

Fármacos estimulantes del Sistema Nervioso Central

L.F. Alguacil, L. Morales, C. Pérez-García y I. Sancho

Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas,
Universidad San Pablo-CEU, Madrid

I. La estimulación del sistema nervioso central como posibilidad terapéutica

La estimulación de las funciones del sistema nervioso central es un concepto global e impreciso, en el que caben teóricamente los mecanismos de acción de fármacos muy heterogéneos, y por tanto de sustancias cuyo peso y significado histórico es muy dispar. Una estimulación generalizada de las funciones centrales podía buscarse en estados extremos, como en aquellos en que el deterioro llega a afectar centros nerviosos esenciales para la vida; esta es la razón de ser de los analépticos, fármacos hoy en día prácticamente desprovistos de interés terapéutico, cuyo espectro de acciones incluía la estimulación respiratoria. Más modernamente, una estimulación farmacológica generalizada e inespecífica de las funciones centrales, aunque menos intensa que en el caso de los analépticos, mantiene su sentido en condiciones neurodegenerativas que, con la inversión de la pirámide de población, se han consolidado como uno de los campos más atractivos para la industria farmacéutica. Esto explica el auge de los nootropos, sustancias cuya supuesta mejoría del funcionalismo central alterado se basa en sus efectos hemodinámicos o metabólicos globales. A falta de moléculas con un potencial terapéutico claramente establecido y clínicamente útil, el futuro promete nuevos avances en este campo.

Es, sin embargo, la estimulación específica de determinadas funciones centrales lo que ha aportado avances más significativos a la neuropsicofarmacología; así, la estimulación farmacológica de vías dopaminérgicas nigroestriales

(Parkinson), de vías colinérgicas (Alzheimer), de vías noradrenérgicas o serotoninérgicas (depresión) tienen una importante repercusión terapéutica.

En medio de ambos extremos nos encontramos con sustancias que, sin ser tan específicas como las anteriores, producen una estimulación central que afecta preferentemente a las funciones psicomotoras. Son fármacos del tipo de la cocaína, usada desde la antigüedad por estas características, o la Anfetamina, introducida en el mercado durante los años 30. El uso ancestral de sustancias psicoestimulantes, objeto de otros capítulos de este libro, hizo suponer que la prescripción médica de estos fármacos muy bien podría tener interés terapéutico o experimental para tratar y estudiar enfermedades psiquiátricas diversas. La historia reciente de estos fármacos supone, por tanto, una búsqueda paralela de aplicaciones terapéuticas racionales y de nuevas moléculas con un mejor perfil psicofarmacológico. Abordaremos estos aspectos en el próximo epígrafe.

Otra manera de entender la estimulación central consiste en producir una potenciación farmacológica del influjo sensorial, de forma que se mejore (o que se exagere) la percepción de la realidad externa. También la historia del consumo de sustancias psicoactivas naturales está repleta de referencias relativas al uso de productos alucinógenos que presentan estas características. Como posibles activadores específicos de los procesos esquizofrénicos, estas mismas sustancias naturales (mescalina, psilocibina, etc.) y los análogos sintéticos con un perfil farmacológico semejante (LSD) cobraron una gran importancia en un determinado momento en el que su mecanismo de acción se supuso pieza clave para entender la etiología

de las psicosis. Desde un punto de vista terapéutico, no obstante, el interés de estas sustancias siempre ha sido limitado; tan sólo la posible utilidad de algunos derivados como coadyuvantes en psicoterapia merece ser comentada más adelante.

II. Historia reciente del uso terapéutico de los psicoestimulantes

Podemos situar el comienzo de la historia reciente de los psicoestimulantes en los años 30, haciéndola coincidir con la introducción de la anfetamina (Fig. 1). Aunque la molécula había sido sintetizada ya en 1897, las primeras evaluaciones biológicas de su actividad, enfocadas al estudio concreto de su actividad simpaticomimética, no habían determinado mayores ventajas sobre las sustancias de referencia. Esta circunstancia paralizó el desarrollo del compuesto hasta que las circunstancias reactivaron el mercado para las aminas simpaticomiméticas, a finales de los años 20.

