

Aspectos farmacológicos de las anfetaminas

Pharmacological Aspect of Amphetamines

UTRILLA, P.

Departamento Farmacología. Facultad de Farmacia.
Campus de Cartuja. Universidad de Granada. 18071 Granada. España.
E-mail: utrillam@goliat.ugr.es

RESUMEN

El amplio grupo de sustancias que componen los derivados de la estructura fenilisopropilamina se encuentra en un estado de continua renovación debido al auge del consumo y tráfico ilícito de drogas como el éxtasis (MDMA), MDA, STP, DOI, etc... El estudio de su mecanismo de acción implica la participación de neurotransmisores como Dopamina, Serotonina y Catecolaminas, con un complejo comportamiento que da lugar a una difícil interpretación de los múltiples efectos aparecidos durante su consumo. Así mismo, los derivados anfetamínicos que se conservan en el arsenal terapéutico con fines anorexígenos, presentan todas las propiedades estimulantes de la molécula inicial, con el mismo riesgo implícito que cualquiera de las de tráfico ilegal.

PALABRAS CLAVE: Anfetaminas, éxtasis, dopamina, serotonina, neurotoxicidad.

ABSTRACT

Amphetamines are a extensive group of substances whose renovation is continuous. The information about its mechanism of action attempt to explain the different effects showed by amphetamine derivatives as d-amphetamine, MDMA (Ecstasy), MDA, DOI, STP, and others. Dopamine, Serotonin and monoaminergic neurotransmitters are related with its entactogenic effects and neuronal damage. Moreover, the related amphetamine compounds with anorectic effects keep psychostimulants and neurotoxic capabilities.

KEY WORDS: Amphetamines, ecstasy, dopamine, serotonin, neuronal damage.

INTRODUCCIÓN

Las anfetaminas son sustancias que se mantienen en una dualidad constante: son fármacos y «drogas», legales e ilegales, antiguas y actuales; quizás sean las sustancias de síntesis que han sobrevivido más tiempo en el mercado (son más antiguas que la Aspirina) a pesar de los continuos vaivenes de éste. En la actualidad, la investigación que se realiza sobre las anfetaminas está impulsada por el abuso que se hace de los derivados de consumo más extendido como el «éxtasis». Los avances científicos nos reve-

lan un mecanismo de acción muy complejo debido fundamentalmente a la analogía estructural con los neurotransmisores y la capacidad para actuar sobre diversas áreas del cerebro con los subsiguientes efectos. La visión farmacológica de las anfetaminas es, por tanto, compleja y se encuentra en constante actualización, bien sea por la síntesis de nuevos compuestos, bien por el hallazgo de nuevos mecanismos que intentan explicar sus efectos entactógenos y tóxicos.

TIPOS DE ANFETAMINAS

Dentro de la denominación anfetaminas se incluyen todas aquellas sustancias derivadas de la estructura de fenilisopropilamina, con las múltiples variaciones a las que ha sido sometida. En la **Tabla I** se recogen las estructuras de los derivados anfetamínicos agrupados según su efecto principal.

Las anfetaminas anorexígenas que figuran en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, editado por el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos, están recogidas en 6 especialidades. Si se comparan con las 80 que figuraban en el catálogo de 1977 (Camí et al 1977) se obtiene una idea clara de la evolución sufrida por este grupo de sustancias, que han pasado de ser consideradas como útiles, seguras y con múltiples

aplicaciones terapéuticas (narcolepsia, síndrome hiperkinético), a ser valorados de forma objetiva los problemas que originan a medio y largo plazo, predominando los efectos adversos sobre las aplicaciones.

En lo referente a las drogas ilícitas, su clasificación como entactógenas o alucinógenas varía de unos autores a otros. Mientras algunos consideran que todas las anfetaminas son alucinógenas (Estañ et al 1996; Esteban 1996), otros distinguen claramente entre los efectos estimulantes de la d-anfetamina, los entactógenos de algunas como el MDMA o MDA y los alucinógenos de otras como el DOI (dioxometil-yodo anfetamina), STP (Serenidad-tranquilidad-paz), etc.... (Sallés y Dierssen 1995)

RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

La estructura original de la dextro-anfetamina, que ha dado lugar a este grupo tan numeroso de derivados, se sintetizó en 1887, aunque sus efectos psicoestimulantes no se describieron hasta 1933 cuando se buscaba un sustituto de la Efedrina para el tratamiento del asma. Se hallaron además, otras acciones que prometían un potencial uso terapéutico. En 1914 se recoge la patente (Merck) de drogas como el MDMA, más conocido como Éxtasis, el MDA (Adán) y el MDE (Eva), durante la búsqueda de otros fármacos anorexígenos, que sin embargo no fueron comercializadas hasta mucho más tarde con fines psicoterapéuticos. (Sallés y Dierssen 1995)

En la actualidad, las modificaciones de la molécula se dirigen en dos sentidos: en el ámbito terapéutico, con la búsqueda de sustancias en las que predomine el efecto anorexígeno sobre el estimulante del SNC; y en el ámbito ilícito, buscando estructuras en las que la acción esti-

mulante se transforme en alucinógena, consiguiendo cada vez mayor potencia.

