

Neurobiología de la drogadicción II. Cocaína y drogas de diseño

(Neurobiology of drug abuse II. Cocaine and
"designer drugs")

Callado, Luis F.
Univ. del País Vasco
Fac. de Medicina y Odontología
Dpto. de Farmacología
Sarriena, s/n
48940 Leioa
e-mail: kfbcachel@lg.ehu.es

BIBLID [1577-8533 (2001), 4; 197-210]

La cocaína y las drogas de diseño, son quizás las sustancias de abuso cuyo consumo haya experimentado durante los últimos años un mayor incremento en nuestro medio. Ambas sustancias comparten diversas características respecto a su mecanismo de acción, sus efectos fisiológicos y clínicos, y su potencial adictivo. El objetivo del presente trabajo es revisar algunos de los mecanismos implicados tanto en los efectos como en el desarrollo de abuso y dependencia a estas drogas.

Palabras Clave: Cocaína. Drogas de diseño. Adicción. Neurobiología.

Abusuko gaien artean, kokaina eta diseinuko drogen kontsumoa dugu, agian, gehien areagotu dena azken urteotan gure ingurunean. Bi sailotako gaiak zenbait ezaugarri komun dituzte, jarduteko mekanismoan, eragin fisiologiko eta klinikoetan, eta menpetasuna sortzeko ahalmenari dagokionez. Hala droga horien eraginetan nola abusu eta menpetasunaren garapenean parte hartzen duten mekanismo batzuk berrikustea da lan honen helburua.

Giltz-Hitzak: Kokaina. Diseinuko drogak. Drogazaletasuna. Neurobiología.

La cocaine et les drogues chimiques sont peut-être les substances d'abus dont la consommation a le plus augmenté dans notre milieu. Ces deux substances partagent diverses caractéristiques concernant leur mécanisme d'action, leurs effets physiologiques et cliniques, et leur potentiel de dépendance. Le but de ce travail est d'étudier quelques-uns des mécanismes impliqués aussi bien dans les effets que dans le développement d'abus et de dépendance a ces drogues.

Mots Clés: Cocaine. Drogues chimiques. Dépendance. Neurobiologie.

1. COCAÍNA

1.1. Origen e historia

La cocaína o benzoilmetilecgonina (Fig. 1) es un alcaloide preparado a partir de las hojas de la planta *Erythroxilum coca*, arbusto de la familia de las eritroxiláceas, originario de la zona tropical de los Andes y que crece fundamentalmente en las regiones cálidas y húmedas entre 600 y 1500 metros sobre el nivel del mar.

El cultivo de la coca en las laderas de los Andes ecuatorianos y peruanos se remonta a 5000 años AC. De acuerdo con la mitología inca, Manco Capac, el hijo del sol, descendió de los cielos sobre el lago Titicaca y regaló a la especie humana la planta de coca para "satisfacer el hambre, proveer el cansancio y al desfallecimiento de nuevo vigor y como ayuda al infeliz para olvidar sus miserias". Tras el ocaso de imperio inca, la conquista española generalizó el consumo de coca entre las clases populares.

La entrada en Europa de cantidades apreciables de hoja de coca no se produce hasta mediados del siglo XIX. En 1860 se aisló la cocaína y unos veinte años después se descubrieron sus propiedades como anestésico local en cirugía oftálmica. No obstante, la difusión en Europa y posteriormente en Estados Unidos de esta sustancia se debe principalmente a su utilización en infinidad de tónicos y bebidas milagrosas. Entre ellas destacan el "vin Mariani", o la propia "Coca-cola".

Sin embargo, y a parte de su uso y abuso con fines recreativos, la cocaína también ha sido utilizada con fines terapéuticos. El propio Freud describió en su obra "Über coca" la utilidad de la cocaína como anestésico local y estimulante, recomendando su empleo para el tratamiento de la ansiedad y la neurastenia. A partir de estos trabajos, la cocaína se convirtió en uno de los fármacos más recetados en Europa. Aun hoy la cocaína puede ser utilizada como anestésico local dada la similitud de su estructura química con la de otros anestésicos locales de uso habitual como la procaina y la tetracaína.

