundo, lo que supone graves problemas de salud pública al ligarse su uso crónico con la aparición de trastornos psiquiátricos graves y otros problemas asociados al sistema cardiovascular y neurológico. Las pruebas que demuestran esta asociación son concluyentes y demuestran que es una correlación que se hace más fuerte cuanto más tiempo dure el consumo de estas sustancias. No existe evidencia de que las anfetaminas con indicación terapéutica sean más seguras que las ilegales, por lo que se hace necesaria una revisión de las posibles nuevas indicaciones terapéuticas que podrían presentar algunas de las anfetaminas ilícitas, así como de las actuales indicaciones terapéuticas que tienen moléculas aprobadas como el metilfenidato.

Introducción y antecedentes.

La 3,4-metilendioximetanfetamina o MDMA es una molécula de la familia de las anfetaminas cuya importancia ha ido creciendo en los últimos años. La encuesta nacional sobre alcohol y drogas de 2015 ^[1] sitúa la prevalencia del MDMA en un 3,6% de la población total. Cifras similares se registran en la prevalencia de las anfetaminas; aunque el consumo habitual es residual, encontrando que un 0,5% de la población afirma haber consumido anfetaminas en el último año y un 0,2% registra haber consumido anfetaminas en el último mes. La metanfetamina (METH) registra una baja prevalencia en España (0,6%) aunque en otros países desarrollados como EE. UU. el abuso de esta sustancia está mucho más extendido.

Todos estos derivados anfetamínicos presentan similares patrones de consumo en la sociedad española, situándose la edad de inicio media en torno a los 21 años y siendo más frecuente su uso en hombres que en mujeres. Mientras que el consumo de anfetaminas y METH apenas registra usuarios habituales, el 1% de la población admite haber consumido éxtasis en el último año; porcentajes que se disparan hasta 2,3% en los hombres de entre 15 y 24 años (la prevalencia en mujeres de este grupo etario es del 1%).

Todas las moléculas de esta familia tienen una estructura química análoga a la efedrina, alcaloide natural que se encuentra en la sumidad floral de algunas plantas del género *Ephedra*. Ya sean estos alcaloides naturales o derivados sintéticos, todas las moléculas de la familia de las anfetaminas presentan actividad simpaticomimética y estimulante del SNC. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la recaptación de dopamina (DA),

serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP). La inhibición de la recaptación de neurotransmisores se debe a la unión de las anfetaminas con los transportadores encargados de reintroducirlos en las terminaciones nerviosas y en las vesículas sinápticas, que son el SERT (o 5-HTT), el NERT, el DAT y el VMAT2.^[2]

En 1885 fue aislada por primera vez la efedrina y en 1926 se estudió su empleo clínico en China (era en este país donde la sumidad de efedra se llevaba utilizando durante milenios como antiasmático). Así en 1930 ya había empezado la producción y comercialización de la primera anfetamina en EE. UU., que se empleaba frente a la sobredosificación de hipnóticos y sedantes; en poco tiempo empezaron a usarse frente a cualquier tipo de congestión nasal. Unas de las primeras indicaciones terapéuticas que se aprobaron para las anfetaminas fueron como anorexígenas, anticinetóticas o incluso como antidepressivas. En 1938 aparece la metanfetamina en las farmacias estadounidenses; hay que tener en cuenta que por aquel entonces moléculas como la cocaína y la cafeína eran usadas lícitamente como estimulantes; la aparición de estas nuevas moléculas de parecida acción sobre el ánimo de mucha mayor potencia y duración de acción desplazó el uso de las primeras en favor de las anfetaminas.

Con este panorama farmacológico estalla la Segunda Guerra Mundial, y los principales estados contendientes producen cantidades ingentes de anfetaminas para asegurar la victoria y evitar la fatiga en las tropas. Ciertamente es que antes de iniciarla se comprueban los efectos de las anfetaminas en las tropas de combate aprovechando la Guerra Civil española. Aunque no existen datos exactos sobre las cantidades de anfetaminas empleadas por los distintos ejércitos, sí hay datos oficiales del Ministry of Supply que establecen que para 1942 el ejército inglés había repartido ya 80 millones de comprimidos entre sus tropas (el criterio con el que se repartían era el de no superar los 10mg cada 12 horas). Situaciones análogas se dan en los ejércitos del eje como Japón o Italia, aunque de manera mucho menos pública. Japón resulta uno de los casos más llamativos ya que en 1950 se encontraban en el país un millón de adictos con trastornos mentales graves como la esquizofrenia o la psicosis y varios millones más con lesiones cerebrales permanentes.

El consumo legal de anfetaminas siguió disparándose por toda Europa y Estados Unidos hasta que la masividad de su consumo obligó a tomar medidas restrictivas como la americana *Drugs Act* de 1964. Esto no supuso aún su restricción clínica, llegando a alcanzar la producción norteamericana las 500 toneladas en 1966.

Fue en los años 80 cuando la presión hacia organizaciones como la OMS o la DEA por parte de asociaciones de psicólogos y psiquiatras creció, convencidos del potencial uso terapéutico del MDMA en el tratamiento de trastornos emocionales. La primera prohibición formal vino por parte de la DEA, aunque ponía de manifiesto el desconocimiento que se tenía en aquel momento sobre el perfil de seguridad y eficacia del MDMA. Ante la reacción de la agencia americana, los esfuerzos posteriores de los defensores del uso terapéutico fue intentar evitar que la OMS incluyese a la molécula en la Lista I (la de sustancias cuyo consumo puede ser abusivo y significar un riesgo especialmente grave para la salud pública y cuyo valor terapéutico es muy limitado o nulo). [3]

A pesar de la inclusión de muchas anfetaminas en la Lista I, aun existen otras moléculas de la familia que tienen usos clínicos aprobados y que encontramos en las listas de medicamentos autorizados por las agencias de medicamentos más importantes del mundo.

