

TESIS DOCTORAL

RELEVANCIA DEL GÉNERO Y ALGUNOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS
EN LOS EFECTOS AGUDOS Y LA FARMACOCINÉTICA DE LA
± 3,4-METILENDIOXIMETANFETAMINA (MDMA, "ÉXTASIS") EN HUMANOS

Ricardo Pardo Lozano



Director: Magi Farré Albaladejo

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología
Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Barcelona

Junio de 2012

TESIS DOCTORAL

**“RELEVANCIA DEL GÉNERO Y DE
ALGUNOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS
EN LOS EFECTOS AGUDOS Y LA FARMACOCINÉTICA
DE LA ±3,4-METILENDIOXIMETANFETAMINA
(MDMA, “ÉXTASIS”) EN HUMANOS”**

Ricardo Pardo Lozano

Junio de 2012

A Eva

A mis familias

“Sólo sé que no sé nada”

Sócrates, S. V a.C

El mito de la caverna (República, VII)

Aristocles (Platón) S. IV a.C

“Vive y deja vivir “

Friedrich von Schiller, S. XVIII



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Magí Farré Albaladejo, Catedràtic de Farmacologia del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que la memòria presentada per Ricardo Pardo Lozano amb títol "Relevancia del género y de algunos polimorfismos genéticos en los efectos agudos y la farmacocinética de la \pm 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, "éxtasis") en humanos", ha estat realitzada sota la seva direcció. La memòria reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.

I perquè consti als efectes oportuns signo el present certificat a Barcelona, a 10 de Maig de 2012.


Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Farmacologia,
de Terapèutica i de Toxicologia

Prof. Magí Farré Albaladejo

AGRADECIMIENTOS

Quiero manifestar mi gratitud a las siguientes personas por haberme permitido materializar la presente memoria:

Al Dr. y Catedrático **Magí Farré** por haberme dado la oportunidad de realizar la Tesis. Eres un ejemplo a seguir como investigador (hay muy pocos como tú), por tu capacidad de trabajo, tu eficiencia y tu forma de prever, ver y tratar las complicaciones que surgen. He aprendido en todos los momentos en que estabas presente. Gracias por la formación que me has brindado. Y gracias por ser una persona (y jefe) tan generosa, comprensiva, empática, preocupada por los demás y que te escucha y te ayuda si lo necesitas. Tu también eres un “*angele!*” (del discurso de su Cátedra).

Al Dr. **Rafael de la Torre**, por hacerlo todo que parezca tan fácil (como el “Barça de Guardiola”). Por tu paciencia, escucharme, enseñarme a tu lado y por confiar en mí. Por ser un profesional tan increíble y a la vez una persona tan humilde, sencilla y generosa. Muchas gracias Rafa.

Al Dr. **Jordi Camí** por crear el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital del Mar e iniciar la línea de investigación con la MDMA.

Quiero agradecer enormemente a los **voluntarios y voluntarias** por su altruismo, así como a **Energy Control**.

A todos los integrantes del “**Grup de Recerca Clínica en Farmacologia Humana i Neurociències del IMIM**”, un grupo de excelencia y referencia científica a nivel mundial, implicados en el estudio IMIMFTCL/MDMA/6 por su profesionalidad, dedicación y esfuerzo. Gracias a todos/as vosotros/as he podido hacer realidad esta tesis. Gracias de verdad.

Al **área clínica**. Residentes e investigadores colaboradores (Sergio Abanades, Diego Barral, Yolanda Álvarez, Silvana Maluf, Cristina Mustata), personal de enfermería (Esther Menoyo, Marta Pérez, Soraya Martín, Joan Rodríguez, Clara Gibert, Olga Sánchez), psicólogos (Joan Mestres, Aída Cuenca; Susana de Solá, Sandra Poudevida) y a los psiquiatras del Hospital del Mar (Marta Torrens, Francina Fonseca, Rocío Martín-Santos, Ricard Navinés). También gracias a *Astrid* por su apoyo, Sandra, Débora, Rocío, Ferran, Carola, Cecilia y Esther.

Al **área analítica**, en la que colaboraron bioquímicos/químicos (Neus Pizarro, Brian O'Mathuna, Elisabet Cuyàs, Samanta Yubero) y técnicos de laboratorio (Jordi Ortuño, M^a Antònia Pujadas, Neus Closas, Ester Civit). Gracias a Toni Pastor.

A los despachos 233: Klaus Langhor, Susana de Solà, Zoran Nikloski, Neus Pizarro, Jaume Bosch, Laia Sánchez; por vuestros consejos, por los ánimos y hacerme sentir uno más; y al **223:** Antonio Verdejo, Jordi, Lauras, Sira, Lorena y Aris. Por la tranquilidad y el buen rollo durante los últimos meses.

Al "**Institut Municipal d'Investigació Mèdica**" (**IMIM**) por la concesión de la ayuda económica para sufragar los gastos finales de edición y encuadernación de la presente tesis.

A los MIR Hospital del Mar 2004-2008 (Bet, Miquel Àngel, Cristina, Montse, Isidre, Roberto, Nurias... y a los R grandes) por empezar juntos una etapa, por hacer terapia de grupo y compartir guardias de 24h, y alguna que otra cena y fiesta.

Hospital del Mar-Parc de Salut Mar. A los Dres./Dras. de los servicios siguientes por su amabilidad, paciencia y enseñarme la profesión. **Urgencias** (Aguirre, Álvarez, del Baño, Campodarve, Echarte, López, Maldonado, Martínez, Pallas, Solà, Supervia y a la Dra. "Polola"); **Medicina Interna-Infeciosa** (Díez, Garcés, Gimeno-Bayón, López Colomé, Sánchez, Knobel, Mellibovsky, Drobnic); **Cardiología y Unidad Coronaria** (Bruguera, Casanovas, Comín, García, Gómez, Hernández, Martí, Molina, Recasens, Serrat, Villena); **Medicina Intensiva** (Solsona, Albert, Álvarez, Blanco, Díaz, Garrido, Gracia, Nolla, Vázquez); **Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones** (Castillo, Fonseca, Ginés, Martín-Santos, Mateu, Navinés, Torrens).

Unitat de Recerca en Ressonància Magnètica CRC-Mar: Marta, Oren, Marina, Mónica, Laura, Asia, Hector, y Dres. Pujol y Deus. A los investigadores del Hospital de Bellvitge: Carles, Nacho, Rosa, Narcís. Por su simpatía, buen rollo, sonrisa, comprensión, paciencia, enseñarme tantas cosas, y por confiar en mí.

Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital de la Vall d'Hebron. A los residentes Gonzalo, Gloria, Carlota, Germán, Paula, Xenia, Carmen, Eva, Clara, "Shakira" (a Alberto, Eva y Ricardo también) por el buen rollo y los buenos momentos. Y a los Dres. Laporte, Arnau, Capellà, Agustí, Vallano, Vidal, Diógenes, Figueras, Aguilera,

Ibañez, Cereza, Danés, Fuentes, Hereu, Bosch y Llop, por ser los “culpables” (en el buen sentido) de que quisiera especializarme en Farmacología Clínica.

En definitiva, y por si me he olvidado de alguien, gracias a todos aquellos que me han ofrecido su ayuda a nivel intelectual y/o moral durante todos estos años.

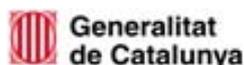
A Alex, Lourdes, Sergio, Cristina, Laura, Mayda, Andrés, Verónica, Lidia, Noelia, Natalio, Elías, Albert, Oriol, Lara, Diego y Vali, por los buenos momentos de evasión y los consejos.

Y finalmente, a mis familias por todo.

El estudio IMIMFTCL/MDMA/6 del cual deriva la presente memoria ha podido realizarse gracias a la financiación de las siguientes instituciones públicas:



Ayuda nº: 5R01BA017987-01.



Generalitat de Catalunya

“Departament d’Industria Universitat i Empreses”, beca 2009 SGR 718.



Ayuda FIS-RTA RD06/0001/1009.



Ayuda MICINN FI09/00355.



CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB06/03).



Ricardo Pardo Lozano es receptor de una ayuda para contratos de formación en investigación Río Hortega (CM08/00051) del Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

ÍNDICE

ÍNDICE	
RESUMEN	<i>vii</i>
ABREVIATURAS	<i>xi</i>
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 GÉNERO	3
1.2 MDMA	5
1.2.1 Historia e Investigación	7
1.2.2 Epidemiología	13
1.2.2.1 Mundial	13
1.2.2.2 Europa	16
1.2.2.3 España	20
1.2.3 Farmacología	28
1.2.3.1 Estructura química	28
1.2.3.2 Farmacodinamia. Mecanismo de acción	30
1.2.3.2.1 Sistema serotoninérgico	32
1.2.3.2.2 Sistema dopaminérgico	34
1.2.3.2.3 Sistema noradrenérgico	37
1.2.3.3 Farmacodinamia. Efectos farmacológicos	38
1.2.3.3.1 Género	43
1.2.3.3.2 Genotipo	47
1.2.3.4 Intoxicación y tratamiento	48
1.2.3.5 Efectos potencialmente mortales y mortalidad	50
1.2.3.6 Neurotoxicidad	52
1.2.3.7 Efectos a largo plazo	54
1.2.3.7.1 Diferencias de género	56
1.2.3.7.2 Diferencias según el genotipo	57
1.2.3.8 Abuso, tolerancia, dependencia y abstinencia	58
1.2.3.9 Farmacocinética	59
1.2.3.9.1 Género	64
1.2.3.9.2 CYP2D6	65
1.2.3.9.3 COMT	69
1.2.3.10 Interacciones farmacológicas de la MDMA	71
1.2.3.10.1 Medicamentos	71
1.2.3.10.2 Cannabis	72
1.2.3.10.3 Etanol	73
1.2.3.10.4 Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	74
1.2.3.10.5 Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Noradrenalina y Serotonina	75
1.2.3.10.6 Agonistas alfa-2 adrenérgicos	75
1.2.3.10.7 Antagonistas adrenérgicos	75
1.2.3.10.8 Antagonistas serotoninérgicos 5-HT-2A/C	75
1.2.3.12.9 Antagonistas dopaminérgicos D ₂	76

1.2.3.10.10 Dextrometorfano y Cafeína	76
1.2.3.11 Uso terapéutico de la MDMA	76
1.3 ESTUDIOS DE ACTIVIDAD METABÓLICA	77
1.3.1 Dextrometorfano	78
1.3.2 Cafeína	79
1.4. JUSTIFICACIÓN	80
2. HIPÓTESIS	81
3. OBJETIVOS	85
4. SUJETOS Y MÉTODOS	91
4.1 AUTORIZACIÓN, PERSONAL Y FINANCIACIÓN	91
4.2 SUJETOS	92
4.3 MÉTODOS	97
4.3.1 Estudio piloto	97
4.3.2 Estudio definitivo	98
4.3.3 Sustancias activas	99
4.3.3.1 MDMA	99
4.3.3.2 Dextrometorfano	100
4.3.3.3 Cafeína	100
4.3.3.4 Tratamientos concomitantes	100
4.4 CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICA Y EVALUACIÓN	101
4.4.1 Variables farmacocinéticas	101
4.4.2 Variables farmacodinámicas	102
4.4.2.1 Efectos fisiológicos	102
4.4.2.1.1 Presión Arterial: Sistólica y Diastólica	102
4.4.2.1.2 Frecuencia Cardíaca	103
4.4.2.1.3 Temperatura Oral	103
4.4.2.1.4 Diámetro Pupilar	103
4.4.2.1.5 Tono de la Musculatura Extraocular	104
4.4.2.2 Efectos subjetivos	104
4.4.2.2.1 Escalas analógicas visuales	105
4.4.2.2.2 Addiction Research Center Inventory	105
4.4.2.2.3 Valoración de Efectos Subjetivos de Sustancias con Potencial de Abuso	106
4.4.2.2.4 Escala de Manía de Young	106
4.4.3 Variables genéticas	106
4.4.3.1 CYP2D6	106
4.4.3.2 COMT	106
4.4.3.3 SERT	107
4.5 DESARROLLO DE LAS SESIONES	107
4.6 TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	110
4.6.1 Tamaño de la muestra	111
4.6.2 Análisis estadístico	111
5. RESULTADOS	115

5.1 SUJETOS Y DOSIS	118
5.2 FARMACOCINÉTICA	122
5.2.1 MDMA	123
5.2.2 HMMA	127
5.2.3 MDA	132
5.2.4 HMA	136
5.3 FARMACODINAMIA	140
5.3.1 Efectos fisiológicos	141
5.3.1.1 Presión arterial sistólica	142
5.3.1.2 Presión arterial diastólica	145
5.3.1.3 Frecuencia cardiaca	147
5.3.1.4 Temperatura oral	151
5.3.1.5 Tensión musculatura extraocular	154
5.3.1.6 Diámetro pupilar	156
5.3.2 Efectos subjetivos	159
5.3.2.1 Escala analógica visual	160
5.3.2.1.1 Estimulado	161
5.3.2.1.2 Colocado	162
5.3.2.1.3 Algún Efecto	163
5.3.2.1.4 Buenos Efectos	164
5.3.2.1.5 Malos Efectos	165
5.3.2.1.6 Le Gusta la Sustancia	166
5.3.2.1.7 Somnolencia	167
5.3.2.1.8 Cambio en las Distancias	169
5.3.2.1.9 Cambio en los Colores	170
5.3.2.1.10 Cambio en las Formas	171
5.3.2.1.11 Cambio en las Luces	172
5.3.2.1.12 Alucinaciones - Visión de Luces y Manchas	173
5.3.2.1.13 Alteración en la Audición	174
5.3.2.1.14 Alucinaciones - Audición de Sonidos y Voces	175
5.3.2.1.15 Mareo	176
5.3.2.1.16 Alucinaciones - Visión de Cosas, Animales, Insectos, Gente	179
5.3.2.1.17 Confusión	180
5.3.2.1.18 Miedo	182
5.3.2.1.19 Síntomas Depresivos o de Tristeza	183
5.3.2.1.20 Sensación Corporal Diferente, Alterada o Irreal	185
5.3.2.1.21 Entorno Diferente o Irreal	187
5.3.2.2 Addiction Research Center Inventory	188
5.3.2.2.1 Grupo del Pentobarbital-Clorpromazina-Alcohol	189
5.3.2.2.2 Grupo Morfina-Benzedrina	191
5.3.2.2.3 Dietilamida del ácido Lisérgico	193
5.3.2.2.4 Grupo Benzedrina	194

5.3.2.2.5 Anfetamina	196
5.3.2.3 Valoración de los Efectos Subjetivos de Sustancias con Potencial de Abuso	198
5.3.2.3.1 Sedación	199
5.3.2.3.2 Somatización Ansiosa	202
5.3.2.3.3 Cambios de Percepción	204
5.3.2.3.4 Placer y Contacto Social	205
5.3.2.3.5 Actividad y Energía	207
5.3.2.3.6 Sintomatología Psicótica	208
5.3.3 Escala de Mania de Young	210
5.3.4 Acontecimientos adversos	210
5.4 RESUMEN EN TABLAS	210
5.5 ESTUDIOS DE INHIBICIÓN METABÓLICA	222
5.4.1 CYP2D6	222
5.4.2 CYP3A4	222
5.4.3 CYP1A2	223
6. DISCUSIÓN	227
6.1 FARMACOCINÉTICA	228
6.1.1 Género	228
6.1.2 Genética	233
6.1.3. Interacción Género-Genética	233
6.2 FARMACODINAMIA	234
6.2.1 Efectos fisiológicos	234
6.2.1.1 Efectos cardiovasculares	234
6.2.1.2 Efectos en la temperatura oral	238
6.2.1.3 efectos en la tensión de la musculatura extraocular	239
6.2.1.3 Efectos en el diámetro pupilar	240
6.2.2 Efectos Subjetivos	241
6.2.2.1 Género	241
6.1.2.1.1 Hormonas sexuales	243
6.2.2.2 Genética	245
6.2.2.3 Interacción Género-Genética	245
6.5 RELEVANCIA CLÍNICA	246
6.4 LIMITACIONES	249
7. CONCLUSIONES	253
8. BIBLIOGRAFÍA	259
9. ANEXOS	287
Anexo I. EAV	289
Anexo II. ARCI	291
Anexo III. VESSPA	293
Anexo IV. EMY	294

RESUMEN

RESUMEN

El psicoestimulante sintético “éxtasis” (\pm 3,4-metilendioximetanfetamina, MDMA) es la tercera droga de abuso más consumida en el mundo. La MDMA actúa como agonista indirecto de la serotonina y dopamina al invertir la acción de los transportadores de serotonina (5-HTT) y dopamina, e inhibe el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) de forma casi-irreversible. Se ha sugerido que las mujeres son más sensibles que los hombres a los efectos subjetivos de la MDMA, principalmente los negativos. Sin embargo, no hay estudios clínicos experimentales que hayan evaluado satisfactoriamente los posibles factores contribuyentes a dicha observación, entre los cuales se hallan las hormonas sexuales. Tampoco se ha evaluado la influencia de algunos polimorfismos genéticos de las enzimas que intervienen en su farmacocinética (CYP2D6; catecol-O-metiltransferasa, COMT), o en sus efectos farmacológicos (5-HTT; COMT). El objetivo de la presente memoria es examinar el impacto del género, la genética y la interacción género-genética en la farmacología clínica de la MDMA.

Un total de 27 consumidores recreacionales de éxtasis sanos fueron incluidos (12 mujeres). Todos fueron fenotipados como metabolizadores rápidos del CYP2D6 mediante el dextrometorfano como prueba de actividad metabólica. Se genotipó a los sujetos y se les separó en 2 grupos respecto al CYP2D6 (como portador de 1 o 2 alelos funcionantes), COMT Val158Met (portador de alelos val/val o met/*) y la región polimorfa ligada al 5-HTT (5-HTTLPR) (portador de alelos l/* o s/s). Se administró una dosis oral de MDMA ajustada al peso (1.4 mg/kg, rango 75-100 mg) similar a las dosis recreacionales. En las mujeres, se controló la posible influencia de las hormonas sexuales (anticonceptivos orales y la fase del ciclo menstrual).

El estudio clínico de Fase I evaluó tres factores importantes en diferentes puntos temporales durante 25 horas. En primer lugar, los parámetros farmacocinéticos de la MDMA y sus metabolitos HMMA, MDA, HMA. En segundo lugar, los efectos fisiológicos de la MDMA (presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, temperatura oral, diámetro pupilar, tensión de la musculatura extraocular). Y por último, los efectos subjetivos positivos y negativos de la MDMA mediante Escalas Analógicas Visuales y dos cuestionarios, el ARCI (Addiction Research Inventory Center) y el VESSPA (Valoración de los Efectos Subjetivos en Sustancias con Potencial de Abuso). Adicionalmente se evaluaron las concentraciones de dos sustratos (dextrometorfano y cafeína) para evaluar las posibles interacciones metabólicas de la MDMA en los citocromos CYP2D6, CY3A4 y CYP1A2.

Los principales hallazgos farmacocinéticos muestran que los sujetos alcanzaron concentraciones plasmáticas de MDMA y MDA similares independientemente del género y el genotipo CYP2D6 o COMT Val158Met. Sin embargo, los portadores del genotipo CYP2D6 con mayor actividad (2 alelos funcionantes) presentaron mayores concentraciones plasmáticas de HMMA. Los hombres presentaron una mayor depuración hepática de MDMA que las mujeres.

En relación a los efectos inducidos por la MDMA, las mujeres experimentaron efectos adversos más intensos que los hombres a nivel cardiovascular, en la temperatura corporal, mareo, sedación y síntomas depresivos o de tristeza, pero no se observaron diferencias de género en los efectos subjetivos positivos.

De forma general, los sujetos con actividad elevada de la COMT Val158Met (val/val) o 5-HTTLPR (l/*) presentaron más efectos cardiovasculares y aquellos con una funcionalidad disminuida (met/* o s/s, respectivamente) mostraron mayores efectos subjetivos negativos (mareo, ansiedad y sedación), y no se observaron diferencias en los efectos subjetivos positivos en cada genotipo. Pero evaluando el genotipo de forma conjunta con el género, las mujeres experimentaron más efecto en la frecuencia cardíaca en los subgrupos de cada genotipo (COMT Val158Met o 5-HTTLPR). En el subgrupo COMT-met/*, las mujeres presentaron más mareo, sedación y ansiedad. En el subgrupo 5-HTLPR-l/* las mujeres mostraron más presión arterial sistólica, somnolencia y sedación, mientras que los hombres presentaron mayor aumento del diámetro pupilar. En el subgrupo 5-HTTLPR-s/s, las mujeres experimentaron mayor aumento de la temperatura oral y del mareo.

La MDMA produjo una inhibición muy relevante del citocromo CYP2D6, menos importante del CYP3A4 e indujo levemente la actividad del CYP1A2. En todos los casos la inhibición-inducción fue mayor en mujeres que en hombres.

En conclusión, existen diferencias de género marcadas en la farmacología de la MDMA. Las mujeres experimentan con mayor intensidad que los hombres algunos efectos fisiológicos y subjetivos negativos. Esta observación no parece estar relacionada con la farmacocinética de la MDMA. En cambio, los polimorfismos del 5-HTTLPR y/o COMT Val158Met juegan un papel importante en modular el riesgo de los efectos adversos de la MDMA, principalmente los cardiovasculares.

ABREVIATURAS

5-HIAA, ácido 5-hidroxi indolacético

5-HT, 5-hidroxitriptamina, serotonina

5-HTT, **SERT**, **SLC6A4**, transportador de serotonina o de 5-hidroxitriptamina

5-HTTLPR, región polimórfica ligada al 5-HTT, SERT, SLC6A (del inglés, “Linked Polimorphic Region”)

3MM, 3-metoxi-morfinano

A, adenosina, es un nucleósido

ACTH, hormona adrenocorticotropa

ADH, vasopresina, u hormona antidiurética

ADN, ácido desoxirribonucleico

AEMPS, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AF, alelos funcionantes

ALFRED, del inglés, “The ALlele FREquency Database”

ARCI, del inglés, “Addiction Research Center Inventory”

ARCI-A, grupo de la Anfetamina

ARCI-BG, grupo de la Benzedrina

ARCI-LSD, grupo del ácido Lisérgico Dietilamida

ARCI-MBG, grupo de la Morfina-Benzedrina

ARCI-PCAG, grupo del Pentobarbital-Clorpromazina-Alcohol

ARN, ácido ribonucleico

ARNm, mensajero del ácido ribonucleico

AUC, área bajo la curva (del inglés, “Area Under Curve”)

BHE, barrera hematoencefálica

BPC, buena práctica clínica

BZP, 1-benzilpiperazina

CAS, del inglés, “Chemical Abstract Service”

CI, consentimiento informado

CID, coagulación vascular diseminada

Cl, depuración (del inglés, “Clearance”)

C_{max}, concentración máxima

COMT Val108/158Met, Val158Met, rs4680, polimorfismo Valina¹⁵⁸Metionina de la

COMT, catecol-O-metil transferasa

Cp, concentración plasmática

CPF, córtex prefrontal

CRD, cuaderno de recogida de datos

CYP 450, citocromo P450

CYP1A2, citocromo P450 familia 1, subfamilia A isoforma 2

CYP2B6, citocromo P450 familia 2, subfamilia B isoforma 6

CYP2D6, citocromo P450 familia 2, subfamilia D isoforma 6

CYP3A4, citocromo P450 familia 3, subfamilia A isoforma 4

DA, dopamina

DAT, SLC6A3, transportador de la dopamina

DEA, del inglés, “Drug Enforcement Agency”

DHEA, dehidroepiandrosterona

DM, dextrometorfano

DP, diámetro pupilar

DSM-IV, del inglés, “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”,
versión 4

DX, dextrorfano

EAV, escalas analógicas visuales

ECG, electrocardiograma

EDADES, Encuesta Domiciliaria sobre Abuso de Drogas en España

EECC, ensayos clínicos

EFG, especialidad farmacéutica genérica

EHHA, eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

EMA, del inglés, “European Medicine Agency”

EMCDDA, del inglés, “European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction”
(sinónimo de OEDT)

EMY, Escala de Manía de Young

EP, enfermedad de Parkinson

ESTUDES, Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas
Secundarias

Éxtasis, “E”, “M”, “M&M”, “X”, “XTC”, “Adam”

E, estrógeno

F, biodisponibilidad

FC, frecuencia cardíaca

Fc, farmacocinética

Fd, farmacodinamia

FDA, del inglés, "Food and Drug Administration"

FSH, hormona folicular estimulante , del inglés "Follicle Stimulating Hormone"

G, Guanosina, base nitrogenada púrica

GABA, ácido gamma-aminobutírico

GHB, ácido gammahidroxibutírico o éxtasis líquido

GPP, glicoproteína-P

h, hora

HHA, 3,4- dihidroxianfetamina

HHMA, 3,4-dihidroximetanfetamina

HMA, 4-hidroxi - 3-metanfetamina

HMMA, 4-hidroxi - 3-metoximetanfetamina

ICH, del inglés, "International Conference on Harmonization"

IMIM, Institut Municipal d'Investigació Mèdica

ISRS, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

IUPAC, del inglés, "International Union of Pure and Applied Chemistry"

I.V, intravenosa

JIFE, Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes

K_a, constante de absorción

K_e, constante de eliminación

Kg, kilogramos

L, variante larga, del inglés "Long", (funcionalidad aumentada del 5-HTTLPR)

LH, hormona luteinizante (del inglés, "Luteinizing Hormone")

Ln, logaritmo neperiano

MAO, monoamino oxidasa

MAPS, Asociación Multidisciplinar para Estudios Psicodélicos

MDA, 3,4-metilendioxianfetamina

MDEA, metilendioxietilamfetamina

MDMA, 3,4-metilendioximetanfetamina

MDBP, 1-(3,4-metilenodioxibenzil) piperazina

MEO, musculatura extraocular

Met, metionina (alelo de funcionalidad disminuida del polimorfismo COMT Val¹⁵⁸Met)

mCPP, 1-(3-clorofenil)piperazina

µg, mcg, microgramos

mg, miligramos

MI, metabolizadotes intermedios

mL, mililitros

ML, metabolizadotes lentos

MR, metabolizadores rápidos

MU, metabolizadores ultra-rápidos

NE, norepinefrina

NET, SLC6A2, transportador de norepinefrina

ng, nanogramos

NIDA, del inglés, “National Institute on Drug Abuse”

NSDUH, del inglés, “National Survey on Drug Use and Health”

°C, grados centígrados

OEDT, Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías; ver EMCDA

OEST, Observatorio Español Sobre las Drogas

OMS, Organización Mundial de la Salud

ONU, Organización de las Naciones Unidas

p, prueba de significación estadística

P.O., del latín “*per os*”, (vía oral)

PAD, presión arterial diastólica

PAS, presión arterial sistólica

PET, tomografía por emisión de positrones

PG, progesterona

PMK, 3,4-metilenedioxifenil-2-propanona; 3,4-MDP2P,

PMMA, para-amino-metil-anfetamina

PNSD, Plan Nacional Sobre Drogas

Rc, receptor

RD, real decreto

RM, resonancia magnética

r.p.m., revoluciones por minuto

- S**, variante corta, del inglés “Short”, (funcionalidad disminuida del 5-HTTLPR)
- SAM**, S-adenosil-metionima
- SERT**, **5-HTT**, **SLC6A4**, transportador de serotonina
- SLC6A2**, **NET**, transportador de norepinefrina
- SLC6A3**, **DAT**, transportador de la dopamina
- SLC6A4**, **5-HTT**, **SERT**, transportador de serotonina
- SNC**, sistema nervioso central
- SNP**, polimorfismo de un base nucleótida (del inglés, single nucleotid polymorphism)
- SPECT**, Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales
- T** $\frac{1}{2}$, semivida de eliminación
- t**, tiempo
- T_{max}**, tiempo en alcanzar la concentración máxima o **C_{max}**
- TEPT**, Trastorno por Estrés Postraumático
- TFMPP**, 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina
- THC**, delta-9-tetrahidrocannabinol
- TMEO**, tensión de la musculatura extraocular
- TO**, temperatura oral
- UAB**, Universidad Autónoma de Barcelona
- UNDOC**, United Nations Office on Drugs and Crime
- Val**, valina (alelo de funcionalidad aumentada del polimorfismo COMT Val¹⁵⁸Met)
- Vd**, volumen aparente de distribución
- VESSPA**, valoración de efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso
- VESSPA-AE**, subescala actividad y energía
- VESSPA-CP**, subescala cambios de percepción
- VESSPA-PCS**, subescala placer y contacto social
- VESSPA-S**, subescala sedación
- VESSPA-SA**, subescala somatización ansiosa
- VESSPA-SP**, subescala sintomatología psicótica
- VMAT-2**, transportador vesicular 2 de monaminas
- VNTR-2**, del inglés, “Variable Number of Tandem Repeats”
- V.O**, vía oral

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 GÉNERO Y ABUSO DE SUSTANCIAS

El término “género” está relacionado con las diferencias entre hombres y mujeres a nivel social, cultural, psicológico, histórico y ambiental, mientras que el término “sexo” se refiere a las diferencias en las características biológicas: genéticas (XX o XY), moleculares, celulares, fisiológicas y anatómicas (Doyal, 2003). Mientras que el “Institute of Medicine” estadounidense recomienda usar el término “sexo” (Wetherington, 2007; Pinn, 2005), las agencias reguladoras de medicamentos y como la europea EMA (European Medicines Agency) y la estadounidense FDA (Food and Drug Administration) utilizan el término “género” que será el que utilizemos en esta memoria (Mattison & Mattison, 2008; Meibhom et al, 2002).

En los humanos, los hombres y las mujeres se diferencian no sólo en la anatomía y fisiología sino también en la forma que procesan la información que perciben, se emocionan, y se socializan (Gong et al, 2011; Leaper, 2011; Cosgrove et al, 2007). En cuanto a la salud, también se observan diferencias de género en la epidemiología de las enfermedades y en la respuesta al tratamiento. (Soldin et al, 2011; Soldin & Mattison, 2009; Whitley & Lindsey, 2009; Anderson, 2008; Franconi et al, 2007; Mattison & Mattison, 2008; Gandhi et al, 2004; Anthony & Berg, 2002a,b).

Históricamente, las mujeres en edad reproductiva han sido excluidas de los ensayos clínicos (EECC) por la seguridad fetal y para evitar que las fluctuaciones de las hormonas sexuales durante el ciclo menstrual aumenten la variabilidad interindividual. Sin embargo, en 1993 la FDA creó guías para promover la inclusión de mujeres en las fases I y II del desarrollo de medicamentos con la finalidad de aumentar la validez externa de los resultados y detectar diferencias de género en la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de los medicamentos (Tingen et al, 2010; Pinnow et al, 2009; Mattison, 2008; Rogers & Ballantyne, 2008; Lippman, 2006; Ruiz & Pardo, 2006; FDA, 1977, 1993, 1998). En Europa, la EMA no lo consideró necesario (EMA, 2005), a pesar que las mujeres están sobre o subrepresentadas en los EECC según la patología (Müllner et al, 2007) y subrepresentadas en los ensayos clínicos de fase I (Pinnow et al, 2009). En nuestro país, se han creado leyes para promover el análisis de género en los EECC (Chilet et al, 2010), pero estos resultados sólo aparecen en un 20% de los informes finales (Goya et al, 2008). Actualmente, se sabe que las mujeres son más sensibles a los efectos terapéuticos y adversos de algunos

medicamentos probablemente debido a las diferencias de género farmacocinéticas en la absorción, distribución, biodisponibilidad, metabolismo y eliminación. (Soldin *et al*, 2011; Whitley and Lindsay, 2009; Soldin & Mattison, 2009; Anderson, 2008; Mattison & Mattison, 2008; Franconi *et al*, 2007; Gandhi *et al*, 2004; Schwartz, 2003; Meibohm *et al*, 2002; Tanaka, 1999).

A medida que la sociedad se fue modernizando y se redujeron las desigualdades sociales y laborales de género, las mujeres comenzaron a adquirir algunos valores y conductas de riesgo tradicionalmente consideradas como típicamente masculinas, lo que se tradujo en un incremento sustancial de los consumos femeninos de drogas. Las principales causas del consumo de drogas en la mujer son el estrés asociado al mundo laboral y los problemas afectivos (depresión y ansiedad). El Instituto Nacional en Drogas de Abuso estadounidense (NIDA, "National Institute on Drug Abuse") ha investigado todos los aspectos del consumo de drogas de abuso en mujeres desde 1974. Pero al igual que la FDA, no fue hasta mediados de los años 90 que promovió la inclusión de las mujeres en los EECC con drogas de abuso para evidenciar las diferencias de género (Wetherington, 2007).

Hoy en día es bien sabido que existen diferencias de género en todas las fases del abuso de sustancias (iniciación, escalada de uso, consumo, adicción, tratamiento y abandono y recaída tras la abstinencia) (Becker & Hu, 2008). La tasa de abuso y dependencia a drogas de abuso es el doble en hombres (Greenfield *et al*, 2010) excepto para los sedantes y tranquilizantes, que es mayor en mujeres. Sin embargo, estas diferencias han ido disminuyendo progresivamente en los últimos años porque las mujeres son más vulnerables a sus efectos (Anker & Carroll, 2011). Éstas consumen principalmente, alcohol, tabaco y tranquilizantes porque son drogas normalizadas, mejor vistas que las de diseño, y su consumo pasa más inadvertido. A partir de cierta madurez se observa una disminución del consumo de sustancias en mujeres (Van Havere *et al*, 2009). En contraposición, estos patrones son diferentes en los adolescentes y los adultos jóvenes. Las chicas consumen más alcohol y psicofármacos para un uso recreacional (p.e. anfetaminas por sus efectos anorexigénicos) y se vuelven más dependientes que los chicos, que consumen y abusan más del cannabis. En los adultos jóvenes, las mujeres refieren ser más dependientes de la cocaína y de psicofármacos, mientras que los hombres abusan más de las mismas sustancias (Anker & Carroll, 2011; Greenfield *et al*, 2010; Becker & Hu, 2008; Wetherington, 2007).

Aunque el porcentaje de mujeres con problemas de abuso o dependencia de las drogas es menor que el de hombres, los problemas que presentan las mujeres tienen una mayor frecuencia y gravedad. Las mujeres escalan más en el consumo de drogas de abuso, una vez adictas a esas sustancias, les es más difícil abandonarlas, tienen mayores dificultades para iniciar tratamiento y muestran una evolución menos favorable que los hombres. Además, presentan mayores porcentajes de trastornos mentales derivados o previos a la dependencia de las drogas de abuso (Anker & Carroll, 2011; Greenfield et al, 2010; Becker & Hu, 2008; Wetherington, 2007).

Ante toda esta información, el consumo y la dependencia de drogas de abuso entre mujeres se ha convertido en una creciente preocupación mundial (Cotto *et al*, 2010; Becker & Hu, 2008). En estudios experimentales preclínicos y clínicos se han observado diferencias de género en los efectos inducidos por psicoestimulantes (Anker & Carroll, 2011; Wetherington, 2010; Dluzen & Liu, 2008), entre los cuales nos centraremos en la MDMA.

1.2 MDMA

Los estimulantes de tipo anfetamínico pueden dividirse en dos categorías principales: el grupo de las anfetaminas (principalmente anfetamina y metanfetamina) y el grupo del éxtasis (MDMA y sus análogos MDA y MDEA).

La MDMA, se conoce popularmente como éxtasis, pero recibe otros nombres como “E” (de empatía), “X”, “XTC”, “Adam”, “M&M”, “M”, Esencia y en nuestro país, como pastillas, pastis o pirulas. En la calle, el éxtasis se distribuye y se vende de forma ilegal en forma de cápsulas, polvo y polvo cristalizado (“cristal”, que se debe diferenciar de “crystal” que es metanfetamina). Sin embargo, la principal forma de presentación del éxtasis son los comprimidos de cualquier forma, tamaño (entre 6-10 mm de diámetro por 1.2-8 mm de alto), (www.erowid.org/psychoactives/show_image.php?i=images/archive/pill_dimensions1.jpg), peso (habitualmente 260 mg), o color con inscripciones de logotipos de marcas famosas o productos de consumo (Figura 1). En la siguiente página web se detallan los comprimidos de éxtasis por orden numérico y alfabético del nombre de la pastilla y www.erowid.org/chemicals/mdma/mdma_images_gallery1.shtml. La principal vía de administración es la oral y más raramente la esnifada, fumada o inyectada de “cristal”. El

rango del contenido de MDMA en las pastillas de éxtasis es de 20-131 mg, dependiendo del grado de pureza, siendo el contenido medio de entre 50-80 mg de MDMA. Las pastillas de éxtasis pueden estar adulteradas con sustancias de corte (sin efecto psicoactivo como lactosa) o psicoactivas. Entre estas se encuentran otras feniletilaminas análogas (MDEA, metilendioxietilamfetamina; MDA metilendioxianfetamina, PMMA: para-metoxi-metil-anfetamina o piperazinas), psicoestimulantes como las anfetaminas, metanfetaminas, cocaína, cafeína, efedrina, pseudoefedrina; opiáceos; alucinógenos como el LSD, ketamina; o medicamentos comercializados como dextrometorfano o fentanilo (Morefield et al, 2011; Wood et al, 2011; Capela et al, 2009; Vogels et al, 2009; Karlsen et al, 2008; Baggott et al, 2000; Forsyth, 1996).

En el “mercado negro” se venden comprimidos-pastillas con la inscripción de “Eva” en una cara y la dosis, p.e 130 mg, en la otra (centro de la figura 3), pero lo más probable es que contenga MDEA, llamada popularmente “Eva”, y se venda como éxtasis. La MDEA produce unos efectos estimulantes similares a la MDMA pero menos duraderos.



Figura 1. Comprimidos de éxtasis. Obtenida en www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=mdma/ecstasy_pill_collage1.jpg.

La MDA se conoce como “píldora del amor” (del inglés, “love pill”). Produce efectos similares a la MDMA y tiene fama de inducir efectos afrodisíacos, de ahí su apodo, pero estos no se han demostrado científicamente.

El precio de una pastilla de éxtasis depende del país y de la región, la pureza, así como de la oferta y la demanda. Actualmente, el éxtasis es más barato que en la década de los noventa. Aunque las pastillas han llegado a venderse por menos de 1 euro, la mayoría de los países notifican unos precios medios al por menor que oscilan entre los 4 y los 9 euros por pastilla. Por ejemplo, los precios en la calle durante el 2009 fueron de 2.9€ en Croacia, entre 3.5-6€ en Polonia, Holanda y Reino Unido, 10.1€ en España, 11.6€ en Canadá, 34.1€ en Montenegro, 35€ en Nueva Zelanda, 36.6€ en Noruega y hasta el más caro de 38.3€ en Japón.

1.2.1 Historia e investigación

La MDMA fue sintetizada accidentalmente y patentada por primera vez en 1912 por el Dr. Anton Köllisch, de la compañía alemana farmacéutica Merck, en el intento de producir un vasoconstrictor, hidrastinina (Figura 2) (Karch, 2011; Capela et al, 2009; Freudenmann et al, 2006). Por entonces se denominaba “Methylsafrylamin” y no fue comercializada nunca a pesar de ser probada en humanos en un hospital de Berlín. En Merck, se llevaron a cabo los primeros test farmacológicos en 1927 (no se han encontrado los resultados), y los primeros test toxicológicos en 1952. Durante la década de los años 50, el ejército estadounidense, bajo el programa secreto MK-ULTRA, pretendía utilizar la MDMA como arma en el control mental, pero perdió el interés cuando evidenció la toxicidad de la MDMA y la MDA en animales y un voluntario murió por sobredosis (Karch, 2011).

En 1959, en la empresa Merck, Wolfgang Fruhstorfer (1926-) se interesó por nuevos estimulantes y probó la MDMA en humanos, pero los resultados no se publicaron.

En 1965 fue sintetizada por el químico y farmacólogo californiano Alexander T Shulgin (1925-) cuando era empleado de la compañía Dow Chemical (Figura 3).



Figura 2. La patente de 24.12.1912 especifica con ejemplos el desarrollo de diferentes reacciones químicas para sintetizar un agente coagulante/hemostático a partir de diferentes compuestos básicos. En el 4º ejemplo se menciona la MDMA como fórmula química (sin nombre) como un importante intermediario de compuestos terapéuticos.

Obtenida de Freudemann et al, 2006.

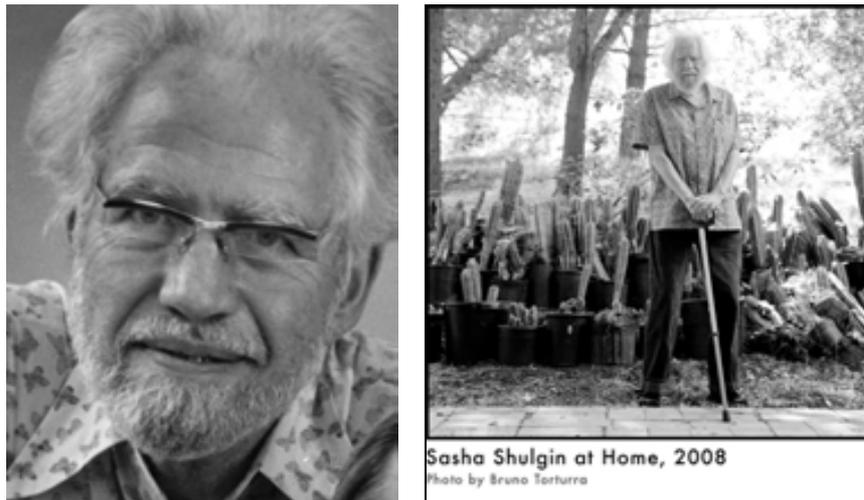


Figura 3. Alexander “Sasha” Shulgin. Obtenidas en www.erowid.org y www.shulginresearch.org

En 1967 la probó él mismo describiendo por primera vez los efectos psicoactivos en humanos en 1976 (Karch, 2011; Benzenhöfer & Passie, 2010; Capela et al, 2009). En 1970 se detecta MDMA en pastillas incautadas en las calles de Chicago. Shulgin y su amigo psicólogo Leo Zeff, presentan la MDMA a colegas, incluida Ann Shulgin, como terapia adyuvante en la psicoterapia, siendo utilizada en numerosas clínicas privadas a principios de los años 80. Por otro lado, durante esa década, se empezó a utilizar como droga recreacional alternativa a las anfetaminas y a la MDA, metabolito de la MDMA, que estaban prohibidas (Greer & Tolbert, 1986, 1998). El aumento de su uso recreacional fue debido a sus efectos característicos. No sólo era un psicoestimulante si no que además producía mayor empatía, deseo de socializarse, de intimar con los demás y facilitar un estado de introspección, que permite comunicar sucesos emocionalmente dolorosos sin que se produzca inhibición aparente. Ralph Metzner propone el término “empatógeno” en 1983, mientras que David Nichols (1986) sugiere clasificarlo como una nueva categoría farmacológica denominada “entactógeno”. Este término proviene de la raíz griega “tact” o el latín “tactus” que hace referencia a comunicar la información de una forma sensible y cuidadosa, junto con las raíces griegas “en” (interior) y “gen” (producir). Así, entactógeno significaría “producir un toque interior”.

El éxtasis se popularizó: 1) entre estudiantes universitarios; 2) entre jóvenes (y no tan jóvenes) profesionales; 3) entre homosexuales, y 4) entre mayores de edad en

busca de experiencias espirituales y terapéuticas. En 1984, la MDMA se empezó a llamar empatía (Parrott 2004), pero a partir de su nombre popular en argot “XTC”, la MDMA se popularizó como Éxtasis. Otra versión apunta que los comerciantes de pastillas vendían MDMA con el nombre de Éxtasis con fines comerciales en San Francisco, California (Capela, et al 2009). Además, su consumo se extendió rápidamente sobretodo: 1) entre los deadheads, seguidores de la banda de rock psicodélico Greatful Dead; 2) entre los fiesteros visitantes de la noche en Dallas (Tejas) entre 1983 y 1985, y, más recientemente, 3) entre los “ravers” contemporáneos surgidos en el Viejo continente (1994).

En Europa, el fenómeno del Éxtasis se inició a mediados de los años ochenta (1986) en España, Ibiza, llamada “la isla del éxtasis” (Capela et al, 2009). Desde ésta se extendió a Reino Unido (Londres, Manchester) y a Holanda (Ámsterdam). En España resurgió en la Comunidad Valenciana (donde se popularizó la “ruta del bacalao”) a principios de los 90 (Camí & Farré, 1996). A partir de 1992 su consumo se masifica y vulgariza al resto del país por curiosidad y el deseo de experimentar porque se le considera divertido, estimulante y relativamente seguro. Desde entonces su uso recreacional se asocia a fiestas (macrodiscotecas, festivales organizados o “raves”, “after-hours”) y música electrónica (“acid”, “house”, “thecno”, “ambient” etc.) principales características de las “Club Drugs”. Este termino se refiere a un grupo heterogéneo de drogas consumidas por los jóvenes que asisten a esas fiestas e incluye al ácido gammahidroxibutírico (GHB o éxtasis líquido), metanfetamina, ketamina, flunitrazepam y la lisérgida o LSD (Gowing et al, 2001; ter Bogt & Engels, 2005; Leung & Cottler, 2008). Asimismo, dado que es una sustancia creada por síntesis química en laboratorios clandestinos o ilegales y no se encuentra como tal en la naturaleza se le denomina “droga de síntesis” o “droga de diseño”. Las instituciones oficiales recomiendan evitar el término de diseño para evitar hacer más atractivo su consumo.

Se podría decir que el éxito de este fenómeno reside en la simbiosis entre los efectos que produce el éxtasis, favorece la sociabilidad y la capacidad de bailar durante horas, y el estilo de música. Según la Real Academia Española, éxtasis (del latín tardío *ex[s]tāsis*, y este del griego *ἔκστασις*), se define como: 1. masculino. Estado del alma enteramente embargada por un sentimiento de admiración, alegría, etc. 2. masculino. Religión. Estado del alma caracterizado por cierta unión mística con Dios mediante la contemplación y el amor, y por la suspensión del ejercicio de los sentidos.

En 1970 se detecta MDMA en pastillas incautadas en las calles de Chicago y en 1971 la MDMA se clasifica en la lista I de sustancias restringidas o prohibidas anexa al Convenio Internacional sobre Sustancias Psicotrópicas de Viena. En 1977, el Reino Unido clasificó la MDMA como sustancia de clase A, equivalente a la lista I, (Freudenmann *et al*, 2006; Capela *et al*, 2009). Este hecho implica que está prohibida su compra, venta, posesión y consumo. En 2001 se añaden 36 sustancias parecidas a la MDMA a la lista II anexa al convenio de Viena (Morton, 2005).

Durante el periodo de 1985-1988, debido al incremento de su uso recreacional, su potencial de abuso, y la evidencia que su metabolito activo MDA producía degeneración de las terminaciones nerviosas serotoninérgicas cerebrales en los ratones, la agencia norteamericana DEA (“Drug Enforcement Agency”) acepta la inclusión de la MDMA en la lista I anexa al Convenio Internacional sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 de Viena (Green *et al*, 2003). En esta lista aparecen las sustancias consideradas más peligrosas, neurotóxicas, y las que no se reconoce ningún uso clínico seguro o terapéutico legítimo (p.e cocaína, anfetaminas, LSD). Sin embargo, según el artículo 7 de este convenio (www.incb.org/pdf/s/conv/convention_1971_es.pdf) se permite su uso experimental en investigación y/o médico con licencia siempre y cuando lo aprobara la legislación de cada país. España aceptó la decisión del Comité de expertos en drogodependencias de la OMS, de incluir a la MDMA en la lista I del Convenio sobre Psicotropos en 1986. No fue hasta finales de los años 90, junto con el auge del consumo de MDMA en los países occidentales, que se empezó a permitir su uso para fines científicos en Suiza, España, Alemania y Estados Unidos de América (Vollenweider *et al*, 1999). Desde entonces, por un lado se intenta demostrar su neurotoxicidad en humanos, mientras que por otro, se intenta volver a demostrar su utilidad clínica e investigar sus propiedades farmacológicas. Estos dos temas serán tratados más adelante (Freudenmann *et al*, 2006). Debido a que la MDMA es una sustancia ilegal, aflora el mercado negro con pastillas adulteradas y/o peligrosas por lo cual, DanceSafe, un grupo que promueve la salud y la seguridad en la comunidad de fiesta nocturna (<http://dancesafe.org/drug-information/ecstasy>) empieza a vender kits para conocer el contenido de las pastillas de éxtasis. Por otro lado también empieza a analizar el contenido de las pastillas y publicarlo “on-line” (www.ecstasydata.org) donde se pueden ver los resultados de la composición de unas 300 pastillas según el país de procedencia. El grupo homónimo a DanceSafe en España sería Energy Control (www.energycontrol.org) que informa sobre su consumo y realiza análisis de contenido de forma gratuita en su programa de reducción de riesgos.

Los estudios científicos de la MDMA en humanos están ligados a **consideraciones éticas** dado que es una de las sustancias ilegales más consumidas en el mundo, produce efectos negativos en la salud y han habido casos fatales relacionados con el consumo de éxtasis (Curran, 2000). Por estos motivos, en los estudios científicos sólo es permitido dar de forma aguda una o dos dosis de MDMA a consumidores recreacionales de MDMA experimentados y sanos (Farré et al, 2004; Vollenweider et al, 1999). La necesidad de investigar con la MDMA es vital para dilucidar varios interrogantes importantes que tienen implicaciones sanitarias, políticas y sociales. 1. Profundizar en su neurobiología para explicar el mecanismo de acción sobre los cambios cerebrales neuroquímicos. 2. Averiguar si el consumo crónico puede provocar neurotoxicidad o alteraciones a largo plazo de forma temporal o irreversible en los circuitos neurocognitivos implicados. 3. Identificar las personas más vulnerables según factores de riesgo para mejorar las intervenciones educativas y prevenir en lo posible el consumo de éxtasis (OEDT, 2009); 4. Avanzar en el mecanismo fisiopatológico de los trastornos psiquiátricos relacionados con el sistema serotoninérgico (Vollenweider et al, 1999); y 5. Determinar si es terapéuticamente útil.

El IMIM-Instituto de Investigación del Hospital del Mar - Programa de Neurociencias- Grupo de Investigación Clínica en Farmacología Humana y Neurociencias (Dr. Rafael de la Torre) - Unidad de Investigación Clínica (Magí Farré), posee más de una década de trayectoria experimental en la farmacología básica y clínica de la MDMA mediante la realización de EECC de Fase I (en voluntarios sanos consumidores recreacionales de MDMA) y convirtiéndose en un referente a nivel nacional e internacional sobre el conocimiento científico de la MDMA.

En esos estudios en humanos, se utilizaron diferentes dosis únicas o repetidas de MDMA para estudiar tanto aspectos farmacocinéticos como farmacodinámicos (efectos fisiológicos y subjetivos agudos, interacciones con alcohol, paroxetina, dextrometorfano, cafeína; neuroendocrinos, inmunológicos, tolerancia aguda), neurotoxicidad a largo plazo en consumidores habituales, así como aspectos farmacogenéticos (de la Torre et al, 1999, 2000a, 2000b, 2004a, 2004b, 2005; de la Torre & Farré, 2004; Mas et al, 1999; Camí et al, 2000; Camí & Farré, 2003; Pacifici et al, 2000, 2001, 2002, 2004; Navarro et al, 2001; Hernández-López et al, 2002; Pizarro et al, 2002, 2003, 2004, 2008; Jones et al, 2005; Segura et al, 2005; Yang et al, 2006; Farré et al, 2004, 2007; de Sola et al, 2008; O'Mathuna et al, 2008; Perfetti et al, 2009; Martín-Santos et al, 2010; Fagundo et al, 2010; Yubero-Lahoz et al, 2011, 2012a; Cuyàs et al, 2010, 2011).

1.2.2 Epidemiología

1.2.2.1 Mundial

A nivel mundial, el éxtasis se puede considerar la tercera o la cuarta sustancia ilegal más consumida durante el año 2009/10 en la población entre 15-64 años de edad que haya consumido éxtasis al menos una vez en la vida (Figura 4, Tabla 1) (UNODC, 2010, 2011). El consumo mundial permaneció estable en 2009 (aunque descendió en Asia) siendo mayor en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados.

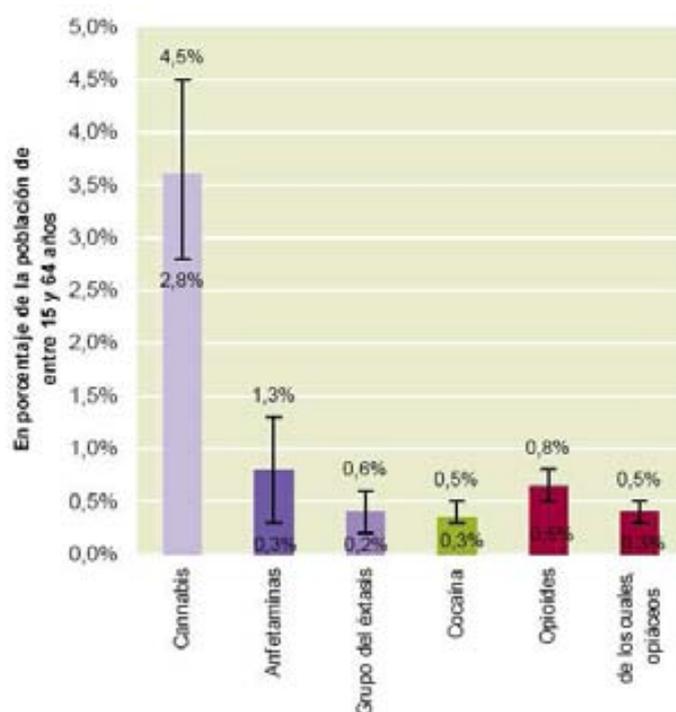


Figura 4. Prevalencia anual del consumo mundial de drogas ilícitas en la población de entre 15-64 años, 2009-2010.

Obtenida de UNODC, 2011.

La prevalencia de consumo del grupo del éxtasis comparado con otras sustancias según el continente se muestra en la Tabla 1.

Region/subregion	Cannabis users in the past year		Opioid users in the past year		Opiate users in the past year		Cocaine users in the past year		Amphetamines-group users in the past year		Ecstasy users in the past year	
	Number (lower)	Number (upper)	Number (lower)	Number (upper)	Number (lower)	Number (upper)	Number (lower)	Number (upper)	Number (lower)	Number (upper)	Number (lower)	Number (upper)
Africa	21,630,000	59,140,000	940,000	3,750,000	890,000	3,210,000	940,000	4,420,000	1,190,000	8,150,000	250,000	1,930,000
Eastern Africa	2,340,000	8,870,000	150,000	1,790,000	140,000	1,310,000	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated
North Africa	4,780,000	10,620,000	130,000	550,000	130,000	550,000	30,000	50,000	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated
Southern Africa	3,130,000	7,810,000	240,000	320,000	210,000	280,000	270,000	730,000	280,000	780,000	190,000	300,000
West and Central Africa	11,380,000	31,840,000	420,000	1,090,000	410,000	1,070,000	550,000	2,300,000	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated
Americas	40,950,000	42,860,000	12,960,000	14,590,000	1,180,000	1,910,000	8,280,000	8,650,000	5,170,000	6,210,000	3,770,000	4,020,000
The Caribbean	440,000	2,060,000	60,000	100,000	50,000	80,000	110,000	230,000	30,000	530,000	20,000	240,000
Central America	550,000	610,000	110,000	230,000	20,000	20,000	120,000	140,000	320,000	320,000	20,000	30,000
North America	32,520,000	32,520,000	11,950,000	13,320,000	1,000,000	1,630,000	5,690,000	5,690,000	3,460,000	3,460,000	3,210,000	3,210,000
South America	7,410,000	7,630,000	850,000	940,000	110,000	170,000	2,360,000	2,460,000	1,340,000	1,600,000	520,000	530,000
Asia	31,340,000	67,870,000	8,760,000	12,520,000	8,440,000	12,820,000	400,000	2,300,000	4,330,000	38,230,000	2,390,000	17,330,000
Central Asia	1,950,000	2,260,000	350,000	350,000	320,000	320,000	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated
East/South-East Asia	5,440,000	24,160,000	2,870,000	5,060,000	2,800,000	4,990,000	400,000	1,070,000	3,480,000	20,870,000	1,480,000	6,920,000
Near and Middle East	6,060,000	12,360,000	2,120,000	3,730,000	1,840,000	3,540,000	40,000	650,000	460,000	4,330,000	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated
South Asia	16,890,000	28,110,000	1,420,000	2,380,000	1,380,000	3,170,000	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated	estimate cannot be calculated
Europe	28,730,000	29,250,000	3,270,000	3,730,000	3,110,000*	3,470,000*	4,300,000	4,750,000	2,540,000	3,160,000	3,660,000	3,920,000
East/South-East Europe	5,980,000	6,380,000	2,100,000	2,330,000	2,100,000	2,300,000	310,000	660,000	510,000	1,850,000	1,190,000	1,370,000
West/Central Europe	22,750,000	22,860,000	1,170,000	1,400,000	1,010,000	1,170,000	3,990,000	4,090,000	2,030,000	2,120,000	2,490,000	2,560,000
Oceania	2,160,000	3,480,000	100,000	180,000	40,000	50,000	330,000	400,000	470,000	640,000	850,000	920,000
GLOBAL ESTIMATE	124,810,000	202,860,000	24,030,000	34,760,000	11,660,000	20,660,000	14,250,000	20,520,000	13,660,000	56,410,000	11,080,000	28,090,000

Tabla 1. Estimación del número mundial de usuarios de éxtasis (15-34 años) en el año 2009. Obtenida de UNODC, 2011.

Europa y Oceanía presentan el mayor el consumo del grupo del éxtasis y en América del Norte se consumen casi por igual anfetaminas y éxtasis, excepto en estudiantes de secundaria donde predomina un aumento del consumo de éxtasis. Entre los jóvenes de EEUU, los caucásicos, asiáticos y mestizos consumen más que los afroamericanos o los sudamericanos. El uso de éxtasis esta relacionado con el consumo/abuso de alcohol, acciones delictivas, no ir a la escuela, estar soltero y vivir en áreas metropolitanas (Wu et al, 2006).

La MDMA se fabrica principalmente en Europa (Países Bajos, Bélgica o España), y a partir de Alemania y Polonia se envía a América. Canada también suministra éxtasis a EEUU. Sin embargo, en el último año Asia, Oceanía y América han sustituido a Europa como principal suministro de éxtasis (Karch, 2011). Las operaciones de fabricación de anfetamina y éxtasis no suelen ser tan numerosas porque requieren equipo y precursores químicos importados más especializados y destrezas más elevadas.

Las mayoría de las incautaciones de éxtasis se han localizado en Indonesia, Australia y Norteamérica, pero en general experimentaron un ligero descenso respecto a los niveles de 2008 (Figura 5).

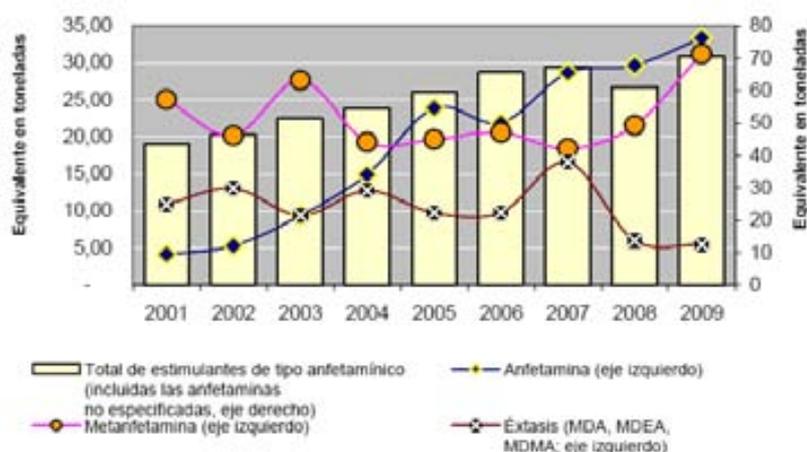


Figura 5. Incautaciones de estimulantes de tipo anfetamínico por tipo, 2001-2009.

Obtenida de UNODC, 2010.

Conocer el número de incautaciones es importante porque da una idea del grado de consumo de esa sustancia en la calle.

El perfil del consumidor habitual de éxtasis podría ser, hombre heterosexual de 20-23 años, trabajador o estudiante universitario, que vive con sus padres, y policonsumidor de otras sustancias (alcohol, nicotina, cannabis, cocaína y anfetaminas). El hecho de situarse en el contexto del consumo ilegal de sustancias, les expone a una mayor oportunidad de conseguir otro tipo de sustancias y experimentar con ellas. Tanto es así que el éxtasis es para algunos la puerta de inicio en la escala de consumo de otras drogas y en consecuencia de presentar trastornos de abuso (UNODC, 2011; Reid *et al*, 2007; Wu *et al*, 2009, 2006). El padecer una psicopatología es considerado un factor de riesgo para el primer consumo de éxtasis, utilizado como automedicación (Moonzwe *et al*, 2011; Sinha & Rounsaville, 2002). En cambio otro estudio apunta que el trastorno depresivo, la impulsividad y la búsqueda de sensaciones no predicen el primer consumo de éxtasis (de Win *et al*, 2006).

Con los años la mujer parece que tiende a consumir más alcohol y éxtasis hasta alcanzar los patrones de consumo que los hombres. Esto es importante de cara a las campañas de prevención de consumo de drogas porque se ha visto que las mujeres que

consumen drogas durante la pubertad y adolescencia tienen más prevalencia de intentos de suicidio.

El número de consumidores de drogas que solicitan tratamiento por problemas relacionados con el éxtasis es hasta ahora escaso. En 2009, menos del 1 % (1:300) del total de consumidores de drogas encuestados mencionaron el éxtasis como la principal droga consumida. Con una edad media de 26 años, los consumidores de éxtasis son los que empiezan a recibir tratamiento por drogodependencia a una edad más joven, con una razón de género de 3:1 o 4:1 a favor de los hombres.

1.2.2.2 Europa

En Europa, el éxtasis es la tercera sustancia ilegal más consumida detrás del cannabis (23 millones, 6.8 %) y la cocaína (4 millones, 1.3 %) en 2009. A continuación, les seguirían en prevalencia de consumo las anfetaminas (2 millones) y la heroína (1.3 millones). En la tabla 2 aparece un resumen epidemiológico del consumo de éxtasis en Europa con el número estimado de consumidores, su proporción, el intervalo, los países europeos con mayor y menor prevalencia de consumo de éxtasis en las edades comprendidas entre 15-64 y 15-34 años durante toda la vida o en el año de 2009.

Grupo de edad	Periodo de consumo	
	Durante toda la vida	En el último año
15-64 años		
Número estimado de consumidores en Europa	11 millones	2,5 millones
Media europea	3,2%	0,7%
Intervalo	0,3-8,3%	0,1-1,6%
Países con prevalencia más baja	Rumania (0,3%) Grecia (0,4%) Malta (0,7%) Noruega (1,0%)	Rumania, Suecia (0,1%) Malta, Grecia (0,2%) Dinamarca, Polonia, Noruega (0,3%)
Países con prevalencia más alta	Reino Unido (8,3%) Irlanda (5,4%) España (4,9%) Letonia (4,7%)	Reino Unido, Eslovaquia (1,6%) Letonia (1,5%) República Checa (1,4%)
15-34 años		
Número estimado de consumidores en Europa	7,5 millones	2 millones
Media europea	5,5%	1,4%
Intervalo	0,6-12,7%	0,2-3,2%
Países con prevalencia más baja	Rumania, Grecia (0,6%) Malta (1,4%) Polonia, Noruega (2,1%) Portugal (2,6%)	Rumania, Suecia (0,2%) Grecia (0,4%) Noruega (0,6%) Polonia (0,7%)
Países con prevalencia más alta	Reino Unido (12,7%) República Checa (9,3%) Irlanda (9,0%) Letonia (8,5%)	Reino Unido (3,2%) República Checa (2,8%) Eslovaquia, Letonia, Países Bajos (2,7%)

Tabla 2. Prevalencia de consumo de éxtasis en los países de Europa durante 2009.

Obtenido de OEDT, 2009.

En la figura 6 se puede apreciar la evolución de la prevalencia de consumo de éxtasis en 15 países europeos en los últimos 15 años.

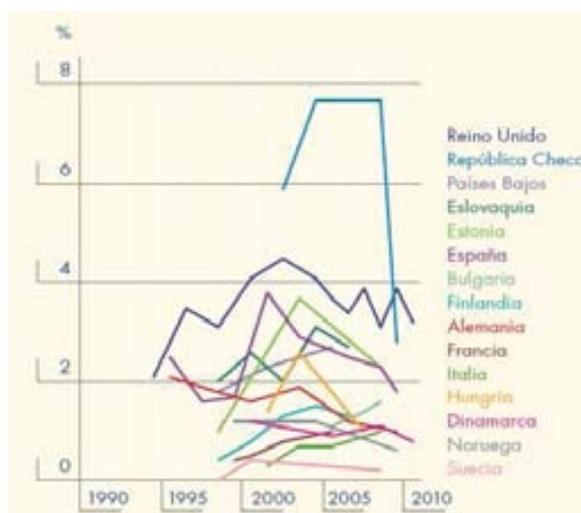


Figura 6. Evolución (1995-2010) de la prevalencia de consumo de éxtasis en países europeos. Obtenido de OEDT, 2011.

El precio medio de la pastilla de éxtasis en 2008 es de unos 7 euros, siendo superior en la Europa del Este (9 euros) que en la del Oeste (5 euros).

En los últimos años se ha producido una reducción gradual del consumo de éxtasis por la menor disponibilidad en muchos países europeos de dos precursores químicos asociados a la fabricación de MDMA: 3,4-metilenedioxifenil-2-propanona (3,4-MDP2P, PMK) y safrol, pero en 2008 han vuelto recuperarse (Figura 7) (OEDT, 2011).

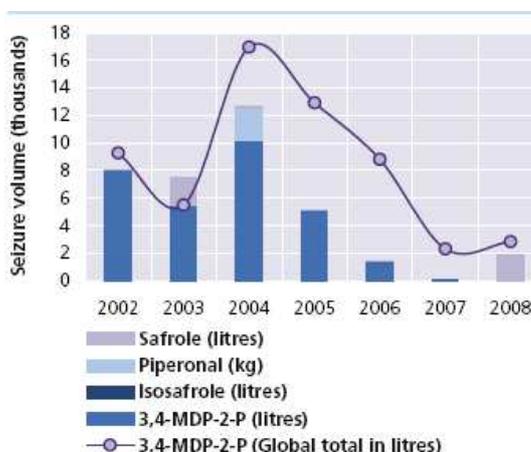


Figura 7. Evolución de las incautaciones (en toneladas) de los precursores químicos del grupo del éxtasis en Europa entre 2002-2008. Obtenido de OEDT, 2011.

Durante el periodo en que disminuyeron los precursores de MDMA en Europa las pastillas de éxtasis contenían MDMA en menor proporción [66 mg en 2009, 90 mg en 2010, y llegara a 110 mg a principios de 2011 (OEDT, 2011)] y se incrementó la venta de piperazinas o mefedrona como alternativa al éxtasis o incluso como éxtasis.

Las piperazinas son conocidas como *party pills*, *herbal highs*, *herbal tonics* o *herbal ecstasy* y es frecuente que se vendan como éxtasis, de forma aislada o mezcladas con MDMA, porque su apariencia es similar. Las piperazinas poseen una acción psicoestimulante similar a la de algunas anfetaminas y éxtasis. Se pueden clasificar en dos grupos: 1) *Benzilpiperazinas*, que incluyen la 1-benzilpiperazina (BZP) que posee un mecanismo de acción similar al de la MDMA; y su análogo 1-(3,4-metilenodioxibenzil) piperazina (MDBP). 2) *Fenilpiperazinas*: la 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (TFMPP) y la 1-(3-clorofenil)piperazina (mCPP), metabolito activo de la los antidepresivos trazodona y la nefazodona (PNSD, 2011).

Los informes toxicológicos españoles alertaron, en 2009, de la presencia de sustancias distintas al MDMA (fundamentalmente 2CB, mefedrona y piperazinas como la BZP, mCPP y TFMPP) en cerca del 50% de las pastillas incautadas y clasificadas como éxtasis, hallazgo que está en consonancia con los datos de ámbito internacional. En la Unión Europea, el 50% de las pastillas vendidas como éxtasis en 2008 contenían mCPP, en comparación con el 10% en 2006 (JIFE, 2010; PNSD 2011; UNODC, 2010, Brunt et al, 2011). Así, en 2009, la mCPP seguía siendo la “nueva droga sintética” más disponible en el mercado ilegal del éxtasis, tanto sola como en combinación con MDMA.

Existen pocos estudios que muestren las **diferencias de género** en el consumo de éxtasis. Entre ellos encontramos el estudio del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT, 2006) (“European Monitoring Center for Drugs and drug Addiction”, EMCDDA) y el estudio del NIDA entre 1975-2008 (NSDUH, 2008). En ellos describen que la tendencia de consumo es estable en muchos países europeos o incluso al alza en EEUU siendo similar en ambos géneros. En la población estadounidense entre 12-17 años hay una mayor proporción de consumidores chicas (8.2 %) que de chicos (7%) y con dependencia al éxtasis (Wu et al, 2010). Esta diferencia de género se invierte en la población de 18 o más años, donde el consumo es casi el doble en chicos (12.0%) que en chicas (6.3%). Este patrón es similar en algunos países de Europa, donde las chicas de 15-16 años presentan mayor prevalencia de consumo que los chicos a éxtasis (Figura 8). En cambio, a edades mayores los hombres consumen más drogas ilícitas y más frecuentemente que las mujeres, pero dependen

del país y la región. En los países mediterráneos, el consumo tiende a ser predominantemente masculino en relación a los países del norte. Además, los chicos tiene más libertad social que las chicas para acudir a fiestas (OEDT, 2006, 2011; UNODC, 2010, 2111; NSDUH, 2008).

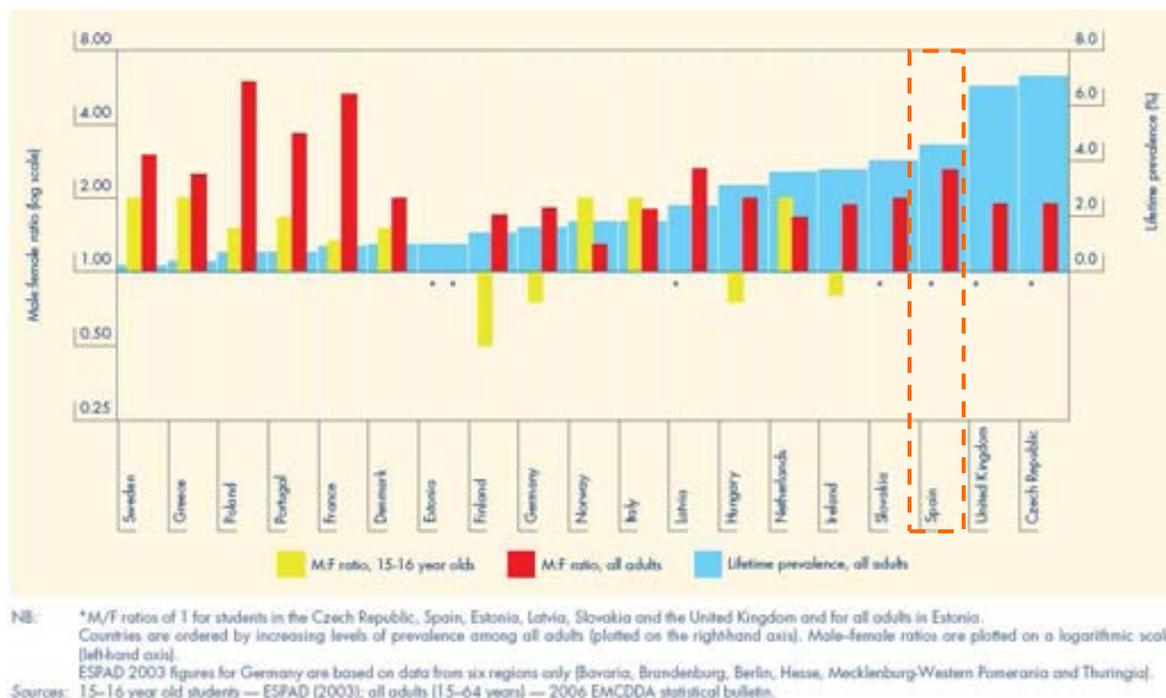


Figura 8. Prevalencia de consumo de éxtasis en vida (eje derecho) y razón de género (hombre: mujer) (eje izquierdo) en adolescentes y adultos en países europeos.

Obtenido de OEDT, 2006,

Sin embargo, en los últimos años las diferencias de género en los patrones de consumo parecen convergir o incluso no haberlas. La figura 9 muestra que no se aprecian diferencias de género en el policonsumo de otras sustancias psicoactivas en usuarios de éxtasis entre 15-16 años de edad de 15 países europeos (OEDT, 2006).

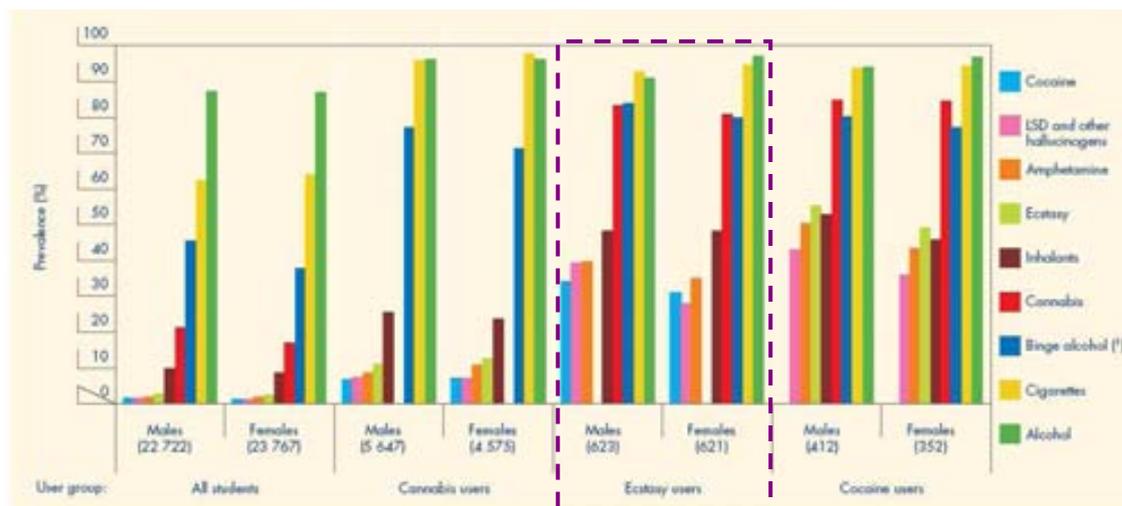


Figura 9. Diferencias de género en el policonsumo de sustancias de abuso psicoactivas en los consumidores recreacionales de éxtasis.

Obtenido de OEDT, 2006.

1.2.2.3 España

El perfil del consumidor recreativo de éxtasis español se puede extrapolar a los usuarios europeos. Los principales motivos para tomar éxtasis según una encuesta del Plan Nacional Sobre Drogas (PNSD, 2009) eran: propósitos recreativos (71 %), ir de fiesta (64 %), curiosidad (61 %), como estimulante (46 %) y para celebrar algo (40 %). Los principales factores que inducen a probar esta droga son una serie de expectativas generadas por los amigos, la pareja, los grupos sociales a los que pertenecen o artículos aparecidos en la prensa. El éxtasis se presenta como una sustancia estimulante, segura, de uso fácil, limpia, que se puede controlar y de precio asequible (en España ha pasado de 42€ en 1988, a 10 euros en 2009).

Se puede distinguir a 5 grupos de usuarios según su grado de consumo: 1) experimentales o curiosos (<10 veces): el 23,7% del total; 2) ocasionales (entre 10 y 49 veces): un 33% del total; 3) regulares o instrumentales (entre 50 y 99 veces): un 25% del total; 4) intensivos (entre 100 y 399 ocasiones de uso): algo más del 10% del total; 5. compulsivos (> 400 ocasiones; uso diario en algún período de tiempo): supondrían más del 3% de todos los usuarios. Por lo general, se consume éxtasis de manera muy esporádica, de hecho, no registra consumidores diarios según la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) (PNSD, 2009).

Los consumidores regulares consideran el éxtasis una droga social con fines lúdico-festivos porque es muy común o incluso típico los consumos colectivos del mismo grupo de edad con el propósito de reunirse o dar una fiesta con la pareja, amigos o personas conocidas, con las que hay cierta confianza, afinidad, y con las que se encuentran a gusto y comparten las mismas formas de diversión. Los entornos sociales principales del uso de éxtasis en España son las discotecas, pubs, raves o fiestas y fiestas privadas. Los usos se incrementan los fines de semana, los períodos festivos (puentes, vacaciones de Navidad y Semana Santa, etc.) y la estación veraniega, sobre todo en las zonas turísticas. El personal que trabaja en estos ambientes (disc-jockeys, go-gós, camareros/as, porteros, etc.) también lo emplean.

La última encuesta EDADES (2010, n=20.109) muestra una mayor prevalencia de consumo de todas las sustancias en hombres excepto los tranquilizantes (PNSD, 2011). El éxtasis es la sexta sustancia más consumida y los hombres lo hacen casi 5 veces más que las mujeres (Figura 10) posiblemente porque las mujeres consideran el consumo habitual de éxtasis una conducta igual de peligrosa que la heroína o la cocaína, y porque son conscientes de las consecuencias negativas y del uso con finalidad sexual que se le atribuye al éxtasis (Horowitz et al, 2008).

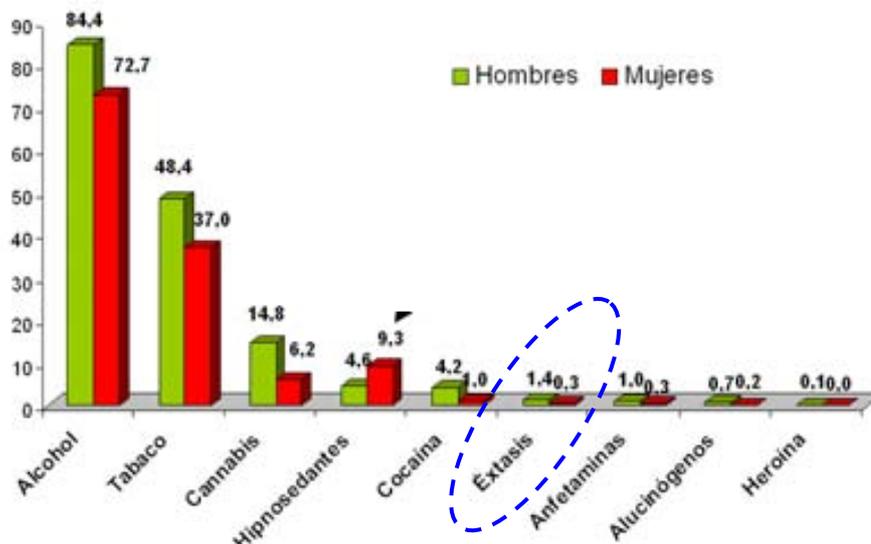


Figura 10. Consumo (%) de drogas en los últimos 12 meses en España.
Obtenido de EDADES 2010.

Durante el periodo 1995-2009 se ha incrementado la experimentación con el éxtasis, y desde el 2001 hay una tendencia a disminuir su consumo en el último año o mes (Figura 11).

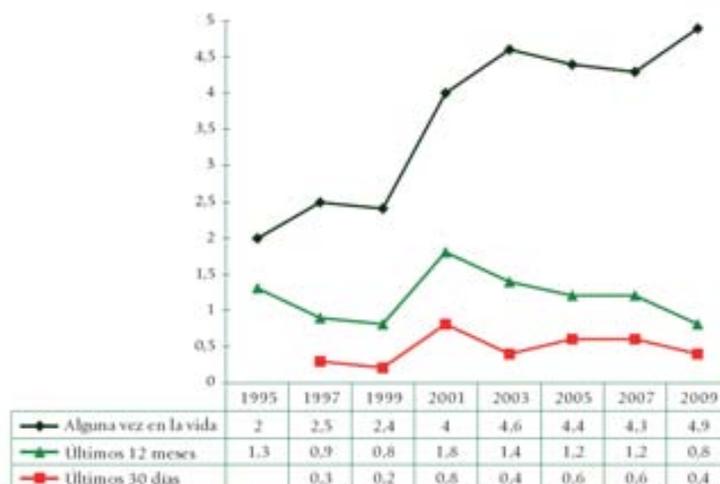


Figura 11. Evolución de la prevalencia de consumo de éxtasis en la población española de 15-64 años (%). España, 1995-2009. Obtenido de PNSD, 2011.

Los cuatro principales grupos de edad que consumen éxtasis en España son los siguientes: 1. Usuarios adolescentes (14-17 años): estudiantes en la mayoría de los casos. Constituyen un grupo pequeño (1 de cada 8) pero creciente. 2. Usuarios jóvenes (18-24 años): estudiantes universitarios y jóvenes trabajadores. 3. Usuarios jóvenes-adultos (25-30 años), los cuales ya se han independizado o empiezan a hacerlo. 4. Los usuarios adultos (>30 años): profesionales con cierta independencia económica y familiar. El grupo de edad entre los 15-34 años es el que más consume éxtasis, sobretodo entre los 15-24 años (Figura 12) y de forma global la edad media del primer consumo se sitúa a los 20,5 años, superior al de otras sustancias como tabaco, alcohol, cannabis, alucinógenos o anfetaminas (PNSD, 2011; OEDT, 2009, 2011).

La prevalencia de consumo de éxtasis según el género y la edad durante el año 2009 muestran que los hombres consumen más éxtasis que las mujeres independientemente de la edad, que al aumentar la edad se disminuye el consumo de éxtasis en ambos géneros, siendo nulo en las mujeres a partir de los 35 años. Entre los motivos del abandono del consumo recreacional de éxtasis, se encuentran un cambio del estilo de vida (madurez y adquisición de responsabilidades laborales y familiares),

tolerancia a los efectos positivos y prevalencia de efectos negativos, sustos o cansancio (Baylen & Rosenberg, 2006; PNSD, 2011).