La monopolización del comercio de la *Ephedra vulgaris*, planta a partir de la cual se obtenía efedrina, determinó que este principio activo escaseara y se elevara de precio, lo que resultó un caldo de cultivo idóneo para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para

el tratamiento del asma o la congestión de vías respiratorias. En este contexto, a principios de los años 30 se redescubren los efectos presores y antisecretores de la anfetamina, y los laboratorios Smith Kline and French comercializan una especialidad que contiene este principio activo para uso inhalatorio como descongestionante nasal. Las propiedades psicoestimulantes de la anfetamina no fueron desconocidas durante mucho tiempo, ya que emergieron en los primeros estudios sobre la acción del compuesto por vía oral sobre los síntomas de las alergias estacionales.

Aunque la idea inicial que había permitido la obtención de la anfetamina no tenía que ver con la estimulación del sistema nervioso central, el hecho es que, a mediados de los años 30, se dispuso por primera vez de un fármaco sintético, barato y asequible, con un perfil farmacológico parecido al de la cocaína y otros psicoestimulantes naturales. De hecho, el descubrimiento tendría a la postre mayores repercusiones en lo que se refiere a las acciones centrales del compuesto, que pasaría a ser el fármaco de referencia de su grupo. La evolución de esta línea llevó a purificar el isómero activo de la anfetamina (dextroanfetamina) y a la introducción de otros derivados como la metanfetamina (obtenida en 1929 directamente a partir de efedrina, por reducción de la misma), la fenmetracina (Fig. 1, etc. En conjunto, estos psicoestimulantes constituyen un grupo de fármacos capaces de poten-

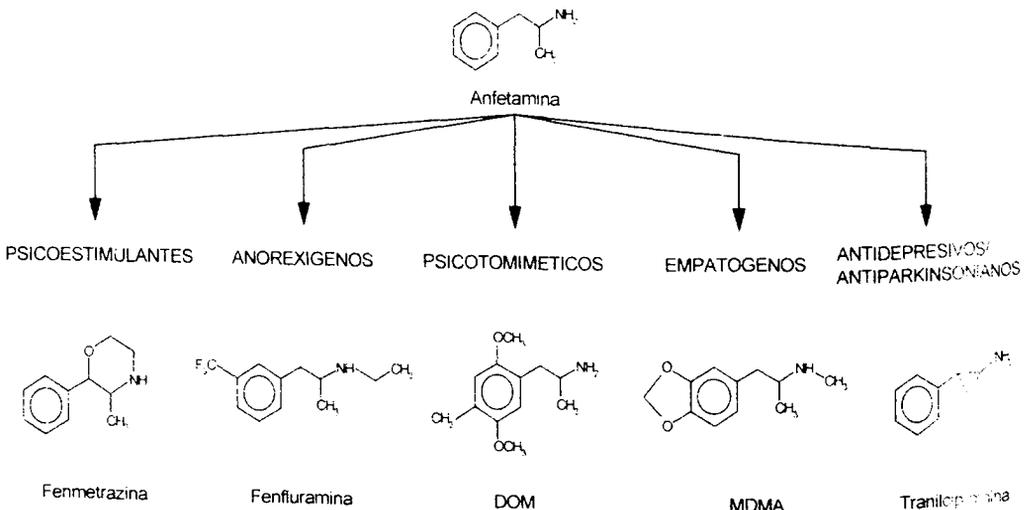


Fig. 1. Actividades farmacológicas principales de los derivados anfetamínicos.

ciar las acciones sinápticas de diversos neurotransmisores monoaminérgicos por uno u otro mecanismo, principalmente por inhibición de la recaptación del neurotransmisor o liberación directa de éste a la hendidura sináptica. La potenciación dopaminérgica central en los ganglios basales y en áreas límbicas es primordial para la génesis de la acción psicomotora, mientras que los efectos periféricos responden más a una potenciación noradrenérgica.

Las aplicaciones terapéuticas potenciales de las anfetaminas, como por otra parte las de la mayoría de los fármacos, se supusieron mayores de las que luego se revelarían útiles. Los primeros usos estuvieron relacionados con la reversión de las sobredosis por hipnosedantes y la descongestión nasal por vía inhalatoria; más tarde, se usaron anfetaminas como anorexígenos y antidepressivos, en este último caso incluso por vía intravenosa; de hecho, parte del esfuerzo investigador en este sentido consistía en encontrar derivados lipofílicos con mayor biodisponibilidad a nivel del sistema nervioso central.

