



# DROGAS DE SINTESIS

CONSECUENCIAS PARA  
LA SALUD

PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS



# **DROGAS DE SÍNTESIS**

**AGOSTO 2002**

- **Naturaleza y efectos**
- **Sustancias más conocidas**
- **Psipatología y complicaciones psiquiátricas**
- **Situación del consumo**
- **Control de la oferta**
- **Posibilidades de tratamiento**
- **Prevención**
- **Anexo: NIDA Notes**

# Drogas de síntesis: naturaleza y efectos

## Introducción

El término *drogas de síntesis* se refiere a un conjunto de sustancias psicoestimulantes, en su mayoría derivadas de las anfetaminas. Se administran por vía oral y se presentan en forma de comprimidos con colores llamativos y diferentes dibujos y anagramas grabados en su superficie, y se las denomina vulgarmente *pastillas*.

La historia de las drogas de síntesis comienza hacia los años 60 con la recuperación de la síntesis de *MDMA* (3,4-metilendioximetanfetamina). Esta sustancia había sido descubierta en 1912 y patentada en 1914 por la compañía Merck como vasoconstrictora, según otros como anorexígeno, pero nunca llegó a comercializarse. En los 60 comienza a usarse como droga psicoactiva, fundamentalmente en Estados Unidos, y en los 70 aparecen los primeros estudios sobre sus efectos.

Los aspectos generales de estas sustancias son similares entre sí. Se trata de derivados anfetamínicos fabricados por métodos químicos u obtenidos a través de precursores que pueden ser medicamentos. No suele tratarse de drogas nuevas u originales ni tampoco de drogas elaboradas "a la carta" sino drogas conocidas para las que en un determinado momento se encuentra mercado, satisfaciendo nuevas demandas o sustituyendo a psicofármacos controlados. De aquí que el concepto "drogas de diseño" no sea ni preciso ni adecuado; **su denominación más correcta química y farmacológicamente hablando es la de drogas "sintéticas"**.

Las drogas de síntesis tienen una acción farmacológica mixta, combinan efectos estimulantes con alteraciones de las percepciones. Estos efectos se producen en función del tipo de sustancia, dosis, sensibilidad individual..., por lo que muchas veces no son predecibles.

**Los efectos comienzan a la media hora, duran entre dos y cuatro horas**, e incluyen un aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión, ansiedad, sensación de vértigo y náuseas. Posteriormente, aparecen efectos placenteros y disfóricos, euforia, sensación de energía, hilaridad, empatía, deseo, distorsiones perceptivas, etc.

Sin embargo, para valorar sus efectos o, como veremos a continuación, su capacidad adictiva y los riesgos derivados de su uso, hay que tener en cuenta que estas drogas se consumen siguiendo un claro patrón de policonsumo. En

efecto, frente a las creencias iniciales que no las vinculaban con otras drogas, hoy sabemos a través de numerosos estudios que los consumidores de drogas de síntesis emplea otras sustancias y con elevada frecuencia. Así, según la Encuesta Domiciliaria a Población General de 1999, **los consumidores de éxtasis sobresalen por su consumo de hachís (93,1%), alcohol (91,4%), tabaco (87,3%) y cocaína (53%).**

Aunque se ha dado una cierta controversia en relación con su capacidad de provocar dependencia, puede confirmarse que sí se produce, aún sin tener un patrón típico, que sí muestran otras drogas. Podemos señalar que los tratados de psiquiatría (DSM III y IV) recogen los criterios para la dependencia y abuso de anfetaminas y sustancias relacionadas con ellas. Esta dependencia produce un progresivo descenso de la capacidad para afrontar las obligaciones laborales, familiares y situaciones estresantes.

Del mismo modo, **puede producirse tolerancia tras un período de administración continuado.** Esto conlleva, cuando se abandona el consumo, la aparición de síntomas de abstinencia tales como: incremento de la agresividad, trastornos del sueño, fatiga, ánimo depresivo, etc.

En concreto, el MDMA o éxtasis puede producir una intoxicación aguda con taquicardia, hipertensión, palpitaciones, hipertermia, hipertonia muscular, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, alucinaciones visuales, rhabdomiólisis y muerte súbita.

También sorprende su reputación de sustancia *limpia* y *segura* a pesar de que **se ha demostrado que la intoxicación crónica tiene el peligro de una posible neurotoxicidad ya que la acción que el MDMA tiene sobre los depósitos de serotonina podría ser irreversible.**

En términos generales, los efectos de todas estas sustancias son similares y directamente relacionados con la dosis, frecuencia de uso y vía de administración

Los sujetos consumidores relatan:

### **Efectos psíquicos**

**a)** Cambios en la conducta, como euforia, elevación de la autoestima y desinhibición. Puede producirse confusión, ansiedad o agresividad. La depresión que sobreviene tras su retirada puede ser importante y causa de claras inclinaciones suicidas.

**b)** Efectos alucinógenos leves o, como en el caso del MDMA, nulos. Pueden producir alteraciones del color o de la textura, pero no dan lugar a la visión de objetos irreales.

**c)** Con relación a sus efectos afrodisiacos, existe una gran controversia, ya que si bien para algunos autores existe dicho efecto, otros incluso postulan que puede dificultar la erección y la eyaculación.

### **Efectos autonómicos**

Los derivados anfetamínicos de síntesis tienen los mismos efectos simpaticomiméticos que las anfetaminas y suelen dar lugar a una hiperhidrosis, visión borrosa, anorexia y elevación de la presión arterial y taquicardia. Sin embargo, todos estos efectos presentan grandes variaciones interpersonales.

La sobredosificación con estas sustancias produce una situación que puede ser muy grave. Se trata de un cuadro de naturaleza simpática caracterizado por ansiedad, agitación, náuseas, temblores, rigidez muscular, tensión en las mandíbulas, hiperhidrosis y midriasis. En casos graves, se produce taquicardia, hipertensión, hipertermia y colapso vascular. La hipertermia es a veces tan intensa que se han descrito casos de muertes por deshidratación; también se han producido convulsiones, arritmias, hemorragias cerebrales secundarias a la hipertensión, rabdomiolisis, coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia renal, necrosis hepática y coma. Los efectos tóxicos aumentan en presencia de alcohol o con el uso simultáneo de IMAOs.

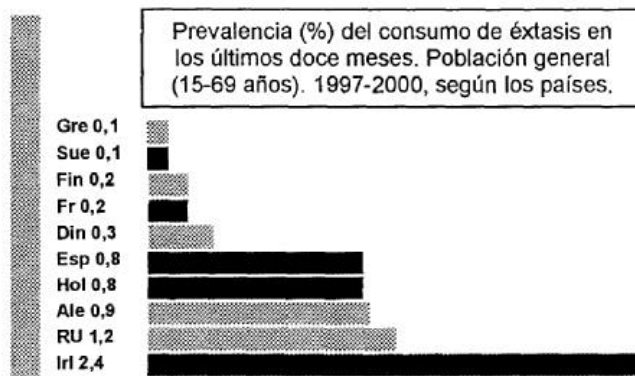
Un aspecto fundamental en la génesis del cuadro de sobredosificación es la composición o naturaleza impredecible de la droga. Para reducir los costes de producción es *frecuente que esté adulterada* con cafeína, analgésicos, antidepresivos, efedrina, antibióticos..., que pueden multiplicar los daños causados al organismo.

## Sustancias más conocidas

De acuerdo con un trabajo del Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (marzo de 2002), las drogas de síntesis más consumidas y sus efectos específicos son:

### ***Éxtasis***

El *éxtasis* o *MDMA* o *Adán*, *XTC*, *X*, *E*, *pastillas*, *pastis*, *pirulas*, es la 3,4-metilendioximetanfetamina. Es la droga de síntesis que más ha visto incrementado su consumo durante la década de los 90. Se *presenta en* pastillas que no superan el tamaño de una aspirina, aunque también puede distribuirse en polvo, generalmente de color rosáceo, blanco, amarillo o azul.

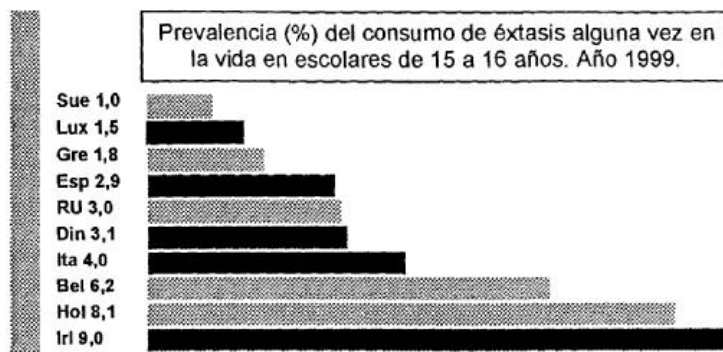


Es activo en humanos a partir de los 75 a 100 mg (1 mg/kg de peso), y comienza a producir efectos en menos de media hora, la mayoría de los cuales desaparecen *entre* las cuatro y seis horas, según la tolerancia. Pueden adquirirse por un precio comprendido *entre los* 6 y los 24 euros.

Sus consumidores pretenden facilitar la comunicación y las relaciones personales y conseguir una sensación de euforia, disminuyendo el cansancio, el hambre o la sed.