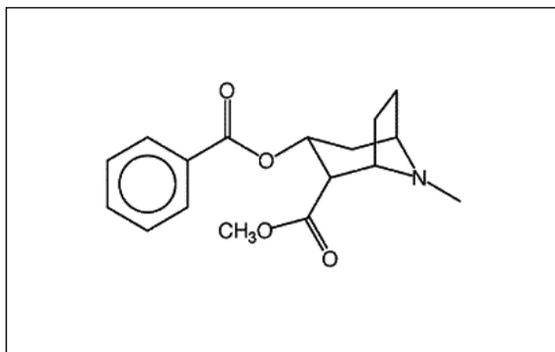


Fig. 1. Estructura química de la cocaína

1.2. Farmacocinética

La forma más extendida de consumo de cocaína corresponde al clorhidrato de cocaína. El clorhidrato de cocaína es una sal soluble en agua, que presenta un 80-90% de cocaína en peso, se absorbe fácilmente por las mucosas y se descompone a altas temperaturas. El alcaloide de cocaína o base libre, es soluble en alcohol e insoluble en agua, pero al no ser destruido por el calor permite que sea fumado. También se absorbe bien por mucosas, pero dicha absorción es lenta y retrasa tanto la aparición de los efectos como su duración. En los últimos años se ha popularizado en algunas zonas el consumo mediante inhalación de cocaína base (crack).

La concentración plasmática de cocaína que se alcanza varía dependiendo de la vía de administración (Fig. 2). Por vía oral, la concentración plasmática más elevada se obtiene entre hora y hora y media después de la ingesta. Además, el mascado de hojas de coca se debe realizar junto a productos alcalinos que impidan la ionización de la cocaína a nivel gástrico, facilitando así su absorción intestinal. Por vía nasal, se produce un incremento progresivo en los niveles plasmáticos durante una hora aproximadamente. La vía intravenosa es la más rápida y tras el fuerte incremento inicial los efectos se prolongan un periodo máximo de noventa minutos. Finalmente, la cocaína fumada presenta un patrón farmacocinético similar al de la vía intravenosa. Así, alcanza el plasma sanguíneo en pocos segundos, generando un intenso efecto inicial.

La cocaína es metabolizada por colinesterasas plasmáticas y hepáticas, dando lugar a metabolitos inactivos que se eliminan por orina. Los metabolitos de la cocaína pueden aparecer en la orina de los consumidores hasta 24-36 horas después de la administración.

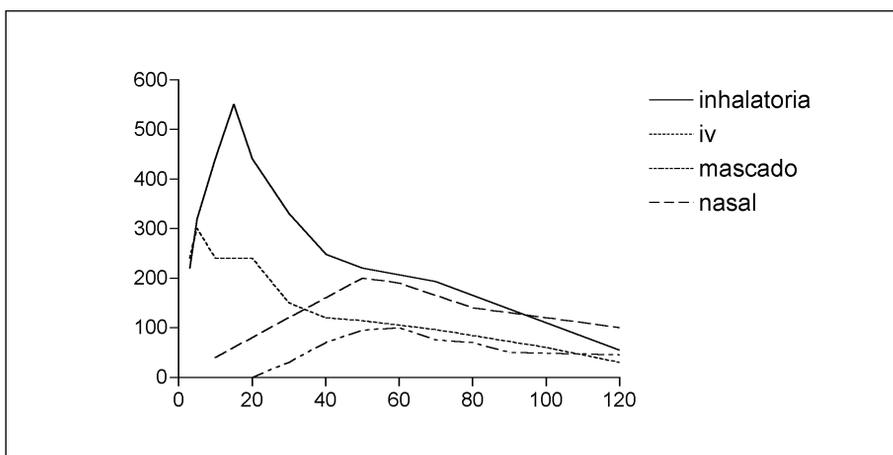


Fig. 2. Concentraciones plasmáticas de cocaína a lo largo del tiempo dependiendo de la vía de administración.

1.3. Efectos farmacológicos

El consumo de cocaína da lugar, básicamente, a la aparición de dos tipos de efectos diferentes. Por una parte estarían unos efectos de tipo psicológico, que son los que en gran parte busca el consumidor, y que por tanto serían subjetivamente percibidos por el mismo. Junto a estos efectos psicológicos aparecerán otros de tipo físico más fácilmente objetivables y que son, en gran parte, considerados como efectos secundarios indeseables por parte del consumidor.

Por lo que respecta a los efectos psicológicos, la cocaína es un potente estimulante del sistema nervioso central (SNC). Así, su consumo a dosis moderadas produce elevación del estado de ánimo, sensación de mayor energía, disminución del apetito y de la sensación de fatiga, insomnio, locuacidad, etc. Pasado el efecto agudo aparece en el consumidor un efecto rebote que genera cansancio y fatiga. Además, a diferencia de otras drogas de administración diaria, los adictos a cocaína tienden a consumir grandes dosis en cortos periodos de tiempo y con carácter cíclico. Por ello, tras repetidos periodos de intoxicación pueden aparecer una serie de efectos indeseables que van desde un estado de ansiedad e hiperirritabilidad hasta síntomas alucinatorios que recuerdan la psicosis paranoide.

