

# Éxtasis y drogas de diseño

Magí Farré y Sandra Poudevida

Las drogas de síntesis son aquellos compuestos producidos en laboratorios químicos clandestinos con la finalidad de introducirlas en el mercado ilegal de las drogas de abuso. Algunas de estas sustancias presentan pequeñas modificaciones en su molécula respecto a determinadas drogas ilegales ya existentes, con el fin de poder ser introducidas en el mercado ilegal sin temor ya que no se encuentran incluidas en las listas de sustancias prohibidas o perseguidas por los convenios internacionales (Farré, 1989).

Las drogas de síntesis comprenden un grupo heterogéneo de sustancias, de diferentes familias químicas, agrupadas por su similitud a un patrón conocido. Las principales son las feniletilaminas (análogos de la mescalina), los derivados de los opioides (análogos del fentanilo y la petidina), las arilciclohexilaminas (análogos de la fenciclidina), y los derivados de la metacualona. Además, existen algunas que no pueden clasificarse entre las anteriores y que comprenden, entre otros, la gammahidroxibutirato y algunos derivados de la efedrina y la anfetamina (Camí, 1990).

Los químicos sintetizaban fármacos completamente nuevos partiendo de estructuras de sustancias conocidas. Pero los nuevos compuestos no eran sometidos a un estudio sistemático sobre sus acciones y toxicidad, llegando de este modo directamente a los consumidores. Esto provocó graves problemas, por ejemplo en el caso de derivados del fentanilo, alfametilfentanilo (*China white*) y 3-metilfentanilo, en que estas sustancias mostraron una potencia opioide muy superior a la de la heroína y fueron responsables de muchas muertes por sobredosis.

A las drogas de síntesis también se las ha denominado drogas de diseño, nombre que resulta de la traducción inglesa "*designer drugs*" y que en nuestra lengua resulta más llamativo que el de drogas de síntesis. Este término, sin embargo, es más sociopolítico que farmacológico, de hecho se prefiere el término de drogas de síntesis ya que el término de drogas de diseño podría suscitar una mayor demanda entre los consumidores debido a ese posible matiz más atractivo (Gamella y Álvarez, 1997; Mas y cols., 1998a). Una de las más conocidas y que goza de una gran popularidad es un derivado de la anfetamina conocido con el nombre de éxtasis (metilendioxiamentanfetamina, MDMA). Se consume en forma de comprimidos, por lo que también se les denomina "pastillas", sin embargo, tras estos nombres se venden infinidad de compuestos, algunos ni siquiera derivados de la anfetamina. La MDMA es una feniletilamina sintética, cuya estructura química es similar a la anfetamina y a la

mescalina (figura 1). Al igual que para la anfetamina, se conoce que es el isómero dextrógiro el que posee una mayor actividad sobre el sistema nervioso central.

La MDMA se sintetizó a principios de siglo como anorexígeno, aunque no llegó nunca a comercializarse como tal. Ya en los años 70 y 80 fue utilizada en el campo de la psicoterapia hasta que se prohibió en 1985. Su uso en Psiquiatría se debió a su fama de sustancia segura, facilitando la introspección e intimación, así como el acercamiento y la apertura a los demás, provocando cambios emocionales positivos para el desarrollo de la terapia. Como sustancia de abuso, en nuestro país apareció ya avanzados los 80 en Ibiza entre la alta sociedad, y a lo largo de los años se fue popularizando cada vez más hasta llegar a todas las clases sociales y desfocalizándose de su lugar de origen en los años 90. Los consumidores refieren la aparición de sensación de bienestar y euforia, mayor cercanía a los demás, locuacidad, desinhibición, alegría, relajación, sensualidad y despreocupación. Su consumo recreacional se asocia, en general, a ambientes festivos, fiestas multitudinarias, baile y música electrónica repetitiva “máquina” (*raves*) (Camí y Farré, 1996).

