

# V ALORACIÓN

## **El esperpento del Bio-Bac**

FERNANDO GARCÍA ALONSO

## **El dopaje en el deporte**

JORDI SEGURA

## **Neurobiología del éxtasis**

MARÍA ISABEL COLADO  
ESTHER O'SHEA

# EL ESPERPENTO DEL BIO-BAC\*

## Los antecedentes

Cuando el Caudillo escuchó las palabras de don Fernando Chacón explicándole que había encontrado un remedio contra el cáncer, se quedó perplejo. Eran muchas las personas que introducidas en los vericuetos del Régimen conseguían audiencia en El Pardo. Había de todo, peticiones de clemencia, de recomendación, rendiciones de pleitesía incondicional... Pero lo que más molestaba a Franco eran estos inventores estafalarios, que con la disculpa de paliar los efectos de la autarquía, ofrecían soluciones mágicas para aquellos problemas que acuciaban a España.

El escepticismo del Dictador irritó al farmacéutico cordobés. ¿Qué sabía ese militarón de pibios y enzimas vivientes? Sin duda estaba mal asesorado por algún pseudocientífico, corifeo de las multinacionales americanas. Los paisanos de Chacón no se arredraron. Organizaron una comitiva que iría a Madrid para reclamar el Nobel para el insigne científico. Esta vez no pu-

dieron romper el cerco de la Casa Militar del General. Sus influencias fueron ineficaces y no fueron recibidos en audiencia. Ese año el Nobel se dio, una vez más, a un científico norteamericano ¡Por el descubrimiento de unas enzimas! ¡Qué ironía! Teníamos en España al descubridor de los enzimas vivientes y rendíamos pleitesía a un extranjero. Así nos iban las cosas.

La falta de reconocimiento por parte de una Dictadura agonizante no sería óbice para seguir adelante. El pueblo español se beneficiaría a pesar de todo. ¡Qué lástima vivir en un país de burócratas ignorantes que condena al ostracismo a sus hijos más ilustres! *«Los pibios o enzimas vivientes son seres de tamaño molecular y, en consecuencia, invisibles por medios ópticos que autocatalizan su propia dinámica vital a nivel de ultraespecialistas y cuya constitución química es la de proteínas termorresistentes, globulares y cristalinas en cuya secuencia existen aminoácidos dextrógiros. Su característica fundamental es que son proteínas capaces de multiplicarse como bacterias o virus cuando reúnen las condiciones adecuadas. Cuando estas proteínas se acoplan a un gen altera-*

\* El Bio-Bac, en su prolongada historia que comienza en 1967, se ha conocido por diferentes denominaciones: vacuna de pibios, vacuna de enzimas vivientes, vacuna oncolítica, autovacuna para inmunoterapia específica, FR-91, Inmunobiol.

do interfiriendo la actividad del núcleo de una célula, producen neoplasias benignas o malignas (cáncer). Si interfieren la secuencia metabólica de una célula, producen enfermedades degenerativas y crónicas.» ¡Estaba claro! Estos pribios eran responsables prácticamente de todas las enfermedades. Desde su reconocida botica situada en el mismo centro de Córdoba, don Fernando comenzó a ofrecer a sus clientes la moderna tríaca, su autovacuna de pribios o enzimas vivientes.

Pero el Régimen, aunque agonizante, no se andaba con bromas. En octubre de 1975, entre otras cosas, multó con 10 000 PTA (de las de entonces) al farmacéutico Chacón. La Dirección General de Sanidad le comunicó la sanción, por elaboración y venta de la «vacuna oncolítica» sin estar autorizada. Asimismo le advirtió que desde 1970 se le había informado que *«quedaba terminantemente prohibida la elaboración de la denominada vacuna oncolítica, así como cualquier tipo de propaganda relacionada con ella, no admitiéndose nuevos subterfugios de interpretación sobre sus cualidades o no de autovacuna, que no van sino encaminadas a burlar la prohibición de fabricación dictada»*.

¡Así le pagaban sus servicios al Régimen! ¡Qué ingratitud! Pero el advenimiento de la democracia aportó una luz de esperanza al insignificante científico. Recurriría a las instancias legales que fuera necesario, y mientras tanto lo seguiría fabricando y vendiendo. Y no sólo eso, exigiría que se lo abonase la Seguridad Social, ¡cómo fórmula magistral! Él en su rebotica formulaba lo que el médico prescribiera, nadie se lo podía impedir. Pero la democracia, todavía joven e inexperta, le asestó un nuevo golpe.

El Ministerio de Sanidad a través de la Comisión Mixta Central de Farmacia (sesión de 26 de abril de 1978), desestimó *«la petición formulada por el farmacéutico Sr. Chacón Mejías de que*

*se abonaran las recetas, por un importe aproximado de 600 000 pesetas, prescribiendo una vacuna especial»*. El Ministro de Sanidad en aquel momento preconstitucional era don Enrique Sánchez de León.

La aprobación de la Constitución abrió una nueva posibilidad. Chacón recurrió la desestimación al Instituto Nacional de Previsión, el cual a través de la Secretaría de Estado de Sanidad, estimó el recurso de alzada interpuesto. ¡Por fin se había hecho justicia! Estábamos en octubre de 1979 y la ciencia y la democracia por fin caminaban de la mano.

Pero la política y los oscuros intereses de funcionarios y multinacionales siempre han acechado los grandes descubrimientos de la ciencia. El triunfo de los socialistas le hizo a Chacón temer lo peor. Se quedó corto. Comunistas y chekistas ocuparon puestos de relevancia en la Administración y orquestaron de inmediato una campaña de persecución contra la vacuna de enzimas vivientes. En 1985 comenzaron unas inspecciones intimidatorias que tuvieron como final previsto una resolución de la Dirección General de Farmacia en diciembre de 1986 la cual estipulaba *«que en la actualidad, el preparado denominado autovacuna para la inmunoterapia específica de las enfermedades producidas por enzimas vivientes de don Fernando Chacón Mejías, no tiene la calificación de medicamento. Que no es prescribible ni dispensable. Que para la prescripción y dispensación del referido preparado es necesario que, de acuerdo con la legislación sanitaria vigente, el producto adquiera la categoría de medicamento autorizado, según prevé el artículo 95.2 de la Ley General de Sanidad, para lo que el preparado deberá aportar, para su evaluación y autorización si procede, datos constatados científicamente válidos que avalen su seguridad, eficacia clínica, calidad y pureza»*. Esta vez los recursos presentados por los abogados de Chacón fueron desesti-

mados definitivamente tanto por la Audiencia Nacional, como por el Tribunal Supremo. No había nada que hacer, había que partir de cero otra vez.

Este nuevo revés desanimó a don Fernando Chacón, no le merecía la pena seguir luchando contra la incompreensión y la burocracia. Pero su hijo Rafael Chacón tomó el relevo. Aunque carecía de estudios universitarios, no carecía de imaginación. Suplía su desconocimiento absoluto sobre aspectos técnicos con una osadía dialéctica sorprendente. Reconvirtió la autovacuna de pibios en el FR-91 y solicitó a la Dirección General de Farmacia la realización de un ensayo clínico. Una camarilla de funcionarios incompetentes le puso la proa de nuevo. ¿Pero cómo era posible esto? Se trataba de un contubernio de dimensiones desconocidas. Por tres veces le denegaron la realización de un ensayo clínico, con argumentos técnicos incomprensibles para Rafael Chacón, detrás de los cuales veía una mano negra. Recurrió al presidente del Gobierno, a la Casa Real, pero todo en balde. Les estaban echando de España. El viejo adagio *¡qué inventen ellos!* seguía vigente. Investigarían en el extranjero, harían los ensayos clínicos en universidades del máximo prestigio y volverían a España en olor de multitud. Como don Severo Ochoa.

Pero las cosas no eran tan fáciles. En el mundo protestante no había más ley que el dinero. Recurrieron a centros privados, a países como Bélgica y Alemania, para los cuales en aquella época no se requerían permisos de las autoridades sanitarias. Renunciaron a hacer ensayos en oncología, pues eran demasiado complejos. Dado que el FR-91 valía para casi cualquier patología, decidieron ensayar en artrosis y en sida. Pero la dura realidad de la clínica les asestó un nuevo golpe. El FR-91 era tan eficaz como el placebo, pero nada más. Intentaron maqui-

llar los resultados, pero los que habían realizado el ensayo clínico en Bélgica (la compañía privada SGS) les denunciaron por falsificarlos. El Instituto Pasteur les denunció por anunciar en su página web que el Instituto francés había colaborado en el desarrollo del FR-91. Desesperados decidieron recurrir a la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos. El organismo norteamericano de regulación les despachó con cajas destempladas. Chacón había solicitado una autorización por vía de urgencia para el FR-91 en la indicación de sida, y la FDA les contestó que no podían ni siquiera hacer ensayos clínicos. La vuelta a casa no fue bajo palio, sino con la cabeza agachada. Habían gastado mucho dinero y nadie les había dado crédito.

