
Aspectos neurobiológicos de la adicción a MDMA

P. Robledo

Laboratori de Neurofarmacologia, Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida, Universitat Pompeu Fabra-IMIM, Barcelona.

Introducción

La 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), popularmente llamada éxtasis, es un derivado de las feniletilaminas con propiedades psicoestimulantes. Aunque su consumo se ha intensificado en Europa en los últimos años, su potencial adictivo aún no se ha demostrado. Este hecho puede deberse a que hasta el momento sólo se han documentado casos en los que el consumo de MDMA se realiza en fin de semana. Actualmente se empiezan a describir casos en los que se cumplen algunos de los criterios establecidos en el DSM-IV de farmacodependencia¹. Lo que sí se ha demostrado claramente, en humanos y en animales de experimentación, es la capacidad de MDMA de producir efectos gratificantes que pueden contribuir a su consumo repetido. Por otra parte, la administración reiterada de esta sustancia puede desencadenar trastornos afectivos, como ansiedad y depresión, además de perturbaciones cognitivas¹⁻⁵. También se ha descrito que MDMA produce neurotoxicidad persistente en los terminales neuronales serotoninérgicos en animales de experimentación⁶ e incluso en humanos⁷, pudiendo ésta participar en las alteraciones psicopatológicas presentes en ciertos consumidores. En este artículo se expondrán los principales mecanismos neurobiológicos implicados en las propiedades reforzantes de MDMA y también se mostrarán datos recientes generados en nuestro laboratorio sobre los procesos de dependencia a esta sustancia.

Propiedades reforzantes de MDMA

Muchos de los estudios que evalúan el potencial adictivo de las drogas se basan en la estimación de sus propiedades reforzantes, ya que son éstas las que fundamentalmente contribuyen a su búsqueda compulsiva y a su abuso. Los primeros estudios en animales demostrando las

propiedades reforzantes de MDMA utilizaron la técnica de autoadministración intravenosa de drogas. El potencial reforzante de una droga, determinado en animales por este procedimiento, es el más claro indicador de su potencial adictivo en humanos. Así, se mostró que MDMA podía autoadministrarse en monos previamente entrenados a autoadministrarse cocaína⁸⁻¹⁰. Otros estudios han utilizado la técnica de autoestimulación intracerebral basada en el hecho de que una estimulación eléctrica en ciertas áreas cerebrales produce una sensación placentera. Una propiedad común que tienen las drogas de abuso es la de facilitar la estimulación eléctrica de dichos centros debido a sus propiedades euforizantes. Así, se ha demostrado que MDMA produce una disminución dependiente de la dosis del umbral de autoestimulación a nivel del hipotálamo lateral indicando un aumento de la recompensa inducida por la estimulación¹¹. Las propiedades motivacionales de MDMA también se han estudiado por medio de la técnica de preferencia de plaza condicionada. Este paradigma se basa en asociar la administración de una droga con un ambiente neutro. Si la droga posee efectos apetitivos, el animal preferirá el ambiente asociado a la droga; si, por el contrario, ésta posee propiedades aversivas, el animal lo evitará. Así, se demostró que MDMA inducía, de una manera dependiente de la dosis, una preferencia de plaza en ratas^{12,13}. Utilizando este protocolo en nuestro laboratorio hemos observado que una dosis de 10 mg/kg de MDMA también produce efectos reforzantes en ratones¹⁴.

Sustrato neurobiológico implicado en las propiedades reforzantes de MDMA

La administración aguda de MDMA produce un aumento en las concentraciones extracelulares de serotonina (5-HT), dopamina y noradrenalina en varias estructuras cerebrales¹⁵. En