Efectos secundarios importantes, como la cardiotoxicidad, la capacidad de producir psicosis o el riesgo de producir dependencia, acabaron con algunas indicaciones que habían conseguido mantener una presencia importante de los derivados anfetamínicos en el mercado, principalmente el tratamiento de la obesidad. En nuestro país, el declive se produce en la década de los 80 como consecuencia del programa Prosereme de revisión farmacoterapéutica. Hasta entonces, se había mantenido en España un volumen inusual de producción en comparación con otras sociedades como la norteamericana, en donde, ya desde mediados de los años 60, el consumo ilegal y los problemas médicos habían impulsado importantes medidas restrictivas. A pesar de las limitaciones impuestas al consumo de anfetaminas, estas sustancias y sus derivados más recientes tienen una importante presencia en nuestro medio, fundamentalmente como drogas de abuso.

Los únicos derivados anfetamínicos que tienen en la actualidad un interés significativo relacionado con su acción anorexígena son precisamente aquellos que están desprovistos de acción psicoestimulante, tales como la fenfluramina (Fig. 1), cuyo principal sitio de actuación parece estar relacionado con la transmisión serotoninérgica. Para el resto de las sustancias de esta familia se conservan aplicaciones tera-

péuticas muy restringidas, principalmente en el tratamiento de la hiperactividad con déficit de atención en niños, y de la narcolepsia en adultos. Otras aplicaciones han sido discutidas, bien por la falta de estudios demostrativos, bien por su escaso interés en comparación con los riesgos del consumo. En el primer caso nos encontramos con el uso de anfetaminas en individuos deprimidos resistentes a otros tratamientos o en ancianos anérgicos; parece que, en ambos casos, no existen trabajos clínicos que avalen suficientemente dicha prescripción. Tampoco parece excesivamente útil el consumo de psicoestimulantes para aliviar el cansancio y mejorar el rendimiento en diversos tipos de trabajos, ya que parece claro que las tareas más elaboradas se ven dificultadas por estas sustancias y que la excesiva autoconfianza que generan también conlleva la consecución de errores. De esta forma, la amplia utilización de anfetaminas que se registró durante la II Guerra Mundial, con el fin de mitigar el agotamiento de los soldados, llevó a situaciones tan significativas como la del aterrizaje de aviadores en aeropuertos enemigos. Otro colectivo que ha abusado de forma característica del uso de psicoestimulantes, con resultados más que dudosos, es el de los estudiantes; a mediados de los setenta, la cuarta parte de los estudiantes universitarios de Barcelona habían consumido anfetamina, al menos en dos ocasiones. Quizá sea suficientemente elocuente en este sentido aquella anécdota de un alumno que empleó las tres horas de un examen en rellenar el papel una y otra vez con su nombre: por si fuera poco, parece ser que el alumno en cuestión quedó satisfecho de su rendimiento en la prueba.

La introducción de nuevos compuestos psicoestimulantes en las últimas décadas no ha supuesto, por tanto, una ampliación significativa de las aplicaciones recomendadas para este tipo de fármacos; si acaso, algunos de ellos pueden tener un menor potencial adictivo y por tanto un interés marginal para el tratamiento de la obesidad exógena: es el caso de la anfepramona (dietilpropion) o el clobenzorex. Sin embargo, algunos de los efectos secundarios más graves de estas sustancias (por ejemplo, el mismo potencial adictivo) parecen inseparables de su capacidad estimulante, un hecho que ha condicionado fuertemente la investigación de nuevas moléculas y ha determinado la desaparición paulatina de estos compuestos de los manuales de farmacoterapia, para ir engrosan-

do los tratados de toxicomanías. De hecho, la principal evolución de los procesos de síntesis en este campo ha rendido como productos estrella una serie de nuevas drogas de abuso, con un perfil farmacológico mixto psicoestimulante / psicotomimético y una implantación creciente en nuestra sociedad.