Objetivos.

Los objetivos del presente estudio son poner de manifiesto los efectos tóxicos que entraña el abuso de anfetaminas, especialmente el MDMA por ser molécula más prevalente en España, analizando sus patrones de consumo. Comparar el uso bien establecido de las anfetaminas autorizadas con los estudios de toxicidad existentes para las anfetaminas no autorizadas.

Establecer si cabe la posibilidad de que existan indicaciones terapéuticas para las que sea posible un uso seguro y eficaz de alguna de estas moléculas. Valorar el balance beneficio-riesgo y revisar los posibles usos que podrían tener las anfetaminas en el panorama clínico actual.

Metodología.

No es un estudio experimental, sino que se procederá a una revisión de la bibliografía existente para esclarecer los objetivos del trabajo.

Resultados y discusión.

Farmacocinética del MDMA y otras anfetaminas.

Las principales proteínas que intervienen en el metabolismo de las anfetaminas y que presentan variabilidad interindividual son la COMT, el SERT y el CYP2D6: [4]

- El transportador de serotonina (5-HTT o SERT) está codificado por un gen que tiene una región polimórfica con dos variantes posibles:
 - Una región polimórfica larga conduce a una mayor transcripción del mRNA y por tanto a una mayor presencia de transportador en las células.
 - Una región polimórfica corta conduce a una menor transcripción y a una menor presencia de transportador en las células.
- La COMT (catecol-ortometil-transferasa) presenta un polimorfismo funcional en el codón 158 que causa una sustitución de Val por Met, dando como resultado tres genotipos posibles (val/val, val/met, y met/met). Los individuos que presentan al menos un alelo de Met tienen una menor actividad en la COMT, lo que supone que se alcancen mayores niveles extracelulares de DA.
- El citocromo CYP2D6 tiene mucha variabilidad genética, por lo que se clasifica a las personas según su fenotipo. En el 70-80% de los caucásicos el fenotipo es de metabolizador rápido. Sin embargo, en exposiciones agudas a las cantidades habituales esta variabilidad genética no supone una diferencia cuantitativa o cualitativa en la toxicidad asociada a las anfetaminas y sus metabolitos. Además, el MDMA actúa como un inhibidor del citocromo al formar un complejo con la enzima, lo que explicaría que el consumo agudo de MDMA provoque un cambio fenotípico temporal (hasta 10 días) en los metabolizadores rápidos.

Estas variaciones interindividuales hacen que las cantidades de DA y 5-HT en la hendidura presináptica sean muy variables entre los distintos sujetos aunque las concentraciones plasmáticas de anfetaminas alcanzadas sean parecidas. Una vez se han absorbido en el aparato digestivo (la absorción por vía oral es muy buena para este tipo de moléculas debido a su lipofilia), pasan a sangre y empieza su metabolismo hepático (no sufre primer paso hepático).

Distintos perfiles farmacológicos de las anfetaminas estudiadas.

Los distintos perfiles farmacológicos de las anfetaminas revisadas se distinguen principalmente por las afinidades que cada una presenta hacia los transportadores de neurotransmisores SERT, NET y DAT. Los estudios realizados ^[5] indican que el transporte del MDMA por estas proteínas es función de la temperatura, el tiempo y el tipo celular. La afinidad del MDMA por los transportadores es estereoselectiva, siendo mucho más afín el (+)-MDMA por cualquiera de los tres transportadores estudiados. Una de las conclusiones de este estudio es que el MDMA se comporta como un buen inhibidor del

transporte de DA, NA y 5-HT; esta inhibición depende de la dosis de MDMA y de la temperatura corporal (la hipertermia inducida por el MDMA puede exacerbar la inhibición del transporte de neurotransmisores, lo que en última instancia contribuye a exacerbar la neurotoxicidad).

Aunque en humanos la afinidad más alta del MDMA se registra con el NET (las afinidades por el SERT y el DAT son bastante parecidas) hay que tener en cuenta los mecanismos de regulación que sufren estos transportadores:

- SERT. Se regula mediante la internalización del receptor desde la membrana; en ausencia de serotonina estos receptores son internalizados, mientras que en su presencia son fijados a la membrana celular (up-regulation). Con el MDMA aumenta la liberación de serotonina y con ello el SERT queda fijado en la superficie celular; esto provoca un aumento del MDMA intracelular, junto con otros neurotransmisores y metabolitos tóxicos.
- DAT y NET. Ambos se internalizan cuando aumentan los niveles de los neurotransmisores que les sirven de sustrato (down-regulation). Por tanto, cuando se produce una exposición al MDMA que hace aumentar los niveles de catecolaminas, estos receptores son internalizados disminuyendo la capacidad de transporte de NA y DA, haciendo que aumenten sus concentraciones en la hendidura sináptica.

El resto de las anfetaminas no tienen tanta afinidad serotoninérgica como el MDMA, pero los mecanismos y los transportadores a los que se unen son los mismos.

Toxicidad cardiovascular de las anfetaminas.