Para la consecución del primer fin se ha manipulado la molécula fundamentalmente en los sustituyentes de la posición 3 del anillo y en los del grupo amino. Destacan el Fenproporex y el Clobenzorex con una estructura caracterizada por la ausencia de sustitución en el anillo bencénico y por la presencia de un sustituyente muy voluminoso en el grupo amino. Estas modificaciones disminuyen la capacidad de crear dependencia y mantienen el efecto anorexígeno (Flórez 1997).

Por su parte, la aparición del efecto alucinógeno se obtiene con sustituyentes pequeños en el grupo amino, los cuales incrementan la liposolubilidad, como ocurre con la Metanfetamina (Speed), o bien en el anillo bencénico, fundamentalmente en posición 4. El efecto crece a medida que aumenta el tamaño del sustituyente, alcanzando el máximo con el grupo propilo (Oberlender et al. 1995).

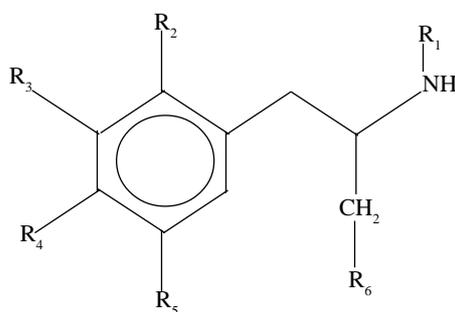
FARMACOCINÉTICA

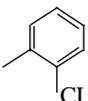
En general, todos los derivados anfetamínicos se absorben bien por vía oral, desarrollando sus efectos en unos 30 minutos. También se pueden administrar por vía parenteral, en cuyo caso los efectos sufren variaciones, sobre todo en el consumo recreacional donde se han descrito efectos

alucinógenos en los compuestos considerados entactógenos e incluso en la d-anfetamina. La Metanfetamina también se consume fumada (ice) o esnifada.

Su distribución en el organismo es total, atravesando muy bien la barrera hematoencefálica y

TABLA I. Principales compuestos derivados de la estructura fenilisopropilamina.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
<i>Anorexígenas</i>						
ANFETAMINA	H	H	H	H	H	H
FENFLURAMINA	C ₂ H ₅	H	H	H	CF ₃	H
FENPROPOREX		H	H	H	H	H
ANFEPRAMONA (fenilisopropanonaamina)	(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	H	H
CLOBENZOREX		H	H	H	H	H
<i>Entactógenas</i>						
METANFETAMINA	CH ₃	H	H	H	H	H
MDMA (Éxtasis)	CH ₃	H		H	H	H
MDA (Eva)	H	H		H	H	
MDEA(Adán)	CH ₂ CH ₃	H		H	H	
MBDB	CH ₃	H		H	H	CH ₃
<i>Alucinógenas</i>						
DOM	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H
DOI	H	OCH ₃	H	I	OCH ₃	H
STP	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	H
PMA	H	H	H	OCH ₃	H	H

produciéndose una cierta acumulación en el cerebro, riñón y pulmón. Su unión a proteínas plasmáticas es escasa (15-30%) (San 1993). No son metabolizadas por la MAO ni por las COMT, presentando una vida media prolongada y sufriendo metabolismo hepático. En el caso de la d-anfetamina sólo se metaboliza entre el 50-70% de la dosis administrada, por lo que se elimina gran parte por orina en su forma activa (Flórez 1997).

El metabolismo del Éxtasis y sus derivados ha sido objeto de múltiples investigaciones pues se le considera responsable, al menos en parte, de la neurotoxicidad desarrollada en el consumo a largo plazo de estos compuestos. Se han descrito hasta 17 metabolitos distintos, todos ellos procedentes del metabolismo hepático, en algunos de los cuales se han ensayado su potencial neurotóxico, pero no se ha podido demostrar que alguno de

ellos sea totalmente responsable de la neurotoxicidad ya que no reproducen el patrón neurotóxico de la MDMA (Colado y Lorenzo 1995).

La eliminación es urinaria, incrementándose ésta en función del pH de la orina de modo que la acidificación va a elevar la velocidad de eliminación hasta en un 80% (San 1993).

Para los derivados anorexígenos, los fabricantes de las especialidades describen una absorción oral y un fenómeno de primer paso intenso, sobre todo para la Anfepramona. El metabolismo se realiza tanto en hígado como en intestino, dando lugar a metabolitos activos en el caso de la Anfepramona y en el del Clobenzorex. La excreción es urinaria, pH dependiente, destacando el Clobenzorex por su eliminación en forma de anfetamina, hasta en un 15% de la dosis administrada (Catálogo de especialidades farmacéuticas).

MECANISMO DE ACCIÓN

Las anfetaminas van a desarrollar, en general, un mecanismo de acción que involucra a varios neurotransmisores como son Dopamina, Serotonina, Adrenalina y Noradrenalina. A través de ellos se intentan explicar los múltiples efectos que van a manifestar estos compuestos.