cuanto al sistema dopaminérgico mesolímbico, diversos estudios neuroquímicos han puesto de manifiesto su participación en los procesos de recompensa producidos por varias drogas de abuso. Así, por ejemplo, se ha demostrado que tanto los opioides como los cannabinoides, la nicotina, el alcohol, los psicoestimulantes y la MDMA producen un aumento de dopamina en el núcleo *accumbens* de la rata^{13,16-19}. Por tanto, es muy probable que la proyección dopaminérgica desde el área tegmental ventral al núcleo *accumbens* participe en los efectos reforzantes de MDMA. Estudios conductuales han mostrado que el inhibidor de la liberación de dopamina, CGS 10746B, bloquea la preferencia de plaza inducida por esta sustancia en ratas²⁰ confirmando que la liberación de dopamina es necesaria para la expresión de los efectos reforzantes de MDMA. La implicación de la serotonina en las propiedades gratificantes de MDMA también se ha estudiado en animales de experimentación. Así, se ha demostrado que los antagonistas serotoninérgicos 5-HT₃ bloquean la preferencia de plaza inducida por MDMA en ratas²¹ y los antagonistas 5-HT₂ bloquean la autoadministración de MDMA en el mono¹¹. De igual modo, otros estudios sugieren que algunos de los efectos motivacionales inducidos por MDMA en ratas podrían estar mediados por los receptores 5-HT_{2c}²². Recientemente, se ha demostrado en humanos que un antagonista no selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, la ketanserina, y el inhibidor de la recaptación de la serotonina (citalopram) bloquean algunos efectos subjetivos inducidos por MDMA²³. Estos datos sugieren la existencia de diversos subtipos de receptores serotoninérgicos implicados en los efectos estimulantes y motivacionales de MDMA. Sin embargo, una depleción serotoninérgica en ratas producida por una dosis neurotóxica de MDMA no afecta la preferencia de plaza inducida por esta droga²⁴, lo que sugiere que la liberación de serotonina no es necesaria para la expresión de los efectos reforzantes de MDMA. Los efectos de la noradrenalina sobre las propiedades reforzantes de MDMA no se han estudiado. No obstante, este neurotransmisor parece intervenir en los efectos producidos por drogas de abuso como la cocaína²⁵, y es muy probable que también participe en algunos de los efectos positivos inducidos por MDMA²⁶.

Por otro lado, también existen estudios que muestran la participación del sistema opioide en las propiedades gratificantes de MDMA, dado que la preferencia de plaza inducida por esta sustancia puede ser bloqueada por la naltrexona¹². Más recientemente, se ha demostrado en

ratas que la autoadministración intracraneal de MDMA puede ser modulada por el sistema cannabinoide endógeno. Así, las propiedades reforzantes de MDMA administrada directamente en el ventrículo cerebral se vieron disminuidas por el antagonista cannabinoide CB-1, el SR-171416A²⁷. En conjunto, estos estudios muestran la multiplicidad de sistemas de neurotransmisión que modulan los efectos de recompensa inducidos por MDMA. No obstante, todavía queda por elucidar cuáles son los mecanismos precisos que intervienen en dicha modulación.

Alteraciones neuroquímicas y conductuales producidas por MDMA

La administración repetida de MDMA, al igual que la de otros psicoestimulantes como la anfetamina y la cocaína, producen cambios neuroquímicos en el sistema dopaminérgico mesolímbico que se asocian con una sensibilización conductual. En este sentido se ha demostrado que la administración repetida de MDMA produce un aumento a largo plazo de la locomoción así como de los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens*^{28,29}. Esta sensibilización parece ser independiente de la presencia de serotonina, puesto que también ocurre en animales donde una administración neurotóxica de MDMA ha producido una depleción serotoninérgica^{29,30}. No obstante, diversos estudios indican la existencia de tolerancia a los efectos hiperlocomotores de MDMA³¹ y a los efectos perturbadores de MDMA en tareas cognitivas en ratas³² y en monos³³. En los estudios que muestran sensibilización conductual al MDMA, las inyecciones se realizan en el mismo ambiente en el que se evalúa la conducta, mientras que en los estudios que muestran tolerancia las inyecciones se realizan en un ambiente diferente. Estos datos sugieren que el aprendizaje de las asociaciones entre la administración de la droga y el estímulo ambiental participa en la sensibilización conductual observada con MDMA. Estos datos también muestran la complejidad de las respuestas adaptativas inducidas por MDMA, probablemente debidas a la contribución de diferentes neurotransmisores.

La capacidad que tiene MDMA para actuar sobre los sistemas de neurotransmisión comunes implicados en las propiedades motivacionales de las drogas de abuso puede contribuir a cambios neuroquímicos y conductuales relacionados con la motivación y la conducta adictiva. Así, se ha demostrado que la administración repetida de MDMA produce deficiencias en la modulación inhibitoria de conductas de búsqueda de refuer-

zo³⁴. En relación con estos resultados, existen estudios conductuales en ratas que demuestran que la administración repetida de MDMA aumenta la preferencia de plaza inducida por la cocaína³⁵ y facilita la adquisición de la conducta de autoadministración intravenosa de cocaína³⁶. Estos datos sugieren que MDMA puede sensibilizar el sistema de recompensa de drogas psicoestimulantes, como la cocaína.