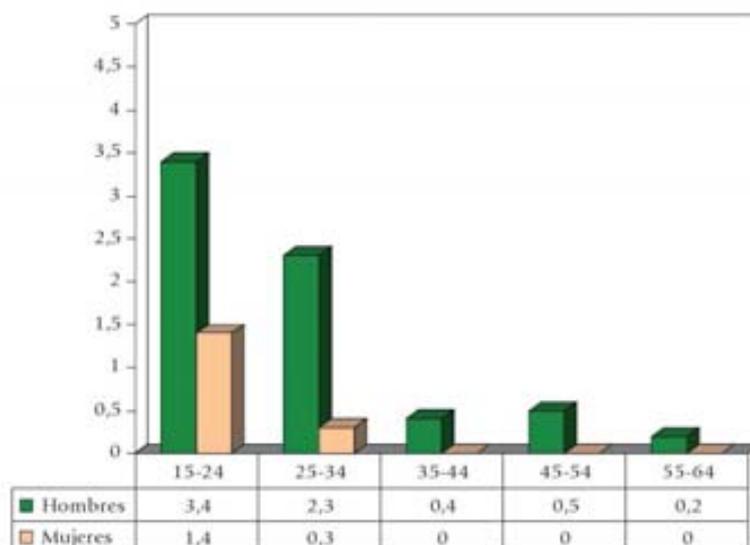


Figura 12. Prevalencia de consumo de éxtasis en el año 2009 entre la población española de 15-64 años, según sexo y edad (%). Obtenido de PNSD, 2011.

Los jóvenes son la principal diana de las actividades de la prevención internacional del consumo de drogas de abuso por 3 motivos: 1. Son especialmente vulnerables al consumo de drogas. La mayoría de las personas empieza a consumir drogas en esa época de la vida y no son conscientes de los riesgos que conlleva para la salud. 2. Las tendencias del consumo de drogas ilegales entre los jóvenes pueden indicar cambios en los mercados de la droga, disponibilidad o percepciones sociales acerca del consumo. 3. El inicio del consumo de drogas a una edad temprana se relaciona con problemas sociales, de salud e impide el desarrollo físico y emocional.

Prevenir el consumo de drogas de abuso es de tal importancia que la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen (UNODC) ha determinado el Día internacional de la lucha contra el uso indebido y el tráfico ilícito de drogas (Figura 13).



Figura 13. Día mundial contra la droga.

Según la última encuesta ESTUDES 2010 (Encuesta Estatal Sobre Uso de Drogas en estudiantes de Enseñanzas Secundarias), realizada en jóvenes de entre 14 y 18 años, la edad media de inicio en el consumo de éxtasis es estable en los 15 años, se observa una definida tendencia a la baja en el consumo de éxtasis desde el 2002 (Figura 14) y la proporción de consumidores fue muy superior en hombres que en mujeres (p.e en los últimos 30 días, chicos 1,3% frente a un 0,6% de las chicas (PNSD, 2011).

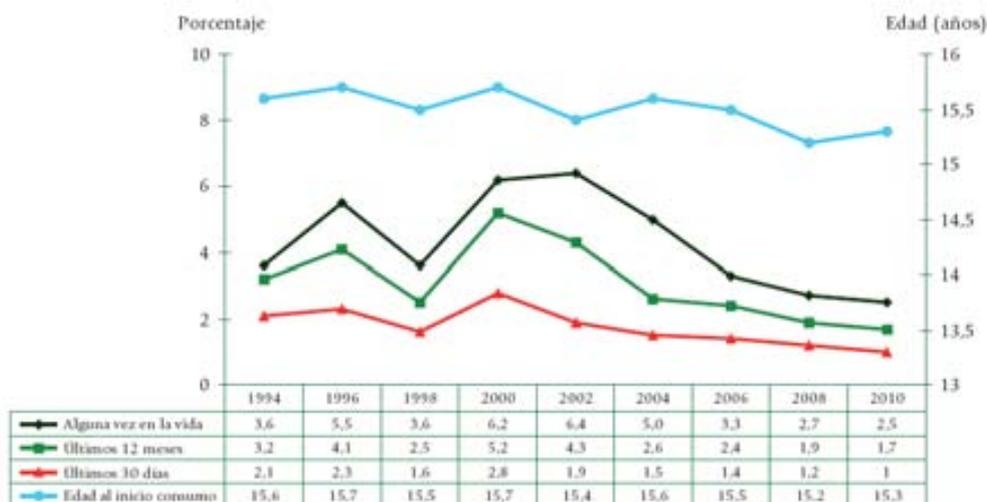


Figura 14. Prevalencia de consumo de éxtasis (porcentajes) y edad media al inicio del consumo entre los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14 a 18 años. España, 1994-2010. Obtenido de PNSD, 2011

De la encuesta ESTUDES 2008 se destaca que los usuarios de éxtasis son policonsumidores de otras drogas (Figura 15), que el 73% de los usuarios de heroína consume éxtasis, que la facilidad para conseguir éxtasis pasó del 45% (2004) al 26% (2008) y que los chicos disponen de mayor cantidad de dinero a la semana (27,1 frente a los 19,4 euros de las chicas) y mayor permisividad para volver a casa durante la madrugada (PNSD, 2009).

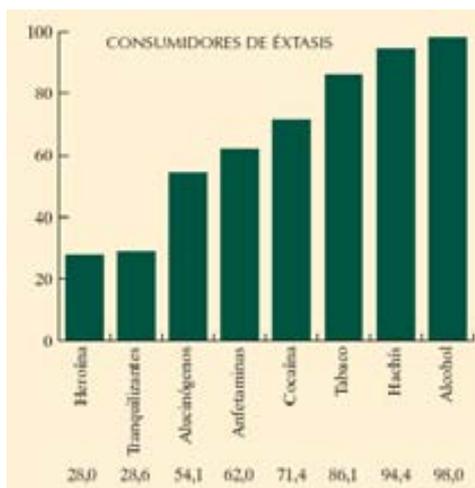


Figura 15. Policonsumo de otras sustancias (%) en usuarios de éxtasis. ESTUDES 2008. Obtenido de PNSd, 2009

El origen del éxtasis que se incauta en España procede de Holanda y Bélgica, secundariamente de la Europa del Este o de Asia, a través del transporte por carretera o en los aeropuertos de Barcelona, Madrid, Palma de Mallorca y Canarias.

En la figura 16 se puede observar la evolución del número de pastillas decomisadas en España en los últimos 25 años, donde destacan dos picos, 1995 y 2002. En 2010, se registró un aumento del 57% en el número de pastillas incautadas con respecto a 2009 (PNSD, 1996-2009;2001; UNODC, 2011, 2010; Prada y Alvarez, 1996).

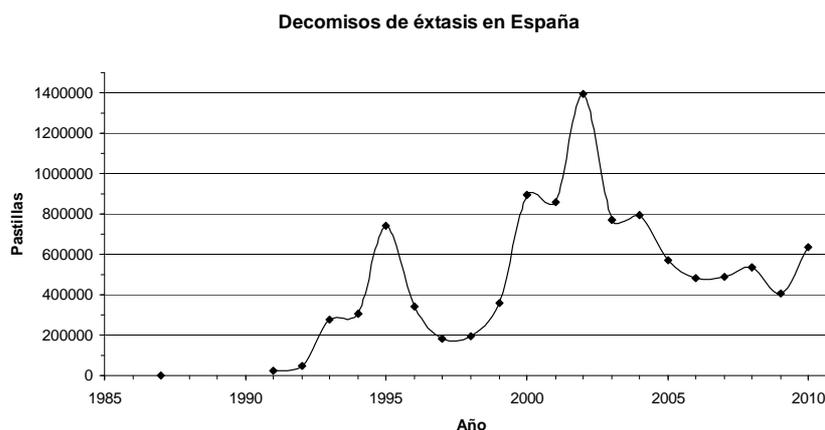


Figura 16. Evolución de la cantidad de éxtasis decomisado en España (nº de pastillas), 1991-2009.

El aumento de 1995 podría deberse a la consolidación de las redes de tráfico ilegal tras celebrarse la Exposición Universal de Sevilla y los Juegos Olímpicos de Barcelona, junto con la popularización masiva del consumo de éxtasis mediante “la ruta

del bakalo". El descenso posterior se correspondería con las campañas de prevención que asociaban los accidentes de tráfico con el consumo de éxtasis y la publicación de la neurotoxicidad de la MDMA en humanos. El aumento en 2002 podría coincidir con la aparición de Internet y la popularización entre las nuevas generaciones. El descenso posterior podría coincidir con la publicación del estudio que demostraba indirectamente la neurotoxicidad del éxtasis (Karch, 2011), a la disminución progresiva de la disponibilidad de los precursores para sintetizar MDMA y paralelamente, a la aparición de otras drogas como las piperazinas o la mefedrona. (Schifano et al, 2011).

Entre las implicaciones socio-sanitarias derivadas del consumo de éxtasis encontramos las de abuso y dependencia, accidentes de coche, mantener relaciones sexuales consentidas o con abuso sin protección (con el problema derivado de embarazos no deseados o enfermedades de transmisión sexual), admisiones a urgencias hospitalarias por intoxicaciones graves, tratamientos para deshabituarse, tráfico y/o suministro de drogas y finalmente defunciones (Becoña et al, 2011). Sin embargo, el peso de esta sustancia en el conjunto de problemas por drogas ilegales es escaso.

En 2009, el porcentaje de casos en urgencias hospitalarias debido a éxtasis fue (3,2%) menor respecto a 2008 (5%), pero mayor respecto a 1996 (1,6%). El perfil del consumidor de éxtasis que acude a urgencias hospitalarias sería un hombre adulto joven (71%), de unos 26 años de edad, que acude la noche (57%) del fin de semana (66%) tras haber hecho un policonsumo (81%) de éxtasis con otras sustancias: etanol (53%), cocaína (36%) y éxtasis líquido o GHB (25%) y con el antecedente de haber participado en una "rave-party". Suelen llevar consigo alguna dosis de éxtasis en los bolsillos o los amigos refieren que el paciente ha tomado éxtasis (PNSD, 1996-2009). Los principales síntomas/signos, son ansiedad o pensamientos alterados (33%), agitación (17%) o nivel de conciencia disminuido (7%) acompañado de convulsiones o movimientos anormales (5%). Un 5% requieren ingreso hospitalario. Algunos requieren evaluación psiquiátrica urgente otros la UCI (0.9%) o fallecen (0.8%). Un 15% son reatendidos en urgencias durante los siguientes 3 años por problemas relacionados con drogas de abuso (Galicia et al, 2010). Las mujeres que acuden a urgencias lo hacen por consumo de hipnosedantes (24,2%), anfetaminas (21,3%) y sustancias volátiles (21,2%) (OEST, 2009).

En 2009, se registraron en España 52.549 admisiones a tratamiento por abuso o dependencia de sustancias psicoactivas (excluyendo alcohol y tabaco). Los estimulantes (anfetaminas, éxtasis y otros) representaron el 1,2% del conjunto de admisiones. Además, se aprecia un descenso del número de casos ingresados para tratar el abuso y/o dependencia pasando de 452 en 2002 hasta los 127 casos en 2009. En 2008, el 17% de los casos eran mujeres. Y el tiempo entre el primer consumo y el inicio del tratamiento fue de 6.7 años.

No existen tratamientos específicos para el abuso, dependencia o adicción al éxtasis. Las terapéuticas que se han mostrado más eficaces son las intervenciones cognitivo-conductuales, orientadas a modificar la actitud al uso de drogas y a la mejorar su capacidad para enfrentarse al estrés. Este tipo de terapia junto con los grupos de apoyo y evitar los contextos sociales de uso de éxtasis son de gran ayuda para potenciar una recuperación a largo plazo sin recaídas (PNSD, 2011).

Respecto al ámbito de la prevención, se centraría en estrategias de reducción de daños utilizadas para controlar el uso del éxtasis. En 2009, la mitad de la población española considera muy importante el problema del consumo de drogas por lo que las medidas más y menos valoradas siguen siendo respectivamente la educación en las escuelas y la legalización de todas las drogas. Destacar que las campañas publicitarias son menos valoradas sobretodo en los jóvenes de entre 15 y 18 años. Los principales predictores en la intención de consumir y/o consumir éxtasis son las expectativas de los efectos del éxtasis, las normas del grupo social, capacidad de conseguir éxtasis y estar con amigos que lo consumen, salir a bailar, ser ofrecido de probar éxtasis que esté al alcance, y finalmente, los hábitos y normas morales del sujeto así como en menor medida, los arrepentimientos anticipados. Como factores irrelevantes se hallan las normas de los padres y las expectativas de tener relaciones sexuales tras el consumo. Las campañas de prevención del consumo de éxtasis deben focalizarse en las expectativas negativas y en enseñar y potenciar habilidades para rehusar el consumo. (PNSD, 2011; Peters et al, 2008). Se cree que los test de pureza realizados por algunos grupos de reducción de daños (www.ecstasydata.org y www.energycontrol.es) podrían ser una herramienta para reducir el daño potencial del uso de MDMA (Brunt et al, 2011).

Desde 1994, legalmente se reconoce los efectos nocivos graves para la salud del "Éxtasis" por lo que se establecen cuatro estados en el código penal según la cantidad en posesión: 1) menos de 0.5 gramos (g) se considera consumo propio, pero

permite sanciones de tipo administrativo o de seguridad; 2) entre 0.5-240 g es delito y se abre un proceso judicial. 3) más de 240 g es delito contra la salud pública y se le aplicaría el primer grado de cárcel de 1 a 3 años y una multa por el valor triple de cantidad incautada. Y 4) si la cantidad excediera notablemente, se aplicaría el segundo grado de cárcel de 9 a 13 años y multa (Muñoz, 2007).

1.2.3 Farmacología de la MDMA

1.2.3.1 Estructura química

La definición química de la MDMA por la IUPAC (“International Union of Pure and Applied Chemistry”) es la 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-methylpropan-2-amine, pero es más conocida por (±)-3,4-metilendioximetanfetamina (del inglés “methylenedioxyamphetamine”). Su fórmula química es: $C_{11}H_{15}NO_2$, el peso molecular es de 193.25 g/mol y su número CAS (Chemical Abstract Service) es el 92279-84-0 (JIFE, 2010; PubChem, 2012).

La MDMA es una feniletilamina y derivado anfetamínico sintético entactógeno, emparentada estructuralmente con la mescalina, las anfetaminas y algunos neurotransmisores (Figura 17 y Tabla 3). Es una base débil (pK_a de 9,9) y liposoluble que le permite atravesar las membranas biológicas. Las pastillas de éxtasis se presentan en forma racémica (al 50%) de sus dos enantiómeros, la (+)-S-MDMA y la (-)-R-MDMA.

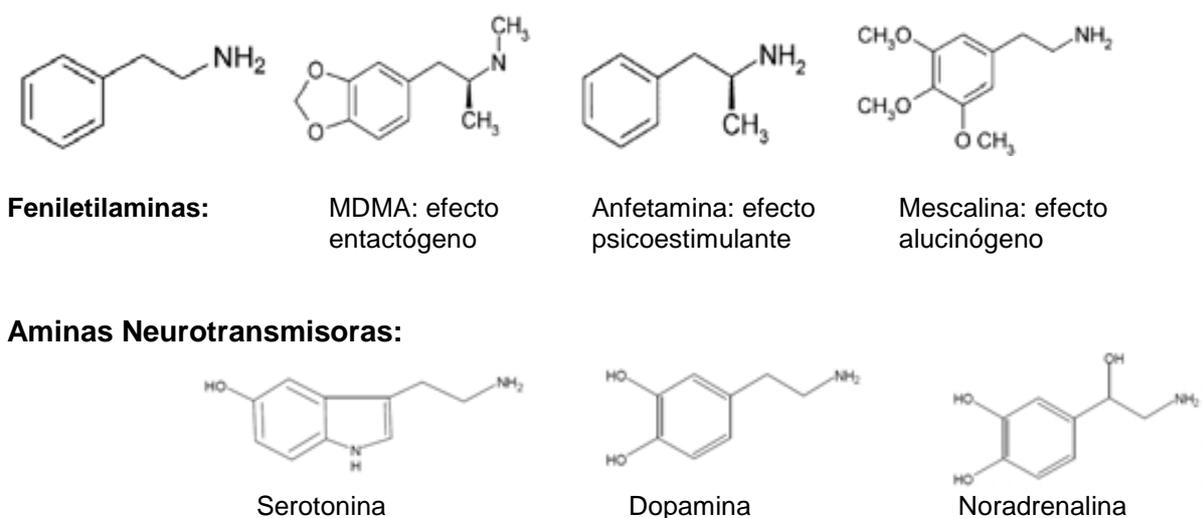


Figura 17. Comparación de la estructura química entre las feniletilaminas: MDMA, anfetamina y mescalina (arriba) con las aminas neurotransmisoras (abajo).

FENILETILAMINAS Y DERIVADOS ANFETAMINAS	Efectos psicoestimulantes	Anfetaminas	<ul style="list-style-type: none"> - Dextroanfetamina - d,l-anfetamina, - Metanfetamina - Metilfenidato - Efedrina (<i>efedra</i>) - Anorexígenos (fentermina y otros derivados)
		Catinonas	<ul style="list-style-type: none"> - Catinona (<i>khat</i>) - Metcatinona (efedrona) - Metilmetcatinona (mefedrona) - Etilona (ver entactógenos) - Metilona (ver entactógenos) - Butilona (ver entactógenos)
	Efectos entactógenos Metilendioxi-anfetamina	<ul style="list-style-type: none"> - 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, "éxtasis", "Adán") - 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA, "pildora del amor"), - 3,4-metilenodioxietilanfetamina (MDEA o MDE, "Eva") - N-metil-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2 butamina (MBDB) - 3,4-metilenodioximetcatinona (metilona, "explosión") - 3,4-metilenodioxietilcatinona (etilona) - β-keto-N-metilbenzodioxilpropilamina (bk-MBDB, Butilona) 	
	Efectos alucinógenos Metoxianfetaminas	<ul style="list-style-type: none"> - 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB) - 4-metil-2,5-dimetoxianfetamina (DOM, serenity-tranquility-peace o STP) - 2,4,5-trimetoxianfetamina (TMA-2) - parametoxianfetamina (PMA) - 4-bromo-2,5-dimetoxifenil-anfetamina (2CB-MFT) - 2,5-dimetoxi-4-bromo-feniletilamina (2-CB, nexus) - 2,5-dimetoxi-4-iodofeniletilamina (2-C-1) - 2,5-dimetoxi-4-etiltiofeniletilamina (2C-T-2) - 2,5-dimetoxi-4-(n)-propiltiofeniletilamina (2C-T-7) - 8-bromo-2,3,6,7-benzo-dihidrodifurano-etilamina (2-CB-Fly) - Bromo-benzodifuranil-isopropilamina (Bromo-dragon-Fly) 	
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Pirovalerona - Nafirona (naftilpirovalerona, NRC-1) - Alfa-pirrolidinpentiofenona (α-PVP) - Metilendioxi-pirovalerona (MDPV) 		

Tabla 3. Clasificación de las feniletilaminas y derivados anfetamínicos.

Obtenido de PNSD, 2011.

1.2.3.2 Farmacodinamia - Mecanismo de acción

La MDMA ejerce su acción en el sistema nervioso central dado que sus características químicas le permiten atravesar la barrera hematoencefálica.

A partir de estudios preclínicos, se ha evidenciado que la MDMA actúa principalmente como agonista indirecto de la serotonina (5-hidroxitriptamina - 5-HT) y en menor medida de la dopamina (DA), la noradrenalina ("norepinephrine" - NE) y quizás de la acetilcolina (Gudelsky & Yamamoto, 2008) aumentando la liberación y la concentración de las monoaminas o neurotransmisores (NT) 5-HT, DA y NE en el espacio sináptico de las neuronas serotoninérgicas, dopaminérgicas y noradrenérgicas respectivamente (Green et al, 1995, 2003; 2011; Capela et al, 2009; Verrico et al, 2007; de la Torre et al, 2000a, 2000b, 2004a; Liechti & Vollenweider, 2001; Bankson & Cunningham, 2001). En consecuencia, la unión de estos NT sobre sus respectivos receptores post-sinápticos desencadena los efectos de la MDMA. La MDMA invierte la dirección del flujo de dos transportadores de membrana, el transportador neuronal, encargado de recaptar la 5-HT (5-HTT), DA (DAT) y NE (NET) del espacio sináptico al interior de la neurona, y del transportador vesicular (VMAT-2) encargado de introducir los NT en las vesículas sinápticas del citoplasma neuronal. Como consecuencia sale el NT de las vesículas al citoplasma y de este se libera al espacio sináptico. El 5-HTT, DAT y NET (proteínas sodio-dependientes) (Nagamine & Sakakibara, 2004) permitirían la translocación de la MDMA con la amina correspondiente al citoplasma neuronal de forma saturable y estereo-selectiva (S-MDMA >> R-MDMA) y dependiente de la temperatura, la concentración, y el transporte. A elevadas concentraciones de MDMA, ésta entraría por difusión pasiva (Capela et al, 2009). La MDMA muestra diferente afinidad por los transportadores de membrana siendo en orden decreciente: 5-HTT>>NET> o = DAT, siendo más potente en liberar 5-HT, NE y DA (Verrico et al, 2007). La MDMA evita la internalización del 5-HTT, pero promueve la del DAT y el NET de forma directa o secundaria a la liberación de 5-HT, DA y NE.

La MDMA es sustrato de la VMAT-2 y se cree que entraría a la vesícula mediante un mecanismo de intercambio con la monoamina provocando la depleción de la concentración intravesicular del NT (Fleckenstein et al, 2009; Capela et al, 2009; Partilla et al, 2006; Riddle et al, 2005).

La acción de la MDMA en la liberación de los NT es más complicado de lo que parece porque los sistemas neuronales basados en la 5-HT, NE y DA están

interrelacionados. A pesar de la selectividad serotoninérgica de la MDMA, se libera más cantidad de DA que de 5-HT porque las neuronas dopaminérgicas son más abundantes. La 5-HT puede inducir la liberación de dopamina mediante la activación los receptores 5-HT_{2A} y 1_B en los terminales dopaminérgicos. Además, en las neuronas noradrenérgicas la inhibición de NET aumenta las concentraciones de NE y DA porque muestra igual afinidad por ambos NT (Bankson & Cunningham, 2001; Green et al, 2003; Weinschenker & Schroeder, 2007; Gudelsky & Yamamoto, 2008; Sofuoglu & Sewell, 2009).

En relación a la activación de Rc sinápticos, la MDMA presenta la mayor *afinidad* por los Rc serotoninérgicos 5-HT₂, adrenérgicos alfa-2, muscarínicos M₁ e histamínicos H₁, con menor afinidad por los Rc muscarínicos M₂, adrenérgicos alfa-1 y beta (Morton, 2005). La MDMA también es agonista de los Rc dopaminérgicos D₂ en humanos (Liechti & Vollenweider, 2001; Gerra et al, 2002, 2003; Colado et al, 2004; Capela et al, 2009) y de los D₁ y D₅ en animales (Rozas et al, 2011). Se cree que podría actuar sobre el Rc estrogénico (Nagamine & Sakakibara, 2004).

La MDMA es agonista a nivel central y periférico de los Rc 5-HT₂ (Liechti & Vollenweider, 2001), pero no de los 5-HT_{1A} (Hasler et al, 2009). Los Rc 5-HT₂ se encuentran en el córtex, frontal, prefrontal, ganglios basales y área límbica (hipocampo, amígdala) (Visser et al, 2011). La MDMA también es agonista de los Rc adrenérgicos alfa-2 y alfa-1 (Farré et al, 2007) que a su vez promueven la liberación de 5-HT (Verrico et al, 2007). La activación de los subtipos de receptores 2_A producen calma, relajación, analgesia, hipotermia, sedación (Farré et al, 2004), alucinación (Capela et al, 2009) y disminuye la liberación de NE, mientras que la activación de los Rc 5-HT-2_B producen vasoconstricción. También es agonista de los Rc muscarínicos M₁, M₂, histamínicos H₁ (promoviendo la liberación de acetilcolina), opioides y benzodiazepinas (Capela et al, 2009).

Además, la MDMA también actúa como inhibidor de la triptófano hidroxilasa, enzima limitante de la síntesis de 5-HT, y parcialmente de la enzima monoamina oxidasa MAO tipo A (evita la degradación de NE) y tipo B (evita la degradación de 5-HT). Como resultado final, la MDMA promueve la liberación y la inhibición de la síntesis de 5-HT agotando rápidamente sus reservas hasta más allá de 24 horas (Bankson & Cunningham, 2001; Green et al, 2003; Battaglia & Souza, 1989). Paralelamente, se ha observado que la depleción central de triptófano produce una reducción de la síntesis de 5-HT de hasta 3 veces más en mujeres que en hombres (Diksic, 2001).

La acción de la NE está mediada por los Rc adrenérgicos alfa-2, alfa-1 y beta. La NE actúa como agonista de los Rc alfa-1 promoviendo la liberación de dopamina, vasoconstricción, y contracción del músculo radial del iris (Weinshenker & Schroeder, 2007). La acción sobre los Rc beta-1 produce taquicardia y contracciones más potentes (palpitaciones), mientras que la activación de los Rc beta-2 produce vasodilatación y broncodilatación (Sofuoglu & Sewell, 2009).

La acción de la MDMA también se caracteriza por ser estereoselectiva. La S-MDMA se caracteriza por ser más activa en el sistema nervioso central, ser más potente en liberar serotonina en los terminales pre-sinápticos (10 veces más que la S-metanfetamina), y dopamina (6 veces menos que la S-metanfetamina) y no es selectivo de la norepinefrina. La R-MDMA muestra mayor afinidad por los receptores de serotonina tipo 2A post-sinápticos y presenta mayor potencia como psicoestimulante (Green et al, 1995, 2003, 2011; de la Torre et al, 2000b, 2004a; Capela et al, 2009).

A continuación se describe los factores que determinan la actividad de los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y noradrenérgico por ser dianas farmacológicas de la MDMA.

1.2.3.2.1 Sistema Serotoninérgico

Este sistema junto con el dopaminérgico son unos de los más antiguos desde un punto de vista filogenético. Además, el sistema serotoninérgico participa en la mayoría de procesos fisiológicos (p.e. estado de ánimo, regulación de la temperatura, función sexual, apetito, sueño), procesos cognitivos (p.e. aprendizaje, memoria, comportamiento social) y está implicado en numerosos trastornos mentales (p.e. depresión, ansiedad).

Las concentraciones de 5-HT en la sinapsis neuronal están condicionadas por el grado de actividad del 5-HTT que a su vez depende del género, las hormonas sexuales y el genotipo.

Género. Se ha observado que las mujeres podrían presentar mayor concentración sanguínea de 5-HT, mayor disponibilidad de transportador de 5-HT y menor capacidad de síntesis de 5-HT en el córtex cerebral, mientras que los hombres sintetizarían más 5-HT (Saulin et al, 2011; Frey et al, 2010; Sakai et al, 2006; Nishizawa et al, 1997). Estos resultados serían consistentes con los resultados de estudios de depleción de triptófano

(Bethea *et al*, 2002). En consecuencia, las mujeres al presentar una actividad serotoninérgica y una reserva de 5-HT menores serían más sensibles al efecto de los agonistas de 5-HT que los hombres (Sakai *et al*, 2006; Frey *et al*, 2010). Sin embargo, no hay resultados concluyentes que demuestren una clara diferencia de género en la síntesis de 5-HT (Visser *et al*, 2011).

En relación a los Rc no se observan diferencias de género en la densidad de Rc 5-HT_{2A} y existe información contradictoria sobre el grado de unión de la 5-HT a estos. En cambio, las mujeres mostrarían menor potencial de unión al 5-HTT a nivel cortical y subcortical que los hombres.

Genotipo. El 5-HTT es una proteína transportadora de 5-HT dependiente de sodio y cloro y está codificada por el gen SLC6A4 (también conocido por 5-HTT o hSERT; SERT1) situado en la banda 11.1-12 del segmento largo (q) del cromosoma humano autosómico 17 (17q11.1-q12).

Entre los polimorfismos genéticos del 5-HTT hay que destacar los que presentan la repetición de un número variable de bases en la región promotora del gen 5-HTT. El polimorfismo 5-HTT-VNTR-2 (del inglés, “Variable Number of Tandem Repeats”) y el polimorfismo más estudiado, el ligado a la región promotora o el 5-HTTLPR (del inglés, “Linked Polimorphic Region”). Este polimorfismo está causado por la inserción o delección de una secuencia repetitiva de 44 pares de bases nucleótidas, dando lugar respectivamente al alelo largo “L” (del inglés, long-l) o al corto “S” (del inglés, short-s).

Recientemente se ha observado la variante funcional de un SNP en el alelo L del gen 5-HTTLPR conocida como rs25531 o A/G. Ésta presenta dos variantes, L_A o L_G según la presencia de Adenosina (A), de mayor actividad, o de Guanina (G), de menor actividad. La funcionalidad del 5-HTT resultante depende de la combinación entre ellas o con la variante S del genotipo 5-HTTLPR (Holmes *et al*, 2010). La actividad equivalente entre este SNP y el 5-HTTLPR es la siguiente: los alelos L_G/L_G o S/L_G actúan como los S/S; los L_A/L_A como los L/L; y los S/L_A, L_G/L_A como los L/S (Markus & De Raedt, 2011).

La variante alélica S (s/s o s/l) está asociada con una disminución de la eficiencia transcripcional, expresión, disponibilidad y la funcionalidad o capacidad de recaptación de 5-HT de la proteína 5-HTT comparado con la forma L (Homborg & Lesch, 2011). A pesar que los sujetos con la forma S presentan mayores concentraciones de 5-HT en la sinapsis neuronal comparado con los sujetos con la variante L, este exceso de 5-HT

afecta la transmisión 5-HT desensibilizando y regulando a la baja los receptores 5-HT_{1A} (Lesch et al. 1996). Los homocigotos L/L presentan una densidad superior (30-40%) de 5-HTT en la membrana y un actividad de 1.9 y 2.2 veces superior que las formas L/S o S/S respectivamente. A nivel periférico, los alelos del 5-HTTLPR actúan de la misma forma afectando la recaptación, unión y concentración de 5-HT en las plaquetas y podrían reflejar el estado metabólico de la 5-HT a nivel central (Yubero-Lahoz et al, 2012a; Ezaki et al, 2008; Hranilovic et al, 2004).

La distribución de estos alelos también varía geográficamente y por etnias. En los europeos, predomina la proporción de sujetos con alelos heterocigotos L/S (50%) sobre los homocigotos L (35%) y los S (15%). En los estadounidenses de origen afro-americano predominan los portadores de alelos L/L (55%), sobre los L/S (35%) y los S/S (10%) (Esau et al, 2008). Según otro estudio, la prevalencia de los alelos L en la población afro-americana es significativamente mayor (77-87%) que en los americanos de origen europeo (56-60%), europeos (50%) y que en los japoneses (30%) (Lotrich et al, 2003; Williams et al, 2003).

En relación a la variante S, ésta se asocia a una reducción del volumen de la sustancia gris (neuronas) en el sistema límbico y una función desacoplada entre la amígdala y el cíngulo (Noskova et al, 2008). Desde un punto de vista neurobiológico, el alelo S podría asociarse a una mayor sensibilidad emocional, miedo, estado de hipervigilancia y anticipación, atención sesgada a la información negativa, ansiedad, y mayor riesgo de depresión (responderían mejor a la terapia cognitiva-conductual que a los antidepresivos selectivos de la recaptación de 5-HT). Sin embargo, estas respuestas negativas son compensadas por el beneficio positivo de potenciar algunas funciones cognitivas (flexibilidad cognitiva y toma de decisiones) que les permite tener una mejor capacidad de adaptación a cambios ambientales que los portadores del alelo L (Homberg & Lesch, 2011; Chiao et al, 2010).

1.2.3.2.2 Sistema Dopaminérgico

Este sistema está implicado en la neurobiología de la adicción en general y de los psicoestimulantes que conducen al abuso y la dependencia y posiblemente en su efecto neurotóxico (Camí & Farré, 2003).

El efecto final de la MDMA también depende de las concentraciones de dopamina en la sinapsis neuronal dopaminérgica que a su vez están condicionadas por el grado de actividad de la COMT.

La COMT es una enzima que interviene en el metabolismo de sustancias endógenas como las catecolaminas (dopamina principalmente, adrenalina y noradrenalina) y catecol-estrógenos y sustancias exógenas a nivel del sistema nervioso periférico y central (SNC) (Hamidovic et al, 2010).

La COMT se encuentra en dos formas, la soluble (S-COMT) y la unida a la membrana (MB-COMT, del inglés "Membrane Bound"). La forma S-COMT se localiza a nivel periférico y posee mayor actividad catalítica que la MB-COMT. La forma MB sólo se expresa en las terminaciones sinápticas dopaminérgicas y noradrenérgicas del SNC, principalmente en el cortex prefrontal (CPF) y presenta mayor afinidad por la DA. La MB-COMT es la principal enzima en metabolizar (>60%) la DA liberada en la CPF, mientras que en otras regiones cerebrales predomina la acción del DAT (Käenmäki et al, 2009).

La actividad de la COMT depende principalmente del género, las hormonas sexuales y el genotipo.

Género. Los hombres presentan una mayor actividad de la MB-COMT (17%) que las mujeres a nivel del CPF, posiblemente por la acción inhibitoria del estrógeno a concentraciones fisiológicas (Harrison & Tunbridge, 2008). Las mujeres disponen de un mayor tono dopaminérgico que los hombres porque sintetizan más dopamina presináptica, poseen menor actividad de la COMT (independientemente del genotipo de la COMT) y nivel del córtex frontal presentan mayor potencial de unión a los R_c D₂ que los hombres. Las diferencias de género en los receptores D₂ son inconsistentes porque podrían variar con las fluctuaciones de las hormonas esteroideas (Cosgrove et al, 2007; Harrison & Tunbridge, 2008; Solis et al, 2010).

Genotipo. La COMT está codificada por un solo gen localizado en la banda 11.21 del segmento largo (q) del cromosoma humano autosómico 22 (22q11.21). A mediados de la década de 1990 se descubrió que la COMT presenta un SNP, definido por cambios en un codón de su secuencia de ARN. Se han descrito varios polimorfismos para el gen de la COMT, sin embargo, el polimorfismo Val108/158Met o rs4680

(anteriormente *rs165688*) se considera el más importante porque puede modular la función dopaminérgica (Sheldrick et al, 2008; Harrison & Tunbridge, 2008).

Se denomina *Val108/158Met* porque en la proteína de la COMT el aminoácido hidrófobo valina (Val), determinado por una guanina (G), es sustituido por el hidrófilo metionina (Met), determinado por una adenina (A), en el codón 108 (en la forma S-COMT) o el codón 158 (en la forma MB-COMT). Esta variación, hace que las formas Met sean más inestables a 37°C y por lo tanto menos activas.

En consecuencia, el genotipo COMT *Val158Met* presenta dos alelos polimórficos co-dominantes que pueden ser la *Val* o G, de funcionalidad aumentada y la *Met* o A, con una funcionalidad disminuida, de 3 a 4 veces menor que el alelo Val. La combinación de estos dos alelos da lugar a 3 genotipos: *Val/Val* o G/G, *Val/Met* o G/A y *Met/Met* o A/A, que determinan respectivamente el fenotipo o la capacidad enzimática de la COMT en degradar dopamina: aumentada, intermedia y disminuida. Los homocigotos del alelo Met158 presentan una actividad de la MB-COMT del CPF un 35-50% menor que los homocigotos del alelo Val158. (Smolka et al, 2007; Harrison & Tunbridge, 2008; Käenmäki et al, 2009; Hamidovic et al, 2010; Nedic et al, 2010; Illi et al, 2010).

La actividad de la COMT varía geográficamente según la distribución de estos alelos en diferentes poblaciones (Figura 18).



Figura 18. Distribución mundial del polimorfismo COMT Val158Met. Azul= alelo Val158, G; Amarillo= alelo Met158, A. Obtenido en ALFRED (The ALlele FREquency Database)

Aproximadamente, en la población caucásica y afro-americana, los alelos se distribuyen respectivamente en un 25% y 7% para el alelo *Met158*, 50% y 38% para el heterocigoto, y el 25% y el 55% para el alelo *Val158* (McLeod et al, 1994).

1.2.3.2.3 Sistema noradrenérgico

Este sistema catecolaminérgico utiliza la noradrenalina (NE) como principal neurotransmisor y forma parte del sistema nervioso central autónomo simpático. Además, está implicado en diversas funciones cerebrales como la respuesta al estrés, atención, estado de ánimo, aprendizaje, memoria, sistema de recompensa, adicción y excitación. La actividad de la NE en la sinapsis está determinada por el NET, la monoamino oxidasa A (MAO-A) y la COMT que actúan sobre la NE reintrociéndola a la neurona presináptica (NET) o metabolizándola cuando los niveles de NE son elevados (COMT, MAO-A) (Sofuoglu & Sewell, 2009). Los efectos de la NE están mediados por los Rc adrenérgicos Alfa 1, 2 y beta. La activación de los Rc alfa-1 producen vasoconstricción y un aumento de tensión arterial. A nivel central están implicados en el control motor, aprendizaje, memoria y miedo. La activación de los Rc alfa-2A producen analgesia, hipotermia, sedación y regulan la actividad noradrenergica y los Rc alfa-2B median la vasoconstricción. La activación de los Rc beta producen en el corazón un efecto crono (frecuencia) e inotrópico (contractilidad) positivo (beta-1), vasodilatación y broncodilatación (beta-2). La NE está implicada en los efectos cardiovasculares de la MDMA a nivel fisiológico y subjetivo en humanos (Hysek, et al 2011; Sofuoglu & Sewell 2009; Rothman et al, 2001).

Género. Se ha sugerido que el sistema noradrenergico no presenta diferencias funcionales de género a nivel periférico excepto en el corazón y serían las hormonas gonadales las causantes en parte de estas diferencias ya que podrían tener un rol en la regulación del sistema noradrenergico (Schroeder et al, 2004; Moldovanova et al, 2008).

Genotipo. El NET está codificado por el gen SLC6A2 en la banda 12.2 del segmento largo (q) del cromosoma humano autosómico número 16 (16q12.2). Se han descrito numerosos SNP para este gen, y algunos de ellos, rs36017 y el rs1861647, podrían condicionar la respuesta subjetiva aguda a la d-anfetamina y a desarrollar un trastorno de abuso y dependencia en caucásicos (Dlugos et al, 2009). Recientemente se ha observado que el Rc 1 mu-opioide se ha asociado a modificar la respuesta subjetiva de euforia a la d-anfetamina (Dlugos et al, 2011).

1.2.3.3 Farmacodinamia - Efectos farmacológicos

Los efectos farmacológicos inducidos por la MDMA fueron descritos por primera vez por Peroutka et al (1988). A continuación se describirán los efectos de la MDMA generales (Mas et al, 1999; Camí et al, 2000; de la Torre et al, 2000a, 2000b, 2004a; Farré et al, 2001, 2004, 2007; Green et al, 1995, 2003, 2011; Kolbrich et al, 2008b) y las diferencias en función del género o el genotipo de las dianas farmacológicas

Tras la ingesta de una dosis única de MDMA, 75-100 mg, los efectos deseados se inician a los 30-45 minutos y son máximos a las 2 horas. Los efectos subjetivos positivos duran unas 4-6 horas y durante este tiempo suelen predominar a los negativos que pueden llegar a durar hasta 12 horas.

Los principales efectos que buscan los consumidores recreacionales de éxtasis son los que se dan en el sistema nervioso central: entactógenos, psicoestimulantes y alteraciones leves de las percepciones (Dumont & Verkes, 2006):

Los **efectos entactógenos** caracterizan a la MDMA y estarían mediados por la acción de la 5-HT sobre los receptores 5-HT₂. Estos efectos son explicados como bienestar, estado emocional positivo y agradable, aumento de la empatía y de la capacidad de intimar con los demás, mayor facilidad para la comunicación y las relaciones interpersonales (Bedi et al, 2010a; de la Torre et al, 2000b, 2004a; Farré et al, 2001; Liechti & Vollenweider, 2001; Hermle et al, 1993; Nichols, 1986). En recientes estudios muestran que la MDMA afecta a las áreas cerebrales implicadas en el procesamiento emocional potenciando las expresiones positivas y malinterpretando las negativas como estímulos neutrales o positivos. Este efecto podría estar mediado por la hormona oxitocina, que aumenta su liberación tras administrar MDMA (Dumont et al, 2009b). En los hombres, la oxitocina reduce la respuesta emocional independientemente que el estímulo sea positivo o negativo, mientras que en las mujeres potencia el reconocimiento de estímulos adversos, quizás como conducta de evitación de daños (Hysek et al, 2012; Bedi et al, 2010a, 2009). Como curiosidad, la cantante pop "Madonna" ha titulado su último álbum "MDNA" porque escucharlo podría inducir sentimientos de cariño o amor al igual que la MDMA, tema principal de la canción "I'm addicted" (www.youtube.com/watch?v=ccllEWiscQY).

Los **efectos psicoestimulantes** están mediados por la acción de la DA sobre los Rc D₂ y la NE sobre los Rc noradrenérgicos. Estos efectos son explicados como euforia,

aumento de energía, locuacidad, disminución del sueño y del apetito (Mas et al, 1999; Cami et al, 2000; de la Torre et al, 2000b; Farré et al ,2001; Liechti & Vollenweider, 2001; Hysek et al, 2011). Otros efectos estimulantes son el incremento del diámetro pupilar (midriasis), pudiendo causar visión borrosa, además de mayor sensibilidad a la luz, esoforia o aumento de la contracción de la musculatura extraocular, sequedad de boca, sudoración, temblor, tensión mandibular (trismo), movimientos masticatorios o rechinar de dientes (bruxismo). La midriasis está mediada por los Rc alfa-1 del iris y quizás inducida por la acción directa de la MDMA sobre los receptores 5-HT₇ del iris (Costagliola et al, 2008).

Los **efectos musculoesqueléticos**, aumento de los reflejos osteotendinosos y el tono muscular, son debidos a los efectos excitatorios de la 5HT, NA y DA sobre las motoneuronas en la área motora cerebral y en el asta anterior de la medula espinal (Farré et al ,2001; White et al, 1996).

En relación a los **efectos sobre las percepciones** lo más frecuente es una cierta hipersensibilidad sensorial de tipo táctil, alteraciones en la intensidad y brillo de los colores, en la percepción subjetiva del tiempo y una mayor agudeza auditiva (Farré et al ,2001). Debido a la combinación de sus efectos sobre la percepción táctil con el efecto entactógeno y aumento de la sensualidad el consumo de MDMA se asocia a la práctica de relaciones sexuales, pero no se puede considerar afrodisíaca (Becoña et al, 2011; Baylen & Rosenberg, 2006). Aunque se utiliza de forma intencionada para mejorar el rendimiento sexual masculino, puede imposibilitar la erección, para evitarlo algunos usuarios la combinan con sildenafilo (p.e. Viagra®). A esta combinación la denominan “sextasy” (Foxman et al, 2006; Puerta et al, 2012). Paralelamente, el uso de MDMA se asocia a conductas sexuales de riesgo en 1/3 de las mujeres (que implican embarazos no deseados o enfermedades de transmisión sexual) e incluso es utilizada para cometer abusos sexuales (Becoña et al, 2011; Jansen & Theron, 2006; McElrath, 2005; Du Mont et al, 2010; PNSD, 2009).

A pesar que la MDMA está clasificada por la FDA y el DSM-IV-TR como un alucinógeno (Cottler et al, 2009), no produce tal efecto a dosis habituales (Camí et al, 2000; Hernández-Lopez et al, 2002; Farré et al, 2001, 2004; 2007), salvo algunas excepciones (Tancer & Johanson 2007) y a dosis elevadas (150 mg) (Tancer & Johanson, 2001; Harris et al, 2002) pero puede modificar las percepciones (Camí et al, 2000; Hernández-Lopez et al, 2002; Farré et al, 2004).

Los **efectos cardiovasculares** están mediados por la acción de la 5-HT y la NE sobre los receptores 5HT-2A y los noradrenérgicos beta-1 y alfa-1 respectivamente (Farré et al, 2001; 2007). La NE y la 5-HT actuarían sobre las neuronas simpáticas preganglionares y provocarían un aumento de catecolaminas a nivel periférico (White et al, 1996) produciendo un aumento de la presión arterial sistólica/diastólica y la frecuencia cardíaca en forma de hipertensión arterial, taquicardia o palpitaciones (Liechti & Vollenweider, 2001; Hysek et al, 2011). Debido a estos efectos, la MDMA está incluida en la lista de sustancias prohibidas para el deporte de élite y su detección se considera dopaje (Davis et al, 2008).

Los **efectos neuroendocrinos** de la MDMA se refieren al aumento de las concentraciones sanguíneas de prolactina, cortisol, dehidroepiandrosterona (DHEA), hormona adrenocorticotropa (ACTH), y vasopresina (hormona antidiurética, ADH). La secreción de DHEA y ACTH están relacionadas con el efecto de euforia. La MDMA produce hiponatremia por el exceso de ADH, pirexia, e ingesta masiva de agua. Además también puede producir una inmunosupresión reversible (reducción de linfocitos CD4) (Parrot, 2011b, 2009; Mas et al, 1999; Camí et al 2000; Farré et al, 2001; 2007; Pacifici et al, 2000, 2002, 2004; Harris et al, 2002).

Cabe mencionar la importancia del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (EHHA) en los efectos de la MDMA. La 5-HT, así como la actividad física y el estrés térmico, potencia la liberación de cortisol a la vez que disminuye el efecto inhibitor del GABA (ácido gamma-aminobutírico) (Goel & Bale, 2010). El cortisol reduce la captación de glucosa en el cerebro, aumenta la toxicidad del glutamato, aumenta la glucemia y la presión arterial y secundariamente la frecuencia cardíaca. También está implicado en funciones de memoria, cognición, sueño, impulsividad y daño neurotóxico. La MDMA aumenta la secreción de cortisol en un 150% en sujetos sedentarios y un 800% en los que acuden a fiestas o discotecas. Este último efecto se debería a la acción combinada de la MDMA, el ejercicio físico, el calor y la estimulación psicosocial (Parrot et al, 2009). En edades jóvenes los hombres presentarían una respuesta al cortisol mayor o igual que las mujeres (Otte 2005), las cuales manifestarían una respuesta emocional mayor (Greenfield et al, 2010). La disponibilidad de cortisol en las mujeres es menor que en el hombre por su liberación está atenuada por el estrógeno (Kajantie & Phillips, 2006). Durante la depresión, en cambio, las mujeres presentan mayores concentraciones de cortisol, 5-HT y NE que los hombres (Frey et al, 2010; Kajantie & Phillips, 2006).

El **efecto térmico** de la MDMA en el cuerpo está bien descrito, pero el mecanismo de acción es desconocido. En condiciones experimentales, inicialmente puede disminuir la temperatura debido a la acción sobre los adrenoreceptores, para después incrementarla levemente entre 0.3-1°C (Mas et al, 1999; Camí et al, 2000; de la Torre 2000a, 2000b, 2004a; Farré et al, 2001, 2004, 2007). Este aumento térmico podría ser debido a la 5-HT y a diferencia de su acción en animales independiente de la temperatura ambiental y de la actividad motora (Docherty et al, 2010; Parrot et al, 2012; Green et al, 2011) aunque existen datos contrarios en humanos.

La hipertermia no es necesaria para la neurotoxicidad pero puede influenciar la magnitud de la respuesta neurotóxica (Sprague & Nichols, 2005) porque una temperatura elevada puede afectar la función de las células cerebrales, potenciar los efectos tóxicos de los metabolitos de la MDMA, e incluso alterar la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica (BHE). La permeabilidad de la BHE puede ser alterada por el calor ambiental, ejercicio físico intenso y varios tipos de stress, así como las metanfetaminas.

Los **efectos estereoselectivos** de la MDMA se refieren a que mientras la S-MDMA es responsable de los efectos agudos (entactógenos, cardiovasculares, neuroendocrinos y psicomotores), la R-MDMA produce los efectos alucinatorios, efectos adversos disfóricos y somáticos subagudos, sean sobre el estado de ánimo o cognitivos (Green et al, 1995, 2003, 2011; de la Torre et al, 2000b, 2004a; Capela et al, 2009).

El **efecto final neto** de la MDMA depende de la interacción entre, los efectos positivos y negativos, la historia social del consumidor, la psicofarmacología, contexto ambiental de consumo, finalidad de uso, expectativas y los rasgos de la personalidad individual del consumidor (Farré et al, 2001).

El contexto de consumo parece ser menos influyente de lo que se pensaba porque los efectos pueden ser diferentes en el mismo ambiente según las expectativas o finalidades de consumo que conllevan a los consumidores a fijarse en aspectos específicos de los efectos subjetivos del éxtasis, presentando diferentes grados de intensidad y tipos de efectos. Las personas que consumen MDMA para ser más sociales o bailar buscan experimentar efectos preceptuales consecuencia de la interacción entre el efecto de la droga y el estímulo ambiental (luces y música). Los que consumen con finalidad espiritual o terapéutica percibirían en menor grado los efectos

negativos. Los sujetos novatos presentan más expectativas sobre efectos de alteraciones preceptuales, estado de ánimo y estético (bailar), efectos negativos y efectos sexuales que los consumidores experimentados. Entre ambos grupos, no se observaron diferencias en los efectos entactógenos ni pro sociales (Sumnall et al, 2006).

Los efectos indeseados más prevalentes inducidos por la MDMA y descritos por numerosos estudios son de tipo somático y emocional (Farré et al, 2001; 2004, 2007; Dumont & Verkes, 2006; Rogers et al, 2009):

Los de tipo somático incluyen a hipertensión arterial, taquicardia, arritmias graves, bruxismo, dolor muscular, cefalea, sudoración, adormecimiento de una parte del cuerpo (parestesias), náuseas, vómitos, cambios en la temperatura corporal, cefalea, vertigo, ataxia, distonia, temblor, tensión mandibular, afectación temporomandibular, dolor miofacial, fatiga, mareo, boca seca, aumento de la energía, retención urinaria (Farré et al, 2001).

Los de tipo emocional se refieren a ansiedad, depresión, retraimiento, miedo, euforia, calma, irritabilidad, agitación, hostilidad, agresividad, ideas delirantes o de referencia de tipo paranoide, ataques de pánico (Farré et al, 2001). La agresividad, la impulsividad y la sintomatología depresiva que aparecen de forma subaguda podría ser debido a las concentraciones bajas de 5-HT y se autolimitan a los 7 días (Curran et al, 2004).

En menor medida se han descrito efectos de tipo sexual (aumento o del deseo/sensualidad), cognitivo (confusión), sensorio-perceptual (efectos visuales o cambios en la percepción visual), relacionado al sueño (somnolencia o insomnio) y al apetito (disminución del hambre) (Farré et al, 2001; Baylen & Rosenberg, 2006). A destacar que el consumo de éxtasis durante el embarazo produce teratogenia o malformaciones congénitas cardiovasculares y músculo-esqueléticas (Ho et al, 2001; Skelton et al, 2008).

En muchos usuarios de éxtasis, al desaparecer los efectos subjetivos euforizantes y positivos deseados, aparecen típicamente efectos residuales debidos al prolongado tiempo de eliminación del MDMA, así como a la depleción de los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico y/o tolerancia aguda, y pueden llegar a durar hasta 1 semana. Entre esos efectos destacan fatiga, dificultad para concentrarse, anorexia, síntomas depresivos, abulia/apatía, insomnio, dolores musculares o cefalea y falta de

deseo sexual (Cami, 2000; Farré *et al*, 2001; Parrott & Lasky, 1998; Curran & Travill, 1997; Gowing *et al*, 2002; Kalant, 2001; Dumont *et al*, 2006; Harris *et al*, 2002; Peroutka *et al*, 1988).

Los usuarios importantes de MDMA podrían disminuir el consumo de éxtasis hasta abandonarlo por completo porque a largo plazo experimentan más efectos aversivos que placenteros. Se sabe que el número de efectos adversos presenta una relación directa con el tiempo de consumo (pero están inversamente relacionados a la duración de abstinencia) (Fisk *et al*, 2011a) y los efectos positivos de la MDMA presentan tolerancia de forma aguda (Farré *et al*, 2004) y a largo plazo (O'Sullivan & Parrot, 2011).

1.2.3.3.1 Diferencias de género

Varios estudios experimentales controlados sugieren que los hombres y las mujeres experimentan efectos positivos similares a igual dosis de MDMA ajustada por peso (Parrot, 2004; Parrot *et al*, 2011; Sumnall, 2006; McElrath *et al*, 2002; Hysek *et al*, 2012). Sin embargo, un estudio reciente indica que las mujeres (n=14) experimentan significativamente más estimulación que los hombres (n=21) (78 vs 55 mm de EAV) tras 1.5 mg/kg de MDMA (Bedi & de Wit, 2011).

Numerosos estudios observacionales y unos pocos controlados (en los que se ajusta la dosis por peso) han mostrado que existen diferencias de género en los efectos negativos, sean subjetivos o en los parámetros fisiológicos, de forma aguda y subaguda. Las mujeres podrían ser más susceptibles que los hombres a experimentar efectos adversos físicos y psicológicos. Se han descrito un estado de ánimo más bajo o síntomas depresivos, de intensidad leve-moderada (Parrot *et al*, 2011; Parrot, 2011b; Von Geseau, 2004; Verheyden 2002) así como también ansiedad (Bedi & de Wit, 2011; Wu *et al*, 2008, Hoshi *et al*, 2006; Milani *et al*, 2004, Liechti *et al*, 2001) posiblemente producto de la depleción de la reserva de serotonina en 24 horas. También se ha visto que presentan más cambios de percepción (alucinaciones), alteraciones de pensamiento y miedo a perder control sobre el cuerpo (Liechti *et al*, 2001), son más propensas a sufrir problemas de trabajo y de estudio (Milani *et al*, 2004), liberan más ADH que los hombres tras la ingesta de MDMA (Simmler *et al*, 2011).

Respecto a los síntomas físicos, las mujeres refieren más efectos adversos físicos (rechinar de dientes-bruxismo, boca seca, falta de apetito, fatiga, dolor muscular

y cefalea) que los hombres (Allot & Redman, 2007). Recientemente, también se ha observado que las mujeres podrían experimentar mayor aumento en la PAD y FC que los hombres tras 1.5 y 0.75 mg/kg de MDMA respectivamente) (Bedi & de Wit, 2011).

Por otro lado, los hombres serían más sensibles a los efectos sobre la PAS y sentirse más activos y llenos de energía (Liechti et al, 2001). Además, presentarían 4 veces más casos fatales que las mujeres quizás porque los hombres presentan mayor prevalencia de uso, dosis, frecuencia y años de consumo (Allot & Redman, 2007).

No se han observado diferencias de género en la agresividad (Von Geseau, 2004; Hoshi et al, 2006).

Las diferencias de género observadas en los efectos agudos/subagudos inducidos por la MDMA en humanos podrían estar asociadas y/o causadas de forma independiente o conjunta por las hormonas sexuales, las diferencias de género farmacocinéticas y las diferencias basales en la morfología y sistemas cerebrales (Allot & Redman, 2007):

1) Hormonas gonadales

La principal diferencia fisiológica entre hombres y mujeres esta en su órganos sexuales, concentraciones de hormonas sexuales y el ciclo menstrual. Éste último está dividido en 3 fases, la menstrual o folicular, la ovulatoria y la lútea. En la fase folicular, el estrógeno, progesterona, la hormona folicular estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) están a mínimas concentraciones. Tanto los anticonceptivos hormonales, como las fluctuaciones de las hormonas estrógeno (E) y progesterona (PG) durante el ciclo menstrual pueden ser causa primaria de de las diferencias de género en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los medicamentos (Mattison & Mattison, 2008) así como en la respuesta farmacológica a los psicoestimulantes (Franconi et al, 2007).

En relación a la interacción entre las hormonas gonadales y la farmacocinética, no se ha observado influencia hormonal sobre el transito intestinal, absorción y distribución de medicamentos. Sin embargo, el estrógeno aumenta el flujo sanguíneo cerebral en algunas regiones implicando una mayor distribución de los fármacos psicotropos y explicaría en parte porque algunos psicofármacos son más efectivos en mujeres que en hombres con trastornos neuropsiquiátricos (Cosgrove et al, 2007). Respecto a la influencia de las hormonas ováricas en el metabolismo existen resultados

incoherentes (Soldin & Mattison, 2009) por lo que no se puede demostrar que el ciclo menstrual pueda afectar la actividad de las isoformas del citocromo P450 1A2, 2D6 y 3A4 o el metabolismo de fase II (Kashuba & Nafziger, 1998; Gandhi et al, 2004).

A nivel farmacodinámico, las hormonas sexuales participan en la diferenciación sexual de la morfología y la neuroquímica del cerebro (Cosgrove et al, 2007). Además, el E podría inducir plasticidad celular, morfológica y sináptica y regular algunas funciones cognitivas que requieren la transferencia, distribución, asociación y ordenación de información compleja a través de múltiples circuitos neuronales. En consecuencia, influenciando la sensibilidad y la respuesta de las neuronas, las hormonas sexuales podrían modular el comportamiento (Brinton, 2009; Payne, 2003).

Hasta la fecha no se han realizado estudios experimentales clínicos con MDMA teniendo en cuenta la fase del ciclo menstrual femenino. Sería interesante conocer si los efectos inducidos por la MDMA pudieran estar influenciados por la acción de las hormonas sexuales, tal y como ocurre con otros psicoestimulantes (d-anfetamina, cocaína) (Anker & Carroll, 2011; Terner & de Wit, 2006; White et al, 2002; Greenfield et al, 2010; Fox et al, 2009;). En animales se ha observado que el estrógeno y la progesterona regulan los sistemas neuronales de 5-HT, DA, NE y Cho (Payne, 2003; Bethea et al, 2002; McEwen & Alves, 1999, McEwen, 2001; Young & Becker, 2009) y la expresión génica de los receptores y los transportadores de recaptación diana de la MDMA.

Los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico también están influenciados por las hormonas sexuales. En el sistema basado en la 5-HT, las hormonas regulan de manera específica en función del género y la región cerebral la expresión de la enzima limitante de la síntesis de 5-HT la triptófano hidroxilasa, los transportadores y los receptores de 5-HT (5-HT_{1A}, 2A y 2C) (McEwen, 2001). Los resultados de estudios que analizan la acción del E *in vivo* en la actividad del 5-HTT y los niveles de ARNm son inconsistentes (Benmansour et al, 2009).

En general, el E parece funcionar como agonista del sistema serotoninérgico (Payne, 2003). Esta acción podría explicar porque los antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de 5-HT son más eficaces en mujeres (Kornstein et al, 2000; MacQueen & Chokka, 2004; Payne, 2003; Young & Becker, 2009) y porque las mujeres postmenopáusicas mejoran las funciones cognitivas con un tratamiento estrogénico (Birzniece et al, 2006).

El sistema dopaminérgico está también potenciado por el E en las mujeres mediante la inhibición de la COMT y evitando la degradación de la dopamina (Cosgrove et al, 2007).

2) Las diferencias de género farmacocinéticas

Las diferencias en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la MDMA y la MDA podrían dar lugar a diferencias en las concentraciones plasmáticas de MDMA y MDA entre hombres y mujeres (ver apartado de Farmacocinética, 1.2.3.11, página 64). De no ser así, las diferencias de género observadas serían causadas por factores farmacodinámicos. Un estudio reciente sugiere que las diferencias de género observadas a los efectos inducidos por la cocaína serían debidos a causas farmacodinámicas y no farmacocinéticas (Evans & Foltin, 2010).

3) Diferencias de género basales en la estructura cerebral

Se han observado diversas diferencias de género en la estructura cerebral. Mientras que hombres y mujeres presentan volúmenes ventriculares y áreas intracraneales similares una vez ajustadas por tamaño craneal, las mujeres presentan una mayor comunicación bilateral y actividad en los hemisferios cerebrales, hipotálamo y otros núcleos frontales. Algunas tareas cognitivas como el lenguaje y la memoria de trabajo muestra actividad bilateral en las mujeres y unilateral en hombres (Ter Horst et al, 2009). Las mujeres y los hombres presentan un mayor porcentaje de materia gris y blanca respectivamente. En relación a las habilidades cognitivas, las mujeres presentan mejores habilidades verbales, mientras que los hombres lo son en la habilidad espacial. Además, ambos alcanzan un coeficiente intelectual parecido usando diferentes áreas cerebrales. Desde un punto de vista hormonal, las enzimas relacionadas con la síntesis y los receptores de estrógeno están localizados predominantemente en el hipocampo, mientras que los receptores androgénicos son más prevalentes en la amígdala. La sustancia gris disminuye linealmente con la edad con un mayor declive en el hombre porque las hormonas sexuales femeninas tienen un efecto protector. En relación al metabolismo cerebral, no se han observado diferencias de género (Cosgrove et al, 2007).

4) Diferencias de género basales en la funcionalidad de los sistemas de neurotransmisores diana de la MDMA (ver apartado 1.2.3.2 de mecanismo de acción, página 30).

1.2.3.3.2 Diferencias según el genotipo

Desde el punto de vista genético, no se conocen ensayos experimentales en humanos con MDMA que estudien la influencia genética del 5-HTTLPR o de la COMT Val158Met en los efectos fisiológicos-subjetivos agudos o subagudos inducidos por la MDMA ni se han publicado estudios clínicos hasta la fecha de depositar esta memoria. La mayoría de estudios relacionan los polimorfismos genéticos de estas enzimas con los efectos del éxtasis a largo plazo.

Se ha sugerido que ni el género, las concentraciones de estrógeno o testosterona, ni el polimorfismo genético 5-HTTLPR no son determinantes en la pérdida moderada/severa de la densidad de 5-HTT a nivel del córtex/hippocampus en los policonsumidores crónicos de éxtasis (Kish et al, 2010).

En relación a los efectos neuroendocrinos agudos del éxtasis, se ha observado que los portadores de baja actividad del genotipo *COMT (Met/Met)* y *CYP2D6* (metabolizadores lentos/intermedios) presentan una concentración plasmática de cortisol significativamente mayor que los portadores de alta actividad complementarios, con lo cual serían más vulnerables a incrementar la secreción de cortisol, mediador de la respuesta al estrés (Wolff et al, 2012).

En cambio, si se han realizado estudios relacionando los efectos de la anfetamina con el genotipo de algunas enzimas. En un estudio de Fase I, aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, en el que se administraba dextro-anfetamina (10 o 20 mg) a un tamaño muestral multiétnico de n=101 sujetos (mujeres, n=48), con una media de 24 años de edad, se evaluaba la relación entre los efectos subjetivos y el genotipo del 5-HTTLPR o el transportador de dopamina (DAT1). A pesar que no se observaron diferencias significativas según el genotipo 5-HTTLPR la respuesta subjetiva fue gradual, de menos a más, en los portadores de los alelos *l/l*, *l/s* y *s/s* respectivamente. Esto sugiere que el sistema serotoninérgico podría condicionar la respuesta subjetiva a psicoestimulantes (Lott et al, 2006). En contraposición, los portadores de los alelos con funcionalidad alta (10/10) o intermedia (9/10) para el DAT1 presentaron unos efectos subjetivos (estimulación, euforia, colocado, y ansiedad) y fisiológicos (PAD) aumentados comparado con los portadores de funcionalidad más baja (9/9) que presentaron un efecto similar a placebo (Lott et al, 2005).

En otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo donde se administraba d-anfetamina (0.25 mg/kg) a voluntarios sanos de ambos géneros (n=123) se observó que los sujetos con una funcionalidad de la COMT elevada (genotipo Val/Val) mejoraban la función ejecutiva de memoria de trabajo respecto a los sujetos con una actividad de la COMT menor (Met/Met) que a su vez presentaban más efectos adversos a la anfetamina que los sujetos con genotipo Val/Val. Este estudio apoya la hipótesis extendida sobre la curva concentración de dopamina-eficiencia de la respuesta cognitiva en forma de “U” invertida en el CPF. Los resultados del estudio indican que el efecto de la anfetamina depende del estado basal de la función del CPF, reflejo del tono dopaminérgico. El genotipo COMT Val/Val implica una mayor metabolización y menor disponibilidad de dopamina con la consiguiente peor función cognitiva ejecutiva. Sin embargo, la anfetamina podría aumentar los niveles de dopamina disponibles y hacerles mejorar el rendimiento cognitivo. De forma complementaria, la administración de anfetamina al genotipo COMT Met/Met, que en condiciones normales presenta más eficiencia en la realización de tareas cognitivas asociadas al CPF que el genotipo Val/Val, porque estarían situados cerca del pico de la curva concentración de dopamina-eficiencia cognitiva, aumentaría aún más la disponibilidad de la dopamina con el consiguiente empeoramiento o no mejora de la respuesta al activar mecanismos inhibitorios ([Mattay et al 2003](#)).

Otro estudio reciente apoya la teoría de la “U” invertida y sugiere que la función cognitiva optima estaría relacionada con una mayor activación de los receptores de dopamina D1 que los D2 y la variante S o L_G del genotipo 5-HTTLPR ([Mueller et al, 2011](#))

En relación a estudios de función ejecutiva, toma de decisiones, tipo de personalidad y trastornos emocionales, en condiciones basales se ha observado que los sujetos portadores de las variantes de menor funcionalidad de los genotipos COMT (Met/Met) y 5-HTTLPR (s/s) no sólo presentan alteraciones si no también un efecto aditivo que implicaría un mecanismo neuronal compartido y un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos ([Van de Bos et al, 2009](#); [Harrison & Tunbridge, 2008](#)).

1.2.3.4 Intoxicación y tratamiento

Se entiende por intoxicación aguda a los efectos de la sobredosis de éxtasis. Aunque la mayoría de individuos suelen tomar 1 ó 2 pastillas de éxtasis durante las

fiestas nocturnas, algunos consumen de 3 a 5 e incluso más pastillas, lo que implica, en función de los mg de MDMA que contengan los comprimidos y de la tolerancia o hipersensibilidad personal, el riesgo de presentar un cuadro clínico caracterizado por la hiperestimulación simpática: midriasis, hipertensión arterial, taquicardia, palpitaciones, dolor precordial, sudoración, mioclonías, hiperreflexia, vómitos, y alteraciones de la conducta como ansiedad, fuga de ideas, agitación y ataques de pánico. Los pacientes que presentan esta sintomatología aguda rara vez evolucionan hacia una clínica más grave. Como diagnóstico diferencial habría que descartar un síndrome coronario agudo, una emergencia hipertensiva o un Síndrome Serotonérgico (Nogué et al, 2008).

Los casos que acuden a urgencias por complicaciones de la intoxicación por éxtasis presentan una clínica que se debe tanto a los efectos del éxtasis, como a la sobre hidratación, la hipercinesia y el calor ambiental del local. La clínica se puede presentar en forma de: hipertermia (40° C), cefalea, ataxia, afasia, delirio, psicosis aguda, arritmias cardíacas, convulsiones, hemorragia cerebral, edema pulmonar, rabdomiolisis, hepatitis aguda, insuficiencia renal y/o hepática y llegar a temperaturas corporales superiores a los 41°C pudiendo desencadenar un Síndrome Serotonérgico.

El diagnóstico es clínico. Se debe sospechar una intoxicación por MDMA en los pacientes que proceden de un local de ocio y que presenten hipertermia, hipertensión arterial y taquicardia, midriasis, asociadas a alteraciones del estado mental e hipertoniá. El consumo de éxtasis puede ser detectado mediante un análisis en orina mediante un test rápido o mediante la técnica de enzimo-inmunoensayo. En caso de positividad debe ser confirmada por cromatografía de gases. Se aconseja también determinar las concentraciones de creatinina sérica y kinasa, ionograma, mioglobulinuria y evaluar la función hepática y de coagulación para descartar la elevación de transaminasas y la coagulación vascular diseminada. Practicar siempre un ECG y un test de embarazo, ya que el consumo de MDMA puede producir amenaza de aborto (Nogué et al, 2008).

El tratamiento de la intoxicación de éxtasis es similar a las medidas generales tomadas para el resto de las intoxicaciones. El tratamiento es principalmente sintomático, controlando las funciones vitales y valorar las repercusiones sobre el sistema nervioso central, aparato cardiovascular, hígado, riñón, músculo e ionograma. El MDMA carece de antídoto. En caso indicado, menos de dos horas de la ingesta de éxtasis, se administraría carbón activado. El jarabe de ipecacuana está contraindicado por el riesgo de convulsiones.

En cuanto a las medidas específicas para manejar las complicaciones se centran en cuatro aspectos:

1. Restricción hídrica, para tratar la hiponatremia. Sólo se utilizará una solución salina en los casos que no respondan a esta restricción. Pacientes con hiponatremia grave y convulsiones, han respondido al aporte de una solución de cloruro sódico hipertónico asociado a furosemida.

2. Control térmico (muy importante), medidas como desnudar al paciente, cubrirlo con hielo, utilización de mantas de frío, lavado gástrico con soluciones frías y descenso de la temperatura ambiental donde se atiende al paciente. Los antipiréticos son ineficaces.

3. Benzodiazepinas, para controlar los estados de ansiedad, crisis comiciales e hiperactividad autonómica simpática. Fenitoína si no ceden las crisis comiciales.

4. Diuresis/ función renal. Monitorizar la diuresis por el alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda. Sería posible necesitar bicarbonato sódico para alcalinizar la orina, ya que este fármaco retrasa la eliminación de las anfetaminas y sus metabolitos (Nogué et al, 2008).

Otras medidas incluirían, nitroprusiato o Nitroglicerina si no se controla la hipertensión; neurolepticos y/o contención física si presenta un estado psicótico.

Cabe recordar que la intoxicación por éxtasis no es pura, y que algunos signos y síntomas pueden deberse al consumo de otras drogas, para los que sería preciso valorar otros tratamientos (Nogué et al, 2008).

1.2.3.5 Efectos potencialmente mortales y mortalidad

Entre estos efectos destacan arritmias graves del tipo “Torcida de puntas” isquemia miocárdica e infarto agudo de miocardio (Farré et al, 2001). Los usuarios de metanfetaminas presentan un riesgo mayor de presentar patología cardiaca, sobretodo si el uso es crónico, si presentan patología cardiaca previa, o se asocian a otros factores de riesgo cardiaco (Kaye et al, 2007). También se ha descrito convulsiones, insuficiencia renal y/o hepática aguda, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracraneal, infarto cerebral, trombosis del seno venoso cerebral y coma (Farré et al, 2001). La insuficiencia hepatocelular suele ser idiosincrática y revertir sin secuelas en 3-12 meses (Andreu et al, 1998), o necesitar un trasplante hepático Carrion et al, 2003).

La deshidratación que a menudo sufren los consumidores de éxtasis suele producirse debido a las altas temperaturas de los lugares habituales de consumo y al elevado gasto calórico por el esfuerzo de bailar. Se han descrito casos de edema cerebral e hiponatremia dilucional secundarios a un Sd. de secreción inadecuada de ADH (SIADH) tras consumo de MDMA junto a grandes cantidades de agua (Nogué et al, 2008). El género femenino está más asociado que el masculino a hiponatremia inducida por éxtasis (razón 4:1) y a su vez asociada a coma entre sujetos intoxicados por éxtasis con una concentración de sodio documentada (Rogers et al, 2009; Rosenson et al, 2007; Farré et al, 2001).

Otras alteraciones graves son el golpe de calor, el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninérgico (que cursa con 3 de los siguientes signos: confusión, fiebre, temblores, diaforesis, ataxia, hiperreflexia, mioclonías o diarrea).

Se han registrado varios casos fatales debidos al consumo único de éxtasis en la última década en España, la mitad de estos casos sucedieron la noche del fin de semana. La típica víctima sería un hombre blanco de veinte pocos años con empleo y policonsumidor de otras sustancias. Según los registros de mortalidad general del Reino unido suelen producirse entre 10 y 17 fallecimientos por año. Los dos principales síndromes implicados fueron la hipertermia (41 fallecimientos asociados a rabdomiolisis, CID, fallo renal y hepático) e hiponatremia (10 muertes de mujeres asociados al edema cerebral). Otras causas mortales fueron debidas a alteraciones cardiovasculares, neurológicas y suicidio. No se conoce el motivo por el que dosis recreacionales habituales son toleradas en la mayoría de personas y no en estos casos mortales (OEDT, 2011; Rogers et al, 2009; Schifano et al, 2010; Pilgrim et al, 2011).

A principios de 2012 se han producido varios casos de intoxicaciones fatales en algunos países europeos y Canadá por pastillas vendidas como éxtasis que contenían PMMA (para-amino-metil-anfetamina), una sustancia con un margen muy estrecho entre la dosis activa y la dosis tóxica (www.energy.control; www.ecstasydata.org).

En la figura 19 se puede apreciar que el éxtasis es la sustancia que menos muertes ocasiona en España (rango 0-25%) según el análisis toxicológico y presenta una proporción similar a otros países (PNSD, 2011).

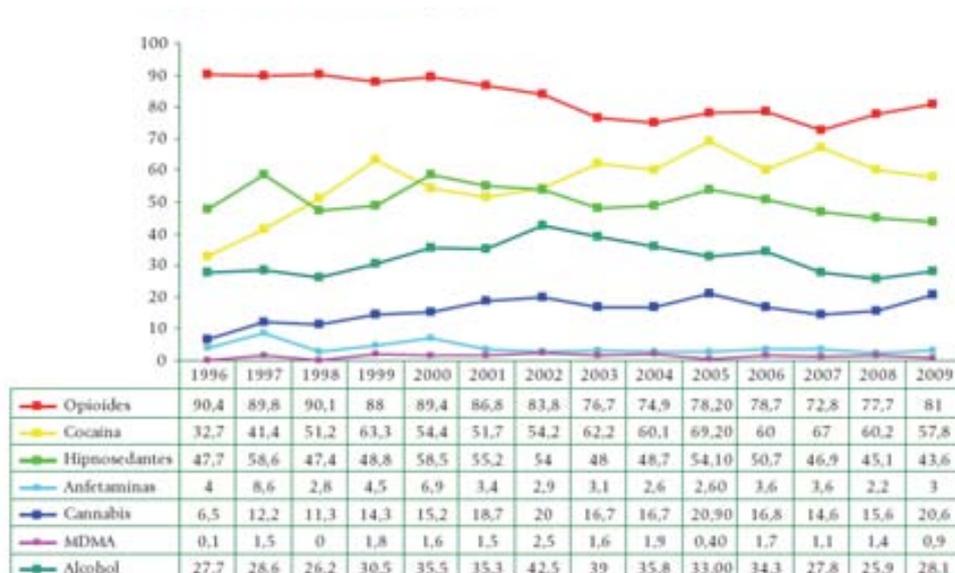


Figura 19. Evolución de la mortalidad (%) tras el consumo de sustancias psicoactivas detectadas en el análisis toxicológico. España 1996-2009. Obtenido de PNSD, 2011.

1.2.3.6 Neurotoxicidad

Estudios preclínicos han evidenciado que la MDMA provoca neurotoxicidad, daña y disminuye el número de neuronas, en el sistema serotoninérgico y dopaminérgico (Ricaurte et al, 1988; Steele et al, 1994; Green et al, 2003). Sin embargo, estos hallazgos no siempre se pueden extrapolar a humanos, donde existen resultados contradictorios (de la Torre & Farré, 2004; Green et al, 2011; Curran, 2000).

Los estudios en humanos que sugieren indirectamente el efecto neurotóxico de la MDMA son de 3 tipos. En primer lugar, EECs neurobiológicos que utilizan biomarcadores de funcionalidad serotoninérgica. Suelen ser estudios de tipo neuroendocrino, neurofarmacológico o de neuroimagen. Estos últimos son los estudios que podrían mostrar una evidencia más directa de la neurotoxicidad mediante la determinación de cambios funcionales y estructurales en el sistema serotoninérgico (McCann et al, 1994, 2000; Semple et al, 1999). Por ejemplo, la disminución de la densidad de 5-HTT en estructuras corticales y subcorticales concretas parece ser directamente proporcional a la intensidad de consumo y de la misma magnitud a la observada en la Enfermedad de Parkinson, sin presentar diferencias de género. Las neuronas del córtex serían más susceptibles que las regiones subcorticales (Kish et al, 2010). Los cambios en el 5-HTT podrían ser reversibles de forma heterogénea tras

periodos prolongados de abstinencia (Reneman et al, 2001a, 2006b; McCann et al, 2005; Thomasius et al, 2003; Buchert et al, 2004). También se ha sugerido que el consumo recreacional de MDMA podría no ser perjudicial a largo plazo en el sistema serotoninérgico (Selvaraj et al, 2009; Green et al, 2011).

Un estudio reciente apunta que la disfunción serotoninérgica causada por la MDMA podría explicarse por un aumento del número de sinaptosomas *in vivo* y no por un efecto neurodegenerativo por lo que se debería cambiar las técnicas de investigación en la neurotoxicidad inducida por la MDMA (Biezonski & Meyer, 2011).

La evaluación de los metabolitos de la 5-HT en el líquido cefalo-raquídeo y de la función neuroendocrina indican que las consumidoras de éxtasis presentan una alteración más evidente que los hombres (Reneman et al, 2001b, 2006a, McCann et al 2008; de Win et al, 2004; Cowan et al, 2008; Kish et al, 2010; Bauernfeind et al, 2011; McCann et al, 1994).

En segundo lugar, estudios psicológicos mediante la evaluación de síntomas somáticos, estado de ánimo y función cognitiva. Y por último, estudios retrospectivos basados en la morbilidad psiquiátrica (Curran, 2000).

El mecanismo de acción por el que se produce neurotoxicidad es desconocido, pero se han propuesto varias hipótesis. Una sugiere que el efecto citotóxico se produciría por la acción de los aductos de tioéteres formados a partir de la conjugación de HHMA y HMMA, metabolitos de la MDMA. En estudios experimentales con una dosis única de MDMA se han detectado los aductos en la orina de consumidores recreacionales de éxtasis (Perfetti et al, 2009; Pizarro et al, 2008; de la Torre & Farré et al, 2004). Recientemente un estudio *in vivo* apunta al enantiómero R-HHMA como posible causante (Felim et al, 2010).

Otras hipótesis apunta a que el metabolismo oxidativo de la DA daría lugar a quinonas que se conjugan con glutatión promoviendo la formación de radicales libres (Capela et al, 2009). El efecto del estrés oxidativo de las especies reactivas de oxígeno (radicales hidroxilo), del glutamato (también producido por la actividad del cortisol a nivel central), y la excitotoxicidad (por glutamato) convergerían en la disfunción mitocondrial iniciándose la cascada intraneuronal de reacciones que conducen a la peroxidación lipídica y la destrucción selectiva de las terminaciones serotoninérgicas y dopaminérgicas (Guillot et al, 2008). Además, este efecto oxidativo aumentaría la permeabilidad de la

barrera remato-encefálica, y la vulnerabilidad cerebral a la MDMA (Quinton & Yamamoto, 2006). El efecto producido por el estrés oxidativo se vería parcialmente contrarrestado por el efecto antioxidante del estrógeno y una regulación negativa del EHHA (Seeman et al, 2001; Sprague & Nichols, 2005).

Para terminar este apartado, cabe destacar que en estudios experimentales pre-clínicos se ha observado un efecto neuroprotector agudo y a largo plazo del sildenafil a la neurotoxicidad inducida por la MDMA mediante la disminución de la formación de radicales libres abriendo así la esperanza a un tratamiento/prevención de la afectación del sistema serotoninérgico no sólo por drogas de abuso si no por enfermedades degenerativas (Puerta et al, 2012).

1.2.3.7 Efectos a largo plazo

El estudio de los efectos a largo plazo del consumo crónico de MDMA son una evidencia indirecta de la neurotoxicidad inducida por la MDMA en el sistema serotoninérgico (Allott & Redman, 2007; Halpern et al, 2011; Parrot et al, 2011a; Seger, 2010; Bedi et al, 2010b; Wu et al, 2008; Mathews & Bruno, 2010; Rogers et al, 2009; de Sola et al, 2008a, 2008b; Karlsen et al, 2008; Schifano 1991, 2000; Green 2003; Reneman et al, 2001a, 2001b, McCann et al, 2008; Thomasius et al, 2006; Verheyden et al, 2003; Von Geusau et al, 2004; Rodgers et al, 2003; Montgomery & Fisk, 2007; Fisk et al, 2009; Gallagher et al, 2012; de Win et al, 2004; Schilt et al, 2009; Curran, 2000).

El consumo crónico de MDMA está asociado a déficits neurocognitivos y psicopatología. En el aspecto **neurocognitivo**, la MDMA también afecta a la memoria verbal y visual inmediata y retardada, aprendizaje o memoria de trabajo, atención focalizada y sostenida, función ejecutiva (planear, respuesta inhibitoria e indecisión), fluencia verbal, y organización perceptual. También se ha asociado a la disminución de la densidad del 5-HTT pero no del DAT. Este efecto sería el responsable de las alteraciones en la memoria.

Respecto a la **psicopatología**, tanto la patología premórbida p.e: depresión conduce al abuso de sustancias como el consumo crónico de sustancias de abuso a la psicopatología, p.e: depresión, y/o a la ansiedad (Parrot, 2011a, 2011b; Sinha & Rounsaville 2002). El consumo crónico de éxtasis importante se ha asociado a **síntomas depresivos** (pero no depresión clínica), no parece estar asociado a la

disminución de la densidad cerebral del 5-HTT y parece persistir tras la abstinencia (de Win et al, 2004). El éxtasis también produce trastornos de tipo obsesivo compulsivo, falta de concentración, ansiedad e impulsividad (medidas de forma objetiva y subjetiva), y sentirse más abierto a la gente, mientras que se han descrito fobias, agresividad, brotes psicóticos de tipo paranoico y esquizofrenia, episodios bulímicos, alteración del control de impulsos (Rogers et al, 2009; Allot & Redman, 2007; Soar et al, 2004; Schifano, 2000; Matthews & Bruno, 2011; Parrot, 2011b; Quednow et al, 2007; Morgan et al, 2006).

La prevalencia de síntomas depresivos inducidos por la MDMA en usuarios de éxtasis es el doble (23%) que en la población general (11%). Sin embargo sólo 1/3 de estos consultan a un profesional sanitario. Los factores que se han visto asociados de forma independiente a sintomatología depresiva en usuarios de éxtasis son las diferencias premórbidas, la frecuencia y la cantidad de consumo de éxtasis, policonsumo de drogas (metanfetamina o cannabis sobretodo, uso de drogas intravenosas, consumo dañino/excesivo de alcohol), atracón de consumo de drogas, y dependencia psicológica a éxtasis y metanfetaminas (Mathews et al, 2010; de Win et al, 2007; Parrot et al, 2007; Lamers et al, 2006; Martín-Santos et al, 2010).