Las acciones anorexígenas con utilidad terapéutica pueden ser consecuencia de dos mecanismos diferentes:

a) El incremento de la liberación de Dopamina en las áreas del hipotálamo lateral, que regula de forma dosis-dependiente la sensación de apetito. Esta mayor concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica se produce tanto por bloqueo de la recaptación, en un mecanismo similar al de la Cocaína pero con un punto de fijación diferente, como por aumento de la liberación, ya que la d-anfetamina puede penetrar en la neurona y desplazar a la Dopamina de sus depósitos citoplasmáticos no granulares, con la consiguiente deplección del neurotransmisor (Liang y Rutledge 1982).

b) Una inhibición en la recaptación de Serotonina por desplazamiento del neurotransmisor de su transportador presináptico específico. Este mecanismo parece más selectivo para fármacos como Fenfluramina y Dexfenfluramina, las cuales también liberan serotonina de sus depósitos intracelulares y son capaces de activar recepto-

res 5HT₁. Esta implicación de la serotonina en el apetito se hace evidente en los antidepresivos tipo Fluoxetina, que presentan la anorexia como efecto secundario (Flórez 1997).

En cuanto al mecanismo de acción de los derivados entactógenos y alucinógenos, la bibliografía existente es muy abundante (Bobes et al. 1998; Wichems et al. 1995; Maron-Lewicka et al. 1996; Meana y Barturen 1996) y trata fundamentalmente de encontrar mecanismos que expliquen el desigual comportamiento de las diferentes drogas, sobre todo la presencia o ausencia de efectos alucinógenos.

Las propiedades entactógenas del éxtasis y sus congéneres parecen ser el resultado de un mecanismo mixto, similar al que se propone para las anorexígenas, en el que intervendría una liberación de dopamina en numerosas áreas cerebrales, como la corteza motora, el hipotálamo y el sistema límbico, y la inhibición de la recaptación de serotonina. Para las anfetaminas alucinógenas (DOM, DOI, STP) se ha comprobado la existencia de una afinidad relativamente elevada por los receptores 5-HT_{2A} (Freo 1996), que sería mucho menor para derivados del tipo MDMA y que coincide con el mecanismo propuesto para alucinógenos clásicos como el LSD (Marek y Aghajanian 1996).

Además, no se puede olvidar el mecanismo de aminas simpaticomiméticas desarrollado por

todos los derivados de estructura fenilisopropilamina, y que se caracteriza por una estimulación tanto directa (estimulación de receptores adrenérgicos) como indirecta (incremento de la liberación) del sistema nervioso vegetativo simpático. Dicho mecanismo explicaría los efectos centrales, como incremento de la actividad motora, la disminución del cansancio, etc., y los efectos periféricos que acompañan irremediablemente a estos fármacos, como son taquicardia, sudoración, dificultad en la micción, etc...

El papel de los aminoácidos excitatorios en los cambios cerebrales provocados por las anfetaminas es todavía incierto. Así, Toru y colaboradores (Toru et al. 1994) recogen las implicaciones de los aminoácidos excitatorios en algunos de los efectos producidos por las anfetaminas. Por ejemplo: el bloqueo de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) en el núcleo medial del rafe, provoca un incremento de la actividad motora, debido al aumento del metabolismo de la dopamina

en el núcleo accumbens y a una disminución de la serotonina en el hipocampo. Además, el estímulo de los receptores NMDA a nivel cortical va a desencadenar un episodio de comportamiento violento, mediante una inhibición tónica de las neuronas dopaminérgicas, a través de interneuronas gabérgicas. También se aprecia la relación entre los aminoácidos excitatorios y la situación hiperdopaminérgica característica de la esquizofrenia, de modo que dicha enfermedad se podría considerar como la consecuencia de una deficiencia en la neurotransmisión a través de receptores NMDA.

Los trabajos llevados a cabo en la actualidad han puesto de manifiesto que los sistemas neuronales de aminoácidos excitatorios pueden participar en la sensibilización que se desarrolla con el uso continuado de anfetaminas (Kalivas 1995), fundamentalmente en la neurotoxicidad observada tras el uso repetido de estas drogas (Sonsalla 1995; McGinty 1995).

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Las muy diversas acciones neuronales, tanto cerebrales como periféricas, desarrolladas por las anfetaminas van a dar lugar a una amplia gama de efectos farmacológicos, los cuales se considerarán beneficiosos o adversos en función de los fines que se persigan. Así, el efecto anorexígeno se considera de utilidad terapéutica en los fármacos comercializados, pero se comporta como adverso en el uso recreativo de los compuestos entactógenos.

En los derivados de anfetamina comercializados como anorexígenos se describen efectos sobre la reducción del apetito, aunque se hace hincapié en su naturaleza temporal, y se aconseja un uso eventual de estos fármacos en los primeros estadios de una terapia antiobesidad. La desaparición del efecto anorexígeno se debe a la aparición de tolerancia al mismo, lo que hace necesario incrementar las dosis para conseguir los mismos efectos, con mayor riesgo de que aparezcan efectos secundarios de naturaleza estimulante sobre el SNC.