Por su parte, los efectos físicos originados por la cocaína se deben en gran parte a su actividad sobre los sistemas monoaminérgicos. Estos efectos se manifiestan principalmente sobre el aparato cardiovascular produciendo vasoconstricción, hipertensión arterial y taquicardia. También suelen aparecer hipertermia, midriasis, temblores y sudoración.

1.4. Toxicidad aguda

La intoxicación aguda por cocaína se caracteriza principalmente por manifestaciones de hiperactividad noradrenérgica y dopaminérgica. Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen palpitaciones, hipertensión, arritmias, sudoración fría, cefalea, náuseas, vómitos, etc. Estos cuadros pueden progresar hasta la aparición de hemorragias cerebrales, convulsiones, infarto de miocardio, e incluso paradas cardíacas y/o respiratorias que causen la muerte del consumidor.

Así mismo, también es frecuente la aparición en cuadros tóxicos por cocaína de ansiedad, irritabilidad, confusión alteraciones de la percepción e incluso cuadros de tipo alucinatorio.

1.5. Patologías orgánicas asociadas al consumo crónico de cocaína

El consumo crónico de cocaína puede dar lugar a la aparición de numerosos cuadros patológicos. Así, en los consumidores habituales por vía nasal

el efecto vasoconstrictor local de la cocaína es capaz de producir una necrosis de la mucosa nasal dando lugar a la aparición de una rinitis crónica, que incluso puede evolucionar hasta originar la perforación del tabique nasal. Por su parte, en los fumadores de "crack" es frecuente la aparición de complicaciones pulmonares por su efecto sobre la mucosa pulmonar. Estas complicaciones pueden ir desde la aparición de asma hasta hemorragias intrapulmonares y edemas agudos de pulmón. Del mismo modo, el humo generado por el consumo de "crack" puede afectar a la conjuntiva ocular de sus consumidores.

También es frecuente la aparición en consumidores crónicos de cocaína de patologías cardiovasculares. Entre ellas destacan las arritmias cardíacas, isquemias miocárdicas que pueden originar infartos agudos de miocardio, miocarditis y miocardiopatías, hipertensión arterial e infartos cerebro-vasculares.

Finalmente, también se ha descrito la aparición de casos de rabdomiólisis, crisis convulsivas, alteraciones hepáticas y gastrointestinales, amenorrea, impotencia, y malformaciones congénitas.

1.6. Mecanismo de acción

La cocaína realiza su efecto anestésico local inhibiendo la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas. El mecanismo de acción consiste en el bloqueo de los canales de Na^+ voltaje-dependientes, lo que impide la entrada de Na^+ a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa.

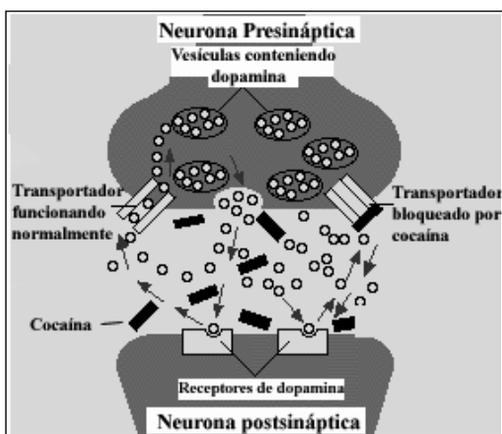


Fig. 3. Mecanismo de acción de la cocaína bloqueando la recaptación de monoaminas.

Sin embargo el mecanismo de acción de la cocaína responsable de la mayoría de sus efectos farmacológicos es el bloqueo de la recaptación de monoaminas (noradrenalina, dopamina y serotonina). Este bloqueo produce un aumento de las concentraciones de estos neurotransmisores en el espacio sináptico, y por tanto una hiperactividad de las acciones por ellos mediadas (Fig. 3). Así, mientras el bloqueo de la recaptación de noradrenalina ha sido relacionado, por ejemplo, con el aumento de la presión arte-

rial y del estado de alerta producidos por la cocaína, el bloqueo de la recaptación de serotonina se ha asociado a las alteraciones del apetito. Por su parte, el bloqueo de la recaptación de dopamina parece jugar un papel importante tanto en los efectos psicológicos como en las propiedades reforzadoras de la cocaína.