Pero en España las cosas habían cambiado, los socialistas habían perdido las elecciones y había un nuevo gobierno del Partido Popular. Chacón hijo propuso una nueva estrategia. Con la denominación de Inmunobiol y Bio-Bac, intentarían vender de nuevo la vacuna de pibios. Esta vez nada de fórmulas magistrales ni ensayos clínicos. La venderían de forma clandestina a través de Internet. Apoyarían el producto con los ensayos clínicos realizados en Bélgica y Alemania convenientemente retocados. Lo promocionarían para todo tipo de cáncer. Poco importaba que los ensayos se hubieran hecho en artrosis y sida, ¿a quién le importaba ese pequeño detalle? A los prescriptores no, desde luego. Buscaron médicos con inclinaciones naturistas, sin especialidad reconocida, con pocos escrúpulos, a los que no importara abusar de pacientes desesperados, desahuciados por la medicina oficial. Pero los años no habían pasado en balde. Los pacientes que se sentían engañados comenzaron a denunciar a Chacón Farmacéutica, como pomposamente se denominaban. Este hecho puso en alerta a la Agencia Española

del Medicamento (AEM), que movilizó a sus inspectores tratando de localizar el lugar clandestino de fabricación. Chacón Farmacéutica no existía oficialmente como laboratorio, ni Inmunobiol y Bio-Bac tenían autorización como medicamento. Era encontrar una aguja en un pajar.

La AEM recurrió a la Unidad Central Operativa (UCO) de la Guardia Civil. Ésta, tras el correspondiente permiso judicial, comenzó la investigación que permitió localizar el lugar clandestino de fabricación (un chalet en el Escorial y un laboratorio veterinario en Vallecas) y la red de distribución del producto. En octubre del 2002, la Guardia Civil procedió a la detención y puesta a disposición judicial de todos los implicados. Todo el Bio-Bac existente fue incautado y Rafael Chacón ingresó en prisión. Detrás de los barrotes, el hijo del insigne descubridor de los enzimas vivientes, rememoraba los acontecimientos con incredulidad. ¿Cómo era posible que franquistas, ucedistas, socialistas y populares se hubieran puesto de acuerdo para perpetuar tamaña injusticia? ¿Cómo habían conseguido hacer llegar su larga mano al resto de Europa y a Estados Unidos?

### **La batalla mediática**

Pasadas unas semanas, la juez encargada del caso decidió dejar en libertad a Rafael Chacón, a la espera de que se celebrara el juicio. Chacón jr. se puso inmediatamente en marcha, preparando sus actuaciones en los frentes judicial y mediático. En el frente judicial decidió contratar para su defensa al ex ministro de Sanidad preconstitucional Enrique Sánchez de León. Éste aceptó sin dudarle. No en vano conocía el asunto de la vacuna de pribios de primera mano (su Ministerio en 1978 había rechazado que se abonaran las recetas de Bio-Bac). Además se

animó a realizar declaraciones a la prensa, cuestionando las actuaciones del Ministerio de Sanidad en este asunto. ¡Vivir para ver!

El frente mediático alcanzó el punto álgido del esperpento cuando Chacón jr. convocó ruedas de prensa, junto con pacientes y médicos que habían prescrito el Bio-Bac. Utilizó como interlocutor «científico» al Dr. Fermín Moriano, un médico sin especialidad conocida y con una facundia sorprendente. Chacón jr. y Moriano se despacharon a gusto en las ruedas de prensa, profiriendo un disparate tras otro, ante el estuor de la comunidad científica. La Sociedad Española de Oncología manifestó públicamente su rechazo a aceptar cualquier posible eficacia terapéutica del Bio-Bac.

Mientras tanto, la Agencia Española del Medicamento procedió a analizar las muestras y la documentación remitida por la juez del caso. Poco a poco el ruido fue disminuyendo y sólo se oían manifestaciones de unas decenas de pacientes que reclamaban poder utilizar el Bio-Bac. Al mismo tiempo, otros pacientes presentaban querellas por estafa frente a Chacón Farmacéutica. Las apariciones en la prensa fueron desapareciendo progresivamente. La única excepción fue una publicación marginal llamada *Discovery Salud* dirigida por José Antonio Campoy, estrafulario personaje, conocido por defender la existencia de extraterrestres y la inexistencia del virus del sida. No tiene desperdicio el artículo de Moriano publicado en esta misma revista y titulado «Afirmaciones sobre Bio-Bac»: *«Nos encontramos ante el mayor descubrimiento médico de la historia de España. Nos encontramos ante un descubrimiento que ha abierto la puerta a la solución de muchas de las enfermedades que masivamente azotan a la humanidad. Puede que en 1959 nadie estuviera preparado para entender la naturaleza de este descubrimiento. Pero ahora, cuando entramos de lleno en la era de la*

*proteómica, cuando se proclama a los cuatro vientos el descubrimiento de proteínas eficaces contra el cáncer provenientes de un bacilo aerobio esporulado, adquiere total vigencia el descubrimiento de Fernando Chacón y más aún, el desarrollo que de él ha hecho durante cuatro décadas. Porque no sólo ha descubierto antes que nadie la existencia de esas proteínas, sino que mientras que la ciencia se dedicaba a investigar sobre fármacos que aliviaran los síntomas, él se dedicó a profundizar en la proteómica consiguiendo aislar e identificar numerosas proteínas causantes de enfermedades. Y no sólo eso: también consiguió reproducirlas en laboratorio desarrollando su antídoto y logrando además que sea totalmente inocuo y de una eficacia tal que ha hecho temblar a los más grandes laboratorios del mundo... a la vez que abría a millones de seres humanos una ventana a la esperanza para sanar sus enfermedades, cáncer incluido».*

## **La reflexión**

Me he permitido recurrir a la ironía y a la técnica del relato en tercera persona para describir los antecedentes del caso Bio-Bac, así como para dar unos apuntes de lo recientemente ocurrido. Y aunque el último capítulo, el juicio, está pendiente de escribir, podemos sacar ya algunas conclusiones.

Quizás la más relevante desde el punto de vista de la comunicación es que este triste asunto ha tenido un reflejo bastante ajustado en la prensa general, tanto en intensidad como en duración. Se hizo eco de la actuación de la Guardia Civil, luego de la rueda de prensa del Ministerio de Sanidad y después de la convocatoria de Chacón jr. Pero enseguida el interés decreció y sólo ha aparecido ocasionalmente. *El Mundo*, en su suplemento de Salud, hizo un amplio reportaje que dejó a cada uno en su sitio.

Una vez desaparecido el tema de las publicaciones generales y profesionales, así como de los noticiarios de las cadenas de televisión, se ha producido un curioso fenómeno: su aparición en medios que habitualmente no se ocupan de estos asuntos. Aparte de la citada publicación marginal *Discovery Salud*, se le ha prestado sorprendente atención en tertulias radiofónicas y programas de televisión de «corte poco riguroso». ¿Tiene sentido discutir el resultado de los ensayos clínicos o la patología molecular del cáncer en este tipo de programas? ¿Se puede discutir todo por cualquiera en cualquier parte? ¿Hemos llegado a la democracia asamblearia? ¿Tienen algún papel las Instituciones del Estado, o su palabra vale lo mismo que la del primero que pase?

Por favor, releen la descripción de los pribios hecha por Chacón hace 40 años y el panegírico que hace Moriano del descubrimiento. ¿Se puede tomar esto en serio? No se me argumente la tragedia en la que puedan estar envueltos algunos pacientes por no tener acceso al Bio-Bac, porque si alguien ha provocado esta situación han sido los urdidores de este sórdido entramado. Afortunadamente este país, en el año 2003, parece no aceptar estas pesadas bromas.

Pero hay que reconocer que en España y en otros países occidentales se han producido otros casos similares. Los más sonados en nuestro entorno han sido el del Dr. Amat y el del Dr. Bogas. El primero de ellos ofrecía otro producto milagroso llamado Amatrísán (en su honor, claro). Lo promovía en cualquier tipo de cáncer y su contenido era simplemente urea. Fue convenientemente desenmascarado y condenado judicialmente.