En el caso de las anfetaminas entactógenas y alucinógenas, los efectos que se persiguen con su consumo son precisamente los estimulantes del sistema nervioso central. La denominación de *entactógeno* fue utilizada por primera vez en

1986 por Nichols (Nichols 1986), con el fin de diferenciar los efectos que producían sustancias como el MDMA de los producidos por la d-anfetamina y por los alucinógenos clásicos como el LSD. Estos efectos característicos se basan en un incremento de la empatía, (de hecho, el primer nombre propuesto para el éxtasis fue *emphaty* (Bagozzi 1996)) con un gran sentimiento de proximidad a los demás y mayores introspección y capacidad para analizar los sentimientos sobre uno mismo y sobre los demás. La descripción de estos efectos en el año 1973 (Alis 1996) condujo a que algunos psiquiatras propusieran el uso terapéutico de estos compuestos como coadyuvantes de la psicoterapia de algunas enfermedades mentales, aunque los estudios clínicos no resultaron muy concluyentes (Sallés y Dierssen 1995).

Junto con los efectos psicológicos de naturaleza subjetiva, aparecen de forma simultánea los efectos que se consideran objetivos, los cuales son de tipo vegetativo. En la **Tabla II** se recogen los numerosos efectos subjetivos y objetivos que se han descrito en el uso del éxtasis y sus derivados.

La aparición de los efectos subjetivos va a depender de numerosos factores: el fármaco administrado, la dosis, la vía de administración, el

patrón de uso y el entorno. Es muy común la descripción, por parte de los consumidores, de efectos como el amor por el prójimo, la proximidad a los demás, la sensación de amistad y felicidad, desaparición del miedo y de la timidez. Además algunos individuos comentan la sensación de ilusiones ópticas y auditivas, que se hacen mucho más intensas en los lugares donde se celebran fiestas (*raves*) dirigidas al consumo de anfetaminas y caracterizados por la existencia de intensos estímulos visuales y auditivos. También se acompañan de ilusiones táctiles con una percepción alterada de la sensibilidad. Estas percepciones ilusorias se pueden transformar en alucinaciones propiamente dichas cuando las dosis administradas son muy altas o cuando se consumen por una vía de administración rápida como la nasal o la intravenosa. Esta última ha caído en desuso, aunque era muy frecuente entre la cultura Hippi de los años 60.

Los efectos *positivos* que aparecen después de la ingesta de una única dosis de MDMA o MDA van presentando tolerancia, y con dosis repetidas de las mismas sustancias, se transforman en otros efectos más *negativos* como agresividad, ansiedad, angustia, inquietud, e incluso, pánico. Estos efectos negativos son característicos en los consumidores habituales durante los primeros minutos tras la ingesta, o en algunos consumidores esporádicos con dosis elevadas.

Los efectos objetivos de naturaleza vegetativa que acompañan a los subjetivos dependen exclusivamente de la droga y la dosis, manifestándose de forma independiente del ambiente o de los hábitos de consumo. Algunos de estos efectos se localizan en el Sistema Nervioso Central, como son hipertermia, insomnio, movimientos involuntarios, etc... Otros se producen periféricamente como la taquicardia, sudoración, sequedad de boca, retención urinaria, etc... En ambos casos, están mediados por la estimulación vegetativa simpática que producen estos derivados. Son muy característicos la tensión mandibular (Trismo), el rechinar de dientes (Bruxismo) y la midriasis, indicativos en muchos casos del uso repetido o de la ingesta de dosis elevadas.

También encontramos para las anfetaminas efectos neuroendocrinos relacionados directamente con sus acciones serotoninérgicas. Así se describen alteraciones en la secreción de cortisol, prolactina y ACTH en los consumidores habituales (Li et al 1996)(Tovar et al 1999), si bien,

el incremento de ACTH suele hacerse tolerante (Mazzola-Pomietto et al 1996).

Tolerancia y sensibilización:

Tanto los efectos subjetivos como los objetivos sufren el fenómeno de tolerancia tras el consumo repetido de las anfetaminas y sus derivados, de modo que se requiere mayor dosis para conseguir el mismo efecto. Esta tolerancia se puede instaurar de forma crónica o aguda, denominada taquifilaxia, y es una propiedad característica de los receptores catecolaminérgicos. El mecanismo propuesto para la tolerancia o desensibilización consiste en una fosforilación del receptor que induce un desacoplamiento entre la proteína G y el receptor propiamente dicho (Goodman y Gilman 1996). Tanto la tolerancia crónica como la aguda son responsables, en parte, del abuso que se tiende a hacer de los derivados anfetamínicos, por la búsqueda de los efectos estimulantes. La taquifilaxia por su parte puede dar lugar a una sobredosis, poniendo en peligro la vida del consumidor.

Además, se ha descrito una tolerancia inversa o sensibilización, característica del consumo de derivados anfetamínicos y que se manifiesta como un estado de sobredosis tras la ingesta de las dosis habituales. Este fenómeno se considera responsable de los estados psicóticos que en ocasiones acompañan al consumo de estas drogas. La sensibilización se debe, supuestamente, a una desensibilización de los receptores D₂ presinápticos, los cuales modulan negativamente la liberación de Dopamina en algunas áreas cerebrales como el núcleo acumbens. Así, la administración de droga supondrá un incremento mayor en la Dopamina sináptica, con el consiguiente aumento en la intensidad del efecto. La sensibilización puede ser duradera y parece que se instaura más rápidamente cuando la droga se administra de forma intermitente (Sellés y Dierssen 1995).