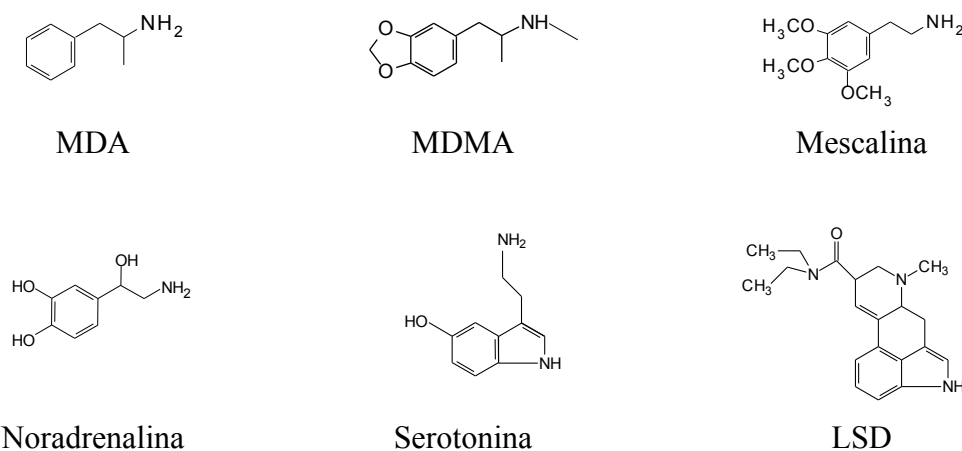


Figura 1. Estructura química de algunas sustancias

Ya se ha mencionado que el contenido de las pastillas no siempre es el esperado. El consumidor a menudo asocia los diferentes colores, formas y troquelados de las pastillas a una sustancia (por ejemplo los "aros olímpicos" al éxtasis), pero no siempre coincide. El contenido de las mismas es variable. En nuestro país un 40% contienen MDMA, un porcentaje similar otras feniletilaminas análogas (MDE, MDA), un 10% otros estimulantes (cafeína) y el resto sustancias sin efectos psicoactivos. El contenido medio de MDMA de una pastilla es de 75-100 mg. Es frecuente el consumo simultáneo de pastillas y otras sustancias. La forma de consumo más habitual es la que mezcla el éxtasis, alcohol y cannabis, y con

menos frecuencia cocaína y alucinógenos (de la Fuente y cols., 1997; Gamella y Álvarez, 1997).

En cuanto a su epidemiología, un informe realizado por el Ministerio del Interior (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 1998) recoge los resultados de una encuesta domiciliaria sobre drogas realizada en 1997. Los resultados apuntan a que la MDMA había sido consumida por el 2.5% de los encuestados alguna vez, por casi el 1% en el último año y por el 0.2% en el último mes. En cuanto al consumo simultáneo con otras sustancias, el 90.9% de los encuestados consumían MDMA junto con alcohol, el 77.3% simultáneamente con tabaco, el 41.3% junto con otras anfetaminas, el 40% consumían simultáneamente MDMA y cocaína y el 8.9% lo hacían con heroína. En la tablas que se muestran a continuación (tabla 1 y 2) puede observarse el consumo de algunas sustancias en nuestro país así como el consumo de varias sustancias simultáneamente.

	Alguna vez	Último año	Último mes	Diario
Tabaco	68.5	45.0	40.7	32.0
Alcohol	89.9	77.7	60.7	12.9
Cannabis	21.7	7.5	4.0	0.9
Éxtasis	2.5	1.0	0.2	
Tranquilizantes		2.0		
Cocaína	3.2	1.53	0.8	
Crack- base	0.4	0.15	0.04	
Alucinógenos	2.6	0.89	0.23	
Anfet – speed	2.5	0.87	0.24	
Heroína	0.5	0.23	0.15	
Inhalables	0.7	0.16	0.06	

Tabla 1. Consumo de sustancias en España (n = 12,445 entrevistas; Encuesta domiciliaria sobre drogas 1997. Observatorio Español sobre Drogas. Informe nº 1. Madrid: Ministerio del Interior, 1998).

% consumo simultáneo	Cannabis	Cocaína	Éxtasis
Alcohol	89	92.5	87.2
Tabaco	85.8	87.9	77.3
Cannabis		76	90.9
Cocaína	15.3		40
Alucinógenos	5	12	
Éxtasis	4.8	10.4	
Heroína	2.1	8	8.9
Anfetamina		16.9	41.3

Tabla 2. Consumo simultáneo de sustancias (Encuesta domiciliaria sobre drogas 1997. Observatorio Español sobre Drogas. Informe nº 1. Madrid: Ministerio del Interior, 1998).

Un informe encargado por el Plan Nacional sobre Drogas (Gamella y cols., 1997), sitúa a los consumidores en cuanto a la edad de consumo, entre 18 y 24, años en los que se concentra el mayor número de usuarios y los usos más peligrosos por su frecuencia y intensidad. Un 66,1% de los usuarios son varones, es decir, lo consumen 2 hombres por cada mujer. Esta mayoría masculina es menor que la existente entre los usuarios de heroína en España, pero semejante a la de los usuarios de cocaína.