Cuando se consume éxtasis no se puede beber alcohol, ya que puede desencadenar un cuadro conocido como *golpe de calor*, con alto riesgo de deshidratación. Se han registrado casos en los que el consumidor sufre taquicardia, mareos, vómitos, calambres, nerviosismo e incluso paranoia. Para reducir el riesgo de padecer *este síndrome*, sólo deben ingerir agua. Además, y

como consecuencia de su consumo, pueden persistir una serie de *efectos residuales*, tales como insomnio, agotamiento, depresión, irritabilidad, *cefalea* y dolores musculares, que *desaparecen tras* ingerir una nueva dosis.



## 'Eva'

Existen otros derivados anfetamínicos cuya estructura química está estrechamente relacionada con la del MDMA. Entre ellos, cabe destacar la 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA o Eva) que se caracteriza por poseer una actividad psicotrópica similar a la MDMA, si bien sus efectos ocurren más rápidamente y son de duración más corta. En cuanto a sus efectos tóxicos, también produce neurotoxicidad sobre el sistema serotoninérgico y, en lo que se refiere a la temperatura corporal, induce hipertermia.

*Se consume en pastillas que por una cara suelen llevar grabada la palabra Eva y, por otra, la dosis activa (unos 130 mg). Su precio es similar al del éxtasis, vendiéndose como si lo fuera en muchas ocasiones. Es la que menos altera la percepción de su consumidor, pero la que más estimula el sistema nervioso central. Asimismo, es la más parecida a la anfetamina y la que menos efectos secundarios presenta.*

## 'Píldora del amor'

El MDA o *píldora del amor* se sintetizó en Alemania en 1910 y combina los efectos de la anfetamina y L3 mescalina. Parece mostrar mayores *efectos alucinógenos* y una toxicidad superior al *éxtasis*. Con su consumo se pretende producir euforia y aumentar la sociabilidad. *Tiene fama* de ser afrodisíaca, a lo que debe su nombre, aunque *este efecto nunca* ha sido comprobado científicamente. Se presenta en cápsulas de 200-300 mg, y su vía de

administración es oral. El efecto *tiene lugar* a los 30-60 minutos de la ingestión y dura hasta 10 horas.

Dosis *superiores* a los 300 mg pueden producir midriasis, hiperactividad, aumento de la salivación, piloerección y, en casos graves, rigidez, convulsiones, fallo respiratorio y muerte.

## 'Speed'

El *speed* es el clorhidrato de metanfetamina, un derivado químico de la feniletilamina (anfetamina). Además de *speed*, la metanfetamina es conocida frecuentemente como *hielo*, *shabu*, *meth* o *chalk*.

La metanfetamina es un polvo blanco, cristalino, sin olor y con sabor amargo, que se disuelve fácilmente en agua o licor. Esta sustancia se *puede encontrar* en muchas formas *diferentes*, *pudiendo* ser fumada, inhalada, ingerida o inyectada.

Fue en la década de los 80 cuando el *hielo* comenzó a ser usado por vía inhalada. El clorhidrato de D-metanfetamina (*crystal* o *hielo*) es la metanfetamina en forma de base libre y usualmente se consume fumado. **Su creciente popularidad puede atribuirse a su rápida absorción, la cual produce efectos clínicos inmediatos comparables a los producidos por la administración de sustancias por vía intravenosa.** De este modo, los usuarios reportan los efectos más intensos en aproximadamente 30 minutos. El cristal puede ser sintetizado por medios químicos de bajo costo y relativamente accesibles, utilizando el método de reducción de efedrina.

Si la droga es inhalada o se toma por vía oral, la sensación de euforia es menos intensa que cuando se administra por vía intravenosa, sintiendo una intensa sensación llamada *flash*, que sólo dura unos pocos minutos y que se describe como un placer extremo. Las dosis usadas por los usuarios como droga recreativa oscilan entre 0,15 y 0,56 mg/l.

La acción de la metanfetamina sobre el sistema nervioso central produce, como el resto de derivados anfetamínicos, sensación de euforia, disminuye la sensación de cansancio, incrementa la actividad física, mejora la capacidad de concentración, disminuye el apetito, incrementa el ritmo respiratorio y produce hipertermia. A pesar de estos efectos aparentemente beneficiosos, también existen los riesgos típicos de estas sustancias.

La metanfetamina provoca un incremento del gasto cardíaco y de la presión arterial, pudiendo causar daño vascular irreversible en el cerebro. Además, es característico el incremento súbito de la temperatura corporal, producido por la acción vasoconstrictora de la droga, que puede originar el clásico *golpe de*



*calor.*

**El abuso crónico puede dirigir al usuario a un comportamiento psicótico, caracterizado por paranoia intensa, alucinaciones visuales y auditivas, y rabia incontrolable que puede transformarse en un comportamiento extremadamente violento.** Produce un síndrome de abstinencia no muy evidente, caracterizado por depresión, agitación, fatiga, trastornos del sueño, apatía, confusión, irritabilidad, ansiedad, desorientación, agitación psicomotriz, mialgias, mioclonías, midriasis y tendencia a la autólisis.

## 'Polvo de ángel'

La *fenciclidina* o *polvo de ángel* o PCP se comenzó a fabricar en los años 50 como anestésico intravenoso. A mediados de los años 60, se dejó de utilizar debido a que producía en los pacientes intervenidos agitación, estados de delirio y conductas irracionales. Se trata de un polvo blanco, cristalino, que se disuelve fácilmente en agua o alcohol. Tiene un sabor amargo distintivo y se puede mezclar con facilidad con colorantes. Se comercializa en forma de diversas clases de tabletas, cápsulas y polvos de colores. Por lo general, se usa inhalada, fumada o ingerida. Para fumarla se suele aplicar a hojas de plantas, como menta, perejil, orégano o marihuana.

Los efectos del PCP en el cerebro inhiben la habilidad del usuario para concentrarse, pensar de forma lógica y articular. Ocurren cambios dramáticos en la percepción, los pensamientos y el estado de ánimo. **Algunos usuarios experimentan una euforia de leve a intensa, mientras que otros se sienten amenazados por el miedo, la ansiedad o el pánico.**

Las personas que usan PCP de forma crónica afirman que tienen pérdida de memoria, dificultad para hablar y pensar, depresión y pérdida de peso. Estos síntomas pueden persistir hasta un año después de dejar de usar PCP. También se han notificado trastornos emocionales. Puede interactuar con otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol y las benzodiazepinas, pudiendo incluso poner en peligro la vida del paciente.

## 'Poppers'

Los poppers son unas drogas recreativas compuestas por nitrato de amilo en la mayor parte de los casos, pero también por otros nitritos como nitrito de butilo o nitrito de isobutilo. Son líquidos incoloros e inodoros que se administran inhalados y que se presentan en botes de cristal. El nitrato de amilo es una sustancia muy volátil e inflamatoria y nunca ha de ser ingerida porque puede ser mortal.

Esta droga produce estimulación y vasodilatación, efectos que se perciben muy rápidamente. A los pocos segundos de la inhalación se produce una fuerte sensación de euforia, de ligereza, desinhibición sexual, etc. Los efectos desaparecen enseguida, produciéndose de forma posterior depresión y agotamiento. Es muy usada por sus efectos durante el acto sexual, ya que incrementa el orgasmo y relaja los músculos del ano; no obstante, también puede producir pérdida de la erección.

Los efectos adversos que se producen con esta sustancia son: enrojecimiento de la cara y cuello, cefalea, náuseas y vómitos, taquicardia e hipotensión ortostática. El popper crea tolerancia y una considerable dependencia física, lo que unido a la breve duración de sus efectos buscados, lo convierte en una droga peligrosa, con un elevado riesgo de intoxicación por sobredosis.

## 'Extasis líquido'

En realidad, el *GHB* (gamma-hidroxibutirato), **aunque es conocido como éxtasis líquido, nada tiene que ver con el MDMA**. Se trata de un metabolito fisiológico derivado del GABA, que se aisló investigando acerca de este neurotransmisor y que se encuentra en todos los tejidos del organismo, sobre todo en el cerebro. Es un líquido incoloro, inodoro y con un cierto sabor salado. Cuando se descubrió esta sustancia, se le atribuyeron una serie de aplicaciones terapéuticas:

- Narcolepsia.
- Tratamientos de drogodependencia (alcoholismo, adicción a la heroína y síndrome de abstinencia).
- Anestésico intravenoso.
- Ayuda al parto (disminuye el dolor y aumenta la dilatación del cuello del útero).

Los efectos que se han observado con el consumo de esta droga son relajación y somnolencia. Con dosis de 10 mg/kg de peso produce hipotonía y anestesia.

Si la dosis es de 20-30 mg/kg, el GHB produce adormecimiento y sueño y cuando alcanza los 50-70 mg/kg puede desencadenar un estado hipnótico y causar bradicardia y bradipnea. Dosis más altas aumentan la depresión cardiopulmonar y comportan el riesgo de mioclonias y actividad epileptógena. El problema de esta droga radica en que es líquida y la dosificación no es tan exacta como en el caso de las pastillas.

Las sobredosificaciones son muy corrientes, pudiéndose llegar a estados de coma y muerte. Los efectos aparecen al cabo de cinco o diez minutos de la ingestión y habitualmente se prolongan de una hora y media a tres horas, aproximadamente.

## 'Éxtasis vegetal'

Durante los últimos años han aparecido en el mercado unos productos a base de plantas medicinales comercializados con fines lúdicos. Entre otros, cabe destacar aquellos conocidos como *éxtasis vegetal*. Según los fabricantes, se trata de productos estimulantes de origen natural carentes de efectos secundarios, por lo que se han considerado una alternativa sana y segura al *éxtasis químico*. Sin embargo, las sustancias que lo componen pueden resultar peligrosas y, por tanto, se debería tener precaución con su consumo.