La toxicidad cardiovascular de las anfetaminas deriva de su mecanismo de acción estimulante del SNP, donde la liberación de catecolaminas conlleva un aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Ambos efectos son dosis-dependientes y pueden ir acompañados de otros síntomas agudos como arritmias, taquicardias o palpitaciones. En cuanto al uso crónico se sabe que la METH puede provocar hipertensión crónica en usuarios habituales que no desaparece tras abandonar el consumo. Otros síntomas más graves, aunque menos frecuentes son el síndrome coronario agudo, el infarto agudo de miocardio, la disección aórtica o la muerte súbita. ^[6]

El aumento de la concentración de catecolaminas resulta cardiotóxico porque tiene como consecuencia 4 alteraciones fisiológicas:

- Vasoconstricción
- Vasoespasmo
- Taquicardia
- Hipertensión arterial

Mientras que la taquicardia y la hipertensión provocan que aumente la demanda miocárdica de oxígeno, la vasoconstricción y el vasoespasmo causan una disminución en el riego sanguíneo que implica un menor aporte de oxígeno al corazón. Al recibir menos oxígeno del necesario se puede producir necrosis, fibrosis o hipertrofia del miocardio.

Hay que precisar que los efectos cardiovasculares más frecuentes de las anfetaminas son un aumento agudo del ritmo cardiaco y de la presión arterial; lo normal es que en una exposición aguda esporádica se quede en eso y esta sintomatología remita tras la exposición, pero hay que tener en cuenta que son factores capaces de desencadenar un evento más grave (sobre todo si existe patología cardiovascular preexistente).

En el caso de consumidores crónicos, el problema cardiovascular está casi asegurado e irá evolucionando lentamente de manera silenciosa hasta que se desencadene un evento cardiovascular potencialmente fatal (aunque hacen falta varios años de consumo para la aparición de este tipo de eventos).

Enfermedades coronarias. ^[6]

Un 10% de los usuarios habituales de METH sufren de enfermedad coronaria moderada, mientras que en un 6% esta enfermedad coronaria es de grado severo. Se han encontrado problemas coronarios en un 19% de los consumidores de METH, mientras que en los mismos grupos etarios los problemas coronarios no llegan al 5% ni se presentan con tanta antelación.

Cardiomiopatía. ^[6]

Aunque está menos documentada que la cardiomiopatía causada por cocaína, se cree que el uso crónico de anfetaminas es capaz de causar cardiomiopatía. Actualmente sólo disponemos de una serie de casos publicada y de varios reportes de casos clínicos, por lo que la evidencia científica no es muy sólida en este caso.

Sí que hay abundantes autopsias practicadas tras muertes relacionadas con la METH que revelan cardiomiopatía, principalmente excéntrica (el ventrículo se dilata para poder bombear más volumen sanguíneo; lo que inicialmente es un mecanismo compensatorio acaba en una deformación permanente de la pared ventricular que acaba afectando a la funcionalidad del corazón).

Infarto agudo de miocardio. ^[7]

El IAM puede tener su origen en cualquiera de los distintos mecanismos cardiotóxicos descritos anteriormente. Son de especial importancia eventos como el vasoespasmo coronario, la agregación plaquetaria inducida por catecolaminas, la ruptura de placas de ateroma, el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno y la necrosis miocárdica; que pueden ser los desencadenantes de un infarto agudo de miocardio si provocan un trombo coronario (que limite o detenga el flujo sanguíneo que riega el corazón) o un fallo tisular.

Obviamente la aparición de un infarto agudo de miocardio no es causada por la aparición de un único evento, sino que es la suma de los factores de riesgo desencadenados por el consumo de anfetaminas la que puede llevar a la aparición de estos eventos cardiovasculares.

Muerte súbita

Estos eventos suelen comenzar con la aparición de arritmias, que se asocian con dosis altas anfetaminas; aunque es posible que dosis más pequeñas también provoquen arritmias debido al desarrollo de hipersensibilidad con las exposiciones sucesivas. Es muy raro que se produzca la muerte súbita sin la existencia previa de patologías cardíacas, pero el uso crónico de anfetaminas puede hacer que aparezcan algunas como hipertrofia o fibrosis miocárdica, que bien pueden servir de base para el desarrollo de la muerte súbita.

Otro posible escenario sería el del consumidor primerizo o esporádico con patología cardiovascular preexistente. En casos como este el aumento de catecolaminas en el SNP puede actuar como desencadenante de la muerte súbita.

Enfermedad coronaria crónica

Una vez que esta enfermedad aparece no desaparece ni abandonando el uso de anfetaminas. Se sabe que el uso crónico de las mismas causa hipertensión arterial crónica, alteraciones en la agregación plaquetaria y deterioro de las coronarias por el aumento de catecolaminas; todos ellos factores de riesgo para la enfermedad coronaria crónica.

Disección aórtica ^[8]

La disección aórtica es un problema más relacionado con la tercera edad que con grupos etarios jóvenes; sin embargo, entre los consumidores veteranos de anfetaminas es un problema que aparece a edades mucho más tempranas y en mayor proporción que en la población general.

Datos estadounidenses reflejan que el 2,31% de las disecciones aórticas anuales son por culpa del consumo de anfetaminas, frente al 3,71% de la cocaína (estos son los riesgos atribuibles porcentuales). Se ha demostrado en roedores que la administración intravenosa y repetida de adrenalina causa disección aórtica por el aumento mantenido de la presión arterial; la relación entre el consumo de anfetaminas y la hipertensión arterial crónica está demostrada, existiendo estudios que prueban que en humanos las probabilidades de sufrir una disección aórtica son 3,33 veces mayores en consumidores de anfetaminas (Odds ratio = 3,33; IC = 2,37-4,69).

Hipertermia inducida por anfetaminas.