En una encuesta realizada en nuestro Departamento de Farmacología a consumidores de éxtasis (n=40; Poudevida y cols., 1997), más de la mitad de ellos la consumen a dosis múltiple, con intervalos variables que van de 1 a 4 horas. En general, refiere que la pauta de dosificación múltiple a intervalos cortos (1/2-1 hora) permite un mejor ajuste del efecto deseado. En segundo lugar, cuando se consume a intervalos más prolongados (2-4 horas) se busca prolongar los efectos o atenuar el "bajón" del fármaco.

### **Mecanismo de acción.**

El mecanismo de acción de la MDMA es complejo y no totalmente conocido. Se sabe que es muy similar, a nivel molecular, al de la amfetamina. Ambas sustancias actúan sobre las terminaciones serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas, pero mientras que estas últimas son las más relevantes para la amfetamina, las primeras lo son para la MDMA. La administración de una dosis de MDMA produce de forma aguda una liberación de neurotransmisor al espacio sináptico, aumentando las concentraciones de serotonina, pero también las de dopamina y noradrenalina. La MDMA se une al transportador de membrana de las catecolaminas, transportador que tiene como función fisiológica la recaptación de las mismas desde la sinapsis al citoplasma. La MDMA es capaz de invertir el flujo de este transportador, facilitando la salida del neurotransmisor al espacio sináptico. También es capaz de invertir el flujo en el transportador vesicular de catecolaminas, que es el encargado de transportar el neurotransmisor desde el citoplasma al interior de la vesícula de almacenamiento (White y cols., 1996). Además parece que la MDMA tiene actividad agonista directa sobre receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>2</sub>), adrenérgicos ( $\alpha_2$ ), y colinérgicos (M<sub>1</sub>), y es capaz de inhibir la monoaminoxidasa A (MAO-A). Otra acción importante es la de disminuir la actividad de la enzima limitante de la síntesis de serotonina, la triptófano-hidroxilasa, confinada en las células que sintetizan 5-HT. Aunque inicialmente se produce un incremento de la serotonina en la sinapsis, se observa al poco tiempo una depleción que puede tardar horas, días o semanas en recuperarse tras una dosis única. La administración en animales a dosis altas o repetidas produce una reducción en la concentración de serotonina, de su metabolito, el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), de la triptófano-hidroxilasa y de la densidad de los lugares de recaptación de serotonina en los terminales serotoninérgicos. Los monos son más sensibles a estos efectos que las ratas y que los ratones. Se ha podido demostrar una alteración de los axones en las neuronas serotoninérgicas mostrando un

empobrecimiento muy importante en algunas áreas cerebrales. Estas lesiones parecen reversibles, pero los axones regenerados son estructuralmente anómalos (McCann y cols., 1996).

### **Neurotoxicidad.**

El mecanismo que produce la neurotoxicidad de la MDMA, por otra parte similar a la inducida por la fenfluramina y dexfenfluramina, es desconocido, pero existen varias hipótesis. Se ha sugerido que la neurotoxicidad se debe a la posible formación de un metabolito tóxico de la MDMA, o bien de la serotonina o de la dopamina. La hipótesis dopaminérgica se basa en las siguientes evidencias: la MDMA produce una liberación aguda de serotonina y dopamina que se sigue de una depleción de los depósitos neuronales de serotonina. La serotonina liberada en el espacio sináptico activa receptores 5-HT<sub>2A-2C</sub> localizados en interneuronas gabérgicas resultando una disminución de la transmisión GABA y un incremento de la síntesis y liberación de dopamina. La acumulación de dopamina hace que pueda ser transportada a los terminales serotoninérgicos deplecionados. La dopamina puede ser deaminada por la MAO-B con la producción de radicales libres, que podrían ser los responsables de la peroxidación lipídica y la destrucción selectiva de las terminaciones serotoninérgicas. También se ha sugerido que la hipertermia inducida por la MDMA puede ser en parte responsable de la degeneración axonal (Colado y cols., 1998).

La neurotoxicidad producida por la MDMA puede disminuirse con la administración de distintas sustancias. Por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina y citalopram), antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> (ketanserina), facilitadores de la función gabérgica (clormetiazol), antagonistas de los receptores N-metil-D-espartato (NMDA, dizocilpina) y compuestos atrapadores de radicales libres. También puede reducirse la neurotoxicidad administrando sustancias que evitan la hipertermia asociada a la administración de MDMA ya que los receptores 5-HT<sub>2</sub> están implicados en la misma (Schmidt y cols., 1990). Algunas de las sustancias mencionadas, también poseen acción hipotérmica.