**El *éxtasis vegetal* son preparados de composición muy variable, constituidos por multitud de plantas y compuestos químicos.** Se comercializa como comprimidos o cápsulas de atractivos colores, a un precio que ronda los 18 euros el envase de unos 10 comprimidos. Su venta se realiza a través de Internet, por correo o en *Smart Shops*, tiendas especializadas en la venta de productos estimulantes a base de plantas. Algunos de sus nombres comerciales más conocidos en España son *Cloud 9*, *Herbal Bliss*, *Ritual Spirit*, *Herbal X*, *GWM*, *Rave Energy*, *Ultimate Xphoria*.

**Todos los preparados conocidos como *éxtasis vegetal* tienen en común la presencia en su composición de las siguientes plantas:**

- Plantas ricas en cafeína, como la nuez de cola, la guaraná o el té. La cantidad de cafeína presente en ellas oscila entre un 2-6%.
- Plantas con precursores anfetamínicos como la efedra, la bala o el cálamo aromático. La efedra y la bala contiene efedrina, una amina simpaticomimética muy similar a la noradrenalina. Por su parte, el cálamo aromático presenta asarona, entre cuyos metabolitos se encuentra la trimetilanfetamuta.
- Plantas de exclusivo control médico o farmacéutico como la pasiflora, el ginkgo o el ginseng.
- Plantas desconocidas en la tradición fitoterapéutica española como el kava-kava, la damiana, la salvia de los adivinos o el yohimbe.
- Finalmente, pueden aparecer sustancias químicas como la L-arginina, la fenilalanina o el ácido gammaaminobutírico.

El *éxtasis vegetal* es un estimulante de la corteza nerviosa debido a la presencia de cafeína y de análogos anfetamínicos, como la efedrina de la efedra o la asarona del cálamo aromático.

Aunque estos productos se han comercializado asegurando su seguridad y

legalidad, se han recogido más de 800 reacciones adversas asociadas al consumo de estos preparados. De estos 800 casos, 17 resultaron mortales, por lo que la *Food and Drug Administration* americana decidió prohibir la fabricación y comercialización de estas sustancias.

En una revisión sobre 140 casos de reacciones adversas en individuos consumidores de productos a base de efedra, recogidas por la FDA entre 1997 y 1999, se estableció que en el 31 % de los casos existía una relación de causalidad directa entre el consumo de efedra y la reacción adversa, mientras que en otro 31% era muy posible que estuviera relacionado. De estas reacciones adversas, el 47% era de índole cardiovascular (hipertensión, palpitaciones, taquicardia, ictus) y el 18%, de tipo nervioso (convulsiones, insomnio). De los 140 casos, 10 fueron mortales y 13 produjeron una incapacidad permanente del individuo.

Debido a la presencia de sustancias estimulantes, **el éxtasis vegetal está contraindicado en caso de trastornos cardiovasculares como hipertensión, insuficiencia cardíaca o insuficiencia coronaria.** Las bases xánticas, la efedrina, el ginseng y la yohimbina del yohimbe presentan unos efectos cronotrópicos y vasoconstrictores que pueden empeorar los cuadros, pudiendo producir crisis de hipertensión o infarto de miocardio.

Tampoco se debe utilizar en caso de que el individuo presente ansiedad o insomnio, ya que todas estas sustancias pueden agravar las crisis de angustia. Y es peligrosa su utilización en caso de diabetes. La efedrina puede elevar la glucemia, por lo que el consumo de esta droga por enfermos diabéticos puede originar una grave hiperglucemia. Por su parte, el ginseng tiene un efecto hipoglucemiante, por lo que puede producir una hipoglucemia severa.

Además, estas plantas presentan interacciones con medicamentos, algunas de las cuales pueden resultar importantes. Las bases xánticas, la efedrina, el ginseng y la yohimbina pueden potenciar los efectos y la toxicidad de los digitálicos debido a sus efectos inotrópicos.

En caso de tratamiento con IMAOs, estos productos pueden aumentar la excitabilidad producida por estos fármacos debido a su efecto estimulante nervioso y a los efectos simpaticomiméticos indirectos de la efedra y la yohimbina. Por tanto, se pueden provocar crisis hipertensivas al aumentar la liberación de catecolaminas.

Igualmente, en pacientes diabéticos sometidos al tratamiento con sulfonilureas o insulina se pueden potenciar los efectos y producir una hipoglucemia. Por su parte, la efedrina antagoniza los efectos de dichos fármacos y puede generar un coma hipoglucémico. También es muy frecuente el consumo de estas drogas con alcohol. **El éxtasis vegetal puede potenciar los efectos depresores del alcohol y llegar a producir una depresión respiratoria.**

El uso, y sobre todo el abuso de estas sustancias, puede dar lugar a reacciones adversas como nerviosismo, temblores, insomnio, excitabilidad, cefaleas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, úlcera gastroduodenal, hemorragias, taquicardia o hipertensión. En algunos casos pueden aparecer reacciones alérgicas caracterizadas por prurito o erupciones eritematosas.

Entre las drogas de síntesis más conocidas en el mundo destacan otras tres (2-CB, 4-MTA y zolpidem), si bien su presencia en España es anecdótica:

## **2-CB**

La fórmula química es 4-bromo- 2,5 dimetoxifeniletamina (2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil) etilamina. Otras denominaciones son: *a*-desmetil-DOB, BDMPEA, MFT, *Erox*, *Nexus* y *Performax*.

La 2-CB tiene similitudes estructurales y farmacológicas con la brolanfetamina y la mescalina. Es un agonista parcial selectivo de los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. En los seres humanos, la 2-CB es más potente que la mescalina pero menos que la brolanfetamina. En dosis pequeñas tiene efectos de potenciación sensorial, que se manifiestan en la sensibilidad de la piel y una reacción agudizada a los olores, los sabores y la estimulación sexual. En dosis mayores es un alucinógeno fuerte. Produce alucinaciones visuales especialmente marcadas, con gran variación de colores, configuraciones extrañas en las superficies y distorsión de objetos y rostros. En el decenio de 1990, la 2-CB se vendía como supuesto afrodisíaco en varios países.

Aparte de su controvertida utilidad experimental para facilitar la psicoterapia, **los alucinógenos, como la 2-CB, no tienen aplicación terapéutica.**

## **4-MTA**

La fórmula química es 4-metiltioanfetamina. Otras denominaciones utilizadas son: metil-4-metiltiofenetilamina, *p*metiltioanfetamina, 4-MTA, *p*-MTA, MTA, MK, S5, S5, *flatliner* y *the one and only denominator*.

La 4-MTA es un potente agente liberador de serotonina y un inhibidor reversible de la oxidasa de monoamina A; es estructuralmente similar a la 4-metoxianfetamina. Farmacológicamente, es análogo a la MDA y a la MDMA; los estudios indican que la 4-MTA es seis veces más potente que la MDMA y la MDA al inhibir la absorción de 5-HT.

Algunos informes del Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte indican que **la 4-MTA es objeto de uso indebido, principalmente en discotecas, por sus efectos estimulantes y creadores de euforia similares a los de la**

**MDMA.** La 4-MTA ha causado varias muertes y hospitalización. Se ha observado que esta droga produce efectos tóxicos directos y que la presencia de otras drogas o de alcohol puede exacerbarlos.

La 4-MTA no tiene aplicación terapéutica reconocida.

## **ZOLPIDEM**

Las fórmulas químicas del zolpidem son *N,N,6*- trimetil-2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridina-3-acetamida (*N,N,6* trimetil-2-(4-metilfenil) imidazo[1,2-*a*]piridina- 3-acetamina. Algunos de sus nombres comerciales son *Ambien*, *Bikalm*, *Niotal*, *Stilnoct* y *Stilnox*.

Aunque difiere químicamente de las benzodicepinas, el zolpidem produce efectos similares. Actúa como agonista que se liga con alta y baja afinidad a los subtipos receptores BZ1 y BZ2, respectivamente. Se considera, en general, que produce efectos hipnóticos relativamente mayores que los de las benzodicepinas.

Como en el caso de muchas benzodicepinas, se dispone de varios informes monográficos en que se describen síndromes de abstinencia al interrumpir la administración de zolpidem. **Aunque los problemas generados por su suspensión no conducen necesariamente al consumo compulsivo de la droga (farmacodependencia) en los seres humanos, se ha informado de casos diagnosticados clínicamente de dependencia causada por el consumo prolongado de zolpidem.** Se conocen casos de sobredosis de zolpidem que han requerido tratamiento de urgencia.

El zolpidem se utiliza para el tratamiento del insomnio en más de 80 países.

# MDMA: Patología psicológica y psiquiátrica

Las reacciones adversas comunicadas son, en general, de índole somática, y se han descrito pocos trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el uso de MDMA, debido a que se trata de un fenómeno reciente. No obstante, desde el comienzo de la década de los años 90 es cada vez más frecuente la aparición de publicaciones referentes a complicaciones psiquiátricas asociadas al uso de esta sustancia, aunque resulta difícil precisar si interviene como un factor facilitador, como desencadenante o es capaz de producir dichos trastornos ex novo, ya que la revisión de los casos pone de manifiesto la existencia de una elevada tasa de policonsumo de drogas en estos pacientes, así como la presencia de trastornos psiquiátricos previos y/o de morbilidad psiquiátrica entre sus familiares.