A pesar de estas aproximaciones, actualmente no se conoce de forma definitiva si las secuelas a nivel cognitivo y psicológico son reversibles o no, ni cuanto éxtasis/MDMA (p.e: dosis/sesión, intensidad y frecuencia de consumo) es necesario consumir para producir daños cerebrales significativos, sean reversibles o permanentes. Se sabe que, aproximadamente, el consumo en de éxtasis en vida de >50 veces podría provocar alteraciones cognitivas de intensidad leve-moderada de significación subclínico y que la mayoría de estos déficits podrían ser reversibles (Halpern et al, 2011; de Sola, 2008a, 2008b; Gouzoulis & Daumann, 2009, 2006). En cambio, en consumidores importantes (> 100 pastillas/vida) estas diferencias son más evidentes y algunos déficits podrían ser irreversibles (memoria, aprendizaje asociativo y sintomatología psicológica como p.e depresión) (Rogers et al, 2009; Soar et al, 2004)

La falta de resultados definitivos sobre las secuelas a largo plazo, se debe a que la mayoría de estudios presentan limitaciones metodológicas en su diseño (son mayoritariamente observacionales, retrospectivos o transversales y no permiten hacer relaciones de causalidad). El estatus ilegal de la MDMA impide realizar estudios prospectivos por razones éticas y prácticas. Las limitaciones también se deben al desconocimiento del nivel de exposición a MDMA, es decir la dosis de MDMA/pastilla,

porque existe una gran variabilidad de la alteración de la función cognitiva a igual exposición a éxtasis. Esto lleva a pensar en la existencia de co-factores predisponentes a la neurotoxicidad inducida por la MDMA (p.e polimorfismo genéticos). Y el hecho que la mayoría de usuarios de éxtasis sean policonsumidores limita la interpretación de los resultados porque no se puede descartar la implicación de otras sustancias en generar neurotoxicidad (Halpern et al, 2011; Parrot, 2011a; Allot & Redman, 2007; Gouzoulis & Daumann 2006).

1.2.3.7.1 Diferencias de género en los efectos a largo plazo

Los resultados de los estudios que han investigado este aspecto se dispone de información inconsistente debido básicamente a las limitaciones metodológicas de la mayoría de estudios (Allot & Redman, 2007).

Sin embargo, se podría decir que en general, las mujeres con gran consumo regular de MDMA serían más susceptibles que los hombres a los efectos neurotóxicos, presentarían mayores déficits en el 5-HTT de forma dosis dependiente y corregido por edad, pero podrían ser reversibles tras un año de abstinencia. Las mujeres suelen describir más problemas físicos, psicológicos, de trabajo y de estudios que los hombres. Las mujeres también serían más sensibles a los efectos psicológicos (Fox et al, 2009). La mujer presenta más síntomas depresivos que el hombre tras el consumo de MDMA, por presentar mayor prevalencia de psicopatología previa al consumo de éxtasis, hecho que contribuiría al abuso de sustancias como posible automedicación (Sinha & Rounsaville, 2002; Dluzen & Liu, 2008). Se cree que el cambio frecuente y constante en las concentraciones de las hormonas sexuales, que a su vez producen cambios en el estado de ánimo, podrían contribuir a la vulnerabilidad de presentar depresión con mayor prevalencia que en los hombres (Young & Korszun, 2010). Además, se ha visto que, a diferencia de los hombres, el consumo de cannabis en las usuarias de éxtasis si está asociado a presentar trastorno de depresión mayor (Durdle, et al, 2008). En cambio, los trastornos psiquiátricos en hombres podrían ser consecuencia del uso de drogas (Von Geseau, 2004; Milani 2004; Allot & Redman, 2007).

Otros estudios no observan diferencias de género a largo plazo en la tolerancia a los efectos del éxtasis, memoria de trabajo o verbal, memoria prospectiva, concentración, amotivación, impulsividad, depresión (de Win et al, 2004; Durdle et al, 2008), ansiedad, introversión. Se ha hipotetizado que estos resultados se deban al efecto neuroprotector del estrógeno, sintetizado por la enzima aromatasa en los

astrocitos. La aromatasa está involucrada en la reparación glial tras un daño cerebral, y además se ha asociado una mielinización acelerada con el género femenino. De ser así, explicaría las diferencias de género observadas en la adicción, y la neurotoxicidad de las anfetaminas (Berman et al, 2008; Allot & Redman, 2007).

Además tampoco se observaron diferencias de género en la frecuencia de consumo ni en el número de pastillas ingeridas en vida, pero los hombres presentan mayor tendencia al consumo masivo o “binge”, posiblemente por las diferencias en la búsqueda de sensaciones y conductas de riesgo (Rogers et al, 2009; Allot & Redman, 2007; de Win et al, 2007; Cowan et al, 2003). Tampoco se han observado diferencias de género en los efectos subjetivos y neuroendocrinos (secreción de prolactina y cortisol) (Allot et al, 2009).

Respecto a los efectos predominantes en los hombres, estos podrían presentar en relación a las mujeres, peor memoria verbal, mejor fluidez verbal, mayor latencia en la memoria visual y verbal inmediata y retardada, menor flexibilidad cognitiva y peor función ejecutiva. Además, mostrarían una mayor predisposición a desarrollar psicopatología y trastorno de abuso y dependencia al éxtasis (Allot & Redman, 2007).

1.2.3.7.2 Diferencias en los efectos a largo plazo según el genotipo

Las alteraciones cognitivas a largo plazo pueden estar influenciadas por los polimorfismos genéticos del CYP2D6, la COMT y el 5-HTT, principales enzimas de la farmacología de la MDMA (ver apartado de mecanismo de acción y de farmacocinética).

En relación al genotipo COMT Val158Met, varios estudios describen la influencia de este polimorfismo en la memoria de trabajo, funciones ejecutivas o fluencia verbal semántica (Fagundo et al, 2010). Además, se ha observado una interacción género-genotipo relacionada con trastornos psiquiátricos. En los hombres portadores de la variante Met se asocian a trastorno obsesivo compulsivo. En las mujeres, la variante Met/Met se asocia a ansiedad e introversión y la variante Val a trastorno de pánico (Harrison & Tunbridge, 2008). Los consumidores de éxtasis portadores del genotipo COMT Val/Val o 5-HTT s/s realizarían peor que los controles tareas de memoria y atención visuo-espacial, mientras que los metabolizadores ultra-rápidos del CYP2D6 presentarían peor la fluencia semántica (Cuyàs et al, 2011).

Los portadores del genotipo 5-HTTLPR s/s, en relación a los portadores de las variantes l/s o l/l, podrían presentar un aumento de temperatura corporal más acusado (Rausch et al, 2003), una mayor capacidad de tomar decisiones (Roiser et al, 2006), una peor fluencia verbal semántica (Fagundo et al, 2010) y ser más vulnerables de presentar disfunción o trastornos emocionales a largo plazo, p.e síntomas depresivos (Roiser et al, 2005; Martín-Santos et al, 2010). En cambio, otros estudios no han encontrado asociación entre el genotipo 5-HTTLPR y alteraciones cognitivas, p.e memoria, o consumo de éxtasis) (Reneman et al, 2006b).

De forma paralela, los usuarios crónicos de metanfetaminas portadores de la variante S del genotipo 5-HTTLPR (s/s, s/l) o la variante Met del genotipo COMT Val158Met (Met/Met, Met/Val) podrían ser más vulnerables de presentar psicosis (Ezaki et al, 2008; Haile et al, 2009) y de afectarse exageradamente por los estímulos visuales aversivos (Smolka et al, 2007)

1.2.3.8 Abuso, tolerancia, dependencia y abstinencia

A pesar que varios estudios han demostrado el potencial de abuso y de dependencia a éxtasis en una gran proporción de usuarios recreacionales, no queda muy claro que la MDMA cumpla estos criterios ya que induce un estímulo reforzante menor que las anfetaminas (Cottler et al, 2001, 2009; Parrott, 2005). Sin embargo, la exposición a altas dosis y muy frecuentes a éxtasis produce déficits en el sistema serotoninérgico que podría sensibilizar parcialmente la respuesta del sistema dopaminérgico mediante la vía glutamatérgica y/o GABAérgica, dando lugar a neuroadaptaciones observadas en otras drogas de abuso y conduciendo a un abuso compulsivo (Schenk, 2011).

En general, se admite que la MDMA produce trastorno de abuso (seguir consumiendo a pesar de saber que conlleva problemas socio-laborales) y tolerancia (necesidad de aumentar la dosis progresivamente para experimentar efectos parecidos a los iniciales), pero no es muy adictiva en humanos.

La tolerancia a los efectos positivos de la MDMA se observa tras el consumo crónico y frecuente de dosis únicas. Este hecho conlleva al aumento de la frecuencia de uso y de pastillas por sesión, incluso probar otras vías para que la MDMA llegue antes a la diana. La tolerancia conlleva a neuroadaptaciones en otros sistemas, pe. dopaminérgico, que median la búsqueda de droga y se sensibilizan (Schenk 2011).

Los consumidores recreacionales de MDMA suelen ingerir entre una y varias pastillas durante una noche. El estudio de Farré et al (2004) demostró que tras dos dosis de 100mg de MDMA separadas por 24 horas se observa tolerancia aguda o taquifilaxia. Tras la segunda dosis, los efectos fueron ligeramente superiores que los observados tras la primera dosis para la mayoría de variables (tensión arterial, frecuencia cardiaca, mayoría de efectos subjetivos y cortisol), pero menores a los esperados considerando las concentraciones plasmáticas de MDMA. Es más, los efectos tras la segunda dosis fueron similares a los observados tras una dosis única de 125mg. Este hecho sugiere que la causa de la taquifilaxia se debería a factores farmacodinámicos.

Por otro lado, a pesar de evidenciarse en mayor o menor medida los síndromes de dependencia (seguir consumiendo a pesar que conlleva problemas físicos y/o psicológicos, gastar mucho tiempo en conseguir o consumir éxtasis, síndrome de abstinencia y tolerancia) y de abstinencia (la falta de consumo se asocia a efectos físicos y/o psicológicos negativos; p.e: sentirse deprimido, débil o cansado, sentir ansiedad o irritabilidad, falta de concentración; estos síntomas se pueden confundir con los efectos subagudos de la intoxicación) con intensidad inferior al que provocan otras drogas de abuso, no están aceptados por la comunidad científica (Cottler et al, 2001, 2009; Leung et al, 2010; Degenhardt et al, 2010; von Sydow et al, 2002).

1.2.3.9 Farmacocinética

Varios estudios han evaluado los parámetros farmacocinéticos de la MDMA en condiciones controladas en hombres (Mas et al, 1999; de la Torre et al, 2000a, 2000b, 2004a, 2005; Camí et al, 2000; Hernandez-López et al, 2002; Segura et al, 2005; Farré et al, 2004, O'Mathuna et al, 2008; Dumont et al, 2008, 2009a,b, 2010a,b, 2011), sin embargo, sólo uno los ha determinado en mujeres (Kolbrich et al, 2008a).

La MDMA se absorbe bien a nivel intestinal cuando se administra por vía oral en forma de comprimidos. Se ha estimado una constante de absorción (K_a) de -2.2 en hombres (Yang et al, 2006). La biodisponibilidad absoluta de la MDMA en humanos no ha sido determinada, pero presenta un volumen aparente de distribución (V_d) de unos 452 ± 157 litros (tras 100 mg de MDMA) y una baja unión a proteínas plasmáticas (20%), lo que indica que la mayor parte de la dosis ingerida se encuentra libre en el plasma para actuar en los receptores diana. La MDMA atraviesa libremente tanto la barrera hematoencefálica como la placentaria.

Los estudios experimentales realizados por el grupo de Farmacología Humana y Neurociencias del IMIM-Instituto de Investigación del Hospital del Mar muestran que las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de MDMA en hombres se observan entre 1.5-2 h (T_{max}) de la administración y presentan mucha variabilidad según la dosis oral (50, 75, 100, 125 y 150 mg) (Figura 20).

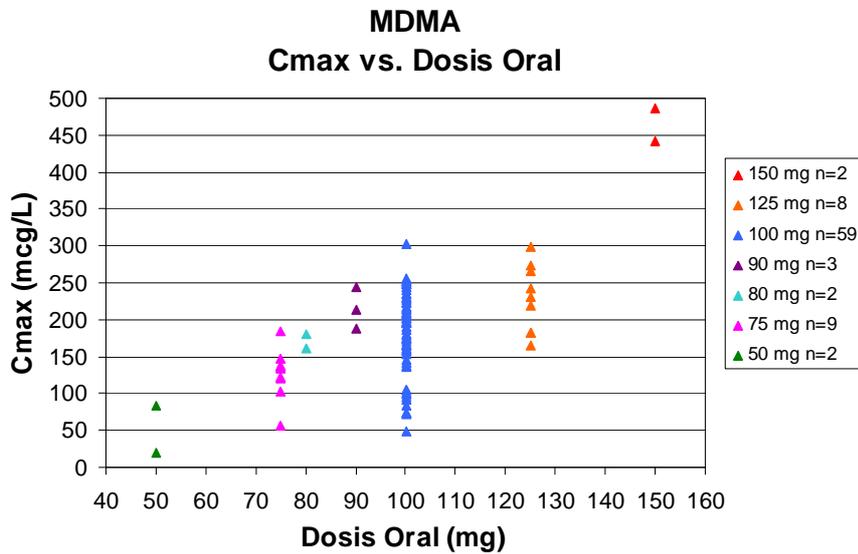


Figura 20. Relación entre la C_{max} de MDMA y la dosis oral administrada en estudios realizados en el IMIM.

Un posible motivo de la variabilidad observada sería la falta de ajuste de la dosis oral por el peso del sujeto. Al realizar este ajuste se observa que las C_{max} aumentan de forma no lineal (Figura 21).

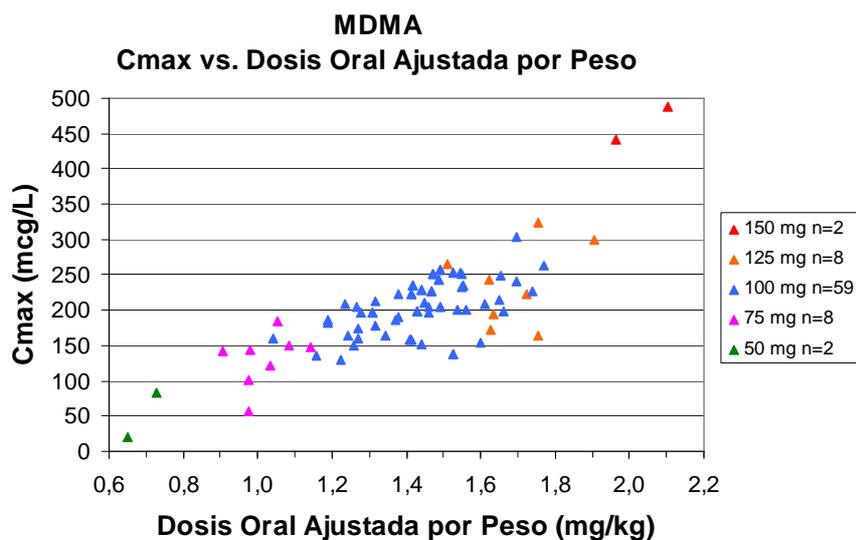


Figura 21. Relación entre la C_{max} de MDMA y la dosis oral ajustada por peso administrada en estudios realizados en el IMIM.

Las concentraciones de MDMA a nivel hepático y cerebral podrían ser respectivamente 18 y 30 veces superiores que en el plasma, según estudios forenses (Carmo et al, 2006).

Se debe mencionar que la MDMA puede detectarse en otras matrices biológicas como son la saliva, el sudor, el cabello y las uñas. En la saliva y el sudor la MDMA alcanza concentraciones mayores que las plasmáticas debido a que presentan un pH menor al pH plasmático y quedar atrapadas al ionizarse. En consecuencia, estos fluidos podrían ser de utilidad para el diagnóstico de la intoxicación aguda como alternativa a la sangre u orina. También se puede detectar MDMA en el cabello y las uñas a menor concentración que en el plasma. La MDMA, por su alta lipofilia, pasa al pelo a partir de los vasos del bulbo piloso y se puede correlacionar con un periodo de consumo, pero es impreciso para consumos recientes (de la Torre et al, 2004b; Pichini et al, 2003, 2006; Navarro et al, 2001; Cirimele et al, 1995).

La característica más importante de la farmacocinética de la MDMA es que experimenta una cinética no lineal se origen metabólico porque inhibe su propio metabolismo.

Estudios *in vitro* muestran que la MDMA autoinhibe su metabolismo mediante un inhibición no competitiva casi irreversible del citocromo hepático P450 isoforma 2D6 (CYP2D6) de manera dependiente a la concentración plasmática y al tiempo. La diferencia entre la inhibición generada por 75 mg y 125 mg de MDMA es mínima. Estudios de Fase I muestran que la MDMA produce una inhibición potente y prolongada del CYP2D6 durante aproximadamente 10 días (O'Mathuna et al, 2008; de la Torre et al, 2000a, 2000b, 2004a; Farré et al, 2004; Yang et al, 2006).

El metabolismo no lineal de la MDMA implica que las concentraciones plasmáticas no son proporcionales a la dosis administrada, existiendo una tendencia a la acumulación a dosis altas o repetidas. El aumento de las concentraciones plasmáticas de MDMA y MDA están relacionadas con una mayor disponibilidad del sustrato debido a la combinación de la simple acumulación y la inhibición metabólica. Este hecho se ha demostrado en humanos a dosis única (Mas et al, 1999) y a dosis repetidas (Farré et al, 2004). De forma complementaria, la inhibición del CYP2D6 implicaría una menor formación de HMMA.

Tanto en el intervalo de dosis única administrada (50-75-100-125-150 mg) como de dos dosis de MDMA (100 mg) consecutivas en 24 h, se observó un aumento de los parámetros farmacocinéticos. Tras la segunda dosis se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de MDMA (AUC y C_{max}) de forma desproporcionada entre un 15-30% en un intervalo de 4 horas y entre 30-40% en un intervalo de 24 horas (Mas et al, 1999; Camí et al, 2000; de la Torre et al, 2000a; Farré et al, 2004).

Tras una dosis única oral de MDMA (100mg), compatible con dosis recreacionales, el CYP2D6 no se recupera completamente hasta 10 días después con una $T_{1/2}$ de recuperación de 46.6 h (O'Mathuna et al, 2008). Las pastillas de éxtasis están compuestas por una mezcla racémica al 50 % de los estereoisómeros de MDMA, el S (+), dextroforma, y el R (-) levoforma. Sin embargo, la farmacocinética de la MDMA es estereoeselectiva, de forma que las concentraciones plasmáticas y la T_{max} del isómero R-MDMA ($T_{max} = 3.5 \pm 0.5$ h; $C_{max} = 116.7 \pm 14.3$ µg/L) son un 50% mayores que las S-MDMA ($T_{max} = 1.9 \pm 2.2$ h; $C_{max} = 88.8 \pm 17.0$ µg/L).

El metabolismo de la MDMA presenta principalmente dos vías (Figura 21). En la vía principal intervienen de forma consecutiva dos enzimas. Primero, la MDMA o su metabolito activo 3,4-metilendioxi-anfetamina (MDA) son O-demetilados por el CYP2D6 (30%) y en menor medida por el CYP3A4 y el CYP1A2 (Segura et al, 2005). A continuación, sus respectivos metabolitos, 3,4-dihidroxi-metanfetamina (HHMA) y el 3,4-dihidroxi-anfetamina (HHA) son O-metilados por la catecol-o-enzima transferasa (COMT) a 4-hidroxi-3-metoxi-metanfetamina (HMMA) principalmente y a 4-hidroxi-3-metoxi-anfetamina (HMA) respectivamente.

En la vía secundaria tanto la MDMA, como su metabolito HMMA pueden transformarse respectivamente mediante N-demetilación a MDA (en un 10%) y HMA mediante los CYP3A4, 1A2 y 2B6 siendo este último el responsable de la regulación.

LA S-MDMA se metaboliza más rápido porque el CYP2D6 tiene mayor afinidad por la (S)-MDMA dando lugar a un ratio R/S de concentración plasmática y de semivida de eliminación de 2.9 y 3 veces más respectivamente. (Green et al, 1995, 2003, 2011; de la Torre et al, 2000b, 2004a; Capela et al, 2009)

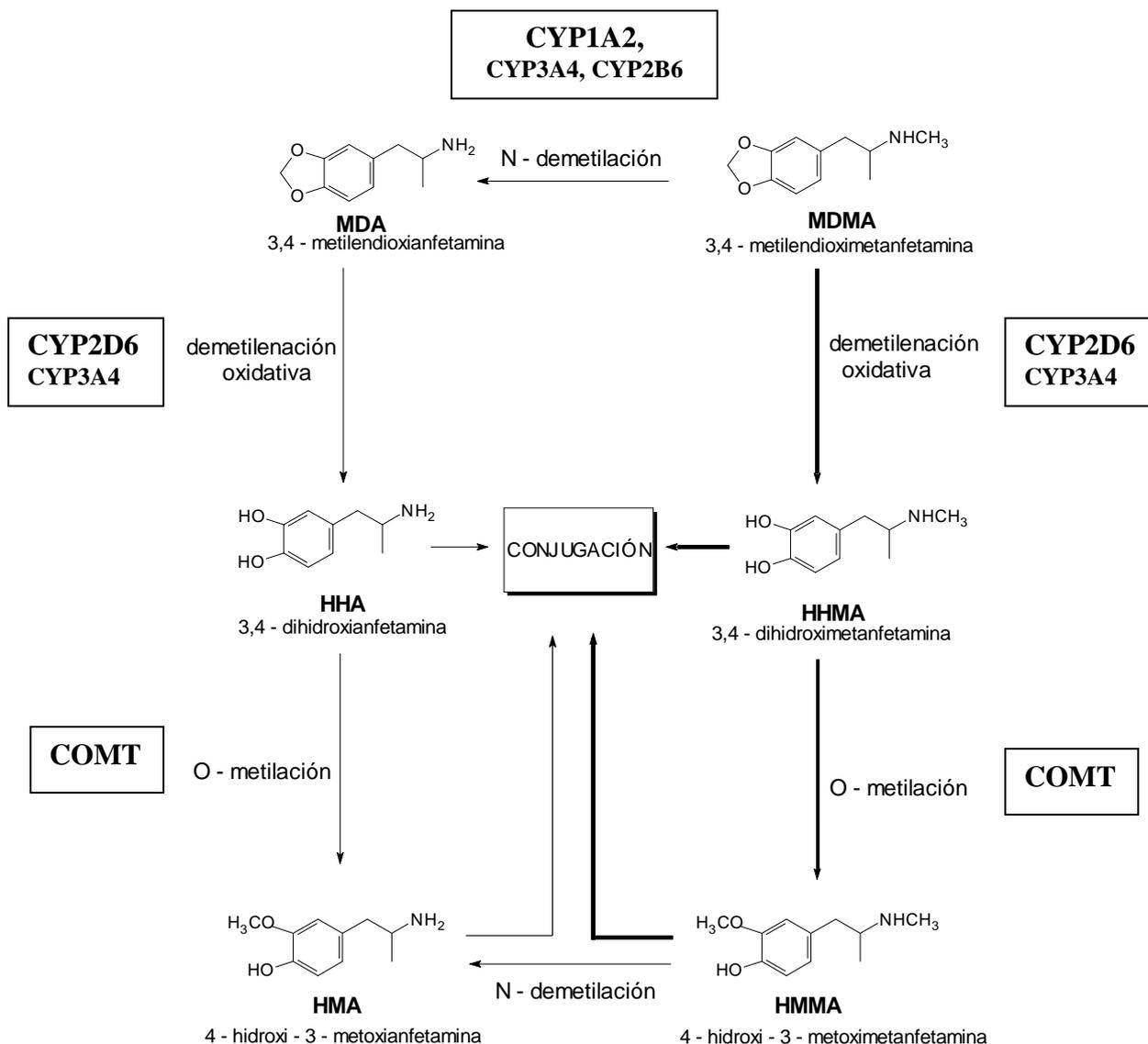


Figura 22. Vías metabólicas de la MDMA y sus metabolitos.

En relación a la eliminación de MDMA en humanos, el 80% se metaboliza en el hígado, mientras que el 20% se excreta de forma inalterada por el riñón o bien en forma de sus metabolitos HHMA, HMMA, HHA, HMA. Estos pueden aparecer en plasma o en orina de forma inalterada o en la forma glucoronada/sulfatada una vez metabolizados mediante reacciones de Fase II (Figura 22).

La semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de la MDMA es aproximadamente de 8-9 horas, con una constante de eliminación (K_e) de $0,07 \pm 0,03 \text{ h}^{-1}$. La eliminación, al igual que el metabolismo, también presenta selectividad para los enantiómeros de la MDMA. La S(+)-MDMA, presenta una $T_{1/2}$ más corta (4.8h) que la R(-)-MDMA (14.8 h).

En orina las concentraciones de MDMA, HHMA y HMMA son similares y mucho mayores que las de MDA, HHA y HMA. Es posible que la HHMA, que posee una estructura similar a las catecolaminas tenga cierta actividad biológica. Recientemente se ha descrito que la HMMA puede producir liberación de vasopresina *in vitro*. A diferencia del metabolismo, la excreción renal de MDMA es independiente de la dosis de MDMA administrada y la proporción excretada se mantiene constante (30%) siendo su metabolito HMMA el más abundante (>20%) y < 2% para la MDA. Además, la exposición a MDMA se puede detectar de forma relativamente prolongada mediante la detección de HMMA en orina por ser el compuesto con mayor $T_{1/2}$. La MDMA, al tratarse de una base débil, en presencia de orina alcalina se reduce su eliminación urinaria, mientras que si se acidifica la orina se incrementa la velocidad de excreción de la MDMA por la orina. Algunos consumidores de anfetaminas utilizan antiácidos digestivos para prolongar los efectos (Helmlin et al, 1996; Pizarro et al, 2002; Perfetti et al, 2009; Abraham et al, 2009).

1.2.3.9.1 Diferencias de género

Sólo se tiene constancia de la publicación de un estudio experimental en humanos (Kolbrich et al, 2008a) que presente resultados farmacocinéticos de la MDMA en función del género. En este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se reclutaron a 17 sujetos (10 hombres y 7 mujeres) de diferentes razas, principalmente afro-americanos. Se administró una dosis oral de MDMA baja (1.0 mg/kg) o alta (1.6 mg/kg). El estudio fue diseñado para confirmar la farmacocinética no lineal de la MDMA y no para detectar diferencias de género farmacocinéticas, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela por su baja potencia estadística. Las mujeres presentaron una C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ medias de MDMA y MDA superiores que los hombres a la dosis baja. En cambio, los hombres, en relación a las mujeres, mostraron una $AUC_{0-\infty}$ media de HMMA superior a dosis alta o baja y una C_{max} media de HMMA superior a la dosis baja.

Como se ha dicho previamente, los principales enzimas implicados en el metabolismo de la MDMA son el CYP2D6 y la COMT. La funcionalidad de estos dos enzimas está modulada por el género y el polimorfismo genético. Éste último podría presentar un rol determinante en modular la toxicidad aguda y a largo plazo de la MDMA en los consumidores recreacionales.

1.2.3.9.2 CYP2D6

La superfamilia del citocromo P450 (CYP450) representa los enzimas más importantes que llevan a cabo las reacciones metabólicas de Fase I, oxidando un gran número de sustancias endógenas o xenobióticas en compuestos más hidrofílicos para ser eliminados. El nombre de CYP 450 se debe a que son proteínas coloreadas con un pigmento que absorbe la luz a una longitud de onda de 450 nanómetros, justo donde el hierro del grupo hemo es reducido. Existen 57 genes humanos que codifican las enzimas CYP450 y se designan por un número que indica la familia del gen (existen 18 familias), seguido de una letra mayúscula que indica la subfamilia (existen 44 subfamilias) y otro número para el gen individual (existen 57 genes). Las familias, subfamilias e isoformas más importantes son el CYP3A4, el CYP2D6 y el CYP1A2 porque metabolizan casi el 90% de los medicamentos comercializados. (Scandlyn et al, 2008; Zanger, 2008; O'Mathuna et al, 2008; Zhou, 2009).

La familia 2 del CYP450 presenta 13 subfamilias (A,B,C,D,E,F,J,R,S,U,W). Nos centraremos en el polipéptido 6 de la subfamilia D. Éste gen codifica la enzima CYP2D6 que representa un 2-4% de la proteína total del citocromo P450 hepático, y también se encuentra en el sistema nervioso central. Sin embargo, es responsable del metabolismo del 30% de los medicamentos comercializados, algunos de margen terapéutico estrecho (Zhou, 2009). La mayoría de sustratos del CYP2D6 son bases lipofílicas que contienen un átomo de nitrógeno a 5-10 Å de la diana metabólica. El CYP2D6 parece tener alta afinidad, pero poca capacidad por sus sustratos. Además, se satura a bajas concentraciones. El CYP2D6 hepático lleva a cabo el metabolismo de primer paso tras la administración oral de sus sustratos, mientras que el CYP2D6 intestinal no parece ser importante.

Las principales fuentes de variabilidad inter e intra-individual en la actividad del CYP450 son influencias ambientales, interacciones farmacológicas del tipo inhibición o inducción, variaciones biológicas como el género o la etnia, la influencia hormonal, ritmos circadianos y el polimorfismo genético. El CYP2D6 puede ser inhibido, p.e por la MDMA, pero no es inducible por los habituales inductores enzimáticos (fenobarbital, rifampicina, dexametasona ni es regulado por agentes ambientales. Este hecho implica que tras ser inhibido por la MDMA, la recuperación total de la actividad del CYP2D6 depende de la velocidad de síntesis de la nueva proteína que presenta una semivida de recuperación de 46.6 horas (O'Mathuna et al, 2008; Zhou et al, 2009).

La actividad del CYP2D6 depende del género, el genotipo y la edad (Yang et al, 2010; Zhou et al, 2009b; Zhou, 2009; Zanger,2008; Scadlyn, 2008; Nefseay, 2009; Parkinson et al, 2004).

Edad. En estudios *in vitro* se ha observado que la actividad del CYP2D6 disminuye progresivamente con la edad siendo la mayor en sujetos < 20 años, intermedia en edades entre 20-60 años y la menor en individuos con > 60 años (Stevens et al, 2008), pero otros estudios no han encontrado diferencias. (Parkinson et al, 2004; Yang et al, 2010)

La actividad del CYP450 se puede evaluar de tres formas: 1, la expresión del ARNm; 2, evaluación directa de la variabilidad en la actividad; y 3, cuantificando el metabolismo de los sustratos de cada isoforma del CYP450. Sin embargo, la información disponible proviene de análisis *post hoc* (Gandhi et al, 2004; Soldin & Mattison, 2009). La actividad metabólica del CYP2D6 es muy variable e independiente de la fase del ciclo menstrual, hormonas sexuales, ritmo circadiano o el fenotipo (Labbé et al, 2000; Hagg et al, 2001).

Género. La actividad del CYP2D6 en función del género presenta resultados contradictorios. Algunos estudios muestran que la actividad del CYP2D6 es mayor en hombres (Yubero et al, 2011; Franconi et al, 2007; Tanaka, 1999); en mujeres (Bock, 1994; Hagg et al, 2001; Tammiga et al, 1999; Labbé et al, 2000), o similar en hombres y mujeres (Anderson, 2008; Parkinson et al, 2004; McCune et al, 2001; Kashuba et al, 1998). De forma indirecta, la mirtazapina, antidepresivo que actúa en los receptores presinápticos alfa-2 y postsinápticos 5-HT₂, es metabolizado principalmente por el CYP2D6 y secundariamente por el CYP3A4 y CYP1A2, al igual que la MDMA, y es eliminado más rápidamente en hombres que en mujeres (Zhou, 2009; Schwartz, 2003).

Dado que los resultados de la actividad metabólica del CYP2D6 según el género no son uniformes, es posible que el polimorfismo genético del CYP2D6 sea más relevante que el género (Scandlyn et al, 2008) porque el grado de actividad enzimática se corresponde con el genotipo (Yang et al, 2010).

Genotipo. La proteína del CYP2D6 está codificada por un solo gen, situado en la banda 13.1 del segmento largo (q) del cromosoma humano autosómico 22 (22q13.1). Este gen presenta polimorfismo genético en el que están implicados más de 75 alelos con un rango de funcionalidad total, reducida o nula. Como consecuencia, según la

funcionalidad de estos alelos y su presencia en forma homocigota o heterocigota, se puede clasificar en 4 categorías a los individuos según la actividad o el fenotipo del CYP2D6. Los metabolizadores lentos (ML) poseen 2 alelos no funcionantes: *3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *18, *19, *20, *21, *38, *40, *42, *44,*56, *62; siendo los 4 primeros por orden de importancia (*4, *5, *3 y *6) los que dan lugar al 97% de los ML. El alelo del CYP2D6*4 representa el 20-25% de la frecuencia de todos los alelos de este enzima. A su vez, determina el 70-90% del fenotipo ML en caucásicos, mientras que los alelos *5 lo hacen en el 3-5%, y los *3 y *6 en el 1 %. En cambio, la prevalencia del fenotipo ML en la población africana y asiática es del 0-1% por la virtual ausencia del alelo *4. Los metabolizadores lentos representan el 5-10% de caucásicos debido principalmente (70-90%) al alelo *4 que a su vez representa el 20-25% de todos los alelos. y el 0-1% de los africanos o asiáticos. El alelo más frecuente que da lugar a un fenotipo lento es el *4 y su frecuencia es del 20-25% en caucásicos (Zanger, 2008; Weinshilbom, 2003).

Los procesos genéticos que dan lugar a un fenotipo de ML son: a) mutación de una base o pequeñas inserciones/delecciones que interrumpen la cadena de ARNm; b) alelos codificados completamente pero no funcionantes; c) delección completa del gen CYP2D6; y d) formación de un gen híbrido.

Los metabolizadores intermedios (MI) poseen 2 alelos con actividad disminuida: el *10 es prevalente en asiáticos, *14, *17 prevalente en africanos, *18, *36, *41 prevalente en caucásicos, *47, *49, *50, *51, *54, *55, *57).

Los metabolizadores rápidos (MR) presentan 1 o 2 alelos funcionantes: *1, *2A,*17 x 2, *27, *35, *39, *41 x 2, *48.

Los metabolizadores ultra-rápidos (MU) sobreexpresan múltiples copias de alelos funcionantes (*alelo x N copias). Se ha sugerido que la duplicación del gen CYP2D6 es una evolución de selección natural porque el CYP2D6 no es inducible y detoxifica las plantas alcaloides. Las duplicaciones del gen CYP2D6 ocurren en los alelos *1,*2, *4, *6, *10, *17, *29, *35,*41, *43, *45 y su frecuencia de duplicación varía entre el 10-50% en poblaciones no caucásicas.

La prevalencia de cada fenotipo en la población caucásica es de 7-10% en ML, 10-17% en MI, 70-80% en MR y del 1-5% en MU (Weinshilbom, 2003; Zanger et al 2008; O'Mathuna et al, 2008; Zhou, 2009, Zhou et al, 2009; Neafsey et al, 2009).

La actividad del CYP2D6 (SNP-109) varía geográficamente según la distribución de estos alelos en diferentes poblaciones de distinto origen étnico (Figura 23). Aproximadamente, en la población caucásica europea y afro-americana los alelos se distribuyen respectivamente en un 52% y 60% para 1 AF, y el 48% y 40% para 2 AF. La prevalencia de los heterocigotos es de aproximadamente el 50% en todas las poblaciones (Goddard et al, 2000).



Figura 23. Distribución mundial del polimorfismo CYP2D6. Azul= 1 alelo funcional; Amarillo= 2 alelos funcionales. Obtenido en ALFRED (The ALlele FREquency Database)

En la etapa temprana del desarrollo de candidatos a medicamentos, el polimorfismo del CYP2D6 posee un rol importante porque el descubrimiento de un sustrato o un inhibidor de este enzima conlleva a retirarlo si existen otras alternativas (Zhou et al, 2009).

La relevancia clínica del genotipo del CYP2D6 reside en que puede determinar las concentraciones plasmáticas, y en consecuencia la eficacia (respuesta) y la seguridad (efectos adversos y toxicidad), de los sustratos que metaboliza, medicamentos y MDMA. Sin embargo, existe un vacío de información importante en cuanto a la relación entre el genotipo/fenotipo del CYP2D6 y las concentraciones plasmáticas de la MDMA (Yang et al, 2010).

Hasta el momento de escribir esta memoria, en la literatura sólo se encuentra una publicación que compara las concentraciones plasmáticas de la MDMA y sus metabolitos entre un sujeto ML y 6 sujetos MR del CYP2D6 tras recibir dos dosis de MDMA (100 mg) vía oral separadas 24 horas (de la Torre et al, 2005).

Tras la primera dosis, el sujeto ML presentaba respectivamente una AUC_{0-24h} y una $C_{max\ 0-24h}$ medias de MDMA de 3 y 1.5 veces superior a los MR. Además, el ML presentó un incremento en el AUC_{0-6h} medio de la temperatura oral ($2.8\ ^\circ C$) más aparente que en los MR ($0.4\ ^\circ C$). En cambio, los sujetos MR presentaban respectivamente una AUC_{0-24h} y una $C_{max\ 0-24h}$ medias de HMMA de 8 y 6 veces superior al ML.

Tras la segunda dosis de 100 mg de MDMA, el sujeto ML presentaba respectivamente una AUC_{24-48h} y una $C_{max\ 24-48h}$ medias de MDMA de 2 y 1.5 veces superior a los MR. En cambio, los sujetos MR presentaban respectivamente una AUC_{24-48h} y una $C_{max\ 24-48h}$ medias de HMMA de 6 y 3.6 veces superior al ML.

Estos resultados parecen apoyar la hipótesis sugerida a partir de estudios preclínicos que el polimorfismo genético del CYP2D6 podría modular la toxicidad aguda y a largo plazo de la MDMA. Los sujetos ML del CYP2D6, al metabolizar menos cantidad de MDMA y disponer de más concentraciones plasmáticas, presentarían más riesgo de sufrir una intoxicación aguda por MDMA, pero menor riesgo de neurotoxicidad que los MR o MU (Ramamoorthy et al, 2002; Carmo et al, 2006). En cambio, estos últimos podrían presentar más riesgo de neurotoxicidad porque promueven la bioactivación de la MDMA a los metabolitos posiblemente responsables de la neurotoxicidad (de la Torre et al, 2005, 2004a)

Sin embargo, ser ML podría no ser un factor de riesgo significativo en la toxicidad aguda por MDMA porque a dosis recreacionales, la actividad del CYP2D6 entre un MR y ML se iguala. En cambio, la dosis de MDMA si que podría condicionar el riesgo de toxicidad crónica porque la autoinhibición del metabolismo de MDMA es tiempo y dosis dependiente. La inhibición del CYP2D6 a altas dosis ($>75mg$) implica un mayor antagonismo de la vía renal como ruta de eliminación. Sin embargo, a dosis bajas ($<75mg$) se produciría menor inhibición metabólica y mayor síntesis de metabolitos neurotóxicos (Yang et al, 2006).

1.2.3.9.3 COMT

La forma soluble de la catecol-O-metil transferasa (S-COMT), es la principal responsable de la eliminación de compuestos biológicos exógenos activos o tóxicos a nivel periférico (hígado, riñón y estómago) (Hamidovic et al, 2010). Ésta forma posee

mayor actividad catalítica que la forma MB-COMT, que predomina en el SNC. La S-COMT transfiere un grupo metilo de la coenzima S-adenosil-metionina (SAM) a uno de los grupos hidroxilo de los medicamentos con un grupo catecol utilizados p.e en el tratamiento de la hipertensión, asma y Enfermedad de Parkinson.

Como se ha comentado anteriormente, la actividad de la COMT depende del género, las hormonas y el genotipo.

Género. Los hombres presentan una mayor actividad de la S-COMT hepática (30%) que las mujeres por la posible acción inhibidora de los estrógenos en la expresión del ARNm de la COMT.

Genotipo. La COMT está codificada por un solo gen (22q11.21) que presenta polimorfismo genético de base única. El polimorfismo más importante de la COMT es el *Val108/158Met (rs4680)* y presenta dos alelos, con valina o con metionina. La combinación de estos alelos da lugar a 3 genotipos que a su vez permiten graduar el fenotipo de la COMT de mayor a menor funcionalidad Val/Val, Val/Met y Met/Met. La variante S-COMT-Met presenta una actividad enzimática de 3 a 4 veces inferior a la variante S-COMT-Val ([Sheldrick et al, 2008](#); [Harrison & Tunbridge, 2008](#)).

No se conocen las implicaciones del polimorfismo de la COMT *Val158Met* en la farmacocinética de la MDMA, sin embargo, al igual que el genotipo del *CYP2D6*, el polimorfismo genético de la COMT *Val158Met* podría modular la toxicidad aguda y a largo plazo de la MDMA. Los portadores de los alelos con funcionalidad aumentada (*Val/Val*) para la COMT presentarían menor riesgo de intoxicación aguda, pero mayor riesgo de presentar neurotoxicidad que los portadores de alelos con funcionalidad disminuida (*Met/Met, Met/Val*) porque promueven la bioactivación de la MDMA a los metabolitos posiblemente responsables de la neurotoxicidad ([de la Torre et al, 2005, 2004a](#); [Cuyàs et al, 2011](#))

En un reciente estudio, los genotipos del *CYP2D6* y *COMT* con menor funcionalidad se han asociado a hiponatremia e hipo-osmolaridad plasmática inducida por éxtasis. El mayor metabolito de la MDMA en la vía metabólica de la COMT es el HMMA y posee más potencia en inducir la secreción de la ADH que la MDMA ([Aitchison et al, 2012](#)).

1.2.3.9.4 Reacciones de Fase II

Las reacciones de glucuronidación, sulfatación, acetilación y metilación expresan variaciones étnicas substanciales y la glucuronidación de algunos compuestos posiblemente presente diferencias de género (Hebbring et al, 2008; Franconi et al, 2007). Además, la actividad fenol es un 66% menor en mujeres que en hombres. En cambio, no se han observado diferencias de género en la actividad N-acetiltransferasa (Meibohm et al, 2002).

Varios estudios *in vitro* han demostrado que la sulfatación del HMMA en humanos es cuantitativamente más importante que la glucuronización y el HMMA inhibe la sulfatación de la dopamina (Shima et al, 2008; Schwaninger et al, 2011). Futuros estudios deberían dilucidar la importancia de esta fase metabólica en la neurotoxicidad inducida por la MDMA teniendo en cuenta los polimorfismos de estas enzimas.

1.2.3.10 Interacciones farmacológicas de la MDMA en humanos

Los consumidores de éxtasis suelen ser policonsumidores de otras sustancias de abuso (cánnabis, etanol, etc) o podrían utilizar medicamentos que se metabolizaran por los mismos citocromos P450 que lo hace la MDMA, tal y como se ha mencionado con anterioridad. Dada la posibilidad de aparición de interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas a continuación resumimos las interacciones producidas entre la MDMA y otros compuestos descritos en estudios experimentales en humanos.

1.2.3.10.1 Medicamentos

Como hemos comentado anteriormente, las isoformas más importantes del CYP450 son el CYP3A4, el CYP2D6 y el CYP1A2 porque conjuntamente metabolizan entre el 50-90% de los medicamentos comercializados (Tabla 4), concretamente el 30-50%, 15-30% y el 5-10% respectivamente (Scandlyn et al, 2008; Zanger et al, 2008; O'Mathuna et al, 2008; Zhou, 2009). Dado que la MDMA inhibe el CYP2D6 durante 10 días puede producir una interacción farmacocinética disminuyendo el metabolismo de otros medicamentos por el CYP2D6 incrementando el riesgo de aparición de efectos adversos e incluso toxicidad. De forma complementaria, algunos de estos medicamentos son inhibidores del CYP2D6, del CYP3A4 y del 2B6 (ritonavir, fluoxetina),

o del 1A2 (amiodarona) pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas de MDMA (Oeserheld et al, 2004).

Tabla 4. Medicamentos metabolizados total o parcialmente por el CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2.

Grupo farmacológico	CYP2D6	CYP3A4	CYP1A2
Analgésicos	codeína, hidroxicodeína, oxicodona, tramadol	buprenorfina, celecoxib, fentanilo, meloxicam, meperideno, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno, tramadol	paracetamol, naproxeno
Antidepresivos y antipsicóticos	amitriptalina, citalopram, paroxetina, fluoxetina, haloperidol, mirtazapina, olanzapina, risperidona, venlafaxina, reboxetina	citalopram, fluoxetina, haloperidol, mirtazapina, quetiapina, sertralina, trazodona, venlafaxina, ziprasidona	duloxetina, mirtazapina, olanzapina, clozapina
Antiinfecciosos		eritromicina, claritromicina, clindamicina	
Cardiovasculares	carvedilol, propranolol	amiodaropna, clopidogrel, losartan, verapamilo	propranolol, triamtereno, verapamilo, warfarina
Digestivos	metoclopramida, tamulosina	omperazol, sildenafilo, tamsulosina	metoclopramida
Esteroides		estradiol y progesterona	
Hipolipemiantes y antidiabéticos		atorvastatina, fenofibrato, lovastatina, pioglitazona, simvastatina	
Neurológicos	Donezepilo	carbamazepina, donezepilo	
Respiratorios	loratadina, difenhidramina	fluticasona, loratadina, montelukast, salmeterol	teofilina
Sedantes		alprazolam, diazepam, zolpidem	
Otros	Atomoxetina, Dextrometorfano	bupirona, dexametasona, modafinilo, sibutramina	Cafeína

1.2.3.10.2 Cannabis

La gran mayoría (90-98%) de consumidores de éxtasis no sólo consume cannabis (compuesto principalmente por delta-9-tetrahidrocannabinol o THC) sino que también lo hacen de forma simultánea con el éxtasis (82%). Sin embargo, existen muy pocos estudios experimentales en condiciones controladas que hayan investigado los efectos de esta combinación.

Los resultados de estos estudios muestran que la interacción de ambos compuestos produce efectos aditivos. La combinación potencia los efectos subjetivos placenteros de cada sustancia sin exacerbar la alteración de la función cognitiva producida por cada sustancia. Ambas sustancias disminuyen la memoria inmediata de palabras, pero no la memoria de trabajo.

En relación a los efectos sobre parámetros fisiológicos, la combinación de THC (a través de los receptores cannabinoides CB₁ del corazón) y MDMA multiplica por dos el aumento de la frecuencia cardiaca producido por cada sustancia de forma individual. En cambio, ambas producen un efecto en la presión arterial, sistólica y diastólica, similar al de la MDMA. El THC no afectó el incremento de la temperatura producida por la MDMA (0.4 °C), pero retrasó el inicio y prolongó la duración del aumento de temperatura.

Respecto a la elevación de las concentraciones plasmáticas de la norepinefrina y la epinefrina producidas por la MDMA, el THC atenuó la elevación de norepinefrina, mientras que retrasó el inicio y prolongó la duración del aumento de epinefrina llegando a niveles parecidos que con la MDMA (Dumont et al, 2011, 2009a).

1.2.3.10.3 Etanol

Como se ha comentado previamente, el consumo combinado de etanol y MDMA en los consumidores de éxtasis es casi del 100%. Sin embargo sólo dos estudios experimentales controlados han estudiado los efectos de la combinación.

La administración conjunta de MDMA (100 mg v.o.) y etanol (0.8 g/kg v.o.), respecto a la administración de las dos sustancias solas, produce a nivel farmacocinético un aumento y una disminución de las concentraciones plasmáticas de MDMA (13%) y etanol (9-15%) respectivamente, presentando la T_{max} entre las 1.5-2.5 horas. A nivel farmacodinámico, la combinación MDMA-etanol produce efectos similares a la MDMA sola sobre la función cardiovascular, pero podría atenuar los efectos de la MDMA en la retención hidrosalina (Hernández-López et al, 2002; Dumont 2010b). Respecto a los efectos subjetivos, la combinación causa una disociación entre los efectos subjetivos y los objetivos. La MDMA prolonga la sensación de euforia, bienestar y reduce la sedación inducida por el alcohol, pero el control de impulsos ni la toma de decisiones (Ramaekers & Kuypers, 2006). Este hecho da lugar a una peligrosa falsa sensación de tener una actividad motora adecuada. Sin embargo, los sujetos poseen una función psicomotora alterada (Hernández-López et al, 2002; Dumont 2010a).

A nivel neuropsicológico, la coadministración de etanol (al 10%) y MDMA (100 mg; 1.1-2.2 mg/kg) produciría una alteración de la memoria mayor a la producida por cada sustancia por separado (Dumont et al, 2008)

Estos resultados son muy importantes para hacer campañas de prevención de accidentes de tráfico en consumidores de drogas de abuso. Los efectos de alerta provocados por la MDMA nublan la incapacidad real para conducir causada por el etanol y disminuye la capacidad de tomar decisiones. Entre un 1-15% de los conductores conducen bajo la influencia de las sustancias de abuso y son causantes de accidentes de tráfico (Becoña et al, 2011; Veldstra et al, 2011; Kypers et al, 2006). La MDMA (100mg) por si sola también afecta la capacidad de conducción comparada con la metanfetamina o placebo (Stough et al, 2012).

1.2.3.10.4 Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)

Como se ha comentado anteriormente, los consumidores de éxtasis presentan sintomatología depresiva y algunos consultan al médico por lo cual podrían llegar a consumir antidepresivos que interactúen con la MDMA. La liberación de 5-HT inducida por la MDMA puede ser bloqueada por los ISRS. Como resultado de esta interacción, se produce una atenuación de los efectos inducidos por la MDMA en humanos.

La interacción de Paroxetina (20mg v.o.) con la MDMA (100mg v.o.) produce una disminución marcada de los efectos de la MDMA en parámetros fisiológicos y subjetivos a pesar de provocar en el MDMA un incremento de las concentraciones plasmáticas (30%), AUC_{0-27h} (23%), $AUC_{0-\infty}$ (27%) y C_{max} (17%) por un probable mecanismo competitivo a nivel farmacodinámico, en el 5-HTT, y farmacocinético, en la actividad metabólica del CYP2D6. Paralelamente se observa una disminución de la K_e (14%) y la eliminación plasmática (29%) (Farré et al, 2007; Segura et al, 2005).

La interacción de Citalopram (40mg i.v.) con la MDMA (1.5 mg/kg v.o.) disminuyó los efectos inducidos por la MDMA en los parámetros fisiológicos y en los efectos psicológicos, excepto en la temperatura corporal (Liechti & Vollenweider, 2001). Por otro lado, la administración de citalopram (40 mg v.o) a consumidores recreacionales de éxtasis (de intensidad leve, 1-2 veces/mes) no produjo alteraciones neuroendocrinas (secreción de cortisol y prolactina) comparado con placebo (Allot et al, 2009).

La combinación de Fluoxetina (20 mg v.o.) y MDMA (1.5 mg/Kg v.o.) atenuaría la mayoría de los efectos subjetivos positivos y el incremento de la frecuencia cardiaca inducidos por la MDMA, pero no el aumento en la tensión arterial (Tancer & Johanson, 2007).

1.2.3.10.5 Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina

La combinación de Reboxetina (16 mg v.o.) y MDMA (125 mg v.o.) atenúa la liberación de NE, la respuesta cardiovascular (PAS y FC) de forma marcada (<50%), y algunos efectos psicotrópicos forma moderada (cualquier efecto, colocón, estimulación, excitación emocional, cercanía emocional, introversión) y adversos agudos y subagudos (inquietud y temblor) comparado con la MDMA sola. Sin embargo, la combinación no altera ni los buenos efectos ni la sensación de bienestar. La interacción farmacodinámica no se explica por motivos farmacocinéticos porque la C_{max} y el AUC_{0-24h} de MDMA aumentaron un 20% y 10% respectivamente, mientras que el AUC_{0-24h} y el $AUC_{0-\infty}$ de MDA aumentaron un 50% (Hysek et al, 2011).

1.2.3.10.6 Agonistas alfa-2 adrenérgicos

La combinación de Clonidina (150 µg v.o.), inhibidor de la liberación vesicular de NE neuronal, y MDMA (125 mg v.o.) disminuyó la concentración plasmática de NE y el AUC_{0-6h} de la PAS, PAD comparado con la MDMA sola. Sin embargo no se produce interacción entre las dos sustancias a nivel farmacocinético ni en los efectos subjetivos o adversos inducidos por la MDMA (Hysek et al, 2012a).

1.2.3.10.7 Antagonistas adrenérgicos

La combinación de Pindolol (20 mg v.o.), beta-bloqueante no selectivo con actividad intrínseca y propiedades de antagonista del R_c 5-HT₁, y MDMA (1.6 mg/kg v.o.) atenúa el aumento de la FC, pero no atenuó el aumento de la presión arterial media, temperatura corporal ni los efectos adversos inducidos por la MDMA (Hysek et al 2010).

La combinación de Carvedilol (50 mg v.o.), bloqueante adrenergico de los R_c alfa-1 y beta, y MDMA (125 mg v.o.) atenuó el aumento de la PAS, PAD, FC y temperatura corporal, pero no atenuó los efectos subjetivos positivos ni los efectos adversos de la MDMA. La combinación de Carvedilol y MDMA aumentó las concentraciones plasmáticas de epinefrina y Norepinefrina, sin embargo no produjo interacción farmacocinética (Hysek et al 2012b).

1.2.3.10.8 Antagonistas serotoninérgicos 5-HT-2A/C

La combinación de Ketanserina (50 mg v.o.) y MDMA (1.5 mg/Kg v.o.) produce la atenuación marcada de los cambios preceptuales, excitación emocional, efectos adversos agudos, y una mínima atenuación de los efectos subjetivos positivos en el

estado de ánimo, bienestar, extroversión y efectos adversos subagudos. Respecto a los parámetros fisiológicos, un análisis *post-hoc* muestra que el aumento de la PAD y la temperatura corporal fue menor con la combinación que con la MDMA sola (Liechti & Vollenweider, 2001).

1.2.3.10.9 Antagonistas dopaminérgicos D₂

La combinación de Haloperidol (1.4 mg i.v.) y MDMA (1.5 mg/Kg v.o.) produce una disminución del estado de ánimo positivo o tipo maniaco, pero no en otros efectos subjetivos ni en los efectos cardiovasculares comparado con la MDMA sola. Estos resultados indican una mediación del sistema dopaminérgico en los efectos eufóricos inducidos por la MDMA en humanos (Liechti & Vollenweider, 2001).

1.2.3.10.10 Dextrometorfano y Cafeína

En las pastillas de éxtasis se puede encontrar dextrometorfano (Boyer et al, 2001) o cafeína (Cheng et al, 2006) junto a la MDMA de forma adulterada. Sin embargo, la seguridad de la interacción de estas sustancias con la MDMA no ha sido evaluada en humanos. Dado que en el protocolo del cual deriva esta memoria también se investigó la interacción de la MDMA con el dextrometorfano y la cafeína, los datos obtenidos, que se utilizarán en otra tesis, se expondrán al final del apartado de resultados.

1.2.3.11 Uso terapéutico de la MDMA

Como se ha comentado anteriormente, en 1978 Alexander Shulgin sintetiza y se administra la MDMA. Por otro lado, su amigo psicólogo Leo Zeff, a punto de jubilarse, experimenta con la MDMA y la denomina "Adam" porque sus efectos producen la disminución del ego y el retorno a un estado de inocencia. Ambos presentarán la MDMA a numerosos psicólogos como tratamiento co-adyuvante a la psicoterapia. A principio de los años 80 numerosas clínicas privadas utilizan dosis únicas (rango, 75-175 mg) de MDMA durante la psicoterapia de traumas, relaciones sociales y para afrontar enfermedades terminales, hecho que implica un ahorro de meses de terapia tradicional (Capela et al, 2009). La MDMA se ha utilizado con la misma finalidad en otros estudios entre 1988-1993 en Suiza (Sessa, 2005). En 1986 Rick Doblin funda en EEUU la Asociación Multidisciplinar para Estudios Psicodélicos (MAPS) para financiar la investigación con MDMA, obteniendo una beca en 2003 para investigar el efecto

terapéutico coadyuvante a la psicoterapia del Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) (Morton, 2005).

En 1992, la FDA aprueba la investigación del Dr. Charles S. Grob en los efectos psicobiológicos de la MDMA en humanos. En 2004 se continúa con la controversia entre su seguridad para el uso terapéutico y los posibles efectos neurotóxicos. Mientras algunos apuntan a que dosis bajas no producen efectos permanentes en la función cognitiva (Jager et al, 2007; Selvaraj et al, 2009; Green et al, 2011; Halpern et al, 2011) otros remarcan que no se puede excluir la neurotoxicidad inducida por la MDMA (Fisk et al, 2011b; Rodgers et al, 2011; Parrot 2011a; Di Lorio et al, 2011; de Win et al, 2008; Reneman et al, 2006a; McCann et al, 2005, 2000).

En 2008 y 2011 se utilizó como coadyuvante en el TEPT, en EEUU y España, dando resultados prometedores (Check, 2004; Bouso et al, 2008; Mithoefer et al, 2011; Hyseck et al, 2012). Actualmente se investiga la eficacia terapéutica de la MDMA en la ansiedad secundaria al diagnóstico de un cáncer terminal (www.clinicaltrials.gov) y en el daño psicológico y emocional causado por TEPT (p.e, violaciones, guerra, crímenes...) con la finalidad que la FDA apruebe la MDMA como medicamento (www.maps.org/research/mdma).

A propósito de un caso, en un adulto joven diagnosticado de Enfermedad de Parkinson (EP), que presentaba discinesia secundaria al tratamiento con L-Dopa, la ingesta marcada de MDMA le permitió disminuir la dosis de L-Dopa así como reducir la discinesia hasta restaurar la funcionalidad normal. Estudios con modelos animales de EP muestran resultados similares con la posibilidad de desarrollar análogos de la MDMA para el tratamiento de la discinesia en la EP (Morton, 2005).

1.3 Estudios de actividad metabólica

Los enzimas que presentan polimorfismo genético pueden expresar proteínas con diferente grado de funcionalidad y en consecuencia causar variabilidad interindividual en la eficacia y la seguridad de un tratamiento farmacológico. Para evitar la incertidumbre que ocasiona el genotipo del enzima en la relación beneficio/riesgo de una terapia y optimizar los recursos terapéuticos se pueden realizar estudios de actividad metabólica. Estos estudios tienen la finalidad de determinar y correlacionar el fenotipo expresado de una enzima con su polimorfismo genético. Además, también se

utilizan para determinar si hay diferencias de género en la actividad enzimática de una enzima. Para ello, se evalúa el grado de funcionalidad, actividad o fenotipo de la enzima mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas de un sustrato o del ratio sustrato/metabolito en orina. La actividad de las isoenzimas CYP2D6, 3A4 y 1A2, que llegan a metabolizar aproximadamente un 60% de la MDMA, puede ser determinada utilizando dextrometorfano y cafeína.

1.3.1 Dextrometorfano

EL CYP2D6 (también llamado debrisoquina 4-hidroxilasa) metaboliza hasta un 25-30% de la MDMA (Segura et al, 2005). Para fenotipar la actividad del CYP2D6 *in vivo* se ha utilizado clásicamente esparteína (metabolizada en >85%) y debrisoquina como marcadores metabólicos, pero actualmente no están disponibles. También se han empleado ondansetrón, clomipramina, desipramina, metoprolol, propafenona, pero el más utilizado actualmente, tanto *in vitro* como *in vivo*, es el antitusígeno dextrometorfano (DM) por su especificidad sobre el CYP2D6 (90%), seguridad y buena tolerabilidad (Scandlyn et al, 2008; Zanger et al, 2008; Zhou, 2009). El DM se administra a dosis única (30 mg) *per os* (vía oral) y posteriormente se determina las concentraciones plasmáticas y urinarias de DM y su metabolito dextrorfano (DX). La razón de las concentraciones DM/DX no sigue una distribución de Gauss por lo que los resultados se transforman a una escala logarítmica. El valor logarítmico de la razón urinaria DM/DX permite clasificar el fenotipo del CYP2D6 en MU (< 0.003), MR (0.003-0.03), MI (0.03-0.3) y ML (> 0.3). (O'Mathuna et al, 2008; Rebsamen et al, 2009).

El uso de esta prueba también permite conocer si una sustancia inhibe la actividad del CYP2D6 y CYP3A4 (Alfaro et al, 2000)

En el primer caso, es necesario realizar la prueba en condiciones basales y dejar pasar un tiempo prudencial para eliminar completamente el DM del cuerpo. Tras este tiempo de lavado, se administra la sustancia sospechosa y a la vez o poco después el DM. Si la razón DM/DX aumenta en la segunda sesión respecto a la primera indica que la sustancia produce inhibición metabólica del CYP2D6. Para conocer la duración de esta inhibición se debe administrar DM (30 mg, v.o) cada día o cada dos días hasta que la razón DM/DX se normalice. La MDMA inhibe el CYP2D6 de hombres durante 10 días pero no se conoce si existen diferencias de género (O'Mathuna et al, 2008; Yang et al, 2010).

El CYP3A4 representa el mayor porcentaje de isoenzimas del CYP450 en el hígado (30%) y en el intestino (70%) y metaboliza el 30-50% de medicamentos comercializados. Su actividad depende del género. Las mujeres presentan mayor actividad (1.5-2 veces o 20-40%) del CYP3A4 que los hombres (Soldin & Mattison, 2011, 2009; Anderson, 2008; Franconi et al, 2007; Gandhi et al, 2004; Schwartz, 2003; Tanaka, 1999). Esta diferencia de género en la actividad enzimática podría ser resultado de una mayor cantidad de CYP3A4 en mujeres y una mayor cantidad (33%-50%) y actividad de la glicoproteína-P (GPP) hepática en hombres. La GPP, localizada a nivel intestinal, hepático y renal, disminuye la absorción de medicamentos y aumenta su eliminación hepática y renal. La actividad del CYP3A4 no depende de su gen (situado en la banda 21.1 del segmento largo (q) del cromosoma humano autosómico número 7) porque no presenta polimorfismo genético (Zanger et al, 2008; Meibohm et al, 2002), pero si de los inhibidores o inductores enzimáticos.

Dado que el CYP3A4 metaboliza una pequeña proporción del DM a su metabolito 3-metoxi-morfinano (3MM), se utiliza la razón urinaria de las concentraciones DM/3MM para determinar la actividad del CYP3A4 de la una manera similar que con el CYP2D6. Pero también se puede utilizar otros sustratos del CYP3A4 como el alprazolam, bromazepam, eritromicina, lidocaína, midazolam, triazolam, verapamilo y testosterona entre otros (Scandlyn et al, 2008; Zanger et al, 2008).

1.3.2 Cafeína

El CYP1A2 representa el 10% de la cantidad de isoenzimas del CYP450 y metaboliza el 5-15% de los medicamentos comercializados de una manera marcada (> 30%), moderada (10-30%) o minoritaria (< 10%) (Zanger et al, 2008; Zhou et al, 2009b), entre ellos la clozapina, la teofilina o el zolmitriptan (Tabla 4, página 72). También puede metabolizar procarcinógenos y compuestos endógenos importantes como los esteroides. La actividad del CYP1A2 depende de numerosos factores tanto endógenos como exógenos. Entre los factores endógenos encontramos el género, la etnia y el genotipo. La actividad del CYP1A2 es mayor en hombres que en mujeres (Soldin and Mattison, 2009; Anderson, 2008; Franconi et al, 2007; Gandhi et al, 2004; Schwartz, 2003; Tanaka, 1999) y las poblaciones asiáticas y africanas metabolizan la cafeína más lentamente que los caucásicos (Yang et al, 2010).

Se ha sugerido que aproximadamente entre el 35-75% de la variabilidad interindividual en la actividad del CYP1A2 es debida a factores genéticos La enzima está

codificada por el gen del CYP1A2 situado en la banda 24.1 del segmento largo (q) del cromosoma humano autosómico número 15 (15q24.1). Se han identificado > 150 polimorfismos de una base de nucleótido (SNP), pero sólo unos pocos pueden modificar la actividad de la enzima (aumentar o disminuir). El SNP citosina/adenosina (C/A) en la posición 734 del intron 1 (rs762551) se correlaciona con alta inducibilidad del CYP1A2 en caucásicos. Los fumadores con genotipo A/A metabolizan la cafeína 1.6 veces más rápido que otros genotipos. El alelo *1F está asociado con una inducibilidad aumentada, mientras el *1C causa inducibilidad reducida. No hay diferencias entre no fumadores (Yang et al, 2010). Así, el polimorfismo genético de este citocromo puede determinar la eficacia y seguridad de algunos fármacos (Zhou et al, 2009b)

Como factores exógenos o ambientales principales se encuentran los medicamentos que pueden ser inductores (al igual que el tabaco) o inhibidores (p.e. fluvoxamina con mayor potencia que otros ISRS; y los antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas; carbamazepina e isoniazida,). Tanto los sustratos como los inhibidores del CYP1A2 son moléculas pequeñas lipofílicas.

La cafeína es el principal sustrato utilizado como marcador de la actividad del CYP1A2 en vivo. La cafeína es el psicofármaco más consumido en el mundo y presenta una tolerabilidad y seguridad de amplio margen. La actividad del CYP1A2 se evalúa administrando entre 50-100 mg de cafeína vía oral para después determinar la razón de las concentraciones de cafeína (1,3,7-trimetilmetilxantina, 137X) y su metabolito paraxantina (1,7-dimetilxantina, 17X) en orina (Rostami-Hodjegan et al, 1996; Hakooz, 2009).

1.4. Justificación

En definitiva, dada la relevancia mundial del consumo de MDMA en hombres y mujeres, la falta de estudios que hayan determinado satisfactoriamente los factores contribuyentes a las diferencias de género observadas en los efectos inducidos por la MDMA de forma aguda y subaguda, la falta de control del ciclo menstrual en los estudios experimentales, así como el vacío de información en la influencia de los polimorfismos genéticos del CYP2D6, *COMT Val158Met*, y *5-HTTLPR* en la farmacocinética y farmacodinamia de la MDMA, la presente memoria examinará el impacto del género y la genética en la farmacología clínica de la MDMA.

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Tal y como se recoge de forma extensa en la introducción de la presente memoria, varios estudios y revisiones han sugerido que las mujeres son más sensibles que los hombres a los efectos subjetivos negativos agudos y subagudos de la MDMA, mientras que los hombres presentan mayor respuesta que las mujeres a los efectos fisiológicos inducidos por la MDMA. En la literatura se ha sugerido que las diferencias de género en las concentraciones plasmáticas de la MDMA podrían ser las causantes. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado de forma conjunta los efectos fisiológicos/subjetivos con las concentraciones plasmáticas de la MDMA. También cabe señalar que, según tengamos conocimiento, ningún estudio ha tenido en cuenta los polimorfismos genéticos de las enzimas implicadas en el metabolismo de la MDMA y sus metabolitos ni del transportador de la serotonina, principal diana de la acción de la MDMA, como posibles causantes de las diferencias de género en los efectos producidos por la MDMA. Con estos antecedentes nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. En cuanto a las diferencias de género, las mujeres experimentarán mayores efectos subjetivos (positivos y negativos) y efectos fisiológicos que los hombres.
2. En relación a las diferencias de género, las concentraciones plasmáticas de MDMA serán mayores en las mujeres que en los hombres y en parte explicarán las diferencias en los efectos farmacológicos.
3. Respecto a los polimorfismos genéticos, las concentraciones plasmáticas de MDMA estarán determinadas por el grado de actividad de las enzimas CYP2D6 y la COMT.

4. Los polimorfismos genéticos de la COMT y el transportador de serotonina influirán en los efectos de la MDMA.

5. Existirá una posible interacción entre el género y los polimorfismos genéticos estudiados en cuanto a las concentraciones de MDMA y metabolitos y sus efectos farmacológicos. Las mujeres presentarían más efectos subjetivos y fisiológicos que los hombres por presentar un transportador de serotonina más activo.

6. La MDMA provocará una inhibición de la actividad de los enzimas CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2, que comportará diferencias en el metabolismo del dextrometorfano y la cafeína, que son sustratos de estos citocromos.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Los principales objetivos del presente estudio son:

1. Estudiar las diferencias de género en los efectos subjetivos y fisiológicos agudos de la MDMA tras su administración a dosis única por vía oral.
2. Evaluar las diferencias de género en las concentraciones plasmáticas de la MDMA y sus metabolitos tras la administración de una dosis única de MDMA por vía oral
3. Conocer la influencia de los polimorfismos genéticos de las enzimas CYP2D6 y la COMT en las concentraciones plasmáticas de MDMA tras la administración de una dosis única por vía oral
4. Estudiar la influencia de los polimorfismos genéticos de la COMT y el transportador de serotonina en los efectos agudos de la MDMA tras la administración de una dosis única por vía oral
5. Evaluar la posible interacción de género y polimorfismos genéticos en los efectos agudos y la farmacocinética de la MDMA.
6. Conocer el papel de la MDMA en la actividad metabólica del CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2, utilizando el dextrometorfano y la cafeína como marcadores de efecto inhibitor.

4. SUJETOS Y MÉTODOS

4. SUJETOS Y MÉTODOS

A efectos de esta Tesis sólo se presentan de forma pormenorizada los resultados referentes a las diferencias de género y la influencia de los polimorfismos genéticos en los efectos agudos de la MDMA. Cómo el estudio de estas variables forma parte de un ensayo más amplio, en este apartado se describe el ensayo clínico con su diseño completo que incluye la parte de inhibición metabólica y la parte central de esta Tesis (influencia del género y polimorfismos genéticos). En el apartado de resultados se describirán brevemente los resultados de inhibición metabólica.

4.1 AUTORIZACIÓN, PERSONAL Y FINANCIACIÓN

La presente memoria se ha basado en el proyecto de investigación titulado: “Estudio en humanos de los cambios inducidos por la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis) en el metabolismo del dextrometorfano y de la cafeína”. Éste, es un ensayo clínico de interacción farmacológica (farmacocinético y farmacodinámico) en voluntarios sanos promovido por la “Unitat de Farmacologia de l’Institut Municipal d’Investigació Mèdica (IMIM)” adscrita al Hospital del Mar. Desde el 2008 la Unidad de Farmacología queda enmarcada en el “Grup d’investigació en farmacologia humana i neurociències” dentro del “Programa de Neurociències” del IMIM. Además, desde el 2010 el IMIM se denomina “IMIM- Institut d’Investigació del Hospital del Mar”, perteneciente al “Parc de Salut Mar”. El protocolo del ensayo clínico (código IMIMFTCL/MDMA/6, versión segunda, 03.10.2003) fue aprobado por el “Comité Ètic d’Investigació Clínica del IMAS” (“Institut Municipal d’Assistència Sanitària”, ahora denominado “Parc de Salut Mar”), acreditado por la Generalitat de Catalunya. Además, fue autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS, código nº 04–0013). El ensayo clínico cumplió con las normas éticas internacionales requeridas para investigar con humanos (Declaración de Helsinki, Edimburgo, 2000), las recomendaciones de la Organización mundial de la Salud (OMS), el código médico deontológico del Colegio de Médicos de Barcelona, las derivadas de la legislación española sobre ensayos clínicos (Ley del Medicamento 25/1990, Real Decreto 561/1993 y Real Decreto 223/2004), así como las normas de buena practica clínica.

El estudio fue dirigido y realizado por el investigador principal, Dr. Magí Farré Albaladejo, farmacólogo clínico responsable de la Unidad de Farmacología. El ensayo se realizó gracias a la colaboración del personal del IMIM del área clínica y de laboratorio. El área analítica fue dirigida por el Dr. Rafael de la Torre, director del Programa de Neurociencias del IMIM y responsable de la monitorización del estudio.

4.2 SUJETOS

El reclutamiento de voluntarios se hizo por una lado en relación a una base de datos confidencial de consumidores recreacionales de MDMA que habían participado en estudios previos del IMIM y por otro lado con la técnica “boca oreja”. Esta técnica consiste en que los sujetos contactados transmitían a sus amigos/conocidos las características requeridas para participar en el ensayo clínico y si estaban interesados debían de llamar a la unidad de Farmacología. La selección de los voluntarios se realizaba en las tres semanas anteriores al inicio de la primera sesión. El reclutamiento implicaba dos cribados, uno telefónico, en la que los sujetos recibían información general del estudio, y otro presencial en que se les proporcionaba la información de forma verbal y escrita, en forma de una hoja de información al participante y hoja de consentimiento informado (CI). En estos documentos de CI se detallaba las características del estudio, principalmente los posibles riesgos de efectos adversos, y las responsabilidades de los implicados durante el mismo. Los sujetos firmaron el CI antes de iniciar cualquier procedimiento del estudio.

Responsabilidades de los implicados en el ensayo

Los investigadores cumplieron con las obligaciones legales definidas por la legislación sobre ensayos clínicos.

Los voluntarios aceptaron los procedimientos que se les solicitó :

- Deberán estar de acuerdo en evitar toda automedicación durante el ensayo.
- Acudirán en ayunas los días de selección y de estudio.
- No se permitirá el consumo de alcohol desde las 24 horas antes de cada día de sesión experimental y hasta 24 horas después del inicio de cada día del estudio.
- No se permitirán las bebidas ni alimentos que contengan xantinas (café, té, bebidas de cola, chocolate y cacao) desde las 48 horas antes de cada día de sesión experimental y hasta 24 horas después del inicio de cada día del estudio.

- No se permitirá el consumo de tabaco hasta 6 horas después de la administración del fármaco.
- Se informará a los voluntarios sobre la posibilidad de abandonar el estudio según su propia voluntad en cualquier momento del mismo.
- Serán retribuidos económicamente por su participación.

Una vez leído el consentimiento informado, se contestaban sus posibles dudas y se les daba el tiempo que consideraran oportuno para tomar la decisión de participar o no. Si decidían participar, firmaban el consentimiento informado. A continuación se les citaba para una revisión médica para comprobar su estado de salud y si cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se les realizó una historia clínica (anamnesis y exploración física) y una entrevista psiquiátrica estructurada (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders –PRISM; [Torrens et al, 2004](#)) según el DSM IV. Respecto a las exploraciones complementarias, se les realizó una analítica de sangre general, de orina y un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones (MAC 1200 ST, General Electrics Medical Systems Information Technologies GMBH, 79111 Freiburg, Alemania) (Figura 24)



Figura 24. ECG MAC 1200 ST. GE.

La analítica de sangre general constaba de un perfil bioquímico (glucosa, creatinina, enzimas hepáticos y bilirrubina, CPK, LDH, ácido úrico, urea, colesterol, triglicéridos, proteínas totales y albúmina, K, Na), hemograma (hemoglobina, hematíes y sus índices, leucocitos y fórmula), coagulación (plaquetas, PTT y TP), VSG, análisis

elemental de orina (glucosa, proteínas, hemáties, leucocitos, cuerpos cetónicos, prueba del embarazo), serologías (virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Además, se les realizaba un test de etanol en aliento (Alcotest 7410^{PLUS} o 7310 Dräger, Dräger Safety AG & Co. KGaA, D-23560 Luebeck, Germany) (Figura 25). También se determinaba el genotipo del CYP2D6, la COMT y el SERT.

Con la orina se realizaba una detección cualitativa rápida de drogas de abuso en orina (anfetaminas, cocaína, tetrahidrocannabinol, opiáceos, benzodiazepinas, fenciclidina o PCP) mediante un test comercial (Instant-View Multi-Panel 6 Test Drug Screen; Alpha Scientific Designs, Inc, Poway, CA 92064, USA) (Figura 26) y una prueba de embarazo rápida en mujeres (hCG One Step Pregnancy Test Strip (Urine)®, SureScreen Diagnostics Ltd. Derby, U.K). Además, a las mujeres se les recomendaba en caso de mantener relaciones sexuales, el uso de un método contraceptivo mecánico (preservativo) asociado a uno químico (espermicida) durante el estudio.



Figura 25. Alcotest 7410^{PLUS} Dräger. Figura 26. Instant-View Multi-Panel 6 Test Drug Screen

Con las entrevistas y las pruebas complementarias se confirmaba el estado de salud sano de los voluntarios y se descartarían patologías que pudieran afectar la farmacocinética de la MDMA, antecedentes psiquiátricos personales o familiares del voluntario y/o secundarios a la MDMA y adicciones a otro tipo de drogas de uso recreativo.

Finalmente, el mismo día o días antes de iniciar las sesiones del estudio, los voluntarios pasaban por una fase de entrenamiento para familiarizarse con los

cuestionarios que evaluaban los efectos subjetivos (EAV, ARCI y VESSPA) y procedimientos del estudio (p.e. el uso de ala de Maddox). Además, se les hacía rellenar los cuestionarios recordando el momento de más efecto de su última ingesta de Éxtasis.

Durante el estudio, los sujetos debían informarnos de cualquier acontecimiento adverso para registrarlo, realizar el algoritmo de causalidad con la sustancia experimental, determinar su gravedad e intensidad, además de decidir si era preciso hacer algún tipo de tratamiento. Al terminar el estudio, fuera de manera completa o incompleta, a los voluntarios se les realizó una exploración física, un ECG, una analítica general de sangre y un urinoanálisis.

Criterios de inclusión

1. Voluntarios varones y mujeres de edades comprendidas entre 18 y 45 años.
2. Historial y examen físico que demuestren no presentar trastornos orgánicos o psiquiátricos.
3. El ECG y la analítica general en sangre y orina realizados antes del ensayo deberán ser normales. Se admiten variaciones menores de los límites de normalidad, que los investigadores consideren sin relevancia clínica.
4. El peso de cada sujeto no excederá el 15 % del peso ideal que le corresponda según su talla y estará comprendido entre 50 y 100 Kg.
5. Aceptar los procedimientos del ensayo y firmar un consentimiento informado.
6. Historia de consumo recreacional de 3,4-metilenodioximetanfetamina. Al menos habrán tomado "pastillas" de éxtasis 10 veces en toda su vida y al menos dos veces en el último año. No habrán presentado reacciones adversas agudas tras su utilización.
7. Criterios de normalidad en la revisión psiquiátrica (entrevista estructurada, DSM IV).
8. Poseer un fenotipo de metabolizador rápido para el citocromo P450 CYP2D6.
9. Mujeres con un ciclo menstrual de duración entre 26-32 días y que sea regular.

Criterios de exclusión

1. No cumplir los criterios de inclusión.
2. Historia de abuso o de dependencia de fármacos u otras drogas (excepto nicotina) o consumo habitual de fármacos psicoactivos (exceptuando el uso recreacional de MDMA).

3. Haber padecido alguna enfermedad orgánica o cirugía mayor durante los tres meses anteriores al ensayo.
4. Antecedentes psiquiátricos individuales o de esquizofrenia en familiares de primer grado.
5. Consumo de alcohol superior a 4 unidades o 40 g/día para sujetos varones y 2 unidades o 20 g/día para sujetas hembras.
6. Fumadores de más de 20 cigarrillos al día.
7. Sujetos que presenten intolerancia o reacciones adversas al café.
8. Ingesta regular de medicación en el mes que precede al estudio. Podrá aceptarse el tratamiento con dosis únicas de medicación sintomática en la semana previa al estudio (siempre que pueda suponerse que el fármaco ingerido se ha eliminado completamente el día del estudio).
9. Haber donado sangre o participado en ensayos clínicos con fármacos en las 4 semanas anteriores.
10. Antecedentes de alergia o reacciones adversas graves a medicamentos.
11. Historia de trastornos gastrointestinales, hepáticos, renales o de otro tipo que puedan hacer sospechar una alteración de la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco, o que sean sugestivos de irritación gastrointestinal por fármacos.
12. Sujetos que no sean capaces de entender la naturaleza, consecuencias del ensayo y los procedimientos que se les solicita seguir.
13. Sujetos con serología positiva a Hepatitis B, y/o C y/o VIH.
14. Mujeres embarazadas o en período de lactancia, o que tomen contraceptivos orales.
15. Mujeres que presenten amenorrea o que padezcan un síndrome premenstrual moderado-intenso.

Para comprobar el fenotipo de metabolizador rápido del citocromo P450 isoenzima 2D6 (CYP2D6), principal enzima del metabolismo hepático de la MDMA, se les realizó un estudio de actividad metabólica con dextrometorfano (Romilar®), Se les administró 30 mg de dextrometorfano por vía oral recogiendo orina de 8 horas. En esta orina se determinaban dextrometorfano y dextrofano (ver el apartado de Estudios de actividad metabólica).

Además se determinó en todos los participantes los genotipos asociados al CYP2D6 (1 o 2 alelos funcionantes), a la COMT val158met (*val/val*, *val/met*, *met/met*) y al 5-HTTLPR (L/L, L/S, S/S).

Criterios de retirada y abandonos

Los participantes podrán abandonar el estudio en cualquier momento que lo deseen. Serán retiradas del estudio todas aquellas personas que presenten reacciones adversas que a juicio del investigador pongan en peligro su salud, y aquellas que demuestren falta de colaboración o transgresiones de las normas del estudio.

4.3 MÉTODOS

El estudio se completó en dos fases que se realizaron entre Marzo de 2006 y Julio de 2009. En la primera fase se realizó un estudio piloto, se analizaron los resultados y después se inició el estudio definitivo.

4.3.1 Estudio piloto

El estudio se realizó con tres voluntarios masculinos con los siguientes objetivos: perfilar las dosis y los intervalos entre dosis de cafeína y de dextrometorfano y la tolerabilidad de la interacción. En cuanto al dextrometorfano, la dosis empleada (30 mg vía oral; 2 comprimidos de Romilar® 15 mg) fue la recomendada para utilizar como marcador de la actividad CYP2D6 y por lo tanto objetivar la inhibición metabólica. En cuanto a la cafeína, se utilizó una dosis de 100 mg (1 comprimido), considerada suficiente para utilizar como marcador de la actividad de CYP1A2. En caso que las dosis de dextrometorfano y de cafeína no cumplan su objetivo, se ajustarán las dosis mediante una modificación al protocolo. Finalmente, se esperaba que las dosis de dextrometorfano y de cafeína no provocaran efectos indeseables relevantes. A partir de la experiencia previa de la “Unitat de Farmacologia” con estudios experimentales con MDMA administrada a dosis única, en combinación con etanol, dosis múltiples e interacción con paroxetina, (Mas et al, 1999; Camí et al, 2000; López-Hernández et al, 2002; Farré et al, 2004, 2007) se consideró adecuada una dosis de MDMA de 1,5 mg/kg (dosis máxima, 100 mg).

Otros objetivos del estudio piloto fueron poner a punto tanto el método analítico para determinar el dextrometorfano/dextrorfano, dextrometofano/3-metoxi-morfinano y

cafeína/metabolitos de cafeína y entrenar a personal en el desarrollo y ejecución de las sesiones de estudio.

El diseño de este estudio fue abierto ya que se consideró que en sujetos con experiencia los efectos de la MDMA eran claros y una parte de las variables eran objetivas (concentraciones de MDMA y metabolitos, de dextrometorfano/dextrorfano/3-metoxi-morfinano y de cafeína/paraxantina en sangre y orina). No se aleatorizó el orden de las dos sesiones ya que la dotación genética de isoenzima no varía en un mismo sujeto con el tiempo y por ello no se hace necesaria la asignación al azar y porque no se conocía el tiempo que podía inhibir el metabolismo del CYP2D6 la MDMA.