La toxicidad general y neurotoxicidad por MDMA y otros derivados anfetamínicos parece influenciada por la temperatura ambiental. La dosis letal 50 disminuye cuando la sustancia se administra a animales que están en condiciones de acinamiento en comparación a cuando se administran a animales en solitario. A este fenómeno se le denomina toxicidad por agregación. Se considera que los animales acinados (agregados) tienen menor capacidad de disipación de calor y podrían presentar hipertermia con mayor facilidad tras la administración de estimulantes. En animales estabulados a bajas temperaturas o a los que se ha administrado sustancias antitérmicas, se bloquean parcial o totalmente los efectos neurotóxicos de la MDMA (Mas y cols., 1998b).

Estos efectos neurotóxicos, claramente demostrados en animales, son motivo de gran preocupación por su posible trascendencia en humanos. Los datos indicativos de la posible neurotoxicidad son escasos. Parece que los consumidores de MDMA presentan una reducción de la concentración de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo (Bolla y cols., 1998) y una disminución en el transportador responsable de la recaptación (McCann y cols., 1998). Si la alteración serotoninérgica producida por la MDMA es muy importante, sería lógico esperar alteraciones a largo plazo en algunas de las funciones reguladas por las neuronas afectadas, en especial trastornos psiquiátricos y alteraciones cognitivas.

Existen comunicaciones sobre un posible incremento de la presencia de patología psiquiátrica en consumidores de éxtasis, pero los datos son escasos y no del todo concluyentes. Algunos estudios refieren la aparición de trastornos de tipo psiquiátrico tras el consumo de éxtasis, como pueden ser depresión, trastornos psicóticos, trastornos cognitivos, episodios bulímicos, dificultad sobre el control de los impulsos, ataques de pánico y fobia social (Pallanti y Mazzi, 1992; Schifano y cols., 1998). También se ha asociado el uso recreacional de éxtasis a ciertos déficits de memoria. Morgan (1999) comparó una muestra de consumidores recreacionales de éxtasis con un control de policonsumidores de otras drogas y otro de no consumidores y halló una relación entre la historia del consumo de éxtasis con la pérdida de memoria reciente (evocación de palabras, ideas e historias).

### **Farmacocinética.**

La concentración máxima tras su administración oral se observa a las dos horas. La MDMA se metaboliza en un 5-10% a MDA (Verebey y cols., 1988), el resto de metabolitos son inactivos. Uno de los pasos metabólicos, en principio minoritario, depende de la isoenzima 2D6 del citocromo P-450 hepático (Tucker y cols., 1994). Se conoce que existen sujetos con una deficiencia genética de este isoenzima, los denominados metabolizadores lentos, que en caso de los caucásicos alcanza a un 5-10% de la población. No se conoce la implicación clínica de este hecho. La semivida de eliminación, a dosis de 75 y 125 mg, es de 8-9 horas (Mas y cols., 1999).

Se ha sugerido la existencia de una cinética no lineal para la MDMA. Así, en un ensayo clínico se observó un incremento desproporcionado de los parámetros farmacocinéticos (área bajo la curva y concentración máxima) en el intervalo de dosis administradas (50-100-125-150 mg) (de la Torre y cols., 1999).

### **Efectos farmacológicos.**

*Sistema Nervioso Central (SNC).*

Los efectos sobre el SNC son los que merecen mayor atención, ya que entre ellos se encuentran aquellos que inducen al consumo de esta sustancia. Destacan los antes mencionados como la sensación de euforia y de estimulación, el aumento de la capacidad para relacionarse con los demás y expresar los sentimientos, una mayor autoconfianza y una necesidad de contacto con los demás (efectos denominados "entactógenos" por algunos autores). También aparecen una serie de alteraciones, principalmente en la percepción, a nivel visual, auditiva, aunque no se puede hablar de alucinaciones, táctil y temporal (pérdida de la noción del tiempo). Estas alteraciones suelen corresponder a ilusiones, no observándose normalmente alucinaciones en experiencias controladas (Vollenweider y cols., 1998). En la esfera sexual, mientras que en algunos sujetos parece que aumenta la sensualidad, el deseo y la satisfacción sexual, otros no refieren este aumento e incluso expresan disminución de la libido y de la potencia sexual. Como otros derivados anfetamínicos, presenta efectos anorexígenos.

Algunos consumidores refieren una autolimitación en el consumo de MDMA, argumentando que el uso reiterado produce una disminución de los efectos agradables y un aumento de los desagradables. Esto podría indicar la aparición de tolerancia para determinados efectos de esta sustancia. No se conoce el potencial de dependencia de esta sustancia (Green y cols., 1995), aunque algún estudio se ha atrevido a afirmarlo sin conclusiones contundentes (Jansen, 1999).