**Las manifestaciones psiquiátricas que se asocian más a menudo al consumo de MDMA pueden presentarse en seis grandes grupos: psicosis paranoide, depresión, estados de ansiedad y crisis de pánico, fenómenos *flashbacks* recidivantes, déficit cognitivos y de memoria, y otras alteraciones (Bobes et al, 1994, 1995, 1996, 1997).**

## **Psicosis**

Tanto en Europa como en EEUU, se han registrado casos de psicosis.

## **Depresión**

Aunque menos numerosa que los episodios psicóticos, se han publicado en la literatura médica varias reacciones adversas que cursan con trastornos afectivos, en algunos casos graves.

## **Ataque de pánico**

La experimentación de ataques de pánico tras la ingesta de MDMA y su repetición tiempo después es, quizás, una de las complicaciones psiquiátricas descritas con más frecuencia.

## **Flashbacks/alucinaciones**

Se han registrado varios casos de *flashbacks* tras el consumo de éxtasis, en algunas ocasiones acompañados de vividas alucinaciones, en especial de tipo visual o auditivo. Con frecuencia, estos casos formaban parte de un cuadro de psicosis, pero en otras ocasiones fueron sintomatología predominante, por lo general acompañados de gran ansiedad y sin reunir más criterios de psicosis.

## **Otras alteraciones (déficit cognitivos y de memoria)**

Efectos subagudos: somnolencia en el 36% de los casos, subsecuente al insomnio referido por el 33% de los entrevistados; dificultades para la concentración en el 21% de los sujetos; cefaleas en el 17%, y sensación

general de ansiedad, preocupación o miedo e irritabilidad en el día posterior al uso de éxtasis en un 12%.

## **Psicopatología**

Desde 1985 se han acumulado numerosos datos sobre la neurotoxicidad producida por la MDMA en el sistema serotoninérgico.

La revista **NIDA NOTES**, que edita el Instituto Nacional para el Abuso de Drogas de Estados Unidos (ver anexo), acaba de publicar los resultados de un nuevo estudio realizado sobre 15 personas (nueve mujeres y seis hombres de una media de 32 años de edad) que muestra cómo el consumo continuado de metanfetamina se relaciona con problemas cognitivos (memorísticos) y de movimiento. Los investigadores, del Laboratorio Nacional Brookhaven, en Upton (Nueva York) y de la Universidad de California, en Los Angeles, hallaron que **tras un periodo de abstinencia de, al menos, nueve meses, el nivel de los transmisores de dopamina (que sufren un descenso cuando se consume metanfetamina) se había recuperado, pero no así el deterioro de las capacidades motoras y la memoria.** Los participantes en el estudio habían consumido la droga, al menos, cinco días a la semana durante dos años y en el momento del estudio llevaban dos meses sin probarla.

Tras los dos meses de abstinencia, los investigadores midieron el nivel de transmisores de dopamina mediante PET (tomografía de emisión de positrones). Comparando los resultados con los de personas que nunca habían consumido metanfetamina, encontraron una reducción media del 24 por ciento en los transmisores de dopamina (DAT) en el *striatum*, una parte del cerebro asociado con el control del movimiento, la atención y la motivación. El descenso se apreció en todos los sujetos. Además, **se realizó una serie de pruebas para comprobar las habilidades motoras y memorísticas de los sujetos y se comprobó que, a menor nivel de DAT, las respuestas a los test eran peores.** Normalmente, en sujetos que no consumen droga, la pérdida de DAT se produce a un ritmo del 7 por ciento por década, lo que significa que las personas estudiadas tuvieron el descenso equivalente a cuarenta años de envejecimiento. La reducción de entre el 40 y el 90 por ciento de los niveles de DAT es una característica de la enfermedad de Parkinson.

Tras nueve meses de abstinencia, cinco de los participantes en el estudio volvieron a ser evaluados y, aunque los niveles de DAT se habían recuperado hasta alcanzar casi el nivel normal, el deterioro motor y memorístico seguía presente en todos ellos. Los investigadores esperan los resultados de nuevos estudios para seguir ahondando en estos descubrimientos.



## Situación del consumo

En España, si bien se detectan algunos consumos de drogas de síntesis a finales de los años 80, especialmente en zonas turísticas de Baleares, su uso empieza a extenderse a comienzos de los años 90.

Su consumo se ha afianzado en las nuevas generaciones de jóvenes más como un fenómeno sociocultural que se inviste de señas de identidad peculiares que como un hecho individual y aislado. **Su uso, por lo tanto, posee un significado de elemento facilitador de la sociabilidad, la relación enmarcada en el propósito de la diversión y el ocio.** De aquí que este consumo se haya relacionado con ambientes y movimientos musicales concretos como el Acid House y con efectos favorecedores de la comunicación y la facilitación de la empatía -estos factores han condicionado que se las denomine entactógenas-.

Los datos recogidos por el Observatorio Español sobre Drogas, a través de las Encuestas a Población General y Población Escolar, revelan lo siguiente:

En la población general (15 a 65 años), tras un fuerte incremento del consumo a mediados de los 90, la situación parece haberse estabilizado en los últimos años. De acuerdo con la Encuesta sobre Drogas a la Población General de 1999, el 2,4% ha probado el éxtasis o las pastillas alguna vez en su vida; un 0,8%, en el año anterior a ser encuestados, y un 0,2%, en el mes anterior.

En cuanto a la población escolar (14 a 18 años), el consumo que había mostrado una cierta tendencia a la baja entre 1996 y 1998, se ha vuelto a incrementar entre esta última fecha y el año 2000. Así, en el indicador "alguna vez", se ha pasado del 3,5% en 1998 al 5,7% en 2000. En el indicador "último año", las cifras son del 2,5% en 1998 y el 4,6% en 2000, y en el indicador "último mes", entre las mismas fechas el porcentaje de usuarios ha pasado del 1,6% al 2,5%.

En relación con **el riesgo percibido ante el consumo de drogas de diseño** (proporción de población que piensan que esa conducta puede causar bastantes o muchos problemas), **en el caso de los estudiantes de 14 a 18 años**, esa proporción ha bajado ligeramente en los últimos años, del 57% en 1994 al 54% en 2000 para el caso del consumo "alguna vez", y del 86,3% al 85,2% en las mismas fechas para el caso del "consumo habitual".

**En la población general (15 a 65 años)**, la evolución ha sido la contraria. Se ha pasado del 67,5% al 73,5% entre 1997 y 1999 en el caso del consumo "alguna vez", y del 80,7% al 85,7% en las mismas fechas en el caso del "consumo habitual".

Las pastillas se consumen los fines de semana en ambientes festivos y en compañía de amigos. Lo más frecuente es tomar una o más pastillas por noche,

hasta el punto de que un 25% de los usuarios ingiere más de cuatro pastillas, y las simultanea con cannabis, alcohol y tabaco. Con menos frecuencia, se asocian a cocaína, otras anfetaminas y algo menos a alucinógenos. Esto supone un gran riesgo sanitario que, en muchas ocasiones, es desconocido para los jóvenes.

Evolución del consumo de éxtasis entre estudiantes de Secundaria (14-18 años). España.				
Tipo de consumo	1994	1996	1998	2000
Consumo experimental	3,5	5,1	3,5	5,7
Consumo habitual	2,0	2,2	1,6	2,5

Finalmente, conviene incidir en dos aspectos fundamentales a la hora de valorar los peligros derivados de las circunstancias concretas de su uso. En primer lugar, según las encuestas de que dispone el Observatorio Español sobre Drogas, **las motivaciones expresadas por los jóvenes para su consumo son la diversión (46,1%), la experimentación de nuevas sensaciones (39,5%) y bailar (22,9%)**. Esto lleva a muchos usuarios de estas drogas a bailar durante horas sin descanso, en recintos cerrados y sin reponer suficientes líquidos, lo que les coloca en riesgo de hipertermia y deshidratación.

El segundo aspecto es la existencia de una clara relación entre el consumo de éxtasis y los accidentes de tráfico, sobre todo los que se producen durante el fin de semana. Estas sustancias disminuyen las capacidades para una conducción segura: se reduce la capacidad de concentración, los reflejos y la visibilidad, aumenta el tiempo de reacción y, lo que suele ser más determinante en los accidentes, se altera la percepción y valoración del riesgo.

En lo que se refiere al **consumo de éxtasis en los países de la Unión Europea, los que tienen una mayor prevalencia son Irlanda y el Reino Unido**. El consumo en población adulta en el indicador "últimos 12 meses" alcanza un 2,4% en Irlanda, si bien la mayoría de los países tiene prevalencias inferiores al 1%. España ocupa la cuarta posición junto con Holanda con una prevalencia de un 0,8%.

En cuanto al consumo entre escolares de 15 y 16 años, éste es en España inferior a otros países de la Unión Europea, ocupando la séptima posición con una prevalencia del 2,9% de escolares que lo han probado alguna vez en la vida. La prevalencia de Irlanda, que es el país con un mayor consumo entre escolares de esta edad es del 9%, y la de Suecia, que es el país con un menor consumo, de un 1%.