Por otra parte, la administración repetida de MDMA también produce alteraciones en los procesos de aprendizaje y memoria. Estudios en consumidores de MDMA que no han ingerido la droga durante 6 meses consecutivos muestran alteraciones cognitivas relacionadas con un aumento de la impulsividad y también perturbaciones en la memoria episódica⁴. Otros estudios demuestran que los consumidores de MDMA presentan una deficiencia de memoria a corto plazo, que podría estar relacionada con alteraciones en el sistema serotoninérgico³⁷. De acuerdo con estos resultados, recientemente se ha demostrado en animales que un régimen neurotóxico de MDMA perjudica la retención a corto plazo de una tarea cognitiva³². Sin embargo, otros estudios en ratas muestran que las alteraciones conductuales producidas por MDMA pueden existir sin ir acompañadas de neurotoxicidad serotoninérgica³⁸. Además, estudios en nuestro laboratorio utilizando ratones muestran que la administración subcrónica de MDMA, a dosis que no producen neurotoxicidad serotoninérgica ni dopaminérgica, es capaz de alterar específicamente la retención de una respuesta de evitación activa sin modificar la adquisición de esta respuesta (manuscrito en preparación). Estos resultados sugieren que los trastornos de memoria y aprendizaje producidos por MDMA no se deben a la depleción monoaminérgica, y que pueden deberse a cambios adaptativos a otros niveles. Existen algunos estudios que muestran que la administración tanto aguda como crónica de MDMA puede producir modificaciones en los receptores postsinápticos serotoninérgicos de tipo 5-HT_{1A} en ratas y en humanos³⁷. Sin embargo, todavía no se han ofrecido estudios sobre las alteraciones que ocurren en los otros sistemas de neurotransmisión que participan en los procesos cognitivos, como el sistema dopaminérgico.

Dependencia física a MDMA

La interrupción del uso crónico de algunas drogas de abuso ha sido relacionada con la aparición de ciertas manifestaciones somáticas que varían dependiendo de cada sustancia. Por otro

lado, las alteraciones motivacionales, tales como disforia, depresión y ansiedad, que normalmente van acompañadas de una desregulación de los sistemas neuroquímicos de recompensa, caracterizan el síndrome de abstinencia a la mayoría de las drogas de abuso³⁹. Aunque la presencia de signos somáticos relacionados con un síndrome de abstinencia al MDMA no ha sido descrita hasta ahora, existen diversos estudios en humanos que muestran la aparición de ciertas alteraciones psicológicas incluyendo depresión, ansiedad, impulsividad y problemas de memoria que persisten por largos periodos después de la abstinencia a la droga¹⁻⁵. En nuestro laboratorio hemos intentado desarrollar un modelo de dependencia física al MDMA en ratones. Este modelo consiste en administrar 10 mg/kg de MDMA dos veces al día durante 5 días y una vez el sexto día. Cuatro horas después de la última inyección, se administran antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1/2}, antagonistas de los receptores adrenérgicos beta y adrenérgicos alfa₁ o antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂. Mediante este protocolo, se observó que el antagonista no selectivo de los receptores adrenérgicos beta (timolol) y el antagonista inespecífico de los receptores 5-HT_{1/2} (metergolina) indujeron algunas manifestaciones somáticas que pudieran estar relacionadas con la aparición de un síndrome de abstinencia, como temblor de patas y frotamiento de la cara, mientras que los antagonistas dopaminérgicos tipo D₁ y D₂ no produjeron dichas manifestaciones. Puesto que los signos somáticos observados fueron leves, se evaluó la posibilidad de que estas alteraciones somáticas se acompañaran de alteraciones motivacionales o de un incremento del estado de ansiedad. Con este fin, se administró el antagonista que producía el máximo número de signos somáticos (metergolina) a ratones crónicamente tratados con MDMA, y se evaluaron diferentes respuestas comportamentales. En el test de aversión de plaza condicionada, no se observó la conducta de evitación al ambiente asociado con el tratamiento, indicando la ausencia de manifestaciones motivacionales aversivas. Otro paradigma que se utilizó para evaluar las propiedades disfórico-aversivas de la abstinencia a MDMA fue la interrupción de un condicionamiento operante. En este paradigma, los animales se entrenan para obtener alimento en una caja de Skinner. Una vez han aprendido la tarea, se comienza el tratamiento crónico con MDMA (10 mg/kg, i.p.) o vehículo durante 5 días, dos veces al día. Tras el desarrollo de la dependencia, el día 6 se administra metergolina y se coloca nuevamente en las cajas