La hipertermia puede ser inducida por una gran cantidad de anfetaminas como METH, MDA (Eva) y MDMA. Los estudios realizados en roedores reflejan que su exposición a MDMA provoca una variación de su temperatura corporal en función de la ambiental. Esto parece indicar que el MDMA en roedores altera los mecanismos de la termorregulación, aunque la manera concreta en la que lo hace es desconocida por el momento. ^[9]

Para comprobar si el efecto sobre la termorregulación del MDMA en humanos dependía de la temperatura ambiental se diseñó un experimento ^[9] que determinara las variaciones de temperatura en función de las condiciones ambientales (es una duda legítima ya que normalmente el MDMA se consume en lugares cerrados mientras se realiza actividad física). El experimento concluyó que la respuesta térmica al MDMA en humanos no depende del ambiente ya que se produjo hipertermia en todos los sujetos expuestos con independencia del ambiente en el que se encontrasen. Este mismo estudio constató que el aumento de temperatura no es sólo superficial y que el ratio metabólico aumentó entre un 50 y un 100%; sin embargo el aumento en la temperatura corporal en humanos no puede explicarse sólo por el aumento de las tasas metabólicas, por lo que es necesario que exista algún otro mecanismo. Otros estudios ^[10] indican que el aumento de temperatura no está relacionado con el aumento de la actividad locomotriz que causan las anfetaminas.

Del total de muertes adjudicadas al consumo de MDMA, la gran mayoría son por hipertermia severa, que puede cursar con rabdomiólisis, mioglobinuria, fallo renal, daño hepático y coagulopatía vascular diseminada (que provoca sangrados esporádicos y necrosis tisular). Una dosis de 125mg para una persona de 70Kg (1,8mg/Kg) no registra más que un ligero aumento de la temperatura corporal.

Además de los síntomas anteriores, pueden ocurrir otros eventos fatales como taquicardia, trombocitopenia, fallo renal, edema, acidosis o hemorragia subaracnoidea. El patrón de las muertes causadas por esta hipertermia es similar al del golpe de calor, por lo que se sospecha que la rabdomiólisis, la mioglobinuria y los fallos renal y hepático están relacionados con el gran aumento de temperatura.^[10]

Se sabe que el mecanismo de la hipertermia no es dopaminérgico porque la administración previa de haloperidol (antagonista D₂) no tiene ningún efecto sobre el aumento de temperatura (aunque sí que disminuye los efectos subjetivos). Pasa lo mismo cuando administramos citalopram (ISRS), por lo que se descarta que la hipertermia pueda tener origen serotoninérgico. Al estudiar los mecanismos generales de la hipertermia en ratones^[11] se comprobó que el aumento de temperatura inicial estaba más ligado a los receptores α_1 adrenérgicos, mientras que la hipertermia en las horas más tardías de la exposición respondía a la activación de receptores β_3 . Se comprobó, también en ratones, que el aumento de temperatura respondía a un desacoplamiento de la cadena de transporte de electrones mitocondrial mediado por la proteína desacoplante 3 (que es regulada por la NA). Como mecanismo adicional en la hipertermia hay que destacar que la vasoconstricción periférica mediada por receptores adrenérgicos α_1 impide que el calor se disipe eficazmente.

El experimento realizado con carvedilol en humanos logró inhibir totalmente la respuesta hemodinámica e hipertérmica del MDMA sin alterar los efectos subjetivos; aunque aún faltan más estudios que puedan corroborar la utilidad clínica del carvedilol en el tratamiento de estos episodios inducidos por anfetaminas, los resultados son prometedores. Los mecanismos de hipertermia parecen responder a una regulación noradrenérgica, por lo que el uso del carvedilol como antagonista selectivo de estos receptores puede tener utilidad en la práctica clínica.

Neurotoxicidad de las anfetaminas.

El consumo crónico de anfetaminas como la METH ha demostrado ampliamente ser neurotóxico, con un gran número de personas adictas que han desarrollado diversos trastornos psiquiátricos graves como psicosis o esquizofrenia. Esta toxicidad neuronal es responsabilidad del mismo mecanismo de acción de las anfetaminas, en el que aumenta la liberación de catecolaminas y serotonina en la hendidura sináptica. Al ser en su gran mayoría moléculas lipófilas, las anfetaminas pasan muy bien la barrera hematoencefálica (BHE) para acceder al SNC (de hecho, la METH y el MDMA tienen mejor acceso a SNC

que la anfetamina). Se sabe que la neurotoxicidad depende de la dosis y de la temperatura corporal. Además, se ha demostrado en animales que el MDMA causa disrupción de la BHE, lo que aumenta la permeabilidad de la misma y facilita el acceso general al SNC.^[12]

Las anfetaminas son transportadas al interior neuronal por los distintos transportadores de los que son diana, pero cuando este transporte se satura y aumentan las concentraciones plasmáticas de anfetaminas, pueden seguir accediendo al citoplasma celular por difusión pasiva. Una vez entran en la neurona son introducidas a las vesículas sinápticas por el transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2). Este transportador es de doble sentido y la entrada de las anfetaminas a las vesículas desplaza el equilibrio de los neurotransmisores, por lo que se produce una salida de los mismos al citoplasma.^[2, 13]

En el caso de las neuronas dopaminérgicas, la dopamina que se encuentra en el citoplasma se oxida rápidamente dando lugar a la formación de especies reactivas del oxígeno y quinonas derivadas de la dopamina. Esto causa estrés oxidativo y el consecuente daño a componentes lipídicos y proteicos de las terminaciones dopaminérgicas.^[13]

En cuanto a la toxicidad serotoninérgica, la up-regulation que sufre el SERT al ser expuesto a anfetaminas provoca una entrada masiva de anfetaminas, neurotransmisores y otros metabolitos tóxicos. Esta citotoxicidad de las terminaciones serotoninérgicas puede acabar en muerte celular y daño oxidativo, que en última instancia serían los responsables de la neurodegeneración observada en los usuarios crónicos.