El caso de Bogas se produjo también en Córdoba, existiendo curiosas conexiones con el caso Chacón. En esta ocasión se ofrecían unas cápsulas milagrosas adelgazantes, autorizadas

como planta medicinal, pero que contenían diuréticos, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. La condena judicial en este caso fue también taxativa.

Recientemente, en Italia se produjo el caso Di Bella, en el que un anciano médico proponía también una terapia mágica contra el cáncer. Se produjo tal escándalo que las autoridades italianas se vieron obligadas a promover un ensayo clínico para evaluar la terapia de Di Bella. Tras gastar mucho tiempo y dinero, el estudio concluyó la falta de eficacia de dicha terapia. Sólo la avanzada edad del inventor le impidió ingresar en la cárcel.

A la luz de este caso, se ha discutido si debería hacerse lo mismo con el Bio-Bac, es decir, promover desde el sistema sanitario un ensayo clínico para valorar su eficacia. Sin embargo, la terapia Di Bella, aunque inútil, correspondía a la suma de varios principios activos bien conocidos e identificables. Lo que no ha ocurrido con el Bio-Bac, cuya composición varía de lote a lote, siendo imposible identificar claramente sus principios activos. En esta situación, la realización de un ensayo clínico carecería de sentido.

FERNANDO GARCÍA ALONSO  
**Director de la Agencia Española  
del Medicamento**

# EL DOPAJE EN EL DEPORTE

**E**l consumo injustificado de medicamentos en el ámbito deportivo, conocido habitualmente como *dopaje*, se ha convertido en protagonista indeseable de la información deportiva en los últimos años. El deportista actual se halla sometido a una alta presión, tanto por su propia autoestima como por su entorno (entrenador, seleccionador, médico, familia) y los alicientes económicos y sociales (patrocinadores, premios, publicidad, reconocimiento mediático, homenajes) aumentan todavía más los elementos que pueden hacer caer a un determinado deportista en la tentación de utilizar sustancias consideradas prohibidas en el deporte.

El dopaje no es nuevo. El abuso de narcóticos y estimulantes proliferó en las décadas siguientes a la Segunda Guerra Mundial, donde dichas sustancias habían sido ampliamente utilizadas. Para el deportista proporcionaban una mayor agresividad, una mayor resistencia al dolor y sobre todo, un enmascaramiento de la percepción de fatiga. Este mismo efecto, desgraciadamente, fue el responsable de sobreesfuerzos que llevaron a algunos deportistas a la muerte. También los anabolizantes, que aumentan la masa

muscular, la potencia y el rendimiento deportivo, ya estaban presentes en los años setenta y ochenta. Sus efectos secundarios son graves, especialmente sobre el hígado, sistema hormonal, corazón y capacidad reproductora, para no citar el desarrollo de busto en varones y la aparición de acné, vello y otros efectos en mujeres. El abuso del arsenal farmacológico en el deporte ha aumentado en años recientes por el uso de diuréticos, que enmascaran la detección del dopaje, de  $\beta$ -bloqueantes, que disminuyen la ansiedad y el temblor en deportes de puntería, o las transfusiones sanguíneas, para aumentar el número de glóbulos rojos y con ello el aporte del combustible (oxígeno) para el músculo en ejercicio.

Con todo, la sociedad no fue consciente durante años del impacto del dopaje en el deporte y de sus problemáticas consecuencias. Ha sido en los últimos 15 años, especialmente después del escándalo de Ben Johnson en los Juegos Olímpicos de Seúl y de otros muchos casos más recientes de dopaje que han afectado a deportistas famosos, cuando el tema pasa a ser ampliamente conocido y con alta relevancia mediática.



## **Evolución de las sustancias prohibidas**

Hoy en día, las sustancias dopantes más preocupantes ya no son solamente medicamentos tradicionales. La biotecnología permite fabricar hormonas con estructuras complejas equivalentes a las que fabrica el organismo humano. Estos medicamentos de origen biotecnológico tienen un potencial terapéutico enorme para el paciente que los necesita, pero también grandes posibilidades de abuso por deportistas desaprensivos. Los efectos indeseables que pueden producir son alarmantes y, muchas veces, casi desconocidos. La eritropoyetina (EPO), su variante darbepoetina, o la hormona del crecimiento son sólo la punta del iceberg. Para el control del dopaje de este tipo de sustancias es necesario encontrar diferencias sutiles entre la hormona administrada y la natural, lo cual significa centros capacitados y recursos económicos para la investigación.

Dada la incidencia del dopaje por EPO en el año 2002, vale la pena recordar que la EPO es una hormona sintetizada por las células renales cuando se detecta un déficit de glóbulos rojos del organismo. Esta hormona, trasladada desde los riñones a la médula ósea, es responsable de la maduración de los precursores de la serie roja de la sangre que culminan con el aporte de glóbulos rojos maduros, los que trasladan el oxígeno a aquellos órganos o tejidos que la necesitan. Uno de ellos es el tejido muscular en movimiento, tal como sucede con los deportistas sometidos a ejercicios de resistencia en múltiples deportes. Un aumento de glóbulos rojos por encima de la normalidad aumenta el aporte de oxígeno aumentando el rendimiento deportivo. Sin embargo, el consiguiente incremento de la viscosidad de la sangre provoca también

un aumento de riesgo cardiovascular, con el consiguiente peligro de accidentes vasculares que pueden ser fatales. Por ello, la EPO es el ejemplo característico de una sustancia dopante: aumenta el rendimiento pero somete el cuerpo humano a un riesgo importante para la salud.

## **Métodos de detección**

El desarrollo de métodos de detección del abuso de EPO ha requerido esfuerzos de investigación considerables. Algunos grupos, liderados por investigadores australianos, han propuesto la utilización de marcadores indirectos.<sup>1</sup> Este nombre se aplica a aquellas variaciones fisiológicas indicativas de un uso de EPO. Cabe citar, como más representativos, el aumento de hemoglobina y del porcentaje de glóbulos rojos jóvenes, también llamados reticulocitos. Otros grupos, liderados por investigadores franceses,<sup>2</sup> han propuesto un análisis directo que pone en evidencia las distintas cadenas glucosiladas que posee la EPO de origen recombinante (fármaco) cuando se compara con la EPO natural, excretada por la orina humana. Este método, basado en una técnica llamada *isoelectroenfoque*, permite evidenciar la presencia en orina del producto farmacéutico. Dado que la complejidad del método no permite analizar más que unas pocas muestras de orina diariamente, en los Juegos Olímpicos de Salt Lake City se decidió analizar sólo aquellas orinas cuyo deportista hubiera demostrado una alteración extrema de los marcadores indirectos sanguíneos. Es interesante darse cuenta de que los marcadores sanguíneos sólo alcanzan niveles desorbitados tras la administración ininterrumpida durante varias semanas de EPO o productos relacionados, si bien el aumento de rendimiento deportivo se produce mucho antes.

## **El control del dopaje**

El control del dopaje ha estado, hasta hace relativamente poco tiempo, bajo el control prioritario del Comité Olímpico Internacional y las Federaciones Deportivas Internacionales. Si bien los medios disponibles para erradicar el dopaje (y las sanciones correspondientes) eran limitados y ceñidos al ámbito deportivo, la lucha contra el dopaje tenía una cierta coherencia y armonía a escala internacional. Sirva como ejemplo, la calidad y fiabilidad uniformes logradas por los 29 laboratorios antidopaje acreditados por el Comité Olímpico Internacional en todo el mundo. Los últimos años han visto, sin embargo, la eclosión de iniciativas antidopaje gubernamentales, que refuerzan los medios disponibles pero han creado una cierta confusión. Incluso en el interior de estructuras políticas comunes como son los países de la Unión Europea, se producen enfoques gubernamentales contrapuestos. Así, países como Francia e Italia confían a los jueces y la policía una parte sustancial de la vigilancia del dopaje, mientras la mayor parte de países europeos restantes optan por una línea de perfil más bajo. El Tour de Francia o el Giro de Italia han vivido situaciones un tanto dantescas, en las cuales los ciclistas fueron tratados injustificadamente como criminales por intervenciones demasiado escrupulosas de las policías respectivas.

A raíz de la Conferencia Internacional celebrada en Lausana en 1999,<sup>3</sup> se promovió la creación de la Agencia Mundial contra el Dopaje (WADA) como un organismo conjunto entre el movimiento olímpico y los organismos gubernamentales, para unificar y armonizar la lucha contra el dopaje. La WADA, con sede actual en Montreal, ha generado muchas expectativas aunque su incidencia real ha sido baja hasta el momento presente.