La confirmación de algunas de estas actividades ha venido del diseño de un ratón knock-out que carece del gen que codifica la proteína transportadora de la dopamina. Estos ratones son hiperactivos y presentan una difícil adaptación al medio. Presentan también unos niveles elevados de dopamina en el espacio sináptico dado que no existe ningún mecanismo de reciclado rápido. Y por último, presentan compensaciones a esa enorme actividad dopaminérgica con una desensibilización de receptores y una inhibición de la actividad de síntesis de dopamina. En estos animales, la actividad locomotora, que es la expresión de la hiperactividad de la vía dopaminérgica mesolímbicocortical, no se incrementa tras la administración de cocaína, sino que incluso disminuye. Esto da idea de la importancia del bloqueo del transportador de dopamina en el mecanismo de acción de la cocaína.

En estudios de tomografía de emisión de positrones (PET scanner) se ha observado una similitud entre el curso temporal de la ocupación del transportador de la dopamina (lugar de fijación de la cocaína) y la aparición de los efectos psicológicos de la cocaína, sugiriendo una relación directa entre ambos fenómenos. A partir de estos datos se ha calculado que hace falta un 47% de ocupación de los lugares de recaptación de dopamina para apreciarse los síntomas subjetivos asociados al consumo de cocaína. Con las dosis habituales de consumo se encuentra ocupado el 60-77% del transportador.

1.7. Adicción a cocaína.

1.7.1. HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA

Uno de los factores principales en el desarrollo de las conductas adictivas es la capacidad de diferentes sustancias para actuar como refuerzo positivo sobre el mantenimiento de su administración. A través de este mecanismo fundamental, muchos fármacos son capaces de controlar el comportamiento impulsando a la búsqueda de la droga, que actúa así como recompensa. Diversos estudios han sugerido que el neurotransmisor que media las acciones de estas rutas de recompensa es la dopamina. De hecho, se ha demostrado que tras la inyección de cocaína en ratas se produce un aumento significativo en los niveles de dopamina en regiones clave como el núcleo *accumbens*. Cuando su concentración regresa a niveles basales, los animales proceden a autoadministrarse de nuevo la droga, lo que ratifica la implicación de la dopamina en las propiedades reforzadoras de la cocaína.

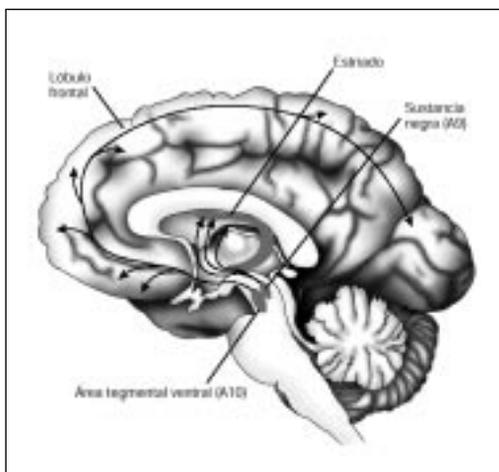


Fig. 4. Principales vías dopaminérgicas en el cerebro humano.

Las dos principales vías dopaminérgicas implicadas en las propiedades reforzantes de la cocaína son la mesolímbica y la mesocortical (Fig. 4). La vía mesolímbica tiene su origen en el área del tegmento ventral y proyecta al núcleo *accumbens*, el septo y la amígdala. Por su parte la vía mesocortical partiría también del área del tegmento ventral para terminar en las cortezas prefrontal y entorrinal. La cocaína es capaz de incrementar la neurotransmisión en este sistema, habiéndose demostrado, además, que la autoestimulación eléctrica de las vías

mesolímbicocorticales es capaz de reproducir los efectos de la autoadministración de cocaína en animales. Este mismo efecto se puede observar tras la administración de fármacos que bloquean específicamente la recaptación de dopamina. Por el contrario, la administración de antagonistas dopaminérgicos elimina o disminuye los efectos reforzantes de la cocaína.

Por otra parte, los fenómenos de autoadministración de cocaína no se desarrollan o lo hacen en menor grado tras la administración de un neurotóxico como la 6-hidroxidopamina que destruye el sistema mesolímbicocortical. Por contra, la destrucción de otras vías nerviosas de carácter noradrenérgico o serotoninérgico, e incluso la destrucción de vías dopaminérgicas distintas a las anteriores tales como la vía nigroestriada no altera la autoadministración de drogas. Estos hallazgos sugieren la necesidad de que las vías de recompensa estén íntegras para que pueda desencadenarse el proceso adictivo.