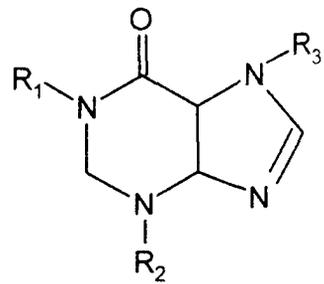
Hay que mencionar también que la molécula de anfetamina constituyó el origen de la síntesis de diversos inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) con actividad antidepressiva; el objetivo de esta línea de desarrollo era la obtención de nuevos IMAOs que carecieran de los efectos secundarios de las hidrazinas, principalmente en lo que se refiere a la hepatotoxicidad. La tranilcipromina (Fig. 1) fue el primer análogo de la anfetamina que se introdujo como antidepressivo por actuar de esta forma, si bien resultó un compuesto con actividad psicoestimulante significativa, ya que su metabolismo rendía anfetamina. Otros IMAOs estructuralmente relacionados son la pargilina o el deprenilo, cuyo isómero *levo* (selegilina) está dotado de selectividad por la MAO-B y, en consecuencia, se introdujo como antiparkinsoniano a principios de los años 80.

En resumen, la evolución en los últimos años de las aplicaciones terapéuticas de los psicoestimulantes *como tales* ha determinado un descenso en el interés de estos compuestos: son precisamente las actividades no psicoestimulantes de los derivados anfetamínicos las que más interés han despertado. No obstante, y al margen de las indicaciones principales que ya se han comentado, la utilidad de estos fármacos puede seguir siendo alta en determinadas circunstancias. Por ejemplo, se ha documentado un efecto positivo de los psicoestimulantes en pacientes de SIDA que presentan apatía y otros síntomas depresivos, lo que puede resultar de utilidad terapéutica; estos fármacos mejoran además las funciones cognitivas en el complejo de demencia asociado a la infección por VIH-1. En pacientes con trastornos borderline de la personalidad, las anfetaminas procuran una mejoría global de los síntomas, incluyendo los relativos al estado de ánimo; de hecho, la anfetamina puede servir como herramienta diagnóstica para evaluar la labilidad afectiva, e incluso se ha sugerido que, en situaciones como ésta, la activación neuroquímica poco selectiva que procuran las anfetaminas puede tener más interés que un efecto farmacológico más específico.

III. Las metilxantinas

Merecen mención aparte otros psicoestimulantes "menores" como son las metilxantinas, especialmente la cafeína (Fig. 2). El mecanismo de acción de estas sustancias difiere del de las anfetaminas, y la intensidad de los efectos es mucho menor; en consecuencia, el consumo histórico de cafeína en bebidas como el café o el té que, si bien puede resultar problemático, en general es bastante menos peligroso que el consumo de anfetaminas. Aunque el mecanismo de acción de las metilxantinas implica probablemente la participación simultánea de diversos procesos fisiológicos, la acción psicoestimulante parece radicar sobre todo en su capacidad de bloquear receptores centrales para adenosina. Como resultado de antagonizar los efectos de este neuromodulador inhibitor en el sistema nervioso central, las metilxantinas incrementan la actividad de diversas vías nerviosas: así, pueden incrementar la actividad dopaminérgica en áreas del sistema límbico que podrían ser, a la postre, las responsables de su efecto estimulante.

Los receptores centrales para adenosina podrían por tanto constituir una posible diana terapéutica y justificar el desarrollo de nuevas metilxantinas o fármacos relacionados, cuyo perfil psicoestimulante, en principio, podría



	R ₁	R ₂	R ₃
Xantina	H	H	H
Cafeína	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Teofilina	CH ₃	CH ₃	H
Teobromina	H	CH ₃	CH ₃
Enprofilina	H	H	CH ₃

Fig. 2. Estructura química de la xantina y algunos de sus derivados. La cafeína es la metilxantina con mayor acción psicoestimulante. La enprofilina es un derivado que carece prácticamente de acción bloqueante de receptores para adenosina.

venir acompañado de menores efectos secundarios que el de otros fármacos relacionados; como consecuencia podrían ampliarse las aplicaciones terapéuticas que estaban tan restringidas en el caso de las anfetaminas. Aunque el planteamiento parece correcto, la utilidad real de las metilxantinas no resulta excepcional como consecuencia de su poder estimulante; tampoco debe suponerse que estos fármacos son inocuos, simplemente por el hecho de que su capacidad de generar adicción y su toxicidad sean en general substancialmente inferiores a las de las anfetaminas. Hay que reseñar que estos fármacos son proconvulsivantes y pueden agravar la neurotoxicidad asociada a episodios de hipoxia, producen tolerancia y dependencia, y pueden dar lugar a efectos secundarios periféricos, como modificaciones de la presión arterial, arritmias o úlceras gastroduodenales.