Los 3 voluntarios participaron en dos sesiones experimentales separadas por un período de lavado mínimo ("wash-out") de 3 días. En la primera sesión los sujetos recibieron por vía oral una dosis única de dextrometorfano (30 mg) y una dosis única de cafeína (100 mg) y se recogieron muestras de sangre y orina. En la segunda sesión los sujetos recibieron por vía oral una dosis única de MDMA (1,5 mg/kg) y a las 4 horas recibieron por vía oral una dosis única de cafeína (100 mg) y de dextrometorfano (30mg). El intervalo de 4 horas se escogió para que no exista una interferencia en los efectos agudos de la MDMA y los posibles del dextrometorfano y la cafeína. Además se administraron dosis repetidas de 30 mg de dextrometorfano a distintos intervalos de tiempo (a las 24, 48, 96 y a las 168 horas después de la dosis de MDMA) para saber la intensidad y la duración de la inhibición.

4.3.2 Fase/estudio definitivo

Los resultados del estudio piloto indicaron que se debía aumentar el tiempo de administración y recogida de dextrometorfano hasta las 241 horas (10 días) porque a las 168 horas aún se observaba inhibición del CYP2D6 por el MDMA. El resto de la metodología del estudio piloto se mantuvo de forma idéntica para realizar el estudio definitivo. Las mujeres debían estar en la fase folicular del ciclo menstrual para realizar la sesión con MDMA.

Se seleccionaron 12 voluntarios de cada género y los sujetos del estudio piloto se incluyeron en el estudio definitivo ($n=3+12=15$).

4.3.3 SUSTANCIAS ACTIVAS

4.3.3.1 MDMA

La MDMA es un fármaco no comercializado que está incluido en la lista I del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de las Naciones Unidas. Debido a que no está autorizado su uso terapéutico, la MDMA se obtuvo desde la Delegación del Gobierno del Plan Nacional sobre Drogas de los decomisos policiales previa autorización de la División de Estupefacientes y Psicotropos de la Agencia Española del Medicamento.

A partir de nuestra experiencia previa con MDMA administrada a dosis única (de 50 a 150 mg) o dosis múltiples (50 y 100 mg), una dosis de 100 mg produce, en varones de peso entre 63 y 82 kg, unos efectos fisiológicos y subjetivos evidentes, no se acompaña de efectos indeseables relevantes y no ha causado en condiciones de laboratorio problemas de seguridad.

Como en este estudio también participaron mujeres se prefirió administrar las dosis según el peso en lugar de una dosis fija. Así se propuso la administración de una dosis de 1,4 mg/kg de (R,S)-MDMA, estableciendo una dosis máxima de 100 mg por seguridad. La distribución de pesos y dosis fue la siguiente:

Peso del voluntario/a	Dosis de MDMA ajustada al peso
50 – 53,9 Kg	75 mg
54 – 59,9 Kg	80 mg
60 – 66,6 Kg	90 mg
≥ 66,7 Kg	100 mg

El servicio de Farmacia del Hospital del Mar preparó cápsulas de gelatina blanda, blancas y opacas de 75, 80, 90 y 100 mg de MDMA. Todas las cápsulas eran de idéntico tamaño y color, conteniendo la Lactosa como excipiente.

4.3.3.2 Dextrometorfano

El dextrometorfano es un fármaco antitusígeno derivado de los opioides aprobado por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y comercializado que se encuentra en especialidades farmacéuticas con receta y sin receta (EFP). Se administró por vía oral la especialidad farmacéutica de Romilar[®], Roche Farma, SA, comprimidos de 15 mg. La dosis que se administró (30 mg) es segura dado que es menor que las dosis recomendadas para el tratamiento de la tos no productiva en adultos (30 mg cada 6-8 horas). Los excipientes de los comprimidos de Romilar[®] comprimidos son lactosa, almidón y estearato de magnesio.

4.3.3.3 Cafeína

La cafeína es una metilxantina que se utiliza como psicoestimulante. Su principal fuente de consumo es en forma de café y té. Se encuentra comercializada en preparados farmacéuticos como principio activo único o en combinación con otros fármacos en especialidades farmacéuticas para uso en el tratamiento del dolor o de los síntomas asociados al resfriado común y la gripe con receta y sin receta (EFP). La dosis de 100 mg equivale a 1-1,5 tazas de café y no debe provocar ningún efecto indeseable asociado a cafeína. Las cápsulas de cafeína se prepararon por el servicio de Farmacia del Hospital del Mar y todas serán de idéntico tamaño y color. La lactosa será el excipiente de las capsulas de cafeína.

4.3.3.4 Tratamientos concomitantes

El tiempo mínimo que debía transcurrir desde la suspensión de cualquier tratamiento regular hasta la inclusión del sujeto en el estudio será de 30 días. SE aceptaron el tratamiento con dosis únicas de medicación sintomática en la semana previa al estudio (siempre que pueda suponerse que el fármaco ingerido se ha eliminado completamente el día 1 del estudio). Durante el ensayo, los medicamentos adicionales no estaban autorizados. Debían tomarse sólo por prescripción del investigador médico principal ó de sus colaboradores (dosis, tiempo y causa serán registrados en el correspondiente cuestionario individual).

4.4 CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICA Y EVALUACIÓN

Durante el estudio se valoraron los efectos de los fármacos en estudio mediante las siguientes criterios. Las variables principales fueron de carácter farmacocinético (concentraciones en plasma y en orina de MDMA y metabolitos, dextrometorfano y metabolitos y de cafeína y metabolitos). Las variables de carácter farmacodinámico fueron (efectos fisiológicos o constantes vitales y efectos subjetivos). Además, en la evaluación farmacocinética se tuvo en cuenta los polimorfismos genéticos del CYP2D6 y la COMT, y en la evaluación farmacodinámica los genotipos de la COMT y el SERT.

4.4.1 VARIABLES FARMACOCINÉTICAS

Se recogieron muestras de sangre (8 mL) en tubos con heparina que fueron centrifugados (3000 rpm) durante 10 minutos a 4°C. Entonces, se recogieron cuatro alícuotas de 1 mL de plasma y almacenadas a -20 °C hasta el análisis. Se recogieron muestras de orina a diferentes intervalos. Las concentraciones de MDMA, y sus metabolitos (HMMA, MDA y HMA) fueron analizadas mediante un método validado basado en la extracción sólido-líquida y la cromatografía de gases acoplado a la espectrometría de masas (Pizarro et al, 2002; O'Mathuna et al, 2008; Yubero-Lahoz et al, 2011).

La determinación de las concentraciones en plasma y orina de: MDMA, HMMA (4-hidroxi-3-metoximetanfetamina), MDA (3,4-metilendioxianfetamina), HMA (4-hidroxi-3-metoxianfetamina); las de dextrometorfano y metabolitos (dextrometorfano y 3-metoximorfina); y las de cafeína y sus metabolitos (paraxantina) se realizó por la "Unitat de Farmacologia". A partir de los resultados obtenidos se calculó la constante de absorción (K_a), el volumen aparente de distribución (V_d) y la eliminación o el "clearance" (Cl) de la MDMA. Además, para la MDMA y sus metabolitos se determinaron la concentración máxima (C_{max}), el tiempo en alcanzar la C_{max} (T_{max}), la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) y la constante de eliminación (K_e), así como el área bajo la curva (AUC) en los tiempos de 0-4h, de 0-6h y de 0-25h. También se determinaron las concentraciones plasmáticas y urinarias de dextrometorfano: cambios en la relación dextrometorfano/metabolitos y cafeína/metabolitos antes y tras la administración de la MDMA.

4.4.2 VARIABLES FARMACODINÁMICAS

Los efectos fisiológicos y subjetivos determinados se registraron directamente en el cuaderno de recogida de datos (CRD)

4.4.2.1 Efectos fisiológicos

Se evaluaron la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC), temperatura oral (TO), el diámetro pupilar (DP) y el tono de la musculatura extraocular (TMEO) y se midieron con el monitor automático Carescape™ V100 monitor (GE Healthcare. Milwaukee, WI, U.S.A) (Figura 27). Por razones de seguridad los voluntarios permanecieron monitorizados (Dash® 3000 patient monitor, GE Healthcare. Milwaukee, WI, U.S.A) en cuanto a los parámetros cardiovasculares durante toda la sesión con MDMA (Figura 27).



Figura 27. Monitores Carescape™ V100 (izquierda) y Dash® 3000 (derecha)

En caso de detectar valores anormales de la PAS, PAD, FC o T (por exceso o por defecto a los valores de referencia, o un 10% por encima o por debajo de la determinación previa) se comprobaba que no hubieran manifestaciones clínicas, se repetía la medición y se hacía la media aritmética. En caso de una segunda determinación anómala, se procedía a una tercera y definitiva medición con la que se hacía la media aritmética de los tres valores.

4.4.2.1.1 Presión Arterial Sistólica (PAS) y Diastólica (PAD)

Para determinar estas variables era preciso que el voluntario/-a permaneciera como mínimo 3 minutos en sedestación. Se colocaba el brazalete unos 2-3 centímetros

por encima de la flexura del codo en la extremidad superior opuesta al que tenía colocada la vía venosa periférica. Las constantes se median en el mismo brazo durante la sesión experimental. Durante la medición, el sujeto debía permanecer quieto, con las extremidades inferiores separadas, y sin hablar. Los valores de referencia de las constantes vitales considerados normales para la tensión arterial fueron los que define la OMS (2003), una PAS 100- ≤ 140 mm Hg y una PAD 50- ≤ 90 mmHg.

4.4.2.1.2 Frecuencia Cardíaca (FC)

En caso de presentar una determinación anómala exclusivamente de la FC se procedía a tomar el pulso del paciente de forma manual (contando los latidos durante 30 segundos y multiplicando el valor por dos) para evitar el inconveniente de medir la tensión arterial. Los valores normales de referencia para la FC se situaron entre 100 y 50 latidos por minuto (lpm).

4.4.2.1.3 Temperatura (TO)

La medida de la temperatura se hacía mediante un termómetro digital protegido por una funda de plástico desechable que se introducía en la cavidad oral y se situaba debajo de la lengua. Los límites de normalidad elegidos para la TO fueron los considerados como fisiológicos, entre 36.0 y 37.2 °C por la mañana y de 36.-37.7 por la tarde.

4.4.2.1.4 Diámetro Pupilar (DP)

El DP se cuantificó con un pupilómetro manual de manera sistemática. Las condiciones de luz siempre eran idénticas. Por un lado se impedía la entrada de luz natural, y por otro las condiciones de luz artificial siempre eran las mismas ya que el voluntario se situaba en el mismo lugar. El DP lo evaluaba el mismo investigador en el mismo sujeto, sobre el mismo ojo (sin gafas correctoras) y con el ojo contra lateral abierto o cerrado. Además el voluntario debía fijar la vista en un punto lejano para evitar la acomodación de la pupila (miosis) (Pickworth et al, 1998). Se colocaba los semicírculos negros del pupilómetro delante de la pupila y se comparaban hasta hacer coincidir el tamaño del semicírculo negro con el diámetro de la pupila (Figura 28).

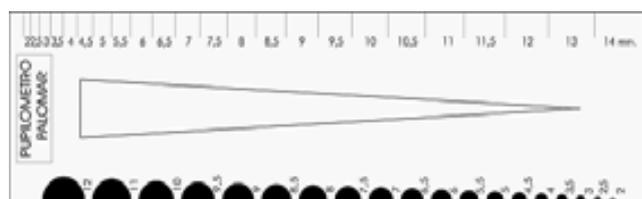


Figura 28. Pupilmetro manual.

4.4.2.1.5 Tono de la Musculatura Extraocular (TMEO)

El TMEO se midió con el Ala de Maddox (AM, Clement Clark, London, U.K). De esta forma se puede objetivar las heteroforias o la convergencia ocular espontánea en visión cercana. El sujeto debe coger el Ala de Maddox (Figura 29) por el mango y mirar por los dos oculares para fijar la vista en un punto concreto del fondo negro. De este modo, el ojo izquierdo sólo ve la regla horizontal y el ojo derecho la flecha blanca vertical. Esta flecha irá moviéndose en un sentido de la regla hasta detenerse. En ese momento el sujeto deberá indicar el número o los números entre los que se sitúe la flecha. El desplazamiento de la flecha hacia la izquierda (números pares o dioptrías positivas) se denomina exoforia e indica la relajación de la MEO (p.e. hipnóticos). En cambio, si la flecha se desplaza a la derecha (números impares o dioptrías negativas) se denomina esoforia e indica la contracción de la MEO. La MDMA produce exoforia (Camí et al, 2000; Farré et al 2004). Los valores considerados normales dependen de cada sujeto y se tomaron como referencia los valores obtenidos la revisión médica de selección y en condiciones basales de las dos sesiones experimentales.



Figura 29. Ala de Maddox

4.4.2.2 Efectos subjetivos

En la evaluación de estos efectos se utilizaron cuatro cuestionarios: las escalas analógicas visuales (EAV), una forma reducida del Addiction Research Center Inventory (ARCI), el cuestionario de valoración de efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso (VESSPA) y la escala de manía de Young. Los cuestionarios pueden

responderse en menos de 10 minutos. Estas herramientas son válidas para estudiar los cambios en las sensaciones y percepciones producidas por psicofármacos. De hecho, se llevan utilizando en los últimos 30 años en estudios experimentales con psicofármacos. En nuestro Departamento existe experiencia previa en la utilización en ensayos clínicos controlados de todos los instrumentos de evaluación de efectos subjetivos. La principal limitación es que son manipulables por lo que se considera muy importante entrenar a los voluntarios antes de realizar las sesiones experimentales y durante las cuales se debe comprobar las respuestas de los voluntarios.

4.4.2.2.1 Escalas analógicas visuales

Las EAV utilizadas fueron unipolares. Consisten en una línea recta de 100 mm que tiene en un extremo la palabra ninguno/nada y en el otro la palabra máximo. El máximo efecto hace referencia al máximo experimentado en la vida del sujeto tras la ingesta de éxtasis. El sujeto evaluó a diferentes tiempos su grado de: estimulado; colocado; algún efecto; buenos efectos; malos efectos; le gusta el fármaco; somnolencia; cambios en distancias; cambios en los colores; cambios en las formas; cambios en las luces; alucinaciones - visión de luces y manchas; alteraciones en la audición; alucinaciones - audición de sonidos y voces; mareo; alucinaciones - visión de cosas, animales, insectos o gente; confusión; miedo; depresión o tristeza; sensación corporal, diferente, alterada o irreal; entorno diferente o irreal (Ver Anexo I). Se incluyen algunas escalas sensibles a los efectos de los psicotomiméticos. La MDMA incrementa las puntuaciones de distintas de estas escalas (p.e. colocado, le gusta el fármaco, etc.).

4.4.2.2.2 Addiction Research Center Inventory (ARCI)

El ARCI es un cuestionario de 550 ítems que mide los efectos producidos por sustancias de abuso. Para nuestro estudio utilizaremos la forma reducida y validada en castellano del ARCI que consta de 49 ítems, para facilitar la administración repetida (Lamas et al, 1994). La "Unitat de Farmacologia" cuenta con gran experiencia en su uso. Este cuestionario posee cinco subescalas, sensibles a los efectos de diferentes sustancias: Grupo Morphine-Benzedrine (MBG) como medida de euforia; Grupo Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol (PCAG), como medida de sedación; Dietilamida Lysergic acid Dyethylamide (LSD), como medida de disforia y algunos efectos alucinógenos; Grupo Benzedrina (BG), como medida de eficiencia intelectual; y Anfetamina (A), como escala sensible a los efectos de anfetaminas (Ver Anexo II). La MDMA incrementa las escalas MBG y A, sugiriendo efectos euforizantes y de potencial de abuso. Las respuestas en forma de verdadero o falso a las preguntas que agrupa cada subescala da lugar a la puntuación final.

4.4.2.2.3 Valoración de efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso (VESSPA)

Cuestionario de 36 ítems de respuesta tipo Likert (0-4) validado recientemente por investigadores de la “Unitat de Farmacologia”. Se trata de un cuestionario desarrollado para medir los efectos de la MDMA. Consta de seis escalas: sedación (S), actividad y energía (AE), cambios de percepción (CP), placer y contacto social (PCS), somatización ansiosa (SA), y finalmente sintomatología psicótica (SP) (Ver Anexo III). La MDMA incrementa escalas como AE y PC (Poudevida et al 2003; Farré et al, 2007)

4.4.2.2.4 Escala de manía de Young (EMY)

El psiquiatra colaborador valoró las posibles alteraciones de los voluntarios a las 10-12h de la ingesta de MDMA. Además, se cumplimentó la escala de manía de Young (Young et al, 1978) a los tiempos asignados. (Ver Anexo IV)

4.4.3 VARIABLES GENÉTICAS

Para determinar el genotipo de las proteínas implicadas se extrajo el ácido desoxirribonucleico (ADN) de los leucocitos de las muestras de sangre periférica de los participantes mediante el Flexi Gene DNA kit (Qiagen Iberia, S.L., Spain) según las instrucciones del fabricante.

4.4.3.1 CYP2D6

El polimorfismo genético de este isoenzima (comentado en la introducción) se clasificó en dos grupos, con 1 o 2 alelos funcionantes. El genotipado del CYP2D6 fue determinado usando el PHARMAchip™ DNA micro-array (Progenika Biopharma, Derio, Spain) también publicado anteriormente (Cuyas et al, 2010).

4.4.3.2 COMT

El polimorfismo genético de la COMT (comentado en la introducción) se clasificó en 2 grupos, los sujetos con la variante *met*/* (*val/met* y *met/met*) y los sujetos homocigotos *val/val*. El genotipado de la COMT *val108/158met* (rs4680) fue realizado usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) publicada previamente (Fagundo et al, 2010).

4.4.3.3 SERT

El polimorfismo genético del 5-HTTLPR (comentado en la introducción) se separó en dos grupos, los sujetos con la variante *l** (*ll* y *l/s*) y los sujetos homocigotos *s/s*. El genotipado del 5-HTTLPR fue realizado usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) publicada previamente (Fagundo et al, 2010).

4.5 DESARROLLO DE LAS SESIONES

El primer día de cada sesión los voluntarios acudían a primera hora de la mañana a la "Unitat de Farmacologia" en ayunas para sólidos (10h), líquidos (1h) y abstinencia de 24 horas para alcohol y metilxantinas (café, colas y cacao). A continuación se les pesaba, se les realizaba un test de etanol en aliento (Alcotest 7410^{PLUS} o 7310 Dräger) y se les recogía una muestra de orina. Con esta muestra se determinaba el consumo reciente de drogas en orina mediante el kit de detección rápida y en caso de ser mujer también se les realizaba una prueba de embarazo rápido. Seguidamente, se les colocaba un catéter venoso periférico en la extremidad superior no dominante y se les recogía una muestra basal de sangre. Los voluntarios rellenaban todos los cuestionarios puntuando cero o nada y tras un periodo mínimo de 3 minutos de reposo se les tomaba las constantes vitales basales.

El desarrollo de ambas sesiones queda recogido en el esquema del CRD (ver Tablas 5 y 6). En la sesión 1 o de control (Tabla 5) se administraba en el tiempo cero (anotado en el CRD) dextrometorfano (30 mg) y cafeína (100 mg) junto a 250 ml de agua mineral sin gas. A los tiempos de 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas tras la administración de los fármacos se extrajo sangre venosa (8 mL) para determinar dextrometorfano, cafeína y sus respectivos metabolitos. Paralelamente, se recogió la orina de 0-8 horas y de 8-24 horas.

H	HP	HR	ES	INI	PAS	PAD	FC	T ^a	INI	DP	INI	Variables
-30'												
-5'												
0h	HORA ADMINISTRACIÓN FÁRMACO: ____:____										FARMACO	
30'												
1 h												
2 h												
4 h												COMIDA
6 h												
8 h												
	Día 2 Fecha ___/___/___											
24 h												

H = tiempo; **HP** = hora prevista; **HR** = hora real; **ES** = extracción de sangre (6 ml); **INI** = iniciales del que realiza la tarea; **PAS** = presión arterial sistólica; **PAD** = presión arterial diastólica; **FC** = Frecuencia cardiaca; **T^a** = temperatura; **DP** = diámetro pupilar.

Tabla 5. Esquema del desarrollo de la primera sesión experimental (dextrometorfano y cafeína) según el CRD.

En la sesión 2 o de efectos de la MDMA (Tabla 6) se administraba en el tiempo cero (anotado en el CRD) la dosis de MDMA correspondiente al peso del voluntario (1,4 mg/kg) junto a 250 ml de agua mineral sin gas. La administración de la MDMA se podría considerar parcialmente a simple ciego puesto que el sujeto no conocía la dosis administrada exacta. La finalidad no era otra que evitar la posible influencia del conocimiento de la dosis en los efectos subjetivos. A las 4 horas se administraba el dextrometorfano (30 mg) y la cafeína (100 mg) junto a 250 ml de agua mineral sin gas.

H	HP	HR	ES	INI	EAV / ARCI / VESSPA	EMY	PAS	PAD	FC	T	INI	MDDX	DP	INI	ECG	VAR
-30'												/				
-5'						EMY						/				
0h			HORA ADMINISTRACIÓN FÁRMACO: ____:____													F
20'					EAV							/				
40'					EAV							/				
1h						EMY						/				
1h30'					EAV							/				
2h												/				DES
3h												/				
4h												/				
4h			HORA ADMINISTRACIÓN FÁRMACO: ____:____													F
4:30h																
5h						EMY						/				
6h												/				COM
8h												/				
10h												/				MER
12h						EMY						/				

H = tiempo; **HR** = hora real; **ES** = extracción de sangre; **EAV** = Escalas Analógicas Visuales; **ARCI** = Addiction Research Center Inventory; **VESSPA** = Valoración de efectos subjetivos de sustancias que producen abuso; **EMY** = Escala de Manía de Young; **PAS** = Presión arterial sistólica; **PAD** = Presión arterial diastólica; **FC** = Frecuencia cardíaca; **T** = temperatura; **MDDX** = Ala de Maddox; **DP** = diámetro pupilar; **ECG** = electrocardiograma; **F** = administración del fármaco; **COM** = almuerzo; **MER** = merienda; **VAR** = Variables.

Tabla 6. Esquema del desarrollo de la segunda sesión experimental
(MDMA + dextrometorfano y cafeína) según el CRD.

Las extracciones de sangre venosa (7 mL) se realizarán en tiempo basal (-5 minutos), a los 20 y 40 minutos y a las 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 25 y 49 horas de la ingesta de la MDMA para determinar MDMA y sus metabolitos; las muestras de sangre (8 mL) extraídas para determinar dextrometorfano, cafeína y sus respectivos metabolitos se realizó en el tiempo basal (-5 minutos) y a las 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 25, 49, 97, 169 y 241 horas tras la administración de la MDMA.

El dextrometorfano se volvía a administrar, junto a 250 ml de agua mineral sin gas, a las 24, 48, 96, 168 y 240 horas. Además, a las 96, 168 y 240 horas se determinó el uso de drogas de abuso en orina mediante un kit rápido previamente descrito.

La recogida de orina se realizó en los siguientes intervalos de tiempo: de 0-4h, 4-12h, 12-24h, 24-32h, 48-56h, 96-104h, 168-176h y de 240-248h.

Los efectos fisiológicos (PAS, PAD, FC, TO, DP y TMEO) se midieron en el tiempo basal (-30 y -5 minutos) y a los 20 y 40 minutos y 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, y 24 horas. Además, se realizó un ECG previo a la sesión 2 y una monitorización continua del ECG durante toda la sesión por motivos de seguridad.

Los efectos subjetivos (EAV, ARCI y VESSPA) se determinaron en el tiempo basal (-5 minutos) y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 horas de administrar la MDMA. Las EAV también se administraron a los 20, 40 y 90 minutos post ingesta de la MDMA. La EMY se determinó en el tiempo basal y las 1, 5, 12 y 24 horas de la toma de MDMA. Señalar que los voluntarios fueron revisados por un psiquiatra colaborador para objetivar la posible presencia o ausencia de sintomatología psiquiátrica.

Los sujetos desayunaron a las 2 horas (zumo de melocotón o manzana y unas tostadas o bollito de leche), comieron a las 6 horas (ensalada, bistec con patatas fritas y una manzana o naranja), merendaron a las 10 horas (zumo o yogurt y tostadas) y cenaron a partir de las 12h post ingesta de MDMA. Después de comer se les permitía fumar 1 o 2 cigarrillos.

4.6 TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recogidos en el CRD, fuente primaria de datos, se introdujeron de forma duplicada a un registro informático (Microsoft Office Excel® 2003 para Windows®) creando dos bases de datos. Después se realizó la resta de las dos bases de datos para comprobar que fueran idénticas y que no hubiera errores de transcripción. Los resultados obtenidos de la determinación de las concentraciones plasmáticas en el tiempo de la MDMA, dextrometorfano, cafeína y sus respectivos metabolitos fueron introducidos en un registro informático (Microsoft Office Excel® 2003) donde se calcularon los parámetros farmacocinéticos.

4.6.1 Tamaño de la muestra

Al no conocerse exactamente los efectos de la interacción entre MDMA y dextrometorfano, es difícil calcular el tamaño de la muestra del estudio definitivo, para eso se realiza el estudio piloto. Basándose en la metodología de los estudios de bioequivalencia, tomando un riesgo alfa de 0.05, un poder del 80%, una variabilidad del 30% y un posible incremento de las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano en presencia de la MDMA de al menos un 40%, parecen suficientes 10 sujetos en el estudio definitivo. Si en lugar de utilizar porcentajes de concentración se emplean los datos cuantitativos relativos a la razón de la concentración urinaria de dextrometorfano/dextrorfano, el número de sujetos resultante es similar. En una muestra de metabolizadores rápidos participantes en ensayos clínicos previos encontramos un valor de razón promedio de 0,021 con una desviación estándar de entre 0,015-0,020. Considerando que tras la administración de MDMA la razón se incrementará y pasará a ser de 0,047. Para esta diferencia de 0,026, una desviación de 0,020, con un error alfa de 0,05 y beta de 0,2, el número de sujetos es de 9,5, es decir 10. Una cifra idéntica a la expuesta anteriormente.

Como no se han publicado hasta la fecha datos sobre farmacocinética de la MDMA en mujeres, se pensó reclutar como mínimo 10 hombres y 10 mujeres para el estudio definitivo. Esta cifra sería suficiente para detectar una diferencia entre géneros del 40% con una variabilidad del 30%. Debido a la posibilidad de que existan retiradas o abandonos (10%), se propone una muestra total de entre 12 y 15 sujetos por género.

Los abandonos o retiradas serán sustituidos por nuevos casos para que el número de inclusiones sea el prefijado en cada grupo de tratamiento. Sólo se considerarán los resultados de los voluntarios que concluyan el estudio.

4.6.2 Análisis estadístico

Los parámetros farmacocinéticos: AUC, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ y K_e se calcularon mediante el software Microsoft Office Excel® 2003 para Windows® a partir de las concentraciones plasmáticas en el tiempo de la MDMA, dextrometorfano, cafeína y sus respectivos metabolitos.

La K_e y la $T_{1/2}$ se calcularon mediante las siguientes fórmulas:

$$K_e = (\ln C_{p2} - \ln C_{p1}) / (t_2 - t_1)$$

$$T_{1/2} = 0.693 / K_e$$

El AUC respecto a un intervalo de tiempo se calculó con el método trapezoidal (por que no integración matemática). El $AUC_{0-\infty}$ se calculó mediante la suma de AUC_{0-25h} y $AUC_{25h-\infty}$.

La K_a , el Vd y la eliminación (Clearance, Cl) de la MDMA se calcularon de la siguiente manera:

$$K_a = (\ln C_{p1} - \ln C_{p2}) / (t_1 - t_2)$$

$$Vd = (\text{dosis} \times 1000) / (K_e \times AUC_{0-\infty})$$

$$Cl \text{ (L/h/kg)} = (\text{dosis} \times 1000) / AUC_{0-\infty}$$

Finalmente se calculó la razón de las concentraciones plasmáticas y de la AUC de MDMA vs. HMMA.

Los resultados farmacodinámicos (efectos fisiológicos y subjetivos) obtenidos se transformaron a diferencias respecto al valor basal. En el caso de los efectos fisiológicos se realizó la media aritmética de los 2 valores basales. Es decir, se restó el efecto medido de cada tiempo del valor basal. A partir de esta transformación se calculó el AUC respecto un intervalo de tiempo (0-4h, 0-6h y 0-24h), el efecto máximo (E_{max}) y el tiempo en alcanzar el efecto máximo (T_{max}) para los efectos fisiológicos y subjetivos mediante el software Microsoft Office Excel® 2003.

El método estadístico utilizado para determinar las diferencias de género o de genotipo en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos fue una ANCOVA con 2 factores independientes, la dosis normalizada por peso y el género o el genotipo. Se utilizó para ello el software SPSS 12.0 para Windows (SPSS, Inc., 2003) y R, version 2.10.1 (The R Foundation for Statistical Computing). En cambio el método estadístico utilizado para determinar las diferencias de género en los efectos fisiológicos y subjetivos según el genotipo fue el test no paramétrico de Fisher o U de Mann-Whitney. La prueba de significación estadística (p) se definió a partir de valores menores de 0,05.

Los gráficos de las concentraciones plasmáticas en el tiempo de la MDMA y sus metabolitos fueron realizados con el software Microsoft Office Excel® 2003, mientras

que los “Box Plot” para el ratio de las concentraciones plasmáticas de MDMA vs. HMMA con el SPSS 12.0 para Windows (SPSS, Inc., 2003) y los “Box Plot” para las variables farmacodinámicas con el programa R, versión 2.10.1 (The R Foundation for Statistical Computing).

A efectos de esta Tesis sólo se presentan de forma pormenorizada los resultados referentes a las diferencias de género y la influencia de los polimorfismos genéticos en los efectos agudos de la MDMA. Como el estudio de estas variables forma parte de un ensayo más amplio, en este apartado se describe el ensayo clínico con su diseño completo que incluye la parte de inhibición metabólica y la parte central de esta Tesis (influencia del género y polimorfismos genéticos). En el apartado de resultados se describirán brevemente los resultados de inhibición metabólica.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

A efectos de esta Tesis sólo se presentan de forma pormenorizada los resultados referentes a las diferencias de género y la influencia de los polimorfismos genéticos en los efectos agudos de la MDMA. En el apartado de resultados se describirán brevemente los resultados de inhibición metabólica del estudio completo.

Durante la realización del ensayo clínico, las especificaciones del protocolo fueron respetadas sin producirse ninguna desviación mayor o menor del mismo. En el apartado 4 de la presente memoria (Sujetos y Métodos) queda especificado el proceso de inclusión, los tratamientos, así como los procedimientos y las variables a evaluar durante las sesiones experimentales. En este apartado, se detallan los resultados obtenidos en los estudios piloto y definitivo de forma conjunta puesto que la única diferencia reside en la duración del tratamiento con dextrometorfano y la recogida de orina.

Los resultados farmacocinéticos (se presentan tras los resultados de sujetos y dosis por ser la variable principal) y farmacodinámicos (efectos fisiológicos y subjetivos) se presentarán en función del género y del genotipo junto a sus respectivas gráficas. Además, se mostrarán los resultados de la interacción género-genotipo y sólo en caso de significación estadística se acompañará de su gráfica correspondiente. Al final de cada variable se presentará una tabla resumen de los resultados.

5.1 SUJETOS Y DOSIS

Se reclutaron un total de 45 voluntarios caucásicos (26 mujeres y 19 hombres), de los cuales 27 sujetos (12 mujeres y 15 hombres) completaron el estudio en su totalidad.

De los 18 sujetos restantes, 15 no cumplieron con los criterios requeridos para participar en el estudio y 3 (2 mujeres y 1 hombre) abandonaron el estudio antes de la primera sesión experimental por motivos personales o laborales. Los motivos para excluir a los 15 sujetos (12 mujeres y 3 hombres) fueron los siguientes. Entre las voluntarias, 10 presentaban trastornos mentales (abuso y/o dependencia a sustancias de abuso (n=6) y trastornos afectivos (n=4)), 1 presentaba un fenotipo de metabolizador lento para el CYP2D6, y 1 presentó un resultado positivo en el test rápido de detección rápida en orina para cannabis y cocaína antes de una sesión experimental. Entre los hombres, 2 presentaban un fenotipo de metabolizador lento para el CYP2D6 y 1 cumplía criterios de dependencia a drogas de abuso.

Los 27 voluntarios incluidos en el estudio tenían experiencia en el consumo de alcohol y éxtasis y otros derivados anfetamínicos. Algunos eran consumidores de otras sustancias como el tabaco (10 ♀, 11 ♂), el cannabis (8 ♀, 14 ♂), la cocaína (6 ♀, 13 ♂) y el ácido gammahidroxibutirato (GHB, 4 ♂).

Las características antropométricas de los sujetos, junto con las dosis administradas (totales y ajustadas por peso) son presentadas en la tabla 7. Se observaron diferencias de género estadísticamente significativas en la altura, el peso y la dosis oral total, siendo mayores en el grupo de los hombres.

Tabla 7. Características antropométricas (media \pm desviación estándar [rango]) de los voluntarios incluidos

Variable	Mujeres (n=12)	Hombres (n=15)	DME
Edad (años)	26.9 \pm 3.7 [21,35]	25.8 \pm 3.8 [19,33]	-0.288
Peso (Kg)	56.0 \pm 4.7 [50,65.5]	70.8 \pm 10.8 [54.2,91.2]*	1.644
Altura (cm)	166.7 \pm 4.8 [157.3,173]	181.0 \pm 8.0 [170.5,195.5]*	2.045
IMC (kg/m ²)	20.2 \pm 1.5 [17.5,23.1]	21.6 \pm 3.2 [17.2,28.7]	0.519
Dosis normalizada por peso (mg/kg)	1.42 \pm 0.05 [1.35,1.50]	1.36 \pm 0.1 [1.10,1.51]	-0.551
Dosis total (mg)	79.5 \pm 5.4 [75,90]	95.3 \pm 7.4 [80,100]*	2.306

DME: diferencia de media estandarizada. IMC: índice de masa corporal. * $p < 0.01$

En la tabla 8 se muestran las dosis orales y normalizadas por peso recibidas en los subgrupos de cada genotipo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las dosis administradas entre los subgrupos de cada genotipo.

Tabla 8. Dosis orales y normalizadas por peso (media \pm desviación estándar [rango]) administradas a los subgrupos de cada genotipo

Genotipo - Subgrupo	Dosis oral (mg)	Dosis normalizada (mg/kg)
CYP2D6 - 1 AF (n=8)	88,8 \pm 10,9 [100, 75]	1,39 \pm 0,0 [1.27,1.45]
CYP2D6 - 2 AF (n=19)	88,2 \pm 10,3 [100,75]	1,39 \pm 0,1 [1.10,1.51]
COMT - val/val (n=8)	84,4 \pm 10,8 [100,75]	1,39 \pm 0,0 [1.20,1.50]
COMT - met/* (n=18)	90,8 \pm 9,4 [100,75]	1,38 \pm 0,1 [1.10,1.51]
5-HTTLPR - l/* (n=18)	88,9 \pm 10,5 [100,75]	1,39 \pm 0,1 [1.12,1.51]
5-HTTLPR - s/s (n=9)	87,2 \pm 9,3 [100,75]	1,39 \pm 0,1 [1.10,1.50]

CYP2D6: Citocromo P-450 2D6; COMT: catecol-o-metil transferasa; 5-HTTLPR: región polimórfica del transportador de serotonina; AF: alelos funcionantes

En la tabla 9 se puede apreciar el genotipo del CYP2D6, COMT Val158Met y 5-HTTLPR de cada participante, así como las dosis administradas (totales y normalizadas por peso) a cada sujeto.

Tabla 9. Dosis de MDMA (oral y ajustada por peso) y polimorfismo genético de *CYP2D6*, *COMT* y *5-HTTLPR* en mujeres y hombres

Mujer	Dosis MDMA (mg - mg/kg)	<i>CYP2D6</i> Genotipo [AF]	<i>COMT</i> Genotipo	<i>5-HTTLPR</i> Genotipo	Hombre	Dosis MDMA (mg - mg/kg)	<i>CYP2D6</i> Genotipo [FA]	<i>COMT</i> Genotipo	<i>5-HTTLPR</i> Genotipo
1	80 - 1.38	*2/*10 [2]	met/met	s/s	1	100 - 1.20	*1/*1 [2]	val/val	l/l
2	75 - 1.50	*1/*2 [2]	val/met	s/s	2	100 - 1.12	*1/*17 [2]	met/met	l/s
3	75 - 1.42	*1/*3 [1]	val/val	l/l	3	100 - 1.36	*1/*4 [1]	val/met	l/s
4	75 - 1.41	*1/*4 [1]	val/val	l/l	4	90 - 1.37	*1/*4 [1]	val/val	l/s
5	75 - 1.50	*1/*35 [2]	val/val	l/s	5	80 - 1.48	*1/*10 [2]	val/met	s/s
6	90 - 1.45	*1/*1 [2]	met/met	l/l	6	100 - 1.45	*1/*2 [2]	met/met	s/s
7	80 - 1.39	*1/*1 [2]	val/val	s/s	7	100 - 1.10	*1/*9 [2]	val/met	s/s
8	80 - 1.48	*2/*35 [2]	val/met	l/l	8	90 - 1.51	*2/*41 [2]	val/met	l/l
9	80 - 1.38	*4/*41 [1]	val/val	l/l	9	100 - 1.37	*1/*2 [2]	met/met	l/l
10	75 - 1.42	*1/*41 [2]	n.d	l/l	10	100 - 1.27	*9/*10 [1]	val/met	l/s
11	90 - 1.37	*1/*1 [2]	met/met	s/s	11	100 - 1.44	*2/*4 [1]	val/met	l/s
12	80 - 1.35	*1/*2 [2]	met/met	s/s	12	100 - 1.49	*1/*2 [2]	met/met	l/l
					13	100 - 1.47	*1/*2 [2]	val/val	s/s
					14	80 - 1.36	*1/*2 [2]	val/met	l/s
					15	90 - 1.45	*1/*5 [1]	val/met	l/l

CYP2D6: Citocromo P-450 2D6; *COMT*: catecol-o-metil transferasa; *5-HTTLPR*: región polimórfica del transportador de serotonina; AF: alelos funcionantes; n.d: no disponible.

Val: valina; Met: metionina; l: alelo largo; s: alelo corto

En la tabla 10 se puede apreciar de forma más precisa la distribución de los polimorfismos genéticos descritos en los sujetos de forma total y por género. Mediante la prueba estadística de Fisher, no se observaron diferencias significativas en la distribución del género en los subgrupos de cada genotipo. Además, la muestra cumplía con la ley de Hardy-Weinberg.

Tabla 10. Frecuencias totales y por género de los genotipos del *CYP2D6*, *COMT* y *5-HTTLPR*

Enzima	CYP2D6 (n=27)		COMT (n=26)			5-HTTLPR (n=27)		
	2 AF	1 AF	val/val	val/met	met/met	l/l	l/s	s/s
Total	19	8	8	10	8	11	7	9
Mujer	9	3	5	2	4	6	1	5
Hombre	10	5	3	8	4	5	6	4

CYP2D6: Citocromo P-450 2D6; COMT: catecol-o-metil transferasa; 5-HTTLPR: región polimórfica ligada al transportador de serotonina; AF: alelos funcionantes. Val: valina; Met: metionina; l: alelo largo; s: alelo corto

La información disponible para realizar el análisis estadístico es la siguiente. Los resultados de los efectos fisiológicos y subjetivos proceden de los 27 voluntarios. Sin embargo, los resultados farmacocinéticos proceden de una muestra menor. En concreto, 26 sujetos (11 ♀ vs. 15 ♂) para la MDMA y la HMMA y 24 participantes (11 ♀ vs. 13 ♂) para la MDA y la HMA. Las razones fueron la aparición de problemas técnicos durante el análisis de laboratorio y/o la presencia de un volumen insuficiente de la muestra. Finalmente los polimorfismos genéticos se pudieron determinar en todos los sujetos excepto el genotipo de la *COMT* Val¹⁵⁸Met en una mujer por problemas técnicos. Los resultados se presentaran de la siguiente forma: media e intervalo de confianza del 95% y valor de la prueba de significación estadística. En las pruebas estadísticas no paramétricas los resultados se presentarán mediante la mediana y el rango.

5.2 FARMACOCINÉTICA

Presentación de resultados

A continuación se presentarán los resultados de las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos calculados para la MDMA, HMMA, MDA y HMA según el género, el genotipo (CYP2D6, COMTval158met) y la interacción género-genotipo. Al final de cada variable se presenta una tabla resumen de resultados (parámetros farmacocinéticos y concentraciones plasmáticas para cada tiempo) en función del género, genotipo e interacción género-genotipo. Si el resultado es estadísticamente significativo aparecieran uno o dos puntos que se alinearían a la derecha o a la izquierda de su propia columna. Esto significa que el resultado es más mayor en el subgrupo de la columna alineado.

Sustancia	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo			
			CYP2D6		COMT Val ¹⁵⁸ Met		COMT			
			1AF (n=8)	2AF (n=18)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	val/val		met/*	
Variables	♀ (n=11)	♂ (n=15)					♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)
Estimación	AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, Cl, K_e, K_a, Vd (0-25h)									
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		•		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-25h}	••		••		N.S		N.S		N.S	
C _{max}	N.S		N.S		N.S		•		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{1/2}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-25h)									
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		•		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		•		N.S	

Por ejemplo,

Columna género. Punto negro a la derecha. Los hombres presentan mayor AUC_{0-25h} de la sustancia que las mujeres.

Columna Genotipo. Polimorfismo CYP2D6. Punto a la derecha. Los portadores de 2 alelos funcionantes presentan mayor aumento del AUC_{0-25h} de la sustancia que los portadores de uno.

Columna Interacción género-genotipo. Columna genotipo COMT. Columna portadores de alelos val/val. Punto a la derecha. Los hombres val/val presentan más AUC_{0-4h}, C_{max} y concentraciones plasmáticas de la sustancia a 1.5 y 2 h de administrar MDMA que las mujeres val/val.

5.2.1 MDMA

5.2.1.1 Género

Los hombres presentaron una mayor depuración plasmática o “clearance” de MDMA que las mujeres (16.82, IC 95%= 6.13-21.08; $p=0.001$). No se observaron diferencias en las concentraciones máximas ni en el AUC. No se detectaron diferencias de género significativas en el resto de parámetros farmacocinéticos de la MDMA (Figura 30; Tabla 11 y 12).

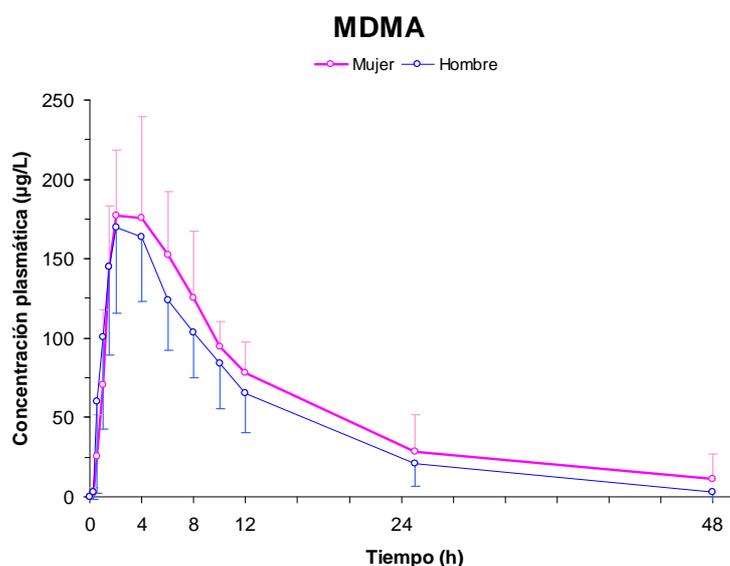


Figura 30. Concentración plasmática de la MDMA en el tiempo según el género (media \pm DE)

Tabla 11. Diferencias de género en los parámetros farmacocinéticos de la MDMA (media \pm DE)

MDMA	K_a (h^{-1})	Vd (L)	AUC 0-4h	AUC 0-6h	AUC 0-25h	AUC 0- ∞	C_{max} ($\mu g/L$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	K_e (h^{-1})
Mujeres	2.22 \pm 1.42	375 \pm 8	510 \pm 125	838 \pm 218	2667 \pm 616	2911 \pm 1051	190 \pm 60	2.6 \pm 1.4	11 \pm 12.6	0.1 \pm 0.05
Hombres	2.79 \pm 0.84	478 \pm 7	515 \pm 152	803 \pm 208	2212 \pm 649	2247 \pm 676	187 \pm 39	2.8 \pm 1.0	7.4 \pm 2.9	0.1 \pm 0.04

AUC: area bajo la curva, C_{max} : concentración plasmática máxima; T_{max} : tiempo de máxima concentración plasmática; $T_{1/2}$: tiempo de semivida de eliminación; K_e : constante de eliminación. K_a : constante de absorción. Vd: volumen aparente de distribución. ** $p < 0.01$

5.2.1.2 Genotipo

CYP2D6

No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de la MDMA entre los subgrupos con 1 o 2 AF (Figura 31, izquierda; Tabla 12).

COMT Val¹⁵⁸Met

Los portadores de los alelos *met*/* presentaron una media en la K_e de MDMA mayor que los portadores de los alelos *val/val* (diferencia 0.05; IC 95%= 0.02, 0.09; $p=0.006$). Los portadores de los alelos *val/val* presentaron una concentración plasmática media de MDMA mayor que los portadores de los alelos *met*/* a las 12 h ($p=0.019$) y 25 h ($p<0.002$) (Figura 31, derecha; Tabla 12).

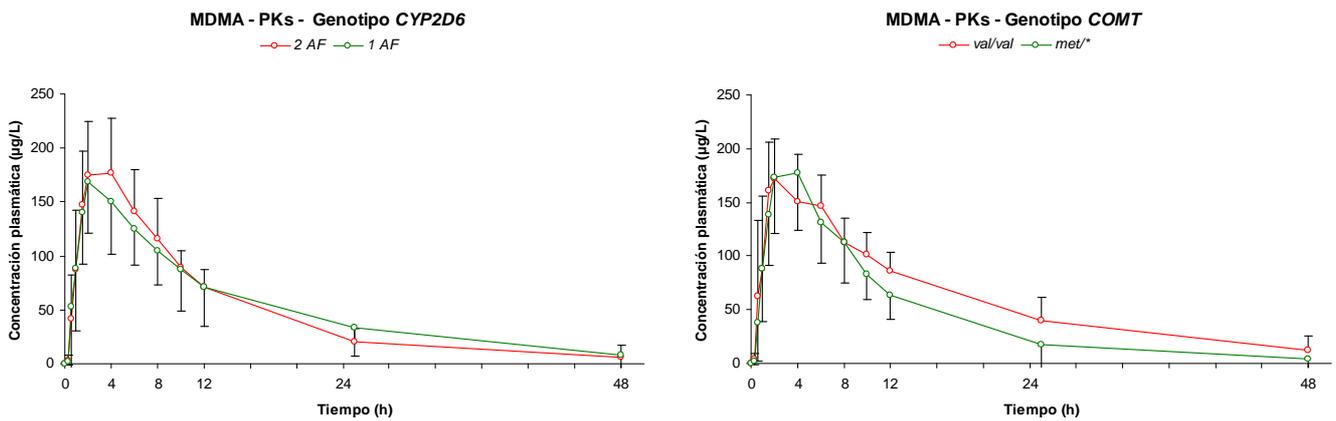


Figura 31. Concentración plasmática de MDMA en el tiempo (media \pm DE) según el genotipo *CYP2D6* o *COMT Val¹⁵⁸Met*.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$.

5.2.1.3 Interacción género-genotipo

CYP2D6

No se observaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacocinéticos de la MDMA en los subgrupos con 1 o 2 AF (Figura 32, cuadrantes superior izquierda y superior derecha respectivamente; Tabla 12).

COMT Val¹⁵⁸Met

En el subgrupo *met**, las mujeres presentaron una concentración plasmática media de MDMA mayor que los hombres a las 6 h ($p=0.041$) y 8 h ($p=0.041$) (Figura 32, cuadrante inferior izquierda; Tabla 12).

En el subgrupo *val/val*, los hombres presentaron una concentración plasmática media de MDMA a las 1.5 h ($p=0.036$) y 2 h ($p=0.036$), una C_{max} ($p=0.036$) y un AUC_{0-4h} ($p=0.036$) de MDMA mayor que las mujeres (Figura 32, cuadrante inferior derecha; Tabla 12).

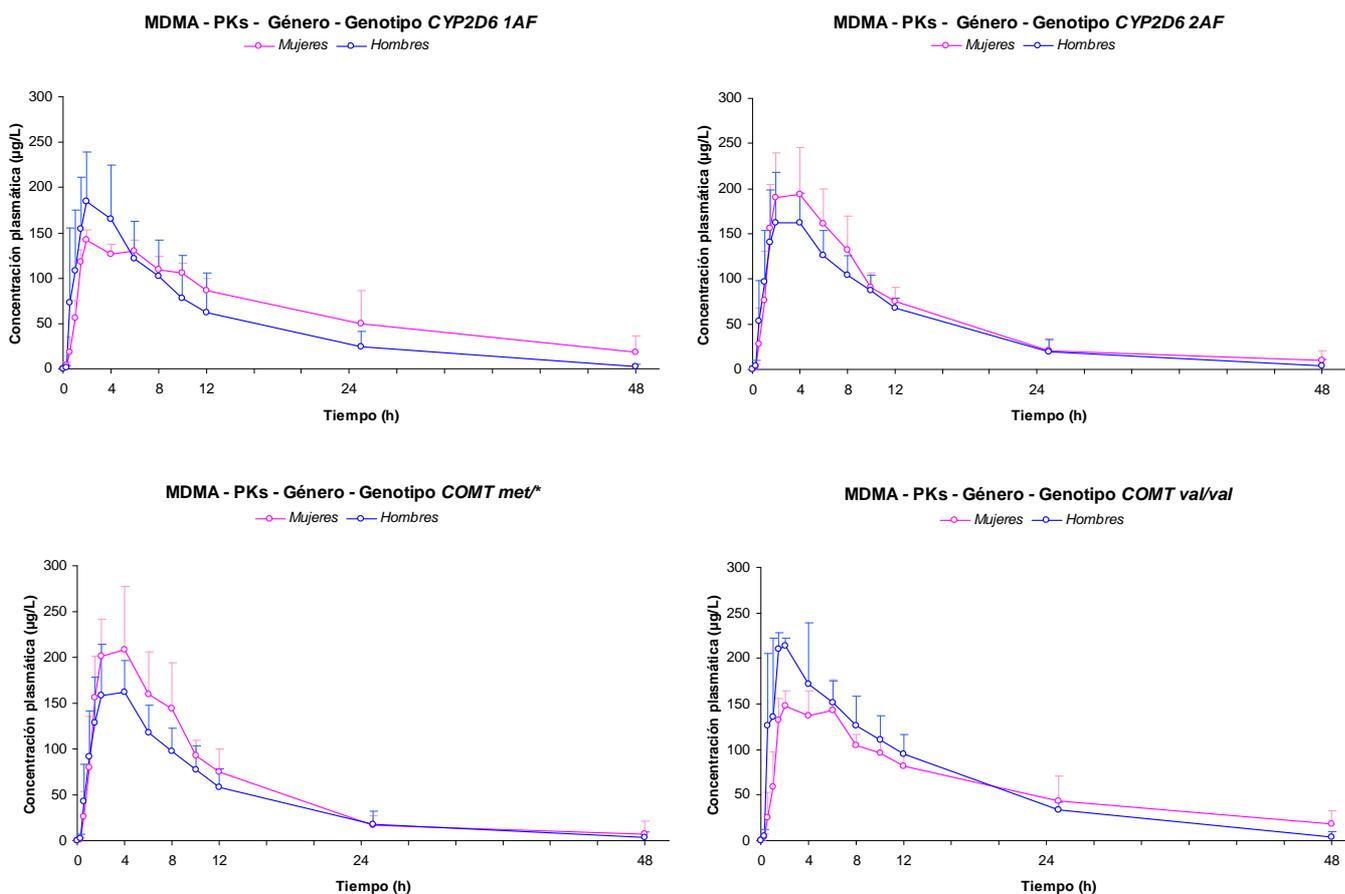


Figura 32. Concentración plasmática de MDMA en el tiempo (media \pm DE) según el género y el genotipo CYP2D6 o COMT Val¹⁵⁸Met. * $p < 0.05$

Tabla 12. Análisis estadístico (ANCOVA) de MDMA para el AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, Cl, K_e, K_a, Vd y el curso temporal

MDMA	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			CYP2D6		COMT		CYP2D6				COMT			
			1AF	2AF	val/val	met/*	1AF		2AF		val/val		met/*	
Variables	♀ (n=11)	♂ (n=15)	1AF (n=8)	2AF (n=18)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	♀ (n=3)	♂ (n=5)	♀ (n=8)	♂ (n=10)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)
Estimación	AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, Cl, K_e, K_a, Vd (0-25h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	•		N.S
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
AUC _{0-25h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
C _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	•		N.S
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
T _{1/2}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
Cl		••	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
K _e	N.S		N.S			••	N.S		N.S		N.S			N.S
K _a	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
Vd	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
Tiempo	Curso temporal (0-25h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	•		N.S
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	•		N.S
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			N.S
12h	N.S		N.S		•		N.S		N.S		N.S			N.S
25h	N.S		N.S		••		N.S		N.S		N.S			N.S

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, C_{max}: concentración plasmática máxima, T_{max}: tiempo del C_{max}; T_{1/2}: tiempo de semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación; K_a: constante de absorción. N.S: no significativo. •: p<0.05; ••: p<0.01

5.2.2. HMMA

5.2.2.1 Género

No se detectaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacocinéticos de la HMMA (Figura 33; Tabla 13 y 14).

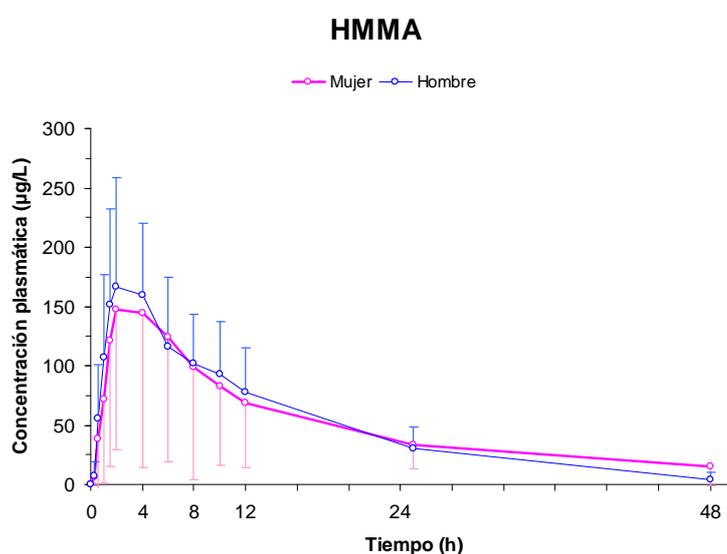


Figura 33. Concentración plasmática de la HMMA en el tiempo según el género (media \pm DE)

Tabla 13. Diferencias de género en los parámetros farmacocinéticos de la HMMA (media \pm DE)

HMMA	AUC 0-4h	AUC 0-6h	AUC 0-25h	AUC 0- ∞	C _{max} (µg/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	K _e (h ⁻¹)
Mujeres	436 \pm 367	705 \pm 570	2460 \pm 1681	2756 \pm 1771	170.2 \pm 131.5	3.6 \pm 2.8	15.5 \pm 9.9	0.05 \pm 0.18
Hombres	512 \pm 251	787 \pm 363	2463 \pm 1081	2506 \pm 1113	190.1 \pm 76.6	2.6 \pm 1.0	10.6 \pm 10.9	0.13 \pm 0.17

AUC: area bajo la curva, C_{max}: concentración plasmática máxima; T_{max}: tiempo de máxima concentración plasmática; T_{1/2}: tiempo de semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación.

5.2.2.2 Genotipo

CYP2D6

Los sujetos con 2 AF presentaron una concentración plasmática media de HMMA mayor que los sujetos con 1 AF en el curso temporal (1.5h $p=0.009$, 2h $p=0.008$ y 6h $p=0.003$) (Figura 34, izquierda) y mayor C_{max} (123.7, IC 95%= 47.6-199.8; $p=0.003$), AUC_{0-4h} (331.6, IC 95%= 96.7-566.4; $p=0.008$) y AUC_{0-25h} (1313.8, IC 95%= 479.0-2148.6; $p=0.003$) (Tabla 14).

COMT Val¹⁵⁸Met

No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de la HMMA entre los subgrupos *val/val* y *met/** (Figura 34, derecha; Tabla 14).

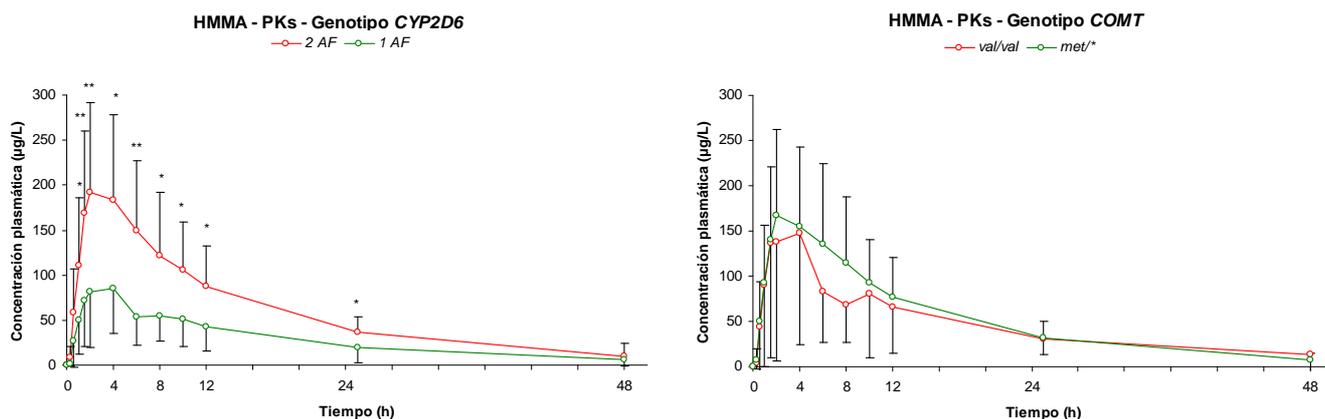


Figura 34. Concentración plasmática de HMMA en el tiempo (media \pm DE) según el genotipo *CYP2D6* o *COMT Val¹⁵⁸Met*.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

5.2.2.2 Interacción género-genotipo

CYP2D6

No se observaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacocinéticos de la HMMA en los subgrupos con 1 o 2 AF (Figura 35, cuadrantes superior izquierdo y derecho respectivamente; Tabla 14).

COMT Val¹⁵⁸Met

No se observaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacocinéticos de la HMMA en los subgrupos *met*/* o *val/val* (Figura 35, cuadrantes inferior izquierdo y derecho respectivamente; Tabla 14).

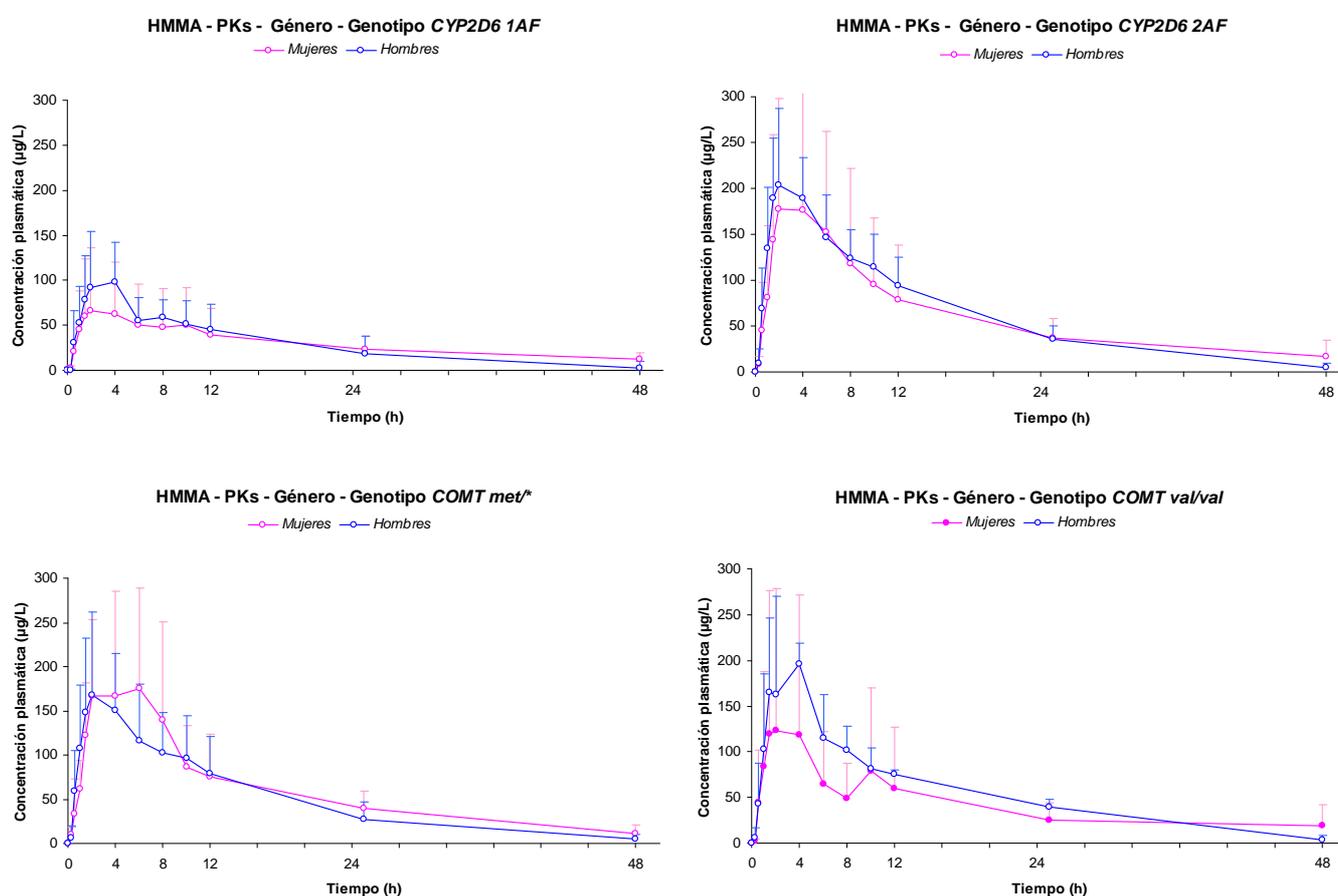


Figura 35. Concentración plasmática de HMMA en el tiempo (media \pm DE) según el género y el genotipo CYP2D6 o COMT Val¹⁵⁸Met

Tabla 14. Análisis estadístico (ANCOVA) de HMMA para el AUC, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, K_e , y el curso temporal

HMMA	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			CYP2D6		COMT		CYP2D6				COMT			
			1AF	2AF	val/val	met/*	1AF		2AF		val/val		met/*	
Variables	♀ (n=11)	♂ (n=15)	1AF (n=8)	2AF (n=18)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	♀ (n=3)	♂ (n=5)	♀ (n=8)	♂ (n=10)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)
Estimación	AUC, C_{max}, T_{max}, $T_{1/2}$, K_e (0-25h)													
AUC _{0-4h}	N.S		••		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-25h}	N.S		••		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
C_{max}	N.S		••		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T_{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
$T_{1/2}$	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
K_e	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-25h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		••		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		••		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S				N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		••		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
25h	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, C_{max} : concentración plasmática máxima, T_{max} : tiempo del C_{max} ; $T_{1/2}$: tiempo de semivida de eliminación; K_e : constante de eliminación; K_a : constante de absorción. N.S: no significativo. •: $p < 0.05$; ••: $p < 0.01$

Aunque no se observaron diferencias de género significativas en los AUC de MDMA y HMMA, los resultados muestran que las mujeres presentaron concentraciones mayores de MDMA y menores de HMMA. En este contexto, la razón de las concentraciones plasmáticas y del AUC_{0-12h} entre MDMA vs. HMMA fue calculado para cada sujeto. El análisis estadístico de la razón mostró unos valores mayormente significativos en las mujeres en las concentraciones plasmáticas [0.76, IC 95%= 0.26-1.25; $p=0.005$] (Figura 36) y en el AUC_{0-12h} (1.13, IC 95%= 0.14-2.12, $p=0.027$) (Figura 36).

No se observaron diferencias en la razón de las concentraciones plasmáticas de MDMA vs. HMMA según los genotipos CYP2D6 y COMT Val¹⁵⁸Met.

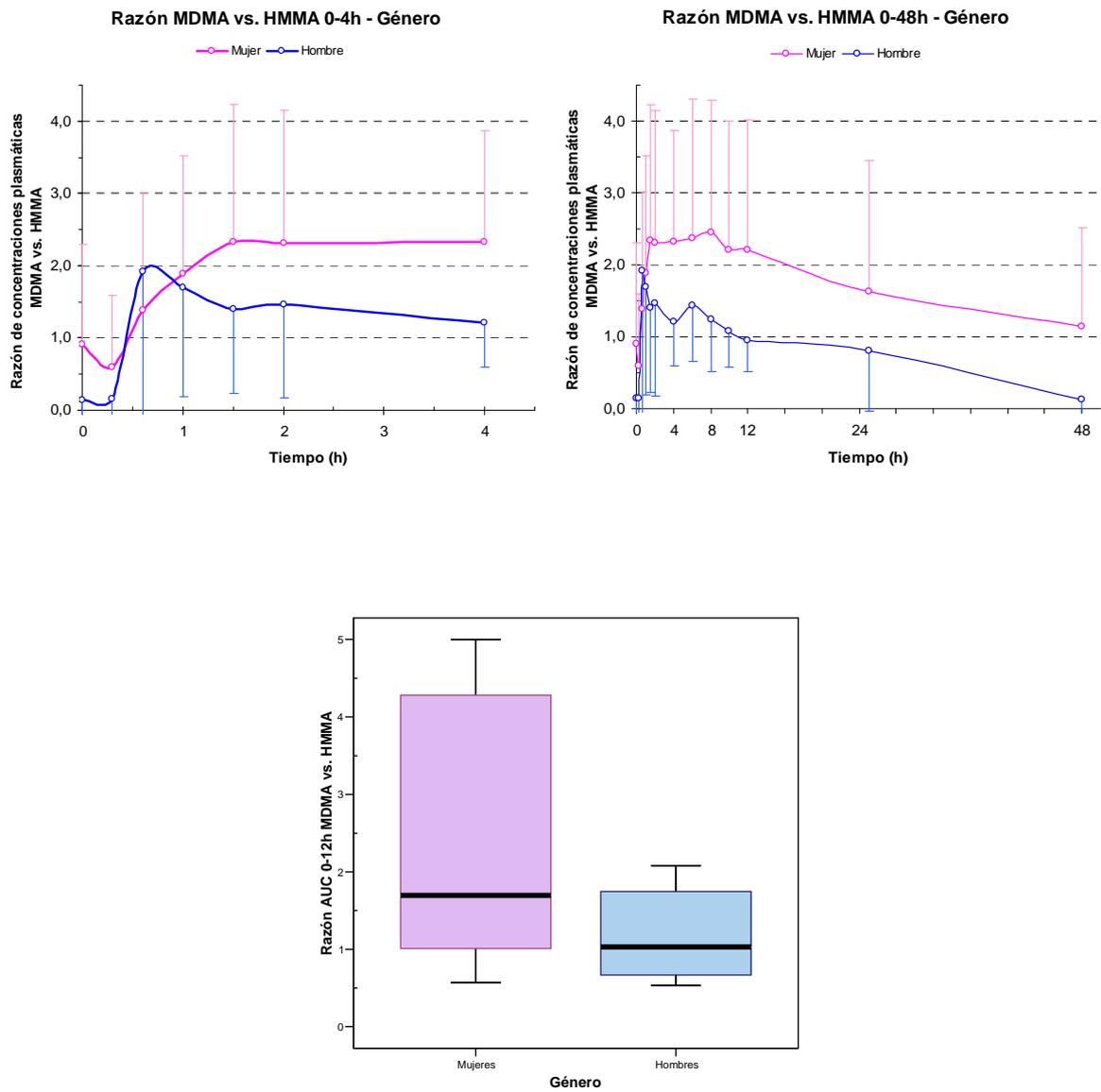


Figura 36. Diferencias de género en la razón de concentraciones plasmáticas entre MDMA vs. HMMA (periodo de 0-4 y de 0-48h) y en el AUC_{0-12h}

5.2.3 MDA

5.2.3.1 Género

No se detectaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacocinéticos de la MDA (Figura 37; Tabla 15 y 16).

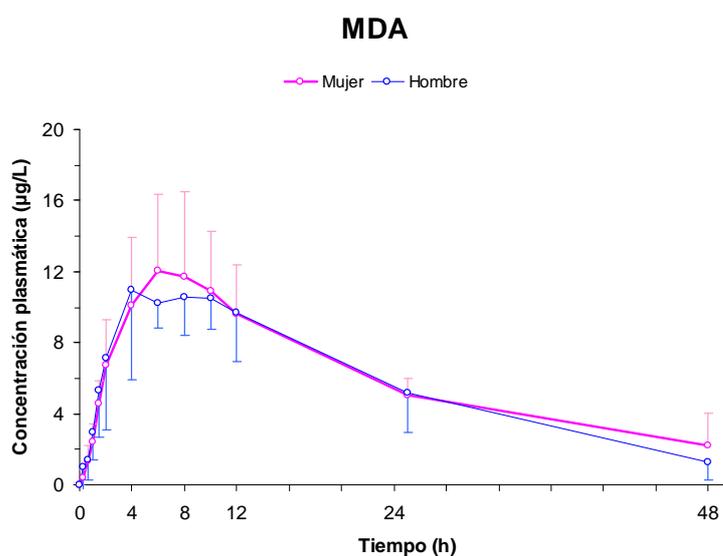


Figura 37. Concentración plasmática de la MDA en el tiempo según el género (media \pm DE)

Tabla 15. Diferencias de género en la farmacocinética de la MDA (media \pm DE).

MDA	AUC 0-4h	AUC 0-6h	AUC 0-25h	AUC 0- ∞	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	K_e (h^{-1})
Mujeres	22.4 \pm 7.2	44.6 \pm 13.9	290 \pm 56	369 \pm 144	14.0 \pm 3.6	7.8 \pm 2.2	17.6 \pm 10.1	0.02 \pm 0.13
Hombres	24.7 \pm 11.0	45.8 \pm 16.6	278 \pm 61	320 \pm 86	13.3 \pm 3.4	6.3 \pm 3.3	11.9 \pm 57.9	0.01 \pm 0.05

AUC: area bajo la curva, C_{max} : concentración plasmática máxima; T_{max} : tiempo de máxima concentración plasmática; $T_{1/2}$: tiempo de semivida de eliminación; K_e : constante de eliminación.

5.2.3.1 Genotipo

CYP2D6

No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de la MDA entre los subgrupos con 1 y 2 AF (Figura 38, izquierda; Tabla 16).

COMT Val¹⁵⁸Met

No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de la MDA entre los subgrupos *val/val* y *met/** (Figura 38, derecha; Tabla 16).

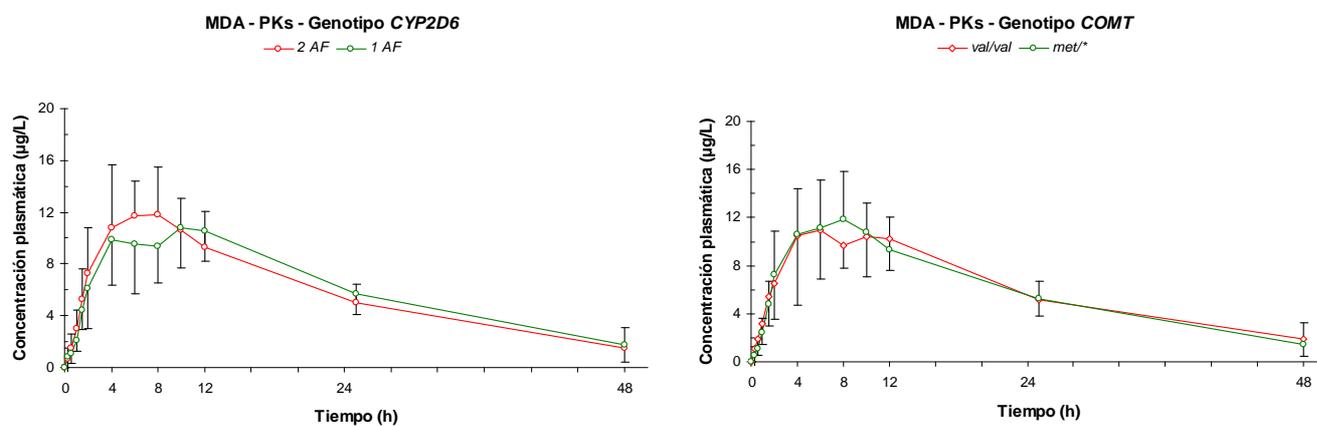


Figura 38. Concentración plasmática de MDA en el tiempo (media \pm DE) según el genotipo *CYP2D6* o *COMT Val¹⁵⁸Met*

5.2.3.1 Interacción género genotipo

CYP2D6

En el subgrupo con 2 AF, las mujeres presentaron una concentración plasmática media de MDA superior que los hombres a las 6 h ($p=0.008$) (Figura 39, cuadrantes superior derecho; Tabla 16).

COMT Val¹⁵⁸Met

En el subgrupo *met/** no se observaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacocinéticos de la MDA (Figura 39, cuadrante inferior izquierdo; Tabla 16).

En el subgrupo *val/val*, los hombres presentaron una AUC_{0-4h} ($p= 0.036$) y AUC_{0-6h} ($p= 0.036$) de MDA mayor que la mujeres (Figura 39, cuadrante inferior derecho; Tabla 16).

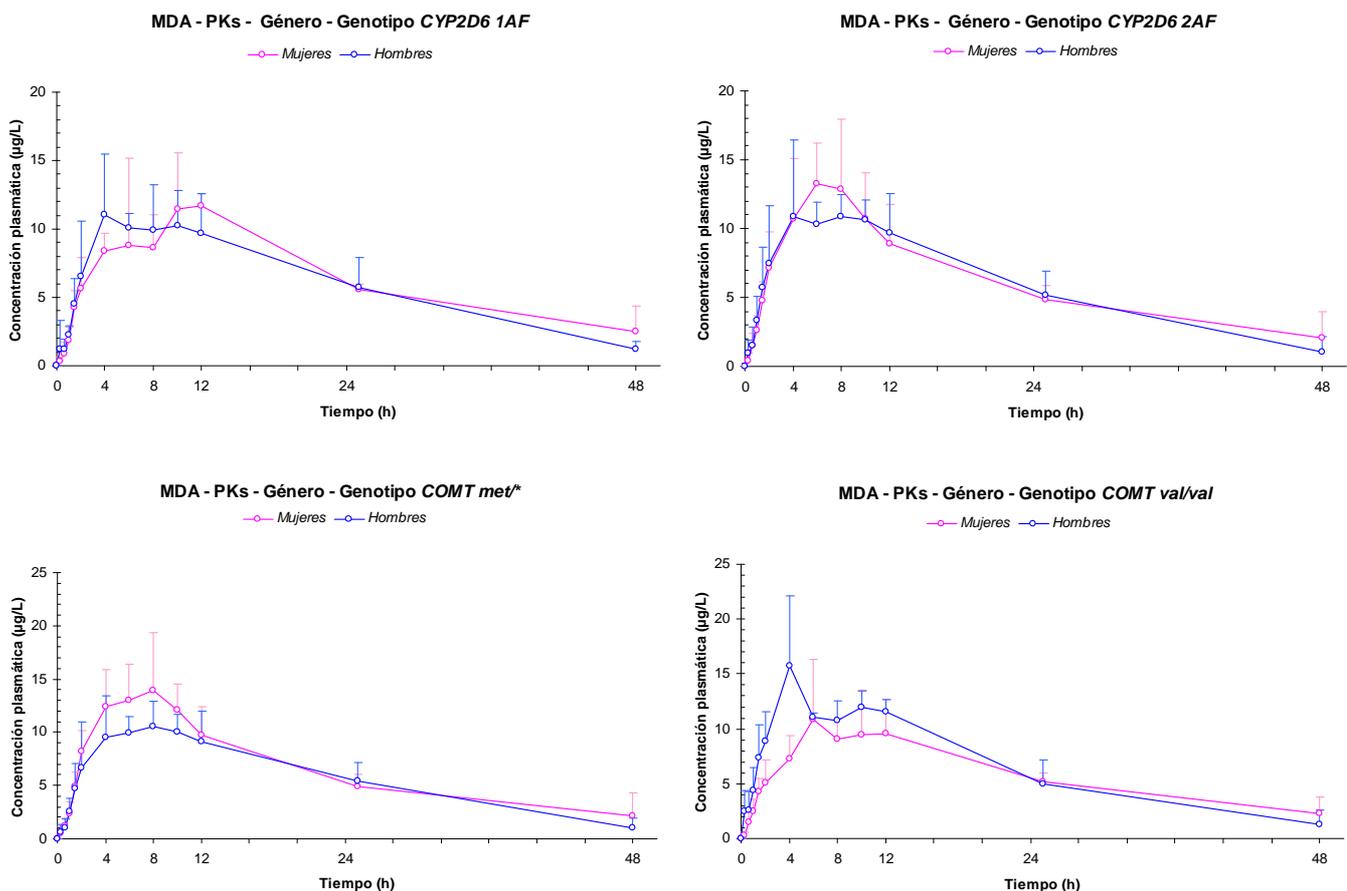


Figura 39. Concentraciones plasmáticas de MDA en el tiempo (media \pm DE) según el género y el genotipo CYP2D6 o COMT Val¹⁵⁸Met. ** $p < 0.01$

Tabla 16. Análisis estadístico (ANCOVA) de MDA para el AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, K_e y el curso temporal

MDA	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			CYP2D6		COMT		CYP2D6				COMT			
			1AF	2AF	val/val	met/*	1AF		2AF		val/val		met/*	
Variables	♀ (n=11)	♂ (n=13)	1AF (n=7)	2AF (n=17)	val/val (n=8)	met/* (n=16)	♀ (n=3)	♂ (n=4)	♀ (n=8)	♂ (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=10)
Estimación	AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, K_e (0-25h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		•		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		•		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
C _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{1/2}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
K _e	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-25h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		••		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
25h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, C_{max}: concentración plasmática máxima, T_{max}: tiempo del C_{max}; T_{1/2}: tiempo de semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación; K_a: constante de absorción. N.S: no significativo. •: p<0.05; ••: p<0.01

5.2.4 HMA

5.2.4.1 Género

No se detectaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacocinéticos de la HMA (Figura 40; Tabla 17 y 18).

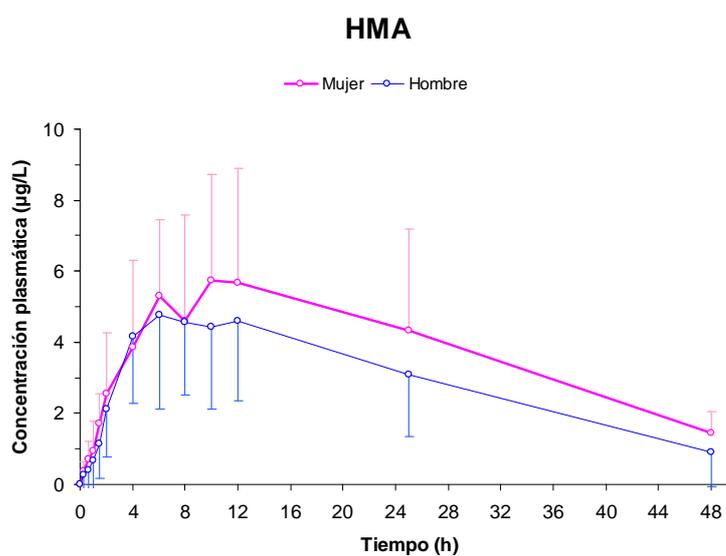


Figura 40. Concentración plasmática de la HMA en el tiempo según el género (media ± DE)

Tabla 17. Diferencias de género en la farmacocinética de la HMMA (media ± DE)

HMA	AUC 0-4h	AUC 0-6h	AUC 0-25h	AUC 0-∞	C _{max} (µg/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	K _e (h ⁻¹)
Mujeres	10.5 ± 7.4	20.2 ± 14.0	151.8 ± 80.3	n.d	6.2 ± 3.2	8.1 ± 3.5	19.7 ± 36.3	0.02 ± 0.03
Hombres	7.9 ± 3.7	16.8 ± 7.6	140.2 ± 65.9	n.d	6.0 ± 2.5	7.5 ± 2.7	2.68 ± 63.3	0.001 ± 0.09

AUC: area bajo la curva, C_{max}: concentración plasmática máxima; T_{max}: tiempo de máxima concentración plasmática;
T_{1/2}: tiempo de semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación; n.d: no determinado

5.2.4.2 Genotipo

CYP2D6

Los sujetos con 2 AF presentaron una concentración media de HMA mayor que los sujetos con 1 AF a las 6 horas ($p=0.041$) (Figura 41, izquierda; Tabla 18).

COMT Val¹⁵⁸Met

No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de la HMA entre los subgrupos *val/val* y *met/** (Figura 41, derecha; Tabla 18).

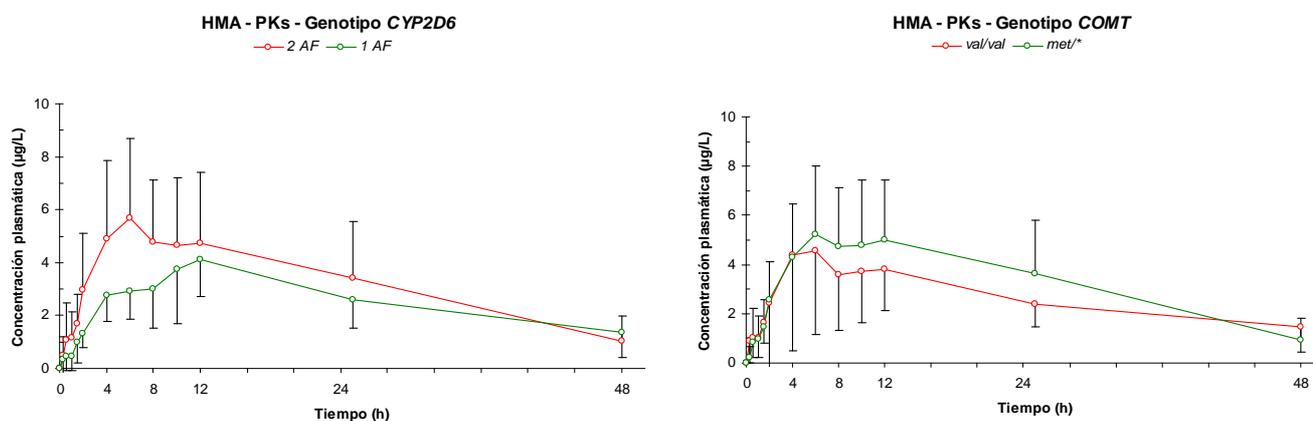


Figura 41. Concentración plasmática de HMA en el tiempo (media \pm DE) según el genotipo CYP2D6 o COMT Val¹⁵⁸Met. * $p < 0.05$.

