
Consecuencias funcionales inmediatas y a largo plazo de la administración de MDMA en roedores

M.I. Colado

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Resumen: *El efecto adverso predominante que se observa inmediatamente después de la ingestión de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, "éxtasis") por los consumidores habituales de esta droga es la hipertermia, la cual, a su vez, puede desencadenar otros problemas clínicos asociados y ocasionalmente la muerte. No existe un tratamiento farmacológico específico. La MDMA también induce un incremento, dependiente de la dosis, de la temperatura corporal en los animales de experimentación. En la rata, la hipertermia resulta principalmente de la liberación de dopamina y está influenciada por la dosis, la temperatura ambiente y las condiciones de almacenamiento. La respuesta aumenta en las ratas con una lesión de los terminales nerviosos serotoninérgicos inducida por la administración previa de una dosis neurotóxica de MDMA. La hiperactividad locomotora que induce la MDMA no parece desempeñar un papel importante en la respuesta hipertérmica. Sin embargo, el tamaño de la respuesta hipertérmica inmediata es determinante para la gravedad de la neurotoxicidad subsiguiente. Se podría concluir que cualquier respuesta hipertérmica inducida por MDMA será potenciada en ambientes calurosos y masificados, y que la ingestión de la droga en tales condiciones incrementa la posibilidad de aparición de un efecto neurotóxico cerebral. A pesar de la estrecha relación entre la respuesta hipertérmica y la neurotoxicidad, es posible observar neurotoxicidad en ausencia de hipertermia, con lo que la hipertermia ejercería un importante papel modulador, aunque no un factor esencial, en la neurotoxicidad ocasionada por MDMA.*

Palabras clave: MDMA – Éxtasis – Hipertermia – Neurotoxicidad serotoninérgica – Neurotoxicidad dopaminérgica.

Introducción

La administración de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, "éxtasis") produce en los animales de experimentación un efecto neuroquímico característico en el cual se diferencian efectos agudos, que son reversibles, y efectos a largo plazo, que son persistentes y se consideran neurotóxicos.¹

Los efectos agudos consisten en una rápida hipertermia, que puede durar varias horas,

asociada con la liberación de monoaminas. Tras la administración de MDMA se observa un incremento, dependiente de la dosis, de la temperatura rectal de los animales, que oscila entre 1,5 y 2 °C y alcanza un pico aproximadamente una hora después de la inyección. Esta respuesta hipertérmica se mantiene por lo menos doce horas.²⁻⁴ El efecto que produce la MDMA sobre la temperatura corporal está estrechamente unido a la temperatura ambiente a la que se administra la droga. A una

temperatura de 20-22 °C, la administración de MDMA generalmente produce una marcada respuesta hipertérmica; por el contrario, a 10-11 °C se observa hipotermia.⁵

La hipertermia desempeña un papel determinante en la expresión de la neurotoxicidad inducida por MDMA, de modo que las respuestas térmicas son predictivas, en parte, de la gravedad de las reducciones en los marcadores bioquímicos producidas por MDMA. Estudios en diferentes condiciones ambientales han demostrado que el mantenimiento de los animales a 10 °C antes o después del tratamiento con MDMA previene la respuesta hipertérmica, y atenúa, e incluso elimina, la neurotoxicidad de la droga. Por el contrario, en ambientes calurosos (26-33 °C), tanto la respuesta hipertérmica como la neurotoxicidad están potenciadas.^{5,6} A pesar de esta estrecha relación entre la hipertermia aguda y la neurotoxicidad a largo plazo, el papel exacto que desempeña la hipertermia en la respuesta neurotóxica es difícil de definir, pues es posible observar neurotoxicidad en ausencia de hipertermia. Así, la administración de dosis bajas y repetidas de MDMA produce una marcada disminución de terminales serotoninérgicos, pero no aumenta la temperatura corporal.⁷ Por tanto, la ausencia de una respuesta hipertérmica no parece ofrecer garantía de que se evite el daño cerebral a largo plazo. Existen otros factores, como dosis elevadas o un incremento en la frecuencia de administración, que pueden superar la carencia de una respuesta hipertérmica para producir neurotoxicidad.⁶ En conjunto, estos datos indican que la hipertermia ejerce un importante papel modulador, pero no es un factor esencial en la neurotoxicidad ocasionada por MDMA.