Aunque los mecanismos neurotóxicos no están del todo claros, sí se sabe que la toxicidad serotoninérgica se correlaciona con la dopaminérgica y que ambas son dependientes de la dosis.^[13] Existen otros mecanismos que contribuyen a la degeneración de las terminaciones nerviosas como la hipertermia, la disfunción mitocondrial (el MDMA y la METH inhiben el complejo I de la cadena de transporte electrónica mitocondrial, lo que puede implicar la muerte celular y un aumento en la generación de radicales libres^[14]), la respuesta inflamatoria, la incapacidad de realizar un transporte axonal eficaz y el fallo en el sistema de ubiquitina-proteasoma.^[13]

Los datos evaluados en animales y seres humanos indican que, a pesar de que las dosis medias o altas de METH y MDMA dañan ambos tipos de neuronas, su uso recreativo ocasional no parece dañarlas permanentemente. Aunque este patrón de consumo ocasional no sea neurotóxico a largo plazo, existe la posibilidad de sufrir déficits persistentes de dopamina y anomalías estructurales o metabólicas.^[15]

Estudios de neuroimagen en humanos usuarios habituales de MDMA mostraron una disminución de la densidad del SERT en las membranas de neuronas de regiones talámicas y estriatales. Estas vías regulan una gran variedad de funciones y comportamientos, por lo que los usuarios crónicos de anfetaminas son mucho más propensos a sufrir trastornos neurológicos graves que la población general. ^[16] En neuronas serotoninérgicas, esta disminución de la densidad de transportadores parece obedecer a una axotomía distal (pérdida de terminales sinápticas en los axones de estas neuronas). La actividad serotoninérgica disminuye tras exposiciones crónicas al MDMA, lo que explica el aumento de receptores 5-HT_{2A} en el córtex occipital (este aumento probablemente obedezca a una up-regulation causada por la depleción de serotonina). Ensayos de neuroimagen no muestran diferencias significativas entre la densidad de transportadores DAT de los usuarios habituales y los de los grupos control.

Las diferencias en la densidad de transportadores se presentan a nivel cortical (córtex occipital, parietal, temporal, cíngulo anterior, cíngulo posterior y dorsolateral prefrontal) y en el hipocampo, no habiendo diferencias significativas en la expresión de estos receptores a niveles subcorticales.

Estos estudios sugieren que la toxicidad del MDMA es selectiva por las terminaciones serotoninérgicas. Niveles bajos del SERT en el córtex insular y el hipocampo se han relacionado con un menor rendimiento en la memoria a corto plazo. ^[16]

La actividad dopaminérgica excesiva y continuada que conlleva el uso crónico de anfetaminas puede conducir al desarrollo de psicosis en los usuarios. Además, se registran alteraciones menores en los sistemas glutamatérgico, gabaérgico, colinérgico y opioide que causan alteraciones del comportamiento como agresividad, insomnio o depresión. ^[13]

Hepatotoxicidad de las anfetaminas.

Los estudios de hepatotoxicidad realizados en animales muestran que la administración de anfetaminas ocasiona estrés oxidativo, lo que puede conducir al colapso mitocondrial del hepatocito, suponiendo su muerte por necrosis o apoptosis. ^[17] La administración de METH a ratas produjo un aumento de los niveles de amoniaco en sangre en un 186%, además de aumentos significativos en las transaminasas ALT y AST (son los marcadores de daño hepático más utilizados); en el examen histológico posterior se observó la degeneración vacuolar del hepatocito.

Se hicieron ensayos in vitro con células Brl-3 (línea celular de hígado de ratón) para comprobar si la exposición a METH alteraba la expresión génica de las mismas. La primera evidencia obtenida fue que la respuesta citotóxica de estas células es dependiente de la dosis. Se pudo comprobar también que la METH alteró la expresión de 332 genes distintos, la mayoría relacionados con el ciclo celular:

- 121 de esos genes, que en su mayoría codifican proteínas que alargan el ciclo celular, sufrieron regulación positiva (up-regulated).
- Los 211 genes restantes, que en su mayoría estaban relacionados con los promotores del ciclo celular, sufrieron una regulación negativa (down-regulated).

Las mayores variaciones en la expresión génica aparecieron en los genes relacionados con el ciclo y la división celular, por lo que se sospechó de que parte del mecanismo hepatotóxico de la METH tiene que ver con el secuestro del ciclo celular. Las células expuestas a esta anfetamina sobre-expresaron proteínas como la caspasa 3 o PARP 1 (relacionadas con los procesos de apoptosis celular). Este experimento concluyó que la METH provoca un secuestro del ciclo celular y que inhibe la división celular; hecho que quedó comprobado cuando se observaron las células al microscopio y se vio que la mayoría de las expuestas a METH se encontraban en la fase G2.

Esta parada del ciclo celular, junto con el estrés oxidativo al que se ven sometidos los hepatocitos causaría una acumulación de daño y mutaciones en el DNA, lo que en última instancia conduciría a la muerte celular por apoptosis.

Toxicidad general del metilfenidato, principal anfetamina con uso clínico aprobado.