<b>Efectos subjetivos</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Efectos residuales</b>
Euforia	Boca seca o pastosa	Fatiga
Felicidad/Alegría	Hipertermia	Dificultad para concentrarse
Desinhibición	Insomnio	Anorexia
Risa	Sudor	Abulia/apatía
Locuacidad	Taquicardia	Insomnio
Tolerancia	Escalofríos	Pérdida de memoria
Mayor sensualidad	Pérdida de memoria	Incapacidad para trabajar/estudiar
Deseo de contacto físico	Trismo	Irritabilidad
Mayor autoestima	Inquietud	Depresión
Deseo sexual	Pensamientos extraños	Dolores musculares
Empatía	Deseos de orinar	Falta de deseo sexual
Distorsión de la percepción	Pérdida sentido orientación	
Mayor intimidad	Ansiedad o pánico	
Mayor atención [Alerta]	Temblores	
Mayor agudeza perceptiva (visual y auditiva)	Confusión	
Alucinaciones visuales [Luces]	Visión borrosa	
Trascendencia	Inestabilidad emocional	
Agresividad	Irritabilidad	
	Náuseas o vómitos	
	Paranoia	
	Obsesión	
	Movimientos involuntarios ojos	
	Descoordinación de movimientos	

--	--	--

Sobre los efectos subjetivos percibidos por el sujeto va a influir enormemente el contexto en que se consuma la sustancia, de ahí la diversidad de respuestas con que nos encontramos a la hora de estudiar dichos efectos. En nuestra unidad se ha iniciado una línea de investigación en este sentido y se han comparado los efectos en dos ambientes muy diferentes: en su medio de consumo habitual (lugares de ocio) y en el laboratorio (ensayo clínico). En este último caso es fácil atribuir los efectos a la droga en sí, pero en el primero otras variables adquieren relevancia (pureza, combinaciones, entorno de consumo, etc.). En ambos casos se utilizó el mismo cuestionario (Addiction Research Center Inventory versión reducida y validada en español [ARCI]; Lamas, 1994). En general podríamos decir que los efectos positivos (euforia y estimulación) son mayores en situaciones de ocio (consumo habitual), mientras que los efectos negativos (disforia y sedación) tienden a elevarse en condiciones experimentales. Algunas variables juegan un papel determinante y podrían explicar las diferencias observadas. No es lo mismo estar rodeado de amigos, en un ambiente festivo en que uno se puede mover a su aire y con libertad de acción, que encontrarse en un laboratorio, rodeado de un equipo médico, en un ambiente de investigación y con unas tareas asignadas cada cierto tiempo. El contexto (*setting*) es una variable relevante, por ello deben estudiarse los efectos en diferentes ámbitos y realizar comparaciones para atribuir los efectos a la sustancia (Poudevida, 1998). El cuadro siguiente establece una comparación que podría resumir las diferencias observadas en ambos contextos.

	<b>ENSAYO CLÍNICO</b>	<b>SITUACIÓN DE OCIO</b>
--	-----------------------	--------------------------

<b>EXPECTATIVA</b>	Controlada (doble ciego, aleatorización)	Presente - No controlada
<b>INCERTIDUMBRE</b>	Presente (doble ciego, aleatorización)	Ausente en principio
<b>DESCRIPCIÓN EFECTOS</b>	En el mismo momento	Suma de experiencias previas
<b>MOTIVACIÓN</b>	Económica - ayuda ciencia	Diversión
<b>CONTEXTO</b>	Artificial – Explicativo Selección sujetos estricta: sexo, edad Medicalizado Vigilancia y control médico Limitación movimiento Condiciones estandarizadas Evaluaciones de efectos Trabajo intelectual Atención Autocontrol Compañía: sanitaria – desconocida Incomodidad: vías venosas, electrodos, etc.	Natural - Pragmático No selección de sujetos No medicalizado No vigilancia ni control Libertad de movilidad Condiciones que el sujeto escoge No evaluaciones No trabajo intelectual No atención Expansión Compañía: amigos conocidos Comodidad: lugares de ocio
<b>SUSTANCIA</b>	Sustancia conocida Dosis conocida Administración controlada Combinaciones según protocolo	Sustancia ¿? Dosis ¿? Administración a voluntad Combinaciones (a voluntad)