Recientemente se ha descrito otro mecanismo que intenta explicar la sensibilización. Así, las anfetaminas (d-anfetamina y Fenfluramina) son capaces de utilizar el transportador presináptico para la serotonina desplazándola, impedir la fosforilación que conduce a una distribución intracelular del mismo, e incrementar el número de transportadores disponibles en la membrana para posteriores dosis de fár-

TABLA II. Relación de efectos descritos para los derivados anfetamínicos.

<i>Efectos objetivos</i>	<i>Efectos subjetivos</i>
Taquicardia Arritmias Hipertensión Midriasis Piloerección Hipertermia Trismo Temblores Bruxismo Euforia Locuacidad Insomnio Anorexia Disminución cansancio Retención urinaria Dificultad en la eyaculación Incoordinación motora Cefaleas Estreñimiento o diarrea Alteraciones hormonales	Empatía Sensualidad Alteraciones sensoriales Disminución miedo Felicidad Autoestima Espiritualidad Agobio Pensamientos extraños Ansiedad Desorientación Confusión Irritabilidad Obsesión Pánico Angustia Inquietud Percepción del tiempo alterada
<i>Efectos residuales</i>	<i>Efectos tóxicos</i>
Fatiga Dificultad concentración Anorexia Apatía Insomnio Pérdida de memoria Irritabilidad Depresión Dolores musculares Falta deseo sexual	Hipertermia Rabdomiolisis Hepatotoxicidad Arritmias cardíacas Hipertensión arterial Asistolias Colapso cardiovascular Coagulación intravascular diseminada Insuficiencia renal aguda Hiponatremia Psicosis anfetamínica

maco. Esta redistribución de las proteínas recaptadoras en la membrana puede representar algunos de los cambios moleculares implicados en la sensibilización a los efectos estimulantes, y se supone similar al que desarrollarán este tipo de fármacos con otros neurotransmisores como Noradrenalina y/o Dopamina. Además, este mecanismo no es compartido por otras sustancias que impiden la recaptación de serotonina como Fluoxetina o Cocaína (Ramamoorthy y Blakely 1999)

También existe un condicionamiento genético que da lugar al diferente comportamiento de estas drogas en algunos individuos. Se ha podido comprobar que entre el 5 y el 9% de los hombres y mujeres de raza caucásica carecen de una enzima perteneciente al grupo CYP-450, responsable de la N-desmetilación del MDMA (CYP2D6) (González y Meyer 1991). Estos individuos serán menos sensibles a los efectos excitatorios, pero más proclives a sufrir una intoxicación por sobredosis.

TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA

Desde el punto de vista toxicológico no se encuentran diferencias entre las anfetaminas anorexígenas y las recreacionales ya que su abu-

so, tanto crónico como agudo, siempre da lugar a la aparición de efectos estimulantes del SNC. Las principales causas de la aparición de efectos

tóxicos son el desarrollo de dependencia y las sobredosis, inducidas frecuentemente por la aparición de tolerancia aguda y/o crónica a los efectos positivos.

Dependencia:

La dependencia a las drogas es una situación patológica caracterizada por la búsqueda compulsiva de las mismas, con una incapacidad del individuo para controlar su consumo y con la aparición de un conjunto de síntomas durante los periodos de abstinencia. En el establecimiento de la dependencia psicológica participan los mecanismos neuronales de recompensa, localizados fundamentalmente en las vías dopaminérgicas mesolímbicas. Estas neuronas son reguladas, al menos parcialmente, por neuronas glutamatérgicas procedentes de la corteza, cuya estimulación provoca una estabilización de los mecanismos dopaminérgicos de recompensa. Por otra parte, la dependencia física y el posterior síndrome de abstinencia se deben a la aparición de cambios neurofisiológicos permanentes, los cuales modifican la homeostasia neuronal. Dentro de estos cambios se han descrito incrementos del sistema AMPc en neuronas del núcleo acumbens, área tegmental ventral y núcleos dorsales del rafe, con una disminución en la expresión de proteínas G inhibitoras y un incremento en la actividad de neuronas Gabérgicas. Además, se ha visto la participación de factores de transcripción de inducción rápida como los del tipo Fos y Jun (Pineda-Ortiz y Torrecilla-Sesma 1999).

La dependencia a las anfetaminas ha sido demostrada por la intervención de estas sustancias en todos los mecanismos descritos anteriormente. Así, resulta evidente el desarrollo de dependencia psíquica, ya que las anfetaminas van a actuar directamente sobre las vías dopaminérgicas mesolímbicas. Además, la dependencia física se ha puesto de manifiesto por la participación de d-anfetamina, metanfetamina (Wang y McGinty 1995) (Wang et al 1995) y p-cloroanfetamina (Moorman y Leslie 1996) en los mecanismos de regulación de los factores de transcripción, por sus acciones sobre receptores dopaminérgicos de tipo D₁ y D₂ y por la inhibición de la recaptación de serotonina.