Se sabe que la MDMA aumenta la liberación de dopamina y serotonina en diversas estructuras cerebrales, alguna de ellas (núcleo *accumbens*) encargada de las propiedades incentivo-motivacionales de la mayoría de las drogas de abuso. Recientemente se ha demostrado que una temperatura ambiente elevada donde se administra la droga potencia la liberación de dopamina y serotonina que induce la MDMA en el núcleo *accumbens*. Sin embargo, este efecto no se observa en el estriado. La hiperactividad

locomotora que produce la MDMA también es más pronunciada cuando los animales se mantienen a una temperatura ambiente elevada.⁸ Otros laboratorios han demostrado que ambientes calurosos potencian el efecto prosocial de la MDMA y aumentan el número de infusiones de MDMA que se autoadministran los animales.⁹ Estos datos sugieren que las propiedades de refuerzo de la MDMA son más pronunciadas a temperatura ambiente elevada, y sugieren que el entusiasmo de los consumidores recreativos por tomar la droga en ambientes calurosos puede no ser una coincidencia.

Neurotoxicidad serotoninérgica producida por MDMA y sus consecuencias funcionales

El efecto neurotóxico de la MDMA en los roedores es específico de la especie, en el sentido de que existen marcadas diferencias entre el daño neuronal que produce en la rata y el que se observa en el ratón. En la rata aparece una degeneración selectiva de los terminales nerviosos serotoninérgicos en diversas regiones cerebrales. Por el contrario, en el ratón se manifiesta una disminución en la densidad de los terminales dopaminérgicos, dejando intactas las neuronas que contienen serotonina. Es interesante señalar que la neurotoxicidad en la rata ya se manifiesta tras la administración de una única dosis de MDMA, mientras que en el ratón requiere la administración repetida de la droga y dosis más altas que las utilizadas en la rata. En el cobayo y los primates no humanos, el efecto neurotóxico es cualitativamente similar al que se observa en la rata.¹

La neurotoxicidad serotoninérgica se manifiesta por una disminución de la concentración de serotonina y su metabolito, del número de transportadores de serotonina y de la densidad de terminales y axones serotoninérgicos.^{7,10}

Estudios realizados en ratas han demostrado que una de las consecuencias a largo plazo de la neurotoxicidad que produce la MDMA es una alteración en la termorregulación, que se manifiesta porque los animales son menos ca-

paces de perder calor cuando se exponen a una temperatura ambiente elevada.¹¹ Este defecto en la termorregulación también se observa en las ratas que presentan una lesión serotoninérgica y que son expuestas de nuevo a la droga en ambientes calurosos.¹² Puesto que los consumidores generalmente ingieren MDMA en ambientes masificados y a elevada temperatura, estos datos sugieren que en estos individuos (si presentan una lesión serotoninérgica) puede aparecer una respuesta hipertérmica más pronunciada, y que el consumo de la droga en tales condiciones aumenta la posibilidad de un efecto neurotóxico cerebral.

Un estudio demostró que la temperatura de la cola de la rata no se modifica tras la administración de una dosis de MDMA que produce un aumento significativo de la temperatura rectal.¹³ Incluso la temperatura de la cola disminuye cuando la MDMA se administra a ratas mantenidas a elevada temperatura ambiente, exactamente lo contrario de lo que cabría esperar si el animal fuera capaz de termorregularse y perder calor.¹⁴ Puesto que la dilatación de los vasos de la cola es el principal mecanismo por el cual las ratas pierden calor,¹⁵ estos resultados sugieren que la MDMA interfiere con los mecanismos de pérdida de calor y, consecuentemente, cuanto más elevada sea la temperatura ambiente más dificultad habrá para perder calor al medio.

La disminución en la función serotoninérgica que induce la MDMA a largo plazo está implicada en la deficitaria respuesta termorreguladora que muestran los animales lesionados con MDMA. Así, se ha observado que la hipertermia inducida por MDMA a una temperatura ambiente elevada también es más pronunciada y sostenida en los animales pretratados con p-clorofenilalanina (inhibidor de la síntesis de serotonina).¹⁶ Por tanto, parece razonable afirmar que, para facilitar la pérdida de temperatura corporal en condiciones ambientales de temperatura elevada, es necesaria la existencia de mecanismos serotoninérgicos funcionalmente intactos.