Debido a la dificultad del estudio de los efectos subjetivos, se presenta la necesidad de medición de los mismos con la finalidad de estandarizar resultados y así poder establecer comparaciones entre diferentes estudios. Para ello se ha hecho necesaria la construcción de cuestionarios destinados a medir los efectos subjetivos producidos por diferentes drogas. A lo largo de la historia los cuestionarios se han ido construyendo en función de las necesidades de cada momento. De este modo los primeros cuestionarios fueron destinados a medir los efectos subjetivos de opioides, por ser entonces las más conocidas, y posteriormente se ha ido abriendo el abanico para abarcar otros tipos de sustancias (sedantes, estimulantes, alucinógenos, etc.). La historia del éxtasis es relativamente reciente, por lo que no existen cuestionarios adecuados para evaluar sus efectos. Se ha afirmado que el éxtasis es una sustancia cuyos efectos podrían encontrarse entre los de sustancias estimulantes y alucinógenas, sin embargo, posee una serie de características empatógenas o entactógenas que no han sido evaluadas hasta el momento. Además los cuestionarios existentes describen efectos típicamente alucinógenos, y aunque el éxtasis puede producir distorsiones perceptivas, no puede hablarse claramente de propiedades alucinatorias. Por todas estas cuestiones, un proyecto actual en nuestra unidad de investigación es precisamente la elaboración de un cuestionario que sea capaz de medir dichos efectos. Para ello se realizaron entrevistas a consumidores recreacionales y se inició la construcción de un cuestionario para medir los efectos de las principales sustancias que se consumen actualmente (estimulantes, sedantes, opioides, cannabinoides, alucinógenas y drogas de diseño) (Poudevida y

cols., 1997). La fase actual es la de un cuestionario que está siendo administrado a una muestra representativa de sujetos para su posterior validación.

El éxtasis se utilizó también en psicoterapia antes de su prohibición. Los terapeutas que trabajaban en esta línea afirmaban que la MDMA ayuda a afrontar ciertos miedos y a resolver problemas emocionales importantes, permitiendo al paciente resolver conflictos personales y relacionales (Greer y Tolbert, 1986; 1998). La MDMA facilitaría, según estos autores, la apertura del paciente en psicoterapia, la comunicación con el terapeuta, así como la introspección con uno mismo. También se utilizaron sustancias psicodélicas (LSD y MDMA) para la psicoterapia en Suiza obteniendo resultados similares (Gasser, 1995). Otro campo de aplicación ha sido el del estrés postraumático (Madriz, M. Preliminary report of effectiveness of MDMA on hospitalized PTSD patients at the Military Hospital in Managua, Nicaragua. Comunicación personal), con resultados positivos.

La MDMA produce también una serie de efectos indeseables a nivel del SNC. En el ámbito psiquiátrico destacan el cansancio y bajo estado de ánimo ("bajón"), que podrían definirse como efectos residuales y que no suelen prolongarse más allá de 24-36 horas. Algunos autores han comparado grupos de consumidores de éxtasis con un grupo control tras una salida de fin de semana. Durante la semana siguiente, el grupo que había consumido éxtasis se mostraba más deprimido, menos sociable, con peor memoria de evocación o para tareas específicas de memoria y dificultades para centrar la atención, que el grupo control (Curran y Travill, 1997; Parrot y Lasky, 1998). Otras manifestaciones que pueden durar más tiempo, o incluso aparecer por primera vez son ansiedad, insomnio, fatiga mental, dificultad de concentración y desorientación. Por último, existen evidencias en la literatura de reacciones psiquiátricas graves entre las que cabe destacar trastornos obsesivos y paranoides, depresión mayor, psicosis, despersonalización, crisis de pánico, "flashbacks", episodios bulímicos, estupor catatónico, alteraciones de la memoria, e incluso se ha descrito un caso de suicidio relacionado con la ingesta de MDMA (Steele y cols., 1994).

Respecto a las manifestaciones neurológicas, cabe destacar efectos como bruxismo, tensión mandibular, vértigo, ataxia, convulsiones, distonías e hipertermia. Entre los efectos potencialmente mortales destacan la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia intracraneal, el infarto cerebral, la trombosis del seno venoso cerebral. Como posibles mecanismos se han implicado, por un lado, la hipertensión aguda que produce la MDMA, la posible inflamación de los vasos craneales y, también, la deshidratación que a menudo sufren los consumidores de éxtasis, que podría producir una trombosis cerebral. La deshidratación suele producirse debido a las altas temperaturas de los lugares habituales de consumo y al alto gasto de calorías de los consumidores. En este sentido, se aconseja la ingesta abundante de agua para evitar este efecto indeseable. Sin embargo, se han descrito algunos casos de edema cerebral e hiponatremia dilucional secundarios a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), tras consumo de MDMA junto a grandes cantidades de agua. Aunque no se conoce el