Dentro de los efectos tóxicos de naturaleza crónica que aparecen tras el consumo continuado

de derivados anfetamínicos se encuentra la denominada psicosis anfetamínica, demostrada por las pruebas neurotóxicas que se han encontrado en animales de experimentación y las reacciones psicóticas aparecidas en consumidores habituales. De hecho, la d-anfetamina se utiliza como herramienta farmacológica ya que su uso continuado induce una psicosis tóxica con unos síntomas similares a la esquizofrenia paranoide idiopática. Los fármacos utilizados en el tratamiento de dicha enfermedad con un mecanismo de bloqueo dopaminérgico se valoran en base a la potencia antagonista sobre los síntomas conductuales de la d-anfetamina (Sallés y Dierssen 1995).

Esta neurotoxicidad se manifiesta claramente en una disminución notable en la neurotransmisión serotoninérgica, con una reducción en la densidad de neuronas en numerosas áreas cerebrales, demostrada en diferentes animales de experimentación, incluyendo ratas (Weissman y Caldecott-Hazard 1995), cobayas (Commins et al 1987), perros (Nishisawa et al 1999) y monos (Ricaurte et al 1992). Las causas de esta neurotoxicidad se desconocen en la actualidad pero se sugieren algunos mecanismos responsables, como la aparición de metabolitos tóxicos procedentes tanto de la droga, como de los neurotransmisores implicados, serotonina y dopamina. Además se ha visto la participación de los aminoácidos excitatorios, fundamentalmente en la neurotoxicidad inducida por los derivados anfetamínicos con un mecanismo dopaminérgico, como ocurre con d-anfetamina, MDMA, MDA y MDE. Sin embargo, no parecen participar en la toxicidad provocada por aquéllas con mecanismo serotoninérgico como las alucinógenas (DOI, STP, p-cloroanfetamina) y algunas anorexígenas (Fenfluramina y Dexfenfluramina) (Colado 1998). Otro factor que parece incrementar la degeneración neuronal es la hipertermia (Miller y O'Callaghan 1995) que aparece como consecuencia de la administración de estos fármacos. Así, la MDMA que produce una respuesta hipertérmica dosis-dependiente, va a producir una degeneración neuronal mucho mayor que la MDEA, cuya potencia hipertérmica es mucho menor (Colado et al 1999).

La toxicidad aguda desarrollada por las anfetaminas se caracteriza por la aparición de unos efectos periféricos incrementados, así como por unas alteraciones psiquiátricas características como son ansiedad aguda, cuadro psicótico, conducta

violenta o depresión (San 1993). Dentro de los efectos periféricos destacan: hipertensión arterial, arritmias cardíacas, asistolias, colapso cardiovascular, coagulación intravascular diseminada, hipertermia, rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda, hepatotoxicidad, hiponatremia (Lorenzo 1998). Las causas más frecuentes de muerte por sobredosis suelen ser la hipertermia maligna, insuficiencia hepática aguda, accidentes cerebrovasculares e hiponatremia.

El número de muertes producidas por las anfetaminas entactógenas y sus derivados es muy bajo, si se compara con el elevado número de usuarios. Gamella y Álvarez describen 14 casos de muerte producidos en España entre 1989 y

1995, por consumo de MDMA (Gamella y Álvarez 1997). Gore ha recogido 18 muertes en Inglaterra y 11 en Escocia entre 1995 y 1997, en jóvenes de 15 a 24 años (Gore 1999).

También se ha publicado un caso de muerte tras el consumo de anfetaminas anorexígenas como Fenfluramina y Fentermina, causada por la aparición de hipertensión pulmonar, asociada a anomalías morfológicas en las válvulas cardíacas (Mark et al 1997). Este hecho condujo a la retirada de la Fenfluramina y la Dexfenfluramina del mercado español, según consta en la nota informativa publicada por la Dirección General de Farmacia y Productos sanitarios el 16 de Septiembre de 1997.

LAS ANFETAMINAS COMO DROGAS DE DISEÑO

El término de «drogas de diseño» fue acuñado con la idea de reunir a un grupo cada vez más numeroso de sustancias de síntesis, con unos efectos intermedios entre los alucinógenos y los estimulantes. En esta denominación se incluyen sustancias del tipo de los derivados anfetamínicos entactógenos y alucinógenos como el Éxtasis, Metilamfetamina, STP, DOM, DOI, etc... Al ser una denominación ambigua, se suele considerar sinónima de «drogas de síntesis», aunque en este término se incluyen otras muchas sustancias de consumo ilícito y de naturaleza sintética, como el LSD, Heroína, Derivados triptamínicos, etc...

Las anfetaminas no constituyen, hoy en día, las drogas de mayor consumo entre la población general, ni tan siquiera entre la población juvenil comprendida entre los 15 y los 18 años, si bien, el 90% de los consumidores de drogas de diseño tienen menos de 30 años. Según al encuesta domiciliaria sobre consumo de drogas realizada en 1997 para el Ministerio del Interior (Plan Nacional Sobre Drogas, www.mir.es), la droga ilegal más consumida es el Cannabis, con un 0.9% de consumidores habituales entre la población general y un 9.4% entre los jóvenes de 19 a 28 años. El éxtasis ha sido consumido alguna vez por el 2.5% de la población general, con un repunte entre los jóvenes de 19 a 29 años (6.2%), permaneciendo como consumidores habituales un 3.1%. Por otra parte, las anfetaminas distintas del éxtasis, han sido consumidas alguna vez por el 2.5% de la población, dato similar al de los tranquilizantes (2.0%). Estas cifras resul-

tan poco importantes si se comparan con las de consumidores habituales de los psicoestimulantes legales, alcohol (un 43% de los jóvenes entre 19 y 38 años durante los fines de semana) y tabaco (15.3% de los varones y 25.6% entre las mujeres de 15 a 18 años).