## Control de la oferta de drogas sintéticas

Los primeros decomisos significativos de éxtasis en España por las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado se producen a comienzos de los años 90. Entre 1992 y 1995 se multiplica por 16 el número de unidades de unidades de éxtasis decomisadas, produciéndose posteriormente una disminución de estos decomisos, hasta que a finales de los 90 vuelven a crecer. **En los dos últimos años (2000 y 2001) el número de unidades de estas sustancias decomisadas ha superado las 800.000.**

También hay que destacar la realización de operaciones policiales muy importantes, en las que se han desmantelado laboratorios clandestinos con aprehensión de instrumental y maquinaria para la elaboración de estas sustancias y se han desarticulado organizaciones de traficantes

Incautaciones de MDMA en la Unión Europea								
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
<b>España</b>	740	340	185	195	358	892	860	906
<b>Resto UE</b>	1.909	8.755	4.049	5.994	11.381	16.405	—	—

\*Los datos de 2002 se refieren al primer semestre.  
 \*Todas las cifras representan grandes incautaciones.  
 \*Los datos expresan miles de unidades.

Fallecidos con restos de MDMA (sin cocaína ni opiáceos)											
1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	
1	-	-	10	2	5	0	1	8	7	4	

\*Datos del Instituto Nacional de Toxicología referidos a toda España.

Desde 1992 hasta julio de 2002, los diferentes departamentos del Instituto Nacional de Toxicología han informado de la detección de éxtasis en 140 fallecidos dentro de España. La mayoría de ellos había consumido junto al éxtasis otras sustancias, como cocaína y opiáceos, por lo que no está claro cuál de esos productos causó la muerte. El éxtasis sí parece tener una relación directa con el fallecimiento en 38 casos (durante el mismo periodo), ya que los análisis no encontraron cocaína ni opiáceos.

## Posibilidades de tratamiento

En España, las personas que tienen problemas por dependencia de sustancias psicoactivas pueden recibir tratamiento a través de la red de recursos del Plan Nacional sobre Drogas. Esta red está compuesta por más de mil centros y servicios y, en los últimos años atiende una media anual de unas 150.000 demandas.

Cada comunidad autónoma tiene su propia red compuesta por un conjunto de centros de tratamiento que se acomoda a las diferentes necesidades y perfiles de los pacientes. Estos tratamientos son gratuitos y voluntarios.

**En los últimos años se han producido en nuestro país importantes transformaciones en cuanto al tipo de sustancia principal que motiva la demanda de tratamiento**, de tal modo que la heroína, que durante muchos años concentró casi el 90% de las demandas asistenciales, ha ido descendiendo paulatinamente hasta el 72% en el año 2000 para ceder espacio a otras sustancias. Según los últimos datos disponibles en el Observatorio Español sobre Drogas, las demandas asistenciales por cocaína alcanzaron el 17% y por cánnabis, el 6%. Ahora bien, si tenemos en cuenta únicamente las nuevas demandas de tratamiento, la cocaína llega al 32% y el cánnabis, al 14,5%. Las drogas de síntesis representan tan sólo el 0,5% del total de demandas registradas en la red. A partir de este dato es difícil precisar cuál será la evolución futura de esta demanda asistencial. Si nos atenemos a la pauta seguida por otros psicoestimulantes como la cocaína encontramos que, tras un largo período de silencio clínico, hace cinco años se produjo un rápido y progresivo incremento.

No existen tratamientos tipo según cada droga. En primer lugar, porque **el tratamiento debe diseñarse a la medida del paciente**, es decir, no sólo es importante la sustancia consumida sino la historia de consumo; la situación psicológica, sanitaria, familiar y social; las condiciones formativas y laborales, y un largo etcétera de circunstancias que condicionan el tipo de tratamiento. En segundo lugar, porque el patrón más habitual es el policonsumo, por lo que tendremos que abordar la adicción simultánea a diversas sustancias. No obstante, existen elementos comunes a todas las adicciones y algunos específicos para las drogas de síntesis que resumimos a continuación. De un modo muy genérico podemos distinguir las siguientes fases del tratamiento:

**Captación de la demanda** y acogida a la persona que se desea rehabilitar. En el caso de las drogas de síntesis, suelen ser los padres quienes buscan ayuda.

Dada la peculiaridad de la dependencia que genera este tipo de sustancias, el concepto de **desintoxicación** no es el más exacto. En general, habrá que descartar el consumo de otras drogas, evaluar el estado de salud de la persona

y los trastornos psicológicos y sociales que puedan estar produciéndose. En cada caso, por lo tanto, será necesaria la supervisión profesional para afrontar esta fase. En la práctica se vienen realizando tratamientos sintomáticos ante determinados problemas tales como la ansiedad, la hiperactividad, trastornos del sueño, etc.

Posteriormente a la desintoxicación, y siempre dentro de lo que entendemos como rehabilitación, estaría la fase de **deshabitación**. En ella la persona digamos que *aprende*, poco a poco, a estructurar su vida sin la dependencia de las drogas. Esta fase de deshabitación se realiza en diferentes tipos de recursos: centros ambulatorios, comunidades terapéuticas (de carácter residencial y generalmente rurales), talleres de inserción, unidades hospitalarias de desintoxicación, etc.

En el caso de las drogas de síntesis, el tratamiento incidirá sobre todo en las características del estilo de vida que su consumo comporta. Como ha quedado claro en este documento, normalmente estas sustancias se consumen en un entorno recreativo, casi siempre en grupo, y con la finalidad de aumentar la comunicación entre las personas consumidoras. Por todo ello, el abandono de su consumo supone básicamente el cambio en los hábitos y relaciones de la persona.

Los dispositivos de atención a las drogodependencias en España suelen estar más acostumbrados a atender a personas que son adictas a drogas, fundamentalmente a la heroína. No obstante, **ya existen profesionales que asisten a personas que consuman drogas de síntesis**. Precisamente, una de las políticas prioritarias que impulsa el Plan Nacional sobre Drogas se dirige a la actualización y reciclaje de los profesionales ante este nuevo problema.

Dos temas bastante frecuentes entre estos consumidores son los problemas propios del desarrollo psicológico y la comorbilidad psiquiátrica. En el primer caso, hay que abordar problemas que no son ajenos a cualquier adolescente y que se deben manejar con la propia familia. Si, por otra parte, se detectase una patología psiquiátrica asociada al consumo de estas sustancias, deberá de realizarse un tratamiento específico especializado que cuente con la intervención de psicólogos y psiquiatras. En estos casos será necesario integrar la atención desde el centro de tratamiento de drogas con aquella otra que sea necesaria desde los dispositivos de atención a la salud mental.

Una cuestión sin duda interesante es el tratamiento en grupo. Se viene realizando en varios programas públicos y privados en nuestro país con resultados muy positivos. Suele trabajarse con grupos de jóvenes menores de 21 años que presentan consumos de fines de semana y/o esporádicos. Estos grupos, dirigidos por profesionales, no se centran tanto en el consumo de las drogas sino en los aspectos más relacionados con la falta de madurez que suele acompañarlos. Así pues, se incorporan temas relacionados con el manejo y utilización del tiempo libre, las relaciones personales, las obligaciones y

responsabilidades y otros aspectos como los emocionales, la autoestima y la toma de decisiones.

# Prevención

Las estrategias de prevención se construyen teniendo en cuenta algunos factores relacionados con su uso.

En primer lugar, hay que precisar que existen algunas circunstancias, características y situaciones que favorecen o dificultan el consumo de drogas. Citaremos las más importantes:

**La tendencia a la satisfacción inmediata de los impulsos: la falta de autocontrol.** Se quiere algo y se quiere ya, pero con el mínimo esfuerzo personal. En muchas familias se fomenta esta conducta de los hijos desde pequeños, sin ser conscientes de que el autocontrol hay que enseñarlo y que no aparece espontáneamente.

**La habilidad para relacionarse con el entorno:** muchos adolescentes comienzan a consumir sustancias tóxicas como una forma de integrarse en un grupo. La presión del grupo de iguales es una circunstancia que muchos adolescentes no saben afrontar con habilidad, de forma que, aunque en un primer momento no les guste la idea de consumir, les agrada mucho menos la de ser rechazados por los demás.

**Su falta de seguridad en sí mismos** les hace más vulnerables a la presión de los amigos.

**La escasa percepción del riesgo** hacia el consumo de drogas genera tolerancia hacia su uso, lo que está estrechamente relacionado con la experimentación temprana.

Desde las distintas instancias de socialización es posible adoptar actitudes preventivas frente a estos consumos tales como:

**Fomentar la comunicación familiar.** Es uno de los más importantes factores de protección frente a las conductas problemáticas de los hijos, ya que una buena comunicación facilita la posibilidad de influir positivamente en ellos, de hacerles reflexionar sobre sus decisiones. En el período adolescente esta comunicación puede comenzar a deteriorarse: empiezan a surgir conflictos y la forma que los padres tengan de reaccionar ante ellos va a determinar que la posibilidad de comunicarse siga abierta o se cierre cada vez más. En muchos casos es importante hacerles ver a los padres que es muy importante mantenerse afectivamente cerca del hijo porque, aunque a veces parece que no les necesitan, la realidad es muy distinta. El apoyo de los padres y la confianza en ellos les aporta una gran seguridad y les permite ser más fuertes en su relación con el entorno.

En las situaciones concretas en las que se sospecha de que el hijo consume, la

reacción de alarma y lo que ésta provoca -inquirir, perseguir y agobiar al hijo- es la peor de las estrategias, pues conlleva un desgaste progresivo de la relación. Los padres son incapaces en ese momento de centrarse en otros aspectos de su hijo que no sean los problemáticos y esto hace que la solución se complique. Es importante que los padres vean el hecho no como un problema crónico e irresoluble sino como una situación específica y, por lo tanto, abordable.