para evaluar la respuesta operante. Las posibles manifestaciones motivacionales negativas de una abstinencia a MDMA se reflejarían por una supresión de dicho comportamiento operante. En estas condiciones, el tratamiento con metergolina no produjo una supresión de la conducta operante para obtener comida en animales crónicamente tratados con MDMA. La falta de efecto supresor del tratamiento con metergolina en este paradigma también sugiere una ausencia de manifestaciones disfóricas. El posible aumento de un estado de ansiedad en estos animales se evaluó utilizando el paradigma de la caja blanca y negra. Como su nombre indica, este paradigma consta de dos compartimentos: uno oscuro y pequeño y el otro blanco y muy iluminado. Este procedimiento evalúa el conflicto existente entre la capacidad exploratoria del animal y las características aversivas del compartimento fuertemente iluminado. Con este protocolo tampoco se observaron conductas de tipo ansiogénico. Estos resultados indican que los signos somáticos producidos por el bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1/2} en animales crónicamente tratados con MDMA no están asociados con manifestaciones disfóricas o aversivas. Por consiguiente, los procesos adaptativos que conducen a la aparición de estas manifestaciones somáticas de abstinencia a MDMA no se acompañan de las clásicas alteraciones motivacionales que caracterizan los cuadros de abstinencia a otras drogas de abuso¹³.

BIBLIOGRAFÍA

- Jansen KL. Ecstasy (MDMA) dependence. *Drug Alcohol Depend* 1999; 53: 121-124.
- Benazzi F, Mazzoli M. Psychiatric illness associated with "ecstasy". *Lancet* 1991; 338: 1520.
- Cohen RS. Subjective reports on the effects of the MDMA ("ECSTASY") experience in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 1137-1145.
- Morgan MJ, McFie L, Fleetwood LH, Robinson JA. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 159: 294-303.
- Hernández-López C, Farré M, Roset, PN, Menoyo E, Pizarro N, Ortuño J et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) and alcohol interactions in Humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacodynamics. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 236-244.
- O'Shea E, Esteban B, Camarero, J, Gree AR, Colado, MI. Effect of GBR 12909 and flouxetine on the acute and long term changes induced by MDMA (extasy) on the 5-HT and dopamine concentrations in mouse brain. *Neuropharmacology* 2001; 40: 65-74.
- Parrott AC. Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 837-844.
- Lamb RJ, Griffiths RR. Self-injection of d, l-1,3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the baboon. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91: 268-272.
- Beardsley PM, Balster RL, Harris LS. Self-administration of MDMA by rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 1986; 18: 149-157.
- Fantegrossi WE, Ullrich T, Rice KC, Woods JH, Winger G. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, «ecstasy») and its stereoisomers as reinforcers in rhesus monkeys: serotonergic involvement. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 161: 356-364.
- Hubner CB, Bird M, Rassnick S, Kornetsky C. The threshold lowering effects of MDMA (ecstasy) on brain-stimulation reward. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95: 49-51.
- Bilsky EJ, Hubbell CL, Delconte JD, Reid LD. MDMA produces a conditioned place preference and elicits ejaculation in male rats: a modulatory role for the endogenous opioids. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 443-447.
- Marona-Lewicka D, Rhee GS, Sprague JE, Nichols DE. Reinforcing effects of certain serotonin-releasing amphetamine derivatives. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 53: 99-105.
- Robledo P, Balerio G, Maldonado R. Behavioral responses induced by acute and chronic administration of MDMA. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* (submitted)
- 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.
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276: 2048-2050.
- Yamamoto BK, Spanos LJ. The acute effects of methylenedioxymethamphetamine on dopamine release in the awake-behaving rat. *Eur J Pharmacol* 1988; 148: 195-203.
- Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive. *Nature* 1996; 18: 255-257.
- Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol* 1992; 9: 17-22.
- Bilsky EJ, Montegut MJ, Nichols ML, Reid LD. CGS 10746B, a novel dopamine release inhibitor, blocks the establishment of cocaine and MDMA conditioned place preferences. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 59: 215-220.
- Bilsky EJ, Reid LD. MDL72222, a serotonin 5-HT3 receptor antagonist, blocks MDMA's ability to esta-