Los datos que se tienen del metilfenidato (Ritalin®, Rubifen®) son insuficientes teniendo en cuenta que está aprobado para el TDAH, la narcolepsia e incluso casos graves de obesidad mórbida.^[7] Hay que tener en cuenta que la indicación para la que más se usa el metilfenidato es el TDAH (en mayores de 6 años y cuando otras terapias fracasan), patología que requiere tratamiento diario de una o varias dosis pequeñas (5-10mg). En 2007 se comenzó una evaluación de seguridad de todos los medicamentos que contienen metilfenidato por parte de la EMA ya que existían serias dudas sobre si se estaba usando de manera segura y eficaz.^[18] En el anexo II dicho informe se reflejan los datos de los ensayos clínicos realizados por los titulares autorizados para su comercialización y se añadieron las notificaciones espontáneas más comunicadas a farmacovigilancia.

Toxicidad cardiovascular.

Los ensayos clínicos situaron como principales incidencias la hipertensión arterial, el aumento de frecuencia cardíaca, la aparición de arritmias (taquicardia principalmente) y la prolongación del intervalo QT. Este mismo informe concluyó que no existen datos fiables sobre sus efectos a largo plazo ni de las posibles consecuencias clínicas para el sistema cardiovascular. Se han llegado a notificar casos de muerte súbita y los datos no manifiestan la existencia de un patrón constante de posología o tiempo transcurridos hasta la aparición de eventos cardiovasculares. Los datos preclínicos y la literatura científica muestran que el metilfenidato tiene efecto directo sobre la estructura del tejido cardíaco.

Toxicidad cerebrovascular.

La mayoría de los eventos cerebrovasculares acontecidos durante los ensayos clínicos fueron migrañas (la tasa de incidencia fue mayor que en los grupos control con placebo). Las notificaciones espontáneas tras la comercialización fueron accidente cerebrovascular, ictus, infarto cerebral e isquemia cerebral. Se notificaron casos sin factores de confusión ni antecedentes cerebrovasculares de infarto cerebral a las dosis recomendadas.

Riesgo psiquiátrico.

Durante los ensayos clínicos los acontecimientos psiquiátricos adversos que se registraron fueron agresividad, comportamiento violento, psicosis, manía, irritabilidad, pensamientos y comportamientos suicidas. Las informaciones recogidas sobre la suspensión del tratamiento indican que existe relación significativa entre el metilfenidato y la aparición de trastornos psiquiátricos graves. En cuanto a las notificaciones espontáneas tras la comercialización, se registraron los avisos por anomalías en el comportamiento y el pensamiento, ira, agresividad, ansiedad, depresión, agravamiento del TDAH, insomnio, trastorno psicótico, TOC, confusión, paranoia, pensamientos y comportamientos suicidas, trastorno de la personalidad y cambios del estado de ánimo.

Se reconoció por la EMA la falta de información en cuanto a los efectos sobre los riesgos psiquiátricos a largo plazo, reflejando en el informe el compromiso adquirido con los titulares autorizados para la comercialización del metilfenidato para la investigación de estos efectos en el largo plazo.

Tratamiento prolongado.

Existen datos preclínicos que sugieren diferencias en la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal entre los tratamientos de corta y larga duración. También existen diferencias entre la expresión de receptores para neurotransmisores centrales de

jóvenes y adultos; el tratamiento durante la adolescencia tiene efectos sobre la supervivencia de nuevas células cerebrales.

La EMA concluye este apartado subrayando la inexistencia de datos suficientes como para poder evaluar los efectos a largo plazo de los tratamientos prolongados sobre los riesgos cardiovasculares, cerebrovasculares y psiquiátricos. La evaluación del balance beneficio-riesgo en mayores de 6 años se concluyó como favorable, recomendando mantener la autorización de comercialización.

Toxicidad comparativa entre anfetaminas incluidas en la Lista I de la OMS y las anfetaminas con indicaciones terapéuticas autorizadas.

La toxicidad del metilfenidato es muy parecida a la del resto de anfetaminas estudiadas. De hecho, cabe la posibilidad de que el tratamiento crónico con metilfenidato para el TDAH sea más problemático en el largo plazo que los usos recreativos del resto de anfetaminas ilícitas debido a los patrones de consumo.

En los experimentos para evaluar la respuesta hipertérmica del MDMA se concluyó que dosis bajas pero mantenidas en el tiempo resultaban neurotóxicas a pesar de no haber producido aumentos significativos de la temperatura corporal.

La METH parece tener más riesgo psiquiátrico que el metilfenidato por la tendencia al consumo crónico que registran los adictos. Este mayor riesgo psiquiátrico respondería al hecho de que las dosis consumidas por estos adictos son mucho mayores que las dosis recomendadas para el tratamiento del TDAH (estaríamos comparando consumos diarios de anfetaminas pero con dosis muy dispares).

Falta mucha evidencia de los efectos del tratamiento/consumo a largo plazo; pero es mucho menos probable que aparezcan datos nuevos fiables en humanos para las anfetaminas ilícitas debido precisamente a su condición de moléculas ilícitas incluidas en la Lista I de la OMS. Los compromisos adquiridos por los titulares autorizados a la comercialización del metilfenidato garantizarán que se aporten los suficientes datos con la solidez necesaria para ser considerados válidos de cara a la comunidad científica.