5.2.4.3 Interacción género-genotipo

CYP2D6

No se observaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacocinéticos de la HMA en los subgrupos con 1 o 2 AF (Figura 42, cuadrantes superior izquierdo y derecho, respectivamente; Tabla 18)

COMT Val¹⁵⁸Met

No se observaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacocinéticos de la HMA en los subgrupos *met*/* o *val/val* (Figura 42, cuadrantes inferior izquierdo y derecho, respectivamente; Tabla 18).

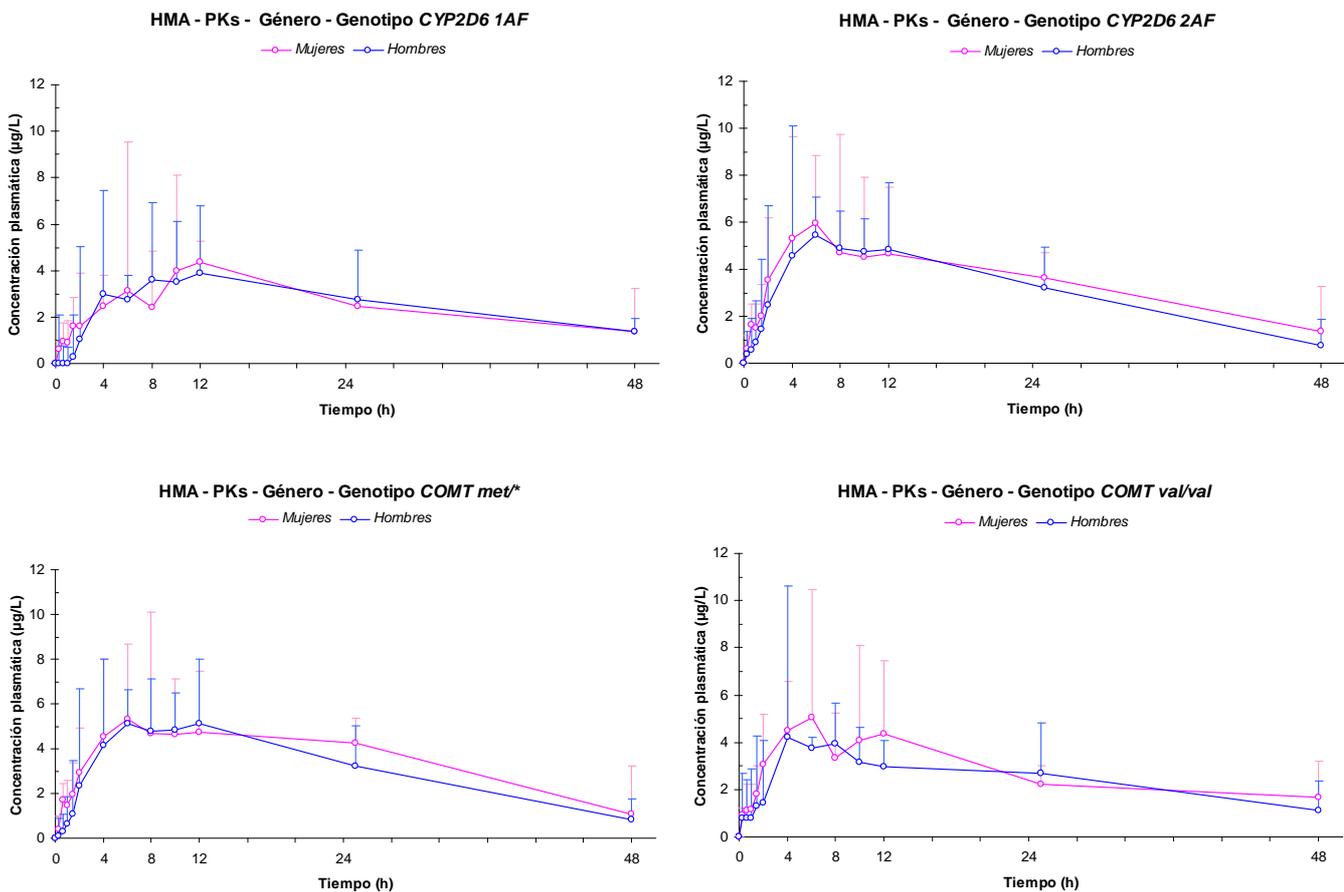


Figura 42. Concentració plasmática de HMA en el tiempo (media ± DE) según el género y el genotipo CYP2D6 o COMT Val¹⁵⁸Met.

Tabla 18. Análisis estadístico (ANCOVA) de HMA para el AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, Ke y el curso temporal

HMA	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			CYP2D6		COMT		CYP2D6				COMT			
			1AF	2AF	val/val	met/*	1AF	2AF	val/val	met/*	1AF	2AF	val/val	met/*
Variables	♀ (n=11)	♂ (n=13)	1AF (n=6)	2AF (n=17)	val/val (n=8)	met/* (n=15)	♀ (n=3)	♂ (n=3)	♀ (n=8)	♂ (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=9)
Estimación	AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, K_e (0-25h)													
AUC _{0-4h}	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
AUC _{0-6h}	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
AUC _{0-25h}	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
C _{max}	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
T _{max}	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
T _{1/2}	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
K _e	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
Tiempo	Curso temporal (0-25h)													
Basal	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
20 min.	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
40 min.	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
1h	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
1h 30 min.	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
2h	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
3h	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
4h	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
5h	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
6h	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
8h	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
10h	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
12h	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
25h	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, C_{max}: concentración plasmática máxima, T_{max}: tiempo del C_{max}; T_{1/2}: tiempo de semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación; K_a: constante de absorción. N.S: no significativo. •: p<0.05

5.3 FARMACODINÁMICA

Presentación de resultados

Los resultados en farmacodinámica producidos tras la administración oral de MDMA (1.4 mg/kg) se muestran en relación a los efectos fisiológicos y los efectos subjetivos.

En el caso de los efectos fisiológicos la presentación es similar a las anteriores, se incluye por separado un comentario sobre género, genotipo e interacción género genotipo, sus respectivas figuras y la tabla resumen. En el caso de los efectos subjetivos EAV se hace un comentario global de los tres factores, se presentan las figuras y la tabla resumen. En el caso del ARCI y VESPA se incluye por separado un comentario sobre género, genotipo e interacción género genotipo, sus respectivas figuras y la tabla resumen.

Al final de cada variable se presenta una tabla resumen de resultados (parámetros farmacodinámicos y media del efecto para cada tiempo) en función del género, genotipo e interacción género-genotipo. Si el resultado es estadísticamente significativo aparecerá uno o dos puntos que se alinearán a la derecha o a la izquierda de su propia columna. Esto significa que el resultado es mayor en el subgrupo de la columna alineado.

5.3.1 EFECTOS FISIOLÓGICOS

A continuación se presentarán los resultados de las diferencias de género, genotipo e interacción género-genotipo de las variables fisiológicas (presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, temperatura oral, tensión de la musculatura extraocular y diámetro pupilar).

Desde una perspectiva global, la MDMA produjo los efectos fisiológicos agudos descritos en la literatura: aumento de la presión arterial (sistólica y diastólica), frecuencia cardíaca, temperatura corporal, esoforia y midriasis.

5.3.1.1 PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

5.3.1.1.1 Género

En condiciones basales, los hombres presentaron un valor medio de PAS superior que las mujeres (117.6 vs. 107.6 mm Hg; $p=0.015$, IC 95%= 2.1-17.8). Tras administrar MDMA, las mujeres mostraron mayor incremento en el E_{\max} de la PAS respecto al valor basal (7.7, IC 95%= 0.4-15.0, $p=0.04$) y a las 3h ($p=0.032$) que los hombres (Figura 43, izquierda; Tabla 19).

5.3.1.1.2 Genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met. Los portadores de los alelos *val/val* presentaron mayor aumento en el AUC_{0-4h} (26.5, IC 95% = 6.5-46.6, $p=0.012$), AUC_{0-6h} (36.8, IC95% = 8.4-65.2, $p=0.013$), AUC_{0-24h} (163.0, IC 95% = 54.0-272.0, $p=0.005$), E_{\max} (9.3, IC 95% = 0.6-18.0, $p=0.037$) y en el curso temporal de la PAS respecto a los portadores de alelos *met/** (Figura 43, centro; Tabla 19).

5-HTTLPR. Los portadores de los alelos *l/** mostraron mayor aumento en el AUC_{0-4h} (28.2, IC 95%= 9.8-46.6, $p=0.004$), AUC_{0-6h} (40.0, IC 95%= 14.3-65.7, $p=0.004$), AUC_{0-24h} (130.6, IC 95%= 20.5-240.7, $p=0.022$), E_{\max} (12.4, IC 95%= 5.1-19.8, $p=0.002$) y en el curso temporal de la PAS respecto a los sujetos con alelos *s/s* (Figura 36, derecha; Tabla 19).

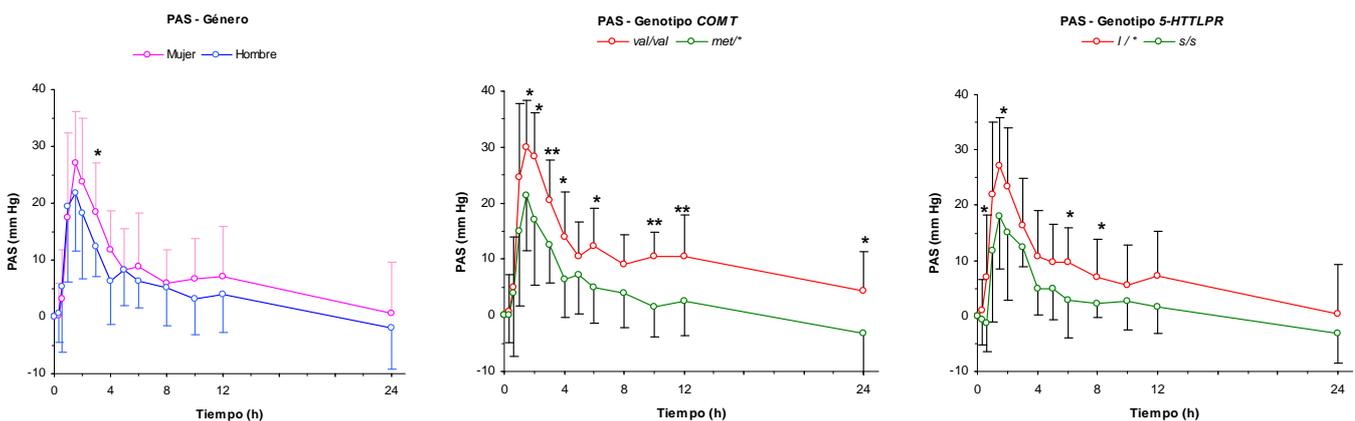


Figura 43. Diferencias en la PAS (media \pm DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

5.3.1.1.3 Interacción género-genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met.

En las mujeres, la portadoras de los alelos *val/val* (n=5) presentaron mayor aumento en el AUC_{0-4h} ($p=0.048$), AUC_{0-6h} ($p=0.048$), AUC_{0-24h} ($p=0.048$), y E_{max} ($p=0.048$) de la PAS que las portadoras de los alelos *met/** (n=6) (Tabla 19).

5-HTTLPR.

En el subgrupo *l/**, las mujeres mostraron mayor incremento en el AUC_{0-4h} ($p=0.031$), AUC_{0-6h} ($p=0.039$), AUC_{0-24h} ($p=0.039$) y E_{max} ($p=0.008$) de la PAS que los hombres (Figura 44; Tabla 19).

En el subgrupo *s/s*, las mujeres presentaron mayor incremento en la PAS mayor que los hombres a las 3h ($p=0.032$) (Figura 44; Tabla 19).

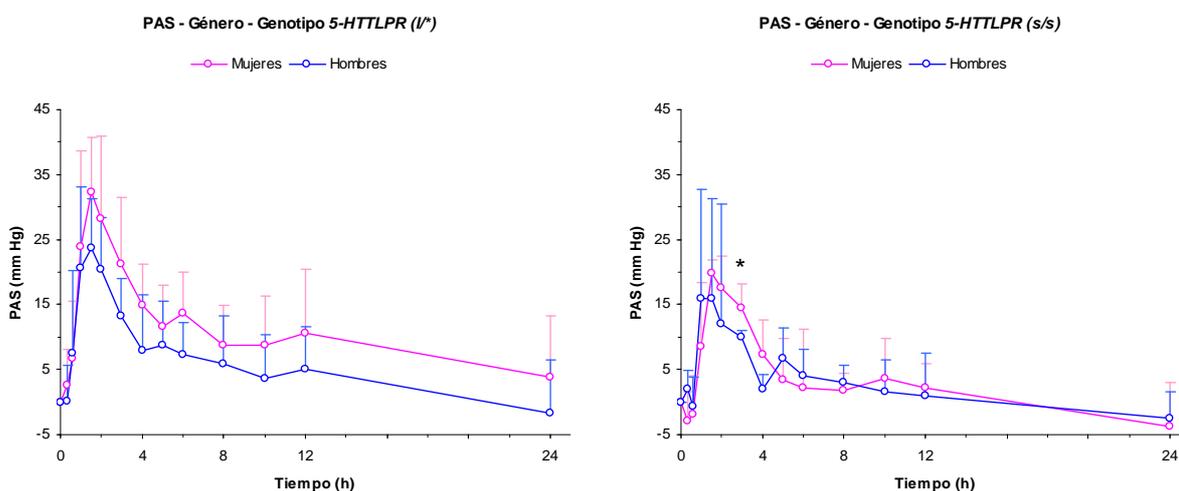


Figura 44. PAS. Diferencias de género en el subgrupo *l/** (izquierda) y *s/s* (derecha) del genotipo 5-HTTLPR (media \pm DE)

En las mujeres, las portadoras de alelos *l/** (n=7) presentaron mayor aumento en el AUC_{0-4h} ($p=0.018$), AUC_{0-6h} ($p=0.018$), y E_{max} ($p=0.003$) de la PAS que las portadoras de alelos *s/s* (n=5) (Figura 45, encima; Tabla 19).

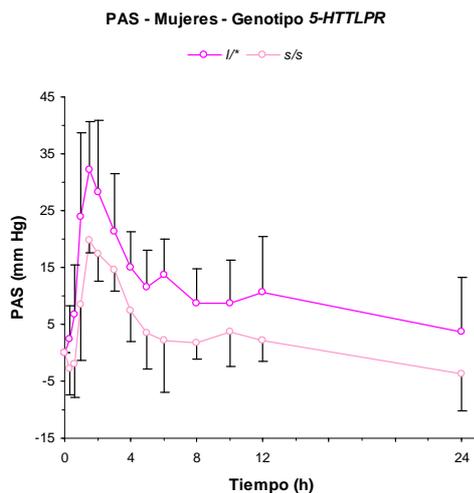


Figura 45. PAS. Mujeres. Diferencias en los subgrupos del genotipo 5-HTTLPR (media ± DE)

Tabla 19. Análisis estadístico (ANCOVA) de la PAS para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

PAS	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	I/*	s/s	val/val		met/*		I/*		s/s	
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	I/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		•		••		N.S		N.S		•		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		•		••		N.S		N.S		•		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		••		•		N.S		N.S		•		N.S	
Emax	•		•		••		N.S		N.S		•		N.S	
Tmax	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		•		•		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	•		••		N.S		N.S		N.S		N.S		•	
4h	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		•		•		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		••		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		••		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. •: p<0.05; ••: p<0.01

5.3.1.2 PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD)

5.3.1.2.1 Género

No se observaron diferencias de género en los parámetros farmacodinámicos de la PAD (Figura 46, izquierda; Tabla 20)

5.3.1.2.2 Genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met.

Los portadores de los alelos *val/val* mostraron un mayor aumento en el AUC_{0-24h} (81.6, IC 95% = 5.1-158.2, $p=0.038$) de la PAD que los sujetos con alelos *met/** (Figura 46, centro; Tabla 20).

5-HTTLPR.

Los portadores de los alelos *l/** mostraron mayor aumento en el E_{max} (12.1, IC 95%= 3.3-20.9, $p=0.009$) de la PAD que los portadores de alelos *s/s* y en el curso temporal (Figura 46, derecha; Tabla 20).

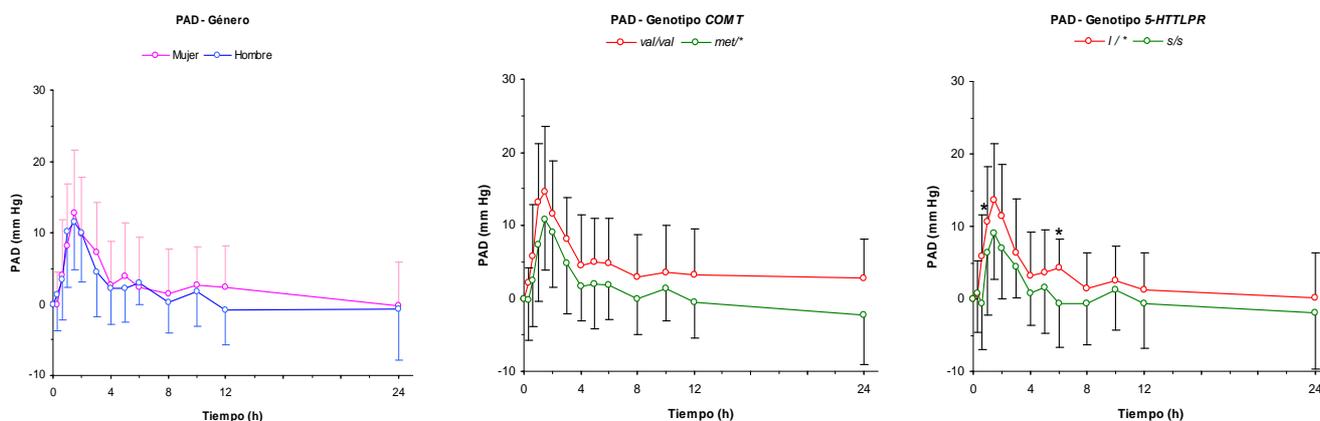


Figura 46. Diferencias en la PAD (media \pm DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*). * $p<0.05$

5.3.1.2.3 Interacción género genotipo

No se observaron diferencias de género entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) (Tabla 20).

En las mujeres, las portadoras de alelos *l*/* (n=7) del genotipo *5-HTTLPR* presentaron mayor aumento en el E_{max} (p=0.018) de la PAD que las portadoras *s/s* (n=5) (Figura 47; Tabla 20).

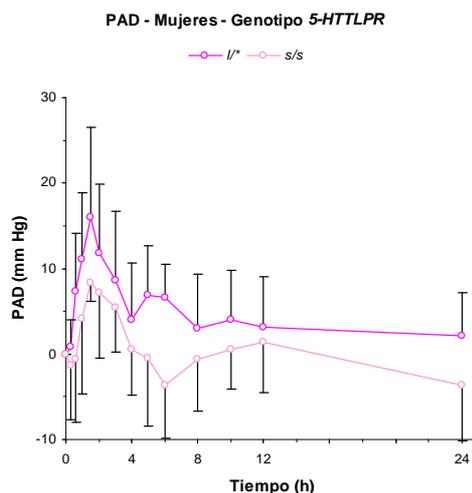


Figura 47. PAD. Mujeres. Diferencias entre los subgrupos del genotipo *5-HTTLPR* (media ± DE)

Tabla 20. Análisis estadístico (ANCOVA) de la PAD para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

PAD	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			<i>COMT</i>		<i>5-HTTLPR</i>		<i>COMT</i>			<i>5-HTTLPR</i>				
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	<i>val/val</i> (n=8)	<i>met/*</i> (n=18)	<i>l</i> /* (n=18)	<i>s/s</i> (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		●●		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		●		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		●		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: p<0.05; ●●: p<0.01

5.3.1.3 FRECUENCIA CARDIACA (FC)

5.3.1.3.1 Género

Las mujeres presentaron mayor incremento en el AUC_{0-4h} (26.9, IC 95%= 8.6-45.1, $p=0.006$), AUC_{0-6h} (39.3, IC 95%= 13.5-65.2, $p=0.005$), E_{max} (15.3, IC 95%= 7-23.6, $p=0.001$) y en el curso temporal de la FC que los hombres (Figura 48, izquierda; Tabla 21).

5.3.1.3.2 Genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met. No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacodinámicos de la FC entre los subgrupos val/val y met/* (Figura 48, centro; Tabla 21).

5-HTTLPR. Los portadores de los alelos l/* mostraron mayor aumento en el AUC_{0-6h} (32.6, IC 95%= 6.4-58.7, $p=0.017$) y AUC_{0-24h} (117.7, IC 95%= 22.3-213.0, $p=0.018$) de la FC (y una tendencia a la significación en el E_{max} (8.3, IC 95%= -0.1-16.7, $p=0.052$)) que los portadores de alelos s/s (Figura 48, derecha; Tabla 20).

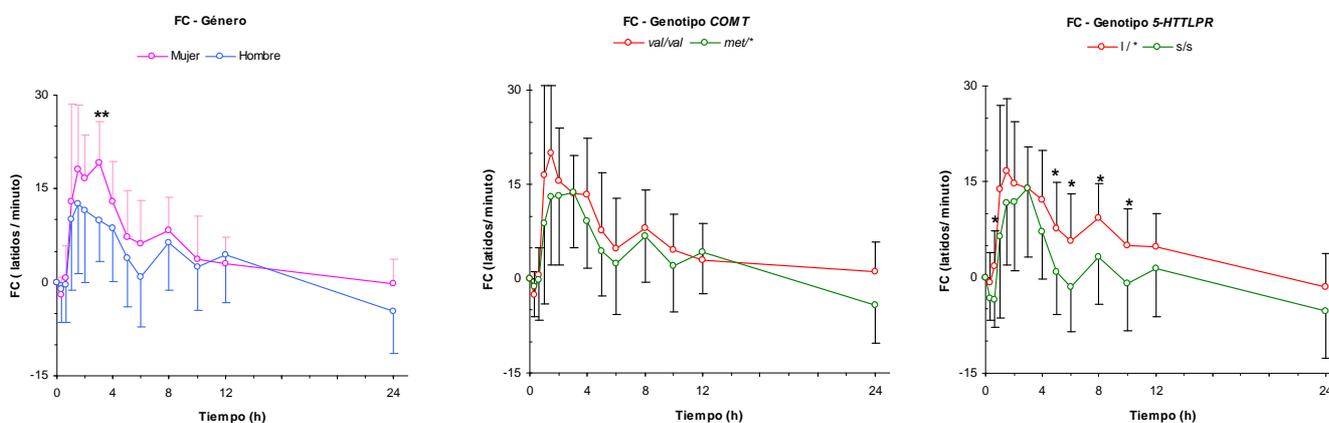


Figura 48. Diferencias en la FC (media \pm DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*). * $p<0.05$, ** $p<0.01$

5.3.1.3.3 Interacción género genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met.

En el subgrupo *val/val*, las mujeres experimentaron mayor incremento que los hombres en el AUC_{0-6h} ($p=0.036$) y en el curso temporal de la FC (Figura 49, izquierda; Tabla 21).

En el subgrupo *met/**, las mujeres presentaron mayor aumento de la FC en el E_{max} ($p=0.043$) y a las 3h ($p=0.018$) que los hombres (Figura 49, derecha; Tabla 21).

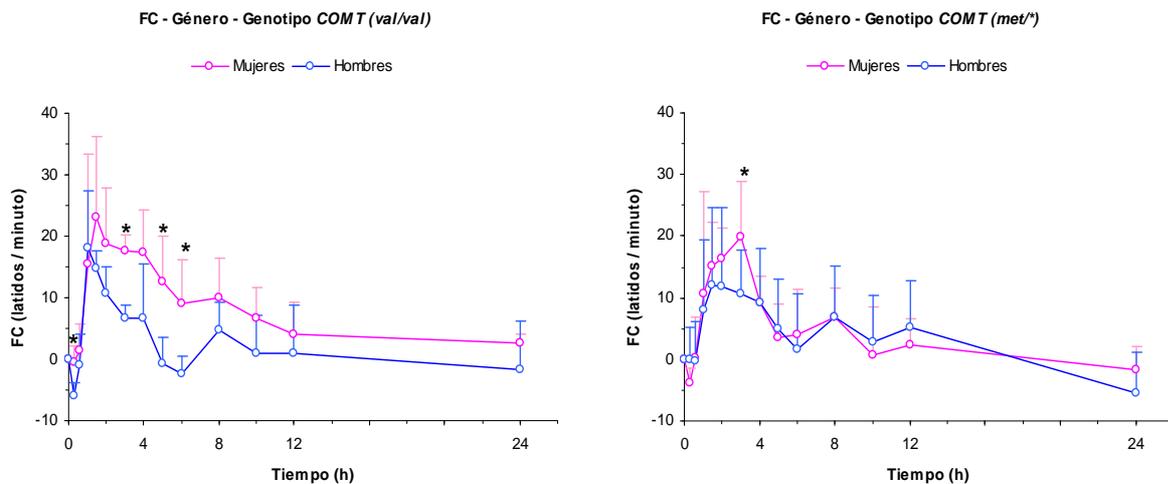


Figura 49. Diferencias de género en la FC (media + DE) en los subgrupos *val/val* (izquierda) y *met/** (derecha) del genotipo COMT Val¹⁵⁸Met

5-HTTLPR.

En el subgrupo *l/**, las mujeres presentaron mayor aumento en el AUC_{0-4h} ($p=0.05$), el E_{max} ($p=0.023$) y en el curso temporal de la FC que los hombres (Figura 50, izquierda; Tabla 21).

En el subgrupo *s/s*, las mujeres mostraron mayor incremento en el AUC_{0-4h} ($p=0.016$), AUC_{0-6h} ($p=0.016$) y en el curso temporal de la FC que los hombres. (Figura 50, derecha; Tabla 21).

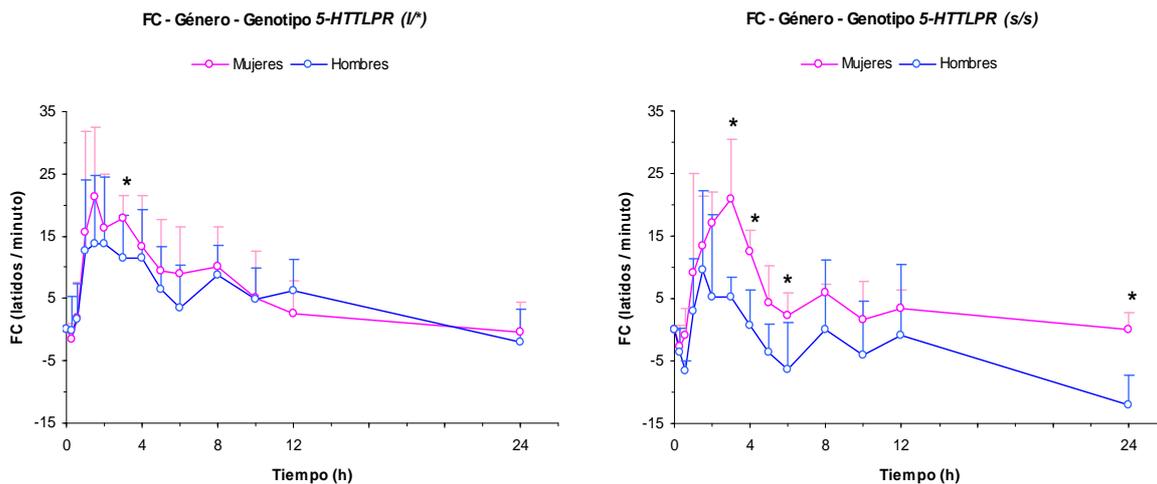


Figura 50. Diferencias de género en la FC (media + DE) en los subgrupos l/* (izquierda) y s/s (derecha) del genotipo 5-HTTLPR

En los hombres, los portadores de alelos l/* (n=11) presentaron mayor incremento en el AUC_{0-4h} (p=0.037) y AUC_{0-6h} (p=0.026) de la FC que los portadores de los alelos s/s (n=4) (Figura 51, izquierda; Tabla 21).

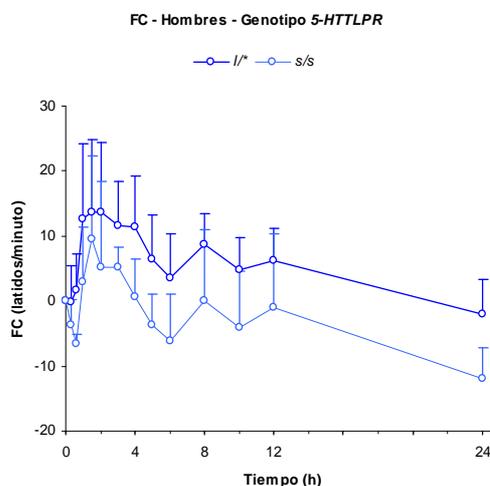


Figura 51. FC. Hombres. Diferencias entre los subgrupos del genotipo 5-HTTLPR (media ± DE)

Tabla 21. Análisis estadístico (ANCOVA) de la FC para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

FC	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo								
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR				
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val		met/*		l/*		s/s		
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)	
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)														
AUC _{0-4h}	••		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		•		•
AUC _{0-6h}	••		N.S		•		•		N.S		N.S		N.S		•
AUC _{0-24h}		N.S	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S
E _{max}	••		N.S		N.S		N.S		•		•		•		N.S
T _{max}		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S
Tiempo	Curso temporal (0-24h)														
Basal		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S
20 min.		N.S	N.S		N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S
40 min.		N.S	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S
1h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S
1h 30 min.		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S
2h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S
3h	••		N.S		N.S		•		•		•		•		•
4h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		•
5h		N.S	N.S		•		•		N.S		N.S		N.S		N.S
6h		N.S	N.S		•		•		N.S		N.S		N.S		•
8h		N.S	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S
10h		N.S	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S
12h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S
24h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		•

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. •: $p < 0.05$; ••: $p < 0.01$

5.3.1.4 TEMPERATURA ORAL (TO)

5.3.1.4.1 Género

Las mujeres presentaron mayor aumento en el AUC_{0-4h} (0.8, IC 95%= 0.0-1.5, $p=0.041$), el AUC_{0-6h} (1.4, IC 95%= 0.3-2.4, $p=0.014$) y en el curso temporal de la TO que los hombres. (Figura 52, izquierda; Tabla 22).

5.3.1.4.2 Genotipo

No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacodinámicos de la TO entre los dos subgrupos de cada genotipo ($COMT$ Val¹⁵⁸Met o $5-HTTLPR$) (Figura 52, centro y derecha; Tabla 22).

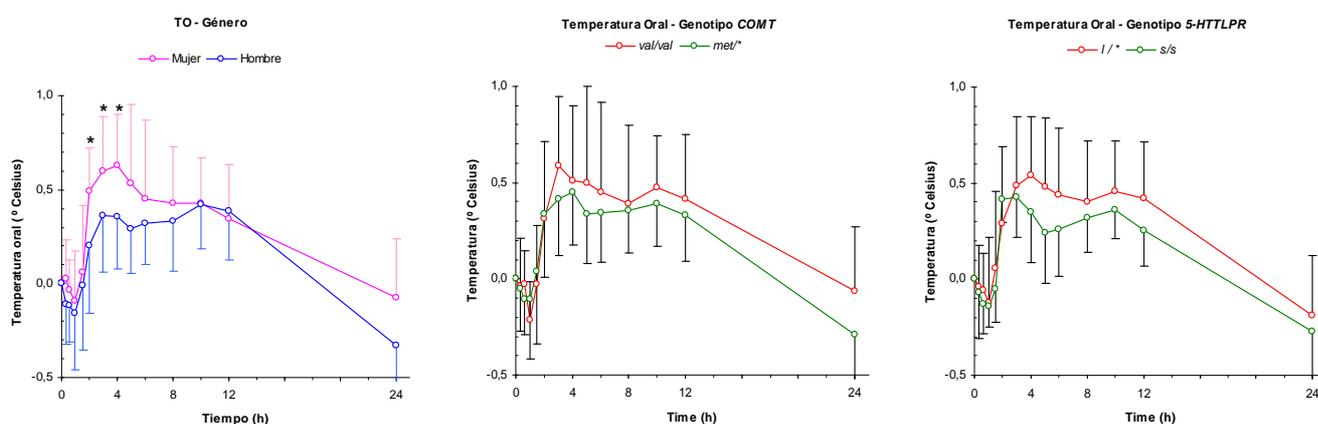


Figura 52. Diferencias en la TO (media \pm DE) según el género o el genotipo ($COMT$ Val¹⁵⁸Met o $5-HTTLPR$). * $p < 0.05$

En un análisis de sensibilidad, ANOVA-Tukey *post hoc*, se observó que los portadores de los alelos l/l ($n=11$) genotipo $5-HTTLPR$ mostraron un mayor incremento en el AUC_{0-24h} ($p=0.047$) de la TO que los portadores de los alelos s/s ($n=9$) y mayor aumento en el E_{max} ($p=0.027$) de la TO que los portadores de los alelos l/s ($n=7$), mostrando una tendencia hacia la significación en el AUC_{0-24h} ($p=0.051$) (Figura 53).

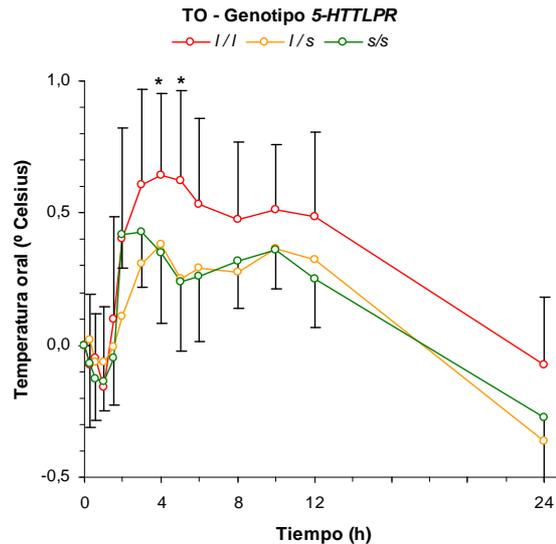


Figura 53. Diferencias en la TO (media±DE) según el genotipo 5-HTTLPR. *Análisis Post hoc*

5.3.1.4.3 Interacción género genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met.

No se observaron diferencias de género significativas en la farmacodinamia de la TO en los subgrupos *val/val* o *met/**, ni diferencias de genotipo intragénero.

5-HTTLPR.

En el subgrupo *l/**, las mujeres presentaron mayor incremento en el curso temporal [40 min ($p=0.027$), 2h ($p=0.035$)] de la TO que los hombres (Figura 54, izquierda; Tabla 22).

En el subgrupo *s/s*, las mujeres comparadas con los hombres mostraron un mayor aumento en el AUC_{0-24h} ($p=0.016$) y en el curso temporal de la TO (Figura 54, derecha; Tabla 22).

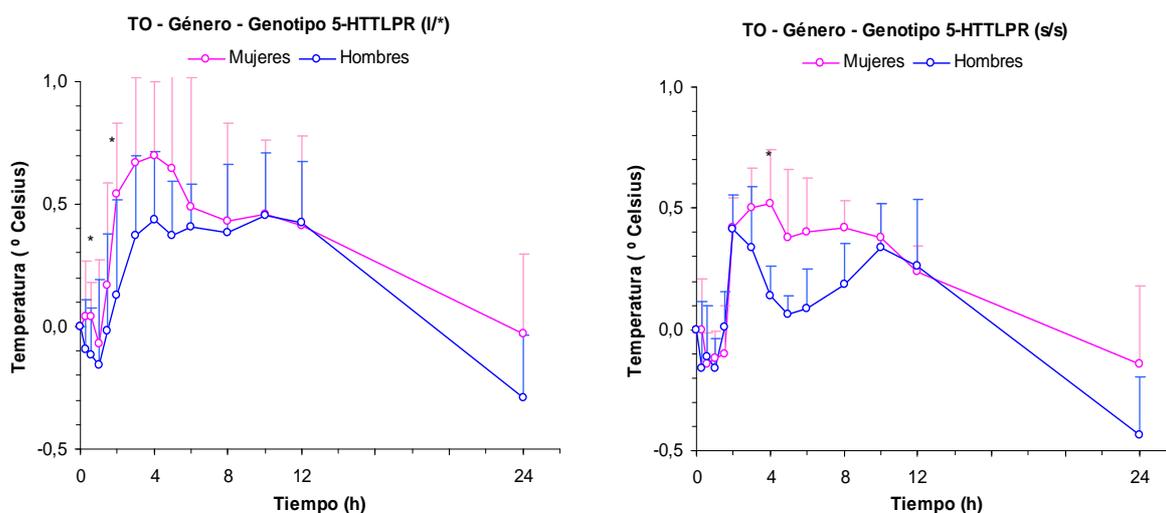


Figura 54. TO. Diferencias de género (media + DE) en los subgrupos I/* (izquierda) y s/s (derecha) del genotipo 5-HTTLPR

Tabla 22. Análisis estadístico (ANCOVA) de la TO para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

TO	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	I/*	s/s	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	I/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		●	
E _{max}		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		●		N.S	
1h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	●		N.S		N.S		N.S		N.S		●		N.S	
3h	●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		●	
5h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: p<0.05

5.3.1.5 TENSIÓN MUSCULATURA EXTRAOCULAR (TMEO)

5.3.1.5.1 Género

No se observaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacodinámicos de la TMEO (Figura 55, izquierda; Tabla 23).

5.3.1.5.2 Genotipo

No se observaron diferencias significativas en la TMEO entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) (Figura 55, centro y derecha respectivamente; Tabla 23).

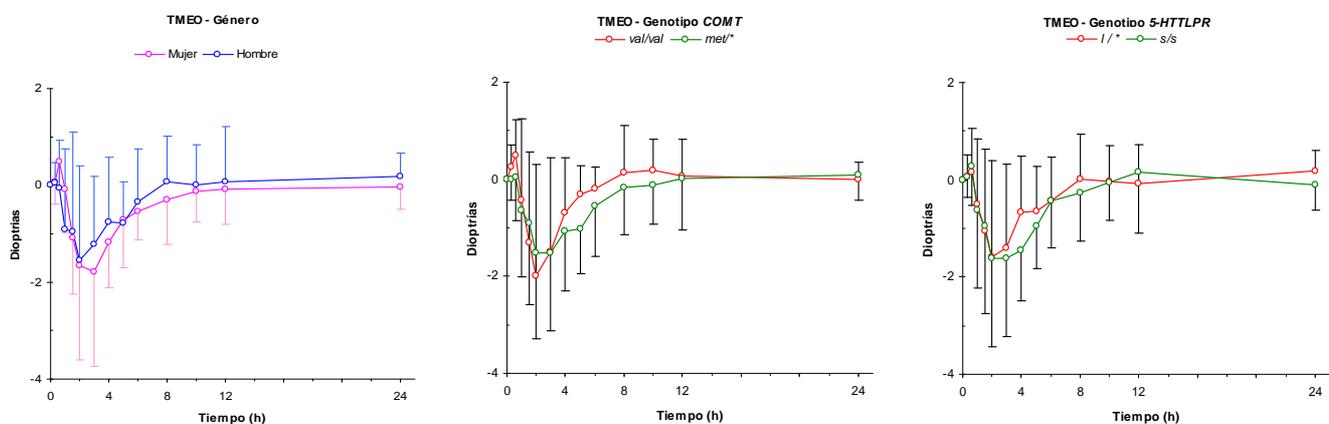


Figura 55. Diferencias en la TMEO (media \pm DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*)

5.3.1.5.3 Interacción género genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met.

No se observaron diferencias de género significativas en los parámetros farmacodinámicos de la TMEO en los subgrupos de cada genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni diferencias de genotipo intragénero (Tabla 23).

5-HTTLPR.

En el subgrupo s/s, las mujeres presentaron mayor aumento de la TMEO esoforia que los hombres a las 6h ($p=0.016$) y a las 10h ($p=0.032$) (Figura 56; Tabla 23).

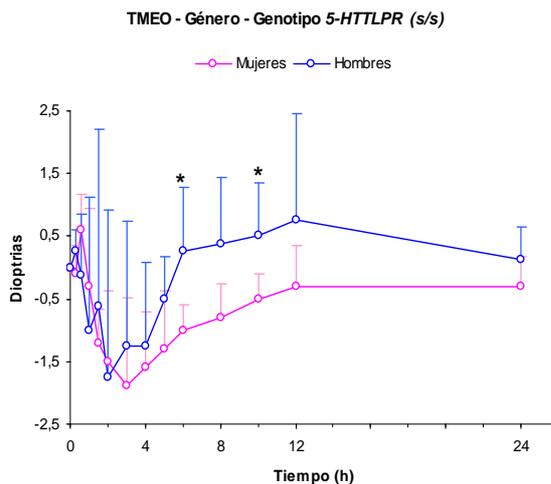


Figura 56. TMEO. Diferencias de género (media + DE) en el subgrupo s/s del genotipo 5-HTTLPR

Tabla 23. Análisis estadístico (ANCOVA) de la TMEO para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

TMEO	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	val/val ♀ (n=5)	met/* ♂ (n=3)	val/val ♀ (n=6)	met/* ♂ (n=12)	l/* ♀ (n=7)	l/* ♂ (n=11)	s/s ♀ (n=5)	s/s ♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h y 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		●	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		●	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: p<0.05

5.3.1.6 DIÁMETRO PUPILAR (DP)

5.3.1.6.1 Género

Se observaron diferencias de género basales en el DP (hombres 3.6 vs. mujeres 3.0 mm; IC 95% = 0.05-1.05, $p=0.03$). Los hombres presentaron mayor incremento del DP que las mujeres en el curso temporal (Figura 57, izquierda; Tabla 24).

5.3.1.6.2 Genotipo

No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacodinámicos del DP entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*) (Figura 57, centro y derecha respectivamente; Tabla 24).

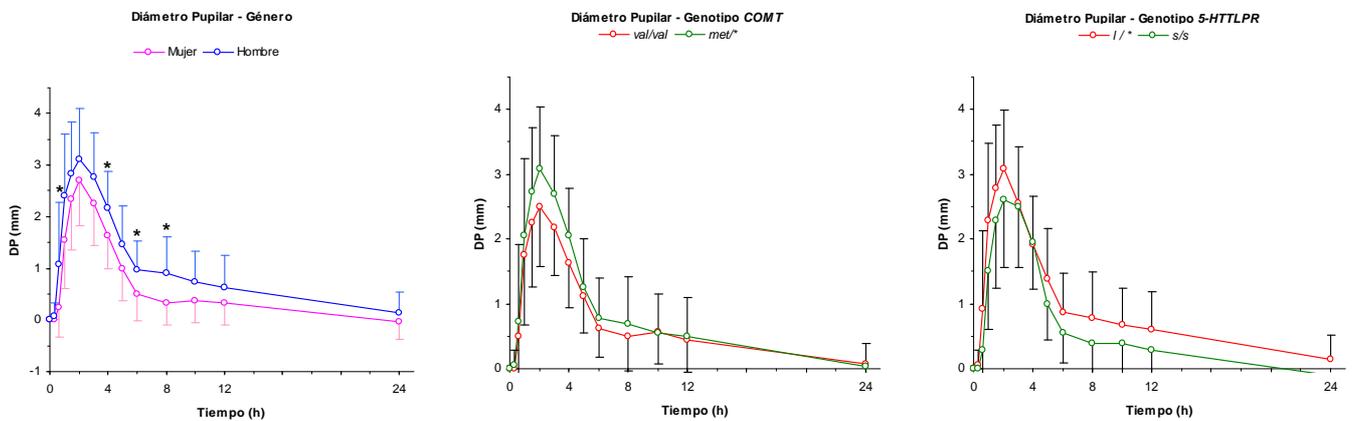


Figura 57. Diferencias del DP (media \pm DE) según el género y el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$.

5.3.1.6.3 Interacción género genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met.

En el subgrupo *val/val*, los hombres comparados con las mujeres presentaron mayor aumento del DP a los 40 minutos y 1h (ambos $p=0.036$) (Figura 58, izquierda; Tabla 24).

En el subgrupo *met/**, los hombres comparados con las mujeres mostraron mayor incremento del DP a las 8h ($p=0.01$) (Figura 58, derecha; Tabla 24).

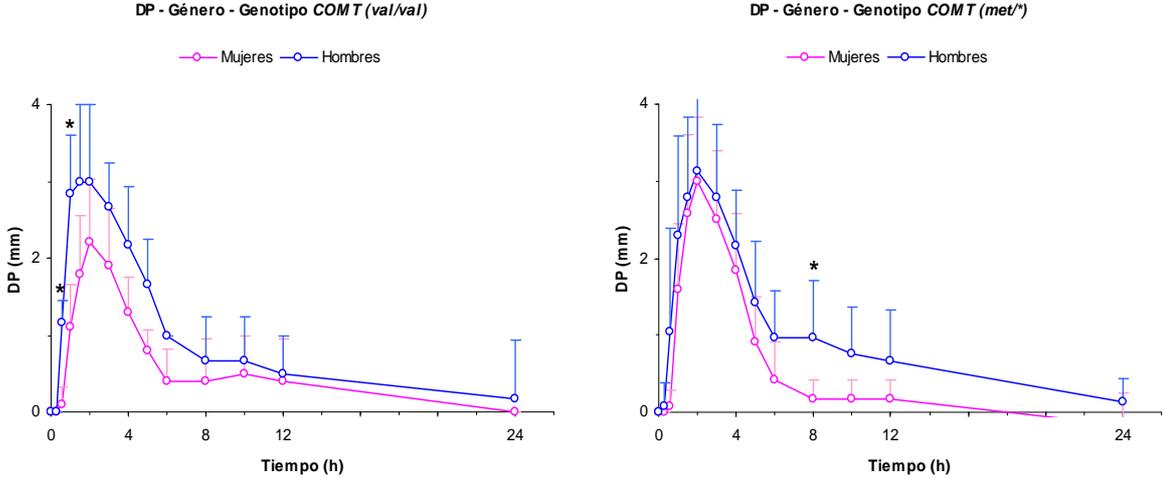


Figura 58. DP. Diferencias de género (media + DE) en los subgrupos del genotipo COMT Val¹⁵⁸Met.

5-HTTLPR.

En el subgrupo *l/l**, los hombres presentaron mayor incremento del AUC_{0-6h} ($p=0.019$), el AUC_{0-24h} ($p=0.042$) y en el curso temporal del DP que las mujeres (Figura 59; Tabla 24).

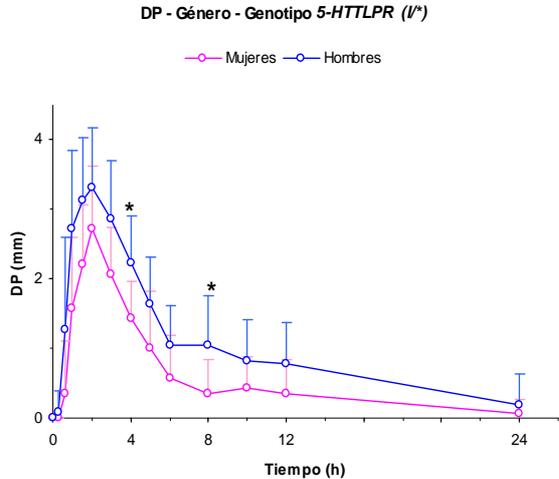


Figura 59. Diámetro pupilar. Diferencias (media + DE) de género en el subgrupo *l/l** del genotipo 5-HTTLPR

Tabla 24. Análisis estadístico (ANCOVA) de la DP para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

DP	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			•		N.S
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S			•		N.S
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.		•	N.S		N.S			•	N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S			•	N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h		•	N.S		N.S		N.S		N.S			•		N.S
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h		•	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h		•	N.S		N.S		N.S			•		•		N.S
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. •: $p < 0.05$

5.3.2 EFECTOS SUBJETIVOS

Presentación de resultados

Como se ha comentado anteriormente en el caso de los efectos subjetivos de las EAV se hace un comentario global de los tres factores (género, genotipo, interacción género-genotipi), se presentan las figuras y la tabla resumen. En el caso del ARCI y VESPA se incluye por separado un comentario sobre género, genotipo e interacción género genotipo, sus respectivas figuras y la tabla resumen.

A continuación se presentan los resultados de los efectos subjetivos producidos tras la administración oral única de MDMA (1.4 mg/kg) y medidos mediante las escalas analógicas visuales y los cuestionarios ARCI y VESSPA.

Desde un punto de vista global, la MDMA produjo los efectos positivos y negativos agudos y subagudos característicos descritos en la literatura: estimulación, bienestar, somnolencia mareo, alteraciones en las percepciones, sedación

5.3.2.1 ESCALA ANALÓGICA VISUAL (EAV)

A continuación se presentarán los resultados de los 21 ítems de la escala analógica visual. Se recuerda que las escalas analógicas presentan una amplitud de 100 mm cuya marca equivaldría al máximo efecto experimentado tras la sesión (en comparación con el máximo experimentado en su vida).

5.3.2.1.1 Estimulado

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 60, Tabla 25).

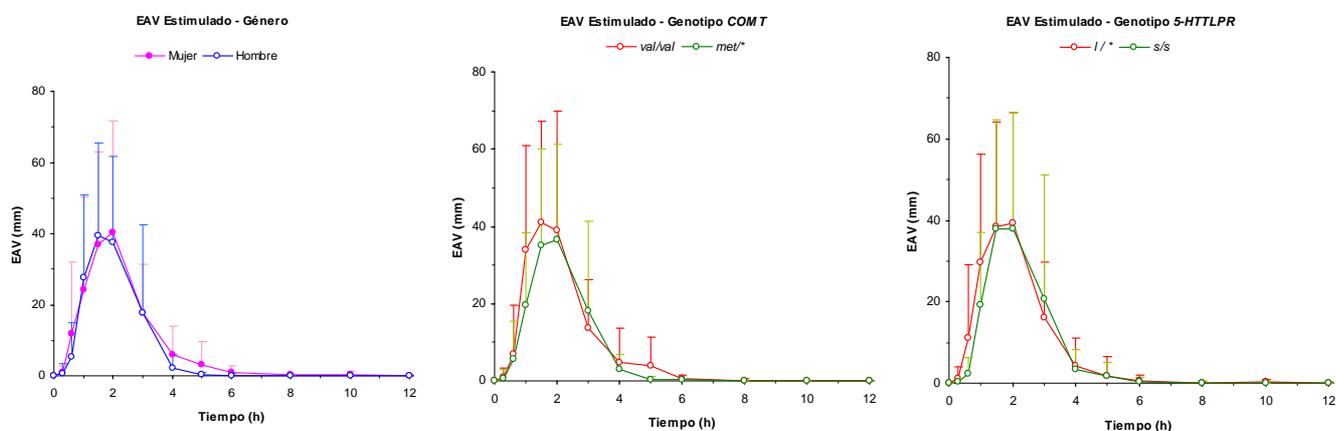


Figura 60. Diferencias del efecto estimulado (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*)

Tabla 25. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “estimulado” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Estimulado	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo								
			<i>COMT</i>		<i>5-HTTLPR</i>		<i>COMT</i>				<i>5-HTTLPR</i>				
			<i>val/val</i> (n=8)	<i>met/*</i> (n=18)	<i>l/*</i> (n=18)	<i>s/s</i> (n=9)	<i>val/val</i>		<i>met/*</i>		<i>l/*</i>		<i>s/s</i>		
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)					♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)	
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)														
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
Tiempo	Curso temporal (0-24h)														
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.2 Colocado

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo *COMT* Val¹⁵⁸Met (Figura 55, izquierda, centro; Tabla 24) ni en la interacción género-genotipo (Tabla 24), pero sí en el curso temporal del genotipo *5-HTTLPR* (Figura 61, derecha; Tabla 26).

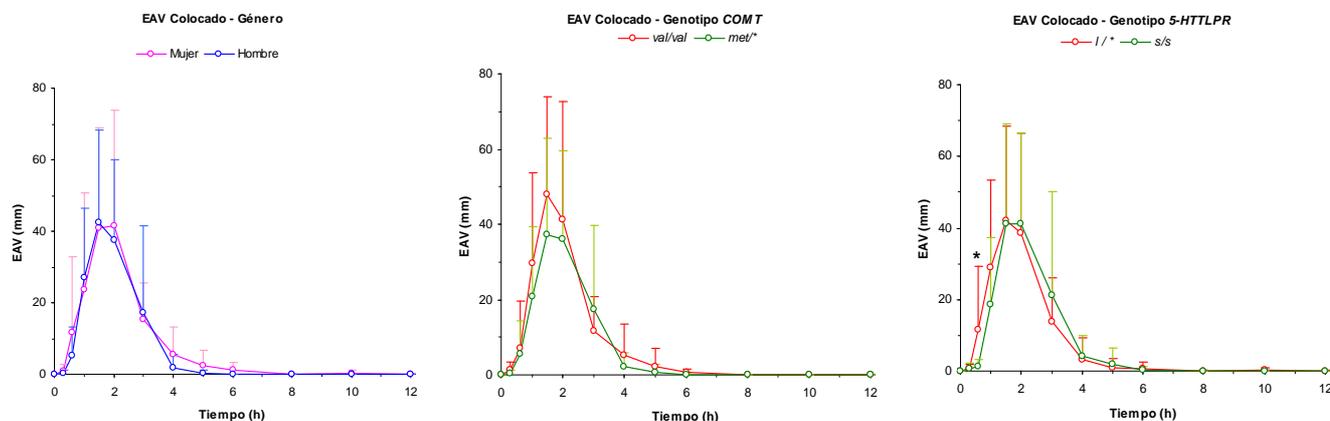


Figura 61. Diferencias del efecto colocado (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$.

Tabla 26. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “colocado” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Colocado	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	l/*	s/s	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	(n=8)	(n=18)	(n=18)	(n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		●		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.3 Algún Efecto

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo *COMT* Val¹⁵⁸Met (Figura 62, izquierda y centro; Tabla 27) ni en la interacción género-genotipo (Tabla 25), pero sí en el curso temporal del genotipo *5-HTTLPR* (Figura 62, derecha; Tabla 27).

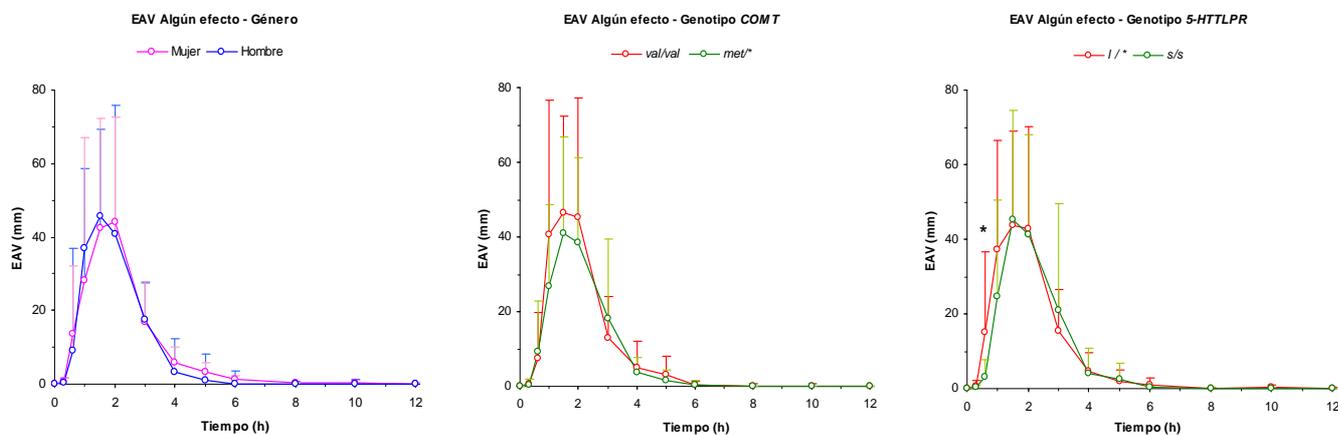


Figura 62. Diferencias de algún efecto (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$.

Tabla 27. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “algún efecto” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Algún efecto	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT			5-HTTLPR				
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		●		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.4 Buenos Efectos

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 63; Tabla 28).

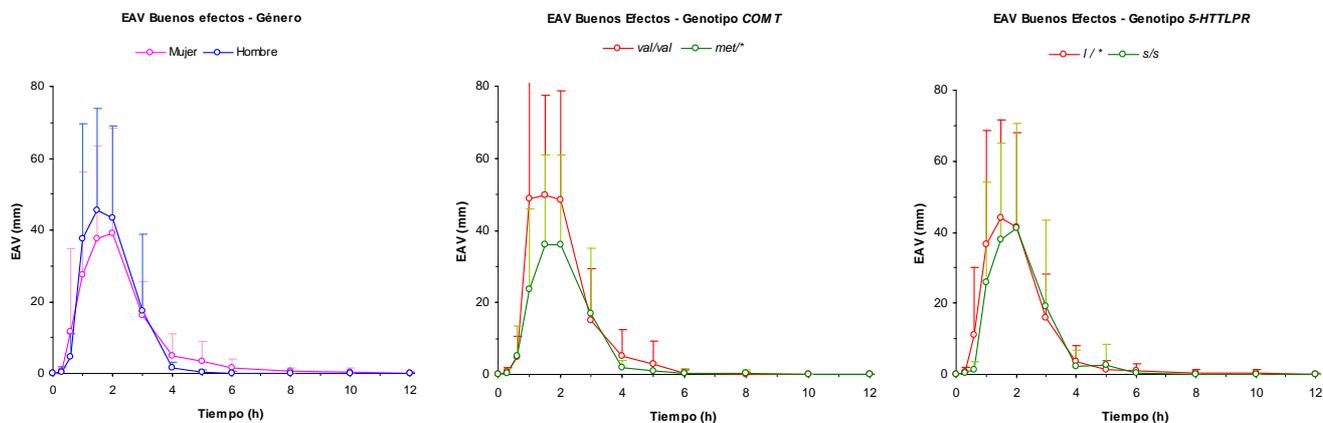


Figura 63. Diferencias de buenos efectos (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*).

Tabla 28. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “buenos efectos” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Buenos efectos	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			<i>COMT</i>		<i>5-HTTLPR</i>		<i>COMT</i>				<i>5-HTTLPR</i>			
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.5 Malos Efectos

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 64; Tabla 29).

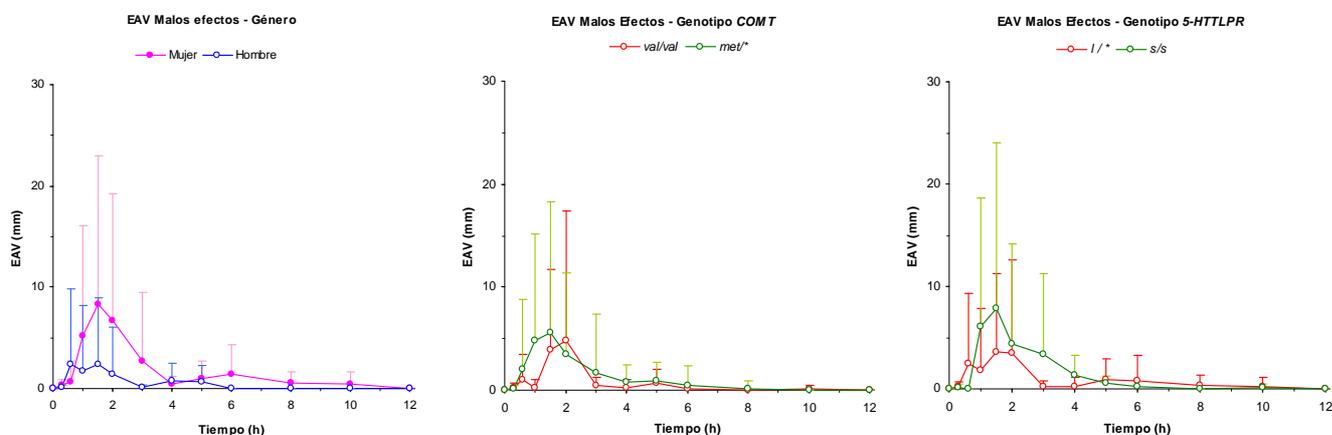


Figura 64. Diferencias de malos efectos (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*).

Tabla 29. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “malos efectos” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Malos efectos	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			<i>COMT</i>		<i>5-HTTLPR</i>		<i>COMT</i>				<i>5-HTTLPR</i>			
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
AUC _{0-6h}	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
AUC _{0-24h}	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
E _{max}	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
T _{max}	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
20 min.	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
40 min.	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
1h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
1h 30 min.	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
2h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
3h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
4h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
5h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
6h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
8h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
10h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
12h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
24h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.6 Le Gusta la Sustancia

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 65; Tabla 30).

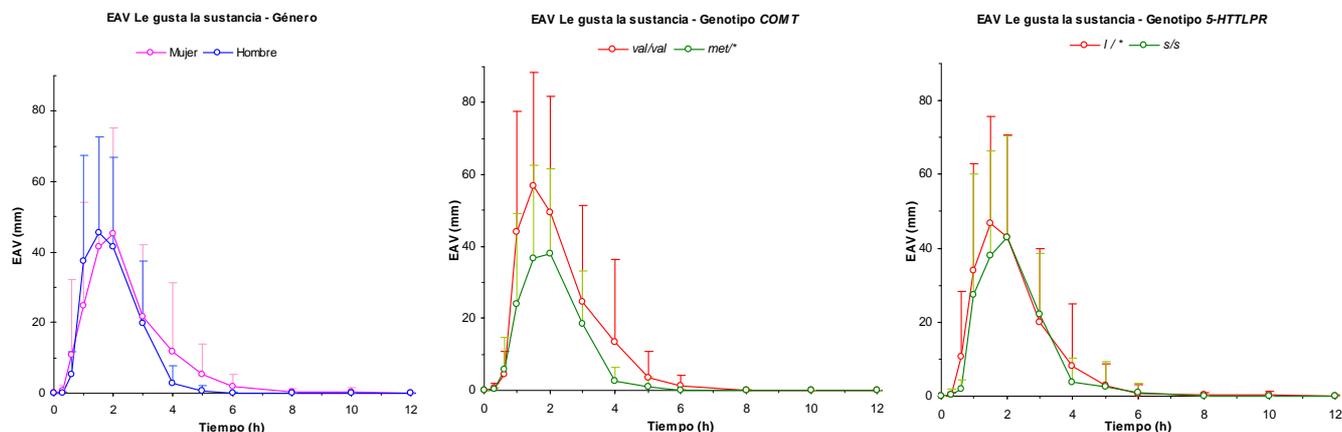


Figura 65. Diferencias del efecto le gusta la sustancia (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*).

Tabla 30. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “le gusta la sustancia” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Le gusta la sustancia	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT			5-HTTLPR				
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.7 Somnolencia

No se observaron diferencias significativas de género ni entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*). (Figura 66, izquierda, centro y derecha, respectivamente; Tabla 31).

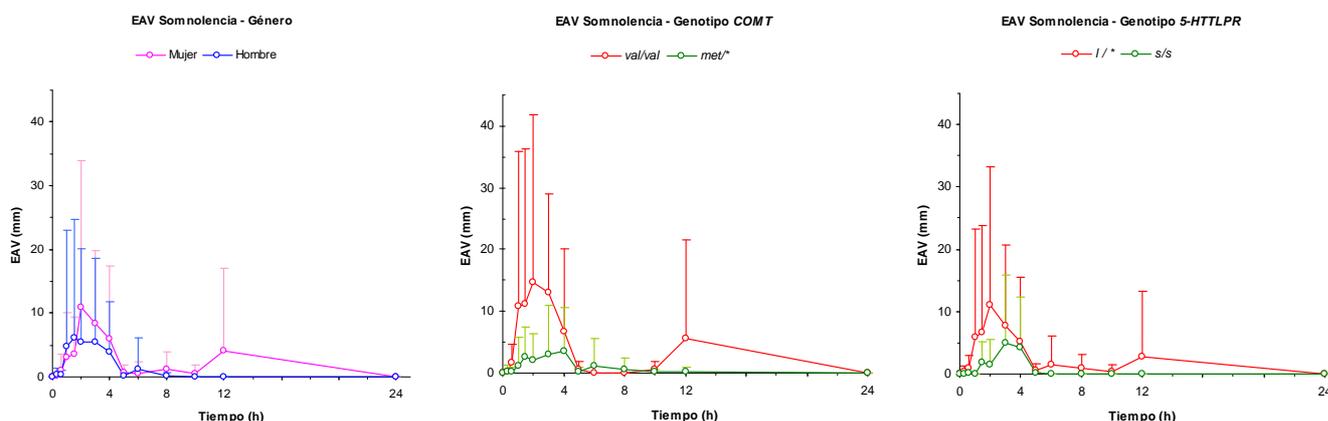


Figura 66. Diferencias del efecto somnolencia (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*).

5.3.2.1.7.1 Interacción género-genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met. No se observaron diferencias significativas (Tabla 31).

5-HTTLPR. En el subgrupo *l/**, las mujeres, en comparación con los hombres, presentaron mayor incremento del AUC_{0-4h} ($p=0.013$), AUC_{0-6h} ($p=0.013$), AUC_{0-24h} ($p=0.01$) y en el E_{max} ($p=0.011$) de la somnolencia. (Figura 67; Tabla 31).

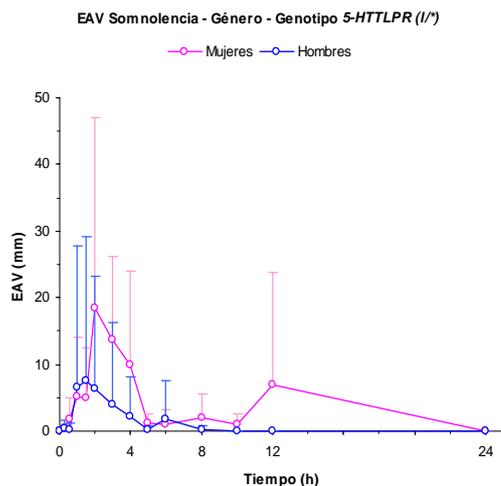


Figura 67. Diferencias de género del efecto somnolencia (media + DE) según el genotipo 5-HTTLPR (l/*).

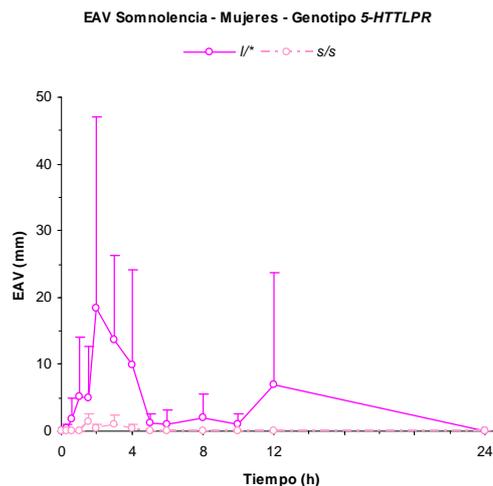


Figura 68. Efecto somnolencia. Mujeres. Diferencias (media + DE) entre los subgrupos del genotipo 5-HTTLPR.

Entre las mujeres, las portadoras de los alelos l/* (n=7) mostraron mayor aumento del AUC_{0-4h} (p=0.018), el AUC_{0-6h} (p=0.005), el AUC_{0-24h} (p=0.003), y en el E_{max} (p=0.003) de la somnolencia que las portadoras de los alelos s/s (n=5) (Figura 68, encima).

Tabla 31. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “somnolencia” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Somnolencia	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	l/*	s/s	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		●		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		●		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		●		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		●		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: p<0.05

5.3.2.1.8 Cambio en las Distancias

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 69; Tabla 32).

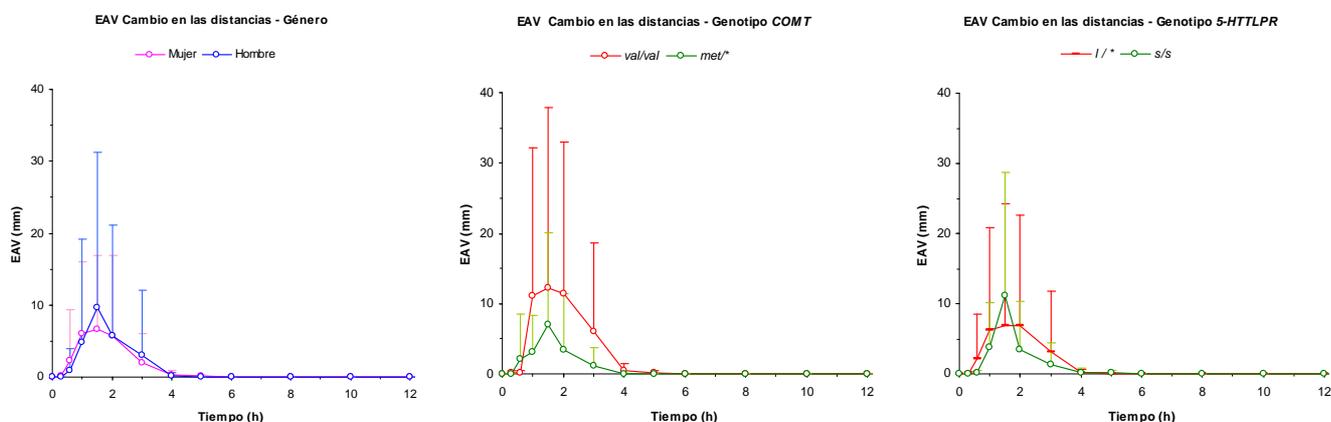


Figura 69. Diferencias del efecto Cambio en las distancias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*).

Tabla 32. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “cambios en las distancias” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Cambios en las distancias	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.9 Cambio en los Colores

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 70; Tabla 33).

COMT Val¹⁵⁸Met. Los portadores de alelos *met/** presentaron mayor aumento en la intensidad de los colores en el curso temporal que los portadores de los alelos *val/val* (Figura 70, centro; Tabla 33).

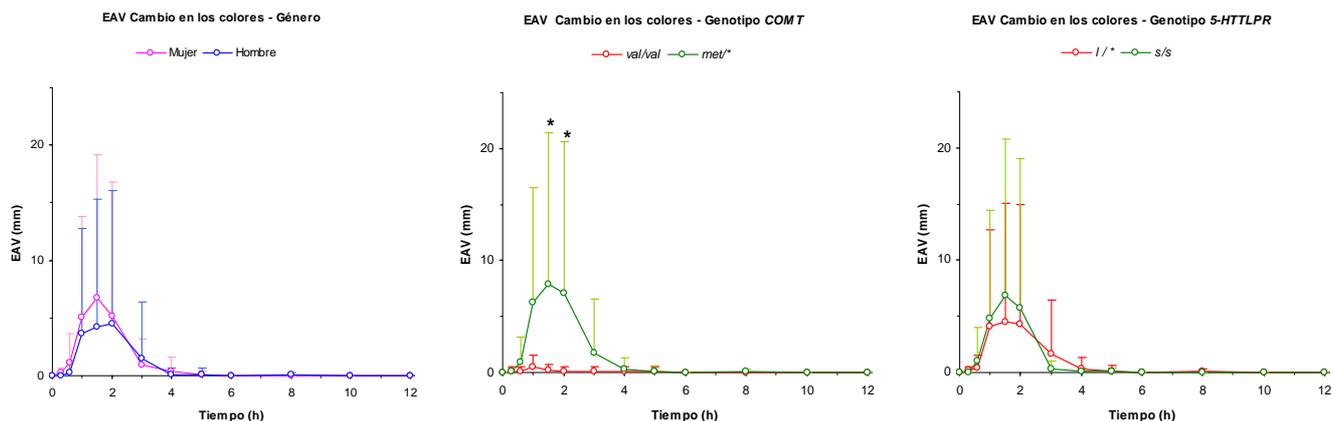


Figura 70. Diferencias del efecto Cambio en los colores (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$.

Tabla 33. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “cambios en los colores” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Cambios en los colores	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			<i>COMT</i>		<i>5-HTTLPR</i>		<i>COMT</i>				<i>5-HTTLPR</i>			
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	<i>val/val</i> (n=8)	<i>met/*</i> (n=18)	<i>l/*</i> (n=18)	<i>s/s</i> (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. •: $p < 0.05$

5.3.2.1.10 Cambio en las Formas

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figuras 71; Tabla 34).

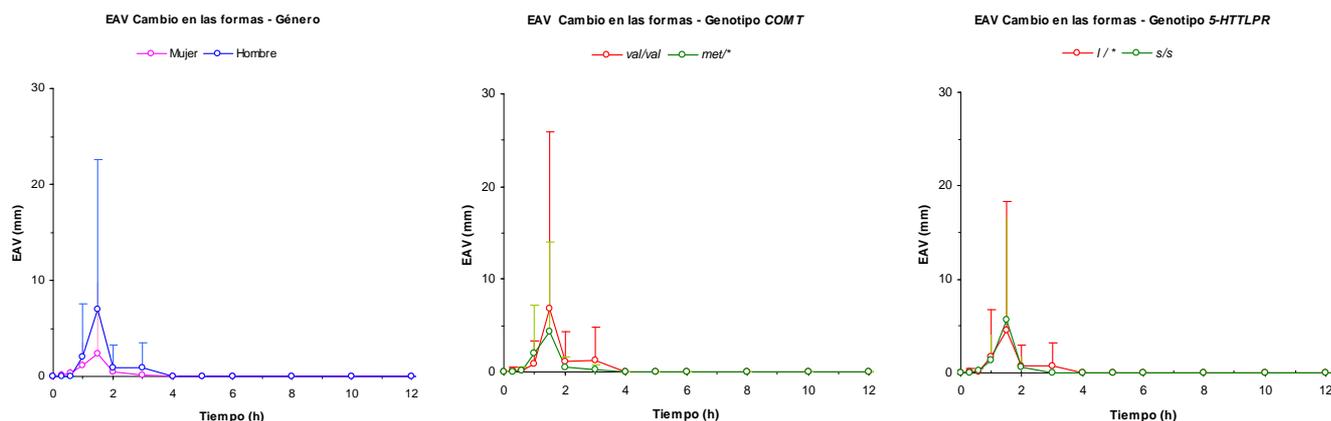


Figura 71. Diferencias del efecto Cambio en las formas (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*).

Tabla 34. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “cambios en las formas” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Cambios en las formas	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	l/*	s/s	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.11 Cambio en las Luces

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 72), salvo en el curso temporal del genotipo *COMT* Val¹⁵⁸Met (Tabla 35).

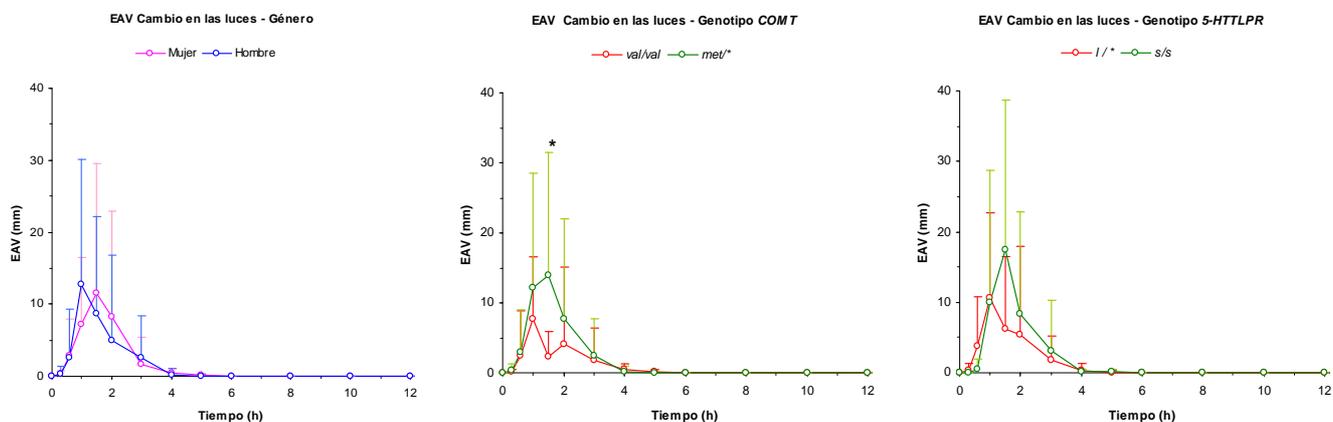


Figura 72. Diferencias del efecto Cambio en las luces (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$.

Tabla 35. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “cambios en las luces” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Cambios en las luces	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			<i>COMT</i>		<i>5-HTTLPR</i>		<i>COMT</i>				<i>5-HTTLPR</i>			
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: $p < 0.05$

5.3.2.1.12 Alucinaciones - Visión de Luces y Manchas

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 73; Tabla 36).

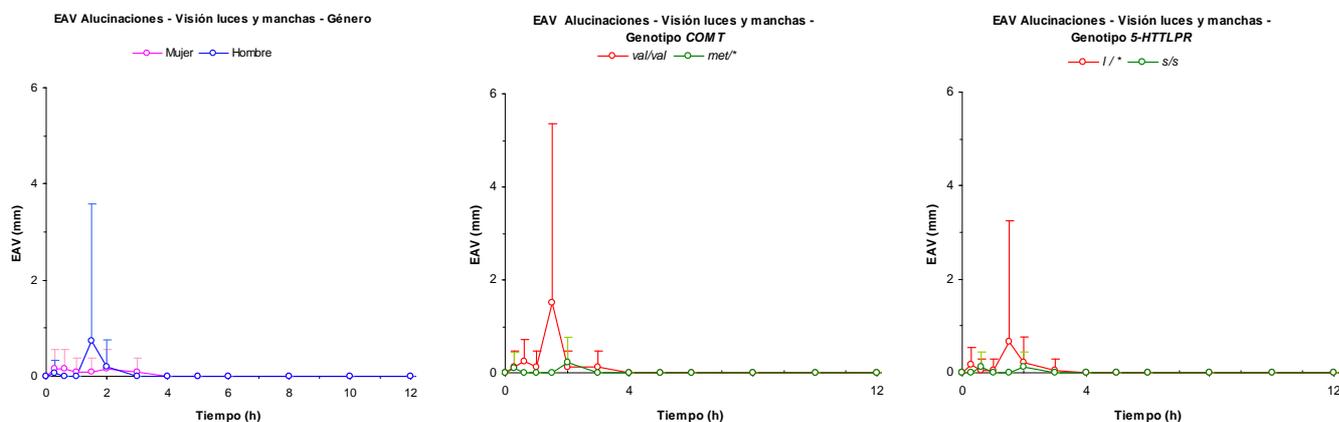


Figura 73. Diferencias del efecto Alucinaciones en la visión de luces o manchas (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*).

Tabla 36. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “alucinaciones-visión luces y manchas” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Alucionac. visión de luces y manchas	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	l/*	s/s	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.13 Alteración en la Audición

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 74; Tabla 37), salvo en el curso temporal del genotipo *COMT* Val¹⁵⁸Met.

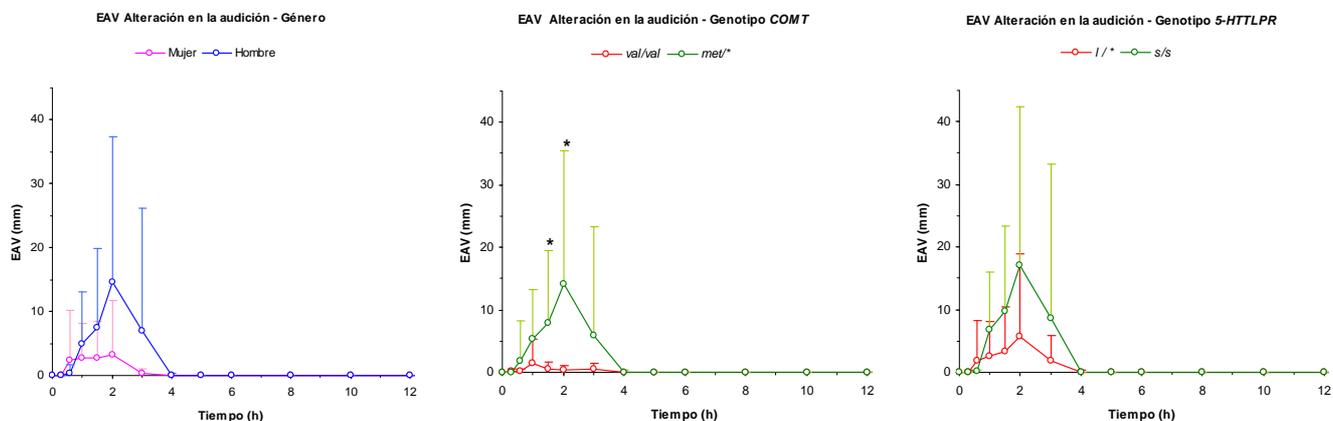


Figura 74. Diferencias del efecto Alteración en la audición (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$.

Tabla 37. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “alteración en la audición” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Alteración en la audición	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	l/*	s/s		
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: $p < 0.05$

5.3.2.1.14 Alucinaciones - Audición de Sonidos y Voces

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 75; Tabla 38) salvo en el curso temporal del genotipo *COMT* Val¹⁵⁸Met.