- blish a conditioned place preference. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 39: 509-512.
22. Fletcher PJ, Korth KM, Robinson SR, Baker GB. Multiple 5-HT receptors are involved in the effects of acute MDMA treatment: studies on locomotor activity and responding for conditioned reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162: 282-291.
 23. Liechti ME, Vollenweider FX. Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 589-598.
 24. Schechter MD. Effect of MDMA neurotoxicity upon its conditioned place preference and discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38: 539-544.
 25. Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Bohn LM, Miller GW et al. Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nature Neurosci* 2000; 3: 465-471.
 26. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001; 39: 32-41.
 27. Braida D, Sala M. Role of the endocannabinoid system in MDMA intracerebral self-administration in rats. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 1089-1092.
 28. Spanos LJ, Yamamoto BK. Acute and subchronic effects of methylenedioxymethamphetamine [(+/-)MDMA] on locomotion and serotonin syndrome behavior in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32: 835-840.
 29. Kalivas PW, Duffy P, White SR. MDMA elicits behavioral and neurochemical sensitization in rats. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 469-479.
 30. Itzhak Y, Ali SF, Achat CN, Anderson KL. Relevance of MDMA ("ecstasy")-induced neurotoxicity to long-lasting psychomotor stimulation in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 166: 241-248.
 31. Callaway CW, Geyer MA. Tolerance and cross-tolerance to the activating effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and a 5-hydroxytryptamine 1B agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 318-326.
 32. Marston HM, Reid ME, Lawrence JA, Olverman HJ, Butcher SP. Behavioural analysis of the acute and chronic effects of MDMA treatment in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 144: 67-76.
 33. Frederick DL, Ali SF, Gillam MP, Gosset J, Slikker W, Paule MG. Acute effects of dexfenfluramin (d-FEN) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) before and after short-course, high-dose treatment. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 844: 138-190.
 34. Taylor JR, Jentsch JD. Repeated intermittent administration of psychomotor stimulant drugs alters the acquisition of Pavlovian approach behavior in rats: differential effects of cocaine, d-amphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine («Ecstasy»). *Biol Psychiatry* 2001; 50: 137-143.
 35. Horan B, Gardner EL, Ashby CR, Jr. Enhancement of conditioned place preference response to cocaine in rats following subchronic administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Synapse* 2000; 35: 160-162.
 36. Fletcher PJ, Robinson SR, Slippy DL. Pre-exposure to (+/-)-3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) facilitates acquisition of intravenous cocaine self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 195-203.
 37. Reneman L, Endert E, de Bruin K, Lavalaye J, Feenstra MG, de Wolff FA et al. The acute and chronic effects of MDMA («ecstasy») on cortical 5-HT_{2A} receptors in rat and human brain. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 387-396.
 38. Fone K, Beckett IAT, Swettenham JM, Ball M, Maddocks L. Long-term changes in social interaction and reward following repeated MDMA administration to adolescent rats without accompanying serotonergic neurotoxicity. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 159: 437-444.
 39. Maldonado R. The neurobiology of addiction. *J Neural Transm*, 2003 Suppl.: 1-14.

DISCUSIÓN*

M. MIQUEL: Habéis demostrado que la coadministración de un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) protege de algunos de los efectos que habéis medido en el éxtasis. Sin embargo, parece que en la calle la gente usa simultáneamente ambas sustancias. ¿Cuál sería la explicación para la toma conjunta de Prozac® y éxtasis? ¿Existe algún dato sobre una posible potenciación de los efectos euforizantes?