En cuanto a la toxicidad cardiovascular, los mecanismos tóxicos del metilfenidato son idénticos a los descritos para el resto de anfetaminas, pues son efectos adversos derivados del mecanismo de acción de estas moléculas. Pasa lo mismo con la neurotoxicidad (que en ensayos clínicos queda reflejada como riesgo psiquiátrico), aunque el MDMA parece tener más afinidad por el SERT que el resto de anfetaminas, por lo que es posible que su

toxicidad serotoninérgica sea mayor que las del resto de la familia. Hay que recordar que los estudios de neurotoxicidad sugieren que no hay daños permanentes en el consumo puntual y que son los usuarios crónicos los que mayor riesgo de aparición de trastornos psiquiátricos presentan.

Por tanto, la toxicidad del metilfenidato es muy similar a la del resto de anfetaminas ya que los mecanismos que la generan son muy parecidos entre las distintas anfetaminas.

Uso del MDMA en psicoterapia.

Desde la década de los 80 en EE. UU., existe una corriente en psiquiatría que defiende el potencial uso terapéutico del MDMA para ciertos problemas como el trastorno de estrés postraumático (PTSD), la depresión u otros trastornos que cursan con ansiedad. [3]

En ningún caso se entiende que el MDMA sea el factor principal del tratamiento, sino que se contempla como un catalizador que ayude en la psicoterapia (que es el tratamiento más efectivo para el PTSD, aunque sólo es efectiva en un 42% de los pacientes tratados). Uno de los primeros estudios realizados sobre los posibles usos psicoterapéuticos del MDMA quiso comprobar su eficacia en el tratamiento del PTSD; trastorno de gran prevalencia en países desarrollados (del 1 al 8% según el país) y que tiene unas tasas de incidencia aún mayores en ciertos grupos poblacionales concretos como los soldados que vuelven del servicio militar en zonas de conflicto. [19]

En la actualidad la terapia farmacológica para el PTSD incluye la administración de sertralina y paroxetina (ISRS e ISRN), aunque tienen efectos moderados en los síntomas que acompañan a este trastorno. El modelo neurológico del PTSD sostiene que existen respuestas incontroladas de la amígdala y un descenso en su inhibición por parte del córtex prefrontal ventromedial; se sabe que el MDMA aumenta la actividad de esta zona cortical, por lo que también provoca un descenso en la actividad de la amígdala. Además, se caracteriza por la aparición de un estado cognitivo-emocional positivo.

Obviamente las condiciones de la administración en estos casos estarían controladas, ocurriendo las sesiones en entornos seguros y bajo la dirección de un terapeuta cualificado que pueda controlar la posible aparición de agitación y ansiedad. En este primer estudio se procedió al seguimiento de los pacientes durante un año tras la última administración (fueron un total de tres administraciones espaciadas durante un año y con sesiones preparatorias previas además de psicoterapia posterior). En cuanto a los resultados de eficacia de este ensayo, se produjo un descenso significativamente mayor de las

puntuaciones en la escala CAPS (clinician administered PTSD scale; encuesta validada para el PTSD en la que una mayor puntuación refleja la existencia de más síntomas relacionados con el PTSD) en aquellos grupos a los que se administró MDMA. Respecto a la seguridad, no se produjo ningún evento adverso grave relacionado con la administración de MDMA ni fue requerida ninguna intervención médica tras las sesiones.

El estudio muestra que, como mínimo, se produjo una reducción de la severidad del PTSD (reflejado en la escala CAPS) en los pacientes a los que se administró el éxtasis. En cuanto a la duración de estas mejorías se plantearon otros estudios para comprobar si se mantenían en el tiempo o eran sólo producto de las alteraciones anímicas inducidas por el MDMA. ^[20] En este segundo estudio se muestra que la mejoría adquirida durante la psicoterapia se mantenía más tiempo en el grupo al que se le administró MDMA. Los sujetos fueron seguidos y monitorizados durante 3,5 años tras el abandono de la psicoterapia. La evidencia arrojada por el estudio muestra que los pacientes tratados con psicoterapia y MDMA obtuvieron un beneficio clínico significativamente mayor que el obtenido por los sujetos del grupo control (el 74% de los tratados junto con MDMA obtuvo un beneficio de larga duración en sus síntomas del PTSD).

El último ensayo clínico difiere de los experimentos habituales realizados con MDMA en que la dosificación fue muy distinta. ^[21] En lugar de plantear estudios de toxicidad en los que al sujeto se le administran varias dosis al día durante varios días para comprobar si un compuesto es nocivo (prácticamente cualquier molécula administrada de esa forma sería nociva para cualquier organismo vivo), este ensayo se realiza en el marco de psicoterapia asistida por MDMA, en la que la administración de la anfetamina se realiza tras varias sesiones preparatorias y se sigue de sesiones de refuerzo para apoyar la integración de los cambios terapéuticos obtenidos en la vida diaria. En este ensayo, que ya estaba en fase II, se demostró la seguridad y eficacia del MDMA para esta indicación y con pautas más realistas respecto a lo que sería la práctica clínica real.

Conclusiones.

Las anfetaminas con indicación terapéutica aprobada muestran unos perfiles toxicológicos (y por lo tanto de seguridad) muy parecidos a las anfetaminas incluidas en la Lista I de la OMS.

Los estudios realizados sobre la toxicidad anfetamínica no reflejan el patrón de consumo habitual de estas sustancias, sino que se realizan con dosificaciones diarias. Los riesgos

del consumo crónico de cualquier anfetamina son los más preocupantes, ya que casi no aparece toxicidad en el consumo esporádico (patrón que coincide con la mayoría del consumo registrado en España ^[1], por lo que no supondrían un riesgo grave para la salud pública).