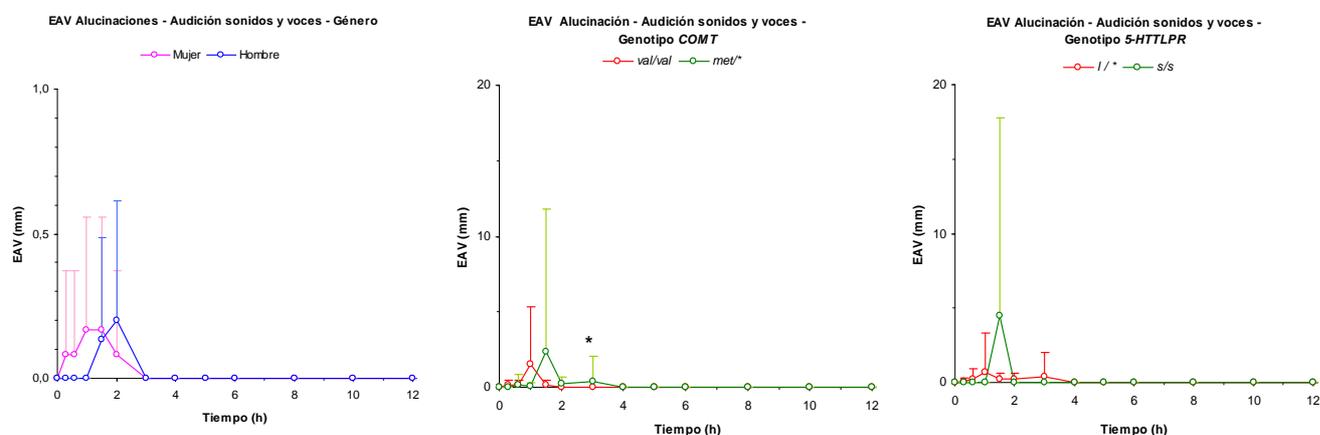


Figura 75. Diferencias del efecto Alucinaciones en la audición de sonidos o voces (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$

Tabla 38. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “alucinaciones-audición de sonidos y voces” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Alucionac. - audición de sonidos y voces	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			<i>COMT</i>		<i>5-HTTLPR</i>		<i>COMT</i>				<i>5-HTTLPR</i>			
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: $p < 0.05$

5.3.2.1.15 Mareo

5.3.2.1.15.1 Género

Las mujeres mostraron mayor aumento en el AUC_{0-4h} (13.5, IC 95%= 2.5-24.4, $p=0.018$), AUC_{0-6h} (14.3, IC 95%= 2.8-25.7, $p=0.017$), AUC_{0-24h} (13.9, IC 95%= 0.9-27.0, $p=0.037$) y en el curso temporal del mareo que los hombres con una tendencia hacia la significación en el E_{max} ($p=0.054$) (Figura 76, izquierda; Tabla 39).

5.3.2.1.15.2 Genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met.

Los portadores de los alelos *met*/* presentaron mayor aumento en el AUC_{0-4h} (13.4, IC 95%= 3.0-23.9, $p=0.014$), AUC_{0-6h} (13.4, IC 95%= 2.4-24.5, $p=0.020$), AUC_{0-24h} (14.1, IC 95% = 1.4-26.8, $p=0.031$), E_{max} (11.1, IC 95% = 1.8-20.4, $p=0.022$) y en el curso temporal de mareo que los portadores de los alelos *val/val* (Figura 76, centro; Tabla 39).

5-HTTLPR.

No se observaron diferencias significativas entre los subgrupos (*l*/* vs. *s/s*) (Figura 76, derecha; Tabla 39).

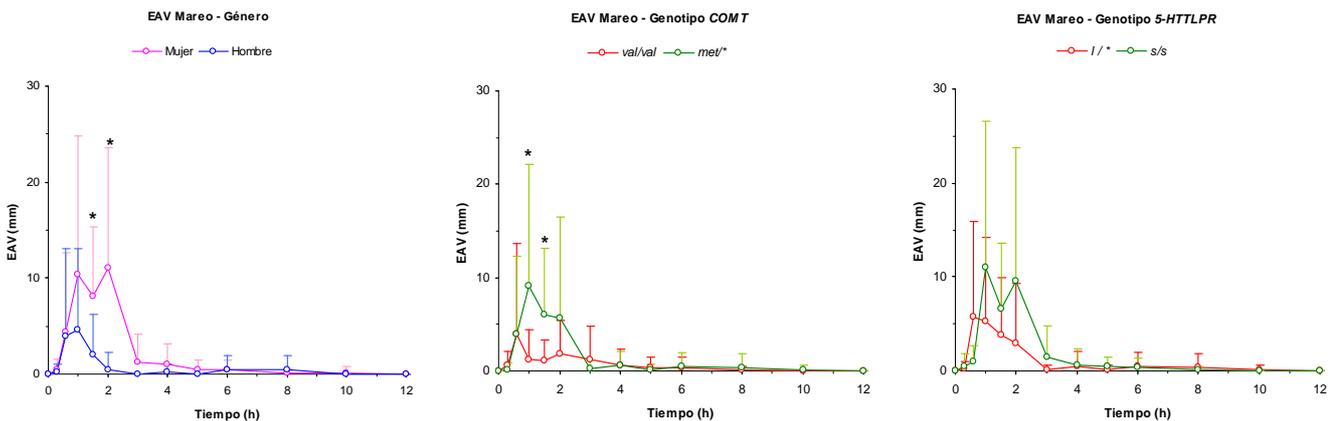


Figura 76. Diferencias del efecto mareo (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met y *5-HTTLPR*). * $p<0.05$.

5.3.2.1.15.3 Interacción género-genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met.

En el subgrupo *met*/*, las mujeres presentaron mayor incremento en el AUC_{0-4h} ($p=0.002$), AUC_{0-6h} ($p=0.001$), AUC_{0-24h} ($p=0.003$), E_{max} ($p=0.008$) y en el curso temporal de mareo (Figura 77, izquierda; Tabla 39).

En las mujeres, las portadoras de los alelos *met*/* mostraron mayor aumento del AUC_{0-4h} ($p=0.03$), AUC_{0-6h} ($p=0.03$), AUC_{0-24h} ($p=0.03$) de mareo, mostrando una tendencia hacia la significación en el E_{max} ($p=0.052$), que las portadoras de los alelos *val*/*val* (Figura 78, en la siguiente página).

5-HTTLPR.

En el subgrupo *s/s*, las mujeres presentaron mayor incremento en el AUC_{0-4h} ($p=0.016$), AUC_{0-6h} ($p=0.016$), AUC_{0-24h} ($p=0.016$) y en el curso temporal de mareo que los hombres (Figura 77, derecha; Tabla 39).

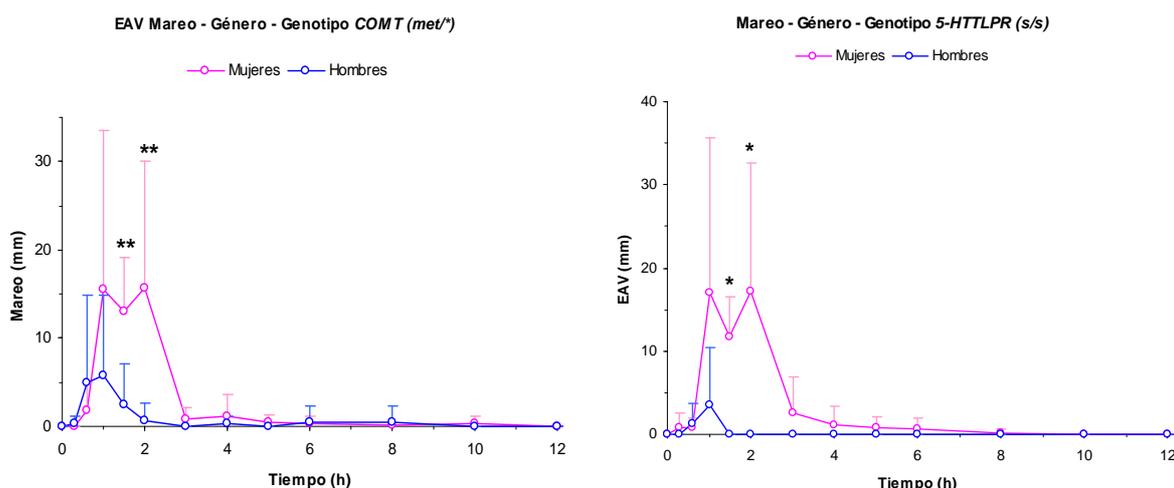


Figura 77. Diferencias del efecto mareo (media + DE) según el género en los genotipos COMT Val¹⁵⁸Met (*met*/*) y 5-HTTLPR (*s/s*)

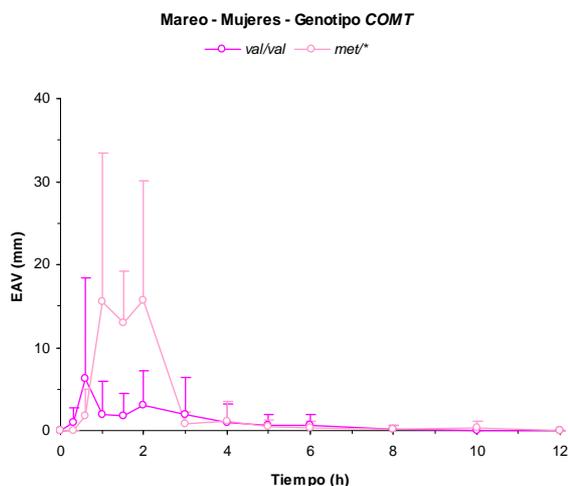


Figura 78. Efecto mareo. Mujeres. Diferencias (media + DE) entre los subgrupos del genotipo COMT Val¹⁵⁸Met.

Tabla 39. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “mareo” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Mareo	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo								
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR				
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val		met/*		l/*		s/s		
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)	
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)														
AUC _{0-4h}	•			•	N.S		N.S		••		N.S		•		
AUC _{0-6h}	•			•	N.S		N.S		••		N.S		•		
AUC _{0-24h}	•			•	N.S		N.S		••		N.S		•		
E _{max}		N.S		•	N.S		N.S		••		N.S		N.S		
T _{max}		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
Tiempo	Curso temporal (0-24h)														
Basal		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
20 min.		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
40 min.		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
1h		N.S		•	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
1h 30 min.	•			•	N.S		N.S		••		N.S		•		
2h	•			N.S	N.S		N.S		••		N.S		•		
3h		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
4h		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
5h		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
6h		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
8h		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
10h		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
12h		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
24h		N.S		N.S	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. •: p<0.05; ••: p<0.01

5.3.2.1.16 Alucinaciones - Visión de Cosas, Animales, Insectos o Gente

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 79; Tabla 40).

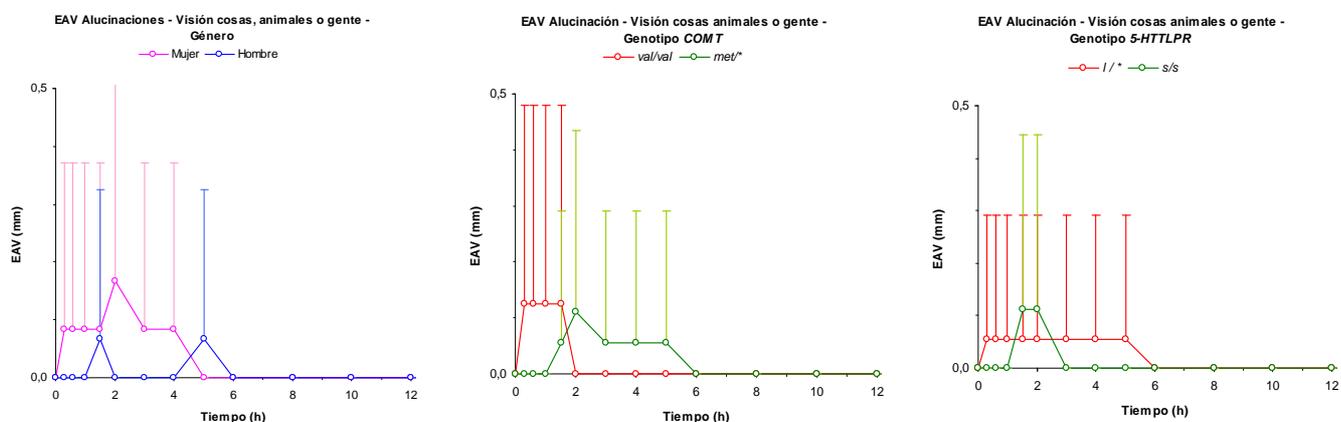


Figura 79. Diferencias del efecto Alucinaciones en la visión de cosas animales o gente (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*).

Tabla 40. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “alucinaciones-visión de cosas, animales, insectos o gente” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Alucinac. - Visión de cosas, animales, insectos o gente	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			<i>COMT</i>		<i>5-HTTLPR</i>		<i>COMT</i>				<i>5-HTTLPR</i>			
	♀	♂	<i>val/val</i>	<i>met/*</i>	<i>l/*</i>	<i>s/s</i>	<i>val/val</i>	<i>met/*</i>	<i>l/*</i>	<i>s/s</i>	<i>l/*</i>	<i>s/s</i>	<i>l/*</i>	<i>s/s</i>
	(n=12)	(n=15)	(n=8)	(n=18)	(n=18)	(n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.17 Confusión

No se observaron diferencias significativas de género ni entre los subgrupos del genotipo (*5-HTTLPR*) (Figura 80, izquierda y derecha respectivamente; Tabla 41) salvo en el curso temporal del genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met* (Figura 80, centro; Tabla 41).

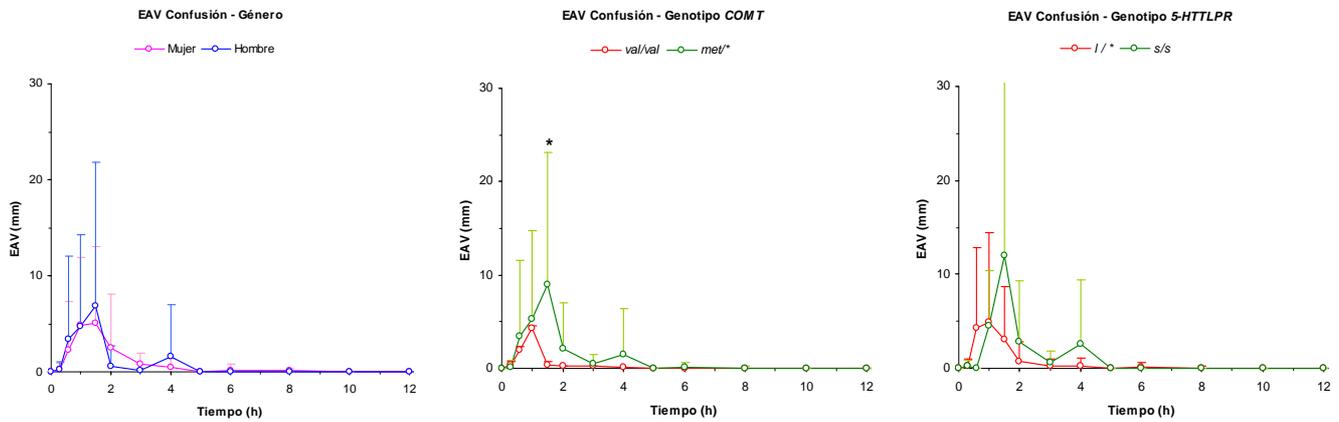


Figura 80. Diferencias del efecto confusión (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$

5.3.2.1.17.1 Interacción género-genotipo

En el subgrupo *met/**, las mujeres mostraron mayor incremento de la confusión que los hombres a las 2h ($p=0.018$) (Figura 75).

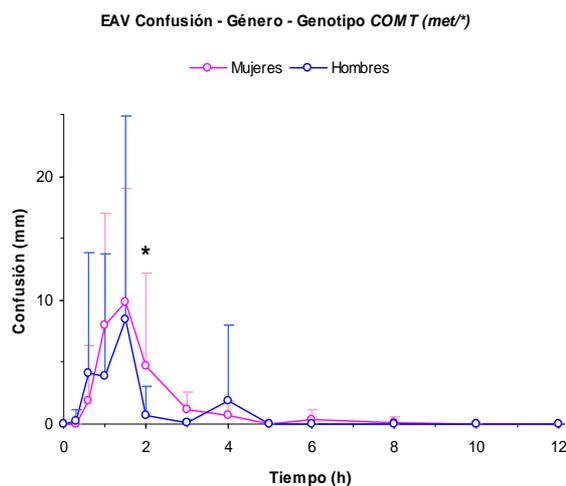


Figura 81. Confusión. Diferencias (media + DE) de género en el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met (met/*)*

Tabla 41. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “confusión” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Confusión	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
AUC _{0-6h}	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
AUC _{0-24h}	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
E _{max}	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
T _{max}	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
20 min.	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
40 min.	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
1h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
1h 30 min.	N.S.		•		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
2h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		•		N.S.		N.S.	
3h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
4h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
5h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
6h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
8h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
10h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
12h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
24h	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. •: $p < 0.05$

5.3.2.1.18 Miedo

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figura 82; Tabla 42).

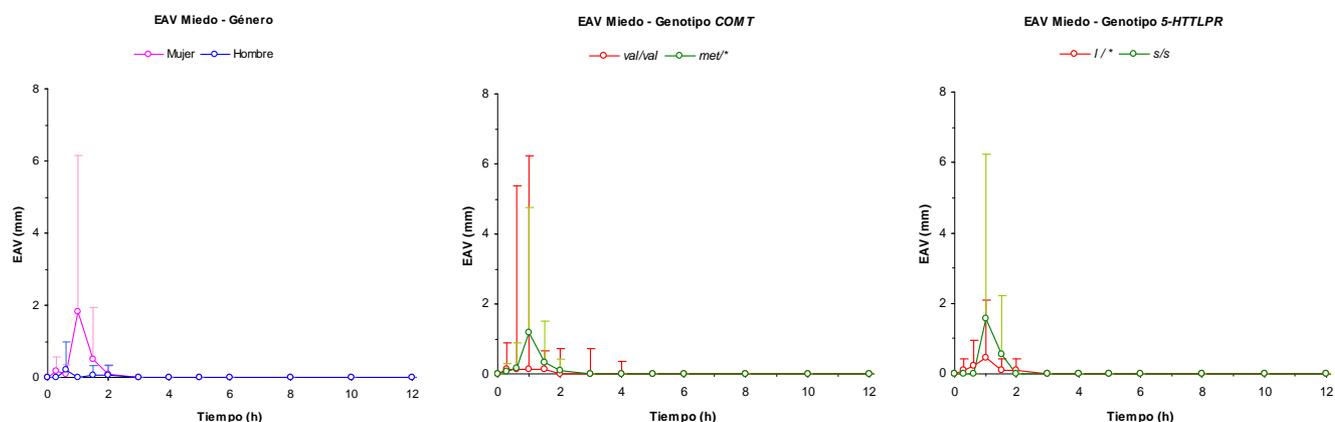


Figura 82. Diferencias del efecto miedo (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*).

Tabla 42. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “miedo” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Miedo	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val		met/*		l/*		s/s	
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	(n=8)	(n=18)	(n=18)	(n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.1.19 Síntomas Depresivos o de Tristeza

5.3.2.1.19.1 Género

Las mujeres presentaron mayor aumento del AUC_{0-6h} (1.0, IC 95%= 0.1-2.0, $p=0.035$) y el E_{max} (0.8, IC 95%= 0.0-1.6, $p=0.041$) de los síntomas depresivos que los hombres (Gráfica 83, izquierda; Tabla 43).

5.3.2.1.19.2 Genotipo

No se observaron diferencias significativas entre los subgrupos de cada genotipo ($COMT$ Val¹⁵⁸Met o $5-HTTLPR$) (Gráfica 83, centro y derecha, respectivamente; Tabla 43).

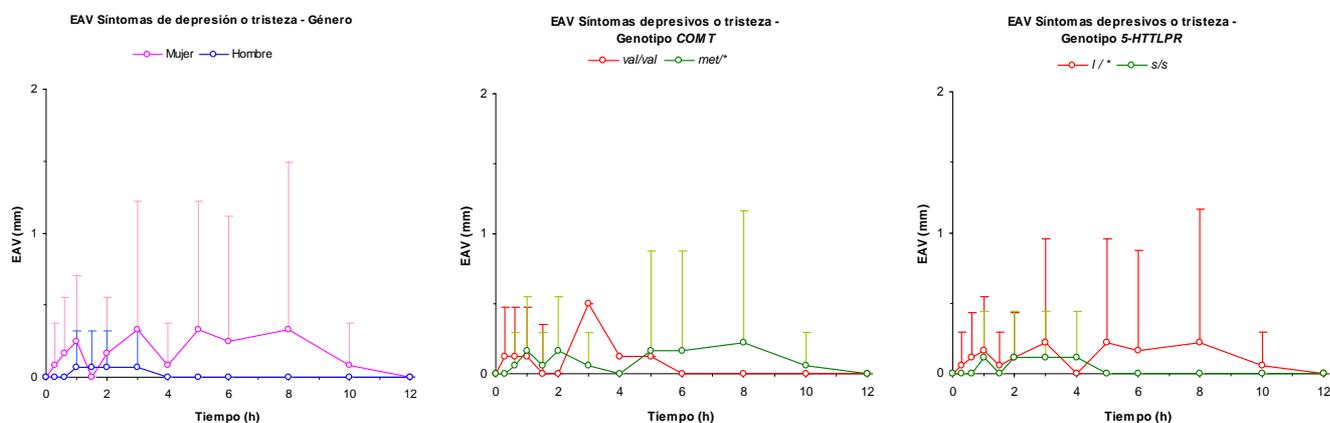


Figura 83. Diferencias del efecto síntomas de depresión o tristeza (media + DE) según el género o el genotipo ($COMT$ Val¹⁵⁸Met y $5-HTTLPR$).

5.3.2.1.19.3 Interacción género-genotipo

No se observaron diferencias significativas en los subgrupos de cada genotipo ($COMT$ Val¹⁵⁸Met o $5-HTTLPR$) (Tabla 42).

Tabla 44. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “síntomas depresivos o de tristeza” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Síntomas depresivos o de tristeza	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: $p < 0.05$

5.3.2.1.20 Sensación Corporal Diferente, Alterada o Irreal

No se observaron diferencias significativas de género ni entre los subgrupos del genotipo *COMT* Val¹⁵⁸Met. (Figura 84, izquierda y centro respectivamente; Tabla 45).

5-HTTLPR.

Los portadores de alelos *l/l** mostraron mayor incremento de la sensación corporal diferente, alterada o irreal que los portadores de alelos *s/s* a los 40 minutos ($p=0.012$) (Figura 84, derecha; Tabla 45).

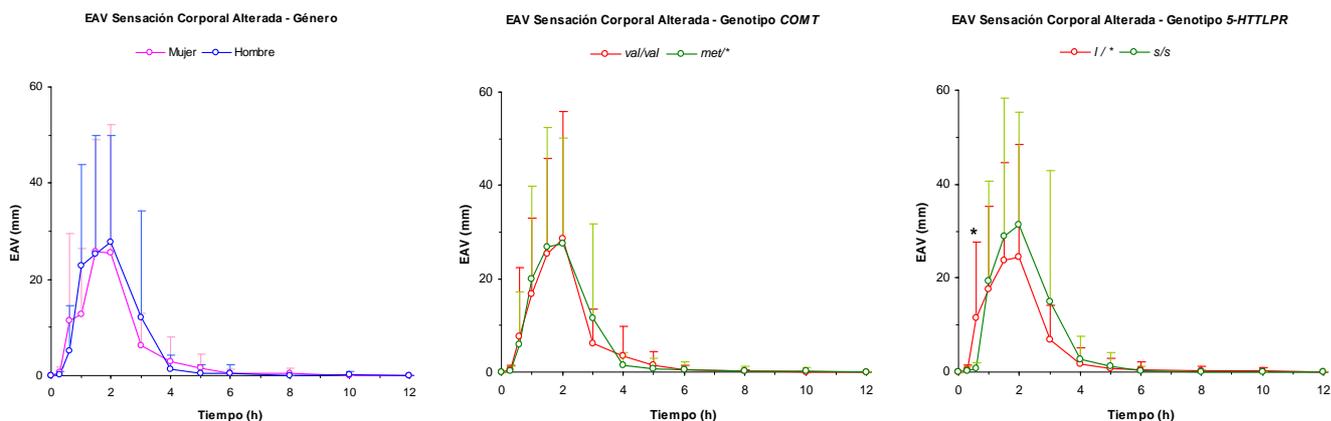


Figura 84. Efecto sensación corporal, diferente, alterada o irreal. Diferencias (media + DE) de género y genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met y *5-HTTLPR*). * $p<0.05$

5.3.2.1.20.1 Interacción género-genotipo

No se observaron diferencias significativas en los subgrupos de cada genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) (Tabla 45).

Tabla 45. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “sensación corporal diferente, alterada o irreal” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Sensación corporal diferente, alterada o irreal	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
							val/val		met/*		I/*		s/s	
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	I/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
40 min.	N.S		N.S		●		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: $p < 0.05$

5.3.2.1.21 Entorno Diferente o Irreal

No se observaron diferencias significativas de género, de genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni en la interacción género-genotipo (Figuras 85; Tabla 46).

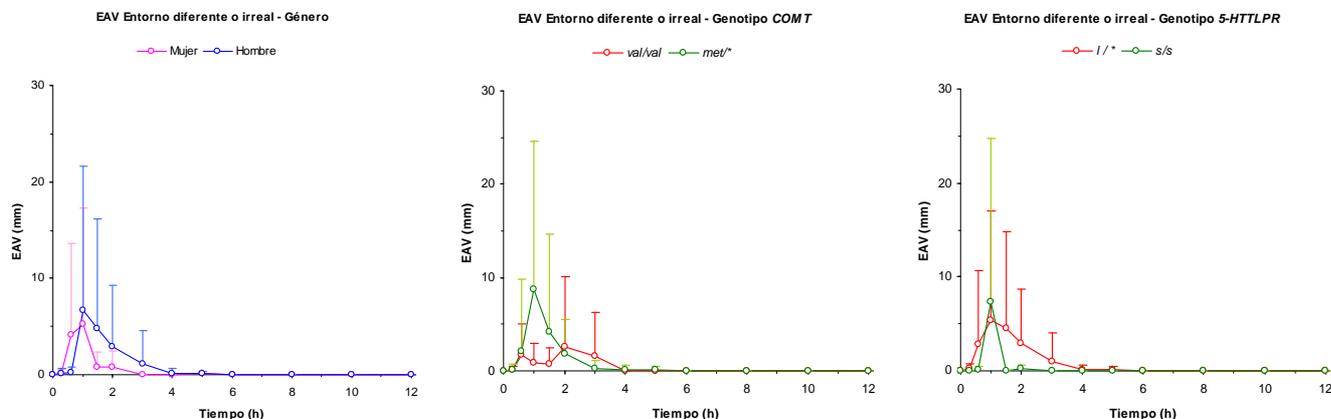


Figura 85. Diferencias del efecto entorno diferente o irreal (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*).

Tabla 46. Análisis estadístico (ANCOVA) de la EAV “entorno diferente o irreal” para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

Entorno diferente o irreal	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo								
			<i>COMT</i>		<i>5-HTTLPR</i>		<i>COMT</i>				<i>5-HTTLPR</i>				
			<i>val/val</i>	<i>met/*</i>	<i>l/*</i>	<i>s/s</i>	<i>val/val</i>		<i>met/*</i>		<i>l/*</i>		<i>s/s</i>		
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	(n=8)	(n=18)	(n=18)	(n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)	
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)														
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
Tiempo	Curso temporal (0-24h)														
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
20 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
40 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
1h 30 min.	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.2 ADDICTION RESEARCH CENTER INVENTORY (ARCI)

A continuación se presentan los resultados de las 5 escalas del cuestionario ARCI (grupo Pentobarbital-Clorpromacina-Alcohol, grupo Morfina-Benzedrina, grupo dietilamida del ácido lisérgico, grupo Benzedrina y grupo anfetamina) según el género, el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met y *5-HTTLPR*) y la interacción género-genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met y *5-HTTLPR*).

5.3.2.2.1 Grupo Pentobarbital-Clorpromazina-Alcohol (PCAG)

5.3.2.2.1.1 Género

Las mujeres mostraron mayor aumento en el AUC_{0-24h} (28.4, IC 95%= 6.1-50.8, $p=0.015$), el E_{max} (3.3, IC 95%= 0.2-6.4, $p=0.037$) y en el curso temporal de la sedación (Figura 86, izquierda; Tabla 47).

5.3.2.2.1.3 Genotipo

No se observaron diferencias significativas entre los subgrupos de cada genotipo ($COMT$ Val¹⁵⁸Met o $5-HTTLPR$) (Figura 86, centro y derecha, respectivamente; Tabla 47).

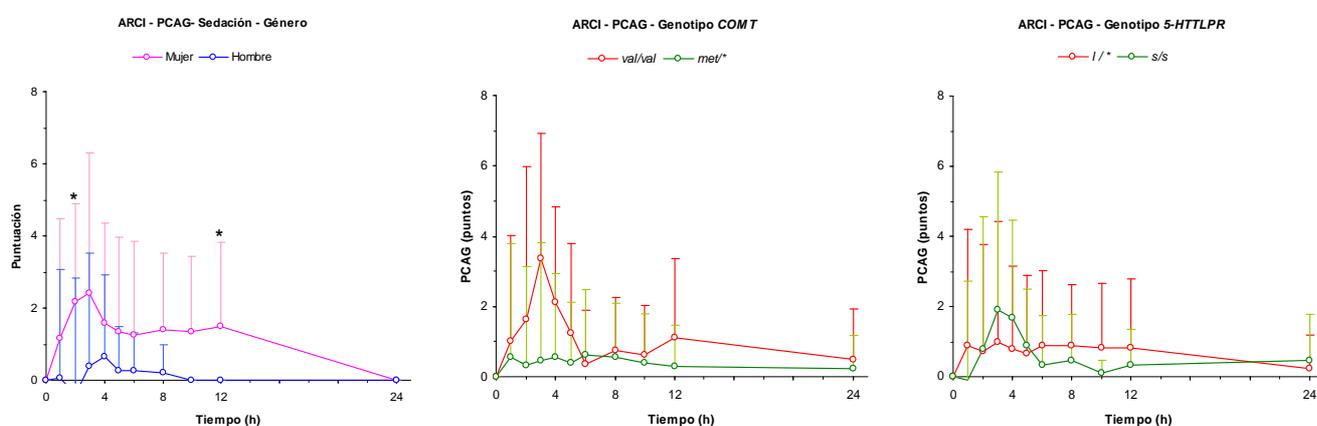


Figura 86. ARCI-PCAG. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo ($COMT$ Val¹⁵⁸Met o $5-HTTLPR$). * $p<0.05$

5.3.2.2.1.3 Interacción género-genotipo

$COMT$ Val¹⁵⁸Met.

En el subgrupo $met/*$, las mujeres presentaron mayor incremento de sedación a las 2h ($p=0.032$) que los hombres (Figura 87, izquierda; Tabla 47).

$5-HTTLPR$. En el subgrupo $l/l*$, las mujeres mostraron mayor aumento del AUC_{0-24h} ($p=0.002$), el E_{max} ($p=0.013$) y a las 3h ($p=0.048$) en esta escala. (Figura 87, derecha; Tabla 47).

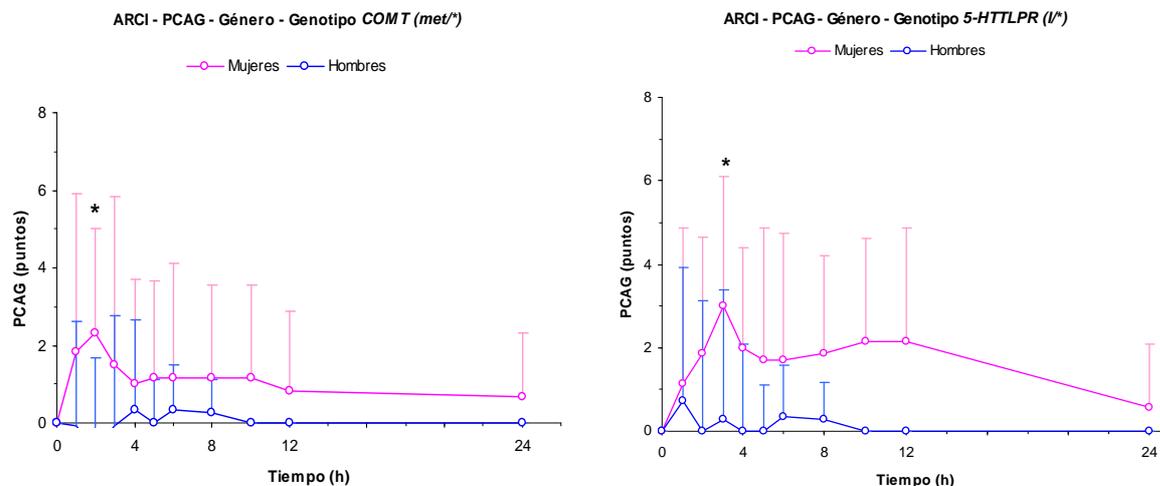


Figura 87. ARCI-PCAG. Diferencias (media + DE) de género en los genotipos *COMT*-*met*/* y *5-HTTLPR*- *l*/*

Tabla 47. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala ARCI-PCAG (sedación) para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

ARCI-PCAG (Sedación)	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			<i>COMT</i>		<i>5-HTTLPR</i>		<i>COMT</i>				<i>5-HTTLPR</i>			
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	<i>val/val</i> (n=8)	<i>met</i> /* (n=18)	<i>l</i> /* (n=18)	<i>s/s</i> (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	●		N.S		N.S		N.S		N.S		●●		N.S	
E _{max}	●		N.S		N.S		N.S		N.S		●		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	●		N.S		N.S		N.S		●		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		●		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	●		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: p<0.05; ●●: p<0.01

5.3.2.2.2 Grupo Morfina-Benzedrina (MBG)

No se observaron diferencias significativas de género, ni entre los subgrupos de los genotipos (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR* (Figura 88, izquierda, centro y derecha, respectivamente; Tabla 48).

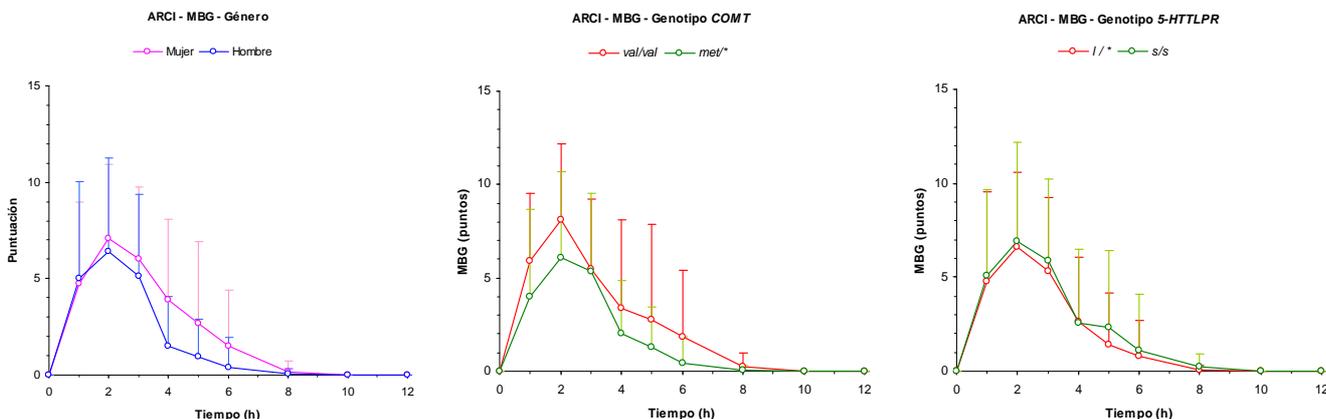


Figura 88. ARCI-MBG. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Me* o *5-HTTLPR*)

5.3.2.2.2.1 Interacción Género-Genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met.

En el subgrupo *val/val*, las mujeres presentaron mayor aumento en la escala MBG que los hombres a las 3h ($p=0.036$) (Figura 89; Tabla 48).

5-HTTLPR.

No se observaron diferencias significativas (Tabla 48).

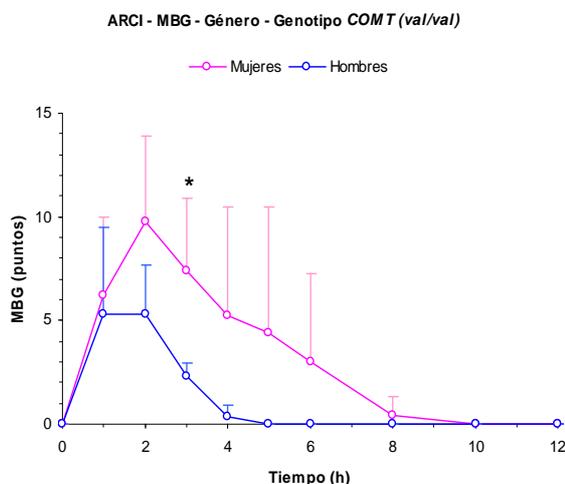


Figura 89. ARCI-MBG. Diferencias (media + DE) de género en el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met (val/val)*

Tabla 48. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala ARCI-MBG para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

ARCI-MBG	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val		met/*		l/*		s/s	
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		●		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: p<0.05

5.3.2.2.3 Dietilamida de Ácido Lisérgico (LSD)

No se observaron diferencias significativas de género, ni entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*), ni en la interacción género-genotipo (Figura 90, izquierda, centro y derecha, respectivamente; Tabla 49).

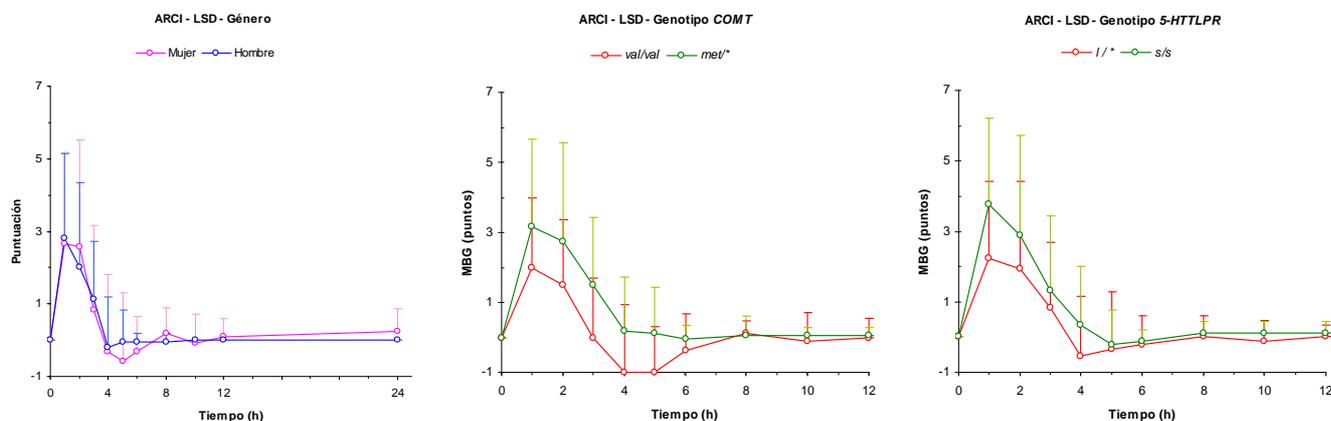


Figura 90. ARCI-LSD. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*)

Tabla 49. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala ARCI-LSD para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

ARCI-LSD	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	l/*	s/s	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.2.4 Grupo Benzedrina (BG)

No se observaron diferencias significativas de género, ni entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*) (Figura 91, izquierda, centro y derecha, respectivamente; Tabla 50).

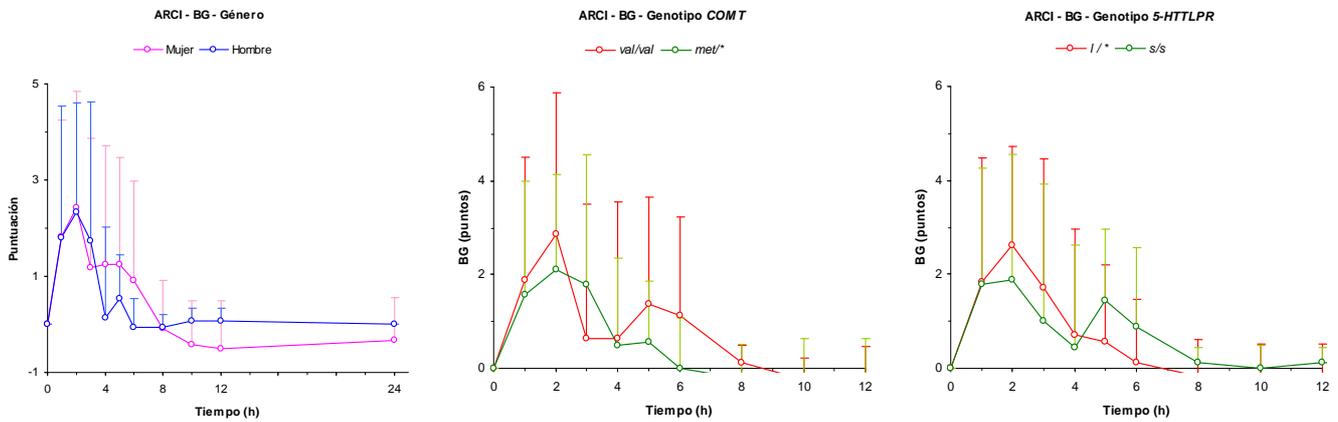


Figura 91. ARCI-BG. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*)

5.3.2.2.4.1 Interacción género-genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met. No se observaron diferencias significativas (Tabla 50).

5-HTTLPR. En el subgrupo *s/s*, los hombres presentaron mayor aumento del E_{max} ($p=0.048$) en esta escala que las mujeres (Figura 92; Tabla 50).

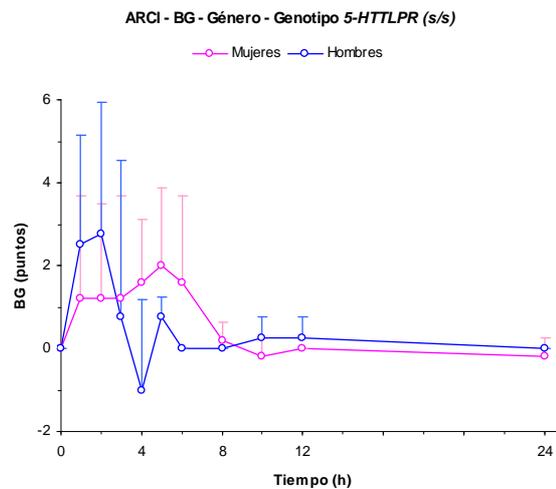


Figura 92. ARCI-BG. Diferencias (media + DE) de género en el genotipo *5-HTTLPR (s/s)*

Tabla 50. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala ARCI-BG para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

ARCI-BG	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	l/*	s/s	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: $p < 0.05$

5.3.2.2.5 Anfetamina (A)

No se observaron diferencias significativas de género, ni entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*) (Figura 93, izquierda, centro y derecha, respectivamente; Tabla 51).

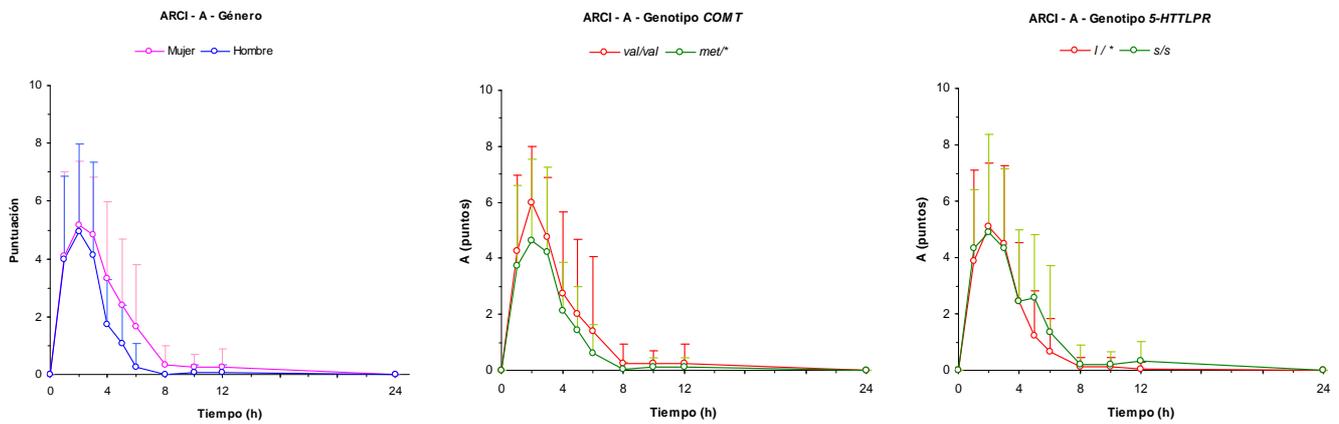


Figura 93. ARCI-Anfetamina. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*)

5.3.2.2.5.3 Interacción género-genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met. En el subgrupo *val/val*, las mujeres puntuaron más en esta escala que los hombres a las 3h ($p=0.036$) (Figura 94; Tabla 51).

5-HTTLPR. No se observaron diferencias significativas (Tabla 51).

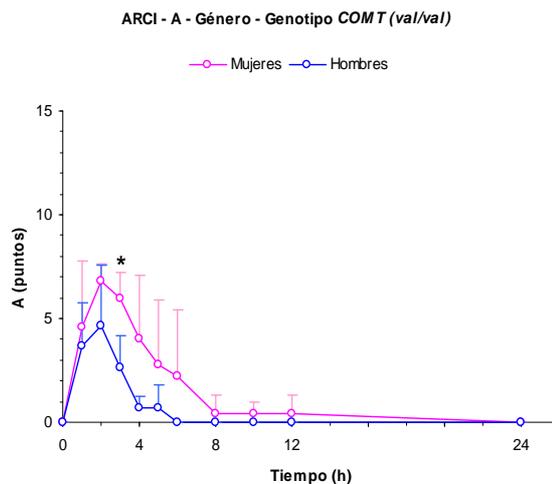


Figura 94. ARCI-A. Diferencias (media + DE) de género en el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met (val/val)*

Tabla 51. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala ARCI-A para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

ARCI-A	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		•		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. •: $p < 0.05$

5.3.2.3 VALORACIÓN DE LOS EFECTOS SUBJETIVOS DE SUSTANCIAS CON POTENCIAL DE ABUSO (VESSPA)

A continuación se presentan los resultados de las 6 escalas del cuestionario VESSPA (sedación, somatización ansiosa, cambios en las percepciones, contacto y placer social, actividad-energía, y síntomas psicóticos) según el género, el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met y *5-HTTLPR*) y la interacción género-genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met y *5-HTTLPR*).

5.3.2.3.1 Sedación (S)

5.3.2.3.1.1 Género

Las mujeres presentaron mayor aumento en el AUC_{0-24h} (45.4, IC 95%= 11.9-78.0, $p=0.01$), el E_{max} (4.9, IC 95%= 1.4-8.3, $p=0.008$) y en el curso temporal de la sedación que los hombres (Figura 95, izquierda; Tabla 52).

5.3.2.3.1.2 Genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met. No se observaron diferencias significativas (Figura 95, centro; Tabla 52).

5-HTTLPR. Los portadores de los alelos *s/s* mostraron mayor incremento en el AUC_{0-4h} (8.7, IC 95%= 0.2-17.2, $p=0.045$) y en el curso temporal de la sedación que los portadores de los alelos *l/** (Figura 95, derecha; Tabla 52).

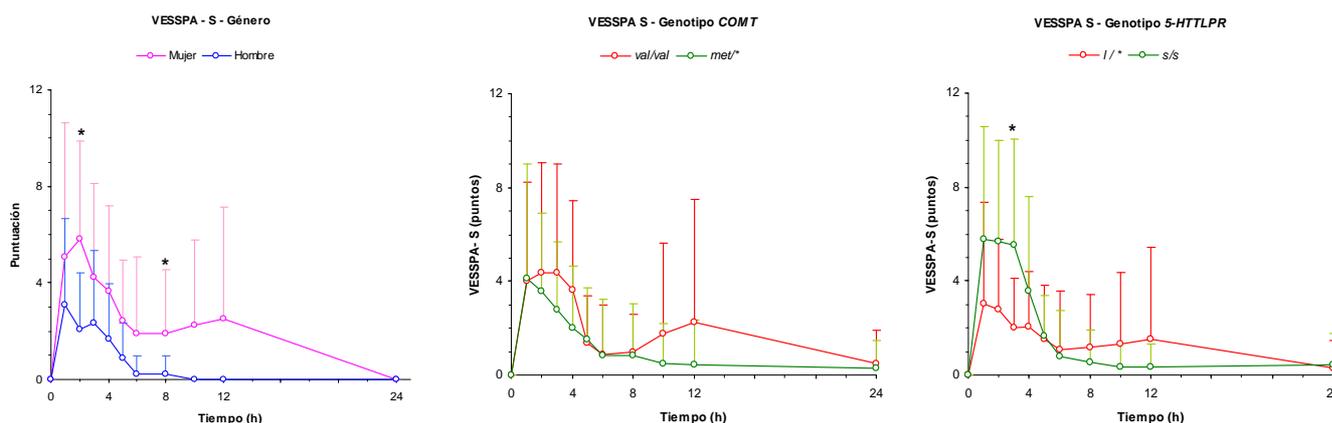


Figura 95. VESSPA Sedación. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*)

5.3.2.3.1.3 Interacción Género-Genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met. En el subgrupo *met/**, las mujeres presentaron mayor aumento en el AUC_{0-24h} ($p=0.021$), el E_{max} ($p=0.037$) y en el curso temporal de la sedación que los hombres (Figura 96, izquierda; Tabla 52).

5-HTTLPR. En el subgrupo *l/**, las mujeres mostraron mayor incremento en el AUC_{0-4h} ($p=0.039$), AUC_{0-6h} ($p=0.031$), AUC_{0-24h} ($p=0.003$), el E_{max} ($p=0.002$) y en el curso temporal de la sedación que los hombres (Figura 96, derecha; Tabla 52).

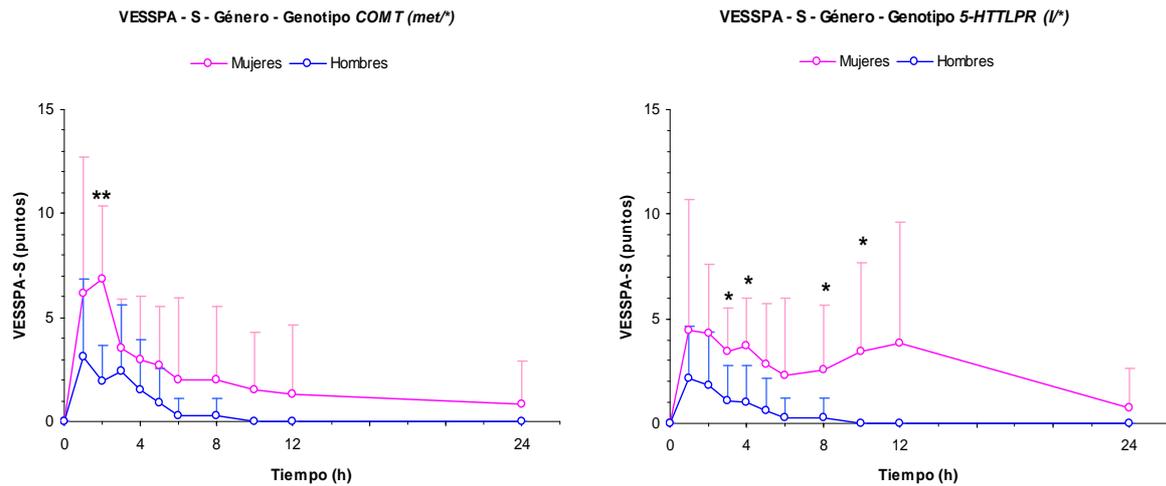


Figura 96. VESSPA Sedación. Diferencias (media + DE) de género en los genotipos *COMT Val¹⁵⁸Met (met/*)* y *5-HTTLPR (l/*)*

Entre los hombres, los portadores de alelos s/s presentaron mayor aumento en el AUC_{0-4h} ($p=0.037$), y el E_{max} ($p=0.02$) de la sedación que los portadores de alelos l/* (Figura 97).

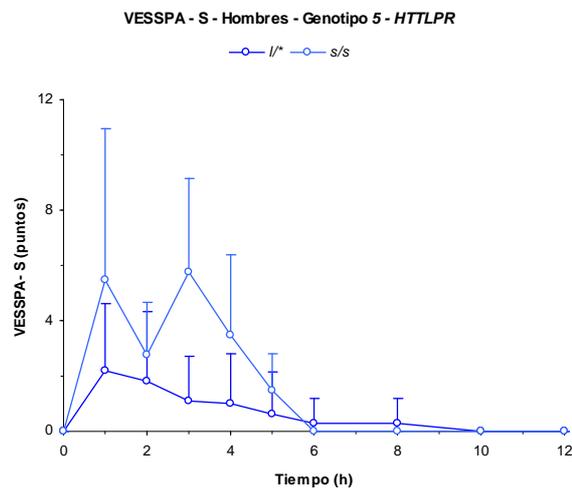


Figura 97. VESSPA Sedación. Hombres. Diferencias (media + DE) según el genotipo *5-HTTLPR*

Tabla 52. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala VESSPA-S para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

VESSPA-S	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Variables														
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		•		N.S		N.S		•		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		•		N.S	
AUC _{0-24h}	••		N.S		N.S		N.S		•		••		N.S	
E _{max}	••		N.S		N.S		N.S		•		••		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	•		N.S		N.S		N.S		••		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		•		N.S		N.S		•		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		•		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	•		N.S		N.S		N.S		N.S		•		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		•		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. •: $p < 0.05$; ••: $p < 0.01$

5.3.2.3.2 Somatización Ansiosa (SA)

5.3.2.3.2.1 Género

Las mujeres mostraron mayor aumento de somatización ansiosa en el curso temporal que los hombres (Figura 98, izquierda; Tabla 53).

5.3.2.3.2.2 Genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met. Los portadores de alelos *met*/* presentaron mayor incremento en el AUC_{0-24h} (15.4, IC 95%= 2.1-28.7, $p=0.025$) y en el curso temporal de la somatización ansiosa que los portadores de los alelos *val/val* (Figura 98, centro; Tabla 53).

5-HTTLPR. No se observaron diferencias significativas. (Figura 98, derecha; Tabla 53).

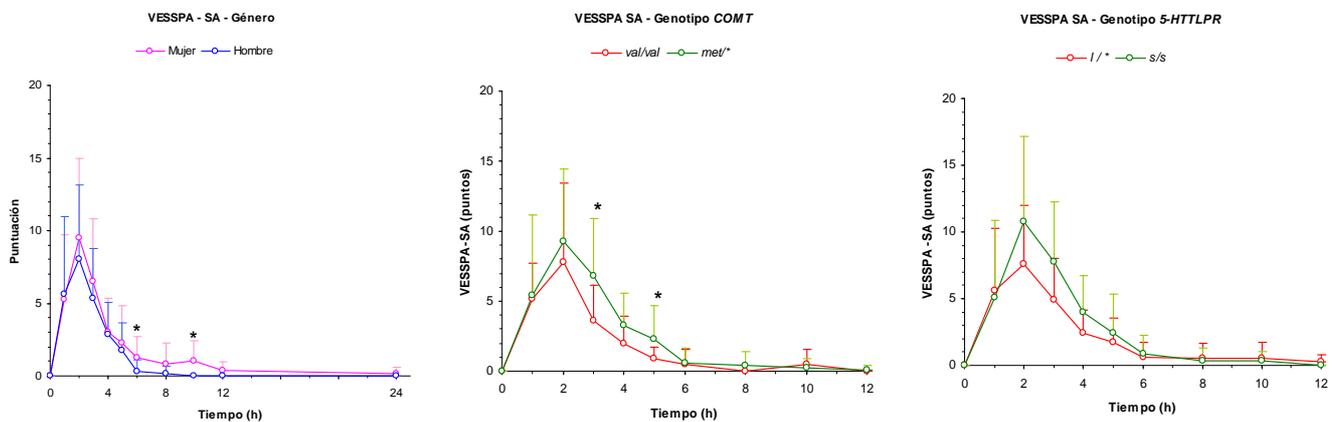


Figura 98. VESSPA Somatización ansiosa. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$

5.3.2.3.2.3 Interacción Género-Genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met. En el subgrupo *met*/*, las mujeres mostraron mayor aumento en el AUC_{0-24h} ($p=0.033$) de somatización ansiosa (Figura 99; Tabla 53).

5-HTTLPR. No se observaron diferencias significativas (Tabla 53).

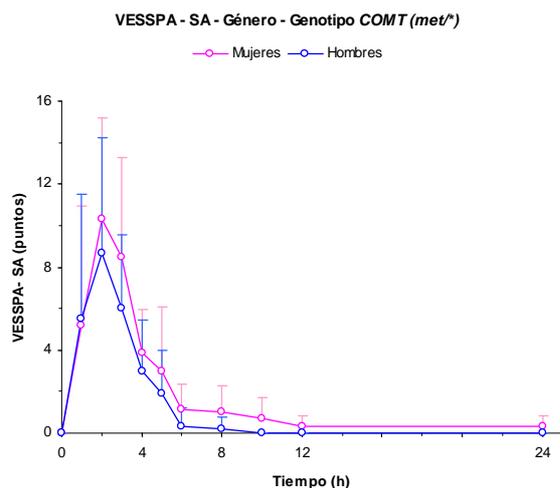


Figura 99. VESSPA Somatización ansiosa. Diferencias (media + DE) de género en el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met (met/*)*

Tabla 53. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala VESSPA-SA para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

VESSPA-SA	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		•		N.S		N.S		•		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	•		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. •: p<0.05

5.3.2.3.3 Cambios de Percepción (CP)

No se observaron diferencias significativas de género, ni entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*) ni diferencias en la interacción género-genotipo (Figura 100, izquierda, centro y derecha, respectivamente; Tabla 54).

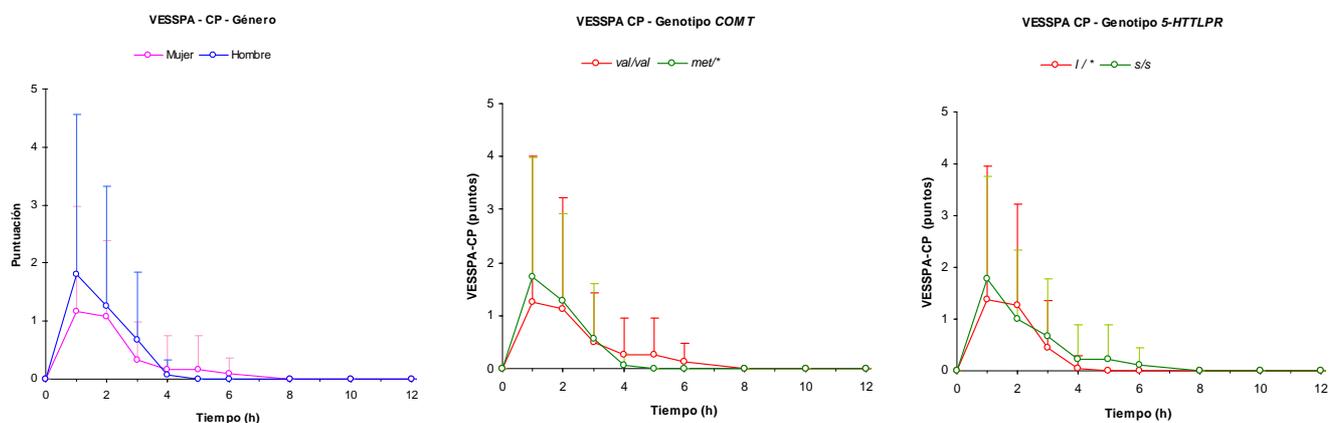


Figura 100. VESSPA Cambios en la percepción. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT* Val¹⁵⁸Met o *5-HTTLPR*).

Tabla 54. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala VESSPA-CP para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

VESSPA-CP	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.3.4 Placer y Contacto Social (PCS)

No se observaron diferencias significativas de género, ni entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*) (Figura 101, izquierda, centro y derecha, respectivamente; Tabla 55).

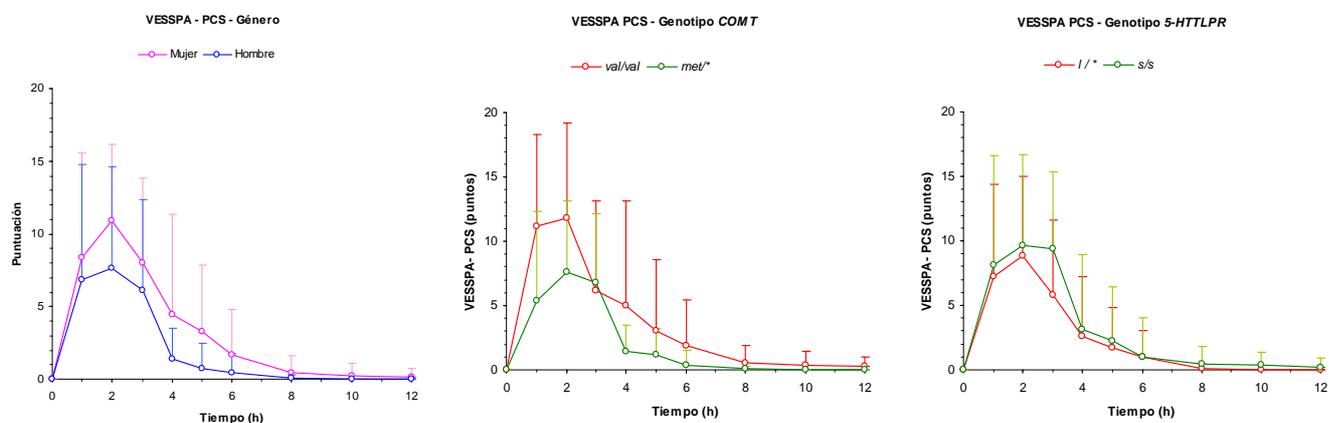


Figura 101. VESSPA Placer y contacto social. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*).

5.3.2.3.4.1 Interacción Género-Genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met.

En las mujeres, las portadoras de alelos *val/val* ($n=5$) presentaron mayor aumento en el E_{\max} ($p=0.004$) del Placer y contacto social que las portadoras de los alelos *met/** ($n=6$) (Figura 102; Tabla 55).

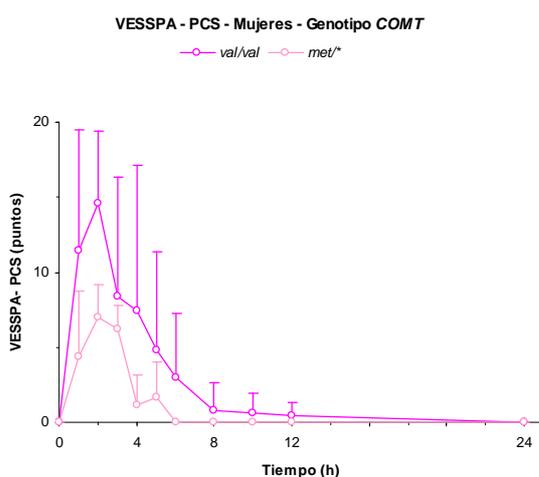


Figura 102. VESSPA Contacto y placer social. Mujeres. Diferencias (media + DE) según el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met*.

5-HTTLPR. No se observaron diferencias significativas (Tabla 55).

Tabla 55. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala VESSPA-PCS para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

VESSPA-PCS	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.3.5 Actividad y Energía (AE)

No se observaron diferencias significativas de género, ni entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*) ni diferencias en la interacción género-genotipo (Figura 103, izquierda, centro y derecha, respectivamente; Tabla 56).

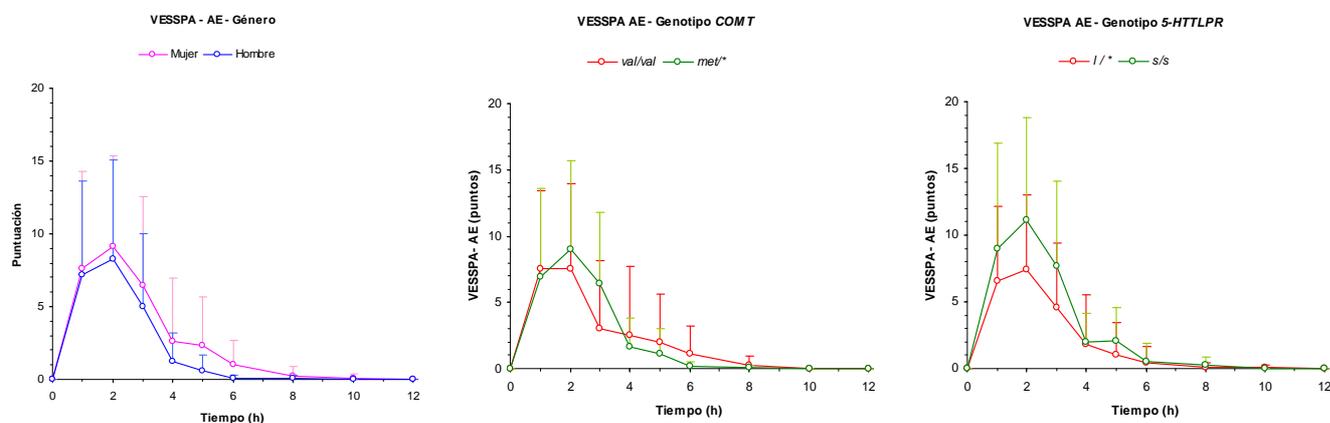


Figura 103. VESSPA Actividad y energía. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*).

Tabla 56. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala VESSPA-AE para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

VESSPA-AE	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/* (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	val/val (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	l/* (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo.

5.3.2.3.6 Sintomatología Psicótica (SP)

5.3.2.3.6.1 Género

Las mujeres mostraron mayor aumento de sintomatología psicótica que los hombres a las 5 horas (Figura 104, izquierda; Tabla 57).

5.3.2.3.6.2 Genotipo

No se observaron diferencias entre los subgrupos de cada genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*) (Figura 104, centro y derecha, respectivamente; Tabla 57).

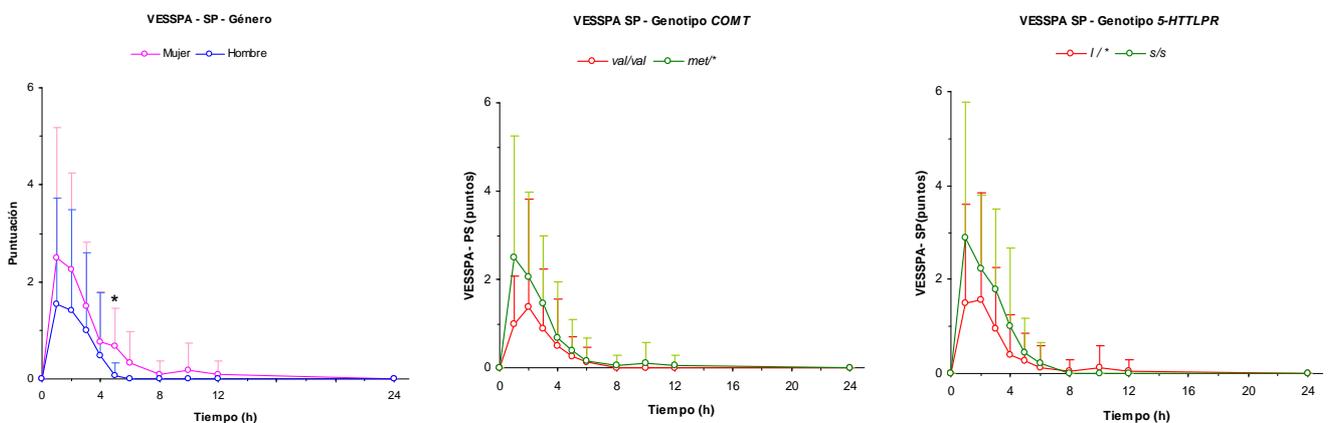


Figura 104. VESSPA Sintomatología psicótica. Diferencias (media + DE) según el género o el genotipo (*COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*). * $p < 0.05$

5.3.2.3.6.3 Interacción género-genotipo

COMT Val¹⁵⁸Met. En el subgrupo *met/**, las mujeres experimentaron mayor sintomatología psicótica a las 5 horas que los hombres ($p=0.041$) (Figura 105; Tabla 57).

5-HTTLPR. No se observaron diferencias significativas (Tabla 57).

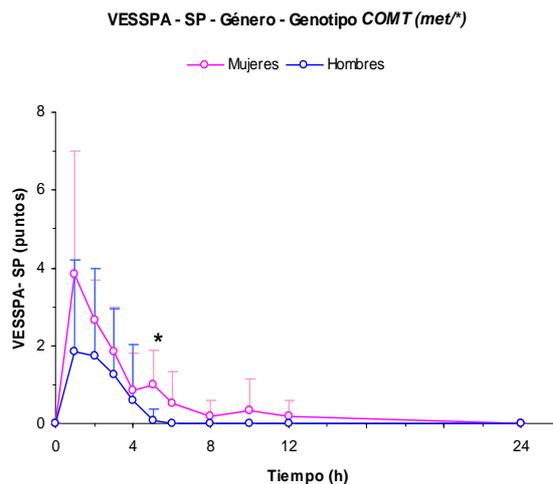


Figura 105. VESSPA- Síntomatología psicótica. Diferencias (media + DE) de género en el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met (met/+)*

Tabla 57. Análisis estadístico (ANCOVA) de la subescala VESSPA-SP para el AUC, Emax, Tmax y el curso temporal

VESSPA-SP	Género		Genotipo				Interacción género x genotipo							
			COMT		5-HTTLPR		COMT				5-HTTLPR			
			val/val	met/+	l/*	s/s	val/val	met/*	l/*	s/s	l/*	s/s	l/*	s/s
Variables	♀ (n=12)	♂ (n=15)	val/val (n=8)	met/+ (n=18)	l/* (n=18)	s/s (n=9)	♀ (n=5)	♂ (n=3)	♀ (n=6)	♂ (n=12)	♀ (n=7)	♂ (n=11)	♀ (n=5)	♂ (n=4)
Estimación	AUC, Emax, Tmax (0-24h)													
AUC _{0-4h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-6h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
AUC _{0-24h}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
E _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
T _{max}	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
Tiempo	Curso temporal (0-24h)													
Basal	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
1h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
2h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
3h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
4h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
5h	●		N.S		N.S		N.S		●		N.S		N.S	
6h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
8h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
10h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
12h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	
24h	N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S		N.S	

♀: mujer; ♂: hombre; AUC: área bajo la curva, Emax: efecto máximo, Tmax: tiempo del Emax. N.S: no significativo. ●: p<0.05

5.3.3 ESCALA DE MANIA DEYOUNG

Ningun sujeto presentó sintomatología maniática significativa inducida por la MDMA.

5.3.4 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

No se observaron acontecimientos graves o inesperados. No se requirió atención médica específica en ningún sujeto por acontecimientos adversos.

5.4 RESUMEN EN TABLAS

Dado el gran número de resultados obtenidos, a continuación se presentan en forma de tablas los valores medios de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos según el género, el genotipo y la interacción género-genotipo.

Farmacocinética

Tabla 58. Diferencias de **género**

Tabla 59. Diferencias según el **genotipo CYP2D6**

Tabla 60. Diferencias según el **genotipo COMT Val¹⁵⁸Met**

Tabla 61. Diferencias de género en los portadores de **1 AF del CYP2D6**

Tabla 62. Diferencias de género en los portadores de **2 AF del CYP2D6**

Tabla 63. Diferencias de género en los portadores de los alelos **val/val del genotipo COMT Val¹⁵⁸Met**

Tabla 64. Diferencias de género en los portadores de los alelos **met/* del genotipo COMT Val¹⁵⁸Met**

Efectos fisiológicos y subjetivos

Tabla 65. Diferencias de **género**

Tabla 66. Diferencias según el **genotipo COMT Val¹⁵⁸Met o 5-HTTLPR**

Tabla 67. Diferencias de género en los **subgrupos del genotipo COMT Val¹⁵⁸Met.**

Tabla 68. Diferencias de género en los **subgrupos del genotipo 5-HTTLPR**

Tabla 58. Diferencias de género en los parámetros farmacocinéticos de la MDMA y sus metabolitos (media \pm DE)

Sustancia	AUC _{0-4h}	AUC _{0-6h}	AUC _{0-25h}	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	K _e
MDMA							
Mujeres	510.6 \pm 125.3	838.7 \pm 218.0	2667.1 \pm 616.8	190.3 \pm 60.7	2.6 \pm 1.4	11.0 \pm 12.6	0.1 \pm 0.05
Hombres	515.6 \pm 152.4	803.3 \pm 208.9	2212.5 \pm 649.7	187.5 \pm 38.9	2.8 \pm 1.0	7.4 \pm 2.9	0.1 \pm 0.04
HMMA							
Mujeres	436.6 \pm 367.4	705.9 \pm 570.9	2460.4 \pm 1681.6	170.2 \pm 131.5	3.6 \pm 2.8	15.5 \pm 9.9	0.05 \pm 0.18
Hombres	512.8 \pm 251.1	787.8 \pm 363.6	2463.7 \pm 1081.5	190.1 \pm 76.6	2.6 \pm 1.0	10.6 \pm 10.9	0.13 \pm 0.17
MDA							
Mujeres	22.4 \pm 7.2	44.6 \pm 13.9	290.4 \pm 56.0	14.0 \pm 3.6	7.8 \pm 2.2	17.6 \pm 10.1	0.02 \pm 0.13
Hombres	24.7 \pm 11.0	45.8 \pm 16.6	278.4 \pm 61.5	13.3 \pm 3.4	6.3 \pm 3.3	11.9 \pm 57.9	0.01 \pm 0.05
HMA							
Mujeres	10.5 \pm 7.4	20.2 \pm 14.0	151.8 \pm 80.3	6.2 \pm 3.2	8.1 \pm 3.5	19.7 \pm 36.3	0.02 \pm 0.03
Hombres	7.9 \pm 3.7	16.8 \pm 7.6	140.2 \pm 65.9	6.0 \pm 2.5	7.5 \pm 2.7	2.68 \pm 63.3	0.001 \pm 0.09

AUC: area bajo la curva, C_{max}: concentración plasmática máxima; T_{max}: tiempo de C_{max}; T_{1/2}: semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación.
 MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina; HMMA: 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina; MDA: 3,4-metilendioxianfetamina; HMA: 4-hidroxi-3-metoxianfetamina.

Tabla 59. Diferencias en los parámetros farmacocinéticos de la MDMA y sus metabolitos según el genotipo *CYP2D6* (media \pm DE)

Farmacocinética – Genotipo <i>CYP2D6</i>							
Sustancia	AUC _{0-4h}	AUC _{0-6h}	AUC _{0-25h}	C _{max} (μ g/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	K _e
MDMA							
2 AF	523.6 \pm 129.0	841.4 \pm 197.9	2054.0 \pm 374.6	196.3 \pm 46.1	2.9 \pm 1.3	8.4 \pm 7.7	0.1 \pm 0.04
1 AF	490.8 \pm 166.3	766.3 \pm 238.2	2029.1 \pm 673.4	171.5 \pm 51.6	2.2 \pm 0.7	14.7 \pm 16.7	0.08 \pm 0.05
HMMA							
2 AF	581.0 \pm 295.0**	913.3 \pm 436.1	2408.6 \pm 1034.4**	219.3 \pm 95.3**	2.7 \pm 1.6	11.2 \pm 3.9	0.07 \pm 0.03
1 AF	254.7 \pm 169.3	392.7 \pm 244.5	1105.6 \pm 614.9	97.05 \pm 53.71	3.7 \pm 2.7	14.5 \pm 14.4	0.2 \pm 0.28
MDA							
2 AF	24.6 \pm 9.7	47.1 \pm 15.6	206.1 \pm 39.1	14.07 \pm 3.9	6.9 \pm 2.8	16.5 \pm 8.7	0.05 \pm 0.02
1 AF	21.3 \pm 8.4	40.7 \pm 14.0	206.3 \pm 46.1	12.5 \pm 1.9	7.1 \pm 3.4	23.0 \pm 11.8	0.04 \pm 0.01
HMA							
2 AF	10.5 \pm 6.2	21.0 \pm 11.7	103.4 \pm 50.3	6.6 \pm 3.0	7.5 \pm 3.0	291.1 \pm 852	0.02 \pm 0.03
1 AF	5.3 \pm 1.7	11.0 \pm 3.2	75.2 \pm 25.1	4.7 \pm 1.5	8.6 \pm 3.2	14.7 \pm 124	0.01 \pm 0.01

AUC: area bajo la curva; C_{max}: concentración máxima; T_{max}: tiempo de C_{max}; T_{1/2}: semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación. AF: alelos funcionantes. MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina; HMMA: 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina; MDA: 3,4-metilendioxianfetamina; HMA: 4-hidroxi-3-metoxianfetamina. ***p*<0.01

Tabla 60. Diferencias en los parámetros farmacocinéticos de la MDMA y sus metabolitos según el genotipo *COMT* (media \pm DE)

Farmacocinética – Genotipo <i>COMT</i>							
Sustancia	AUC _{0-4h}	AUC _{0-6h}	AUC _{0-25h}	C _{max} (μg/L)	T _{max} (h)	T _½ (h)	K _e
MDMA							
<i>val/val</i>	509.0 \pm 146.3	805.5 \pm 202.9	2287.1 \pm 417.0	179.4 \pm 41.8	2.7 \pm 1.5	15.3 \pm 16.2	0.07 \pm 0.02
<i>met/*</i>	515.5 \pm 138.9	824.0 \pm 215.7	1939.3 \pm 468.8	192.8 \pm 51.8	2.7 \pm 1.0	8.1 \pm 16.3	0.12 \pm 0.05**
HMMA							
<i>val/val</i>	446.0 \pm 400.1	677.1 \pm 570.2	1750.6 \pm 1286.5	158.3 \pm 127.8	3.4 \pm 2.8	16.8 \pm 11.2	0.05 \pm 0.02
<i>met/*</i>	495.9 \pm 275.8	786.9 \pm 434.5	2121.9 \pm 1074.3	192.1 \pm 98.3	2.9 \pm 2.6	10.2 \pm 11.9	0.14 \pm 0.18
MDA							
<i>val/val</i>	23.7 \pm 10.8	45.1 \pm 17.3	206.7 \pm 38.5	14.4 \pm 3.6	8.0 \pm 3.3	20.2 \pm 11.1	0.04 \pm 0.02
<i>met/*</i>	23.6 \pm 9.0	45.3 \pm 15.6	205.9 \pm 40.8	13.2 \pm 3.3	6.5 \pm 3.0	17.5 \pm 12.4	0.05 \pm 0.02
HMA							
<i>val/val</i>	9.33 \pm 7.9	18.2 \pm 15.0	81.6 \pm 38.8	5.8 \pm 3.3	6.5 \pm 3.0	24.3 \pm 114	0.02 \pm 0.02
<i>met/*</i>	9.0 \pm 4.6	18.5 \pm 9.0	103.7 \pm 48.5	6.2 \pm 2.5	8.5 \pm 3.0	322.8 \pm 866	0.02 \pm 0.03

AUC: área bajo la curva; C_{max}: concentración máxima; T_{max}: tiempo de C_{max}; T_{1/2}: semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación. Val: valina; Met: metionina. MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina; HMMA: 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina; MDA: 3,4-metilendioxianfetamina; HMA: 4-hidroxi-3-metoxianfetamina. ***p*<0.01

Tabla 61. Farmacocinetica. Diferencias de género en los portadores de 1 *alelo funcionante del CYP2D6* (media \pm DE)

Farmacocinetica – Interacción Género – Genotipo <i>CYP2D6</i> (1 AF)							
Sustancia/genero	AUC _{0-4h}	AUC _{0-6h}	AUC _{0-25h}	C _{max} (µg/L)	T _{max} (h)	T _½ (h)	K _e
MDMA							
Mujeres	396.2 \pm 29.1	652.9 \pm 42.5	2180.0 \pm 303.3	142.5 \pm 10.3	2.0 \pm 0.00	24.3 \pm 26.9	0.06 \pm 0.04
Hombres	547.6 \pm 192.9	834.4 \pm 287.9	1938.4 \pm 848.7	188.9 \pm 59.9	2.4 \pm 0.9	8.9 \pm 3.9	0.09 \pm 0.05
HMMA							
Mujeres	202.9 \pm 201.1	315.5 \pm 304.6	1006.4 \pm 826.3	69.0 \pm 66.8	4.5 \pm 4.7	22.8 \pm 18.3	0.04 \pm 0.02
Hombres	285.8 \pm 163.5	439.1 \pm 225.9	1165.0 \pm 555.48	113.8 \pm 43.3	3.2 \pm 1.1	9.5 \pm 10.6	0.3 \pm 0.3
MDA							
Mujeres	18.8 \pm 5.2	35.9 \pm 12.7	208.5 \pm 28.1	13.1 \pm 1.4	10.6 \pm 1.1	25.2 \pm 16.5	0.04 \pm 0.02
Hombres	23.2 \pm 10.6	44.3 \pm 15.5	204.7 \pm 61.0	12.1 \pm 2.4	4.5 \pm 1.0	21.3 \pm 9.3	0.04 \pm 0.01
HMA							
Mujeres	6.2 \pm 1.7	11.8 \pm 4.6	76.4 \pm 28.3	5.0 \pm 1.9	9.3 \pm 3.0	31.4 \pm 172.3	0.01 \pm 0.01
Hombres	4.4 \pm 1.2	10.1 \pm 1.4	73.9 \pm 27.7	4.5 \pm 1.4	8.0 \pm 4.0	60.8 \pm 50.6	0.02 \pm 0.02

AUC: area bajo la curva; C_{max}: concentración máxima; T_{max}: tiempo de C_{max}; T_{1/2}: semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación. AF: alelos funcionantes. MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina; HMMA: 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina; MDA: 3,4-metilendioxianfetamina; HMA: 4-hidroxi-3-metoxianfetamina.

Tabla 62. Farmacocinetica. Diferencias de género en los portadores de los 2 alelos funcionantes del CYP2D6 (media \pm DE)

Farmacocinetica – Interacción Género-Genotipo CYP2D6 (2 AF)							
Sustancia/genero	AUC _{0-4h}	AUC _{0-6h}	AUC _{0-25h}	C _{max} (µg/L)	T _{max} (h)	T _½ (h)	K _e
MDMA							
Mujeres	553.5 \pm 120.3	908.4 \pm 216.8	2212.4 \pm 393.6	208.1 \pm 62.3	2.8 \pm 1.6	7.2 \pm 3.0	0.11 \pm 0.05
Hombres	499.6 \pm 136.8	787.8 \pm 173.9	1927.2 \pm 322.9	186.8 \pm 27.6	3.0 \pm 1.0	9.3 \pm 10.1	0.11 \pm 0.04
HMMA							
Mujeres	524.2 \pm 386.1	852.3 \pm 590.9	2262.3 \pm 1419.6	208.1 \pm 131.9	3.3 \pm 2.1	12.8 \pm 3.7	0.06 \pm 0.02
Hombres	626.4 \pm 207.9	962.1 \pm 285.7	2525.7 \pm 647.7	228.3 \pm 58.6	2.3 \pm 0.9	9.9 \pm 3.7	0.08 \pm 0.03
MDA							
Mujeres	23.8 \pm 7.7	47.8 \pm 13.6	206.2 \pm 46.7	14.3 \pm 4.2	6.7 \pm 1.5	14.7 \pm 5.7	0.05 \pm 0.02
Hombres	25.3 \pm 11.7	46.5 \pm 17.9	205.9 \pm 33.9	13.8 \pm 3.8	7.1 \pm 3.7	18.1 \pm 10.7	0.05 \pm 0.02
HMA							
Mujeres	12.1 \pm 8.2	25.3 \pm 15.3	106.2 \pm 58.2	6.6 \pm 3.5	7.7 \pm 3.7	132.2 \pm 407.6	0.02 \pm 0.03
Hombres	9.0 \pm 3.6	19.0 \pm 7.5	100.9 \pm 45.5	6.5 \pm 2.7	7.3 \pm 2.4	432.3 \pm 1121.9	0.03 \pm 0.04

AUC: area bajo la curva; C_{max}: concentración máxima; T_{max}: tiempo de C_{max}; T_{1/2}: semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación. AF: alelos funcionantes. MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina; HMMA: 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina; MDA: 3,4-metilendioxianfetamina; HMA: 4-hidroxi-3-metoxianfetamina.