El primer paso consiste en analizar el problema de forma objetiva, escuchándole y estando disponibles para ofrecerle nuestra ayuda y comprensión. A veces es mejor utilizar la mediación de alguien próximo -un hermano, algún familiar, un buen amigo de la familia, un profesor...- que tenga buena relación con el adolescente para comenzar a acercar posturas. Si es preciso, no hay que dudar en recurrir al consejo y apoyo de especialistas.

**Las normas o límites en la familia** son otro importante factor de protección y una de las cuestiones que más difíciles resultan a los padres. Un cierto control de horarios y tareas y una cierta supervisión aporta seguridad a los hijos. Por supuesto teniendo en cuenta que tanto el control excesivo como la ausencia de normas son igualmente negativas: el primero, porque provoca o bien el rechazo y huida del hijo, o bien la sumisión total; la segunda, porque favorece el descontrol. En muchos casos la necesidad de poner límites es percibida por los padres tan sólo en los momentos críticos, pero no son conscientes de que es una labor diaria y continuada que no se puede improvisar.

**La escuela representa un lugar idóneo para la prevención**, no sólo para el aprendizaje de conocimientos de las distintas sustancias y sus efectos, sino también para aprender habilidades y capacidades para adaptarse a la vida en sociedad: tomar decisiones adecuadas, ser asertivo, desarrollar la autoestima...Todas ellas actúan como protección ante las situaciones de riesgo.

**Los medios de comunicación son también un instrumento idóneo para difundir información ajustada a la realidad**, con toda su complejidad, evitando las simplificaciones sobre el fenómeno de los usos recreativos de drogas. En este sentido, es importante contribuir a evitar la asociación consumo de drogas-diversión. Estas asociaciones favorecen creencias positivas hacia estas drogas y su consumo. Hay otra cara de la misma moneda que, sin embargo, no suele aparecer: los *bajones* del día después por haber exprimido el cuerpo hasta el agotamiento, la irrealidad de las relaciones que se crean a través de las drogas, la falta de autocontrol que provocan y su consiguiente peligro...

Entre los programas de prevención más utilizados en España, y que coinciden con los recomendados por los organismos internacionales, podemos destacar:

**Programas dirigidos a incrementar la percepción del riesgo asociado al consumo recreativo de sustancias** promoviendo campañas de información y sensibilización.



**Programas escolares** que aplica en el aula el propio profesorado y que se dirigen a reforzar habilidades personales y sociales.

**Programas de promoción alternativa de ocio al consumo recreativo de drogas** mediante programas en las escuelas; la utilización comunitaria de espacios deportivos, culturales y de actividades lúdicas coincidiendo con los horarios de ocio nocturno, y la adopción de medidas que faciliten el transporte público de los jóvenes durante las noches de fines de semana, con el fin de disminuir los accidentes.

**Reducción de los daños asociados a este tipo de consumos** mediante la aplicación de medidas tales como:

- Información directa y objetiva en fiestas (discotecas, *raves*, *afters*...).
- Análisis in situ de las pastillas para detectar componentes y posibles mezclas peligrosas.

**Participación del sector sanitario**, en especial los servicios de atención primaria y de urgencia, en acciones de información-sensibilización con los jóvenes que lleguen a estos servicios por consumir sustancias.

**Implicación de los organizadores de las fiestas y/o empresarios de los locales de ocio** en la puesta en marcha de medidas de prevención del abuso de drogas y la reducción de los daños en dichos establecimientos.

**Participación de la sociedad civil en la prevención del consumo recreativo de drogas, especialmente a través de las organizaciones de jóvenes y de aquellas que trabajen específicamente con esta población.** A estos efectos se promueven acciones de formación y reciclaje de animadores socioculturales, monitores de tiempo libre y otros mediadores sociales, preferentemente juveniles, como agentes preventivos en drogodependencias. De igual modo se potencia la colaboración con el movimiento asociativo juvenil en la elaboración y aplicación de programas preventivos.

**Implicación y coordinación de las instituciones** competentes, así como de las distintas organizaciones que operan en la comunidad, propiciando un mejor aprovechamiento de los recursos existentes.

# NIDA NOTES

Volumen 17, Número 2 (junio-julio 2002)

## New Teaching Aids Focus on Ecstasy (MDMA), Power of Science (Tearoff)

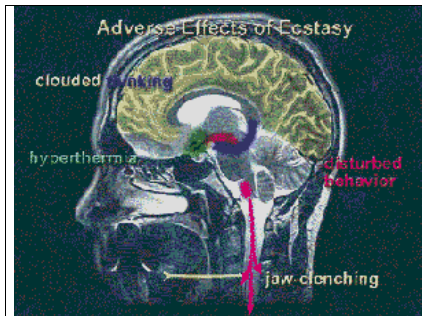
NIDA has added a presentation that focuses on the risks of the club drug ecstasy (MDMA) and a presentation describing NIDA's science-based investigation of the causes and effects of drug abuse to its series of slide teaching packets, which are designed for use by health practitioners, teachers, and neuroscientists.

"The Neurobiology of Ecstasy (MDMA)," packet IV in the series, contains 20 color slides, an accompanying script, and guidance for creating a slide presentation. It describes MDMA's effects on the brain's serotonin pathway and the drug's short- and long-term adverse effects. The packet also includes a list of additional teaching resources and links to related Web pages, such as NIDA NOTES articles on ecstasy and NIDA's Web site on club drugs, [www.clubdrugs.org](http://www.clubdrugs.org).

Packet V incorporates NIDA's mission in its title, "Bringing the Power of Science To Bear on Drug Abuse and Addiction." The materials in this packet, which was designed primarily for use in middle schools, include 14 color slides illustrating how NIDA-supported research has led to an understanding of the effects of drugs and has been used to develop treatment and prevention programs. The packet also introduces the audience to NIDA's Web site as a resource for accurate drug abuse information.

All of the slide teaching packets include text that instructors can incorporate into a 30- to 40-minute presentation. The text can be used as a narrative "script" or can be customized for different audiences. The slide teaching packets are available for download from the Web site at [www.drugabuse.gov/Teaching.html](http://www.drugabuse.gov/Teaching.html). This NIDA site also includes guidance for creating slides from the downloaded files. A new CD containing the first four slide packets is available as publication #AVD145 from the National Clearinghouse for Alcohol and Drug Information at 800-729-6686 (800-487-4889 for the deaf). In addition to the ecstasy teaching packet, "The Brain and the Actions of Cocaine, Opiates, and Marijuana," "The Neurobiology of Drug Addiction," and "Understanding Drug Abuse and Addiction: What Science Says" are included in the CD.

**Examples of Slides and Narrative Text in NIDA's New Teaching Packets**



"People who take ecstasy desire its pleasurable or reinforcing effects. However, few drugs are able to produce desirable effects without also producing side effects. Ecstasy is no exception, and there are several side effects or adverse effects that can occur, especially if the dose increases. Some people who take only one ecstasy pill may have negative psychological effects such as clouded thinking, agitation and disturbed behavior."



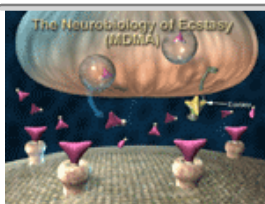
*... Is it  
worth  
the risk?*

"Forget the stereotype of a drug addict hanging out on a dangerous street corner. Anyone can get hooked on drugs -- your friends, members of your family, your neighbors. Trying a drug just because a friend says it's 'cool,' might cost you much more than you bargained for.... Is it worth the risk?"

# NIDA NOTES

Volumen 17, Número 2 (junio-julio 2002). Resumen.

## The Neurobiology of Ecstasy (MDMA)

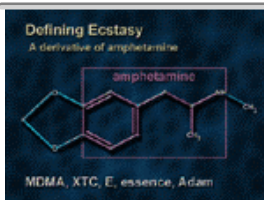


### Cover Slide: The Neurobiology of Ecstasy



### Slide 1: Introduction--A Former Ecstasy User

This first slide shows an image from the brain of two different people, one is a non-drug user (on the left) and the other is a person who was an Ecstasy user (on the right), but had not used it within three weeks of the brain scan. The Ecstasy user shows significant changes in brain chemistry and structure as indicated by the different color patterns (this slide is repeated in Slide 17 and it is explained in more detail). Image courtesy of Dr. GA Ricaurte, Johns Hopkins University School of Medicine.