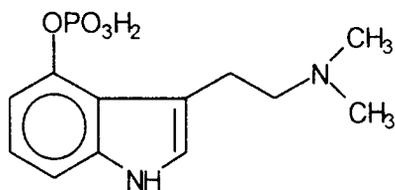
En la práctica, el balance beneficio/riesgo no ha determinado un desarrollo significativo de este grupo farmacológico en los últimos años, que estuviera directamente relacionado con su acción psicoestimulante. Por el contrario, en el caso de las metilxantinas han resultado más interesantes sus acciones periféricas para el tratamiento del asma, por ejemplo, por lo que si existen avances importantes en el desarrollo de nuevas moléculas de este grupo muy probablemente vendrán impulsados por dichas acciones periféricas.

En la actualidad, la cafeína está incluida en diversas especialidades farmacéuticas, principalmente para contrarrestar el efecto sedante o potenciar el efecto analgésico de otros fármacos. De esta forma, es frecuente la presencia de cafeína en preparados anticatarrales, conjuntamente con antihistamínicos clásicos o analgésicos periféricos como el ácido acetilsalicílico; también se asocia con alcaloides del ergot para el tratamiento de la migraña. A pesar de que la eficacia real de estas asociaciones o la oportunidad de las mismas es en muchos casos cuestionable, el catálogo de especialidades farmacéuticas de nuestro país recogía, en 1997, más de sesenta especialidades farmacéuticas diferentes que contenían cafeína. De forma más rigurosa, el perfil estimulante de la cafeína y otras metilxantinas resulta de utilidad en el tratamiento de la apnea en niños prematuros, ya que puede proporcionar una estimulación respiratoria beneficiosa, además de prevenir la aparición de bradicardia.

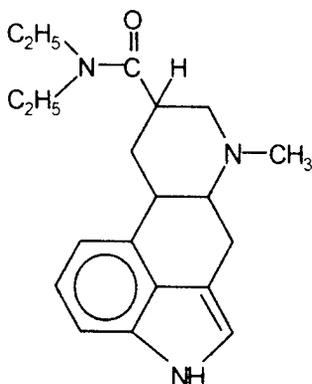
IV. Los psicotomiméticos

La potenciación del influjo sensorial (y también la privación profunda del mismo) puede acompañarse de importantes modificaciones, no sólo perceptuales, sino también anímicas y comportamentales. Diversos fármacos actúan de esta forma y por ello su principal acción estriba en producir, en mayor o menor medida, alucinaciones, delirios, alteraciones marcadas de la afectividad y otros signos que recuerdan un cuadro esquizofrénico: por esta razón, se denominan psicotomiméticos. Muchos psicotomiméticos naturales y sintéticos están emparentados estructuralmente con la serotonina (las triptaminas y las indolalquilaminas; Fig. 3), y de hecho una buena parte de sus efectos se explican por modificación de las funciones serotoninérgicas centrales, a través de la estimulación de receptores 5-HT₂. La mescalina y algunos derivados anfetamínicos, como comentaremos en detalle más adelante, también poseen un claro perfil alucinógeno. Por último, los fármacos que bloquean el canal iónico asociado al receptor NMDA para glutamato son también alucinógenos. El principal fármaco de este grupo es la fenciclidina (Fig. 3), una ciclohexilamina que produce alucinaciones preferentemente auditivas, lo que constituye una peculiaridad muy interesante, ya que este tipo de alucinaciones son las más comunes entre individuos esquizofrénicos. La fenciclidina fue introducida en el mercado como anestésico disociativo en los años 50, abandonándose su uso precisamente a consecuencia de los episodios excitatorios y las alucinaciones que se observaban durante la recuperación de la anestesia. En la actualidad, es una droga de abuso ampliamente consumida en el mercado norteamericano.