Un aspecto fundamental para la armonización de políticas y procedimientos contra el dopaje es la adopción de un Código Mundial unificado, cuya primera versión ha sido adoptada en la reunión de Copenhague<sup>4</sup> en el mes de marzo del año 2003. Debido a las dificultades asociadas a la adaptación de reglamentos y legislaciones, no se espera la implementación real del nuevo código por parte del movimiento olímpico hasta el año 2004 y, por parte de los gobiernos, hasta el año 2006.

En tanto no finalice el proceso de armonización internacional basado en el nuevo código, es importante optimizar los recursos ya existentes. Esta optimización, sin embargo, a menudo no sucede. Tal como recoge este informe en su parte analítica, los lectores recordarán escándalos de dopaje españoles recientes, como por ejemplo en fútbol, relacionados con nandrolona; en ciclismo con EPO o en esquí de fondo con darbepoetina. Pues bien, la Comisión Nacional Antidopaje española tiene el mandato reglamentario de reunir su Pleno al menos una vez al año. A pesar de los escándalos de dopaje citados anteriormente, estas reuniones no se han convocado desde hace casi tres años. Además, si el Pleno se hubiera reunido y hubiera sido informado, se habría podido evitar que un porcentaje no despreciable de los controles antidopaje efectuados en España recientemente no tengan validez internacional, por haberse realizado en un laboratorio (Junta de Castilla y León, Valladolid) no acreditado internacionalmente.

## **El mayor escándalo**

El producto relacionado con EPO más novedoso aparecido a finales del año 2001 fue la darbepoetina (también llamada NESP o ARANESP),<sup>5</sup> una variante de la EPO con más

cadenas glucosiladas que, se rumoreaba, no era detectable en los análisis de orina. Este rumor infundado fue el causante de que algunos deportistas decidieran doparse con darbepoetina, en la creencia de que la trampa quedaría impune. Sin embargo, la detección de darbepoetina era fácil para aquellos laboratorios (como el de Salt Lake City o el de Barcelona, situado en el Institut Municipal d'Investigació Mèdica-IMIM) que se habían apresurado a disponer del método apropiado. Un simple análisis de la orina de determinados deportistas antes de viajar a Salt Lake City hubiera puesto de manifiesto precozmente la administración del producto prohibido.

Lamentablemente, la obcecación en utilizar solamente uno de los laboratorios acreditados en España (justamente el que no disponía del método de detección de EPO, situado en el Consejo Superior de Deportes) impidió que se hubiera podido evitar uno de los mayores bochornos para el deporte español. La falta de coordinación y el conflicto de competencias entre laboratorios antidopaje en España viene de lejos y suscitó ya la preocupación del Senado español (Comisión de Cultura y Deporte) en su sesión del 8 de noviembre de 1999. La evidencia del desaguizado suscitó, en la primavera del año 2002, un enfrentamiento mediático entre las autoridades afectadas y los responsables del laboratorio que disponía de la metodología adecuada. Afortunadamente, el Comité Olímpico Internacional, con su apoyo del laboratorio de Barcelona, permitió resituar las responsabilidades de cada cual en su justo lugar.

Desde el punto de vista mediático y de impacto social, el caso de dopaje de los Juegos de Salt Lake City reflejó la entronización y la caída de un mito importado. Un atleta de origen alemán, casi desconocido para el gran público, pasó a ser conocido con su nombre familiar

en español en sus momentos de gloria, para volver a su nombre de origen sajón después de los casos de dopaje. Este hecho puso todavía más en evidencia su atípica inclusión en un equipo español que le permitió hacer vida y entrenamiento aparte, con el único fin de sacar provecho de unas más que probables medallas. La lectura social de que lo que debería haberse hecho era estimular el desarrollo de los deportistas autóctonos en vez de fichar deportistas extranjeros; es uno de los escasos beneficios de un caso que pasará a los anales como uno de los capítulos negros del deporte de nuestro país. El Tribunal Arbitral del Deporte ratificó, a finales del año 2002, la sanción impuesta en el mes de febrero en Salt Lake City, corroborando la justicia de la decisión tomada en su momento.

### **La nandrolona y el problema de los suplementos**

Otro de los problemas del deporte moderno es el gran número de suplementos nutricionales ofrecidos a los deportistas, cuyo consumo parece parte integrante de su preparación para la competición. Es difícil, a menudo, definir la frontera entre el consumo de suplementos lícitos y el dopaje. Algunas sustancias, como la creatina, de amplio uso por los deportistas de elite, provocan opiniones enfrentadas cuando se examinan sus efectos sobre rendimiento y salud. Los conocimientos actuales no permiten clasificar la sustancia como dopaje, pero ello puede evolucionar si nuevos datos experimentales indican un aumento del rendimiento y un perjuicio para la salud. Otro aspecto preocupante es que no se conocen los efectos que producen las asociaciones de sustancias diversas, típicas de los suplementos nutricionales que, además, se consumen en cantidades muy elevadas.

Durante los últimos años ha aparecido un aspecto que puede relacionar el dopaje y los suplementos nutricionales. Debido a que el control de calidad y administrativo para estos compuestos es mucho menor que para los medicamentos tradicionales, no es de extrañar que aparezcan algunos de estos productos que contienen sustancias dopantes no especificadas. Estos suplementos pueden encontrarse en tiendas especializadas, en gimnasios, en centros de nutrición o adquirirse fácilmente a través de Internet. Investigaciones recientes del Comité Olímpico Internacional<sup>6</sup> han demostrado que muchos de ellos contienen principios activos prohibidos en el deporte, pero que no constan en la etiqueta correspondiente. A raíz de ello, debieran introducirse mayores restricciones al introducir suplementos nutritivos en el mercado, a semejanza del estricto control para el registro de especialidades farmacéuticas. El atleta de buena fe que toma un producto prohibido sin saberlo sufre las consecuencias de la falta de reglamentación y control que sería exigible.

No es de extrañar que la posible contaminación de suplementos se haya utilizado a menudo para tratar de explicar casos de dopaje por nandrolona en deportes de alto impacto mediático, como fútbol, ciclismo o atletismo. El hecho de que la nandrolona sea producida en cantidades pequeñas también por el propio cuerpo humano, ha añadido combustible a las discusiones sobre el origen de casos relevantes

de posible dopaje por nandrolona. No hay que olvidar, sin embargo, que las concentraciones halladas en los deportistas implicados han sido claramente superiores a las que puede producir el cuerpo humano y, por tanto, han de corresponder a una administración externa.

### **El futuro**

Los años venideros también verán el reto de controlar el abuso, en el deporte, de los nuevos avances en terapia génica. La medicina del siglo XXI va a vivir próximamente la aplicación paulatina de la transferencia de genes para curar enfermedades cuyo tratamiento era hasta hace poco impensable. No está lejano el día en que algún deportista inquieto se ofrezca voluntario para someterse a dichos tratamientos sin justificación médica. El deporte moderno va a necesitar nuevos métodos de control y sólidos principios éticos para hacer frente a esta revolución.

JORDI SEGURA

**Coordinador de la Unidad de Investigación  
Farmacológica, Institut Municipal  
d'Investigació Mèdica (IMIM) de Barcelona.  
Profesor titular de Química Analítica,  
Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.  
Miembro de la Comisión Médica del Comité  
Olímpico Internacional y de la Agencia  
Mundial Antidopaje**

## Bibliografía

1. Parisotto R., Gore C.J., Emslie K.R., Ashenden M.J., Brugnara C., Howe C., Martin D.T., Trout G.J., Hahn A.G.: «A novel method utilizing markers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes», *Haematologica* 2000; 85: 564-572.
2. Lasne F., De Ceaurriz: «Recombinant erythropoietin in urine, an artificial hormone taken to boost athletic performance can now be detected», *Nature* 2000, 405: 635.
3. Conferencia Mundial sobre el Dopaje en el Deporte, Lausana (Suiza), febrero 1999. Declaración final disponible en la Comisión Médica del COI, Lausana (Suiza).
4. Conferencia Mundial sobre el Dopaje en el Deporte, Copenhague, Dinamarca, marzo 2003. Disponible en: <http://www.wada-ama.org/en/t2.asp?p=29636>
5. Egrie J.C., Browne J.K.: «Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP)», *Br J Cancer* 2001; 84 (supl 1):3-10.
6. Schänzer W.: «Analysis of Non-Hormonal Nutritional Supplements for Anabolic-Androgenic Steroids», disponible en: [http://multimedia.olympic.org/pdf/en\\_report\\_324.pdf](http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_324.pdf)

## Libros de interés

- MEANA J.J., BARTUREN F.: *Drogas y deporte: farmacología del doping*, Universidad de Deusto, Bilbao, 1995.
- PALOMAR A., RODRÍGUEZ C., GUERRERO A.: *El dopaje en el ámbito del deporte: análisis de una problemática*, Editorial Aranzadi, Elcano, 1999.
- SCHÄNZER W. et al.: *Recent Advances in Doping Analysis*, monografías anuales publicadas por Verlag SPORT und BUCH straub, Colonia, 1996.
- WADDINGTON, I.: *Sport, health and drugs: a critical sociological perspective*, Taylor & Francis, Inc., 2000.
- WADLER G.I., Hainline B.: *Drugs and the athlete*, Davis Co., Filadelfia, 1989.