1.7.2. OTROS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN

Ritz y colaboradores (1987) estudiaron la importancia relativa de la dopamina frente a la noradrenalina y la serotonina en cuanto a las propiedades reforzadoras de diversas drogas tipo cocaína ("cocaine-like") en experimentos de autoadministración. En dichos estudios se observó que la potencia de estas drogas correlacionaba bien con sus afinidades relativas por el transportador de la dopamina, pero no con sus afinidades por los transportadores de las otras dos aminas. Sin embargo, en el caso de los ratones knock-out mencionados anteriormente, a pesar de carecer del transportador de dopamina y de tener unos niveles extracelulares de la misma muy elevados, paradójicamente se siguen autoadministrando cocaína. El mapeo de los lugares de

unión de la cocaína y de la activación neuronal sugieren una implicación de regiones cerebrales serotoninérgicas en esta respuesta.

En este sentido, diversos estudios han destacado el papel que juega la serotonina en la modulación de las rutas de recompensa. Esto ha dado lugar a la aparición de una hipótesis serotoninérgica de la adicción a drogas. Según esta teoría, el sistema de refuerzo positivo dopaminérgico estaría controlado de forma negativa por otro sistema distinto dependiente de la actividad serotoninérgica. Este sistema serotoninérgico actuaría de forma fisiológica ante la aparición de estímulos de recompensa, tratando de compensar o contrarrestar una respuesta excesiva a los mismos. Así, se ha demostrado que la serotonina dificulta el establecimiento de mecanismos de refuerzo al modular el umbral de sensibilidad o el tiempo y el número de respuestas a los estímulos reforzadores. Por tanto, cualquier alteración que produjera una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica, afectaría a este sistema, dando paso a una hiperactividad de las vías dopaminérgicas mesolímbico-corticales, y a la aparición de una conducta compulsiva. En animales de experimentación se ha demostrado que una función serotoninérgica disminuida incrementa la actividad locomotora inducida por la dopamina, aumenta la respuesta ante los estímulos estén o no recompensados, aumenta la ingesta de comida y el comportamiento sexual, y facilita la agresión. Muchos de estos comportamientos se revierten tras un incremento de la función serotoninérgica. En este sentido, la depleción serotoninérgica derivada del consumo crónico de estimulantes podría estar implicada en el incremento de la eficacia de estas sustancias como reforzadores positivos.

El proceso de autoadministración de cocaína no parece relacionarse con el sistema noradrenérgico y, siendo este proceso de autoadministración un predictor del potencial adictivo y un mediador de la capacidad recompensante de una droga, la activación noradrenérgica inducida por la cocaína parece no contribuir a los efectos euforizantes observados tras su administración.

Otra propiedad de la cocaína que pudiera estar involucrada en su acción reforzante positiva es su capacidad anestésica local. Esta suposición se basaría en el hecho de que otros anestésicos locales que presentan una estructura química similar a la de la cocaína (procaína, lidocaína...) comparten parcialmente sus propiedades estimulantes, e incluso ciertos animales son capaces de autoadministrarse procaína.

Finalmente, la cocaína actúa también sobre diferentes sistemas (neuroendocrinos, neuropeptídicos, gabaérgico...) que pudieran estar implicados de alguna manera en sus propiedades de reforzador positivo, y contribuir por tanto a la aparición de fenómenos de abuso y dependencia.

1.8. Síndrome de abstinencia

Uno de los aspectos a tener en cuenta en relación con la dependencia de cocaína es la aparición de un importante síndrome de abstinencia al inte-

rumpir el consumo de la droga. En general este síndrome de abstinencia se caracteriza por la aparición de síntomas como un profundo cansancio, sueño, depresión, disforia, anhedonia y un deseo apremiante y compulsivo de conseguir droga. Este último fenómeno es especialmente acusado en la dependencia de cocaína y se considera una de las principales causas de recaída en pacientes abstinentes.

Diversos estudios han constatado la existencia de varias alteraciones bioquímicas que podrían constituir la base del síndrome de abstinencia (Tabla 1). Según las primeras hipótesis, al abandonar el consumo de cocaína aparecerían alteraciones compensatorias que modularían la respuesta primaria molecular y celular, base de la actividad euforizante. En este sentido, el sistema dopaminérgico jugaría también un papel destacado. La repetida estimulación de la neurotransmisión dopaminérgica durante las fases de intoxicación cíclica acabaría por provocar una cierta deplección de dopamina en las terminaciones sinápticas que podría estar detrás de la anhedonia y las manifestaciones depresivas que aparecen durante el síndrome de abstinencia.