Tabla 63. Farmacocinetica. Diferencias de género en los portadores de los alelos *val/val* (*genotipo COMT*) (media \pm DE)

Farmacocinetica – Interacción Género-Genotipo <i>COMT</i> (<i>val/val</i>)							
Sustancia/genero	AUC _{0-4h}	AUC _{0-6h}	AUC _{0-25h}	C _{max} (µg/L)	T _{max} (h)	T _½ (h)	K _e
MDMA							
Mujeres	423.6 \pm 46.3	704.0 \pm 100.6	2142.9 \pm 270.2	154.2 \pm 27.0	2.7 \pm 1.8	19.1 \pm 20.3	0.06 \pm 0.03
Hombres	651.4 \pm 148.5*	974.6 \pm 235.1	2527.4 \pm 569.0	221.5 \pm 20.4*	2.6 \pm 1.1	9.0 \pm 0.9	0.08 \pm 0.01
HMMA							
Mujeres	387.0 \pm 490.7	570.6 \pm 697.8	1506.1 \pm 1606.4	125.5 \pm 153.7	3.4 \pm 3.7	18.4 \pm 14.2	0.05 \pm 0.02
Hombres	544.3 \pm 235.3	854.6 \pm 297.6	2158.2 \pm 483.0	212.8 \pm 52.3	3.3 \pm 1.1	14.0 \pm 3.8	0.05 \pm 0.01
MDA							
Mujeres	17.4 \pm 5.0	35.6 \pm 10.0	188.9 \pm 36.7	13.5 \pm 1.1	8.8 \pm 2.6	24.0 \pm 12.4	0.03 \pm 0.01
Hombres	34.0 \pm 9.9*	60.8 \pm 16.0*	236.3 \pm 19.5	15.9 \pm 6.1	6.6 \pm 4.6	13.9 \pm 5.2	0.06 \pm 0.03
HMA							
Mujeres	10.4 \pm 10.1	19.9 \pm 19.3	86.7 \pm 47.7	6.3 \pm 4.1	7.6 \pm 3.3	8.7 \pm 126.2	0.02 \pm 0.03
Hombres	7.5 \pm 3.0	15.4 \pm 5.2	73.0 \pm 23.3	5.1 \pm 1.8	4.6 \pm 1.1	79.3 \pm 82.0	0.02 \pm 0.02

AUC: area bajo la curva; C_{max}: concentración máxima; T_{max}: tiempo de C_{max}; T_{1/2}: semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación. Val: valina. MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina; HMMA: 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina; MDA: 3,4-metilendioxianfetamina; HMA: 4-hidroxi-3-metoxianfetamina. **p*<0.05

Tabla 64. Farmacocinetica. Diferencias de género en los portadores de los alelos *met*/* (*genotipo COMT*) (media \pm DE)

Farmacocinetica – Interacción Género – Genotipo <i>COMT</i> (<i>met</i> /*)							
Sustancia/genero	AUC _{0-4h}	AUC _{0-6h}	AUC _{0-25h}	C _{max} (µg/L)	T _{max} (h)	T _½ (h)	K _e
MDMA							
Mujeres	583.1 \pm 125.8	950.9 \pm 231.7	2254.2 \pm 434.7	220.3 \pm 66.3	2.5 \pm 1.1	5.8 \pm 1.9	0.13 \pm 0.04
Hombres	481.7 \pm 138.8	760.5 \pm 188.4	1781.9 \pm 408.8	179.0 \pm 38.2	2.8 \pm 1.0	9.2 \pm 9.4	0.11 \pm 0.05
HMMA							
Mujeres	477.9 \pm 269.8	818.7 \pm 478.2	2264.6 \pm 1185.1	207.4 \pm 109.7	3.9 \pm 2.3	13.1 \pm 4.4	0.06 \pm 0.02
Hombres	505.0 \pm 264.3	771.0 \pm 388.1	2050.6 \pm 985.6	184.4 \pm 82.4	2.4 \pm 0.9	8.7 \pm 6.6	0.18 \pm 0.22*
MDA							
Mujeres	26.6 \pm 6.2	52.0 \pm 12.7	221.8 \pm 41.3	14.4 \pm 5.0	7.0 \pm 1.6	12.2 \pm 2.3	0.06 \pm 0.01
Hombres	21.8 \pm 10.6	41.3 \pm 14.6	196.3 \pm 42.0	12.4 \pm 2.0	6.2 \pm 3.2	20.7 \pm 10.8	0.04 \pm 0.02
HMA							
Mujeres	10.5 \pm 5.4	20.4 \pm 9.9	107.6 \pm 58.2	6.1 \pm 2.5	8.6 \pm 3.9	167.9 \pm 475.8	0.01 \pm 0.02
Hombres	8.0 \pm 4.1	17.2 \pm 8.4	101.2 \pm 46.0	6.2 \pm 2.7	8.4 \pm 2.4	426.1 \pm 1123.7	0.03 \pm 0.04

AUC: area bajo la curva; C_{max}: concentración máxima; T_{max}: tiempo de C_{max}; T_½: semivida de eliminación; K_e: constante de eliminación. Met: metionina. MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina; HMMA: 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina; MDA: 3,4-metilendioxianfetamina; HMA: 4-hidroxi-3-metoxianfetamina. **p*<0.05,

Tabla 65. Diferencias de género en los efectos fisiológicos y subjetivos producidos por la MDMA (1,4 mg/kg) (media \pm DE)

MDMA – Farmacodinamica – Género								
Variables	AUC _{0-4h}		AUC _{0-6h}		AUC _{0-24 h}		E _{max}	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
<i>Efectos fisiológicos</i>								
PAS	64.6 \pm 25.5	50.7 \pm 24.6	83.0 \pm 39.1	65.2 \pm 32.1	170.3 \pm 166.7	103.7 \pm 120.1	30.3 \pm 9.3*	24.2 \pm 10.9
Frecuencia cardiaca	52.5 \pm 16.0**	33.1 \pm 28.5	69.3 \pm 21.8**	41.7 \pm 42.7	118.5 \pm 81.0	62.2 \pm 145.6	26.2 \pm 8.3**	15.1 \pm 13.2
Temperatura oral	1.2 \pm 0.8*	0.5 \pm 0.8	2.3 \pm 1.4*	1.1 \pm 1.1	6.4 \pm 5.7	3.7 \pm 3.5	0.6 \pm 0.4	0.4 \pm 0.5
<i>Efecto subjetivos</i>								
EAV								
Mareo	20.4 \pm 17.0*	4.9 \pm 8.3	21.6 \pm 17.6*	5.2 \pm 8.9	22.7 \pm 18.4*	6.49 \pm 12.1	17.7 \pm 13.5*	6.1 \pm 9.6
Síntomas de depresión o tristeza	0.7 \pm 0.9	0.1 \pm 0.4	1.2 \pm 1.6*	0.1 \pm 0.4	2.2 \pm 4.9	0.18 \pm 0.4	0.9 \pm 1.3*	0.1 \pm 0.3
ARCI								
PCAG (Sedación)	6.5 \pm 9.0	0.4 \pm 8.5	9.2 \pm 12.0	1.1 \pm 10.1	30.5 \pm 37.2*	1.8 \pm 10.5	4.5 \pm 3.7*	0.4 \pm 4.2
VESSPA								
Sedación	17.0 \pm 12.2	8.3 \pm 8.7	22.2 \pm 15.0	10.1 \pm 10.3	54.4 \pm 55.3*	10.7 \pm 11.2	9.1 \pm 4.5**	3.9 \pm 3.6

AUC: area bajo la curva; E_{max}: efecto máximo; T_{max}: tiempo del E_{max}. PAS: presión arterial sistólica. EAV: escala analógica visual. ARCI: Addiction Research Center Inventory, PCAG: grupo pentobarbital-clorpromazina-alcohol. VESSPA: Valoración de los efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Tabla 66. Diferencias en los efectos fisiológicos y subjetivos producidos por la MDMA (1,4 mg/kg) según el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR* (media \pm DE)

MDMA – Farmacodinamica – Genotipo								
Genotipo	AUC _{0-4h}		AUC _{0-6h}		AUC _{0-24 h}		E _{max}	
<i>COMT Val¹⁵⁸Met</i>	<i>val/val</i>	<i>met/*</i>	<i>val/val</i>	<i>met/*</i>	<i>val/val</i>	<i>met/*</i>	<i>val/val</i>	<i>met/*</i>
PAS	76.8 \pm 17.9*	47.3 \pm 23.9	100.4 \pm 29.5*	60.1 \pm 32.6	251 \pm 128.8**	73.4 \pm 115.6	34.2 \pm 7.0*	24.4 \pm 8.0
PAD	34.8 \pm 17.0	22.0 \pm 18.4	44.4 \pm 24.8	25.7 \pm 25.8	101 \pm 107.2*	12.4 \pm 69.8	19.2 \pm 6.5	14.4 \pm 5.6
Mareo	5.6 \pm 9.3	13.2 \pm 15.7*	6.5 \pm 11.6	13.9 \pm 16.2*	7.1 \pm 13.3	15.3 \pm 17.8*	11.7 \pm 11.5	18.0 \pm 12.7*
VESSPA – Ansiedad	17.5 \pm 6.4	23.0 \pm 12.9	19.6 \pm 7.7	27.3 \pm 14.0	21.1 \pm 9.1	30.7 \pm 16.9*	9.2 \pm 4.7	10.4 \pm 4.8
<i>5-HTTLPR</i>	<i>l/*</i>	<i>s/s</i>	<i>l/*</i>	<i>s/s</i>	<i>l/*</i>	<i>s/s</i>	<i>l/*</i>	<i>s/s</i>
PAS	65.4 \pm 24.0**	39.9 \pm 20.2	85.4 \pm 34.3**	48.8 \pm 26.0	173 \pm 153.4*	54.0 \pm 80.9	30.7 \pm 8.1**	21.4 \pm 6.6
PAD	30.4 \pm 18.0	17.5 \pm 16.5	37.8 \pm 24.5	19.1 \pm 25.5	60.0 \pm 90.0	4.6 \pm 81.6	17.4 \pm 6.2**	12.6 \pm 4.4
Frecuencia cardiaca	46.1 \pm 24.9	33.0 \pm 25.3	62.7 \pm 35.6*	36.6 \pm 35.9	121.9 \pm 94.8*	17.8 \pm 146.6	22.0 \pm 9.4	20.7 \pm 10.5
VESSPA – Sedación	8.8 \pm 9.2	18.8 \pm 12.1*	11.9 \pm 11.7	22.6 \pm 15.6	30.1 \pm 47.1	30.1 \pm 35.9	5.9 \pm 4.8	8.2 \pm 4.0

AUC: area bajo la curva; E_{max}: efecto máximo; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. VESSPA: Valoración de los efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso. Val: valina; Met: metionina. l: alelo largo; s: alelo corto. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Tabla 67. Diferencias de género (media, rango) de los efectos fisiológicos y subjetivos producidos por la MDMA (1,4 mg/kg) según el subgrupo del genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met*

MDMA – Farmacodinamica – Interacción género-genotipo <i>COMT Val158Met</i> .				
Genotipo <i>COMT</i>	AUC _{0-4h}	AUC _{0-6h}	AUC _{0-24 h}	E _{max}
<i>Portadores val/val</i>				
Frecuencia cardiaca				
Mujeres	59.4 (40.9 - 86.0)	85.4 (61.38 - 106.8)*	173 (83.4 - 251)	27.7 (16.5 - 43.0)
Hombres	31.3 (16.4 - 41.9)	32.8 (6.38 - 49.9)	38.8 (-122.6 - 155)	12.3 (-8.5 - 27.5)
<i>Portadores met/*</i>				
Frecuencia cardiaca				
Mujeres	47.6 (31.2 - 65.4)	57.9 (33.7 - 81.9)	79.7 (-65.3 - 141)	25.3 (14.5 - 35.5)*
Hombres	33.6 (-17.4 - 113.1)	43.9 (-33.4 - 157.6)	68.1 (-252.4 - 297)	15.8 (-13 - 42.0)
EAV - Mareo				
Mujeres	28.6 (15.1 - 60.8)**	29.7 (15.1 - 60.8)**	30.8 (15.1 - 60.8)**	23.7 (13 - 49)**
Hombres	6.23 (0.0 - 27.1)	6.61 (0.0 - 27.1)	8.11 (0.0 - 41.1)	7.7 (0 - 33)
VESSPA - Sedación				
Mujeres	16.3 (6 - 36.5)	21.8 (10 - 44.5)	48.4 (10 - 154)*	8.5 (4 - 17)*
Hombres	8.2 (0.0 - 23.5)	9.9 (0 - 29.0)	10.7 (0 - 29)	3.9 (0 - 12)
VESSPA - Ansiedad				
Mujeres	25.5 (13.0 - 51.5)	26.8 (13 - 54)	43.9 (13 - 66)*	11.3 (8 - 20)
Hombres	21.7 (7.5 - 47.0)	25.2 (8 - 47)	25.9 (8 - 51.5)	9.7 (3 - 22)

AUC: area bajo la curva; E_{max}: efecto máximo; EAV: escala analógica visual. VESSPA: Valoración de los efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso. Val: valina; Met: metionina. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Tabla 68. Diferencias de género (media, rango) de los efectos fisiológicos y subjetivos producidos por la MDMA (1,4 mg/kg) según el subgrupo del genotipo 5-HTTLPR

MDMA – Farmacodinamica – Interacción género-genotipo 5-HTTLPR				
Genotipo 5-HTTLPR	AUC _{0-4h}	AUC _{0-6h}	AUC _{0-24 h}	E _{max}
Portadores l / *				
PAS				
Mujeres	84.2 (37.4 - 102.0)*	109.0 (42.4 - 141.5)*	291.2 (34.4 - 499)*	38.0 (25.5 - 42.5)**
Hombres	57.2 (18.9 - 92.2)	76.9 (13.4 - 111.2)	163.2 (-105.5 - 256)	26.0 (18.0 - 39.0)
Frecuencia cardiaca				
Mujeres	49.6 (31.2 - 86.0)*	78.2 (33.7 - 106.8)	138 (-65.3 - 251)	25.00 (18.0 - 43.0)*
Hombres	36.9 (2.3 - 113.1)	49.9 (0.8 - 157.6)	116 (0.8 - 297)	18.00 (9.5 - 42.0)
Diámetro pupilar				
Mujeres	6.65 (3.2 - 10.1)	8.15 (4.4 - 14.4)	8.15 (5.8 - 29.9)	3.0 (1.5 - 4.0)
Hombres	9.1 (6.2 - 15.5)	12.6 (8.2 - 21.3)*	24.6 (9.3 - 50.8)*	3.5 (2.0 - 4.0)
EAV – Somnolencia				
Mujeres	35.0 (1 - 79.5)*	37.5 (4.5 - 92.5)*	46.5 (10.2 - 393.1)**	22 (8 - 61)*
Hombres	0.75 (0 - 152.4)	1.00 (0.0 - 155.9)	1.00 (0.0 - 155.9)	1.0 (0 - 72)
ARCI-PCAG (sedación)				
Mujeres	6.00 (-1.0 - 22.5)	12.0 (-4.5 - 25.5)	30.5 (2 - 108)**	6 (4 - 9)*
Hombres	-2.00 (-10.5 - 23)	0.0 (-13 - 27)	0.0 (-13 - 27)	0 (-4 - 8)
VESSPA - Sedación				
Mujeres	12 (6 - 36.5)*	14 (13 - 44.5)*	53.5 (13 - 154)**	8 (4 - 17)**
Hombres	2 (0.0 - 22)	2 (0 - 25)	2 (0 - 28.5)	2 (0 - 8)
Portadores s/s				
Frecuencia cardiaca				
Mujeres	40.9 (37.9 - 65.4)*	61.4 (38.4 - 81.9)*	101 (74.4 - 141)	26.5 (14.5 - 35.5)
Hombres	19.1 (-17.4 - 28.4)	12.9 (-33.4 - 30.8)	-127 (-252.4 - 156)	3.7 (-13 - 23.5)
Temperatura oral				
Mujeres	1.14 (0.39 - 1.29)	2.04 (0.71 - 2.55)	4.81 (3.45 - 5.95)*	0.65 (0.45 - 0.80)
Hombres	0.60 (0.08 - 0.95)	0.77 (0.33 - 1.06)	1.48 (-1.77 - 3.16)	0.37 (-0.40 - 0.70)
VAS – Mareo				
Mujeres	26.7 (15.1 - 60.8)*	32.5 (15.1 - 60.8)*	32.5 (15.1 - 60.8)*	14 (10 - 49)
Hombres	0.0 (0.0 - 8.0)	0.0 (0.0 - 8.0)	0.0 (0.0 - 8.0)	0 (0 - 14)
ARCI - BG				
Mujeres	4.5 (-3.0 - 16)	8 (-3 - 20)	10 (-3 - 20)	2 (-1 - 5)
Hombres	4.25 (2.5 - 11)	4.5 (2 - 12)	7.5 (2 - 15)	6 (3 - 6)*

AUC: area bajo la curva; E_{max}: efecto máximo; PAS: presión arterial sistólica; EAV: escala analógica visual. ARCI: Addiction Research Center Inventory, PCAG: grupo pentobarbital-clorpromazina-alcohol. VESSPA: Valoración de los efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso. BG: grupo benzedrina. l: alelo largo; s: alelo corto. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

5.5 ESTUDIOS DE LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD METABÓLICA DEL CYP2D6 Y CYP3A4

A pesar que el objetivo de la presente memoria no incluye el estudio de la actividad metabólica del CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2, se presenta muy brevemente los resultados y las conclusiones más significativas.

Actividad del CYP2D6 e interacción metabólica dextrometorfano-MDMA:

- La C_{max} y el AUC del dextrometorfano se incrementó 10 veces en relación a la sesión uno de control.
- La razón metabólica DM/DX aumentó casi 60 veces convirtiendo a todos los sujetos en metabolizadores lentos.
- Se observaron diferencias de género en la razón metabólica DM/DX a nivel basal (periodo 0-8 horas; $p = 0.032$) y durante la administración de MDMA (periodo 4-12h; $p = 0.01$).
- La actividad del CYP2D6 se recuperó al 90% del estado basal a los 10 días con un $T_{1/2}$ de recuperación de 36.6 ± 22.9 horas en mujeres respecto a la de 27.6 ± 25.1 horas en hombres.
- Los resultados indican una clara inhibición del CYP2D6, los sujetos pasan a tener un fenotipo metabolizador lento durante dos días tras la administración de una dosis única de MDMA y se recuperan totalmente en 10 días.

Actividad del CYP3A4 e interacción metabólica dextrometorfano-MDMA:

- Se observó una disminución aparente de la actividad del CYP3A4, pero no se observaron cambios significativos en la C_{max} o AUC de la razón metabólica del DM/3-MM.
- Se observaron diferencias de género. Las mujeres presentaron un incremento de la razón metabólica DM/3-MM de casi 3 veces respecto al nivel basal. La actividad del CYP3A4 en mujeres podría estar más afectada que en hombres tras la administración de dosis recreacionales de MDMA.

Una descripción completa de estos resultados se encuentra en las publicaciones de O'Mathuna et al (2008), resultados en hombres; y Yubero-Lahoz et al (2011), resultados en mujeres y diferencias de género.

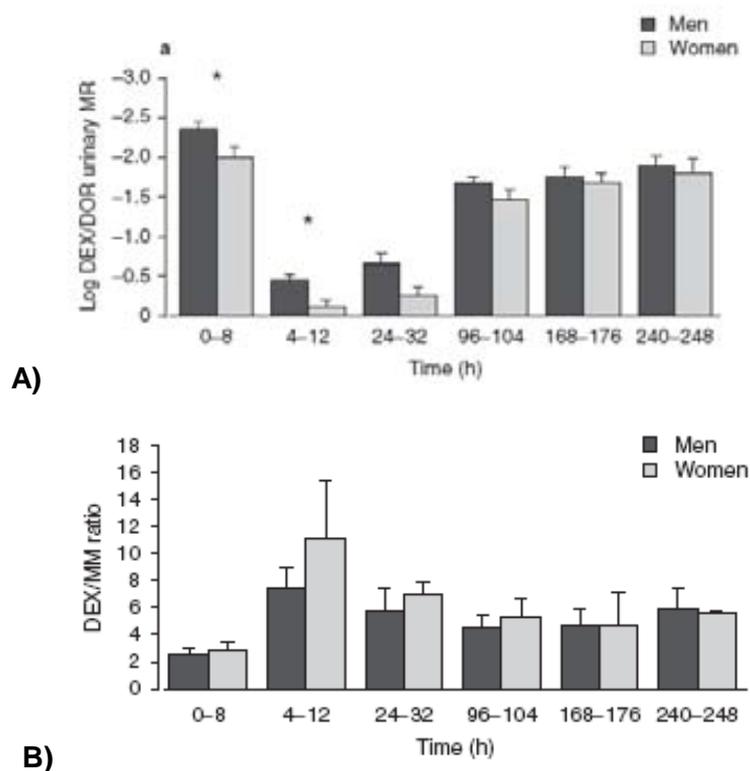


Figura 106. Diferencias de género (mujeres n=12, hombres n=15) en la actividad metabólica del CYP2D6 (A) y del CYP3A4 (B) en la sesión 1 o de control (0-8h) y en la sesión 2 o de inhibición con MDMA y recuperación (4-248h) medida por la transformación logarítmica de la razón metabólica urinaria de las concentraciones de dextrometorfano/ destrorfano (a) o dextrometorfano/metoximorfinan. * $p < 0.05$.

Actividad del CYP1A2 e interacción metabólica cafeína-MDMA:

- Los hombres presentaban una actividad del CYP1A2 mayor que las mujeres ($p=0.04$) en condiciones basales (sesión 1).
- La MDMA produjo un aumento de la actividad del metabólica del CYP1A2 en ambos géneros de forma y similar comparado con la sesión 1.
- Las mujeres mostraron un mayor incremento en la Cmax de paraxantina (19%) que los hombres (8%) en la sesión 2 ($p=0.01$).
- La inhibición del CYP2D6 podría actuar como inductor enzimático del CYP1A2 en hombres y mujeres, independientemente de la condición de fumador del sujeto.

Los resultados de la actividad metabólica del CYP1A2 en función del género serán publicados próximamente como Yubero-Lahoz et al, 2012b (ver bibliografía)

6. DISCUSIÓN

Discusión

6. DISCUSIÓN

La presente memoria estudia la farmacocinética y la farmacodinamia (parámetros fisiológicos y efectos subjetivos) de la MDMA en humanos en función del género, los polimorfismos genéticos del *CYP2D6*, *COMT* Val¹⁵⁸Met y *5-HTTLPR*, y la interacción género-genotipo. Los objetivos principales son averiguar en qué medida el género, el genotipo o la interacción género-genotipo influyen en dichos procesos; y determinar si las diferencias de género observadas previamente en los efectos subjetivos inducidos por la MDMA se deben a las diferencias de género en la farmacocinética y/o genética (Allot & Redman, 2007).

Hasta la fecha, se han realizado muy pocos estudios experimentales relacionados con la farmacocinética y farmacodinamia de MDMA en base al género y ninguno, que sepamos, respecto a los polimorfismos genéticos citados (ver introducción). Además, la dosis de MDMA administrada en este estudio es compatible con las dosis recreacionales de “éxtasis”. Con estas consideraciones, se puede afirmar que la información aportada por esta memoria al conocimiento de la farmacología humana del MDMA es original, única hasta el momento e importante de cara a dirigir las campañas de información y prevención de consumo de “éxtasis”.

Los resultados obtenidos (ver capítulo 5) serán discutidos en este apartado en función del género, los polimorfismos genéticos investigados y la interacción género-genotipo. Finalmente, se considerará la relevancia clínica, la implicación de las hormonas gonadales, así como las limitaciones de nuestros hallazgos.

Los resultados principales de están aceptados pendientes de algunas aclaraciones en una revista científica, cuyo primer autor es Ricardo Pardo-Lozano (PLoS ONE).

6.1 FARMACOCINÉTICA

6.1.1 MDMA y metabolitos

6.1.1.1 Género

Los principales resultados son que las mujeres, recibiendo una dosis oral ajustada por peso similar al hombre (1.4 mg/kg) y compatible con las dosis que se consumen de forma recreacional, alcanzaron las mismas concentraciones de MDMA y sus metabolitos. Más concretamente, las mujeres presentaron unas concentraciones plasmáticas de MDMA, MDA y HMA, mínimamente superiores, mientras que los hombres mostraron la misma tendencia con las concentraciones plasmáticas de HMMA. En cambio, la depuración hepática de MDMA fue significativamente mayor en hombres que en mujeres.

Respecto al resto de parámetros farmacocinéticos evaluados, no se observaron diferencias de género significativas en la constante de absorción (K_a), el volumen aparente de distribución (V_d), el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima (C_{max}), el tiempo de máxima concentración (T_{max}), la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) así como la constante de eliminación (K_e).

En relación a la K_a , nuestros resultados (media \pm DE; K_a en hombres $-2.79 \pm 0.84 \text{ h}^{-1}$ vs. K_a en mujeres $-2.22 \pm 1.42 \text{ h}^{-1}$) son coherentes con la literatura. En el estudio de [Yang et al \(2006\)](#), se estimó una $K_a = 2.3 \pm 0.3 \text{ h}^{-1}$ de la MDMA en hombres mediante regresión lineal. Para ello se utilizó una simulación in vivo de la información farmacocinética de la MDMA in vitro. Después de la administración debían permanecer sentados al menos durante 2 horas para evitar diferencias en la absorción.

En consecuencia, podemos considerar que la cantidad de MDMA que accedió a la circulación sistémica de nuestros sujetos es similar en ambos géneros.

Respecto al V_d , nuestros resultados también son congruentes con el estudio de [Kolbrich et al \(2008\)](#), donde los hombres y las mujeres presentaron un V_d similar (rango: 5.2- 5.8 L/kg tras la administración de la 1.6 o 1 mg/kg de MDMA). Este hecho, junto con los resultados en el IMC, similar en ambos géneros podría sugerir que las diferencias de género fisiológicas en la composición corporal (p.e. grasa, musculatura, etc.) no son

suficientemente relevantes en la farmacocinética de la MDMA. Por lo tanto, en base a estos resultados (K_a y V_d) podemos afirmar que la concentración plasmática de MDMA que se distribuyó hasta los tejidos y/o lugar de acción es similar en ambos géneros.

Desde el punto de vista del metabolismo, las dosis utilizadas (1.4 mg/kg) en ambos géneros debieron alcanzar el mismo nivel de inhibición del CYP2D6 (Yang et al, 2006). Sin embargo, las concentraciones de MDMA ligeramente superiores en mujeres podrían estar asociadas a una significativa menor actividad del CYP2D6 que los hombres en condiciones basales (Yubero-Lahoz et al, 2011), a un menor aclaramiento de MDMA (ver a continuación), y a una menor actividad de la enzima COMT. Esta última afirmación se basa en nuestro resultado del ratio del AUC_{0-12h} MDMA vs. HMMA, significativamente mayor en mujeres, y a que el estradiol disminuye la actividad de la COMT mediante una regulación a la baja de su gen y por lo tanto de su expresión proteica (Jiang et al, 2003).

Nuestros resultados en las concentraciones plasmáticas de MDMA según el género son consistentes con el estudio de Kolbrich et al (2008). En este estudio, las mujeres presentaron una $AUC_{0-\infty}$ ($p=0.002$) y una C_{max} ($p=0.02$) de MDMA mayor que los hombres tras administrar 1 mg/kg de MDMA. En cambio tras administrar una dosis de 1.6 mg/kg, que es relativamente más parecida a la nuestra (-14%) que la de 1 mg/kg (-40%), no se observaron diferencias de género en las concentraciones plasmáticas de MDMA. Los posibles motivos de las diferencias son explicados al terminar la discusión de los resultados farmacocinéticos.

En relación a los parámetros de eliminación, los hombres presentaron una depuración total de MDMA significativamente mayor que las mujeres, pero no se observaron diferencias en cuanto a la K_e y la $T_{1/2}$. Las variaciones en la depuración de MDMA entre hombres y mujeres, aunque no sean determinantes para producir diferencias de género en las concentraciones plasmáticas de MDMA, podrían ser debidas básicamente a dos hechos.

Uno, el Cl es generalmente un 25% mayor en hombres que en mujeres una vez corregido por tamaño corporal, edad y dosis ajustada por peso (Schwartz, 2007; Anderson et al, 2008).

Y dos, la significativa mayor actividad del CYP2D6 en hombres en condiciones basales implicaría una saturación menos temporal del metabolismo del MDMA con el consiguiente mayor aclaramiento de MDMA (Yubero-Lahoz et al, 2011).

Nuestros resultados son relativamente coherentes con el estudio de Kolbrich *et al* (2008). En éste, los hombres mostraron un CI de MDMA superior que las mujeres tras la dosis de 1 mg/kg de MDMA ($p=0.001$), mientras que las mujeres presentaron una $T_{1/2}$ mayor tras la administración de 1.6 mg/kg ($p=0.02$) de MDMA, resultado no observado en nuestro estudio. Los posibles motivos de las diferencias son explicados al terminar la discusión de los resultados farmacocinéticos.

HMMA. El género no parece ser determinante en la formación de HMMA, aunque los hombres, en relación a las mujeres, presentaron unas concentraciones plasmáticas de HMMA mínimamente superiores porque poseen una mayor actividad en los enzimas CYP2D6 y COMT Val¹⁵⁸Met (consultar introducción) tal y como se refleja en la razón del AUC_{0-12h} de MDMA vs. HMMA, menor en hombres (Yubero-Lahoz et al, 2011; Harrison & Tunbridge, 2008; Jiang et al, 2003).

En el estudio de Kolbrich *et al* (2008) los hombres ($n=10$) en relación a las mujeres ($n=6$) presentaron una $AUC_{0-\infty}$ de HMMA mayor a las dosis de 1 ($p=0.002$) y 1.6 mg/kg ($p=0.03$) de MDMA y una C_{max} de HMMA mayor a la dosis de 1 mg/kg ($p=0.002$) de MDMA. En cambio, las mujeres presentaron una $T_{1/2}$ de HMMA mayor que los hombres a la dosis de 1 mg/kg de MDMA ($p=0.002$). Si sólo tenemos en cuenta los resultados obtenidos con la dosis de 1.6 mg, nuestros resultados difieren levemente de los de Kolbrich. Los posibles motivos de las diferencias son explicados al terminar la discusión de los resultados farmacocinéticos.

MDA. No se observaron diferencias de género en las concentraciones plasmáticas de MDA, resultado que coincide con el Kolbrich et al (2008) para la dosis alta de MDMA. Sin embargo, las concentraciones observadas mínimamente superiores en las mujeres podrían ser debidas a una menor actividad del CYP2D6. Este hecho implica dos cosas. Una, mayor disponibilidad del sustrato (MDMA) para la N-demetilación a MDA; y dos, una simple acumulación de la MDA, ya que la O-demetilación de MDA a HHA también está regulada por el CYP2D6 (Farré et al, 2004).

En el estudio de Kolbrich *et al* (2008) las mujeres presentaron una $AUC_{0-\infty}$ ($p=0.001$) y C_{max} ($p=0.05$) de MDA superior a los hombres tras la administración de 1 mg/kg de MDMA y una $T_{1/2}$ de MDA mayor que los hombres tras la dosis alta ($p=0.005$) o baja ($p=0.05$) de MDMA. Si sólo tenemos en cuenta los resultados obtenidos con la dosis de 1.6 mg/kg, nuestros resultados son coherentes con el estudio de Kolbrich *et al* (2008). Los posibles motivos de las diferencias son explicados al terminar la discusión de los resultados farmacocinéticos.

HMA. No se observaron diferencias de género en las concentraciones plasmáticas de HMA. Nuestros resultados son coherentes con los de Kolbrich *et al* (2008).

El estudio de Kolbrich *et al* (2008) se llevó a cabo en un grupo multiétnico de 17 sujetos, 11 hombres (de los cuales 8 eran afro-americanos, 2 caucásicos y 1 hispanico), y 6 mujeres (de las cuales 5 eran afro-americanas y 1 caucásica) que recibieron una dosis oral de MDMA baja (1 mg/kg), o elevada (1.6 mg/kg) y placebo en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Las discrepancias observadas entre los resultados obtenidos en nuestro estudio y el de Kolbrich, principalmente con la dosis de 1.6 mg/kg, podrían ser debidas a los siguientes motivos:

1. La diferencia no sólo en el tamaño muestral ($n=27$ vs. $n=17$) si no también en la frecuencia del género, principalmente mujeres (hombres: mujeres, 15 vs 11; 7 vs 12). En consecuencia el poder estadístico para observar que las diferencias halladas sean reales es diferente. Además, el propio autor recomienda interpretar sus resultados de género con cautela.

2. El polimorfismo genético del *CYP2D6*, *COMT* y *5-HTTLPR* de los participantes. Tal y como se ha descrito en la introducción y se ha podido observar en los resultados, la genética puede influenciar los resultados, pero en el estudio de Kolbrich no se determinaron los polimorfismos genéticos de las principales enzimas implicadas en la farmacocinética y la farmacodinamia de la MDMA.

3. Diferencias en las dosis. En nuestro estudio se administra una dosis de 1.4 mg/kg, mientras que Kolbrich experimenta con dosis de 1.0 y 1.6 mg/kg, -40% y +14% respectivamente. Para un sujeto de 70 kg, nosotros hubieramos administrado una dosis oral

de +30% o -14% de la dosis oral conseguida con 1 y 1.6 mg/kg respectivamente. Por lo tanto, nuestros resultados deberían compararse con los de la dosis alta.

4. La homogeneidad étnica de los participantes. Mientras que en el estudio de Kolbrich existía una heterogeneidad étnica de los participantes, la mayoría de origen afro-americano, en la nuestra muestra todos eran de origen caucásico. Este punto es importante, porque la etnia es un factor que influye o determina la actividad de las enzimas estudiadas: CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, COMT, 5-HTT (Gaedigk et al, 2002; Zhou, 2009; Zanger et al, 2008, McLeod et al, 1994; Williams et al, 2003).

La funcionalidad del citocromo P450 depende de la etnia (Anderson, 2005; Gandhi et al, 2004). Los afro-americanos presentan una menor actividad del CYP2D6 que los blancos americanos (Gaedigk et al, 2002). Esto queda reflejado en la medida que los hombres afroamericanos del estudio de Kolbrich *et al* (2008) presentaron una media superior en la C_{max} de MDMA tras las dosis alta y baja (22% y 21% respectivamente) y concentraciones de MDA mayores (9.3% y 1.4% respectivamente) comparado con un estudio previo de MDMA en hombres caucásicos (Mas et al, 1999). En relación a la actividad del CYP1A2, se ha observado que los africanos presentan una menor actividad que los caucásicos (Zhou et al, 2009; Relling et al, 1992). En cambio, no se han observado diferencias clínicamente importantes respecto a la actividad del CYP3A4 entre americanos descendientes de África o Europa (Wandel et al, 2000).

En relación a la actividad de la COMT, los de etnia afro americana presentan un mayor porcentaje (55%) con alelos de mayor actividad que los caucásicos (23%) (McLeod et al, 1994).

También hay que señalar que estudios clínicos experimentales realizados con cocaína fumada o inhalada no han observado diferencias de género farmacocinéticas (Evans & Foltin, 2010).

En resumen, las diferencias de género descritas en la literatura sobre los procesos farmacocinéticos de absorción, biodisponibilidad, distribución y eliminación no son relevantes en nuestro estudio. De hecho, las diferencias de género observadas en la eliminación de la MDMA no se han visto reflejadas en las concentraciones plasmáticas de

MDMA y metabolitos. De forma adicional, a pesar que el metabolismo es considerado el principal factor farmacocinético en modificar las concentraciones plasmáticas y que además presenta diferencias de género significativas una vez ajustadas por altura, peso, superficie y composición corporal (Soldin & Mattison, 2009; Gandhi et al, 2004), tampoco es suficientemente importante como para determinar las concentraciones plasmáticas de la MDMA y/o sus metabolitos tras la administración de la misma dosis de MDMA ajustada por peso (1.4 mg/kg). Aún así cabe destacar que las concentraciones obtenidas son similares si consideramos dosis/kg, pero los hombres al pesar más recibieron una dosis mayor, es relevante por tanto considerar que si una mujer toma la misma dosis que un hombre seguramente las concentraciones serían mayores que en los hombres.

6.1.1.2 Genética

No se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de MDMA, MDA ni HMA entre los dos subgrupos del genotipo *CYP2D6* o *COMT Val¹⁵⁸Met*. En cambio, la formación de HMMA está más condicionada por el genotipo *CYP2D6* que por el de la *COMT Val¹⁵⁸Met*. Una actividad elevada del *CYP2D6* (portadores de 2 AF) determina una mayor concentración de este metabolito. Este resultado es coherente con la literatura (de la Torre et al, 2005).

En cambio, la *COMT* podría ser más importante en determinar la variación interindividual a la susceptibilidad en el efecto neurotóxico inducido por la MDMA (Perfetti et al, 2009; Pizarro et al, 2008; de la Torre et al, 2004).

6.1.1.3. Interacción Género-Genética

No se observaron diferencias de género en los subgrupos de cada genotipo *CYP2D6* (1 y 2 AF) y *COMT Val¹⁵⁸Met* (*val/val* y *met/**) ni diferencias de genotipo intragénero.

Estos resultados deben tomarse con cautela por el tamaño muestral utilizado y por la falta de estudios que hayan analizado esta interacción. Habrá que esperar a que futuros estudios apoyen o refuten nuestros hallazgos.

6.2 FARMACODINAMIA

En ausencia de diferencias de género en las concentraciones plasmáticas de MDMA y sus metabolitos, el principal hallazgo encontrado es que tanto el género femenino como el genotipo de los enzimas descritos modulan algunos parámetros fisiológicos y algunos efectos subjetivos, principalmente negativos.

A continuación discutiremos los resultados en los parámetros fisiológicos y efectos subjetivos en función del género, el genotipo de la *COMT* Val¹⁵⁸Met o del *5-HTTLPR* y de la interacción género-genotipo.

6.2.1 Efectos en los parámetros fisiológicos

La MDMA produjo los efectos habitualmente descritos en la literatura, aumentó la PAS, PAD, FC, TO, DP y la TMEO en todos los sujetos independientemente del género y el genotipo (Camí et al, 2000; Farré et al, 2004).

6.2.1.1 Cardiovasculares (PAS, PAD y FC)

El género femenino y los genotipos *5-HTTLPR* o *COMT* Val¹⁵⁸Met con elevada actividad funcional determinan los efectos adversos cardiovasculares inducidos por la MDMA.

Los efectos cardiovasculares inducidos por la MDMA son debidos principalmente a la liberación de noradrenalina (NE), y serotonina (5-HT) (Hysek et al, 2011; Vollenweider et al, 2002; Liechti & Vollenweider 2001; Bankson & Cunningham, 2001; Yubero-Lahoz et al, 2011; Yubero-Lahoz et al, 2012) (ver introducción).

6.2.1.1.1 Género

Los principales resultados indican que las mujeres experimentaron de forma significativa unos efectos más intensos que los hombres en la PAS y FC. Estos resultados son plausibles teniendo en cuenta las diferencias de género a nivel de los sistemas de 5-HT, DA y NA. Las mujeres presentarían una mayor actividad serotoninérgica, dopaminérgica y menor noradrenérgica que los hombres (ver introducción) (Cosgrove et al, 2007; Bethea et al, 2002; Schroeder et al, 2004).

Las diferencias de género observadas en el E_{max} de la PAS indican que las mujeres son más sensibles que los hombres al efecto de la MDMA en la presión arterial (PA). Sin embargo, no se observó una diferencia de género en el efecto de la MDMA sobre la PAD posiblemente por una mayor variabilidad en los resultados.

En relación al aumento de la FC inducida por la MDMA, el género femenino podría ser más determinante que los genotipos estudiados porque las voluntarias experimentaron unos efectos cardiacos más significativos que los hombres en los dos subgrupos del genotipo *5-HTTLPR* o *COMT Val¹⁵⁸Met*. Además, analizando sólo las mujeres, tampoco se observaron diferencias entre los subgrupos del genotipo *5-HTTLPR* o *COMT Val¹⁵⁸Met*.

También hay que tener en cuenta las diferencias de género en la actividad del NET. Se ha sugerido que las mujeres muestran una actividad del NET disminuida comparada con los hombres que daría lugar a mayores concentraciones plasmáticas de NA y por lo tanto a un incremento en la FC, principalmente, y en la PA (Mitoff et al, 2010). Por otro lado, la regulación de la PA en mujeres ante estímulos estresantes o fármacos vasoactivos es menos efectiva que en los hombres (Christou et al, 2005).

Nuestros resultados en los parámetros cardiovasculares difieren con el trabajo de Liechti et al (2001). Este estudio doble ciego y comparado con placebo mostró que los hombres (n=54) presentaron un mayor incremento en la PAS ($p<0.05$) que las mujeres (n=20). Este incremento no se observó en las variables de PAD ni de FC. Sin embargo, las mujeres mostraron un E_{max} significativo de la PAS (+26 mm Hg) y PAD (+11 mm Hg) respecto a placebo. Las discrepancias en los resultados de nuestro estudio y el de Liechti podrían ser debidas básicamente por 3 motivos. En el estudio de Liechti los voluntarios tomaban por primera vez MDMA (los efectos se potencian mucho más en los sujetos no habituados) y recibieron una dosis similar o superior (rango 70-150 mg; 1.35-1.8 mg/kg) a la nuestra (rango 75-100 mg; 1.4 mg/kg).

Otro estudio reciente apoyaría nuestros resultados (Bedi & de Wit, 2011). En este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se observaron diferencias de género cardiovasculares significativas. Las mujeres (n=14) presentaron mayor PAD y FC que los hombres (n=21) a 1.5 y 0.75 mg/kg de MDMA respectivamente.

6.2.1.1.2 Genética

Los resultados en este apartado muestran como los portadores de alelos con elevada funcionalidad en los genotipos *5-HTTLPR* (alelos *l/**) o *COMT Val¹⁵⁸Met* (alelos *val/val*) mostraron respectivamente más efectos cardiovasculares (PAS, PAD, FC) o más efectos sobre la PA (PAS, PAD) que los portadores de alelos con menor funcionalidad (alelos *s/s* y *met/** respectivamente).

En relación al genotipo *5-HTTLPR*, el resultado sobre la PA y FC es plausible. Como se ha descrito anteriormente, la MDMA promueve la liberación de 5-HT mediante la translocación de la actividad del 5-HTT. Los sujetos portadores de los alelos *l/** al presentar una mayor actividad del 5-HTT dispondrían de una mayor cantidad de 5-HT en la sinapsis que los portadores *s/s* tras la ingesta de MDMA.

En relación al genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met*, los resultados de la PA también son plausibles y coherentes con el estudio de [Hagen et al, \(2007\)](#) donde se observó que el genotipo *COMT val158met* con mayor funcionalidad (alelos *val/val*) estaba asociado a una mayor prevalencia de hipertensión sistólica que los portadores de los alelos *met/**. Los receptores de dopamina están implicados en la regulación de la PA a nivel del sistema nervioso central y periférico ([Zeng et al, 2007](#)). A nivel renal, el metabolismo de la dopamina regula la PA. Un incremento en el catabolismo renal de la dopamina aumentaría la retención de sodio y agua con el consecuente incremento de la PA. Por el contrario, otros estudios, con menor tamaño muestral asocian el genotipo *COMT met/met* a hipertensión y riesgo de cardiopatía ([Annerbrink et al, 2008](#)).

Los resultados de la PA en el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met* podrían estar influenciados por los alelos de mayor actividad del genotipo *5-HTTLPR* ya que la liberación de 5-HT provoca indirectamente la liberación de dopamina. Sin embargo, la proporción de sujetos con alelos *l/** y *s/s* en los grupos *val/val* y *met/** son similares y no hay diferencias en la distribución de hombres y mujeres en los subgrupos.

6.2.1.1.2 Interacción Género-Genética

Las diferencias de género observadas en los dos subgrupos del genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met*, esto es, las portadoras de los alelos *va/val* o *met/** presentan un aumento en la

FC mayor que los hombres con los mismos alelos, sugieren que el género femenino es más determinante que el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met* en los efectos de la MDMA sobre la FC. Esta afirmación está reforzada por el hecho que analizando sólo las mujeres, no se observarían diferencias entre los dos subgrupos del genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met* respecto a la FC. Siguiendo con el análisis de genotipo intragénero, que las mujeres portadoras de los alelos *val/val* presenten un mayor aumento en la PAS confirmarían que el efecto inducido por la MDMA en la PAS está determinado por el género femenino y el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met* (alelos *val/val*).

Respecto a la PAD, la falta de resultados en este apartado, incluso en el análisis intra-género femenino, podría confirmar que el efecto de la MDMA sobre la PAD podría estar determinado sólo por el genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met*.

Las diferencias de género observadas en los dos subgrupos del genotipo *5-HTTLPR*, esto es, las mujeres portadoras de los alelos *l/** presentan mayor aumento en la PAS y las portadoras de los alelos *l/** o *s/s* presentan mayor aumento en la FC, sugieren y confirmarían que los efectos inducidos por la MDMA en la PAS y la FC están determinados tanto por el género femenino como por el genotipo *5-HTTLPR* (alelos *l/**). Esta afirmación se basaría en dos aspectos, primero que las portadoras de los alelos *l/** presentan un aumento de la PAS mayor que las portadoras de los alelos *s/s* y segundo, que entre los hombres, los portadores de los alelos *l/** presentarían un aumento de la FC mayor que los portadores de los alelos *s/s*.

Respecto a la PAD, las mujeres portadoras de alelos *l/** mostrarían un mayor incremento del efecto que las portadoras de los alelos *s/s*, en cuyo caso podría confirmar por segunda vez que el efecto de la MDMA en la PAD está determinado por el genotipo, en este caso el *5-HTTLPR*.

6.2.1.2 Temperatura oral (TO)

El incremento de la TO por la MDMA está modulado por el género y posiblemente por los genes.

6.2.1.2.1 Género

Las mujeres presentaron un aumento significativo en la temperatura oral respecto a los hombres. En concreto, respecto a la condición basal (en que no habían diferencias de género) las mujeres aumentaron la TO en 0.3 °C en relación a los hombres. La MDMA a dosis habituales recreativas induce un aumento modesto de la temperatura corporal (0.3-1.0 °C), pero el mecanismo de acción aún es desconocido y controvertido (Rogers et al, 2009; de la Torre et al, 2000b; Liechti & Vollenweider, 2000; Farré et al, 2007). Entre las diversas hipótesis destacamos las que apuntan a un incremento en la razón metabólica, la inhibición del sudor (Freedman et al, 2005) y/o a la contribución de los receptores 5-HT₂ (Liechti & Vollenweider, 2000). Recientemente se ha sugerido la participación de citoquinas proinflamatorias (Interleucina 1) en el incremento de la temperatura por la MDMA (Salem et al, 2011). Además, las diferencias de género en el sistema serotoninérgico, previamente comentadas, podrían ser una explicación. Nuestros resultados difieren del estudio de Liechti et al (2001) donde no se observaron diferencias de género en la temperatura corporal periférica (hombres n=44, mujeres n=11) tras la ingesta de MDMA. La metodología en registrar la temperatura y la localización (oral vs corporal) podrían ser motivo de las discrepancias.

Por otro lado, consideramos que el incremento de la TO observado entre las 8-12h de la administración de MDMA es simplemente fisiológico, debido al ritmo circadiano de la temperatura corporal en humanos.

6.2.1.2.2 Genética

El genotipo *5-HTTLPR* podría modular la temperatura oral tras la ingesta de MDMA. El hecho de no observar resultados significativos entre los subgrupos de cada genotipo, pero si en la interacción género x genotipo, decidimos hacer un estudio de sensibilidad. El análisis (t-student) sugería que los alelos *ll* (genotipo *5-HTTLPR*) podrían ser un factor de riesgo más relevante que los alelos *ss* en el incremento de la temperatura por la MDMA. Los sujetos portadores de alelos *ll* (n=11) mostraron un incremento del valor medio de la

TO en el tiempo, en el AUC_{0-8h} ($p=0.015$) y el AUC_{0-24h} ($p=0.047$) que los portadores de los alelos s/s ($n=9$). Estos resultados sugieren que los alelos l/s atenuarían el incremento de la TO producido por la MDMA en los portadores de alelos ll.

6.2.1.2.3 Interacción Género-Genética

En los sujetos portadores de los alelos s/s del genotipo 5-HTTLPR, se observaron diferencias de género a favor de las mujeres que experimentaron un aumento significativo en el valor medio de la TO comparado con los hombres. Este resultado sugiere que las diferencias de género en la TO podrían ser debidas a las mujeres portadoras de los alelos s/s, ya que si comparamos sus gráficas (Figuras 52 y 53, páginas 151,152) se puede apreciar que son muy similares. Sin embargo, desde un punto de vista fisiopatológico los resultados del análisis *post hoc* serían más plausibles que los de interacción género-genética.

6.2.1.3 Tensión de la musculatura extraocular (TMEO)

6.2.1.3.1 Género

No se observaron diferencias significativas pero las mujeres presentaron un valor medio ligeramente superior.

6.2.1.3.2 Genotipo

No se observaron diferencias significativas, pero los sujetos con alelos de menor funcionalidad en ambos genotipos presentaron un valor medio superior que los sujetos con alelos complementarios.

6.2.1.3.3 Interacción género genotipo

El hecho que las mujeres portadoras de alelos s/s podrían experimentar más esoforia (aumento en la TMEO) que los hombres daría lugar a sugerir que tanto el género como el genotipo 5-HTTLPR s/s podrían determinar la acción de la MDMA sobre la TMEO. Otra forma de enfocar el resultado sería que la recuperación hacia la condición basal es más rápida en los hombres. A pesar de todo, debemos tomar este resultado con cautela dado el tamaño muestral y las falta de otros estudios.

6.2.1.4 Diámetro Pupilar (DP)

6.2.1.4.1 Género

Las diferencias de género observadas en momentos puntuales del tiempo hace pensar que estos resultados podrían ser debidos a la variabilidad interindividual entresujetos e intersujetos o a valores extremos en algún hombre. Sin embargo, se puede apreciar gráficamente que el efecto de la MDMA en el DP de los hombres es más rápido y perdura más que en las mujeres.

6.2.1.4.2 Genética

No se observaron diferencias significativas.

6.2.1.4.3 Interacción género genotipo

La MDMA podría inducir un mayor aumento del DP en los hombres con alelos de alta funcionalidad de los genotipos *COMT* Val¹⁵⁸Met (alelos *val/val*) o *5-HTTLPR* (alelos *l/l**). La MDMA podría inducir que los hombres presentaran una midriasis más duradera que las mujeres. Este resultado no está influenciado por el hecho de que en condiciones basales los hombres presentaban un DP significativamente superior que las mujeres porque se compara el aumento del DP respecto al valor basal. Una posible explicación podría ser la variabilidad del evaluador. A pesar que estos resultados hay que considerarlos con cautela por el tamaño muestral, se debe considerar su plausibilidad dado que la midriasis está producida por el sistema nervioso vegetativo simpático, sobre el que actúa la MDMA.

6.2.2 Efectos Subjetivos

Los principales resultados indican que el género femenino y el genotipo *5-HTTLPR* o *COMT Val¹⁵⁸Met* modulan de forma independiente o conjunta los efectos subjetivos negativos inducidos por la MDMA.

6.2.2.1 Género

Las mujeres experimentaron mayor intensidad de mareo, síntomas depresivos o de tristeza y de sedación que los hombres tras la ingesta de MDMA. Nuestros resultados son consistentes con la literatura (Parrot et al, 2011; Allott & Redman, 2007; Farré et al, 2004; Verheyden et al, 2002; Vollenweider et al, 2002; Liechti et al, 2001; Liechti & Vollenweider, 2000) por lo que confirman los hallazgos de estudios previos. Si tenemos en cuenta que a los sujetos se les administró la misma dosis ajustada por peso 1.4 mg/kg y que no se observaron diferencias de género en las concentraciones plasmáticas de MDMA y sus metabolitos, podríamos decir que, la farmacocinética no parece ser determinante en las diferencias de género de los efectos subjetivos negativos inducidos por la MDMA. En cambio, los cambios farmacodinámicos también podrían explicar los efectos adversos ya que no sólo afecta a la respuesta farmacológica (Anderson, 2008).

Los efectos adversos de mareo y sedación podrían ser causados por la acción de la MDMA sobre el sistema serotoninérgico. Estos dos efectos negativos son efectos adversos colaterales frecuentes de los inhibidores de la recaptación de serotonina. También podría ser debido a la acción de la MDMA sobre los receptores histamínicos H₁ (Battaglia et al, 1988) si actuara como agonista inverso o parcial.

Los efectos depresivos podrían ser debidos a una patología de base destapada tras la ingesta de MDMA. Además, las mujeres, que tienden a padecer más alteraciones psicológicas que los hombres, podrían usar la MDMA como tratamiento para mejorar su estado de ánimo (Dluzen & Liu, 2008).

Los efectos subjetivos adversos observados en las mujeres podrían ser debidos a que éstas presentan una mayor predisposición a padecer más alteraciones psicológicas o de estado de humor que los hombres (Frey et al, 2010; Young & Becker, 2009). La MDMA podría actuar como desencadenante de los síntomas por el hecho de disminuir las reservas limitadas de 5-HT en mujeres (Sakai et al, 2006). De forma complementaria, los hombres

podrían compensar los efectos adversos psicológicos de la MDMA porque sintetizan de forma más rápida y poseen mayores reservas de 5-HT.

Recientemente se ha sugerido que los síntomas psiquiátricos inducidos por la MDMA podrían estar asociados con el policonsumo de sustancias de abuso, p.e cannabis, más que con el consumo de éxtasis. (Bedi , et al, 2010; Durdle et al, 2008; Guillot, 2007).

También se debe recordar que las mujeres experimentan acontecimientos adversos más frecuentemente y más graves que los hombres. En concreto, presentan un riesgo de entre 1.5-1.7 veces mayor que los hombres en experimentar un efectos adverso a medicamentos (Gandhi et al, 2004).

Desde un punto de vista socio-cultural, las mujeres se diferencian de los hombres en la forma de identificar y expresar su estado de ánimo aunque experimenten las mismas sensaciones que ellos. Las mujeres tienden a expresar más sus dolencias físicas/psicológicas. Ellas exteriorizan mayor número y de forma más intensa los síntomas que los hombres. En cambio estos podrían aumentar su introversión tras el uso de drogas (Von Geseau, 2004; Milani 2004; Allot & Redman, 2007). En la literatura sobre la depresión se cree que las mujeres explican más rápidamente síntomas depresivos que los hombres quizás por ser más extrovertidas (Soldin & Mattison, 2009; Allot & Redman, 2007).

En relación a los efectos subjetivos positivos inducidos por la MDMA, no se observaron diferencias de género significativas en los efectos euforizantes (EAV, colocado, buenos efectos, le gusta el fármaco; y la subescala MBG del cuestionario ARCI) ni en los efectos estimulantes (EAV estimulado, subescalas BG y A del cuestionario ARCI).

Nuestros resultados serían plausibles si tenemos en cuenta que las propiedades estimulantes y los efectos euforizantes de la MDMA podrían estar relacionados con la activación de los receptores de NA, 5-HT_{2A}, D₂ y D₁ (Hysek et al, 2011; Liechti & Vollenweider, 2001) cuya densidad es similar en ambos géneros (Frey et al, 2010; Cosgrove et al, 2007).

En relación a la literatura, los resultados en los efectos subjetivos positivos por la MDMA muestran efectos contradictorios. Mientras unos no muestran diferencias de género (Liechti

et al, 2001; Parrot, 2004; Parrot et al, 2011; Hysek et al, 2012; Sumnall et al, 2006), otros si lo hacen en el ítem de la EAV efecto estimulante (Bedi & de Wit, 2011).

La falta de diferencias de género en los efectos positivos podría residir en la combinación entre el efecto de la MDMA y factores externos. La MDMA se caracteriza por ser un potenciador del estado de ánimo pudiendo intensificar los sentimientos positivos y negativos. Este es un motivo por el que se suele consumir MDMA en situaciones de soporte social positivas, como las proporcionadas en las fiestas o clubs nocturnos. Además, está descrito que tanto las expectativas, los amigos, como el contexto en que se consume la droga de abuso condicionan que el efecto final sea positivo o negativo (McElrath & McEvoy, 2002; Parrot et al, 2011). En consecuencia, el hecho que se administre MDMA en condiciones neutras de laboratorio, se administre junto a otros voluntarios o a solas, las expectativas (limitadas en parte por no conocer la dosis que iban a tomar), así como el estado emocional previo a la administración, podrían haber contribuido a no encontrar diferencias de género.

Los estudios que han hallado tales resultados no han controlado la posible influencia de las hormonas sexuales mediante la fase del ciclo menstrual. Sin embargo, los estudios que si lo han hecho con otros psicoestimulantes, como la cocaína, la d-anfetamina o la metanfetamina, también se observan diferencias de género contradictorios en los efectos positivos, a favor (Anker & Carroll 2011; Munro et al, 2006) o en contra (Evans & Foltin, 2010; Evans, 2007).

6.2.2.1.1 Hormonas sexuales

Dado que el ciclo menstrual es la diferencia biológica más importante entre hombres y mujeres, en el estudio del cual deriva la presente memoria se tuvo un gran cuidado en dos aspectos. Uno, en seleccionar mujeres que no estuvieran tomando anticonceptivos orales (ACO) y, dos, que realizaran la sesión experimental de MDMA durante el inicio de su fase folicular. El principal motivo es que tanto los ACO como las fluctuaciones fisiológicas de los estrógenos y la progesterona durante el ciclo ovárico pueden ser causantes de las diferencias de género en la respuesta farmacológica a psicoestimulantes (Anker & Carroll 2011; Munro et al, 2006; Franconi et al, 2007).

Los estrógenos podrían haber contribuido a aumentar la sensibilidad de la mujer hacia algunos de los efectos inducidos por la MDMA. Las hormonas ováricas pueden traspasar la barrera remato-encefálica y unirse a los receptores estrogénicos citoplasmáticos (alfa y beta) en diferentes áreas cerebrales. Además, los neurotransmisores y otras sustancias químicas pueden activar los receptores gonadales directamente en ausencia del ligando esteroide. Parece pues que el sistema hormonal sexual y los sistemas neurobiológicos se comunican entre sí (Payne, 2003).

Entre las acciones de los estrógenos a nivel central encontramos que 1) influyen la diferenciación sexual de la morfología y la neuroquímica del cerebro (Cosgrove et al, 2007), 2) durante el estrés y dependiendo de sus concentraciones pueden modular directamente la función cerebral y el comportamiento influenciando la sensibilidad y la respuesta neurobiológica (McEwen, 2001; Steiner et al, 2003; Brinton, 2009), 3) al igual que estudios en animales (Ter Horst et al, 2009), pueden regular los sistemas cerebrales 5-HT, DA, NA (atenúa la respuesta simpático-adrenal), y colinérgico, aquellos en los que actúa el MDMA, (McEwen & Alves, 1999; Moldovanova et al, 2008; Payne, 2003); 4) actúan como agonistas del sistema serotoninérgico aumentando las concentraciones de 5-HT y disminuyendo su recaptación en áreas cerebrales específicas (Frey et al, 2010; Bethea et al, 2002; McEwen, 2001). Los estrógenos y la progesterona son responsables de la menor reserva de 5-HT y de actividad en el cerebro femenino, sugiriendo que las mujeres podrían tener un sistema serotoninérgico más susceptible que los hombres y responder desproporcionadamente a factores externos como las sustancias de abuso (Franconi et al, 2007). Y por último, 5) los estrógenos aumentan la actividad dopaminérgica (Cosgrove et al, 2007). En consecuencia, sugerimos que los estrógenos potenciarían la acción de la MDMA en la liberación de la 5-HT, DA y NE incrementando sus efectos. El hecho de que los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina sean más efectivos en las mujeres que en los hombres en la depresión mayor, en parte debido a la acción de las hormonas sexuales, podría ser una evidencia indirecta de nuestra hipótesis (Young & Becker, 2009; Payne, 2003; Bethea et al, 2002; Kornstein et al, 2000).

Los efectos subjetivos de las drogas de abuso están potenciados durante la fase folicular en relación a la fase lútea donde la progesterona atenúa la respuesta subjetiva a la amfetamina, cocaína y la nicotina. Este efecto podría ser debido a la acción del metabolito activo de la progesterona, la alopregnanolona, posiblemente a través del sistema GABA_A. El

sistema GABAérgico no sólo está también regulado por el ciclo menstrual si no que también las mujeres expresan más concentraciones de GABA a nivel cortical. Además, los sistemas GABAérgico y de 5-HT interactúan de forma directa en el hipocampo (Young & Becker, 2009; Becker & Hu, 2008; Franconi et al, 2007; Birzniece et al, 2006; Evans et al, 2002; Sofuoglu et al, 1999).

6.2.2.2 Genética

Los efectos subjetivos negativos están determinados por las variantes de baja funcionalidad del genotipo *5-HTTLPR* o *COMT Val¹⁵⁸Met*. Mientras que los alelos *s/s* del genotipo *5-HTTLPR* predisponen a la sedación, los alelos *met/** del genotipo *COMT Val¹⁵⁸Met* condicionan el mareo y la ansiedad. A pesar que no hay estudios previos de MDMA relacionando genotipo y efectos subjetivos, se sabe que la administración de amfetaminas produce más efectos adversos en los sujetos portadores de alelos *met/** (Mattay et al, 2003). Por otro lado, la noradrenalina liberada por la acción de la MDMA podría ser razonablemente la causante de la ansiedad por sobrestimular el sistema vegetativo simpático.

En relación a los efectos subjetivos positivos, no se observaron diferencias entre los subgrupos de cada genotipo.

6.2.2.3 Interacción Género-Genética

Los resultados sobre la relación entre los efectos subjetivos y la interacción género-genotipo deben ser interpretados con cautela por el limitado tamaño muestral. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que el mareo podría estar condicionado al género femenino portadoras de alelos de baja actividad en los genotipos *COMT Val¹⁵⁸Met* (alelos *met/**) o *5-HTTLPR* (alelos *s/s*); la sedación podría estar determinada por el género femenino con alelos *met/** o *l/**; la somnolencia (un efecto adverso frecuentemente observado en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) parece estar ligado a mujeres portadoras de alelos *l/** del genotipo *5-HTTLPR*; la ansiedad podría estar relacionada con mujeres portadoras de alelos *met/** (Parrot et al, 2011; Bedi et al, 2010); y finalmente, los hombres portadores de alelos *l/** podrían ser un factor predisponente en experimentar una mayor midriasis. En resumen, los efectos negativos inducidos por la MDMA podrían ser debidos a una mayor sensibilidad de las mujeres portadoras de una variante específica de los genotipos *COMT Val¹⁵⁸Met* o *5-HTTLPR*.

6.3 RELEVANCIA CLÍNICA

En este apartado discutiremos si los resultados estadísticamente significativos son clínicamente relevantes.

De la misma manera que tanto el genotipo o nuestra carga genética como los factores ambientales determinan la personalidad del sujeto, en el caso del consumo de las sustancias de abuso, podríamos decir que no sólo los genes que determinan el sexo y la actividad enzimática si no también los estímulos ambientales o el contexto en que se toman la drogas recreacionales, la compañía y las expectativas influyen en los efectos producidos por la MDMA u otras drogas de abuso (Parrot et al, 2011; McElrath & McEvoy, 2002; Camí et al, 1991; Camí & Farré, 2003).

Las sesiones experimentales se llevaron a cabo en una sala de ensayos clínicos de fase I con los sujetos sentados en un ambiente tranquilo, acompañados o no por otros voluntarios/-as, y los investigadores. En nuestras condiciones experimentales las diferencias de género observadas en los parámetros fisiológicos se pueden considerar clínicamente relevantes porque llegan a valores de hipertensión y taquicardia.

Respecto a la PAS, las mujeres son más sensibles que los hombres porque los resultados se basan en diferencias respecto al valor basal. Sin embargo, hay que destacar que los valores de PAS alcanzados son similares en ambos géneros porque las mujeres presentaron un valor medio de PA menor que los hombres en condiciones basales.

En relación al aumento de la FC, el efecto de la MDMA en mujeres es relevante porque desde un punto de vista epidemiológico las mujeres presentan una FC basal mayor que los hombres por tener un corazón de menor tamaño.

Respecto a la TO, la MDMA produjo un incremento discreto, tanto en ambos género como el de las mujeres respecto a los hombres, que se puede determinar como poco o nada relevante.

A pesar de estas consideraciones, se debe recordar que los consumidores recreacionales suelen ingerir éxtasis en discotecas o fiestas multitudinarias, “raves”,

mientras bailan al ritmo de la música electrónica. Por lo tanto, si en condiciones neutras los efectos cardiovasculares y de temperatura inducidas por la MDMA son significativas, en condiciones reales, donde se aglomera gente y se aumenta considerablemente la actividad física, los efectos podrían llegar a ser mucho más importantes desde un punto de vista clínico, tal y como muestra algún estudio (Cole et al, 2005; Parrot 2011; Sumnall et al, 2006). Sin embargo, para aquellos que toman más de una dosis se ha descrito tolerancia aguda para los efectos cardiovasculares y de temperatura (Farré et al, 2004).

Los voluntarios puntuaron en los efectos subjetivos positivos de las EAV entre 40-50 mm aproximadamente, mientras que en los demás ítems entre 0-10 mm. Si tenemos en cuenta que la puntuación de las EAV va de 0, ningún efecto debido al MDMA, a 100, máximo efecto obtenido al MDMA en comparación con la experiencia previa en vida, nos haremos una idea de la relevancia de los resultados. Por ejemplo, la puntuación de síntomas depresivos o de tristeza no llegan a 5 mm, pero son significativos entre hombres y mujeres. En las variables de los cuestionarios ARCI y VESSPA se observa una respuesta similar, donde la mayoría de ítems se puntúan bajo (<5) y sólo destacan los de PCS, AE y A que llegan casi a 10.

A pesar de todo, los efectos que induce la MDMA en estas variables podrían ser mayores en condiciones reales ya que partirían de unas condiciones basales mayores que en condiciones experimentales y por lo tanto ser clínicamente relevantes.

Merece resaltarse que tal como se ha comentado, las concentraciones obtenidas son similares si consideramos dosis/kg (1,4 mg/kg para ambos géneros), pero los hombres al pesar más recibieron una dosis mayor. Así la dosis en hombres fue de 95.3 ± 7.4 [rango 80,100] y en las mujeres de 79.5 ± 5.4 [rango 75,90]. Esto representa casi un 20% de diferencia. A pesar de esta diferencia las concentraciones de MDMA fueron casi idénticas y los efectos similares excepto en los descritos anteriormente. Aunque no se puede asegurar, no sería de extrañar que si un hombre y una mujer toman una dosis idéntica, las concentraciones plasmáticas seguramente serían mayores y podrían verse más efectos.

Las consecuencias clínicas de la variabilidad en la actividad del CYP2D6 y la COMT, determinados por el genotipo, reside en la intoxicación aguda y en el posible efecto neurotóxico de la MDMA. Mientras que el genotipo del CYP2D6 (metabolizadores lentos o

metabolizadores rápidos con 1 AF) podría ser determinante en la intoxicación aguda a pesar de la aparición de tolerancia a dosis repetidas (de la Torre et al, 2005; Farré et al, 2004; Segura et al, 2005), el genotipo COMT podría determinar el posible efecto neurotóxico de la MDMA.

Los metabolitos catecoltioéter del MDMA, formados a partir de la oxidación del HHMA y el HHA, con la consecuente conjugación con glutatión (GSH) o N-Acetilcisteína, son neurotóxicos serotoninérgicos selectivos en roedores (Pizarro et al, 2008). En animales, parece ser que la COMT es la enzima que podría determinar, en función de su actividad, la susceptibilidad del sujeto a la neurotoxicidad inducida por la MDMA (Goñi-Allo et al, 2008). En humanos, recientemente, se han identificado los aductos tioéteres de HHMA y HHA en orina de consumidores de MDMA (Perffetti et al, 2009) y los sujetos con menor funcionalidad en el genotipo *COMT met/met* podrían dar lugar a una mayor recuperación de los aductos de tioéter en orina (Perffetti et al, 2009). Futuras investigaciones deberían averiguar cual de los aductos, los de HMMA o los de HHA y que isoformas (R or S) serían más neurotóxicas.

De forma paralela, la relevancia de nuestros resultados genéticos reside en poder determinar el riesgo de presentar unas concentraciones de HMMA elevadas, así como el de los efectos cardiovasculares y de temperatura inducidos por la MDMA en base a la carga genética del consumidor de éxtasis. El precio del genotipado conjunto del CYP2D6, COMT y 5-HTTLPR es de unos 200 euros, tardando unos días en conocer el resultado, lo que hace que la relación beneficio/coste no sea apropiada hoy en día para hacer un test a todos los usuarios, más bien a los consumidores importantes que quisieran hacerlo. Quizás en un futuro, con el abaratamiento de los costes se pudiera hacer con un Kit rápido a las puertas de las discotecas.

A pesar de todo, lo que debe imperar es el sentido común y lo primero que se debe recomendar es no ingerir sustancias de abuso. Si a pesar de todo quieren consumir, el hecho de poder informarles que poseen un genotipo de riesgo prevendría a más de uno/una la ingesta de MDMA u otras sustancias de abuso, así como sería más fácil convencerles de que hagan un consumo mínimo o moderado, sobretodo si son mujeres.

6.4 LIMITACIONES

En relación a las dosis orales, hombres y mujeres recibieron dosis significativamente diferentes debido a sus diferentes pesos (Tabla 1). Sin embargo, las dosis fueron ajustadas por peso con los siguientes objetivos: 1) seguridad, evitar sujetos sobre-dosificados y asegurar dentro de lo posible unos efectos máximos; 2) eficacia, evitar sujetos Infra-dosificados y asegurar la aparición de los efectos; y, finalmente, 3) asociar las diferencias farmacocinéticas o de respuesta de la MDMA al género o al genotipo, no a la dosis oral.

Una limitación de la presente memoria, es que no podemos anticipar los resultados de la administración de la misma dosis oral en mujeres en comparación con hombres. En ese caso, muy probablemente, las mujeres estarían sobre-dosificadas y los hombres infra-dosificados. Futuros estudios deberían incluir a una muestra más amplia de hombres y mujeres con pesos corporales similares.

Las características de nuestro estudio experimental abierto, no aleatorizado ni controlado con placebo, parecido a los estudios de bioequivalencia, no limita los resultados farmacocinéticos porque derivan de variables objetivas, las concentraciones plasmáticas.

La principal limitación de los resultados podría ser la falta de poder estadístico para detectar diferencias de género pequeñas (<30%) en las concentraciones plasmáticas de MDMA. En el rango de dosis administradas, no se observaron diferencias de género farmacocinéticas mayores (>30%) debido posiblemente a la variabilidad (30%). Pero esta variabilidad se puede considerar normal o biológica en estudios de bioequivalencia. Además, los estudios farmacocinéticos se diseñan para detectar diferencias de magnitud moderada (30-50%), por lo que diferencias estadísticamente significativas del 10-30% podrían no ser de relevancia clínica tras un dosis única (Schwartz, 2003).

A pesar de esto, la falta de diferencias de género farmacocinéticas no excluye el hecho que pudieran ser observadas con un tamaño muestral mayor o con una dosis menor (1 mg/kg (Kolbrich et al, 2008a)), o mayor (1.8 mg/kg (Parrot, 2005; Farré et al, 2004; de la Torre et al, 2000a)) de MDMA que la dosis utilizada en nuestro estudio. Esto es de especial relevancia desde que los usuarios recreacionales de MDMA parten su pastilla, disminuyendo

la dosis ingerida, o ingieren más de una pastilla (Irvine et al, 2006; McCambridge et al, 2005) durante la fiesta.

Además, el tamaño muestral relativamente pequeño para un estudio genético – específicamente cuando se combina género y genética – y el elevado número de comparaciones estadísticas, podría haber aumentado el riesgo de cometer un error de tipo I. Sin embargo, hay que destacar que los resultados derivados de la interacción fármaco x gen apuntan en la misma dirección que asunciones iniciales, biológicamente plausibles y consistentes con literatura previa. En consecuencia, aunque estos resultados necesitarán ser replicados, la probabilidad que sean producto de falsos efectos positivos es baja.

En cambio, los resultados de interacción género x genética deberían ser interpretados con mucha cautela a la espera que futuros estudios confirmen o refuten nuestros resultados. Por otro lado, una limitación importante en los resultados genéticos es que el genotipo del 5-HTTLPR es funcionalmente tri-alelico según el SNP, prevalencia de adenosina o guanina, en la variante L. Los genotipos s/s, l/s y l/l pueden subdividirse en S/S= S/S, S/L_G, L_G/L_G; L/S= L_A/L_G, L_A/s; L/L= L_A/ L_A. Pero debido a limitaciones económicas no se pudo definir mejor el genotipo 5-HTTLPR.

Se ignora el impacto de algunos sesgos de difícil cuantificación en los resultados. La falta de la condición placebo en el estudio, impide conocer si la respuesta farmacológica al MDMA es significativa respecto al posible efecto placebo. En cierta manera el estudio fue parcialmente ciego ya que el día de la sesión experimental no se les dijo a los sujetos la dosis exacta de MDMA que van a tomar para no condicionarlos ni cuando finalizaban a las 24h ya que podrían comunicárselo a otros participantes. Sin embargo, de manera indirecta podrían conocer la dosis ya que en el consentimiento informado se dice dosis ajustada por peso que se les administrará. Si bien es cierto, el efecto placebo siempre está presente de una manera u otra y es difícil eliminarlo del todo. Un fenómeno relacionado con el efecto placebo es el sesgo que comporta ser voluntario de un ensayo clínico, el efecto Hawthorne o la regresión a la media. El Efecto Hawthorne es una forma de reactividad psicológica por la que los sujetos de un experimento muestran una modificación en algún aspecto de su conducta como consecuencia del hecho de saber que están siendo estudiados, y no en respuesta a ningún tipo de manipulación contemplada en el estudio experimental. En consecuencia, este efecto se produce de forma más importante y más constante en

afecciones con variables de medida subjetivas. En el entorno del ensayo clínico la mayor utilidad del placebo radica en incorporar un índice de la sensibilidad de las mediciones que estamos realizando. Es por esto que el diseño del estudio limita los resultados en la respuesta farmacológica a la MDMA en el sentido que no derivan del tipo de estudio de mayor grado de evidencia científica. Aún así la magnitud de los efectos subjetivos y fisiológicos observados fue similar a los de estudios previos en nuestro grupo en condiciones de ensayo clínico controlado con placebo.

También se debe considerar el hecho que los voluntarios del estudio son policonsumidores (nicotina, alcohol, cannabis, cocaína, GHB). Este hecho dificulta relacionar la respuesta de los usuarios a una sustancia concreta (Gozoulis & Daumann, 2006). El grado de consumo de otras sustancias de abuso podría determinar que los sujetos presentaran condiciones basales diferentes y que la respuesta al MDMA estuviera condicionada por ello. A pesar de esto, los usuarios de éxtasis son policonsumidores por lo que nuestros resultados tendrían validez externa.

De la misma forma, no se han controlado factores que pudieran alterar la síntesis o la reserva de 5-HT como el estado nutricional, metabólico y la dieta de los sujetos previa al estudio (Visser et al, 2011), ni tampoco otros polimorfismos genéticos, p.e. DAT, NET o VMAT (gen SLC18A2 situado en el Cromosoma humano autosómico número 10, brazo largo (q), banda 25; 10q25). Además, en animales se han observado diferencias de género en el VMAT-2 siendo más activo/eficiente en hembras que en machos (Dluzen & McDermott, 2008).

Para finalizar este apartado, se debe destacar, tal y como lo han hecho otros estudios (Kolbrich et al, 2008a; Liechti et al, 2001), la difícil tarea que es incluir consumidoras recreacionales de éxtasis en estudios experimentales de MDMA porque una proporción considerable presentaban abuso y/o dependencia a sustancias de abuso y trastornos afectivos. Este hecho ha limitado el número de voluntarias reclutadas.

Discusión

7. CONCLUSIONES

Conclusiones

7. CONCLUSIONES

1. La administración de una dosis única de MDMA a mujeres y hombres produjo los efectos farmacológicos típicos de esta sustancia. Se observaron a nivel de parámetros fisiológicos aumentos de la presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura oral, diámetro pupilar y exoforia. La MDMA produjo sensación de euforia y estimulación.
2. Respecto a la influencia del género, las mujeres experimentaron mayores efectos que los hombres en la presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y temperatura oral así como más sensaciones subjetivas negativas como mareo, síntomas depresivos y sedación. No se observaron diferencias significativas en los otros parámetros fisiológicos o subjetivos (euforia o estimulación).
3. Las concentraciones plasmáticas de la MDMA y la MDA en hombres y mujeres fueron similares y no parecen explicar las diferencias de género observadas en algunos efectos fisiológicos y subjetivos negativos inducidos por la MDMA .
4. En cuanto a los genotipos estudiados, las concentraciones plasmáticas de MDMA, HMMA y HMA no están determinadas por el grado de actividad de la enzima CYP2D6. Los sujetos portadores de 2 alelos funcionantes del genotipo CYP2D6 presentan mayores concentraciones plasmáticas del metabolito HMMA que los sujetos portadores de 1 alelo funcionante.
5. Las concentraciones plasmáticas de MDMA, HMMA, MDMA y HMA no están influenciadas por las variantes del genotipo *COMT* Val¹⁵⁸Met.
6. Los polimorfismos genéticos de la *COMT* y el 5-HTT influyen en los efectos fisiológicos y subjetivos inducidos por la MDMA.
 - Los sujetos que presentan una funcionalidad aumentada del genotipo *COMT* Val¹⁵⁸Met (*val/val*) o 5-HTTLPR (*l/**) experimentan mayores efectos fisiológicos tras la ingesta de MDMA.
 - Los sujetos que presentan una funcionalidad disminuida del genotipo *COMT* Val¹⁵⁸Met (alelos *met/**) o 5-HTTLPR (alelos *s/s*) presentan más efectos subjetivos negativos tras la ingesta de MDMA.

Conclusiones

7. Los resultados sugieren que podría existir una posible interacción entre el género y los polimorfismos genéticos del 5-HTTLPR y COMT Val158Met en cuanto a efectos pero no en cuanto a concentraciones plasmáticas de la MDMA y sus metabolitos.
8. La MDMA altera la actividad de las enzimas CYP2D6, CYP1A2, y CYP3A4.
 - La MDMA inhibe la actividad del CYP2D6 durante 10 días aproximadamente, siendo más evidente en las mujeres que en los hombres entre las 4 y las 12 horas post ingesta de MDMA. Esto puede causar interacciones farmacológicas con medicamentos y otras sustancias.
 - La MDMA actúa como inductor metabólico del CYP1A2 en ambos géneros siendo este efecto más marcado en las mujeres.
 - La MDMA podría inhibir la actividad metabólica del CYP3A4, principalmente en las mujeres.
9. Como resumen, los efectos de la MDMA están influenciados por el género y por algunos polimorfismo genéticos estudiados. Los resultados de este trabajo sugieren una mayor influencia de los rasgos genéticos que del género.

8. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

A

- Abraham TT, Barnes AJ, Lowe RH, Kolbrich Spargo EA, Milman G et al (2009). Urinary MDMA, MDA, HMMA, and HMA excretion following controlled MDMA administration to humans. *J Anal Toxicol.* 33:439-446.
- Aitchison KJ, Tsapakis EM, Huezo-Diaz P, Kerwin RW, Forsling ML, Wolff K (2012). Ecstasy (MDMA)-induced hyponatraemia is associated with genetic variants in CYP2D6 and COMT. *J Psychopharmacol.* Feb 1. [en imprenta].
- Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, Ereshefsky L (2000). CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: intraindividual variability and plasma concentration correlations. *J Clin Pharmacol.* 40:58-66.
- Allott K, Canny BK, Broadbear JH, Stepto NK, Murphy B, Redman J (2009). Neuroendocrine and subjective responses to pharmacological challenge with citalopram: a controlled study in male and female ecstasy/MDMA users. *J Psychopharmacol.* 23:759-774.
- Allott K, Redman J (2007). Are there sex differences associated with the effects of ecstasy/3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)? *Neurosci Biobehav Rev* 31:327-347.
- Anderson GD (2008). Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 83:1-10.
- Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmerón JM, Moreno V, Nogué S, et al (1998). Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol.* 29:394-397.
- Anker JJ, Carroll ME (2011). Females are more vulnerable to drug abuse than males: evidence from preclinical studies and the role of ovarian hormones. *Curr Top Behav Neurosci.* 8:73-96.
- Annerbrink K, Westberg L, Nilsson S, Rosmond R, Holm G, Eriksson E (2008). Catechol O-methyltransferase val158-met polymorphism is associated with abdominal obesity and blood pressure in men. *Metabolism.*57:708-711.
- Anthony M, Berg MJ (2002a). Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part I. *J Womens Health Gend Based Med.* 11:601-615.
- Anthony M, Berg MJ (2002b). Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part II. *J Womens Health Gend Based Med.* 11:617-629.
- Antolino-Lobo I, Meulenbelt J, Nijmeijer SM, Scherpenisse P, van den Berg M, van Duursen MB (2010). Differential roles of phase I and phase II enzymes in 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced cytotoxicity. *Drug Metab Dispos* 38:1105-1112.

B

- Baggott M, Heifets B, Jones RT, Mendelson J, Sferios E, Zehnder J (2000). Chemical analysis of ecstasy pills. *JAMA.* 284:2190.
- Bankson MG, Cunningham KA (2001). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) as a unique model of serotonin receptor function and serotonin-dopamine interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 297:846-852.
- Battaglia G, Brooks BP, Kulsakdinun C, De Souza EB (1988). Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites. *Eur J Pharmacol.* 149:159-163.
- Battaglia G, De Souza EB (1989). Pharmacologic profile of amphetamine derivatives at various brain recognition sites: selective effects on serotonergic systems. *NIDA Res Monogr.* 94:240-258.