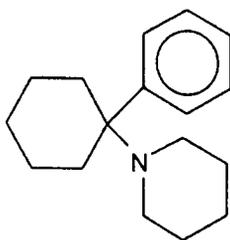
La utilización de sustancias alucinógenas ha constituido un componente importante de ceremonias rituales y maniobras curativas desde la antigüedad. Ya en nuestro siglo, y sobre todo tras el descubrimiento del LSD, el interés de los psicotomiméticos se acentuó en una doble vertiente: como herramientas experimentales para comprender mejor los procesos esquizofrénicos, por una parte, y como agentes terapéuticos en trastornos diversos del sistema nervioso central. Como en el caso de los estimulantes psicomotores, los efectos secundarios que pueden originarse con estos agentes, como por ejemplo el posible desencadenamiento de una



Psilocibina



LSD



Fenciclidina

Fig. 3. Estructura química de algunos psicotomiméticos representativos. La psilocibina es el principio activo de *Psilocibe mexicana* y constituye un buen ejemplo de las triptaminas de origen vegetal con actividad alucinógena. El LSD es un potente alucinógeno de síntesis relacionado químicamente con los alcaloides del ergot. Mientras estos alucinógenos modifican principalmente mecanismos serotoninérgicos, la fenciclidina pertenece a un grupo de sustancias cuya actividad alucinógena está relacionada con alteraciones en la transmisión glutamatérgica.

psicosis, han contribuido a su retirada del arsenal terapéutico. Esta es la razón por la cual no vamos a extendernos en este punto, ya que se puede afirmar que, en la actualidad, los psicotomiméticos típicos son exclusivamente herramientas experimentales o drogas de abuso, como tales, quedan en nuestra sociedad para un uso no médico, cuyo principal riesgo no radica en su escasa capacidad adictiva, sino en efectos adversos, como el ya señalado, o en la posibilidad de incrementar el riesgo de accidentes. Hay que destacar de nuevo aquí el perfil diferencial de la fenciclidina, sustancia mucho más peligrosa que la mayoría de los alucinógenos. El consumo de fenciclidina puede desencadenar fácilmente una psicosis (se puede observar incluso tras una sola dosis), provoca graves alteraciones comportamentales, a menudo asociadas a episodios de violencia, parece más adictógeno que el de otros psicoestimulantes y puede conducir mucho más fácilmente a una reacción fatal.

Entre los distintos grupos de agentes psicotomiméticos nos encontramos con feniletilaminas como la mescalina, que están más emparentadas con la estructura química de la dopamina que con la molécula de serotonina (Fig. 1). De hecho, algunos derivados anfetamínicos presentan acciones farmacológicas más relacionadas con los psicotomiméticos que con los psicoestimulantes: se trata de algunas "drogas de diseño", cuya presencia actual en nuestra sociedad requiere un comentario específico.

Si las anfetaminas se han estudiado con más detalle en la historia reciente, podemos afirmar que en gran parte esto se debe al diseño de nuevos derivados sintéticos, cuyas acciones farmacológicas combinan en grado variable la estimulación psicomotora de la anfetamina con las acciones de los psicotomiméticos, especialmente aquellas relacionadas con la esfera emocional. La aparición de estas sustancias se debió en parte a la búsqueda de nuevos anorexígenos derivados de la anfetamina; sin embargo, todas ellas fueron cobrando presencia en nuestra sociedad, principalmente por los efectos emocionales o perceptivos que las diferenciaban del compuesto original. Así, por ejemplo, la 2,5-dimetoxi-4'-metilamfetamina (DOM, Fig. 1) puede producir alucinaciones sin provocar estimulación psicomotora, y la 3,4-metilendioamfetamina (MDA) presenta también un claro predominio de acciones psicotomiméticas. Estos y otros derivados fueron desarrollándose

desde las primeras décadas de este siglo, aunque el auge de su presencia en nuestro medio habría de esperar hasta tiempos más recientes.