Tabla 1

Cambios en las neuronas mesolímbicas y sus áreas de inervación durante el síndrome de abstinencia tras administración crónica de cocaína

Parámetro	Días tras la última administración de cocaína									
	0	1-2	5-7	10	15	20	25	30	60	
Liberación de dopamina	↑	↓	↓	↓	↓					
Transportador	↑	↑	=	↓		↓		↓	↓	
Recaptación	↓		↓							
Autoreceptores	↓	↓	=							
Actividad celular	↑			↓	↓					

2. DROGAS DE DISEÑO

2.1. Origen e historia

Bajo el nombre de drogas de síntesis o de diseño, se agrupan una serie de sustancias que en su mayoría podrían considerarse derivados metoxilados de la molécula de amfetamina (Fig. 5). Entre ellas destacan la MDMA o *extasis* (metilendioxi metanfetamina), la MDA o *píldora del amor* (metileno-

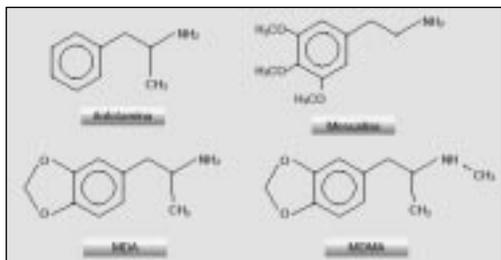


Fig. 5. Estructura química de las drogas de diseño MDA y MDMA. Se puede observar su similitud con la estructura química del psicoestimulante anfetamina y de la sustancia alucinógena mescalina.

dioxianfetamina) y la MDE o *Eva* (metilendioxietilanfetamina). Su estructura química (Fig. 5) es similar a la de la anfetamina, no en vano derivan de ella, pero también guarda similitud con diversas sustancias alucinógenas como la mescalina (Fig. 5). Por ello, se trata de compuestos cuyos efectos predominantes son de tipo anfetamínico, pero que también pueden producir altera-

ciones de la percepción, es decir, presentan un perfil intermedio entre un psicoestimulante y un alucinógeno.

La expresión “drogas de diseño” fue introducida en los años sesenta, refiriéndose a un conjunto de nuevas drogas de abuso obtenidas con fines recreativos, y diseñadas y elaboradas en laboratorios clandestinos. A pesar de que el MDMA, por ejemplo, fue patentado por la compañía alemana Merck en 1912, la primera publicación acerca de sus acciones farmacológicas en humanos no aparece hasta 1978. Es en esta década en la que el MDMA comienza a ser utilizado en psicoterapia dada su potencialidad a la hora de disminuir las barreras psicológicas y ayudar a la introspección del paciente. El consumo de drogas de diseño se generaliza en la década de los 80, y en 1985 la DEA (Drug Enforcement Administration) norteamericana consigue incluir la MDMA, y la MDA en la lista I del convenio sobre sustancias psicotrópicas de las Naciones Unidas. En la actualidad, el consumo de drogas de diseño en nuestro medio se asocia principalmente a un patrón de consumo recreativo entre jóvenes que se reúnen masivamente en grandes discotecas en las que se emite la denominada música “maquina”.

2.2. Efectos farmacológicos

En general, los efectos de las drogas de diseño aparecen rápidamente, normalmente a los 30 minutos de su administración, alcanzando una fase de meseta 30-60 minutos después. A las dosis habituales aparece una euforia leve, aumento de la empatía, del estado de alerta y de la actividad mental, se reducen el cansancio y el sueño, y con algunas sustancias pueden darse también alteraciones visuales. Los síntomas desaparecen gradualmente en unas 2 horas, quedando sólo una ligera estimulación residual.

Una de las características diferenciales que se ha atribuido a las drogas de diseño es su capacidad de generar efectos empáticos o entactógenos. Estos efectos subjetivos facilitarían las relaciones interpersonales de los consumidores e incluso el acceso al interior de sus propias conciencias.

Pero las drogas de diseño son capaces de producir también efectos simpaticomiméticos similares a los inducidos por la anfetamina. Estos efectos serían consecuencia de una activación preferentemente adrenérgica y serotoninérgica, y entre ellos destacan: taquicardia, arritmias, hipertensión, midriasis, hipertermia, piloerección, etc.

En cuanto a sus propiedades "alucinógenas", la mayoría de las drogas de diseño son capaces de provocar alteraciones de la percepción visual: visión borrosa, cromatismo visual y alteraciones de la percepción temporal y táctil. Aunque en general estos efectos "alucinógenos" sean de carácter leve, algunos otros derivados de la anfetamina como el DOM (4-metil-2,5-dimetoxianfetamina) si se pueden considerar como alucinógenos muy potentes.