# NEUROBIOLOGÍA DEL ÉXTASIS

## Introducción

La 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, conocido como *éxtasis*) es un derivado anfetamínico estructuralmente relacionado con el alucinógeno mescalina. La MDMA se patentó en Alemania en 1914 como un agente precursor de compuestos terapéuticamente activos. En los años setenta, la MDMA se comenzó a usar en psicoterapia debido a su supuesta capacidad para disminuir la ansiedad, aumentar la autoestima, desarticular los mecanismos de defensa psicológicos y facilitar la comunicación terapéutica. Se administró por vía oral (75-175 mg) y se observó que también producía efectos simpaticomiméticos agudos, tales como incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea, así como un estado de ansiedad transitorio. En 1985, la Drug Enforcement Administration (DEA) en Estados Unidos, introdujo la MDMA en la lista I de sustancias psicotrópicas debido a su alto potencial de abuso, ausencia de aplicación clínica, desacuerdo entre expertos sobre la seguridad para su uso con supervisión médica, y evidencia de que la 3,4-metilenodioxianfetamina

(MDA), un compuesto relacionado y principal metabolito de la MDMA, inducía una degeneración de los terminales nerviosos serotoninérgicos en el cerebro de la rata.

A partir de la segunda mitad de los años ochenta, la MDMA ha llegado a ser muy popular como droga recreativa de abuso, principalmente entre amplios sectores de la población juvenil. La autoadministración de esta droga se realiza por vía oral en forma de comprimidos o cápsulas y, generalmente, los consumidores de MDMA son de fin de semana. El éxtasis aparece en una gran variedad de colores, formas y tamaños de tableta decoradas con diversos diseños y logotipos. Como sucede con cualquier droga recreativa obtenida y preparada ilícitamente, la dosis y la pureza varían enormemente, pero las tabletas generalmente contienen 75-250 mg de MDMA.

La MDMA origina una serie de síntomas y sensaciones subjetivas, las más frecuentes de las cuales son las siguientes: aumenta la empatía, es decir, la sensación de intimidad con otras personas; produce apertura emocional, logorrea y facilita la comunicación; reduce los pensamientos negativos; disminuye las inhibiciones; potencia la percepción del sonido, color y tac-

to; incrementa la actividad psicomotora; produce insomnio y aumenta el estado de alerta. Estos efectos aparecen en los primeros 20 a 60 minutos tras la ingestión de una dosis única de la droga, alcanzan el pico transcurridos entre 60 y 90 minutos y se mantienen durante 3 a 5 horas.

## **Neurotoxicidad de MDMA**

El consumo humano de este compuesto es preocupante debido a que estudios recientes procedentes de diversos laboratorios han demostrado que la MDMA –al igual que otros derivados anfetamínicos como metanfetamina, fenfluramina o p-cloroanfetamina– es tóxica para el cerebro de diversas especies animales.<sup>1</sup> El primer trabajo aparecido en la literatura en el que se hace referencia a los efectos neurotóxicos de MDMA, data de 1986 y fue publicado por el grupo de Schmidt.<sup>2</sup> Desde entonces han sido numerosos los artículos publicados en la literatura científica internacional en los que se demuestra que la MDMA produce daño neuronal a largo plazo que, en algunas especies animales como los primates no humanos, parece ser irreversible.

El efecto neurotóxico que produce la MDMA en roedores es específico de la especie, en el sentido de que existen marcadas diferencias entre el daño neuronal que la MDMA produce en la rata y el que se observa en el ratón. Cuando la droga se administra en la rata aparece una degeneración selectiva de terminales nerviosos serotoninérgicos en diversas regiones cerebrales. Por el contrario, en el ratón se manifiesta una degeneración de los terminales dopaminérgicos estriatales dejando intactas las neuronas que contienen serotonina.<sup>3,4</sup> Es interesante señalar que la neurotoxicidad en la rata se manifiesta tras la administración de una dosis única de MDMA, mientras que el efecto tóxico en el ra-

tón requiere la administración repetida de la droga y dosis más altas que las utilizadas en la rata. Los estudios realizados con primates no humanos reflejan la extremada vulnerabilidad de estos animales a los efectos neurotóxicos de la MDMA y la gran mayoría de los trabajos demuestran una degeneración de neuronas serotoninérgicas. El efecto neurotóxico se manifiesta por una disminución de la concentración de serotonina y su metabolito, el ácido 5-hidroxiindol acético, una reducción en la densidad del sistema transportador de serotonina y una disminución en la densidad de terminales y/o axones serotoninérgicos que, a veces, incluso afecta al cuerpo neuronal. Es probable que estos efectos sean permanentes puesto que se siguen manifestando 7 años después de suprimida la administración de la droga.<sup>5</sup> Datos muy recientes indican que un acortamiento del intervalo de administración entre las dosis de MDMA asociado con un incremento de la temperatura ambiental a la que se exponen los monos induce también una degeneración de las neuronas cerebrales que contienen dopamina.<sup>6</sup> La existencia de daño neurotóxico en el cerebro de los consumidores habituales de MDMA sigue siendo materia de controversia, no obstante existen datos bioquímicos y funcionales que sugieren la presencia de daño neuronal en el cerebro de estos individuos.

## **Mecanismo de la neurotoxicidad inducida por MDMA**

Aunque se han propuesto varias teorías, la hipótesis que parece más plausible es la formación de un metabolito tóxico de MDMA. Esta hipótesis está basada en el hecho de que la administración intracerebral directa de MDMA en la rata no produce evidencia alguna de respuesta neurotóxica, mientras que por el contra-

rio la administración sistémica produce déficit serotoninérgicos prolongados asociados con neurodegeneración.<sup>7</sup> Es probable, por tanto, que la MDMA sea responsable de los efectos agudos inducidos por la droga, pero que los efectos a largo plazo se deban a un compuesto formado en el transcurso del metabolismo de la MDMA.

Se ha demostrado que la principal vía metabólica de la MDMA *in vitro* está catalizada por el enzima debrisoquina hidroxilasa, el cual, por desmetilación, convierte la MDMA en un derivado catecol reactivo e inestable (3,4-dihidroximetanfetamina) que, posteriormente, por oxidación se transforma en la correspondiente quinona.<sup>8</sup> La debrisoquina hidroxilasa, presente en hígado y cerebro, es un miembro polimórfico de la superfamilia de enzimas citocromo P<sub>450</sub> y está ausente en un 5-9 % de los caucásicos como consecuencia de herencia de mutaciones génicas autosómicas recesivas. Este déficit enzimático explicaría, al menos, una parte de las diferencias interindividuales en la respuesta al éxtasis, aunque es casi seguro que aún nos queda por averiguar mucho más en este sentido.

Estudios sobre el mecanismo implicado en la neurotoxicidad de la MDMA en la rata y ratón indican que la formación de radicales libres es uno de los determinantes del daño neuronal inducido por la droga. Mediante la técnica de microdiálisis intracerebral *in vivo*, se ha observado que inmediatamente después de la administración de MDMA se detecta un incremento en la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en distintas estructuras cerebrales que, a su vez, inician un proceso de peroxidación de los fosfolípidos de la membrana neuronal.<sup>9,10</sup> El incremento en la formación de radicales libres podría ser una consecuencia de la conversión de la molécula de MDMA a productos metabólicos con estructura de catecol y

quinona que en su posterior metabolismo originan la formación de radicales libres que inducirían estrés oxidativo y daño celular.