Durante los años sesenta, y a principios de los setenta, se registró una evolución creciente del consumo de derivados anfetamínicos como drogas de abuso, tanto de aquellas primeras sustancias que habían permanecido olvidadas como de nuevos agentes que habían ido surgiendo. Paralelamente, diversos autores sugirieron la posibilidad de que alguna de estas moléculas pudiera ser útil en psiquiatría, especialmente si exhibía una toxicidad y un potencial adictivo escasos. De los distintos derivados anfetamínicos conocidos en aquel momento, el máximo candidato para tal utilización terapéutica resultó ser la 3,4-metilendioxitetanfetamina (MDMA, "éxtasis").

V. Los empatógenos

La MDMA se sintetizó en 1910 y se "redescubrió" en 1914, durante el desarrollo de nuevos anorexígenos en los laboratorios Merck. Tras detectarse el consumo clandestino de esta sustancia en los Estados Unidos, la agencia antidroga norteamericana (DEA) impulsó su prohibición en el año 1984; hasta entonces, la MDMA no estaba aprobada para su uso terapéutico por la FDA, pero tampoco era un compuesto ilegal. La iniciativa fue rápidamente contestada por algunos clínicos que habían estado utilizando MDMA como coadyuvante en psicoterapia, una situación que los propios directores de la DEA manifestaron desconocer en aquel momento. Se argumentó que la MDMA no era comparable a otros derivados anfetamínicos, ya que su perfil alucinógeno y sus acciones psicoestimulantes eran muy inferiores, mientras que, por el contrario, incrementaba de forma singular la comunicación con el paciente; en otras palabras, se trataba de un fármaco dotado de una acción "empatógena" específica, que facilitaba la relación con el paciente durante la psicoterapia, y "entactógena", en el sentido de que promovía las actitudes retrospectivas. Por añadidura, el potencial adictivo y la toxicidad aguda del fármaco parecían muy escasos a priori.

Estudios retrospectivos y otros de nueva realización apoyaron al menos en parte estas ideas; sin embargo, se mantuvo la decisión del Comité de Expertos de la OMS de incluir la

MDMA en la lista I del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de las Naciones Unidas, donde permanece desde 1985. Esto supone, en la práctica, la prohibición de su uso terapéutico, a pesar de que un número significativo de psiquiatras de prestigio sigue defendiendo su utilidad. La criticada decisión de la OMS se fundamentó en la falta de datos acerca de la sustancia en cuestión, ya que se juzgó que los estudios disponibles eran metodológicamente criticables y no permitían sustentar con fiabilidad las observaciones de aquellos que apoyaban el uso de la MDMA; sin embargo, también se reconoció que había indicios positivos en los efectos farmacológicos del compuesto y se recomendó la realización de nuevos estudios.

A la vista de la controvertida historia de la MDMA, se ha hecho patente la necesidad de contar con ensayos clínicos controlados que estudien rigurosamente la farmacología de esta sustancia MDMA y establezcan de modo aceptable los riesgos que entraña su uso, especialmente en lo que se refiere a su potencial adictivo real y su posible neurotoxicidad; en este sentido, debe comentarse que en condiciones experimentales se ha observado una degeneración específica de neuronas serotoninérgicas en animales (entre ellos primates) tratados con MDMA, lo que quizá represente el mayor obstáculo para la implantación de esta sustancia en el futuro. Probablemente, el primer ensayo clínico controlado con dosis únicas de MDMA fue iniciado en nuestro país por el grupo del Dr. Camí, habiéndose comunicado parte de los resultados provisionales en el año 1997. Mientras tanto, la polémica y la fama ha traído como consecuencia una introducción masiva de MDMA en el mercado negro; se puede decir que aproximadamente la tercera parte de las pastillas que se consumen actualmente en discotecas y locales relacionados contienen éxtasis.

El mecanismo por el cual la MDMA produce sus efectos parece estar relacionado básicamente con un incremento de la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica. El primer efecto estriba en un aumento de la liberación de serotonina, mediado por la estimulación específica de receptores 5-HT₂. De forma sinérgica, la MDMA inhibe la recaptación de serotonina, como lo hacen aquellos antidepressivos que actúan preferentemente sobre mecanismos serotoninérgicos. La MDMA promueve también la liberación de dopamina,

aunque no inhibe su recaptación como lo hacen los estimulantes psicomotores. La MDMA conserva acciones simpaticomiméticas y psicoestimulantes, así como una cierta capacidad de producir alteraciones de la percepción. Su acción empatógena, por tanto, no parece totalmente específica, y de hecho, en el estudio controlado al que hemos hecho mención, las semejanzas con los efectos observados en el grupo tratado con anfetamina son notables. Un empatógeno posiblemente más puro es el derivado etilado de la MDMA (MBDB), que se ha propuesto como cabeza de cartel de este posible nuevo grupo de fármacos.