2.3. Mecanismo de acción

Por lo que respecta a sus efectos psicoestimulantes la mayoría de drogas de diseño presentan un mecanismo de acción similar al de la anfetamina. Se ha demostrado que la anfetamina induce la liberación de dopamina a partir de depósitos citoplasmáticos. Esta liberación se produciría a través de dos mecanismos de acción diferentes, cuya importancia dependería de la concentración sináptica de la droga. A concentraciones bajas, el incremento de la liberación de dopamina se produciría por interacción de la anfetamina con el transportador de dopamina, y posterior intercambio anfetamina/dopamina. A concentraciones altas, las anfetaminas pueden penetrar en el terminal por difusión pasiva debido a su lipofilicidad, acumulándose en su interior y desplazando a la dopamina de sus lugares de unión citoplasmáticos. Así se incrementarían las concentraciones libres de dopamina que pueden ser liberadas a través del transportador.

Por su parte, las propiedades alucinógenas de las drogas de diseño han sido relacionadas con sus efectos sobre el sistema serotoninérgico. Tanto el MDMA como el MDA, presentan una afinidad moderada por los receptores 5-HT₂, comportándose como agonistas de los mismos. En este sentido, diversos estudios han demostrado una correlación entre la potencia de diversos fármacos para producir efectos alucinógenos y la potencia de los mismos como agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂.

2.4. Toxicidad Aguda

Entre las complicaciones médicas agudas relacionadas con las drogas de diseño destacan la muerte súbita, precedida en general de convulsiones, y la intoxicación aguda, que cursa con mareos, irritabilidad, confusión, taquicardia, hipertensión, disnea, dolor torácico intenso y convulsiones tónico-clónicas. La toxicidad cardiovascular incluye infartos de miocardio, arritmias y miocarditis. En el caso del MDA se tiene confirmación toxicológica de varios fallecimientos claramente relacionados con su consumo. Las manifestacio-

nes físicas de la intoxicación aguda por MDA se caracterizan por hipertensión, taquicardia, sequedad de boca, bruxismo, hipertermia, convulsiones e incluso coma. Aunque parecen ser más infrecuentes las muertes relacionadas con el consumo de MDMA, también se han descrito fallecimientos posiblemente atribuibles a MDMA y MDE. El patrón de toxicidad del MDMA se relaciona frecuentemente con la generación de arritmias, que pueden ocasionar la muerte del paciente por fibrilación ventricular, aunque también se han descrito casos de hipertermia fulminante, convulsiones y hepatotoxicidad aguda.

2.5. Toxicidad crónica

2.5.1. TRASTORNOS PSIQUIATRICOS

La morbilidad a largo plazo del consumo de drogas de diseño se ha asociado fundamentalmente con importantes alteraciones de la personalidad. Los primeros cambios consisten en la aparición de estados de ansiedad, confusión, agresividad y desinterés. En etapas posteriores se puede llegar hasta la aparición de una psicosis paranoide crónica que curse con alucinaciones auditivas y visuales, y delirios paranoides. También es frecuente la aparición en consumidores habituales de drogas de diseño de cuadros depresivos, crisis de angustia y casos de *flashbacks* que pueden ir acompañados de un componente alucinatorio.

2.5.2. NEUROTOXICIDAD

Los efectos neurotóxicos de las drogas de diseño sobre los terminales nerviosos, constituyen en este momento uno de los principales ejes de preocupación y estudio entorno a estas sustancias. Desde la década de los 70 existen evidencias que demuestran que la anfetamina presenta efectos neurotóxicos en animales. Sin embargo, mientras los efectos de la anfetamina parecen limitados a las neuronas dopaminérgicas, se ha demostrado que MDMA y MDA afectan tanto a las neuronas dopaminérgicas como a las neuronas serotoninérgicas.

Desde un punto de vista temporal, las drogas de diseño parecen tener dos efectos distintos sobre las neuronas monoaminérgicas. Tras la administración en ratas de una dosis única de MDMA, se produce una rápida depleción de serotonina. Este efecto sería debido a un aumento en la liberación del neurotransmisor, y a una disminución de su síntesis. Este efecto agudo de MDMA alcanza su máximo a las 3-6 horas de su administración, y a partir de entonces se inicia una recuperación gradual de las concentraciones de neurotransmisor. Pasada una semana desde la administración, aparece una segunda fase de depleción serotoninérgica que en este caso es persistente, y estaría asociada directamente a alteraciones del terminal nervioso serotoninérgico. Este daño neuronal producido por la administración repetida de MDMA

en ratas requiere más de un año para recuperar los niveles bioquímicos previos. Sin embargo, hasta el momento no se ha dilucidado si esta recuperación neuronal implica también una recuperación funcional del sistema.