### Slide 2: Define Ecstasy

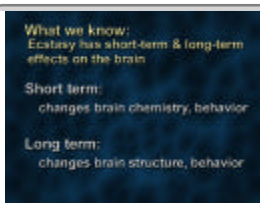
Ecstasy is a derivative of amphetamine (shown in purple on the slide). Its chemical name is 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA) and it has a similar structure to methamphetamine. Ecstasy has a variety of street names including, XTC, Adam, M & M, E, and others shown on the slide. Ecstasy is unlike other drugs of abuse, which are often derived from plants (e.g., cocaine, morphine, nicotine). In contrast, Ecstasy is synthesized in clandestine laboratories--in fact, there are several "designer drugs" that are made (in clandestine laboratories) by altering the structure of the amphetamine molecule. Since Ecstasy is synthesized in laboratories, its purity can vary substantially from lab to lab, and other compounds are easily combined into the same tablet (contaminants often include caffeine, ephedrine, ketamine—a mild hallucinogen and methamphetamine)



### Slide 3: Ecstasy Gets into the Brain Easily

The chemical structure of Ecstasy allows it to reach the brain quickly after ingestion. The slide illustrates the pathway that Ecstasy follows from the mouth to the brain. First, the pill is ingested and it disintegrates quickly in the stomach contents. Once dissolved, some Ecstasy molecules are absorbed from the stomach into the bloodstream, but

most of the Ecstasy molecules move from the stomach into the small intestine. There, they are absorbed into the bloodstream very easily. Ecstasy molecules that have entered the bloodstream from the stomach and small intestines then travel to the liver (shown by the bottom blue arrows). In the liver, some of the Ecstasy is metabolized to inactive compounds and the rest is carried through the veins to the heart (blue arrow). Once in the heart, the Ecstasy is pumped to the lungs along with the blood, which becomes oxygenated and then returns to the heart (red arrow). Now, oxygenated blood carries the Ecstasy from the heart to the brain (red arrow) and to other organs in body that have a high blood flow. Normally there is a barrier between the blood vessels in brain and brain matter, which excludes many drugs from entering the brain. However, Ecstasy is predominantly in its nonpolar form in blood and therefore it crosses the barrier into the brain very easily. It will take about 15 minutes for Ecstasy to reach the brain if taken on an empty stomach.



#### Slide 4: What We Know About Ecstasy

In recent years, there has been a lot of research carried out to understand how Ecstasy affects the brain. Scientists have made a lot of progress in identifying how Ecstasy changes mood and behavior. Ecstasy has both short-term and long-term effects on the brain. The short-term effects of Ecstasy include changes in brain chemistry and behavior. The long-term effects include changes in brain structure and behavior.



#### Slide 5: How Do We Know?: Research in Animals and Humans

Research in animals has provided us with a detailed understanding about the actions of Ecstasy in the brain. In fact, many of the research findings obtained from animals such as rats and monkeys have now been replicated in humans. Ecstasy is a classic example of a drug that produces toxicity (in the brain) and it would be impossible to study this in living humans. In the following set of slides, the information highlighting how Ecstasy works was obtained from research with animals.



#### ...Slide 6: Brain Areas Sensitive to Ecstasy

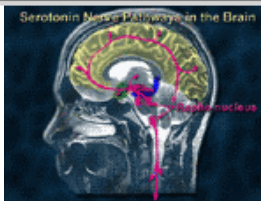
Ecstasy affects cognition (thinking), mood and memory. It also can cause anxiety and altered perceptions (similar to but not quite the same as hallucinations). The most desirable effect of Ecstasy is its ability to provide feelings of warmth and empathy. There are several parts of the brain that are important in these actions of Ecstasy: the neocortex (in yellow), which is important in cognition, memory, and altered perceptions; the several structures deep in the brain that make up the limbic system (e.g. the amygdala (red), hippocampus (blue), basal ganglia (purple) and hypothalamus (green)), which is involved in changes in mood, emotions, and the production of anxiety (the

hippocampus is also involved in memory). Scientists do not know yet which area of the brain is involved in the ability of Ecstasy to generate feelings of empathy.



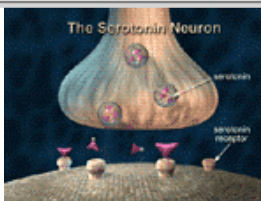
### ...Slide 7: Anatomy of a Neuron

The different regions of the brain are connected by nerve cells or neurons via pathways. These pathways of neurons send and integrate information (electrical and chemical). The cell body, which contains the nucleus, is the center of activity. Dendrites receive chemical information from other neurons that is converted to electrical signals which travel toward the cell body. When the cell body receives enough electrical signals to excite it, a large electrical impulse is generated and it travels down the axon toward the terminal. In the terminal area, chemicals called neurotransmitters are released from the neuron in response to the arrival of an electrical signal.



### ...Slide 8: How Does Ecstasy Work: Serotonin Pathways in the Brain

The nerve pathway that is affected by Ecstasy is called the serotonin pathway. Serotonin is a neurotransmitter that is synthesized, stored, and released by specific neurons in this pathway. It is involved in the regulation of several processes within the brain, including, mood, emotions, aggression, sleep, appetite, anxiety, memory and perceptions. A chemical like serotonin can regulate these processes. The cell bodies of the serotonin pathway that are located in the brainstem area ("the Raphé nucleus", in pink) send long axons to higher centers in the brain including the neocortex (yellow) and the limbic system (e.g., the amygdala--red and hippocampus--blue). The function of serotonin depends on the region of the brain into which it is released (it also depends on the type of serotonin receptor present in that region--see discussion in Slide 9). For example, the serotonin neurons in the neocortex in the front of the brain (frontal cortex) regulate cognition, memory, and perceptions. The serotonin neurons in the hippocampus regulate memory and mood. The serotonin neurons in other limbic areas such as the amygdala also regulate mood.



### ...Slide 9: The Serotonin Neuron; The Major Target of Ecstasy

To understand how Ecstasy affects the function of serotonin neurons, it will be useful to review how neurotransmission takes place in a little more detail. Serotonin neurotransmission is an example (serotonin is one of many neurotransmitters). This slide shows the connection

between two neurons (the "synapse"). Serotonin is stored in small vesicles within the nerve terminal of a neuron. Electrical impulses (arising in the Raphé nucleus, for example) traveling down the axon toward the terminal cause the release of serotonin from small vesicles into the synaptic space. Point to the space between the terminal and the neighboring neuron. Once in the synaptic space, the serotonin binds to special proteins, called receptors, on the membrane of a neighboring neuron (this is usually at a dendrite or cell body). When serotonin binds to serotonin receptors (there are actually at least 14 types of serotonin receptors), it causes a change in the electrical properties of the receiving neuron that generally results in a decrease in its firing rate. Go to the next slide to see how the action of serotonin is terminated.



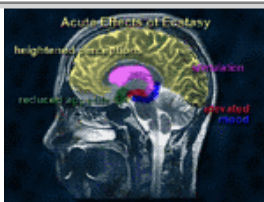
### ...Slide 10: Serotonin Transporters

Serotonin (in pink) is present in the synaptic space only for a limited amount of time. If it is not bound to the serotonin receptor, serotonin is removed from the synaptic space via special proteins called transporters (in green). The serotonin transporters are proteins located on the serotonin neuron terminals and they are in a unique position to transport serotonin from the synaptic space back into the neuron where it can be metabolized by enzymes. The serotonin transporters are the primary targets for Ecstasy.



### ...Slide 11: Ecstasy and Serotonin Transporters

When Ecstasy binds to the serotonin transporters, more serotonin ends up in the synaptic space. This occurs for two reasons. First, Ecstasy can prevent the transporters from carrying serotonin back into the terminal. Second, Ecstasy can cause the transporters to work in reverse mode--they actually bring serotonin from the terminal into the synaptic space. So, more serotonin is present in the synaptic space and more serotonin receptors become activated. This is the major short-term effect of Ecstasy that alters brain chemistry. While the serotonin system is the primary target for Ecstasy, Ecstasy has similar effects on the dopamine (another neurotransmitter) system as well. Ecstasy can inhibit dopamine transporters and cause an increase in dopamine levels in the synaptic space (not shown here). To understand how the alteration in brain chemistry results in psychological changes, go to the next slide.



### ...Slide 12: Short-term (acute) Effects of Ecstasy

When a person uses Ecstasy, the increase in serotonin in different brain regions (i.e. the areas where serotonin neurons traveling from the raphé nucleus terminate) causes psychological effects. These include, elevated mood and feelings of empathy. The Ecstasy is also reinforcing; this means that its pleasurable properties increase the likelihood that the person will take it again. Drugs that are reinforcing are usually addictive. *Ecstasy is addictive? Scientists and health professionals don't have a definitive answer yet, because Ecstasy use has not reached the level of cocaine abuse (although, if Ecstasy use continues to rise at the current*



rate, it will be only a matter of time until we see that Ecstasy, like other amphetamines, is addictive.) For now, there are several pieces of evidence that suggest that Ecstasy has the potential to be addictive. For example, in a research setting, monkeys will administer Ecstasy to themselves (they actually press a lever to obtain an injection), just as they do for other addictive drugs. Monkeys will not self-administer drugs that are not addictive. In addition, there is emerging research to show that Ecstasy has actions in a specific pathway within the limbic system called the 'reward pathway'--which can explain its reinforcing effects. In fact, all addictive drugs act in some way within the 'reward pathway'. For more information on this, see the NIDA Teaching Packet referenced at the end.

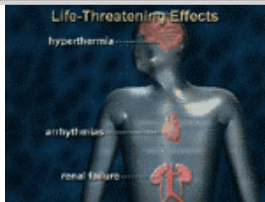
Many of the psychological effects of Ecstasy are due to its actions within the limbic system (the amygdala, in red, and hippocampus, in blue, especially). The ability of Ecstasy to produce mild stimulation is due to its actions in another part of the limbic system -- the basal ganglia (in purple). It is here where Ecstasy's effects on the dopamine system may be important. The heightened perceptions involve the actions of ecstasy in the neocortex (in yellow). Ecstasy can also reduce the appetite, because it acts in the hypothalamus (in green), which controls feeding behavior.