I. COLADO: Lo que nosotros hemos demostrado es que cuando se coadministra con el éxtasis previene los efectos a largo plazo, pero en cuanto a la prevención de los efectos agudos no tenemos ninguna evidencia experimental que pueda explicar por qué el individuo está tomando un inhibidor de la recaptación de 5-HT (IRSR) junto con el éxtasis. Nosotros sabemos que el IRSR no previene la hipertermia de la MDMA pero no sabemos si previene o no sus efectos euforizantes y reforzantes. Existe un ensayo clínico en voluntarios sanos, realizado por Vollen-

*Discusión conjunta de las ponencias de Isabel Colado (artículo anterior) y Patricia Robledo.

weider, donde un ISRS (citalopram) previene los efectos euforizantes del éxtasis. Pero se trata de estudios realizados en el laboratorio dando una dosis de éxtasis muy baja, no se corresponde con lo que está pasando en la calle. En realidad no sabemos cuál es el efecto final de la coadministración ISRS + éxtasis, supongo que el ISRS no prevendrá los efectos euforizantes del éxtasis, porque si los previniera los consumidores no se lo tomarían.

R. MALDONADO: ¿Tienes datos de si dosis más elevadas en ratones son capaces de producir depleción serotoninérgica o noradrenérgica?

I. COLADO: No, porque la dosis que nosotros hemos utilizado ya es lo suficientemente alta. Dosis más altas, y con este protocolo que nosotros administramos, provocaría una mortalidad muy importante. La dosis de 30 mg/kg es la dosis más alta que hemos utilizado, tres veces consecutivas cada 3 h, y, desde luego, no produce neurotoxicidad serotoninérgica, aunque no sabemos si produce neurotoxicidad noradrenérgica porque no lo hemos estudiado.

C. DE FELIPE: ¿Cuáles son los datos de toxicidad en humanos?

I. COLADO: Los trabajos que están apareciendo en consumidores indican que lo que más se asocia con el consumo de éxtasis a largo plazo son fundamentalmente trastornos de la memoria, trastornos de la capacidad de concentración, disminución de la capacidad para desarrollar tareas que requieran un esfuerzo excesivo y, también, disminución de la capacidad de aprendizaje. Pueden aparecer cuadros depresivos, pero lo que predomina son trastornos en la memoria a largo plazo.

C. DE FELIPE: ¿Está demostrado que exista muerte neuronal directa?

I. COLADO: No, no se ha demostrado ni en rata ni en ratón. De momento no hay nada de eso. Los estudios de inmunohistoquímica indican una pérdida del terminal, pero no del cuerpo neuronal, que parece permanecer intacto, por lo menos en la rata y en el ratón. En el mono existen algunos estudios que indican que también hay pérdida del soma. El mono es extremadamente sensible al efecto del éxtasis, mucho más sensible que la rata y el ratón.

F. RODRÍGUEZ DE FONSECA: Estáis utilizando 10 mg/kg y cuatro dosis. A esa dosis que estáis discutiendo en el ratón, ¿crees que la posible contribución neurotóxica sería relevante?

I. COLADO: Pues ésa era una pregunta que yo tenía para P. Robledo. Si había analizado el cerebro de esos animales y si podía separar los efectos que provoca el éxtasis sobre el compor-

tamiento de un posible efecto neurotóxico subyacente presente tras la administración repetida de éxtasis.

P. ROBLEDO: Sí. Justamente hemos analizado los cerebros de estos ratones y no vemos neurotoxicidad dopaminérgica en los terminales con la dosis de 10 mg/kg, una vez al día durante 4 días. Es posible que para observar la neurotoxicidad dopaminérgica se necesiten 3 dosis diarias durante 4 días o 2 dosis diarias durante 4 días y un poco más altas, tal vez de 20 o 25 mg/kg.

I. COLADO: Es cierto que el intervalo de administración es muy importante.

F. RODRÍGUEZ DE FONSECA: ¿Sabes si a estas dosis alguien ha realizado algún estudio sobre la inducción de un perfil ansiogénico por parte del éxtasis? Lo comento porque los ISRS podrían ayudar a disminuir esa posible ansiedad inducida y podrían funcionar como unos ansiolíticos adecuados para evitar un posible efecto agudo durante unas dosis de carga. Esta es una posibilidad que no sé si habéis valorado.

I. COLADO: Pues la verdad es que no sabría qué contestarte. Sé que se ha realizado algún estudio al respecto, pero no te sabría decir el resultado.

P. ROBLEDO: En ratones es variable, porque parece ser que las dosis bajas son ansiogénicas y las altas son ansiolíticas. Pero nosotros tenemos resultados contrarios a éstos en ratones. Existen estudios en ratas que muestran que MDMA puede ser ansiogénica.