Otro de los datos claves a la hora de analizar la neurotoxicidad de las drogas de diseño, es que sus efectos varían dependiendo de las especies estudiadas. Así, se ha demostrado que los primates son más sensibles que las ratas a los efectos deplecionadores de monoaminas producidos por la administración de drogas de diseño. Igualmente, mientras los efectos tóxicos del MDMA en ratas originan la degeneración selectiva de las proyecciones serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe, sin dañar los cuerpos celulares situados en el mismo, en el mono la degeneración afecta tanto a los terminales como a los cuerpos celulares.

Una cuestión clave es dilucidar si las drogas de diseño producen en humanos similares efectos neurotóxicos a los descritos en roedores y primates humanos. Aunque los datos disponibles son todavía escasos, la realidad es que la dosis tóxica de MDMA en el primate (5 mg/Kg) es muy próxima a la dosis habitualmente consumida por el hombre (2-3 mg/Kg). Así mismo, estudios clínicos llevados a cabo en consumidores de MDMA han puesto de manifiesto la presencia de algunos síntomas y signos (depresión, crisis de angustia, alteraciones del sueño, cambios de la función sexual...) que podrían indicar una alteración de la función serotoninérgica en el SNC.

2.6. Adicción a drogas de diseño

El patrón de consumo habitual de las drogas de diseño presenta una serie de características diferenciales respecto al de otros psicoestimulantes. Los consumidores de drogas de diseño distancian de dos a tres semanas la toma de una nueva dosis, estableciendo periodos más o menos prolongados de abstinencia. Este patrón de consumo autolimitado se debe probablemente a la rapidez con que se produce una tolerancia a los efectos positivos de la droga, tolerancia que parece ser menor para sus aspectos negativos. De este modo, si el consumidor repitiera la administración de una manera continuada cada vez serían menores los efectos positivos obtenidos, mientras que se mantendrían los negativos. Sumado a esto, existe una gran variabilidad individual en los efectos experimentados por los consumidores de drogas de diseño, de forma que los efectos positivos cambian no solo interindividualmente, sino con las sucesivas dosis.

Se ha demostrado que animales de laboratorio son capaces de autoadministrarse drogas de diseño, lo que da idea de su potencial poder adictivo. Parece ser que las drogas de diseño ejercen sus efectos reforzadores sobre las mismas estructuras mencionadas con anterioridad para la cocaína. Se ha descrito que tras la administración de MDMA se producen incrementos de los niveles extracelulares de dopamina y serotonina en regiones implicadas en los mecanismos de refuerzo, como por ejemplo el núcleo *accumbens*.

BIBLIOGRAFÍA

- CAMI J, FARRÉ M. Extasis, la droga de la ruta del bakalao. *Med Clin (Barc)* 1996; 106:711-716.
- FREUD S. Über coca. En: R. Byck (ed.), *Cocaine papers*, New York. Stonehill. 1974.
- GAWIN FH. Cocaine addiction: Psychology and neurophysiology. *Science* 1991; 251:1580-1586.
- GIROS B, JABER M, JONES SR, WIGHTMAN RM, CARON MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996; 379:606-12.
- GRINSPOON L, BAKALAR JB. Coca and cocaine as medicines: an historical review. *J Ethnopharmacol* 1981; 3:149-159.
- HYMAN SE. Addiction to cocaine and amphetamine. *Neuron* 1996; 16:901-904.
- KOOB GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:177-184.
- KUHAR MJ, RITZ MC, BOJA JW. The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci* 1991; 14:299-302.
- LORA-TAMAYO C, TENA T, RODRIGUEZ A. Amphetamine derivative related deaths. *Forensic Sci Int* 1997; 85:149-157.
- MEANA JJ, BARTUREN F. (Editores) "Psicoestimulantes: cocaína, anfetaminas y xantinas". Universidad de Deusto. Bilbao. 1993.
- RITZ MC, LAMB RJ, GOLDBERG SR, KUHAR MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self administration of cocaine. *Science* 1987; 237: 1219-1223.
- ROCHA BA, FUGAMALLI F, GAINETDINOV RR, JONES SR, ATOR A, GIROS B, MILLER GW, CARON MG. Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature Neurosci.* 1998; 1:132-37.
- SHULGIN AT, NICHOLS DE. Characterization of three new psychotomimetics. En: Stillman & Willete (eds.) "The psychopharmacology of Hallucinogens". New York. Pergamon Press. 1978; pp. 74-83.
- WHITE SR, OBRADOVIC T, IMEL KM, WHEATON MJ. The effects of methylenedioxyamphetamine (MDMA, "ecstasy") on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 1996; 49: 455-479.
- WOOLVERTON WL, JOHNSON KM. Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:193-200.