Se ha estudiado el efecto de la lesión neurotóxica producida por MDMA sobre la respuesta ansiolítica o ansiogénica de los animales a largo

plazo. Los resultados en el test del laberinto elevado en cruz son contradictorios: las ratas Wistar pretratadas con MDMA manifiestan una respuesta ansiogénica, mientras que las ratas Dark Agouti muestran una respuesta ansiolítica. Es interesante señalar que el grado de ansiedad basal de ambos tipos de ratas es diferente, mucho más pronunciado en las Dark Agouti. No obstante, en las ratas expuestas a MDMA también se ha observado un efecto ansiogénico a largo plazo sin toxicidad serotoninérgica. Por tanto, parece razonable proponer que una respuesta emocional alterada no necesariamente se debe a un déficit serotoninérgico sino a respuestas adaptativas que ocurren en el cerebro tras la administración de la droga.¹⁷ Otras alteraciones funcionales observadas a largo plazo tras la administración de MDMA consisten en alteraciones del ritmo circadiano, de la actividad motora y de la generación del sueño.¹⁸

La existencia de daño neurotóxico en el cerebro de los consumidores habituales de MDMA continúa siendo materia de controversia; no obstante, en estos individuos se han detectado cambios neuroquímicos, fisiológicos y psicológicos compatibles con una disminución de la función serotoninérgica.¹⁹⁻²¹

Neurotoxicidad dopaminérgica de la MDMA en el ratón y consecuencias funcionales

En el ratón, la MDMA produce un daño relativamente selectivo sobre las vías dopaminérgicas, dejando intactas las neuronas que contienen serotonina.^{22,23} Esta neurotoxicidad se refleja por una disminución en la concentración de dopamina y sus metabolitos, y en la densidad del transportador de dopamina en el estriado y el núcleo *accumbens*.^{24,25} Mediante inmunohistoquímica también se ha demostrado que la MDMA disminuye la inmunorreactividad del transportador de dopamina, y utilizando MOR-1, un marcador de estriosomes, se ha observado que esta disminución es significativamente más pronunciada en los estriosomes que en la matriz estriatal, lo cual indica que la neurotoxicidad inducida por MDMA en el ratón

se asocia fundamentalmente con una pérdida de fibras dopaminérgicas estriales. Los estriales están estrechamente unidos a regiones límbicas y funcionalmente se asocian con comportamientos de refuerzo y acontecimientos neuronales inducidos por psicoestimulantes y antipsicóticos.²⁶

En línea con estos resultados, se ha demostrado que la exposición a una dosis neurotóxica de MDMA puede influir de manera importante en la regulación de la ingesta de alcohol. Utilizando un test de libre elección de dos pipetas, los ratones con un déficit en la función dopaminérgica por la exposición previa a dosis neurotóxicas de MDMA muestran un aumento en el consumo y la preferencia por etanol en comparación con los ratones inyectados con solución salina.²⁷ Estas diferencias entre los animales lesionados con MDMA y los controles no son secundarias a cambios en el metabolismo del etanol ni a cambios en las preferencias de sabor o las necesidades calóricas. El agonista de los receptores D1 SKF81297 disminuyó el consumo de etanol en los animales lesionados con MDMA, un efecto que fue revertido por la administración del antagonista D1 SCH23390. Los ratones expuestos a MDMA también mostraron una menor liberación basal de dopamina en el núcleo *accumbens* y un modesto incremento en la densidad de los receptores D1 en el caudado-putamen y en el núcleo *accumbens*. La administración intraperitoneal de etanol aumenta la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* de los ratones control, pero este efecto estaba prácticamente abolido en los animales expuestos a MDMA. En conjunto, estos resultados sugieren que los animales lesionados con MDMA necesitan consumir más alcohol para alcanzar el umbral de los efectos reforzantes que produce el etanol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev.* 2003;55:463-508.
2. Colado MI, Williams JL, Green AR. The hyperthermic and neurotoxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and 3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDA) in the Dark Agouti (DA) rat, a model of the CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *Br J Pharmacol.* 1995;115:1281-9.
3. Colado MI, O'Shea E, Granados R, Murray TK, Green AR. In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA ('ecstasy') and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine. *Br J Pharmacol.* 1997;121:889-900.
4. Orio L, O'Shea E, Sánchez V, Pradillo JM, Escobedo I, Camarero J, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) increases IL-1 β levels and activates microglia in rat brain: studies on the relationship with acute hyperthermia and 5-HT depletion. *J Neurochem.* 2004;89:1445-53.
5. Broening HW, Bowyer JF, Slikker Jr. W. Age-dependent sensitivity of rats to the long-term effects of the serotonergic neurotoxicant (\pm)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) correlates with the magnitude of the MDMA-induced thermal response. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275:325-33.
6. Sánchez V, O'Shea E, Saadat KS, Elliott JM, Colado MI, Green AR. Effect of repeated ('binge') dosing of MDMA to rats housed at normal and high temperature on neurotoxic damage to cerebral 5-HT and dopamine neurones. *J Psychopharmacol.* 2004;18:412-6.
7. O'Shea E, Granados R, Esteban B, Colado MI, Green AR. The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5-HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA ('ecstasy'). *Neuropharmacology.* 1998;37:919-26.
8. O'Shea E, Escobedo I, Orio L, Sánchez V, Navarro M, Green AR, et al. Elevation of ambient room temperature has differential effects on MDMA-induced 5-HT and dopamine release in striatum and nucleus accumbens of rats. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:1312-23.
9. Cornish JL, Shahnawaz Z, Thompson MR, Wong S, Morley KC, Hunt GE, et al. Heat increases 3,4-methylenedioxymethamphetamine self-administration and social effects in rats. *Eur J Pharmacol.* 2003;15:482: 339-41.
10. O'Hearn E, Battaglia G, De Souza EB, Kuhar MJ, Molliver ME. Methylenedioxymethamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotoner-