Según los datos obtenidos en esta encuesta, comparándolos con los de años anteriores, se observa una ligera estabilización del consumo de éxtasis después de una etapa de fuerte incremento. De hecho, la cantidad de droga decomisada por la policía ha pasado de 348.372 pastillas en 1996 a 184.950 en 1997 y 194.527 en 1998, con un incremento del 5.17% en el último año. Este aumento es mucho menor del 35% que ha sufrido el Hachis durante el mismo periodo de tiempo.

Como problemática social, el consumo de anfetaminas (Speed) y éxtasis posee algunas características especiales, como la temprana edad a la que se inicia el consumo (16.3 años de media para el éxtasis), su gran accesibilidad y bajo costo, el consumo por parte de un estrato social no marginado sino perteneciente a la clase media que hace un consumo esporádico los fines de semana y que durante los días lectivos desarrolla sus actividades normalmente. No tienen la aceptación social del alcohol, pero son similares en la concepción que se tiene de ellas e, incluso, se utilizan como sustitutivos en las fiestas de fin de semana. Afortunadamente, se está llegando a percibir cierta peligrosidad en el consumo esporádico de estas drogas que se recoge en la encuesta de 1997.

BIBLIOGRAFÍA

- Alis, R.M. (1996) Drogas de diseño: Nuevas tendencias en el tráfico ilícito de Baleares. *Farmacéuticos*. 15-20.
- Bagozi, F. (1996) Generazione in ecstasy. Ed. Grupo Abele. Torino.
- Bobes, J.; Lorenzo, P.; Sáiz, P.A. (1998) Éxtasis (MDMA): Un abordaje comprehensivo. Masson. Madrid.
- Camí, J.; Laporte, J.; Gutierrez, R.; Laporte, J.R. (1977) Estudio de los preparados que contienen anfetaminas existentes en el mercado farmacéutico nacional. *Med. Clin. (Barc.)*, **68**: 57-62
- Colado, M.I. (1998) Neurotoxicidad inducida por MDMA y su prevención farmacológica. En Bobes, J.; Lorenzo, P.; Sáiz, P.A. Éxtasis (MDMA): Un abordaje comprehensivo. Masson. Madrid. pp 41-72.
- Colado, M.I.; Lorenzo, P. (1995) MDMA (Extasis): Farmacología y Toxicología. En Bobes, J. Extasis aspectos Farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales. Citrán. Barcelona. pp 1-46.
- Colado, M.I.; Granados, R.; O'Shea, E.; Esteban, B.; Green, A.R. (1999) The acute effect in rats of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDEA, «eve») on body temperature and long term degeneration of 5-HT neurones in brain: a comparison with MDMA («Ecstasy»). *Pharmacol. Toxicol.* **84**, 261-266.
- Commins, D.L.; Axt, K.J.; Vosmer, G.; Seiden, L.S. (1987) Endogenously produced 5,6-hydroxytryptamine may mediate the neurotoxic effects of parachloroamphetamine. *Brain Res.* **419**, 253-261
- Estañ, L.; Alós, M.; Villar, V.M. (1996) Concepto y clasificación de las drogas de diseño. *Farm. Clin.* **13**:42-54
- Esteban, J.M. (1996) Alucinógenos: ¿Regreso al futuro?. *Farmacéuticos*. 21-31.
- Flórez, J. (1997) Farmacología humana. 3ª ed. Masson, S.A., Madrid.
- Freo, U. (1996) Cerebral metabolic effects of serotonin drugs and neurotoxins. *Life Sci.* **59**, 877-891.
- Gamella, J.F.; Álvarez, A. (1997) Drogas de síntesis en España. Patrones y tendencias de adquisición y consumo. Ed. Doce Calles, S.L. Ministerio del Interior. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.
- Goodman y Gilman (1996) Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed by Hardman, J.G.; Limbird, L.E. 8ª edición. McGraw-Hill interamericana. México.
- González, F.J.; Meyer, U.A. (1991) Molecular genetics of the debrisoquin-sparteine polymorphism. *Clin. Pharmacol. Ther.* **50**, 233-238.
- Gore, S.M. (1999) Fatal uncertainty: death-rate from use of ecstasy or heroin. *Lancet*, **354**, 1265-1266.
- Kalivas, P.W. (1995) Interaction between dopamine and excitatory amino acids in behavioral sensibilization to psychostimulants. *Drug Alcohol Depend.* **37**, 95-100.
- Liang, N.Y.; Rutledge, C.O. (1982) Comparison of the release of (H³)dopamine from isolated striatum by amphetamine, fenfluramine and unlabelled dopamine. *Biochem. Pharmacol.* **31**, 983-992.
- Lorenzo, P. (1998) MDMA y otras feniletilaminas. Farmacología y toxicología general. En Bobes, J.; Lorenzo, P.; Sáiz, P.A. Extasis (MDMA): Un abordaje comprehensivo. Masson. Madrid. pp 15-39.
- Marek, G.J.; Aghajanian, G.K. (1996) LSD and the phenethylamine allucinogen DOI are potent partial agonists at 5-HT_{2A} receptors on interneurons in rat piriform cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **278**, 1373-82.
- Mark, E.J.; Patalas, E.D.; Chang, H.T.; Evans, E.J.; Kessler, S.C. (1997) Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. *N. Eng. J. Med.*, **337**, 602-606.
- Marona-Lewicka, D.; Rhee, G.S.; Sprague, J.E.; Nichols, D.E. (1996) Reinforcing effects of certain serotonin-releasing amphetamines derivatives. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **53**, 99-105.
- Mazzola-Pomietto, P.; Aulakh, C.S.; Huang, S.J.; Murphy, D.L. (1996) Repeated administration of meta-chlorophenylpiperazine or 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) produces tolerance to its stimulatory effect on adrenocorticotropin hormone but not prolactin or corticosterone secretion in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**, 782-789.
- McGinty, J.F. (1995) Introduction to the role of excitatory amino acids in the actions of abused drugs: a symposium presented at the 1993 annual meeting of the College on problems of Drug Dependence. *Drug Alcohol Depend.* **37**, 91-94.
- Meana, J.J.; Barturen, F. (1995) (eds). Psicoestimulantes: cocaína, anfetaminas y xantinas. Instituto Deusto de Drogodependencias. Bilbao.
- Miller, D.B.; O'Callaghan, J.P. (1995) The role of temperature, stress and other factors in the neurotoxicity of the substituted amphetamines, 3,4-methylenedioxy methamphetamine and fenfluramine. *Mol. Neurobiol.* **11**, 177-192.
- Moorman, J.M.; Leslie, R.A. (1996) p-chloroamphetamine induces c-fos in rat brain: a study of serotonin 2A/2C receptor function. *Neuroscience*, **72**, 129-139.
- Nichols, D.E. (1986) Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: Entactogens. *J. Psychoactive Drugs*, **18**, 305-313.
- Nishisawa, S.; Mzengeza, S.; Diksic, M. (1999) Acute effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine on brain serotonin synthesis in the dog studied by positron emission tomography. *Neurochem. Int.* **34**, 33-40
- Oberlender, R.; Ramarchandrab, P.V.; Johnson, M.P.; Huang, X.; Nichols, D.E. (1995) Effect of a chiral 4-alkyl substituent in hallucinogenic amphetamines. *J. Med. Chem.* **38**: 3593-3601.
- Pineda-Ortiz, J.; Torrecilla-Sesma, M. (1999) Mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas. *Trastornos adictivos*, **1**, 13-21.
- Ramamoorthy, S.; Blakely, R.D. (1999) Phosphorylation and sequestration of serotonin transporters differentially modulated by psychostimulants. *Science*, **285**, 763-766.
- Ricaurte, G.A.; Katz, J.L.; Martello, M.B. (1992) Lasting effects of (±) 3,4-methylenedioxyamphetamine on central serotonergic neurons in non-human primates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **261**, 616-622