mecanismo exacto, se conoce que la MDMA puede estimular la secreción de la citada hormona (Henry y cols., 1998). Se ha descrito que puede aumentar las concentraciones de prolactina y ACTH. Otras alteraciones graves son el síndrome neuroléptico maligno (SNM) y el síndrome serotoninérgico (SS). El SS se produce por un exceso de serotonina disponible en el SNC y cursa con al menos tres de los siguientes síntomas: confusión, fiebre, temblores, diaforesis, ataxia, hiperreflexia, mioclonías o diarrea. En cuanto a la neurotoxicidad de la MDMA, como se ha comentado anteriormente, no se tienen datos definitivos en humanos, si bien se conoce su elevado potencial neurotóxico en animales (Mas y cols., 1998a).

#### *Sistema Nervioso Autónomo.*

Los efectos producidos por la MDMA son los típicos de estimulación simpática, entre los que destacan el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, midriasis, visión borrosa, aumento de la temperatura corporal, sudoración, boca seca y temblor muscular (Mas y cols., 1998a).

#### *Sistema cardiovascular.*

Además de los anteriormente citados aumentos de la presión arterial y frecuencia cardíaca, otros efectos son: palpitaciones, arritmias (auriculares y ventriculares), asistolia, colapso cardiovascular y alargamiento del intervalo QT, que podría precipitar una arritmia ventricular. Estas alteraciones han conducido en algunas ocasiones a la muerte de los individuos, asociadas o no a un fallo multiorgánico. En cuanto a las arritmias, cabe destacar la peligrosidad potencial del consumo de MDMA en personas que presenten un síndrome de preexcitación (por ejemplo un Wolff-Parkinson-White), ya que la taquicardia inducida por el fármaco puede favorecer la conducción aurículoventricular por la vía anómala en personas que hasta ese momento habían estado asintomáticas. Se cree que ésta puede ser la causa de algunas muertes súbitas asociadas al consumo de MDMA (McCann y cols., 1996).

#### *Sistema hepatobiliar.*

Se han descrito, hasta el momento, varias docenas de casos de hepatotoxicidad. El cuadro clínico suele empezar como una hepatitis aguda o subaguda, con o sin colestasis, aunque la evolución va desde una resolución rápida y espontánea, hasta casos de extrema gravedad que cursan con encefalopatía hepática, fallo hepático fulminante y muerte.

#### *Otros efectos.*

Además se han atribuido a esta sustancia la aparición anemia aplásica, retención urinaria secundaria a la estimulación alfa-adrenérgica sobre las fibras del cuello vesical, afectación de la unión temporomandibular, erosión dental y dolor miofacial.

### *Intoxicación.*

Cabe recordar que las "pastillas" consumidas pueden contener además de MDMA otros compuestos relacionados o mezclas de los mismos. Además existe la posibilidad del consumo concomitante de otras sustancias. El cuadro típico de intoxicación por MDMA consiste en la aparición de taquicardia, hipertensión (o hipotensión en caso de haber entrado en shock), midriasis, sudoración, hipertermia, trismus y agitación psicomotora, aunque también puede acompañarse de estupor, pérdida de consciencia. La evolución de este cuadro inicial puede llevar al fallo multiorgánico, que constituye la complicación más grave asociada al consumo de MDMA. El cuadro clínico más frecuente consiste en hipertermia, convulsiones, rabdomiolisis, coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia renal aguda (Henry y cols., 1992). En la mayoría de casos descritos la ingesta se produjo en ambientes muy calurosos (clubs y discotecas) y con importantes aglomeraciones de gente. Este hecho ha sido relacionado con el llamado fenómeno de la "toxicidad por agregación", que ocurre en animales de experimentación tras la administración de MDMA o anfetamina, entre otros. Consiste en que la dosis letal de estos fármacos disminuye cuando los animales se encuentran hacinados (situación de agregación) (Mas y cols., 1998b).

En general, podemos decir que el éxtasis es una sustancia aún poco estudiada. Se conocen sus efectos agudos y, algo menos, sus efectos a corto plazo. Sin embargo queda una gran laguna en cuanto a los efectos que puede producir a largo plazo, algo preocupante dada su gran popularidad, cada vez mayor entre consumidores más jóvenes. Como ha ocurrido con otras drogas de abuso, el conocimiento científico de las mismas va por detrás de su conocimiento popular y expansión social. Por esta cuestión se requiere un mayor número de investigaciones y estudios controlados, con la finalidad de evitar reacciones negativas o inesperadas. Esta línea de investigación, junto con la medición de los efectos subjetivos, son los dos retos actuales a seguir para su mayor conocimiento y su consecuente prevención o aplicación futura.