- gic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci.* 1988;8:2788-803.
11. Mehan AO, O'Shea E, Elliott JM, Colado MI, Green AR. A neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; ecstasy) to rats results in a long term defect in thermoregulation. *Psychopharmacology.* 2001;155:413-8.
 12. Green AR, Sánchez V, O'Shea E, Saadat KS, Elliott JM, Colado MI. Effect of ambient temperature and a prior neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on the hyperthermic response of rats to a single or repeated ('binge' ingestion) low dose of MDMA. *Psychopharmacology.* 2004;173:264-9.
 13. Mehan AO, Esteban B, O'Shea E, Elliott JM, Colado MI, Green AR. The pharmacology of the acute hyperthermic response that follows administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') to rats. *Br J Pharmacol.* 2002;135:170-80.
 14. Green AR, O'Shea E, Saadat KS, Elliott JM, Colado MI. Studies on the effect of MDMA ('ecstasy') on the body temperature of rats housed at different ambient room temperatures. *Br J Pharmacol.* 2005;146:306-12.
 15. Grant RT. Vasodilatation and body warming in the rat. *J Physiol.* 1963;167:311-7.
 16. Saadat KS, O'Shea E, Colado MI, Elliott JM, Green AR. The role of 5-HT in the impairment of thermoregulation observed in rats administered MDMA ('ecstasy') when housed at high ambient temperature. *Psychopharmacology.* 2005;179:884-90.
 17. Green AR, McGregor IS. On the anxiogenic and anxiolytic nature of long-term cerebral 5-HT depletion following MDMA. *Psychopharmacology.* 2002;162:448-50.
 18. Balogh B, Molnar E, Jakus R, Quate L, Olverman HJ, Kelly PA, et al. Effects of a single dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on circadian patterns, motor activity and sleep in drug-naive rats and rats previously exposed to MDMA. *Psychopharmacology.* 2004;173:296-309.
 19. Guillot C. Is recreational ecstasy (MDMA) use associated with higher levels of depressive symptoms? *J Psychoactive Drugs.* 2007;39:31-9.
 20. McCann UD, Szabo Z, Seckin E, Rosenblatt P, Mathews WB, Ravert HT, et al. Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [¹¹C]McN5652 and [¹¹C]DASB. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:1741-50.
 21. McCann UD, Ricaurte GA. Effects of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sleep and circadian rhythms. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:231-8.
 22. Colado MI, Camarero J, Mehan AO, Sánchez V, Esteban B, Elliot JM, et al. A study of the mechanism involved in the neurotoxic action of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') on dopamine neurons in mouse brain. *Br J Pharmacol.* 2001;134:1711-23.
 23. Camarero J, Sánchez V, O'Shea E, Green AR, Colado MI. Studies, using in vivo microdialysis, on the effect of the dopamine uptake inhibitor GBR 12909 on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy')-induced dopamine release and free radical formation in the mouse striatum. *J Neurochem.* 2002;81:961-72.
 24. Mann H, Ladenheim B, Hirata H, Moran TH, Cadet JL. Differential toxic effects of methamphetamine (METH) and methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) in multidrug-resistant (mdr1a) knockout mice. *Brain Res.* 1997;769:340-6.
 25. Escobedo I, O'Shea E, Orio L, Sánchez V, Segura M, De la Torre R, et al. A comparative study on the acute and long-term effects of MDMA and 3,4-dihydroxymethamphetamine (HHMA) on brain monoamine levels after i.p. or striatal administration in mice. *Br J Pharmacol.* 2005;144:231-41.
 26. Granado N, Escobedo I, O'Shea E, Colado MI, Moratalla R. Early loss of dopaminergic terminals in striosomes after MDMA administration to mice. *Synapse.* 2008;62:80-4.
 27. Izco M, Marchant I, Escobedo I, Peraile I, Delgado M, Higuera-Matas A, et al. Mice with decreased cerebral dopamine function following a neurotoxic dose of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine, "Ecstasy") exhibit increased ethanol consumption and preference. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322:1003-12.