### Slide 13: Short-Term Adverse Effects

People who take Ecstasy desire its pleasurable or reinforcing effects (just described above). However, few drugs are able to produce desirable effects without also producing side effects. Ecstasy is no exception, and there are several side effects or adverse effects that can occur, especially if the dose increases. Some people who take only one Ecstasy pill may have negative psychological effects such as clouded thinking, agitation and disturbed behavior. Point to areas of the brain where Ecstasy may produce these adverse effects (the neocortex, in yellow and limbic structures, in red and blue). Other adverse effects can occur as well. These include sweating, dry mouth (thirsty), increased heart rate, fatigue, muscle spasms (especially jaw-clenching) and hyperthermia. In the latter case, Ecstasy can disrupt the ability of the brain to regulate body temperature. This usually results in hyperthermia, especially when the user is in a hot environment and/or engaging in intense physical activity such as fast dancing at rave parties. Some examples to show where Ecstasy produces these side effects: For example, the development of thirst and the hyperthermia are due to actions of Ecstasy in the hypothalamus (green), which controls drinking behavior and body temperature. The effect of Ecstasy on the hypothalamus causes multiple effects in the body, and in some cases they are very dangerous (see the next slide). The muscle spasms and jaw-clenching are due to Ecstasy's action at the motor neurons in the

spinal cord (in yellow) (a major serotonin pathway descends down the spinal cord). The motor neurons send signals to the muscles to contract.



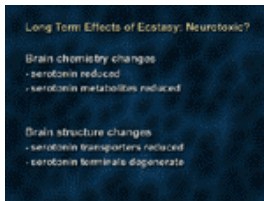
### Slide 14: Life-Threatening Effects After Multiple Doses or "Stacking"

Some people take multiple doses of Ecstasy in one night ("stacking"). This might be due to the reinforcing effect of the drug. Often, if something feels good, one wants to do it again! Unfortunately, the increased dose also increases the adverse effects, and some of these can become life-threatening. For example, repeated doses or a high dose of Ecstasy can cause heat injury due to hyperthermia, hypertension (high blood pressure), cardiac arrhythmias (irregular heart beat), muscle breakdown and renal failure due to salt and fluid depletion. These dangerous effects can be produced by Ecstasy acting in the brain. Again, the hypothalamus is very important, because it regulates heart rate and blood pressure, fluid retention and kidney function and, of course, body temperature. If the body temperature gets too high, it can cause brain damage or even kill a person.



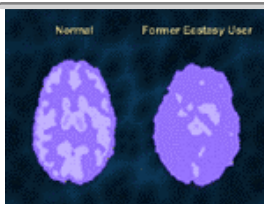
### ...Slide 15: Short-Term Effects After Ecstasy is Gone from the Body

Ecstasy is an unusual drug because it has effects on the brain that develop and persist for a short time after the drug is eliminated from the body. These often include the development of depression-like feelings, anxiety, restlessness, irritability and sleep disturbances. These "after effects" occur because of a chemical change that takes place at the serotonin synapse. To illustrate how this occurs, this slide shows the serotonin synapse during and after taking Ecstasy. Three conditions are illustrated: On the left, neurons normally release serotonin in response to electrical impulses (basically the release is in "spurts"). This results in the normal activation of serotonin receptors, which keeps our psychological and physiological function on an even keel. So, for example, we have a normal mood and we are calm. In the middle, Ecstasy causes a sustained increase in the amount of serotonin in the synaptic space, leading to sustained activation of more serotonin receptors. This can produce an elevated mood (or euphoria), similar to the action of anti-depressant drugs. Eventually, the serotonin neurons can't make serotonin fast enough to replace that which was lost, so once Ecstasy is gone from the body (on the right), less serotonin is released with each electrical impulse and fewer serotonin receptors are activated, producing depression-like feelings and anxiety. Another important effect that emerges after taking Ecstasy is memory disruption.



### ...Slide 16: Long-term Effects of Ecstasy: Neurotoxic?

When people use Ecstasy repeatedly or long-term, there are changes in their brain chemistry that suggest that the serotonin neurons might be damaged. The major clues are that serotonin itself and its metabolites (remind students that serotonin that is taken back up into the terminal is metabolized by enzymes) are diminished throughout the brain. However, the best neurochemical evidence that we have so far in humans is that the density of serotonin transporters that are located on the terminals, is reduced as well. This is illustrated in the next slide.

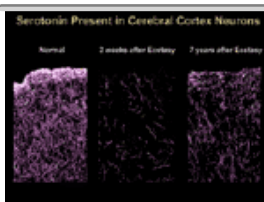


### ...Slide 17: Serotonin Transporters are Reduced in Abstinent Humans

This slide shows a "slice" (a bird's eye view) of a brain from 2 different people. This is actually a PET\*\* image, where the lavender color indicates a high density of serotonin transporters (the darker purple indicates a lower density). The person on the left was a control—he or she was not an Ecstasy user. There is a high density of serotonin transporters. The person on the right had used Ecstasy for at least 1.5 years (at least 70 times), but had not used any Ecstasy for at least 3 weeks before the brain scan. Highlight the substantial decrease in serotonin transporters (less lavender) in this person's brain compared to the non-Ecstasy user. [Research shows that the more times Ecstasy is used, the greater the loss of serotonin transporters.] This change in the brain can be observed long after the person stopped using Ecstasy.

\*\*PET stands for positron emitting tomography. It is a procedure that allows us to see specific targets in the brain or to see how cells metabolize glucose. The picture here is an example of the first case. A drug is modified chemically to include a short-lived radioactive atom that emits positrons. The radioactive drug is injected into the person and the drug enters the brain where it binds to its specific target, in this case the serotonin transporter (the short life of the radioactive drug poses no health hazard to the person). The person is placed in a positron scanner (PET scanner), which detects photons (a form of light) generated by collisions of positrons with electrons. The pattern of photons detected by the PET scanner yields an image reflecting where the serotonin transporters are located. The image is in black and white, like an X-ray film and then it's converted to a color scale, as shown here and also in Slide 1).

Image courtesy of Dr. GA Ricaurte, Johns Hopkins University School of Medicine.



### ...Slide 18: Long-term Effects in Monkeys

The loss of serotonin transporters, along with a decrease in serotonin, suggest that the serotonin neurons are damaged. While it is not possible to detect this directly in the brains of living humans, animal studies have revealed that this is the case. A very important experiment was performed in monkeys to determine if Ecstasy can actually damage

neurons. Monkeys were given Ecstasy twice a day for 4 days (control monkeys were given saline). One group of monkeys' brains were removed 2 weeks later for analysis and another group of monkeys lived for an additional 7 years before their brains were removed. Scientists examined the brains for the presence of serotonin. This slide shows the presence of serotonin in neurons of the neocortex from 3 typical monkeys. On the left, the monkey who did not receive any Ecstasy had a lot of serotonin (in pink) in the neocortex. Two weeks after a monkey received Ecstasy, most of the serotonin was gone (point to the middle panel), suggesting that the serotonin neuron terminals were destroyed (there was no destruction of the serotonin cell bodies arising back in the brainstem). Point to the right hand panel and see that this damage appeared to be long-term because 7 years later there was some recovery, but it was not complete (in fact, the pattern of regrowth of serotonin terminals was abnormal—point out one of the areas where the pink lines are running sideways). Scientists found similar changes in limbic areas of the brain such as the hippocampus and amygdala. The monkey experiments are an important reminder that humans may suffer the same fate, although this still remains to be demonstrated. It is difficult to do this same kind of experiment in humans because it requires removing pieces of the brain to look for the loss of the serotonin neurons.

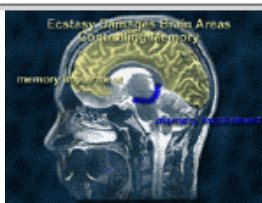
Image courtesy of Dr. GA Ricaurte, Johns Hopkins University School of Medicine.



### ...Slide 19: Ecstasy Causes Destruction of Serotonin Nerve Terminals

This slide illustrates the degeneration of serotonin nerve terminals after long-term or repeated use of Ecstasy (you can refer back to slide 9 to compare this degenerating terminal to a healthy terminal). We have several pieces of evidence that support this effect of Ecstasy. Ecstasy users have lost serotonin, serotonin metabolites and serotonin transporters on serotonin neuron terminals. In contrast, the serotonin cell bodies are still intact but the genetic instructions from the nucleus for any regrowth of terminals may be abnormal.

Scientists have made a great deal of progress in understanding how Ecstasy might actually damage the serotonin terminals. The damage involves the production of oxygen radicals (unstable forms of oxygen), which are very destructive to proteins, lipids and DNA. The rich supply of mitochondria (which are a major source of oxygen radical formation) found in the terminals may cause the terminals to be especially sensitive to drugs like Ecstasy



### ...Slide 20: Long-Term Ecstasy Use Impairs Memory

It is not possible to look directly at damaged serotonin terminals in living humans. The best evidence for damage to serotonin neurons after long-term or repeated Ecstasy use in humans is the association between the neurochemical and behavioral changes. While many behavioral measures have been assessed in Ecstasy users (the list is extensive),

the most consistent findings are that Ecstasy users suffer from verbal and visual memory impairment (memory impairment has been demonstrated in animals too). (Research is ongoing to determine if thinking ability is disrupted as well.) Ecstasy users who have memory impairment also have less serotonin metabolites. In fact, studies have shown that the degree of impairment and loss of serotonin metabolites is related to the extent of Ecstasy use. On the slide, point to the brain areas that are involved in the memory impairment—the neocortex (yellow) and the hippocampus (blue). An interesting link between low serotonin and memory impairment: normal people who are fed a diet that causes them to synthesize less serotonin also have memory impairment.