### **Bibliografía.**

Bolla KI, McKCann UD, Ricaurte GA. Memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users. *Neurology* 1998;51:1532-1537.

Camí J. Síntesis clandestina de drogas; pasado, presente y futuro. *Med Clin (Barc)* 1990;95:344-347.

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

Colado MI. Neurotoxicidad inducida por MDMA y su prevención farmacológica. En: Bobes J, Lorenzo P, Sáiz PA. Éxtasis (MDMA): un abordaje comprehensivo. Barcelona: Masson; 1998. p.41-72.

Curran HV, Travill RA. Mood and cognitive effects of  $\pm$ 3,4-methylendioxyamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction* 1997;92:8221-831.

De la Fuente L, Rodríguez MA, Vicente J, Sánchez J, Barrio G. Epidemiología del consumo de drogas de diseño en España. *Med Clin (Barc)* 1997;108:54-61.

De la Torre R, Ortuño J, Mas M, Farré M, Segura J. Fatal MDMA intoxication. *The Lancet* 1999;353:593.

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas. Informe nº1. Madrid: Ministerio del Interior;1998.

Farré M. Complicaciones neurológicas de las toxicomanías. Aspectos generales. Complicaciones por cannabis, drogas de diseño y sustancias volátiles. *Arch Neurobiol* 1989;52 (Supl 1):143-148.

Gamella JF, Álvarez A. Drogas de síntesis en España. Patrones y tendencias de adquisición y consumo. Informe para el Plan Nacional sobre Drogas. Ed Doce Calles, Madrid 1997.

Gasser P. Psycohylic therapy with MDMA and LSD in Switzerland. *MAPS* 1995;3:3-7.

Green AR, Cross AJ, Goodwin GM. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylendioxyamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology* 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.

Greer G, Tolbert R. A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. *J Psychoactive Drugs* 1998;30:371-379.

Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopresin secretion. *Lancet* 1998;351:1784.

Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylendioxyamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* 1992;340:384-387.

Jansen KL. Ecstasy (MDMA) dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 1999;53:121-124.

Lamas, X., Farré, M., Camí, J. Spanish version of the 49-item short form of Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Drug and Alcohol Dependence*, 1994;35:203-209.

Mas M, Farré M, de la Torre R, Roset PN, Ortuño J, Segura J, Camí J. Cardiovascular and neuroendocrine effects, and pharmacokinetics of MDMA in Humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 (aceptado para publicar).

Mas M, Farré M, Roset PN, Camí J. Toxicidad del éxtasis. *Med Clin (Barc)* 1998a;111:516-517.

Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A, Menoyo E, Farré M. Las drogas de síntesis: farmacología del éxtasis. *Clin Rural* 1998b nº 493:38-50.

McCann U, Slate SO, Ricaurte GA. Adverse reactions with 3,4-mthylenedioxymethamphetamine (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.

Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of "ecstasy" (MDMA). *Psychopharmacology* 1999;141:30-36.

Pallanti S, Mazzi D. MDMA (Ecstasy) precipitation of panic disorder. *Biol Psychiatry* 1992;32:91-95.

Parrot AC, Lasky J. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology* 1998;139:2261-268.

Poudevida S, Farré M, Mas M, Roset PN, Camí J. Elaboración de un instrumento para evaluar los efectos subjetivos producidos por el éxtasis en condiciones experimentales. IV Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías. Santander, oct. 1997. Libro de resúmenes, 117.

Poudevida S, Farré M, Roset PN, Mas M, Menoyo E, Camí J. Subjective effects of drug of abuse: a comparison between simulated and experimental conditions. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1998;20, 70.

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.

Schmidt CJ, Black CK, Abbate GM, Taylor VL. Methylenedioxymethamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity are independently mediated by 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Brain Res* 1990;529:85-90.

Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994;89:539-551.

Tucker GT, Lennard MS, Ellis SW, et al. The demethylation of methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). *Biochem Pharmacol* 1994;47:1151-1156.

Verebey K, Alrazi J, Jaffe JH. The complications of "Ecstasy" (MDMA). *JAMA* 1988;259:1649-1650.

Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, Huber T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("Ecstasy") in MDMA-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:241-251.

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.