Bibliografía

- Bauernfeind AL, Dietrich MS, Blackford JU, Charboneau EJ, Lillevig JG, Cannistraci CJ, et al (2011). Human Ecstasy use is associated with increased cortical excitability: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 36:1127-1141.
- Baylen CA, and Rosenberg H (2006). A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy. *Addiction*. 101:933-947.
- Becker JB, Hu M (2008). Sex differences in drug abuse. *Front Neuroendocrinol*. 29:36-47.
- Becoña E, López-Durán A, Fernández E, Martínez Ú, Osorio J, Fraga J, et al (2011). Drunkenness, driving and sexual relations in young cocaine and ecstasy users. *Adicciones*. 23:205-218.
- Bedi G, and de Wit H (2011). Individual Differences in Acute Responses to MDMA in Humans: Effects of Sex and Past Ecstasy Use. *Open Addict J*. 4:6-7.
- Bedi G, Hyman D, de Wit H (2010a). Is ecstasy an "empathogen"? Effects of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biol Psychiatry*. 68:1134-1140.
- Bedi G, Phan KL, Angstadt M, de Wit H (2009). Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology (Berl)*. 207:73-83.
- Bedi G, Redman J (2008). Ecstasy use and higher-level cognitive functions: weak effects of ecstasy after control for potential confounds. *Psychol Med*. 38:1319-1330.
- Bedi G, Van Dam NT, Redman J (2010b). Ecstasy (MDMA) and high prevalence psychiatric symptomatology: somatic anxiety symptoms are associated with polydrug, not ecstasy, use. *J Psychopharmacol*. 24:233-240.
- Benmansour S, Piotrowski JP, Altamirano AV, Frazer A (2009). Impact of ovarian hormones on the modulation of the serotonin transporter by fluvoxamine. *Neuropsychopharmacology*. 34:555-564.
- Benzenhöfer U, Passie T (2010). Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin. *Addiction*. 105:1355-61.
- Berman S, O'Neill J, Fears S, Bartzokis G, London ED (2008). Abuse of amphetamines and structural abnormalities in the brain. *Ann N Y Acad Sci*. 1141:195-220.
- Bethea CL, Lu NZ, Gundlah C, Streicher JM (2002). Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol* 23:41-100.
- Biezonski DK, Meyer JS (2011). The Nature of 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Induced Serotonergic Dysfunction: Evidence for and Against the Neurodegeneration Hypothesis. *Curr Neuropharmacol*. 9:84-90.
- Birzniece V, Bäckström T, Johansson IM, Lindblad C, Lundgren P, Löfgren M et al (2006). Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Res Rev* 51:212-239.
- Bock KW, Schrenk D, Forster A, Griese EU, Mörike K, Brockmeier D, et al (1994). The influence of environmental and genetic factors on CYP2D6, CYP1A2 and UDP-glucuronosyltransferases in man using sparteine, caffeine, and paracetamol as probes. *Pharmacogenetics*.4:209-218.
- Boudíková B, Szumlanski C, Maidak B, Weinshilboum R (1990). Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther* 48:381-389.
- Bouso JC, Doblin R, Farré M, Alcázar MA, Gómez-Jarabo G (2008). MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *J Psychoactive Drugs* 40:225-236.

- Boyer EW, Quang L, Woolf A, Shannon M, Magnani B (2001). Dextromethorphan and ecstasy pills. *JAMA*. 285:409-410.
- Brinton RD (2009). Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function *Trends Pharmacol Sci* 30:212-22.
- Brunt TM, Niesink RJ, van den Brink W (2011). Impact of a transient instability of the ecstasy market on health concerns and drug use patterns in The Netherlands. *Int J Drug Policy*. [En imprenta].
- Buchert R, Thomasius R, Wilke F, Petersen K, Nebeling B, Obrocki J, et al (2004). A voxel-based PET investigation of the long-term effects of "Ecstasy" consumption on brain serotonin transporters. *Am J Psychiatry*. 161:1181-1189.

C

- Camí J, Farré M (1996). Ecstasy, the drug of the route of bakalao. *Med Clin (Barc)* 106:711-716.
- Camí J, Farré M (2003). Drug addiction. *N Engl J Med*. 349:975-986.
- Cami J, Farré M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A, et al (2000). Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects. *J Clin Psychopharmacol*. 20:455-466.
- Camí J, Guerra D, Ugena B, Segura J, de la Torre R (1991). Effect of subject expectancy on the THC intoxication and disposition from smoked hashish cigarettes. *Pharmacol Biochem Behav*. 40:115-119.
- Capela JP, Carmo H, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F (2009). Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol Neurobiol*. 39:210-271.
- Carmo H, Brulport M, Hermes M, Oesch F, Silva R, Ferreira LM et al (2006). Influence of CYP2D6 polymorphism on 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') cytotoxicity. *Pharmacogenet Genomics*. 16:789-799.
- Carrión JA, Escorsell A, Nogué S, Mas A (2003). Ecstasy-induced fulminant hepatic failure and emergency liver transplantation. *Med Clin (Barc)*. 121:118-119.
- Carroll ME, Lynch WJ, Roth ME, Morgan AD, Cosgrove KP (2004). Sex and estrogen influence drug abuse. *Trends Pharmacol Sci* 25:273-279.
- Cirimele V, Kintz P, Mangin P (1995). Detection of amphetamines in fingernails: an alternative to hair analysis. *Arch Toxicol*. 70:68-69.
- Colado MI, O'Shea E, Green AR (2004). Acute and long-term effects of MDMA on cerebral dopamine biochemistry and function. *Psychopharmacology (Berl)*. 173:249-263.
- Cole JC, Sumnall HR, Smith GW, Rostami-Hodjegan A (2005). Preliminary evidence of the cardiovascular effects of polysubstance misuse in nightclubs. *J Psychopharmacol*. 19:67-70.
- Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK (2007). Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biol Psychiatry* 62:847-855.
- Costagliola C, Parmeggiani F, Semeraro F, Sebastiani A (2008). Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of its effects on intraocular pressure. *Curr Neuropharmacol*. 6:293-310.
- Cottler LB, Leung KS, Abdallah AB (2009). Test-re-test reliability of DSM-IV adopted criteria for 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) abuse and dependence: a cross-national study. *Addiction* 104:1679-1690.

Bibliografía

- Cottler LB, Womack SB, Compton WM, Ben-Abdallah A (2001). Ecstasy abuse and dependence among adolescents and young adults: applicability and reliability of DSM-IV criteria. *Hum Psychopharmacol.* 16:599-606.
- Cotto JH, Davis E, Dowling GJ, Elcano JC, Staton AB, Weiss SR (2010). Gender effects on drug use, abuse, and dependence: a special analysis of results from the National Survey on Drug Use and Health. *Gen Med.* 7:402-413.
- Cowan RL, Roberts DM, Joers JM (2008). Neuroimaging in human MDMA (Ecstasy) users. *Ann N Y Acad Sci.* 1139:291-298.
- Curran HV (2000). Is MDMA ('Ecstasy') neurotoxic in humans? An overview of evidence and of methodological problems in research. *Neuropsychobiology.* 42:34-41.
- Curran HV, Rees H, Hoare T, Hoshi R, Bond A (2004). Empathy and aggression: two faces of ecstasy? A study of interpretative cognitive bias and mood change in ecstasy users. *Psychopharmacology (Berl).* 173:425-433.
- Curran HV, Travill RA (1997). Mood and cognitive effects of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction.* 92:821-831.
- Cuyàs E, Olano-Martin E, Khymenets O, Hernandez L, Jofre-Monseny L, Grandoso L, *et al* (2010). Errors and reproducibility of DNA array-based detection of allelic variants in ADME genes: PHARMAchip. *Pharmacogenomics* 11: 257-266.
- Cuyàs E, Verdejo-García A, Fagundo AB, Khymenets O, Rodríguez J, Cuenca A, *et al* (2011). The influence of genetic and environmental factors among MDMA users in cognitive performance. *PLoS One.* 6:e27206.
- Check E (2004). Psychedelic drugs: the ups and downs of ecstasy. *Nature.* 429:126-128.
- Cheng JY, Chan MF, Chan TW, Hung MY (2006). Impurity profiling of ecstasy tablets seized in Hong Kong by gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 162:87-94.
- Chilet Rosell E, Ruiz Cantero MT, Laguna-Goya N, De Andrés Rodríguez-Trelles F; Grupo de trabajo para el estudio de la inclusión de Mujeres en los Ensayos Clínicos, y análisis de Género de los mismos (2010). Recommendations for the study and evaluation of gender differences in clinical trials in Spain. *Med Clin (Barc).* 135:130-134.
- Christou DD, Jones PP, Jordan J, Diedrich A, Robertson D, Seals DR (2005). Women have lower tonic autonomic support of arterial blood pressure and less effective baroreflex buffering than men. *Circulation* 111:494-498.
- Chugani DC, Muzik O, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT (1998). Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with alpha-[C-11] methyl-L-tryptophan. *Synapse.* 28:33-43.

D

- Davis E, Loiacono R, Summers RJ (2008). The rush to adrenaline: drugs in sport acting on the beta-adrenergic system. *Br J Pharmacol.* 154:584-597.
- de la Torre R, Farré M (2004). Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): the limitations of scaling from animals to humans. *Trends Pharmacol Sci.* 25:505-508.
- de la Torre R, Farré M, Mathúna BO, Roset PN, Pizarro N, Segura M, *et al* (2005). MDMA (ecstasy) pharmacokinetics in a CYP2D6 poor metaboliser and in nine CYP2D6 extensive metabolisers. *Eur J Clin Pharmacol.* 61:551-554.

- de la Torre R, Farré M, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S (2004b). Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. *Clin Pharmacokinet.* 43:157-185.
- de la Torre R, Farré M, Ortuño J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, *et al* (2000a). Non-linear pharmacokinetics of MDMA ("Ecstasy") in humans. *Br J Clin Pharmacol* 49:104–109.
- de la Torre R, Farre M, Roset PN, Lopez CH, Mas M, Ortuno J, *et al* (2000b) Pharmacology of MDMA in humans. *Ann NY Acad Sci* 914:225–237.
- de la Torre R, Farré M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, *et al* (2004a). Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit* 26:137-144.
- de la Torre R, Ortuño J, Mas M, Farré M, Segura J (1999). Fatal MDMA intoxication. *Lancet.* 353:593.
- de Sola S, Miguez-Pan M, Peña-Casanova J, Poudevida S, Farré M, Pacifici R, *et al* (2008b). Cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: a two-year follow-up study. *J Psychopharmacol* 22:498–510
- de Sola S, Tarancón T, Peña-Casanova J, Espadaler JM, Langohr K, Poudevida S, *et al* (2008a). Auditory event-related potentials (P3) and cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: evidence from a 12-month longitudinal study. *Psychopharmacology (Berl)* 200:425-437.
- de Win MM, Jager G, Booij J, Reneman L, Schilt T, Lavini C, *et al* (2008). Sustained effects of ecstasy on the human brain: a prospective neuroimaging study in novel users. *Brain.* 131:2936-2945.
- de Win MM, Reneman L, Jager G, Vlieger EJ, Olabarriaga SD, Lavini C, *et al* (2007). A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacology.* 32:458-470.
- de Win MM, Reneman L, Reitsma JB, den Heeten GJ, Booij J, van den Brink W (2004). Mood disorders and serotonin transporter density in ecstasy users--the influence of long-term abstinence, dose, and gender. *Psychopharmacology (Berl).* 173:376-382.
- de Win MM, Schilt T, Reneman L, Vervaeke H, Jager G, Dijkink S, *et al* (2006). Ecstasy use and self-reported depression, impulsivity, and sensation seeking: a prospective cohort study. *J Psychopharmacol.* 20:226-235.
- Degenhardt L, Bruno R, Topp L (2010). Is ecstasy a drug of dependence? . *Drug Alcohol Depend.* 107:1-10.
- Di Lorio CR, Watkins TJ, Dietrich MS, Cao A, Blackford JU, Rogers B, *et al* (2011). Evidence for Chronically Altered Serotonin Function in the Cerebral Cortex of Female 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Polydrug Users. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 [En imprenta].
- Diksic M (2001). Labelled alpha-methyl-L-tryptophan as a tracer for the study of the brain serotonergic system. *J Psychiatry Neurosci.* 26:293-303.
- Dlugos AM, Hamidovic A, Hodgkinson C, Shen PH, Goldman D, Palmer AA, *et al* (2011). OPRM1 gene variants modulate amphetamine-induced euphoria in humans. *Genes Brain Behav.* 10:199-209.
- Dlugos AM, Hamidovic A, Palmer AA, de Wit H (2009). Further evidence of association between amphetamine response and SLC6A2 gene variants. *Psychopharmacology (Berl)* 206:501-511.
- Dluzen DE, Liu B (2008). Gender differences in methamphetamine use and responses: a review. *Gend Med.* 5:24-35.
- Dluzen DE, McDermott JL (2008). Sex differences in dopamine- and vesicular monoamine-transporter functions. *Ann N Y Acad Sci* Oct. 1139:140-150.

Bibliografía

- Docherty JR, Green AR (2010). The role of monoamines in the changes in body temperature induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its derivatives. *Br J Pharmacol.* 160:1029-1044.
- Doyal L (2003). Sex and gender: the challenges for epidemiologists. *Int J Health Serv.* 33:569-79.
- Du Mont J, Macdonald S, Rotbard N, Bainbridge D, Asllani E, Smith N, *et al* (2010). Drug-facilitated sexual assault in Ontario, Canada: Toxicological and DNA findings. *J Forensic Leg Med* 17:333-338.
- Dumont GJ, van Hasselt JG, de Kam M, van Gerven JM, Touw DJ, Buitelaar JK, *et al* (2011). Acute psychomotor, memory and subjective effects of MDMA and THC co-administration over time in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 25:478-489.
- Dumont GJ, Schoemaker RC, Touw DJ, Sweep FC, Buitelaar JK, van Gerven JM, *et al* (2010a). Acute psychomotor effects of MDMA and ethanol (co-) administration over time in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 24:155-164.
- Dumont GJ, Kramers C, Sweep FC, Willemsen JJ, Touw DJ, Schoemaker RC, *et al* (2010b). Ethanol co-administration moderates 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects on human physiology. *J Psychopharmacol.* 24:165-174.
- Dumont GJ, Kramers C, Sweep FC, Touw DJ, van Hasselt JG, de Kam M, *et al* (2009a). Cannabis coadministration potentiates the effects of "ecstasy" on heart rate and temperature in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 86:160-166.
- Dumont GJ, Sweep FC, van der Steen R, Hermsen R, Donders AR, Touw DJ, *et al* (2009b). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Soc Neurosci.* 4:359-366.
- Dumont GJ, Wezenberg E, Valkenberg MM, de Jong CA, Buitelaar JK, van Gerven JM, *et al* (2008). Acute neuropsychological effects of MDMA and ethanol (co-)administration in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 197:465-474.
- Dumont GJ, Verkes RJ (2006). A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 20:176-187.
- Durdle H, Lundahl LH, Johanson CE, Tancer M (2008). Major depression: the relative contribution of gender, MDMA, and cannabis use. *Depress Anxiety.* 25:241-247.

E

- EMA (2005). ICH Gender considerations in the conduct of clinical trials. EMEA/CHMP/3916/2005. European Medicines Agency. London. Accesible en Mayo de 2012 en http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059887.pdf
- Esau L, Kaur M, Adonis L, Arieff Z (2008). The 5-HTTLPR polymorphism in South African healthy populations: a global comparison. *J Neural Transm.* 115:755-760.
- Evans SM (2007). The role of estradiol and progesterone in modulating the subjective effects of stimulants in humans. *Exp Clin Psychopharmacol* 15:418-426.
- Evans SM, Foltin RW (2010). Does the response to cocaine differ as a function of sex or hormonal status in human and non-human primates? *Horm Behav.* 58:13-21.

Ezaki N, Nakamura K, Sekine Y, Thanseem I, Anitha A, Iwata Y et al (2008). Short allele of 5-HTTLPR as a risk factor for the development of psychosis in Japanese methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci.* 1139:49-56.

F

Fagundo AB, Cuyàs E, Verdejo-García A, Khymenets O, Langohr K, Martín-Santos R, et al (2010). The influence of 5-HTT and COMT genotypes on verbal fluency in ecstasy users. *J Psychopharmacol* 24:1381-1393.

Farré M, Abanades S, Roset PN, Peiró AM, Torrens M, O'Mathúna B et al (2007). Pharmacological interaction between 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and paroxetine: pharmacological effects and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 323:954-962.

Farre M, de la Torre R, Mathuna BO, Roset PN, Peiro AM, Torrens M, et al (2004). Repeated doses administration of MDMA in humans: pharmacological effects and pharmacokinetics. *Psychopharmacology (Berl)* 173:364–375.

Farré M, Roset PN, de la Torre R, Poudevida S, Hernández-López C, Peiró AM, Menoyo E, Sánchez I, Camí J. Farmacología clínica de la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis). *Conductas Adictivas* 2001; 1:4.

Fattore L, Fratta W (2010). How important are sex differences in cannabinoid action? *Br J Pharmacol.* 160:544-548.

FDA (1977). Guideline: General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs. US Food and Drug Administration, Rockville, MD.

FDA (1993) Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs; notice. *Fed. Reg.* 58, 39406–39416.

FDA (1998). Food and drug administration. Evaluation of Gender Differences in Clinical Investigations - Information Sheet - Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators (Evaluation of Gender Differences in Clinical Investigations) FDA Guideline Accesible en Mayo de 2012 en <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126552.htm>

Felim A, Herrera G, Neudörffer A, Blanco M, O'Connor JE, LARGERON M (2010). Synthesis and in vitro cytotoxicity profile of the R-enantiomer of 3,4-dihydroxymethamphetamine (R-(-)-HHMA): comparison with related catecholamines. *Chem Res Toxicol.* 23:211-219.

Fisk JE, Montgomery C, Murphy PN (2009). The association between the negative effects attributed to ecstasy use and measures of cognition and mood among users. *Exp Clin Psychopharmacol.* 17:326-336.

Fisk JE, Murphy PN, Montgomery C, Hadjiefthyvoulou F (2011a). Modelling the Adverse Effects Associated With Ecstasy (MDMA) Usage. *Open Addict J.* 4:30-31.

Fisk JE, Murphy PN, Montgomery C, Wareing M (2011b). Comment on Halpern et al. *Addiction.* 106:1368-139.

Fleckenstein AE, Volz TJ, Hanson GR (2009). Psychostimulant-induced alterations in vesicular monoamine transporter-2 function: neurotoxic and therapeutic implications. *Neuropharmacology.* 56 Suppl 1:133-8.

Forsyth AJ (1996). Places and patterns of drug use in the Scottish dance scene. *Addiction.* 91:511-521. Tambien disponible en Drug Text. International Ecstasy and illegal drug design: A new concept in drug use. www.drugtext.org/Dance/party-drugs-clubbing/ecstasy-and-illegal-drug-design.html (accesible en Abril de 2012).

Bibliografía

- Fox HC, Sinha R (2009). Sex differences in drug-related stress-system changes: implications for treatment in substance-abusing women. *Harv Rev Psychiatry*. 17:103-119.
- Foxman B, Aral SO, Holmes KK (2006). Common use in the general population of sexual enrichment AIDS and drugs to enhance sexual experience. *Sex Transm Dis*. 33:156-162.
- Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V (2007). Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 55:81-95.
- Freedman RR, Johanson CE, Tancer ME (2005). Thermoregulatory effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 183:248-256.
- Freudenmann RW, Oxler F, Bernschneider-Reif S (2006). The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction*. 101:1241-1245.
- Frey BN, Skelin I, Sakai Y, Nishikawa M, Diksic M (2010). Gender differences in alpha-[(11) C] MTrp brain trapping, an index of serotonin synthesis, in medication-free individuals with major depressive disorder: a positron emission tomography study. *Psychiatry Res*. 183:157-166.

G

- Gaedigk A, Bradford LD, Marcucci KA, Leeder JS (2002). Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clin Pharmacol Ther* 72:76-89.
- Galicía M, Nogué S, Sanjurjo E, Miró O (2010). Visits to the emergency department due to ecstasy (MDMA) and amphetamine derivative consumption: Epidemiological, clinical and evolutionary profile. *Rev Clin Esp*. 210:371-378.
- Gallagher DT, Fisk JE, Montgomery C, Judge J, Robinson SJ, Taylor PJ (2012). Effects of ecstasy/polydrug use on memory for associative information. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 [en imprenta].
- Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF (2004). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:499-523.
- Gerra G, Bassignana S, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Caccavari R, et al (2003). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('ecstasy') use history: correlation with dopamine receptor sensitivity. *Psychiatry Res*. 120:115-124.
- Gerra G, Zaimovic A, Moi G, Giusti F, Gardini S, Delsignore R, et al (2002). Effects of (+/-) 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (ecstasy) on dopamine system function in humans. *Behav Brain Res*. 134:403-410.
- Gochfeld M (2007). Framework for gender differences in human and animal toxicology. *Environ Res*. 104:4-21.
- Goddard KA, Hopkins PJ, Hall JM, Witte JS (2000). Linkage Disequilibrium and Allele-Frequency Distributions for 114 Single-Nucleotide Polymorphisms in Five Populations. *Am. J. Hum. Genet*. 66:216-234.
- Goel N, Bale TL (2010). Sex differences in the serotonergic influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis. *Endocrinology*. 151:1784-1794.
- Gong G, He Y, Evans AC (2011). Brain connectivity: gender makes a difference. *Neuroscientist*. 17:575-591.
- Goni-Allo B, O Mathúna B, Segura M, Puerta E, Lasheras B, de la Torre R et al (2008). The relationship between core body temperature and 3,4-methylenedioxy-methamphetamine metabolism in rats: implications for neurotoxicity. *Psychopharmacology (Berl)*. 197:263-278.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J (2006). The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *J Psychopharmacol*. 20:188-193.

- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J (2009). Neurotoxicity of drugs of abuse--the case of methylenedioxyamphetamines (MDMA, ecstasy), and amphetamines. *Dialogues Clin Neurosci.* 11:305-317.
- Gowing LR, Henry-Edwards SM, Irvine RJ, Ali RL (2002). The health effects of ecstasy: a literature review. *Drug Alcohol Rev.* 21:53-63.
- Gowing LR, Henry-Headwards SM, Irvine RJ, Ali RL (2001). Mental health and substance dependence department of WHO. Ecstasy. MDMA and other ring-substitute amphetamine. Accesible en Mayo de 2012 en http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.3.pdf
- Goya NL, Rodríguez-Trelles Fde A (2008). Women participation in clinical trials. A preliminary study in the files of the Spanish Agency for Medicinal Products and Medical Devices. *Rev Esp Salud Pública.* 82:343-850.
- Green AR, Cross AJ, Goodwin GM (1995). Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl).* 119:247-260.
- Green AR, King MV, Shortall SE, Fone KC (2011). Lost in translation: preclinical studies on MDMA provide information on mechanisms of action, but do not allow accurate prediction of adverse events in humans. *Br J Pharmacol.* [En prensa].
- Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 55:463–508.
- Greenfield SF, Back SE, Lawson K, Brady KT (2010). Substance abuse in women. *Psychiatr Clin North Am.* 33:339-355.
- Greer G, Tolbert R (1986). Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs.* 18:319-327.
- Greer GR, Tolbert R (1998). A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. *J Psychoactive Drugs.* 30:371-379.
- Grinspoon L, Bakalar JB (1986). Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *Am J Psychother.* 40:393-404.
- Gudelsky GA, Yamamoto BK (2008). Actions of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons. *Pharmacol Biochem Behav.* 90:198-207.
- Guillot C (2007). Is recreational ecstasy (MDMA) use associated with higher levels of depressive symptoms? *J Psychoactive Drugs.* 39:31-39.
- Guillot TS, Shepherd KR, Richardson JR, Wang MZ, Li Y, Emson PC et al (2008). Reduced vesicular storage of dopamine exacerbates methamphetamine-induced neurodegeneration and astrogliosis. *J Neurochem.* 106:2205-2217.

H

- Hagen K, Pettersen E, Stovner LJ, Skorpen F, Holmen J, Zwart JA (2007). High systolic blood pressure is associated with Val/Val genotype in the catechol-o-methyltransferase gene. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Am J Hypertens* 20:21-26.
- Hägg S, Spigset O, Dahlqvist R (2001). Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 51:169-173.
- Haile CN, Kosten TR, Kosten TA (2009). Pharmacogenetic treatments for drug addiction: cocaine, amphetamine and methamphetamine. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 35:161-177.

Bibliografía

- Hakooz NM (2009). Caffeine metabolic ratios for the in vivo evaluation of CYP1A2, N-acetyltransferase 2, xanthine oxidase and CYP2A6 enzymatic activities. *Curr Drug Metab.* 10:329-338.
- Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Gruber S, Kozin D, Pope HG Jr (2011). Residual neurocognitive features of long-term ecstasy users with minimal exposure to other drugs. *Addiction.* 106:777-786.
- Hamidovic A, Dlugos A, Palmer AA, de Wit H (2010). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype modulates sustained attention in both the drug-free state and in response to amphetamine. *Psychiatr Genet.* 20:85-92.
- Harris DS, Baggott M, Mendelson JH, Mendelson JE, Jones RT (2002). Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 162:396-405.
- Harrison PJ, Tunbridge EM (2008). Catechol-O-methyltransferase (COMT): a gene contributing to sex differences in brain function, and to sexual dimorphism in the predisposition to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology.* 33:3037-3045.
- Hasler F, Studerus E, Lindner K, Ludewig S, Vollenweider FX (2009). Investigation of serotonin-1A receptor function in the human psychopharmacology of MDMA. *J Psychopharmacol.* 23:923-935.
- Hebbring SJ, Moyer AM, Weinshilboum RM (2008). Sulfotransferase gene copy number variation: pharmacogenetics and function. *Cytogenet Genome Res.* 123:205-210.
- Helmlin HJ, Bracher K, Bourquin D, Vonlanthen D, Brenneisen R (1996). Analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC-MS. *J Anal Toxicol.* 20:432-240.
- Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, Gouzoulis E (1993). Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents?. *Neuropsychopharmacol* 8:171-176.
- Hernández-López C, Farré M, Roset PN, Menoyo E, Pizarro N, Ortuño J, et al (2002). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 300:236-244.
- Ho E, Karimi-Tabesh L, Koren G (2001). Characteristics of pregnant women who use ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine). *Neurotoxicol Teratol.* 23:561-567.
- Holmes AJ, Bogdan R, Pizzagalli DA (2010). Serotonin transporter genotype and action monitoring dysfunction: a possible substrate underlying increased vulnerability to depression. *Neuropsychopharmacology.* 35:1186-1197.
- Homberg JR, Lesch KP (2011). Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation. *Biol Psychiatry.* 69:513-519.
- Hopfer C, Mendelson B, Van Leeuwen JM, Kelly S, Hooks S (2006). Club drug use among youths in treatment for substance abuse. *Am J Addict.* 15:94-99.
- Horowitz A, Galanter M, Dermatis H, Franklin J (2008). Use of and attitudes toward club drugs by medical students. *J Addict Dis.* 27:35-42.
- Hoshi R, Pratt H, Mehta S, Bond AJ, Curran HV (2006). An investigation into the sub-acute effects of ecstasy on aggressive interpretative bias and aggressive mood - are there gender differences? *J Psychopharmacol.* 20:291-301.
- Hranilovic D, Stefulj J, Schwab S, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Jernej B, et al (2004). Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biol Psychiatry.* 55:1090-1094.

http://www.formacionsanitaria.com/cursos/urgencias_sobredosis/material/urgencias_sobredosis_completo.pdf

- Hysek CM, Domes G, Liechti ME (2012a). MDMA enhances "mind reading" of positive emotions and impairs "mind reading" of negative emotions. *Psychopharmacology (Berl)*. [Epub en imprenta]
- Hysek CM, Schmid Y, Rickli A, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, Liechti ME (2012b). Carvedilol inhibits the cardiostimulant and thermogenic effects of MDMA in humans. *Br J Pharmacol*. [Epub en imprenta]
- Hysek CM, Simmler LD, Ineichen M, Grouzmann E, Hoener MC, Brenneisen R, et al (2011). The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA ("ecstasy") in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 90:246-255.
- Hysek CM, Vollenweider FX, Liechti ME (2010). Effects of a beta-blocker on the cardiovascular response to MDMA (Ecstasy). *Emerg Med J*. 27:586-589.

I

- Illi A, Setälä-Soikkeli E, Kampman O, Viikki M, Nuolivirta T, Poutanen O et al (2010). Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype, major depressive disorder and response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 176:85-7.
- Irvine RJ, Keane M, Felgate P, McCann UD, Callaghan PD, White JM (2006). Plasma drug concentrations and physiological measures in 'dance party' participants. *Neuropsychopharmacology* 31:424-430.

J

- Jager G, de Win MM, Vervaeke HK, Schilt T, Kahn RS, van den Brink W et al (2007). Incidental use of ecstasy: no evidence for harmful effects on cognitive brain function in a prospective fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. 193:403-414.
- Jansen KL, Theron L (2006). Ecstasy (MDMA), methamphetamine, and date rape (drug-facilitated sexual assault): a consideration of the issues. *J Psychoactive Drugs*. 38:1-12.
- Jiang H, Xie T, Ramsden DB, Ho SL (2003). Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology* 45:1011-1018.
- JIFE (2010). Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. Lista de sustancias psicotrópicas sometidas a fiscalización internacional. Viena, Austria. Accesible en Mayo 2012 en http://www.incb.org/pdf/s/list/Green_list_SPA_2010_53994.pdf
- Jones DC, Duvauchelle C, Ikegami A, Olsen CM, Lau SS, de la Torre R et al (2005). Serotonergic neurotoxic metabolites of ecstasy identified in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 313:422-431.

K

- Käenmäki M, Tammimäki A, Garcia-Horsman JA, Myöhänen T, Schendzielorz N, Karayiorgou M et al (2009). Importance of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in L-DOPA metabolism: a pharmacokinetic study in two types of Comt gene modified mice. *Br J Pharmacol*. 158:1884-1894.
- Kajantie E, Phillips DI (2006). The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 31:151-178.

Bibliografía

- Kalant H (2001). The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *Can. Med. Ass. J.* 165:917–928.
- Karch SB (2011). A Historical Review of MDMA. *Open Forensic Sci J.* 4:20-24.
- Karlsen SN, Spigset O, Slørdal L (2008). The dark side of ecstasy: neuropsychiatric symptoms after exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 102:15-24.
- Kashuba AD, Nafziger AN (1998) Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin Pharmacokinet.* 34:203-218.
- Kashuba AD, Nafziger AN, Kearns GL, Leeder JS, Shirey CS, Gotschall R, et al (1998).Quantification of intraindividual variability and the influence of menstrual cycle phase on CYP2D6 activity as measured by dextromethorphan phenotyping. *Pharmacogenetics.* 8:403-410.
- Kaye S, McKetin R, Dufloy J, Darke S (2007). Methamphetamine and cardiovascular pathology: a review of the evidence. *Addiction.*102:1204-1211.
- Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med.* 61:154-162.
- Kish SJ, Lerch J, Furukawa Y, Tong J, McCluskey T, Wilkins D, et al (2010). Decreased cerebral cortical serotonin transporter binding in ecstasy users: a positron emission tomography/[¹¹C]DASB and structural brain imaging study. *Brain.* 133:1779-1797.
- Kiyatkin EA, Sharma HS (2009). Acute methamphetamine intoxication brain hyperthermia, blood-brain barrier, brain edema, and morphological cell abnormalities. *Int Rev Neurobiol.* 88:65-100.
- Kolbrich EA, Goodwin RS, Gorelick DA, Hayes RJ, Stein EA, Huestis MA (2008a). Plasma pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine after controlled oral administration to young adults. *Ther Drug Monit* 30:320-332.
- Kolbrich EA, Goodwin RS, Gorelick DA, Hayes RJ, Stein EA, Huestis MA (2008b). Physiological and subjective responses to controlled oral 3,4-methylenedioxymethamphetamine administration. *J Clin Psychopharmacol* 28:432-40.
- Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al (2000). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 157:1445-1452.
- Kuypers KP, Samyn N, Ramaekers JG (2006). MDMA and alcohol effects, combined and alone, on objective and subjective measures of actual driving performance and psychomotor function. *Psychopharmacology (Berl).* 187:467-475.

L

- Labbé L, Sirois C, Pilote S, Arseneault M, Robitaille NM, Turgeon J, et al (2000). Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics.* 10):425-438.
- Lamas X, Farré M, Llorente M, Camí J (1994). Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Drug Alcohol Depend* 35:203-209.
- Lamers CT, Bechara A, Rizzo M, Ramaekers JG (2006). Cognitive function and mood in MDMA/THC users, THC users and non-drug using controls. *J Psychopharmacol.* 20:302-311.

- Leaper C (2011). Research in developmental psychology on gender and relationships: reflections on the past and looking into the future. *Br J Dev Psychol.* 29:347-356.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, *et al* (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274:1527-1531.
- Leung KS, Ben Abdallah A, Copeland J, Cottler LB (2010). Modifiable risk factors of ecstasy use: risk perception, current dependence, perceived control, and depression. *Addict. Behav.* 35:201–208.
- Leung KS, Cottler LB (2008). Ecstasy and other club drugs: A review of recent epidemiological studies. *Curr Opin Psychiatry* 21:234–241.
- Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX (2001). Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology (Berl)* 154:161-8.
- Liechti ME, Vollenweider FX (2000). The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 14:269-274.
- Liechti ME, Vollenweider FX (2001). Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. *Hum Psychopharmacol.* 16:589-598.
- Lippman A. The Inclusion of Women in Clinical Trials: Are We Asking the Right Questions?. *Women and Health protection.* March, 2006. <http://www.whp-apsf.ca/pdf/clinicalTrialsEN.pdf>
- Lotrich FE, Pollock BG, Ferrell RE (2003). Serotonin transporter promoter polymorphism in African Americans: allele frequencies and implications for treatment. *Am J Pharmacogenomics.* 3:145-147.
- Lott DC, Kim SJ, Cook EH Jr, de Wit H (2005). Dopamine transporter gene associated with diminished subjective response to amphetamine. *Neuropsychopharmacology.* 30:602-609.
- Lott DC, Kim SJ, Cook EH, de Wit H (2006). Serotonin transporter genotype and acute subjective response to amphetamine. *Am J Addict.* 15:327-335.

M

- MacQueen G, Chokka P (2004). Special issues in the management of depression in women. *Can J Psychiatry.* 49(3 Suppl 1):27S-40S.
- Markus CR, De Raedt R (2011). Differential effects of 5-HTTLPR genotypes on inhibition of negative emotional information following acute stress exposure and tryptophan challenge. *Neuropsychopharmacology.* 36:819-826.
- Martín-Santos R, Torrens M, Poudevida S, Langohr K, Cuyás E, Pacifici R *et al* (2010). 5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study. *Addict Biol.* 15:15-22.
- Mas M, Farré M, de la Torre R, Roset PN, Ortuño J, Segura J, *et al* (1999). Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 290:136-145.
- Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF *et al* (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100:6186-6191.
- Matthews AJ, Bruno R (2010). An investigation of factors associated with depressive symptoms among a sample of regular ecstasy consumers. *Neuropsychobiology.* 61:215-222.

- Matthews AJ, Bruno R (2011). An Investigation of Factors Associated With Paranoid Ideation among a Sample of Regular Ecstasy Consumers. *Open Forensic Sci J.* 4:15-16.
- Mattison DR, Mattison AC (2008). Sex differences in drug development. *Blickpunkt der Mann* 6:21-25. [Accessed on July 2010] <http://www.kup.at/kup/pdf/6943.pdf>
- Maurer HH, Bickeboeller-Friedrich J, Kraemer T, Peters FT (2000). Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs ('Ecstasy'). *Toxicol Lett* 112-113:133-142.
- McCambridge J, Mitcheson L, Winstock A, Hunt N (2005). Five-year trends in patterns of drug use among people who use stimulants in dance contexts in the United Kingdom. *Addiction* 100:1140-1149.
- McCann UD, Ridenour A, Shaham Y, Ricaurte GA (1994). Serotonin neurotoxicity after (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology.* 10:129-138.
- McCann UD, Szabo Z, Seckin E, Rosenblatt P, Mathews WB, Ravert HT, et al (2005). Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [11C] McN5652 and [11C] DASB. *Neuropsychopharmacology.* 30:1741-1750.
- McCann UD, Szabo Z, Vranesic M, Palermo M, Mathews WB, Ravert HT, et al (2008). Positron emission tomographic studies of brain dopamine and serotonin transporters in abstinent (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") users: relationship to cognitive performance. *Psychopharmacology (Berl).* 200:439-450.
- McCann UD, Eligulashvili V, Ricaurte GA (2000). (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies. *Neuropsychobiology.* 42:11-16.
- McCune JS, Lindley C, Decker JL, Williamson KM, Meadowcroft AM, Graff D, et al (2001). Lack of gender differences and large intrasubject variability in cytochrome P450 activity measured by phenotyping with dextromethorphan. *J Clin Pharmacol.* 41:723-731.
- McElrath K (2005). MDMA and sexual behaviour: 'ecstasy users' perceptions about sexuality and sexual risk. *Subst Use Misuse* 40:1461-1477.
- McElrath K, McEvoy K (2002). Negative experiences on Ecstasy: the role of drug, set and setting. *J Psychoactive Drugs.* 34:199-208.
- McLeod HL, Fang L, Luo X, Scott EP, Evans WE (1994). Ethnic differences in erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in black and white Americans. *J Pharmacol Exp Ther* 270:26-29.
- McEwen BS, Alves SE (1999). Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 20:279-307.
- McEwen, B.S (2001). Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 91:2785-2801.
- McLeod HL, Fang L, Luo X, Scott EP, Evans WE (1994). Ethnic differences in erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in black and white Americans. *J Pharmacol Exp Ther* 270:26-29.
- Meibohm B, Beierle I, Derendorf H (2002). How important are gender differences in pharmacokinetics?. *Clin Pharmacokinet.* 41:329-342.
- Milani RM, Parrott AC, Turner JJ, Fox HC (2004). Gender differences in self-reported anxiety, depression, and somatization among ecstasy/MDMA polydrug users, alcohol/tobacco users, and nondrug users. *Addict Behav.* 29:965-971.
- Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R (2011). The safety and efficacy of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol.* 25:439-452.

- Mitoff PR, Gam D, Ivanov J, Al-hesayen A, Azevedo ER, Newton GE, et al (2011). Cardiac-specific sympathetic activation in men and women with and without heart failure. *Heart*. 97:382-387.
- Moldovanova I, Schroeder C, Jacob G, Hiemke C, Diedrich A, Luft FC et al (2008). Hormonal influences on cardiovascular norepinephrine transporter responses in healthy women. *Hypertension*. 51:1203-1209.
- Montgomery C, Fisk JE (2007). Everyday memory deficits in ecstasy-polydrug users. *J Psychopharmacol*. 21:709-717.
- Moonzwe LS, Schensul JJ, Kostick KM (2011). The role of MDMA (Ecstasy) in coping with negative life situations among urban young adults. *J Psychoactive Drugs*. 43:199-210.
- Morefield KM, Keane M, Felgate P, White JM, Irvine RJ (2011). Pill content, dose and resulting plasma concentrations of 3,4-methylendioxyamphetamine (MDMA) in recreational 'ecstasy' users. *Addiction*. 106:1293-300.
- Morgan MJ, Impallomeni LC, Pirona A, Rogers RD (2006). Elevated impulsivity and impaired decision-making in abstinent Ecstasy (MDMA) users compared to polydrug and drug-naïve controls. *Neuropsychopharmacology*. 31:1562-1573.
- Morton J (2005). Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. *Curr Opin Pharmacol*. 5:79-86.
- Mueller EM, Makeig S, Stemmler G, Hennig J, Wacker J (2011). Dopamine effects on human error processing depend on catechol-O-methyltransferase VAL158MET genotype. *J Neurosci*. 31:15818-15825.
- Müllner M, Vamvakas S, Rietschel M, van Zwieten-Boot BJ (2007). Are women appropriately represented and assessed in clinical trials submitted for marketing authorization? A review of the database of the European Medicines Agency. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 45:477-484.
- Munro CA, McCaul ME, Wong DF, Oswald LM, Zhou Y, Brasic J, et al (2006). Sex differences in striatal dopamine release in healthy adults. *Biol Psychiatry*. 59:966-974.
- Muñoz Conde F. Derecho penal. Parte Especial., 16ª edición, Tirant lo Blanch, Valencia, 2007. ISBN 978-84-8456-942-8.

N

- Nagamine N, Sakakibara Y (2004). Statistical prediction of protein chemical interactions based on chemical structure and mass spectrometry data. *Bioinformatics*. 23:2004-2012.
- Navarro M, Pichini S, Farré M, Ortuño J, Roset PN, Segura J, et al (2001). Usefulness of saliva for measurement of 3,4-methylenedioxyamphetamine and its metabolites: correlation with plasma drug concentrations and effect of salivary pH. *Clin Chem*. 47:1788-1795
- Neafsey P, Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B (2009). Genetic polymorphism in cytochrome p450 2D6 (CYP2D6): population distribution of cyp2d6 activity. *J Toxicol Environ Health* 12:334-361.
- Nedic G, Nikolac M, Borovecki F, Hajsek S, Muck-Seler D, Pivac N (2010). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism and smoking in healthy Caucasian subjects. *Neurosci Lett*. 473:216-219.
- Nichols DE (1986). Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs*. 18:305-313.
- Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, et al (1997). Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 94:5308-5313.

Bibliografía

- Nogué S, Antolín A, Claramonte X, Abraham Chavarín, Galícia M, Balanzó X, Amigó M. Urgencias por sobredosis de drogas de abuso. Sección de Toxicología Clínica y Servicio de Urgencias Hospital Clínic. Barcelona. (Accesible en Abril de 2012).
- Noskova T, Pivac N, Nedic G, Kazantseva A, Gaysina D, Faskhutdinova G, et al (2008). Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32:1735-1739.
- NSDUH (2008). Monitoring the Future. National survey results on drug use, 1975–2008. Volumes I and II. National Survey on Drug Use and Health. National Institute on Drug Abuse (NIDA). National Institutes of Health (NIH). U.S. Department of Health & Human Services (2008). (Accesible en Abril 2012 en http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/vol1_2008.pdf y http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/vol2_2008.pdf
- ## O
- O'Mathúna B, Farré M, Rostami-Hodjegan A, Yang J, Cuyàs E, Torrens M, *et al* (2008). The consequences of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) induced CYP2D6 inhibition in humans. *J Clin Psychopharmacol* 28:523-529.
- O'Sullivan A, Parrott AC (2011). Deteriorating Cost-Benefit Ratios for Ecstasy/MDMA with Repeated Usage. *Open Addict J*. 4:38-39
- OEDT (2006). Informe anual 2006: el problema de la drogodependencia en Europa. Capítulo 4: Anfetaminas, éxtasis y alucinógenos. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, Lisboa. (Accesible en Abril de 2012) www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_37244_ES_ar2006-es.pdf
- OEDT (2009). "Addiction neurobiology: ethical and social implications". *Monografía* n° 9, Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, Lisboa. (Accesible en Abril de 2012) <http://www.emcdda.europa.eu/publications/monographs/neurobiology>
- OEDT (2011). Informe anual 2011: el problema de la drogodependencia en Europa. Capítulo 4: Anfetaminas, éxtasis y alucinógenos. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, Lisboa. (Accesible en Abril de 2012) www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_143743_ES_EMCDAR2011_ES.pdf
- Oesterheld JR, Armstrong SC, Cozza KL (2004). Ecstasy: pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Psychosomatics*. 45:84-87.
- OEST (2009). Observatorio Español Sobre las Drogas. Informe 2009. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Ministerio de Sanidad y Política Social. Secretaría General de Política Social y Consumo. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid. (Accesible en Abril de 2012) <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/oed-2009.pdf>
- Okazawa H, Leyton M, Benkelfat C, Mzengeza S, Diksic M (2000). Statistical mapping analysis of serotonin synthesis images generated in healthy volunteers using positron-emission tomography and alpha-[11C] methyl-L-tryptophan. *J Psychiatry Neurosci*. 25:359-370.
- Otte C, Hart S, Neylan TC, Marmar CR, Yaffe K, Mohr DC (2005). A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*. 30:80-91.

P

- Pacifici R, Farré M, Pichini S, Ortuño J, Roset PN, Zuccaro P, et al (2001). Sweat testing of MDMA with the Drugwipe analytical device: a controlled study with two volunteers. *J Anal Toxicol.* 25:144-146.
- Pacifici R, Pichini S, Zuccaro P, Farré M, Segura M, Ortuño J ET AL (2004). Paroxetine inhibits acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on the immune system in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 309:285-292.
- Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, Pichini S, Di Carlo S, Roset PN, et al (2002). Cell-mediated immune response in MDMA users after repeated dose administration: studies in controlled versus noncontrolled settings. *Ann N Y Acad Sci.* 965:421-433.
- Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, Pichini S, Di Carlo S, Roset PN, et al (2000). Immunomodulating activity of MDMA. *Ann N Y Acad Sci.* 914:215-224.
- Parkinson A, Mudra DR, Johnson C, Dwyer A, Carroll KM (2004). The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 199:193-209.
- Parrott AC (2004). MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy: the neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves. *Neuropsychobiology.* 50:329-335.
- Parrott AC (2005). Chronic tolerance to recreational MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy. *J Psychopharmacol* 19:71–83.
- Parrott AC (2009). Cortisol and 3,4-methylenedioxymethamphetamine: neurohormonal aspects of bioenergetic stress in ecstasy users. *Neuropsychobiology.* 60:148-158.
- Parrott AC (2011a). Residual neurocognitive features of ecstasy use: a re-interpretation of Halpern et al consistent with serotonergic neurotoxicity. *Addiction.* 106:1365-1368.
- Parrott AC (2011b). Psychiatric Aspects Of MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine): The 'Diathesis-Stress' Explanatory Model. *Open Forensic Sci J.* 4:34-35.
- Parrott AC (2012). MDMA and temperature: a review of the thermal effects of 'Ecstasy' in humans. *Drug Alcohol Depend.* 121:1-9.
- Parrott AC, Gibbs A, Scholey AB, King R, Owens K, Swann P, et al (2011). MDMA and methamphetamine: some paradoxical negative and positive mood changes in an acute dose laboratory study. *Psychopharmacology (Berl).* 215:527-536.
- Parrott AC, Lasky J (1998). Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology (Berl).* 139:261-268.
- Parrott AC, Milani RM, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J (2007). Cannabis and Ecstasy/MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): an analysis of their neuropsychobiological interactions in recreational users. *J Neural Transm.* 114:959-968.
- Partilla JS, Dempsey AG, Nagpal AS, Blough BE, Baumann MH, Rothman RB (2006). Interaction of amphetamines and related compounds at the vesicular monoamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther.* 319:237-246.
- Payne JL (2003). The role of estrogen in mood disorders in women. *Int Rev Psychiatry.* 15:280-290.
- Perfetti X, O'Mathúna B, Pizarro N, Cuyàs E, Khymentets O, Almeida B, et al (2009). Neurotoxic thioether adducts of 3,4-methylenedioxymethamphetamine identified in human urine after ecstasy ingestion. *Drug Metab Dispos.* 37:1448-1455.

Bibliografía

- Peroutka SJ, Newman H, Harris H (1988). Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology*. 1:273-277.
- Peters GJ, Kok G, Abraham C (2008). Social cognitive determinants of ecstasy use to target in evidence-based interventions: a meta-analytical review *Addiction*.103:109-118.
- Pichini S, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Ortuño J, Farré M, et al (2003). Usefulness of sweat testing for the detection of MDMA after a single-dose administration. *J Anal Toxicol*. 27:294-303.
- Pichini S, Poudevida S, Pujadas M, Menoyo E, Pacifici R, Farré M et al (2006). Assessment of chronic exposure to MDMA in a group of consumers by segmental hair analysis. *Ther Drug Monit*. 28:106-109.
- Pilgrim JL, Gerostamoulos D, Drummer OH (2011). Deaths involving MDMA and the concomitant use of pharmaceutical drugs. *J Anal Toxicol*. 35:219-226.
- Pinn VW (2005). Research on women's health: progress and opportunities. *JAMA*. 294:1407-1410.
- Pinnow E, Sharma P, Parekh A, Gevorkian N, Uhl K (2009). Increasing participation of women in early phase clinical trials approved by the FDA. *Womens Health Issues*.19:89-93.
- Piper BJ (2007). A developmental comparison of the neurobehavioral effects of ecstasy (MDMA). *Neurotoxicol Teratol*. 29:288-300.
- Pizarro N, de la Torre R, Joglar J, Okumura N, Perfetti X, Lau SS, et al (2008). Serotonergic neurotoxic thioether metabolites of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"): synthesis, isolation, and characterization of diastereoisomers. *Chem Res Toxicol*. 21:2272-2279.
- Pizarro N, Farré M, Pujadas M, Peiró AM, Roset PN, Joglar J et al (2004). Stereochemical analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its main metabolites in human samples including the catechol-type metabolite (3,4-dihydroxymethamphetamine). *Drug Metab Dispos*. 32:1001-1007.
- Pizarro N, Llebaria A, Cano S, Joglar J, Farré M, Segura J et al (2003). Stereochemical analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its main metabolites by gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 17:330-336.
- Pizarro N, Ortuño J, Farré M, Hernández-López C, Pujadas M, Llebaria A, et al (2002). Determination of MDMA and its metabolites in blood and urine by gas chromatography-mass spectrometry and analysis of enantiomers by capillary electrophoresis. *J Anal Toxicol*. 26:157-165.
- PNSD (1996-2009). Memorias anuales de 1996-2009. Plan Nacional Sobre Drogas. (Accesible en Abril de 2012). <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/publicaciones/home.htm>
- PNSD (2001). Balance 2001. Plan Nacional Sobre Drogas. Ministerio del Interior. (Accesible en Abril de 2012) <http://www.mir.es/file/11/11240/11240.pdf>
- PNSD (2009). Memoria 2009. Plan Nacional Sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Secretaría General de Política Social y Consumo. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid. (Accesible en Abril de 2012). <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/memo2009.pdf>
- PNSD (2011). Informe sobre drogas emergentes. Plan Nacional Sobre Drogas. Accesible en febrero de 2012 en la siguiente página "on-line". (Accesible en Abril de 2012). <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/InformeDrogasEmergentes.pdfs>
- Poudevida S, Farré M, Roset PN, Camí J (2003). Construcción de un cuestionario para la Valoración de los Efectos Subjetivos de Sustancias con Potencial de Abuso (VESSPA): evaluación del éxtasis. *Adicciones* 15:115-126.

Prada C, Álvarez FJ (1996). MDMA o éxtasis: aspectos farmacológicos, toxicológicos y clínicos. *Med Clin (Barc)*;107:549-555.

PubChem. Sinónimos de la MDMA (Accesible en Abril de 2012).

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?q=nama&cid=1615>

Puerta E, Barros-Miñones L, Hervias I, Gomez-Rodriguez V, Orejana L, et al (2012). Long-lasting neuroprotective effect of sildenafil against 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced 5-hydroxytryptamine deficits in the rat brain. *J Neurosci Res*. 90:518-528.

Pujadas M, Pichini S, Poudevida S, Menoyo E, Zuccaro P, Farré M, et al (2003). Development and validation of a gas chromatography-mass spectrometry assay for hair analysis of amphetamine, methamphetamine and methylenedioxy derivatives. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 798:249-255.

Q

Quednow BB, Kühn KU, Hoppe C, Westheide J, Maier W, Daum I et al (2007). Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)*. 189:517-530.

Quinton MS, Yamamoto BK (2006). Causes and consequences of methamphetamine and MDMA toxicity. *AAPS J*. 8:E337-47.

R

Ramaekers JG, Kuypers KP (2006). Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on behavioral measures of impulsivity: alone and in combination with alcohol. *Neuropsychopharmacology*. 31:1048-1055.

Ramamoorthy Y, Yu AM, Suh N, Haining RL, Tyndale RF, Sellers EM (2002). Reduced (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") metabolism with cytochrome P450 2D6 inhibitors and pharmacogenetic variants in vitro. *Biochem Pharmacol*. 63:2111-2119.

Ramo DE, Grov C, Delucchi K, Kelly BC, Parsons JT (2010). Typology of club drug use among young adults recruited using time-space sampling. *Drug Alcohol Depend*. Mar 107:119-127.

Rausch JL, Johnson ME, Corley KM, Hobby HM, Shendarkar N, Fei Y et al (2003). Depressed patients have higher body temperature: 5-HT transporter long promoter region effects. *Neuropsychobiology*. 47:120-127.

Rebsamen MC, Desmeules J, Daali Y, Chiappe A, Diemand A, Rey C et al (2009) The AmpliChip CYP450 test: cytochrome P450 2D6 genotype assessment and phenotype prediction. *Pharmacogenomics J*. 9:34-41.

Reid LW, Elifson KW, Sterk CE (2007). Ecstasy and gateway drugs: initiating the use of ecstasy and other drugs. *Ann Epidemiol*. 17:74-80.

Relling MV, Lin JS, Ayers GD, Evans WE (1992). Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities. *Clin Pharmacol Ther*. 52:643-58.

Reneman L, Booij J, de Bruin K, Reitsma JB, de Wolff FA, Gunning WB, et al (2001b). Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet*. 358:1864-1869.

Reneman L, de Win MM, van den Brink W, Booij J, den Heeten GJ (2006a). Neuroimaging findings with MDMA/ecstasy: technical aspects, conceptual issues and future prospects. *J Psychopharmacol*. 20:164-175.

Bibliografía

- Reneman L, Lavalaye J, Schmand B, de Wolff FA, van den Brink W, den Heeten GJ et al (2001a). Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"): preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 58:901-906.
- Reneman L, Schilt T, de Win MM, Booij J, Schmand B, van den Brink W et al (2006b). Memory function and serotonin transporter promoter gene polymorphism in ecstasy (MDMA) users. *J Psychopharmacol*. 20:389-399.
- Ricaurte GA, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW (1988). Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res*. 446:165-168.
- Riddle EL, Fleckenstein AE, Hanson GR (2005). Role of monoamine transporters in mediating psychostimulant effects. *AAPS J*. 7:E847-851.
- Rodgers J, Buchanan T, Heffernan T, Ling J, Scholey A (2011). 'Ecstasy use, by itself, does not result in residual neurotoxicity'- a powerful argument?. *Addiction*. 106:1369-1370.
- Rodgers J, Buchanan T, Scholey AB, Heffernan TM, Ling J, Parrott AC (2003). Patterns of drug use and the influence of gender on self-reports of memory ability in ecstasy users: a web-based study. *J Psychopharmacol*. 17:389-396.
- Rogers G, Elston J, Garside R, Roome C, Taylor R, Younger P, et al (2009). The Harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technology Assessment* Vol.13:No.6.
- Rogers WA, Ballantyne AJ (2008). Australian Gender Equity in Health Research Group. Exclusion of women from clinical research: myth or reality? *Mayo Clin Proc*. 83:536-542.
- Roiser JP, Cook LJ, Cooper JD, Rubinsztein DC, Sahakian BJ (2005). Association of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene with abnormal emotional processing in ecstasy users. *Am J Psychiatry*. 162:609-612.
- Roiser JP, Rogers RD, Cook LJ, Sahakian BJ (2006). The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology (Berl)*. 188:213-227.
- Rosenson J, Smollin C, Sporer KA, Blanc P, Olson KR (2007). Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Ann Emerg Med*. 49:164-171.
- Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI et al (2001).. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*. 39:32-41.
- Rozas C, Loyola S, Ugarte G, Zeise ML, Reyes-Parada M, Pancetti F, ET AL (2011). Acutely applied MDMA enhances long-term potentiation in rat hippocampus involving D1/D5 and 5-HT2 receptors through a polysynaptic mechanism. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Dec 29. [Epub ahead of print]
- Ruiz MT, Pardo MA (2006). European Medicines Agency policies for clinical trials leave women unprotected. *J Epidemiol Community Health* 60:911-913.

S

- Sakai Y, Nishikawa M, Leyton M, Benkelfat C, Young SN, Diksic M (2006). Cortical trapping of alpha-[(11)C]methyl-l-tryptophan, an index of serotonin synthesis, is lower in females than males. *Neuroimage*. 33:815-824.
- Salem A, Gordon J, Hutchinson MR and Irvine RJ (2011). 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA) Induced Hyperthermia-The Role of Pro-Inflammatory Cytokines. *Open Addict J*. 4:48-49.
- Saulin A, Savli M, Lanzenberger R. Serotonin and molecular neuroimaging in humans using PET. *Amino Acids*. 2011 [En imprenta]
- Scandlyn MJ, Stuart EC, Rosengren RJ (2008). Sex-specific differences in CYP450 isoforms in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 4:413-424.
- Schenk S (2011). MDMA ("ecstasy") abuse as an example of dopamine neuroplasticity. *Neurosci Biobehav Rev*. 35:1203-1218.
- Schifano F (1991). Chronic atypical psychosis associated with MDMA ("ecstasy") abuse. *Lancet*. 338:1335.
- Schifano F (2000). Potential human neurotoxicity of MDMA ('Ecstasy'): subjective self-reports, evidence from an Italian drug addiction centre and clinical case studies. *Neuropsychobiology*. 42:25-33.
- Schifano F, Albanese A, Fergus S, Stair JL, Deluca P, Corazza O et al (2011) Psychonaut Web Mapping; ReDNet Research Groups. Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)*. 214:593-602.
- Schifano F, Corkery J, Naidoo V, Oyefeso A, Ghodse H (2010) .Overview of amphetamine-type stimulant mortality data--UK, 1997-2007. *Neuropsychobiology*. 61:122-130.
- Schilt T, Koeter MW, de Win MM, Zinkstok JR, van Amelsvoort TA, Schmand B, et al (2009). The effect of Ecstasy on memory is moderated by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur Neuropsychopharmacol* 19:116-124.
- Schroeder C, Adams F, Boschmann M, Tank J, Haertter S, Diedrich A, et al (2004). Phenotypical evidence for a gender difference in cardiac norepinephrine transporter function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 286:R851-6.
- Schwaninger AE, Meyer MR, Zapp J, Maurer HH (2011). Sulfation of the 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) metabolites 3,4-dihydroxymethamphetamine (DHMA) and 4-hydroxy-3-methoxymethamphetamine (HMMA) and their capability to inhibit human sulfotransferases. *Toxicol Lett*. 202:120-128.
- Schwartz JB (2003). The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 42:107-121.
- Schwartz JB (2007). The Current State of Knowledge on Age, Sex, and Their Interactions on Clinical Pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 1:87-96.
- Seeman TE, Singer B, Wilkinson CW, McEwen B (2001). Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 26:225-240.
- Segger D (2010). Cocaine, metamfetamine, and MDMA abuse: the role and clinical importance of neuroadaptation. *Clin Toxicol (Phila)*. 48:695-708.
- Segura M, Farré M, Pichini S, Peiró AM, Roset PN, Ramírez A, et al (2005). Contribution of cytochrome P450 2D6 to 3,4-methylenedioxyamphetamine disposition in humans: use of paroxetine as a metabolic inhibitor probe. *Clin Pharmacokinet*. 44:649-660.

Bibliografía

- Selvaraj S, Hoshi R, Bhagwagar Z, Murthy NV, Hinz R, Cowen P, et al (2009). Brain serotonin transporter binding in former users of MDMA ('ecstasy'). *Br J Psychiatry*. 194:355-359.
- Simple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE, Johnstone EC (1999). Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. *Br J Psychiatry*. 175:63-69.
- Sessa B (2005). Can psychedelics have a role in psychiatry once again? *Br J Psychiatry*. 186:457-458.
- Shalev I, Lerer E, Israel S, Uzefovsky F, Gritsenko I, Mankuta D, et al (2009). BDNF Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions. *Psychoneuroendocrinology*. 34:382-388.
- Sheldrick AJ, Krug A, Markov V, Leube D, Michel TM, Zerres K, et al (2008). Effect of COMT val158met genotype on cognition and personality. *Eur Psychiatry*. 23:385-389.
- Shima N, Katagi M, Kamata H, Zaitso K, Kamata T, Nishikawa M, et al (2008). Urinary excretion of the main metabolites of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), including the sulfate and glucuronide of 4-hydroxy-3-methoxymethamphetamine (HMMA), in humans and rats. *Xenobiotica*. 38:314-324.
- Simmler LD, Hysek CM, Liechti ME (2011). Sex differences in the effects of MDMA (ecstasy) on plasma copeptin in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 96:2844-2850.
- Sinha R, Rounsaville BJ (2002). Sex differences in depressed substance abusers. *J Clin Psychiatry*. 63:616-627.
- Skelton MR, Williams MT, Vorhees CV (2008). Developmental effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine: a review. *Behav Pharmacol*. 19:91-111.
- Smolka MN, Bühler M, Schumann G, Klein S, Hu XZ, Moayer M et al (2007). Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Mol Psychiatry*. 12:307-317.
- Soar K, Parrott A, Turner J (2009). Attributions for psychobiological changes in ecstasy/MDMA and other polydrug users. *J Psychopharmacol*. 23:745-758.
- Soar K, Parrott AC, Fox HC (2004). Persistent neuropsychological problems after 7 years of abstinence from recreational Ecstasy (MDMA): a case study. *Psychol Rep*. 95:192-196.
- Sofuoglu M, Sewell RA (2009). Norepinephrine and stimulant addiction. *Addict Biol*. 14:119-129.
- Sofuoglu M, Dudish-Poulsen S, Nelson D, Pentel PR, Hatsukami DK (1999). Sex and menstrual cycle differences in the subjective effects from smoked cocaine in humans. *Exp Clin Psychopharmacol*. 7:274-283.
- Soldin OP, Chung SH, Mattison DR (2011). Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol*. 2011:187103.
- Soldin OP, Mattison DR (2009). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 48:143-157.
- Solís-Ortiz S, Pérez-Luque E, Morado-Crespo L, Gutiérrez-Muñoz M (2010). Executive functions and selective attention are favored in middle-aged healthy women carriers of the Val/Val genotype of the catechol-o-methyltransferase gene: a behavioral genetic study. *Behav Brain Funct*. 6:67.
- Sprague JE, Nichols DE (2005). Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): beyond metabolism. *Trends Pharmacol Sci*. 26:59-60.
- Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA (1994). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 89:539-551.
- Stough C, Downey LA, King R, Papafotiou K, Swann P, Ogden E. The acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and methamphetamine on driving: A simulator study. *Accid Anal Prev*. 2012 Mar;45(2):493-7.

Sumnall HR, Cole JC, Jerome L (2006). The varieties of ecstatic experience: an exploration of the subjective experiences of ecstasy. *J Psychopharmacol.* 20:670-682.

T

Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, Weiling J, Wilffert B, de Leij LF, et al (1999). CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. *Eur J Clin Pharmacol.* 55:177-184.

Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther.* 24:339-346.

Tancer ME, Johanson CE (2001). The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users. *Drug Alcohol Depend.* 65:97-101.

Tancer ME, Johanson CE (2007). The effects of fluoxetine on the subjective and physiological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 189:565-573.

Ter Bogt TF, Engels RC (2005). "Partying" hard: party style, motives for and effects of MDMA use at rave parties. *Subst Use Misuse.* 40:1479-1502.

Ter Horst GJ, Wichmann R, Gerrits M, Westenbroek C, Lin Y (2009). Sex differences in stress responses: focus on ovarian hormones. *Physiol Behav.* 97:239-249.

Terner JM, de Wit H (2006) Menstrual cycle phase and responses to drugs of abuse in humans. *Drug Alcohol Depend.* 84:1-13.

Thomasius R, Zapletalova P, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Wartberg L, et al (2006). Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *J Psychopharmacol.* 20:211-225.

Tingen CM, Kim AM, Wu PH, Woodruff TK (2010) .Sex and sensitivity: the continued need for sex-based biomedical research and implementation. *Womens Health (Lond Engl).* 6:511-516.

Torrens M, Serrano D, Astals M, Pérez-Domínguez G, Martín-Santos R (2004). Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry* 161:1231-1237.

U

UNODC (2010). World Drug Report 2010. United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna. (Accesible en Abril de 2012). <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2010.html>

UNODC (2011). World Drug Report 2011. United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna. (Accesible en Abril de 2012). <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2011.html>

V

van den Bos R, Homberg J, Gijbbers E, den Heijer E, Cuppen E (2009). The effect of COMT Val158 Met genotype on decision-making and preliminary findings on its interaction with the 5-HTTLPR in healthy females. *Neuropharmacology.* 56:493-498.

Bibliografía

- Van Havere T, Vanderplasschen W, Broekaert E, De Bourdeaudhui I (2009). The influence of age and gender on party drug use among young adults attending dance events, clubs, and rock festivals in Belgium. *Subst Use Misuse*. 44:1899-1915.
- van Wel JH, Kuypers KP, Theunissen EL, Bosker WM, Bakker K, Ramaekers JG (2011). Blockade of 5-HT(2) Receptor Selectively Prevents MDMA-Induced Verbal Memory Impairment. *Neuropsychopharmacology*. 36:1932-1939. memory impairment through 5-HT_{2A}.
- Veldstra JL, Brookhuis KA, de Waard D, Molmans BH, Verstraete AG, Skopp G, et al (2011). Effects of alcohol (BAC 0.5‰) and ecstasy (MDMA 100 mg) on simulated driving performance and traffic safety. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 [En imprenta]
- Verheyden SL, Hadfield J, Calin T, Curran HV (2002). Sub-acute effects of MDMA (+/-3,4-methylenedioxyamphetamine, "ecstasy") on mood: evidence of gender differences. *Psychopharmacology (Berl)*. 161:23-31.
- Verheyden SL, Henry JA, Curran HV (2003). Acute, sub-acute and long-term subjective consequences of 'ecstasy' (MDMA) consumption in 430 regular users. *Hum Psychopharmacol*. 18:507-517.
- Verrico CD, Miller GM, Madras BK (2007). MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 189:489-503.
- Visser AK, van Waarde A, Willemsen AT, Bosker FJ, Luiten PG, den Boer JA, et al (2011). Measuring serotonin synthesis: from conventional methods to PET tracers and their (pre)clinical implications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 38:576-591.
- Vogels N, Brunt TM, Rigter S, van Dijk P, Vervaeke H, Niesink RJ (2009). Content of ecstasy in the Netherlands: 1993-2008. *Addiction*. 104:2057-2066.
- Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, Huber T (1999). Is a single dose of MDMA harmless? *Neuropsychopharmacology*. 21:598-600.
- Vollenweider FX, Liechti ME, Gamma A, Greer G, Geyer M (2002). Acute psychological and neurophysiological effects of MDMA in humans. *J Psychoactive Drugs* 34:171-184.
- von Geusau NA, Stalenhoef P, Huizinga M, Snel J, Ridderinkhof KR (2004). Impaired executive function in male MDMA ("ecstasy") users. *Psychopharmacology (Berl)*. 175:331-341.
- von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Höfler M, Wittchen HU (2002). Use, abuse and dependence of ecstasy and related drugs in adolescents and young adults-a transient phenomenon? Results from a longitudinal community study. *Drug Alcohol Depend*. 66:147-159.

W

- Wandel C, Witte JS, Hall JM, Stein CM, Wood AJ, Wilkinson GR (2000). CYP3A activity in African American and European American men: population differences and functional effect of the CYP3A4*1B5'-promoter region polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*. 68:82-91.
- Weinshenker D, Schroeder JP (2007). There and back again: a tale of norepinephrine and drug addiction. *Neuropsychopharmacology*. 32:1433-1451.
- Weinshilboum R (2003). Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 348:529-537.
- Wetherington CL (2010). Sex differences and gonadal hormone influences in drug addiction and sexual behavior: progress and possibilities. *Horm Behav*. 58:2-7.

- Wetherington CL (2007). Sex-gender differences in drug abuse: a shift in the burden of proof? *Exp Clin Psychopharmacol.* 15:411-417.
- White SR, Obradovic T, Imel KM, Wheaton MJ (1996). The effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 49:455-479.
- White TL, Justice AJ, de Wit H (2002). Differential subjective effects of D-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase. *Pharmacol Biochem Behav.* 73:729-741.
- Whitley H, Lindsey W (2009). Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician.* 80):1254-1258.
- Williams R, Marchuk D, Gadde K, Barefoot J, Grichnik K, *et al* (2003). Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology* 28:533-541.
- Winshilboum R (2003). Inheritance and drug response. *NEJM* 348:529-537.
- Wolff K, Tsapakis EM, Pariante CM, Kerwin RW, Forsling ML, Aitchison KJ (2012). Pharmacogenetic studies of change in cortisol on ecstasy (MDMA) consumption. *J Psychopharmacol.* 26:419-428.
- Wood DM, Stribley V, Dargan PI, Davies S, Holt DW, Ramsey J (2011). Variability in the 3,4-methylenedioxymethamphetamine content of 'ecstasy' tablets in the UK. *Emerg Med J.* 28:764-765.
- Wu LT, Parrott AC, Ringwalt CL, Patkar AA, Mannelli P, Blazer DG (2009). The high prevalence of substance use disorders among recent MDMA users compared with other drug users: Implications for intervention. *Addict Behav.* 34:654-661.
- Wu LT, Schlenger WE, Galvin DM (2006). Concurrent use of methamphetamine, MDMA, LSD, ketamine, GHB, and flunitrazepam among American youths. *Drug Alcohol Depend.* 84:102-13.
- Wu P, Liu X, Pham TH, Jin J, Fan B, Jin Z (2010). Ecstasy use among US adolescents from 1999 to 2008. *Drug Alcohol Depend.* 112:33-38.
- Wu ZH, Baillargeon JG, Berenson AB, Holzer CE 3rd (2008). Self-reported psychopathology among young, low-income, female ecstasy users. *J Addict Dis.* 27:81-90.

Y

- Yang J, Jamei M, Heydari A, Yeo KR, de la Torre R, Farré M, *et al* (2006). Implications of mechanism-based inhibition of CYP2D6 for the pharmacokinetics and toxicity of MDMA. *J Psychopharmacol* 20:842-849.
- Yang X, Zhang B, Molony C, Chudin E, Hao K, Zhu J *et al* (2010). Systematic genetic and genomic analysis of cytochrome P450 enzyme activities in human liver. *Genome Res.* 20:1020-1036.
- Young E, Korszun A (2010). Sex, trauma, stress hormones and depression. *Mol Psychiatry.* 15:23-28.
- Young EA, Becker JB (2009). Perspective: sex matters: gonadal steroids and the brain. *Neuropsychopharmacology* 34:537-538.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 133:429-435.
- Yubero-Lahoz S, Ayestas MA Jr, Blough BE, Partilla JS, Rothman RB, de la Torre R (2012a). Effects of MDMA and related analogs on plasma 5-HT: Relevance to 5-HT transporters in blood and brain. *Eur J Pharmacol.* 674:337-344.
- Yubero-Lahoz *et al* (2012b). Contribution of CYP1A2 activity in 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) metabolism using caffeine as probe drug in humans. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics [En imprenta]*

Bibliografía

Yubero-Lahoz S, Pardo R, Farré M, O'Mahony B, Torrens M, Mustata C, et al (2011). Sex differences in 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA; ecstasy)-induced cytochrome P450 2D6 inhibition in humans. *Clin Pharmacokinet*. 50:319-329.

Z

Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M (2008). Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 392:1093-108.

Zeng C, Zhang M, Asico LD, Eisner GM, Jose PA (2007). The dopaminergic system in hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 112:583-597.

Zhou SF, Yang LP, Zhou ZW, Liu YH, Chan E (2009b). Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *AAPS J*. 11:481-494.

Zhou SF (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance Part I. *Clin Pharmacokinet* 48: 689-723.

Zhou SF, Liu JP, Lai XS (2009a). Substrate specificity, inhibitors and regulation of human cytochrome P450 2D6 and implications in drug development. *Curr Med Chem*. 16:2661-2805.

Zinkstok J, Schmitz N, van Amelsvoort T, de Win M, van den Brink W, Baas F et al (2006). The COMT val158met polymorphism and brain morphometry in healthy young adults. *Neurosci Lett*. 405:34-39.

9. ANEXOS

ANEXO I. ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES

1. ESTIMULADO

NADA _____ MÁXIMO

2. COLOCADO (IR A GUSTO) (DROGAS DE DISEÑO)

NADA _____ MÁXIMO

3. ALGÚN EFECTO

NADA _____ MÁXIMO

4. BUENOS EFECTOS

NADA _____ MÁXIMO

5. MALOS EFECTOS

NADA _____ MÁXIMO

6. LE GUSTA EL FÁRMACO

NADA _____ MÁXIMO

7. SOMNOLENCIA

NADA _____ MÁXIMO

8. CAMBIOS EN LAS DISTANCIAS

NADA _____ MÁXIMO

9. CAMBIOS EN LOS COLORES

NADA _____ MÁXIMO

10. CAMBIOS EN LAS FORMAS

NADA _____ MÁXIMO

11. CAMBIOS EN LAS LUCES

NADA _____ MÁXIMO

12. ALUCINACIONES - VISIÓN DE LUCES Y MANCHAS

NADA _____ MÁXIMO

13. ALTERACIONES DE LA AUDICIÓN

NADA _____ MÁXIMO

14. ALUCINACIONES - AUDICIÓN DE SONIDOS Y VOCES

NADA _____ MÁXIMO

15. MAREO

NADA _____ MÁXIMO

16. ALUCINACIONES - VISIÓN DE COSAS, ANIMALES, INSECTOS O GENTE

NADA _____ MÁXIMO

17. CONFUSIÓN

NADA _____ MÁXIMO

18. MIEDO

NADA _____ MÁXIMO

19. DEPRESIÓN O TRISTEZA

NADA _____ MÁXIMO

20. SENSACIÓN CORPORAL DIFERENTE, ALTERADA O IRREAL

NADA _____ MÁXIMO

21. ENTORNO DIFERENTE O IRREAL

NADA _____ MÁXIMO

ANEXO II. CUESTIONARIO ARCI (FORMA REDUCIDA)

Señale con una cruz **V (verdadero)** junto a los ítems que describen cómo se siente Ud. en este momento y **F (falso)** junto a los ítems que no describen cómo se siente Ud. en este momento. Debe señalar V o F junto a todos los ítems.

- | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| 1. Tengo dificultad para hablar | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 2. No estoy tan activo como habitualmente | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 3. Me siento más pesado que ligero..... | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 4. Me siento lento..... | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 5. Siento la cabeza pesada..... | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 6. Siento como si estuviera evitando a la gente aunque normalmente no me siento así | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 7. Me siento mareado | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 8. Moverme me parece más difícil de lo habitual | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 9. Estoy irritable | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 10. La gente podría decir que hoy estoy algo apagado..... | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 11. Me siento somnoliento | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 12. Estoy lleno de energía | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 13. Hoy tengo más facilidad para decir las cosas..... | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 14. Las cosas a mi alrededor parecen más agradables de lo habitual | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 15. Siento una sensación agradable en el estómago..... | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 16. Temo perder la satisfacción que tengo ahora | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 17. Me siento en completa armonía con el mundo y la gente que me rodea | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 18. Puedo apreciar completamente lo que los demás están diciendo cuando me encuentro así | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 19. Sería siempre feliz si me sintiera como ahora | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 20. Me siento tan bien que sé que los demás pueden comentarlo | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 21. Me siento como si algo agradable acabara de ocurrirme..... | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 22. Sería siempre feliz si estuviera como ahora | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 23. Me siento más despejado que somnoliento..... | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 24. Me siento como si hoy fuera más popular entre la gente..... | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 25. Siento un vacío muy agradable | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |

- 26. Mis pensamientos vienen con más facilidad de lo habitual V F
- 27. Me siento menos desanimado de lo habitual ----- V F
- 28. Me apetece hablar de cómo me siento..... V F
- 29. Me siento más excitado que somnoliento ----- V F
- 30. Hoy ha sido muy fácil responder a estas preguntas V F
- 31. Mi memoria parece mejor de lo habitual ----- V F
- 32. Me siento como si pudiera escribir durante horas..... V F
- 33. Me siento muy paciente ----- V F
- 34. Siento un hormiguelo en algunas partes de mi cuerpo..... V F
- 35. Tengo una sensación extraña ----- V F
- 36. Mis movimientos parecen más rápidos de lo habitual V F
- 37. Tengo mejor control sobre mí mismo de lo habitual ----- V F
- 38. Mis movimientos parecen más lentos de lo habitual..... V F
- 39. Me es difícil concentrarme en una tarea ----- V F
- 40. En este momento me siento incapaz de leer algo V F
- 41. Parece que estoy tardando más de lo que debiera en contestar cada una de estas preguntas V F
- 42. Siento las manos torpes V F
- 43. Noto que me tiembla la mano cuando intento escribir ----- V F
- 44. Tengo molestias en el estómago V F
- 45. Noto una creciente percepción de sensaciones corporales ----- V F
- 46. Me siento ansioso e irritable..... V F
- 47. Tengo los músculos más débiles de lo habitual----- V F
- 48. Un escalofrío me ha atravesado una o más veces desde que he empezado el cuestionario V F
- 49. Mis movimientos son libres, relajados y placenteros ----- V F

PCAG MBG LSD BG A

ANEXO III. CUESTIONARIO VESSPA

Instrucciones: A continuación señale con una cruz la intensidad con que Ud. experimenta cada uno de los efectos descritos. Recuerde compararlo siempre con su estado habitual (cuando **no** está bajo los efectos de la sustancia debería marcar sólo ceros siendo ésta la línea basal).

INTENSIDAD: Nada Un poco Moderado Bastante Mucho

1. Oigo cosas que en realidad no están	0	1	2	3	4
2. Confundo las dimensiones	0	1	2	3	4
3. Veo las formas de los objetos o de las personas diferentes	0	1	2	3	4
4. Veo lucecitas y manchas	0	1	2	3	4
5. Veo figuritas como cuando miro a través de un caleidoscopio	0	1	2	3	4
6. Veo cosas que en realidad no están	0	1	2	3	4
7. Me siento más débil	0	1	2	3	4
8. Siento como si tuviera más fuerza	0	1	2	3	4
9. Muevo la mandíbula involuntariamente	0	1	2	3	4
10. Tengo la boca seca	0	1	2	3	4
11. Noto que el corazón me va más rápido	0	1	2	3	4
12. Tengo rechinar de dientes	0	1	2	3	4
13. Tengo tensión mandibular	0	1	2	3	4
14. Me siento menos cansado	0	1	2	3	4
15. Estoy lleno de energía	0	1	2	3	4
16. Mis movimientos parecen más lentos	0	1	2	3	4
17. Me siento mareado	0	1	2	3	4
18. Siento la cabeza pesada	0	1	2	3	4
19. Me pesa todo el cuerpo	0	1	2	3	4
20. Me siento más cansado	0	1	2	3	4
21. Me siento muy activo	0	1	2	3	4
22. Me siento muy feliz	0	1	2	3	4
23. Me siento más sociable	0	1	2	3	4
24. Me siento más unido a la gente que me rodea	0	1	2	3	4
25. Estoy de mejor humor	0	1	2	3	4
26. Tengo una actitud más positiva ante las cosas	0	1	2	3	4
27. Me siento más tolerante	0	1	2	3	4
28. Me apetece moverme o hacer algo	0	1	2	3	4
29. Me siento ansioso	0	1	2	3	4
30. Siento desconfianza respecto a la gente de mi alrededor	0	1	2	3	4
31. Estoy pendiente de todo (alerta)	0	1	2	3	4
32. Me siento más despierto	0	1	2	3	4
33. Noto la mente separada del cuerpo	0	1	2	3	4
34. Me siento vigilado	0	1	2	3	4
35. Tengo miedo a volverme loco o perder la razón	0	1	2	3	4
36. Tengo pensamientos extraños	0	1	2	3	4

S AE CP PCS SA SP

ANEXO IV. ESCALA DE MANÍA DE YOUNG

1. EUFORIA
- 0. Ausente
 - 1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta
 - 2. Clara, aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de si mismo/a, alegre
 - 3. Elevada e inapropiada
 - 4. Grave y desorganizada
2. HIPERACTIVIDAD
- 0. Ausente
 - 1. Subjetivamente aumentada
 - 2. Vigoroso/a, hipergestual
 - 3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud
 - 4. Agitación o hiperactividad constante
3. IMPULSO SEXUAL
- 0. No aumentado
 - 1. Posible o moderadamente aumentado
 - 2. Claro aumento al preguntar
 - 3. Espontáneamente referido como elevado, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales
 - 4. Actos o incitaciones sexuales evidentes
4. SUEÑO
- 0. No reducido
 - 1. Disminución en menos de una hora
 - 2. Disminución en más de una hora
 - 3. Refiere disminución de la necesidad de dormir
 - 4. Niega necesidad de dormir
5. IRRITABILIDAD
- 0. Ausente
 - 2. Subjetivamente aumentada
 - 4. Irritabilidad fluctuante, episodios recientes de rabia o enfado
 - 6. Predominantemente irritable, brusco y cortante
 - 8. Hostil, no colaborador/a, no entrevistable
6. EXPRESIÓN VERBAL
- 0. No aumentada
 - 2. Sensación de locuacidad
 - 4. Aumentada de forma fluctuante, prolijidad
 - 6. Claramente aumentada, difícil de interrumpir, intrusiva
 - 8. Verborrea ininterrumpible y continua
7. TRASTORNOS DEL CURSO DEL PENSAMIENTO:
- 0. Ausentes
 - 1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento
 - 2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia
 - 3. Fuga de ideas, tangencialidad, rimas, ecolalia
 - 4. Incoherencia, ininteligibilidad
8. TRASTORNOS FORMALES DEL PENSAMIENTO
- 0. Ausentes
 - 2. Planes discutibles, nuevos intereses
 - 4. Proyectos especiales, misticismo
 - 6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia
 - 8. Delirios, alucinaciones
9. AGRESIVIDAD
- 0. Ausente, colaborador/a
 - 2. Sarcástico/a, enfático/a, lacónico/a
 - 4. Querulante, pone en guardia
 - 6. Amenazador/a, habla a gritos, entrevista difícil
 - 8. Agresivo/a, destructivo/a, entrevista imposible
10. APARIENCIA
- 0. Indumentaria apropiada y limpia
 - 1. Ligeramente descuidada
 - 2. Mal arreglado/a, moderadamente despeinado/a, indumentaria sobrecargada
 - 3. Despeinado/a, semidesnudo/a, maquillaje llamativo
 - 4. Completamente desaseado/a, adornado/a, indumentaria bizarra
11. CONCIENCIA DE ENFERMEDAD
- 0. Presente, admite la enfermedad, acepta tratamiento
 - 1. Según él/ella, posiblemente enfermo/a
 - 2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad
 - 3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad
 - 4. Niega cualquier cambio de conducta

PUNTUACIÓN TOTAL:

INICIALES DE LA PERSONA EVALUADORA: _____