El papel que desempeña la hipertermia en la neurotoxicidad a largo plazo inducida por MDMA ha sido ampliamente estudiado. Es conocido que la administración de MDMA provoca un incremento dosis-dependiente de la temperatura rectal de los animales, que oscila entre 1,5-2 °C y alcanza un pico una hora después de la inyección. Esta respuesta hipertérmica se mantiene por lo menos durante cinco horas. Algunos autores han postulado que la hipertermia desempeña un papel determinante en la expresión de la neurotoxicidad serotoninérgica inducida por MDMA, y que las respuestas térmicas son predictivas, en parte, de la gravedad de las reducciones en los marcadores bioquímicos serotoninérgicos producidos por MDMA. Sin embargo, nosotros creemos que aunque la hipertermia quizá podría potenciar la neurotoxicidad, no es el factor fundamental en la neurodegeneración producida por MDMA. Las razones que sustentan esta afirmación son las siguientes:

- la neurodegeneración ocurre incluso cuando la droga no produce una respuesta hipertérmica manifiesta, de modo que la ausencia de una respuesta hipertérmica pronunciada no parece ofrecer garantía de que el daño cerebral a largo plazo esté siendo evitado,<sup>11</sup>
- existen compuestos neuroprotectores que previenen el efecto neurodegenerativo de la MDMA y no modifican sensiblemente la hipertermia inducida por la droga. Se podría concluir que la hipertermia podría contribuir a la neurotoxicidad, pero no es la única causa de la neuropatología ocasionada por MDMA.<sup>12</sup>



## Neurotoxicidad de otras drogas de diseño: MDEA y MDA

Existen otros derivados anfetamínicos sustituidos en el anillo, cuya estructura química está estrechamente relacionada con la de MDMA. Estos compuestos también se utilizan en nuestro entorno social como drogas de abuso, aunque con menor frecuencia que el éxtasis. La 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA, lo que se conoce como *píldora del amor*) se diferencia fundamentalmente de la MDMA por sus propiedades alucinógenas. La 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA, llamada *eva*) se caracteriza por poseer una actividad psicotrópica similar a la MDMA, si bien sus efectos ocurren más rápidamente que los de MDMA o MDA y son de duración más corta. En cuanto a sus efectos tóxicos, es importante señalar que los tres compuestos producen neurotoxicidad a largo plazo sobre el sistema serotoninérgico del cerebro de la rata, aunque varían en la potencia para producir este efecto, de tal manera que el más potente es la MDA y el menos potente, la MDEA. En lo que se refiere a efectos sobre la temperatura corporal de los animales, ambas drogas, al igual que el éxtasis, inducen una respuesta hipertérmica. Por ejemplo, MDEA induce un incremento dosis-dependiente de la temperatura rectal de los animales que alcanza un pico de, aproximadamente, 2 °C una hora después de su administración.<sup>13</sup>

### Estudios realizados con dosis análogas a las del consumo en humanos

Los expertos en el reciente fenómeno del consumo masivo de drogas de diseño afirman que una gran mayoría de los consumidores habituales cree que las dosis utilizadas para indu-

cir daño en los animales de experimentación son tan altas, que tienen poca relación con aquellas utilizadas por ellos y, por tanto, consideran a la droga, en concreto al éxtasis, «segura». Esta opinión queda debilitada por el hecho de que una sola dosis de MDMA de 10 mg/kg (dosis que induce neurotoxicidad) produce, en la rata, unos niveles plasmáticos de la droga similares a los detectados en humanos que requirieron atención hospitalaria por presentar graves efectos adversos agudos. Los consumidores habituales de éxtasis ingieren de forma repetida pastillas que contienen generalmente 75-250 mg de la droga, lo cual equivale a una dosis aproximada de 1-4 mg por kg de peso en individuos de 60-70 kg, dosis que ingieren varias veces durante el fin de semana. En nuestro laboratorio la administración repetida de dosis bajas de MDMA (4 mg/kg, dos veces diarias, durante cuatro días), aunque no modifica la temperatura corporal de los animales, produce en la rata una pronunciada disminución de diversos parámetros serotoninérgicos en distintas áreas cerebrales que se manifiesta siete días después de suprimido el tratamiento.<sup>11</sup>

El efecto producido por dosis similares a las del consumo en humanos ha sido estudiado también en monos (concretamente en monos ardilla y rhesus) y se ha observado que las neuronas serotoninérgicas cerebrales de estos primates son extremadamente vulnerables a los efectos tóxicos de la MDMA. Una dosis repetida de 2,5 mg/kg produce en los monos una disminución de la densidad de axones serotoninérgicos similar a la provocada en la rata por la administración repetida de MDMA a la dosis de 4 mg/kg.<sup>14</sup> Los efectos tóxicos que produce la MDMA en primates son probablemente permanentes: monos ardilla sometidos a la administración repetida de MDMA (5 mg/kg) continúan mostrando una pronunciada disminución de la

densidad de terminales serotoninérgicos en corteza frontal, núcleo caudado e hipocampo 18 meses e incluso siete años después de la administración de la droga.<sup>5</sup> Estos últimos resultados sugieren que los axones serotoninérgicos de estos primates no se recuperan de las lesiones producidas por la MDMA y son particularmente relevantes puesto que podrían ser más indicativos de lo que ocurre en humanos.

## **Toxicidad aguda y crónica de MDMA en humanos**

### ***Efectos agudos***

**Efectos fisiológicos.** Los efectos fisiológicos adversos producidos por MDMA a corto plazo incluyen: elevación de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca, náuseas, sudación, sequedad de boca; hipertermia; temblor, aumento de la tensión mandibular (trismo), castañeteo de dientes (bruxismo), hiperreflexia, aumento de la micción; tensión o dolor muscular; escalofríos, insomnio e incremento de la concentración plasmática de prolactina y de cortisol.<sup>15</sup> En ensayos clínicos controlados, citalopram, un inhibidor selectivo del sistema de transporte de serotonina, cuando se coadministra con MDMA, atenúa el efecto de la droga sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, pero no la hipertermia.<sup>16</sup> Estos experimentos indican que algunos de los efectos agudos producidos por la droga podrían estar relacionados con un incremento en la liberación de serotonina cerebral de manera similar a lo que ocurre en animales de experimentación.

La hipertermia es uno de los principales síntomas de la toxicidad aguda inducida por MDMA y la causa de la mayor parte de las muertes que se atribuyen a la MDMA. Se han detectado temperaturas corporales de hasta 43 °C.

Este efecto, a su vez, puede conducir a otros problemas toxicológicos que pueden poner en serio peligro la vida del individuo. Aparece rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada y fallo renal agudo. Otros síntomas fisiológicos que aparecen durante las primeras horas tras la ingestión de MDMA incluyen taquicardia, coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, hipoglucemia, congestión pulmonar, edema y hepatitis.<sup>1</sup>

Además, se han observado efectos neurológicos también potencialmente fatales entre los que cabe citar hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracraneal o infarto cerebral y trombosis del seno venoso cerebral. Estas complicaciones pueden ser una consecuencia de la hipertensión, angiítis o deshidratación.<sup>15</sup>

**Efectos psicológicos.** Mientras los efectos psicológicos agudos que se manifiestan durante el período de máximo efecto de la MDMA incluyen euforia, extroversión, sociabilidad y una reducción de los pensamientos negativos, los efectos adversos subagudos incluyen depresión, letargo, irritabilidad, ataques de pánico, alucinaciones visuales e ilusiones paranoides.<sup>15</sup> El pretratamiento con citalopram inhibe la mayoría de los efectos psicológicos de MDMA, indicando que estos efectos pueden implicar una acción sobre el sistema transportador de serotonina.<sup>17</sup> Estos datos concuerdan con la observación de que el tratamiento crónico con citalopram y paroxetina previene la aparición del estado de euforia que induce la MDMA.<sup>18</sup> Los individuos que han usado la MDMA más de una vez afirman que la primera experiencia (*viaje*) es la más intensa y que los viajes posteriores no es que fueran más débiles, pero la naturaleza de las sensaciones inducidas por la droga era ya conocida y esperada. Los policonsumidores muestran unos sentimientos más

profundos de júbilo, placer y serenidad emocional cuando están bajo la influencia de la MDMA que cuando ingieren anfetamina o LSD, sin embargo, no hay diferencia entre MDMA y anfetamina en lo relativo a los sentimientos de tener mayor energía y confianza en uno mismo.<sup>19</sup>

### **Efectos a largo plazo**

**Cambios bioquímicos cerebrales.** Mediante la técnica de tomografía de emisión de positrones (PET) varios grupos de investigación<sup>20-22</sup> han observado que los consumidores de MDMA muestran una disminución en la densidad del transportador de serotonina cerebral tres semanas o más después de suprimido el consumo. Esta reducción se correlaciona con la duración del consumo y es más pronunciado en las mujeres.