DISCUSIÓN

M.J. RAMÍREZ: ¿Por qué existen estas diferencias en el ratón?

M.I. COLADO: No lo sabemos. El ratón es extraordinariamente resistente a los efectos tóxicos

de la MDMA. Así como en la rata la toxicidad se manifiesta con una dosis única de 10 mg/kg, en el ratón se necesitan 10-30 mg/kg, tres veces consecutivas, cada tres horas.

J. SALLÉS: ¿El motivo de que utilizéis ratas Dark Agouti es por su metabolismo hepático a través de citocromo P450 2D6?

M.I. COLADO: No del todo. Con esta cepa los resultados son muy reproducibles y además son muy sensibles a las drogas de diseño. Aparte, es cierto que las hembras son deficitarias del CYP2D6 y manifiestan una hipertermia y una mortalidad más elevadas que los machos.

J. SALLÉS: Por lo tanto, esto tendría que tenerse en cuenta en los individuos que son metabolizadores lentos.

M.I. COLADO: Exacto. Aproximadamente el 9% de la población es deficitaria en el CYP2D6, lo que significa que metabolizan la droga de forma más lenta, las concentraciones plasmáticas son más elevadas y pueden aparecer un mayor grado de hipertermia y mortalidad tras el consumo de MDMA.

S. ERILL: Las diferencias en los efectos de la MDMA en función de la temperatura me recuerdan a la dosis letal 50 de la anfetamina, que es distinta si se administra a ratas individuales o a un conjunto de ratas metidas en una jaula, y que esta diferencia desaparece al colocar un ventilador junto a la jaula.

M.I. COLADO: Sí, la agregación potencia la toxicidad de la droga.

M.J. SANZ: Cuando mencionas las alteraciones cognitivas de la memoria, ¿te refieres a cuando la persona está bajo los efectos de la droga o es un efecto a largo plazo?

M.I. COLADO: Son efectos a largo plazo.

M.J. SANZ: En referencia al efecto ansiogénico o ansiolítico observado dependiendo de la

cepa utilizada, ¿qué ocurre en el humano y cuál sería el animal de elección? ¿La rata es un buen modelo?

M.I. COLADO: En cuanto a toxicidad, la rata es un buen modelo. En el humano también hay evidencias de que el “éxtasis” produce neurotoxicidad serotoninérgica, y no existen cambios en el sistema dopaminérgico. Lo que sucede es que las ratas Dark Agouti presentan un grado de ansiedad basal más elevado, y tras una lesión con MDMA se observa un efecto ansiolítico. En cambio, en otras cepas con una ansiedad basal más baja, como las Wistar, tras la lesión se observa un efecto ansiogénico.

A.M. PLANAS: Has hablado de pérdida de terminales serotoninérgicos. ¿También están afectados los cuerpos neuronales? ¿Genera reactividad microglial esta pérdida de terminales?

M.I. COLADO: La mayor parte de los estudios coinciden en que no hay una afectación del cuerpo neuronal. Sí se ha observado un aumento de la actividad microglial, que es máxima 24 horas después de la administración de la droga. Por eso, actualmente estamos intentando usar inhibidores de la activación de la microglía como neuroprotectores.

J. LLENAS: El metilfenilato es otro derivado anfetamínico que cada vez tiene más uso entre los escolares, especialmente en épocas de exámenes. Aparentemente es muy seguro, ¿pero existe algún estudio en que se haya valorado su falta de neurotoxicidad cuando se usa de forma crónica?

M.I. COLADO: Creo que no hay estudios serios que hayan evaluado la neurotoxicidad del metilfenilato a largo plazo. Anteriormente se utilizaba para tratar el síndrome de hiperactividad, pero ahora se recurre a los antidepresivos para evitar una posible neurotoxicidad al ser un derivado anfetamínico.