En los adictos de varios años el deterioro cardiovascular es evidente, y la aparición de algún evento cardiovascular (posiblemente fatal o que entrañe grave riesgo para la salud del paciente) es sólo cuestión de tiempo. Aunque la neurotoxicidad ha sido probada y se conocen mecanismos moleculares que la explican, los estudios no reflejan los patrones del consumo recreativo habitual. Las anfetaminas son muy neurotóxicas en el largo plazo, pero no hay datos que sugieran que el consumo esporádico de dosis moderadas o elevadas es capaz de causar daños permanentes en el SNC.

La administración de carvedilol en los servicios de urgencia ante sobredosis de anfetaminas parece recomendable junto con otras medidas de soporte. Recordemos que reduce la hipertermia y el aumento de presión arterial inducidos por el MDMA y que el aumento de temperatura se relaciona con la neurotoxicidad.

El uso del MDMA en apoyo a la psicoterapia parece útil y parece que permitiría alcanzar un uso seguro y eficaz si se realizan los estudios pertinentes. Los estudios realizados con dosificaciones más parecidas a lo que sería el posible uso clínico del MDMA son muy prometedores en cuanto a que no se evidencian secuelas a largo plazo a la vez que prueban ser una herramienta útil en psicoterapia. Es necesaria la realización de más estudios al respecto para poder establecer un perfil de seguridad y eficacia con ensayos clínicos que aporten evidencia científica sólida.

La inclusión del MDMA en la Lista I de la OMS (lista es la de sustancias cuyo consumo puede ser abusivo y significar un riesgo especialmente grave para la salud pública y cuyo valor terapéutico es muy limitado o nulo) no se justifica puesto que no tiene por qué suponer un riesgo grave para la salud pública y parece que sí tiene valor terapéutico.

Bibliografía.

1. Ministerio de Sanidad S sociales e I. Edades 2015/2016. Encuesta sobre alcohol y otras Drogas en España [Internet]. 2016; Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2015-

2016_ENCUESTA_SOBRE_ALCOHOL_Y_OTRAS_DROGAS_EN_ESPAN
A.pdf

2. Lorenzo Fernández P, Alfaro Ramos MJ, Lizasoain Hernández I, Leza Cerro JC, Moro Sánchez MÁ, Portolés Pérez A. Velazquez; Farmacología Básica y Clínica. 18ª edición. España: Editorial Panamericana; 2008.
3. Antonio Escohotado; Historia general de las drogas. 8ª edición. España: Espasa; 2008.
4. Rietjens SJ, Hondebrink L, Westerink RHS, Meulenbelt J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): Interindividual differences due to polymorphisms and drug-drug interactions. *Crit Rev Toxicol.* 2012;42(10):854–76.
5. Verrico CD, Miller GM, Madras BK. MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: Implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;189(4):489–503.
6. Kaye S, McKetin R, Duflou J, Darke S. Methamphetamine and cardiovascular pathology: A review of the evidence. *Addiction.* 2007;102(8):1204–11.
7. Westover AN, Nakonezny PA, Haley RW. Acute myocardial infarction in young adults who abuse amphetamines. *Drug Alcohol Depend.* 2008;96(1–2):49–56.
8. Westover AN, Nakonezny PA. Aortic dissection in young adults who abuse amphetamines. *Am Heart J.* 2010;160(2):315–21.
9. Freedman RR, Johanson CE, Tancer ME. Thermoregulatory effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;183(2):248–56.
10. Green AR, O’Shea E, Colado MI. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1–3 SPEC. ISS.):3–13.
11. Hysek CM, Schmid Y, Rickli A, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, et al. Carvedilol inhibits the cardiostimulant and thermogenic effects of MDMA in humans. *Br J Pharmacol.* 2012;166(8):2277–88.
12. Pérez-Hernández M, Fernández-Valle ME, Rubio-Araiz A, Vidal R, Gutiérrez-López MD, O’Shea E, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) produces edema due to BBB disruption induced by MMP-9 activation in rat hippocampus. *Neuropharmacology [Internet]. Elsevier Ltd;* 2017;118:157–66.

13. Moszczynska A, Callan SP. Molecular, Behavioral and Physiological Consequences Methamphetamine Neurotoxicity: Implications for Treatment. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2017;jpet.116.238501.
14. Karuppagounder SS, Bhattacharya D, Ahuja M, Suppiramaniam V, Deruiter J, Clark R, et al. Elucidating the neurotoxic effects of MDMA and its analogs. *Life Sci* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;101(1–2):37–42.
15. Parrott AC. The Potential Dangers of Using MDMA for Psychotherapy. *J Psychoactive Drugs*. 2014;46(1):37–43.
16. Roberts CA, Quednow BB, Montgomery C, Parrott AC. MDMA and brain activity during neurocognitive performance: An overview of neuroimaging studies with abstinent “Ecstasy” users. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2018;84:470–82.
17. Wang Q, Wei LW, Xiao HQ, Xue Y, Du SH, Liu YG, et al. Methamphetamine induces hepatotoxicity via inhibiting cell division, arresting cell cycle and activating apoptosis: In vivo and in vitro studies. *Food Chem Toxicol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;105:61–72.
18. CHMP. ANEXO II CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DE LOS PROSPECTOS PRESENTADOS POR LA EMEA. [cited 2018 Jan 25]; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/
19. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol* [Internet]. 2013;27(1):40–52.
20. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: A prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol*. 2013;27(1):28–39.
21. Chaiteerakij R, Zhang X, Addissie BD, Essa A, Harmsen WS, Theobald PJ, et al. Potential psychiatric uses for MDMA. All rights reserved. *J Manag Stud*. 2016;(1498):2–43.