R. MORATALLA: ¿Existe alguna vulnerabilidad selectiva de las terminales dopaminérgicas, TH, en el estriado con el MDMA? Porque el transportador de la dopamina se concentra más en la matriz que en los estriosomes. Si los bloqueadores del transportador inhiben la neurotoxicidad, tendrías que ver también que distintas zonas del estriado, como la matriz y los estriosomes, tienen distinta vulnerabilidad. Esto en cuanto a las terminales dopaminérgicas en el estriado, lógicamente también se debería reflejar, a más largo plazo, en la sustancia negra.

I. COLADO: No, nosotros no lo hemos hecho y no hay ningún estudio descrito en el ratón al respecto. Lo único que sabemos es que el bloqueador del transportador previene la toxicidad porque está previniendo la entrada en el terminal de un metabolito tóxico del éxtasis, no del éxtasis. De tal manera que si nosotros administramos directamente la droga en el cerebro de la rata, por ejemplo, no hay ningún signo de neurotoxicidad, lo que indica que necesita el metabolismo a nivel periférico para ser tóxica.

R. MORATALLA: Porque, por ejemplo, con 1-metil-4-piril-1,2,3,6-tetrahidropiridina sí que se ha observado que existe distinta vulnerabilidad en distintas zonas del estriado. Con respecto a la matriz se mueren antes los terminales que están en la matriz y perduran más los terminales que están en los estriosomas.

I. COLADO: En el ratón no existe ningún estudio al respecto.

S. ABANADES: Con respecto a lo que se ha dicho del artículo de Vollenweider en la interacción de éxtasis y citalopram en humanos, en nuestro grupo tenemos un estudio realizado en este mismo sentido con paroxetina y MDMA. Sin estar publicados todavía los resultados, podemos decir que son parecidos a los del grupo de Vollenweider, en el sentido de que tanto los efectos fisiológicos como el refuerzo producidos por MDMA se reducen notablemente en la interacción con paroxetina. En cuanto a la explicación de que los usuarios tomen ISRS junto con éxtasis, según opiniones de los propios usuarios, podría ser para reducir los efectos colaterales de la administración de éxtasis, como son la tensión mandibular, la taquicardia o la hipertensión arterial. Sin embargo, no es una práctica que se realice habitualmente, debido a que precisamente los efectos subjetivos que buscan, las sensaciones placenteras, se reducen notablemente con esa práctica.

X. CODONY: Con relación al tema de la toxicidad, y teniendo en cuenta que parece que la fluoxetina actúa de inmediato, cosa que para la actividad antidepresiva no es así, ya que necesita cierto tiempo, ¿hasta qué punto el receptor sigma podría tener un papel para el cual la fluoxe-

tina tiene afinidad? Ligandos de ese receptor han demostrado actividad neuroprotectora. Y ligado a esto, ¿se sabe si otros moduladores serotoninérgicos que no sean los inhibidores de la recaptación, como agonistas, tienen el mismo efecto que la fluoxetina?

I. COLADO: No sé si existe algún trabajo descrito en la literatura utilizando otros agonistas o antagonistas. Creo recordar que algún antagonista serotoninérgico se mostraba como neuroprotector frente a la neurotoxicidad de MDMA, pero tampoco sé muy bien si se ha comprobado el efecto que estos compuestos provocan sobre la hipertermia de la MDMA. Porque todo lo que previene la hipertermia de la MDMA es protector *per se*, o por lo menos reduce mucho la toxicidad a largo plazo. Lo que preguntas no te lo puedo contestar, porque no sé hasta qué punto existe algún estudio fiable en ese sentido. Respecto a la relación fluoxetina-receptores sigma, nosotros no hemos comprobado nada de eso. Lo que sí sabemos, desde luego, es que inmediatamente después de la administración de MDMA se produce un incremento masivo en la liberación de 5-HT en diferentes estructuras cerebrales. Y si hemos administrado previamente fluoxetina, esa liberación de 5-HT se reduce. Existe otro ISRS (fluvoxamina) que se comporta de manera similar a la fluoxetina frente a los efectos inmediatos y a largo plazo que produce el éxtasis. Parece, por tanto, que el efecto de estos inhibidores frente a la toxicidad de MDMA está relacionado con su capacidad para bloquear el transportador de 5-HT. En cualquier caso, la posible interacción de fluoxetina con el receptor sigma no la hemos investigado.