VI. Conclusión

Desde un punto de vista general, los estimulantes psicomotores y los psicomiméticos apenas tienen valor terapéutico en la actualidad, aunque en patologías y situaciones muy concretas los primeros puedan ser muy útiles; en consecuencia, es frecuente encontrar tan sólo breves referencias a estas sustancias en los manuales de farmacología clínica, casi siempre relacionadas con su consumo como drogas de abuso. Los procesos de síntesis de nuevas moléculas derivadas de las estructuras generales, como en el caso de los derivados anfetamínicos, han ido buscando principalmente otro tipo de efectos más específicos para patologías concretas, en los que la acción estimulante inespecífica del compuesto original constituye precisamente el principal problema. Tampoco en el campo de los estimulantes menores (metilxantinas) nos encontramos grandes aplicaciones que superen a la utilidad de estos compuestos en enfermedades periféricas como el asma, lo que ha conducido a un progreso enfocado preferentemente hacia dichas acciones periféricas. En definitiva, de los fármacos tratados en este capítulo, probablemente las nuevas sustancias empatógenas son las que prometen un mayor desarrollo, si bien su interés radica precisamente en mucho de lo que las diferencia de las anfetaminas psicoestimulantes. Al margen de la terapéutica, no cabe duda que la mayor parte de los fármacos comentados en estas páginas han tenido y conservan un gran valor como herramientas

experimentales para el estudio de la fisiopatología y la farmacología de diversas enfermedades psiquiátricas.

Bibliografía

1. Alguacil LF. Psicoestimulantes y Psicomiméticos. En: *Avances en Toxicomanías y Alcoholismo*. Valbuena, A. y Álamo, C. (eds.), pp. 21-30. Publicaciones Univ. Alcalá de Henares, 1996.
2. Alguacil LF, Morales L, Pérez-García C. Estimulantes. En: *Farmacología de la conducta*. Gómez-Jarabo, G. (ed.), pp. 157-171. Síntesis, Madrid, 1997.
3. Bourin M, Le Melleo JM, Malinge M. Pharmacologie expérimentale et clinique des psychostimulants. *Canadian Journal of Psychiatry* 40: 401-410, 1995.
4. Brownstein MJ y Udsin TB. Molecular targets of abused drugs. En: *Basic Neurochemistry*. G.J. Siegel, B.W. Agranoff, R.W. Albers y P.B. Molinoff (eds.) p. 859. Raven Press, New York, 1994.
5. Cami J. Farmacología y toxicidad de la MDMA (Éxtasis). Ediciones en Neurociencias, Barcelona, 1995.
6. Escotado A. Historia de las drogas. Alianza, Madrid, 1992.
7. Fredholm BB. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacology and Toxicology* 76: 93-101, 1995.
8. Henderson G. Phencyclidine: a widely abused but little understood psychotomimetic agent. *Trends Pharmacol Sci* 248-250, 1982.
9. Ray O, Ksir C. *Drugs, Society and Human Behavior*. Times Mirror/Mosby, St. Louis, 1990.
10. San L. Dependencia de anfetaminas. En: *Adicción a psicofármacos*. M. Casas, M. Gutiérrez y L. San (eds.), pp. 261-281. Ediciones en Neurociencias, Sitges, 1993.
11. Schulz SC, Cornelius J, Schulz PM, Soloff PH. The amphetamine challenge test in patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 145: 809-814, 1988.
12. Sneader W. *Drug prototypes and their expectation*. Wiley and Sons, London, 1996.
13. Stern RA, Perkins DO, Evans DL. Neuro-psychiatric manifestations of HIV-1 infection and AIDS. En: *Psychopharmacology: the future generation of progress*. Bloom, F.E. y Kupfer, D.J. (eds.). Raven Press, New York, 1995.