Además, en los individuos abstinentes a MDMA se ha observado un incremento en la densidad de receptores 5-HT<sub>2A</sub> postsinápticos debido probablemente a una marcada reducción del contenido de serotonina cerebral inducido por la MDMA.<sup>23</sup>

Algunos trabajos recientes han estudiado el estado de la función dopaminérgica, no encontrando cambios en las neuronas dopaminérgicas estriatales. Tampoco se han observado diferencias significativas en la concentración de los metabolitos de la dopamina en el líquido cefalorraquídeo de los consumidores varones de MDMA en comparación con sujetos controles (las mujeres parecen mostrar una ligera reducción en la concentración de ácido homovanílico). Sin embargo, aquellos individuos que consumen anfetamina en combinación con MDMA muestran una pronunciada disminución en la densidad de neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas.<sup>24</sup>

**Cambios en la función serotoninérgica.** En condiciones fisiológicas, la infusión intravenosa

del precursor de serotonina, L-triptófano conduce a un incremento en la concentración plasmática de prolactina que está mediada por un aumento en la síntesis y liberación de serotonina. Esta respuesta no se produce en los consumidores habituales de MDMA ni siquiera a las tres semanas de suprimido el consumo, e incluso permanece reducida un año después.<sup>25</sup> Estos resultados sugieren la presencia de una alteración prolongada de la función serotoninérgica cerebral en los consumidores de MDMA. Estos individuos muestran una disminución de los niveles del ácido 5-hidroxiindol acético en el líquido cefalorraquídeo en comparación con individuos de control. Esta reducción es más pronunciada en mujeres (46 %) que en hombres (20 %). Existe una correlación negativa entre los niveles de ácido 5-hidroxiindol acético en líquido cefalorraquídeo y el consumo de MDMA de tal manera que al aumentar la dosis de MDMA la disminución en los niveles del metabolito de la serotonina es cada vez más pronunciada.

**Efectos fisiológicos.** Los efectos fisiológicos a largo plazo que resultan del consumo crónico de MDMA incluyen el desarrollo del síndrome de la articulación temporomandibular (afectando a la articulación de la mandíbula inferior), erosión dental y dolor miofacial, efectos que son secundarios a los efectos agudos de trismo y bruxismo.<sup>15</sup>

**Efectos psicológicos.** Los efectos psicológicos a largo plazo consecuencia del uso recreativo de MDMA persisten en el tiempo tras cesar el consumo. Las alucinaciones visuales y las ilusiones paranoides pueden formar parte de los efectos agudos de la droga, pero algunas veces persisten durante días o semanas junto con cuadros de ansiedad, depresión, ataques de pánico

y una exacerbada impulsividad, agresividad y hostilidad.<sup>15</sup>

**Alteraciones cognitivas.** Numerosos estudios indican que los consumidores habituales de MDMA desarrollan déficit en las funciones cognitivas que se mantienen una vez suprimido el consumo y que se relacionan con la intensidad del consumo.<sup>26</sup> Individuos que han consumido MDMA al menos en 25 ocasiones manifiestan alteraciones en la memoria verbal y visual dos semanas después de suprimido el consumo. Estos sujetos muestran una disminución de la concentración de ácido 5-hidroxiindol acético, metabolito de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo, siendo esta reducción mayor cuanto más pronunciada es la alteración en la memoria.<sup>27</sup> Estos datos indican que la neurotoxicidad serotoninérgica cerebral inducida por MDMA puede contribuir a tales déficit de memoria. Otras alteraciones cognitivas observadas en consumidores son una disminución en la capacidad de aprendizaje, de concentración y en la realización de tareas que requieran una complejidad excesiva.

Finalmente, es importante subrayar que muchos de los problemas neuropsicológicos que se observan en los consumidores de MDMA, incluyendo las alteraciones en la memoria, no se revierten tras la abstinencia prolongada, lo cual sugiere la existencia de una lesión neurotóxica selectiva y prolongada.<sup>28</sup>

### **Consumo de éxtasis en la población escolar española**

La Encuesta sobre Drogas a Población Escolar (estudiantes de Secundaria entre 14-18 años) realizada por el Plan Nacional sobre Drogas<sup>29</sup> muestra en el período comprendido entre 1998 y 2000, los siguientes puntos fundamentales en relación con el consumo de éxtasis:

1. Se ha producido un aumento en el número de consumidores habituales de éxtasis, mientras que ha disminuido el de cocaína, anfetamina y alucinógenos. Las motivaciones expresadas para consumir éxtasis, entre los escolares que han consumido esta sustancia en alguna ocasión, se relacionan casi exclusivamente con la diversión y la experimentación de nuevas sensaciones.
2. El contacto de los escolares con el éxtasis se produce en edades tempranas. La edad media de inicio al consumo es de 15,6 años, similar a la de cocaína, 15,7 años y ligeramente superior a la del tabaco, 13,2 años y alcohol, 13,6 años. Hay que destacar que no existen diferencias significativas por sexos en las edades de inicio al consumo de las distintas drogas. Sin embargo, la proporción de consumidores es superior en los chicos para todas las drogas ilegales.
3. El consumo de éxtasis entre los escolares españoles sigue ajustándose a un patrón caracterizado por los consumos experimentales u ocasionales vinculados a contextos lúdicos y realizado en el fin de semana de manera similar a lo que sucede con el alcohol, el tabaco y el cannabis. Sin embargo, el alcohol y el tabaco son las sustancias más consumidas por los escolares: un 76 % ha tomado bebidas alcohólicas a lo largo de su vida y un 34,4 % ha probado el tabaco. El porcentaje de escolares que han consumido cannabis alguna vez en su vida (31,2 %) es similar al observado para el tabaco, mientras que el consumo de éxtasis tiene una presencia más minoritaria entre los escolares (5,7 %). Existe una alta probabilidad de que los consumos experimentales de sustancias como el tabaco, el alcohol, el cannabis o el éxtasis se repitan y se conviertan en habituales. Los consumos de

tabaco y alcohol son los que tienen una mayor continuidad, la proporción de escolares que, habiendo consumido alguna vez tabaco o alcohol, repitieron el uso de estas sustancias en los últimos 30 días anteriores a la encuesta es, respectivamente, del 88,7 % y el 76,2 %. Sustancias como el cannabis (62,2 %) o el éxtasis (43,9 %) registran también una elevada continuidad en su uso.

4. Un porcentaje importante de los escolares consumidores de éxtasis manifiesta haber tenido problemas derivados del consumo, desmintiendo la supuesta inocuidad del uso recreativo de esta droga. El 60,1 % de los escolares que han ingerido éxtasis alguna vez manifiestan problemas para dormir (35,7 %), irritabilidad, riñas o discusiones sin agresión física, tristeza o depresión, problemas con los padres o la pareja y problemas económicos. Se han registrado 110 episodios de urgencias hospitalarias por reacción aguda al consumo de éxtasis. Entre los atendidos por consumo de drogas en general, la edad media más baja se observa en los consumidores de MDMA y similares (24,3 años) y la mayor parte de los episodios de urgencia se resolvieron con el alta médica.
5. Se constata un aumento del rechazo asociado al consumo de éxtasis junto con cocaína y heroína. Las chicas perciben, por norma general, un mayor riesgo asociado al consumo de las diferentes drogas que los chicos, en especial en lo referido al consumo habitual de las mismas. Las razones por las cuales los escolares consideran que el éxtasis puede resultar peligroso son los efectos negativos que tiene para la salud, su potencial adictivo y el hecho de que su consumo destruye al individuo.

Los datos relativos a las drogas decomisadas en el año 2001 muestran un aumento general, tanto de la cantidad incautada de las distintas drogas como del número de decomisos efectuados de cada una de ellas. Las incautaciones de éxtasis ascienden a 860 164 pastillas, cifra parecida a la del año 2000, si bien las aprehensiones de estos dos últimos años suponen un salto cuantitativo importante respecto al período anterior, con la única excepción del año 1995, en que se incautaron 739 511 pastillas.