- Sallés, J.; Dierssen, M. (1995) Neurobiología del abuso de anfetaminas y sustancias derivadas. En Meana, J.J. y Barturen, F. (eds) «Psicoestimulantes: cocaína, anfetaminas y xantinas». Instituto Deusto de Drogodependencias. Bilbao. pp 4-85
- San, L. (1993) Dependencia de anfetaminas. En Casas, M. Gutierrez, M; San, L. Adicción a psicofármacos. Citran. Barcelona. pp 261-281.
- Sonsalla, P.K. (1995) The role of N-methyl-D-Aspartate receptor in dopaminergic neuropathology produced by the amphetamines. *Drug Alcohol Depend.* **37**, 101-105
- Toru, M.; Kurumaji, A.; Ishimaru, M. (1994) Excitatory amino acids: implications for psychiatric disorders research. *Life Sci.* **55**, 1683-1699.
- Wang, J.Q.; McGinty, J.F. (1995) Differential effects of D₁ and D₂ dopamine receptor antagonists on acute amphetamine or methamphetamine induced up regulation of zif/268 mRNA expression in rat forebrain. *J. Neurochem.* **65**, 2706-2715.
- Wang, J.Q.; Smith, A.J.; McGinty, J.F. (1995) A single injection of amphetamine and metamphetamine induces dynamic alterations in c-fos, zif/268 and preprodynorphin messenger RNA expression in rat forebrain. *Neuroscience*, **68**, 83-95.
- Weissman, A.D.; Caldecott-Hazard, S. (1995) Developmental neurotoxicity to methamphetamines. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **22**, 372-374.
- Wichems, C.H.; Hollingsworth, C.K.; Bennet, B.A. (1995) Release of serotonin induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other substituted amphetamines in cultured fetal raphe neurons: further evidence for calcium-independent mechanism of release. *Brain Res.* **695**, 10-18.