## Conclusiones

Existen numerosos trabajos sobre la farmacología de la MDMA en animales de experimentación relativos a sus efectos agudos y a sus efectos a largo plazo o neurotóxicos. Es interesante mencionar que los efectos agudos que produce la MDMA en humanos son muy similares a aquellos que se observan en los animales de experimentación. Queda por esclarecer si los consistentes efectos neurotóxicos que se observan en los animales aparecen también en los consumidores. Cualquier estudio clínico prospectivo que implique a la MDMA está muy limitado debido a consideraciones éticas. Incluso la administración de dosis bajas de MDMA (1,7 mg/kg) a voluntarios sanos ha sido recientemente cuestionada y discutida. Tenemos, por tanto, que basarnos en estudios retrospectivos y éstos deben ser analizados e interpretados cautelosamente. En estos estudios se desconoce la pureza de la droga ingerida, la dosis consumida y la frecuencia de administración. Además, muchos de los sujetos son policonsumidores a veces por elección y otras de forma involuntaria a causa de la impureza de las tabletas ingeridas (un porcentaje significativo de las tabletas de éxtasis contienen otros compuestos psicoactivos además de MDMA). Sin embargo, si conside-

ramos los datos sobre neurotoxicidad a largo plazo es necesario indicar que, entre las principales drogas recreativas existentes, solamente la MDMA y otros derivados anfetamínicos, han demostrado claramente su capacidad para producir neurotoxicidad. Por tanto, resulta difícil atribuir la neurotoxicidad que se observa en los consumidores de éxtasis a otras drogas, aunque no se puede descartar la posibilidad de que el efecto neurotóxico se deba a una combinación de MDMA y otros compuestos ingeridos. Independientemente de todas estas consideraciones, es necesario subrayar que cada vez es más numerosa la evidencia científica que sugiere que los consumidores habituales de MDMA son susceptibles a los efectos que la droga produce sobre las neuronas serotoninérgicas cerebrales de los animales de experimentación. Además, el hecho de que las dosis que resultan neurotóxicas en los animales de experimentación estén próximas a las que utilizan los individuos, sitúa a éstos en una zona de alto riesgo incluso tras exposiciones relativamente cortas a la droga.

M<sup>a</sup> ISABEL COLADO Y ESTHER O'SHEA

Departamento de Farmacología,  
Facultad de Medicina,  
Universidad Complutense, Madrid

## Bibliografía

1. GREEN A.R., CROSS A.J., GOODWIN G.M.: «Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy')», *Psychopharmacology* 1995; 119: 247-260.
2. SCHMIDT C.J., WU L., LOVENBERG W.: «Methylenedioxymethamphetamine: a potentially neurotoxic amphetamine analogue», *Eur J Pharmacol* 1986; 124: 175-178.
3. COLADO M.I., O'SHEA E., GRANADOS R., MURRAY T.K., GREEN A.R.: «In vivo evidence for free radical involvement in 5-HT following administration of MDMA ('ecstasy') and *p*-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine», *Br J Pharmacol* 1997; 121: 889-900.
4. O'SHEA E., ESTEBAN B., CAMARERO J., GREEN A.R., COLADO M.I.: «Effect of GBR 12909 and fluoxetine on the acute and long term changes induced by MDMA ('ecstasy') on the 5-HT and dopamine concentrations in mouse brain», *Neuropharmacology* 2001; 40: 65-74.
5. HATZIDIMITRIOU G., MCCANN U.D., RICAURTE G.A.: «Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with ( $\pm$ )3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery», *J Neurosci* 1999; 19: 5096-5107.
6. RICAURTE G.A., YUAN J., HATZIDIMITRIOU G., CORD B.J., MCCANN U.D.: «Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a single recreational dose regimen of MDMA ('Ecstasy')», *Science (Wash)* 2002; 297: 2260-2263.
7. ESTEBAN B., O'SHEA E., CAMARERO J., GREEN A.R., COLADO M.I.: «3,4-methylenedioxymethamphetamine induces monoamine release, but not toxicity, when administered centrally at a concentration occurring following a peripherally injected neurotoxic dose», *Psychopharmacology* 2001; 154: 251-260.
8. TUCKER G.T., LENNARD M.S., ELLIS S.W., WOODS H.F., CHO A.K., LIN L.Y., HIRATSUKA A., SCHMITZ D.A., CHU T.Y.Y.: «The demethylation of methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6)», *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1151-1156.
9. COLADO M.I., CAMARERO J., MECHAN A.O., SANCHEZ V., ESTEBAN B., ELLIOTT J.M., GREEN A.R.: «A study of the mechanisms involved in the neurotoxic action of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') on dopamine neurones in mouse brain», *Br J Pharmacol* 2001; 134: 1711-1723.
10. CAMARERO J., SANCHEZ V., O'SHEA E., GREEN A.R., COLADO M.I.: «Studies, using *in vivo* microdialysis, on the effect of the dopamine uptake inhibitor GBR 12909 on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy')-induced dopamine release and free radical formation in the mouse striatum», *J Neurochem* 2002; 81: 961-972.
11. O'SHEA E., GRANADOS R., ESTEBAN B., COLADO M.I., GREEN A.R.: «The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5-HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA ('ecstasy')», *Neuropharmacology* 1998; 37: 919-926.
12. SANCHEZ V., CAMARERO J., ESTEBAN B., PETER M.J., GREEN A.R., COLADO M.I.: The mechanism involved in the long-lasting neuroprotective effect of fluoxetine against MDMA ('ecstasy')-induced degeneration of 5-HT nerve endings in rat brain», *Br J Pharmacol* 2001; 134: 46-57.

13. COLADO M.I., GRANADOS R., O'SHEA E., ESTEBAN B., GREEN A.R.: «The acute effect in rats of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDA, 'eve') on body temperature and long term degeneration of 5-HT neurones in brain: A comparison with MDMA ('ecstasy')», *Pharmacol Toxicol* 199; 84: 261-266.
14. RICAURTE G.A., FORNO L.S., WILSON M.A., DELANNEY L.E., IRWIN I., MOLLIVER M.E., LANGSTON J.W.: «(±)-3,4-methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates», *J Am Med Ass* 1988; 260: 51-55.
15. MCCANN U.D., SLATE S.O., RICAURTE G.A.: «Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; 'Ecstasy')», *Drug Safety* 1996; 15: 107-115.
16. LIECHTI M.E., VOLLENWEIDER F.X.: «The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers», *J Psychopharmacol* 2000; 14: 269-274.
17. LIECHTI M.E., BAUMANN C., GAMMA A., VOLLENWEIDER F.X.: «Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram», *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 513-521.
18. STEIN D.J., RINK J.: «Effects of 'Ecstasy' blocked by serotonin reuptake inhibitors», *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 485.
19. PARROTT A.C., STUART M.: «Ecstasy (MDMA), amphetamine, and LSD: comparative mood profiles in recreational poly-drug users», *Human Psychopharmacol* 1997; 12: 501-504.
20. SEMPLE D.M., EBMEIER K.P., GLABUS M.F., O'CARROLL R.E., JOHNSTONE E.C.: «Reduced *in vivo* binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users», *Br J Psychiatry* 1999; 175: 63-69.
21. MCCANN U.D., SZABO Z., SCHEFFEL U., DANNALS R.F., RICAURTE G.A.: «Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ('Ecstasy') on brain serotonin neurons in human beings», *Lancet* 1998; 352: 1433-1437.
22. RENEMAN L., BOOIJ J., DE BRUIN K., REITSMA J.B., DE WOLFF F.A., BOUDEWIJN GUNNING W., DEN HEETEN G.J., VAN DEN BRINK W.: «Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurones», *Lancet* 2001; 358: 1864-1869.
23. RENEMAN L., ENDERT E., DE BRUIN K., LAVALAYE J., FEENSTRA M.G., DE WOLFF F.A., BOOIJ J.: «The acute and chronic effects of MDMA ('ecstasy') on cortical 5-HT<sub>2A</sub> receptors in rat and human brain», *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 387-396.
24. RENEMAN L., BOOIJ J., LAVALAYE J., DE BRUIN K., REITSMA J.B., BOUDEWIJN GUNNING W., DEN HEETEN G.J., VAN DEN BRINK W.: «Use of amphetamine by recreational users of ecstasy (MDMA) is associated with reduced striatal dopamine transporter densities: a [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT study – preliminary report», *Psychopharmacology* 2002; 159: 335-340.
25. GERRA G., ZAIMOVIC A., GUICASTRO G., MAESTRI D., MONICA C., SARTORI R., CACCAVARI R., DELSIGNORE R.: «Serotonergic function after (±) 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in humans», *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 1-9.
26. FOX H.C., MCLEAN A., TURNER J.J.D., PARROTT A.C., ROGERS R., SAHAKIAN B.J.: «Neuropsychological evidence of relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA ("ecstasy") poly-drug users», *Psychopharmacology* 2002; 162: 203-214.
27. BOLLA K.I., MCCANN U.D., RICAURTE G.A.: «Memory impairment in abstinent MDMA ('Ecstasy') users», *Neurology* 1998; 51: 1532-1537.
28. MORGAN M.J., MCFIE L., FLEETWOOD L.H., ROBINSON J.A.: «Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence?», *Psychopharmacology* 2002; 159: 294-303.
29. OBSERVATORIO ESPAÑOL SOBRE DROGAS: Informe nº 5, año 2000. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid, 2002.