

**Problemas de la exploración neuropsicológica en la
evaluación de las drogas de síntesis:**

datos del proyecto ENTE

“Efectos neurotóxicos del Éxtasis”

**Perfil cognitivo de policonsumidores recreativos de MDMA:
estudio longitudinal de dos años**

Susana de Sola Llopis

Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria (IMAS)

Hospital del Mar - Barcelona

Introducción I

■ Drogas de síntesis, sintéticas o de diseño:

“son sustancias psicoactivas, creadas mediante métodos químicos sencillos a partir de la modificación de la estructura química de productos naturales o medicamentosos, que suelen presentarse en forma de pastillas” (Rodríguez et al. 2003)

■ Extasis o MDMA (3-4 metilenodioximetanfetamina)

- Anfetamina sustitutiva (grupo feniletilaminas)
- Comparte carácter. de estimulantes y alucinógenos (mescalina)

■ Forma de administración más aceptada: pastillas

- » - Dosis media 1 ó 2 pastillas entre 60-120 mg/unidad
- » = dosis oral estándar de 0.75mg/Kg en sujetos de 60 a 80 Kg.

■ Se clasifica como droga “entactógena”:

- » Perfil psicoactivo: induce empatía

Introducción II

Efectos subjetivos

□ Efectos positivos

(tras 20 min ingestión):

- euforia
- sensualidad
- deseo de acercamiento y contacto sexual
- mayor *arousal* o activación
- autoconfianza
- mayor sensibilidad sensorial (visual, táctil)
- mayor capacidad introspección y apertura

□ Efectos subagudos

(entre 24 y 48 horas):

- fatiga
- anhedonia
- irritabilidad
- disforia
- depresión de media semana
- dificultades de memoria y concentración

Introducción III: Estudios con animales

- El consumo continuado MDMA puede provocar efectos neurotóxicos
 - Efectos selectivos en neuronas serotoninérgicas
 - » Degeneración axonal
 - » > 5HT: neocórtex, hipocampo, caudado, putamen y talámo
 - Efectos neurotóxicos permanentes de 1 a 7 años
- Relación modelos experimentales con consumo humano:
 - *uso continuado MDMA = implicaciones cogn. a largo plazo*
- ⊗ Riesgo probable de neurotoxicidad en humanos por consumo frecuente de MDMA con fines recreativos

Introducción IV: Efectos cognitivos en humanos

Déficit de memoria y aprendizaje <i>Principal efecto observable a largo plazo</i>	<p><u>Estudios realizados:</u> Bolla et al. 1998; Morgan 1999; Gouzoulis-Mayfrank et al 2000, 2003; Rodgers et al. 2000; Wareing et al. 2000, 2000^a, 2004b, Fox et al. 2002.</p> <p><u>Efecto residual en consumidores severos tras un periodo de abstinencia entre 3 a 11 semanas:</u> Morgan 1999, Gouzoulis-Mayfrank et al. 2000, 2003; Wareing et al 2000, 2004a, 2004b.</p> <p><u>Relación dosis-respuesta o asociación gravedad déficit con historia de consumo:</u> Bolla et al. 1998; Morgan 1999; Gouzoulis-Mayfrank et al. 2000.</p>
Déficit de atención	<p><u>Estudios realizados:</u> Gouzoulis-Mayfrank et al. 2000; Hanson and Luciana 2004.</p>
Déficit de funciones ejecutivas	<p><u>Estudios realizados:</u> Morgan 1998, 1999; Schifano et al. 1998; Wareing 2000; Fox et al. 2002; Alting von Geusau et al. 2004; Hanson and Luciana 2004.</p>
Impulsividad cognitiva	<p><u>Estudios realizados:</u> Morgan 1998, 1999.</p>

Limitaciones metodológicas I

- Selección de la muestra inadecuada, no representativa del conjunto de la población de consumidores
 - Los sistemas de reclutamiento pueden dar lugar a sesgos (anuncios, in vivo en fiestas, boca a boca, etc).
- Es difícil verificar la historia de consumo = baja fiabilidad
 - retrospectiva y referida por el sujeto consumidor
 - » infraestimación de dosis consumidas, tiempo, etc)
 - » solución=controles analíticos en sangre, orina, pelo, etc.
- Ausencia de información referente a niveles premórbidos de funcionamiento
 - pueden existir diferencias entre grupos (consumidores)
 - dificulta la interpretación de la relación consumo/rendimientos

Limitaciones metodológicas II

■ Período de abstinencia

- objetivo: estudiar los posibles efectos crónicos por c. prolong.
- evitar: efectos agudos y subagudos (24 a 72 horas)

■ Policonsumo = la influencia de otras drogas ilícitas en los rendim. cognitivos dificulta la atribución de causalidad

⊗ adición dif. efectos neurotóx = solapamiento efectos rend cog.

- Cannabis: principal variable de confusión en MDMA.
- Diseños = consumidores puros, policonsum sin consumo sust.

■ La evolución del patrón de consumo en estudios longitudinales con policonsumidores

⊗ cambios en las condiciones del grupo experimental

- = ↓ tamaño muestral (c. de inclusión) = ↓ potencia análisis. estadíst
 - dificulta la obtención e interpretación de resultados

Limitaciones metodológicas III

■ Tamaño muestral reducido:

- Los sujetos deben emparejarse en función múltiples variables:

- severidad y cronicidad del consumo
- duración período de abstinencia
- policonsumo (nº sustancias consumidas)

⊗ obliga a tamaños muestrales reducidos=

- ↓ representatividad
- ↓ potencia análisis estadístico

■ Interpretación de resultados cognitivos de tipo subclínico:

⊗ cómo valorar el impacto funcional de pequeños efectos

- inclusión de datos de diversas fuentes (ej. sociolaboral, etc)
- diferencias significativas entre grupos de consumidores vs no consumidores en entornos exigentes de la vida diaria

Objetivos

- **Descripción perfil cognitivo asociado a consumo recreativo:**
 - policonsumidores españoles
 - adecuada adaptación a su entorno sociolaboral
 - resultados balanceados por consumo de cánnabis
- **Descripción cambios cognitivos a medio plazo (2 años):**
 - variabilidad cuadro cognitivo en relación al consumo
- **Se espera encontrar menores rendimientos en el grupo éxtasis**
 - ⊗ Diferencias MDMA vs cannabis y controles:
 - = sugeriría que los déficit guardan relación con MDMA o interacción MDMA/cannabis

Método I

Muestra al inicio y final del estudio

Inicio (n=94)	<ul style="list-style-type: none">- Total de participantes: 117- MDMA: 37- Cannabis: 23- Controles: 34- Excluidos: 23<ul style="list-style-type: none">- 3 por positivo en controles de drogas- 20 no-inclusión en ninguno de los grupos consum
A los 2 años (n=60)	<ul style="list-style-type: none">- Total de participantes: 92- MDMA: 22- Cannabis: 13- Controles: 25- Excluidos: 32<ul style="list-style-type: none">- 2 por positivo en controles de drogas- 30 no-inclusión en ninguno de los grupos consum.- Perdidos: 25

Método II

Tests neuropsicológicos y funciones cognitivas

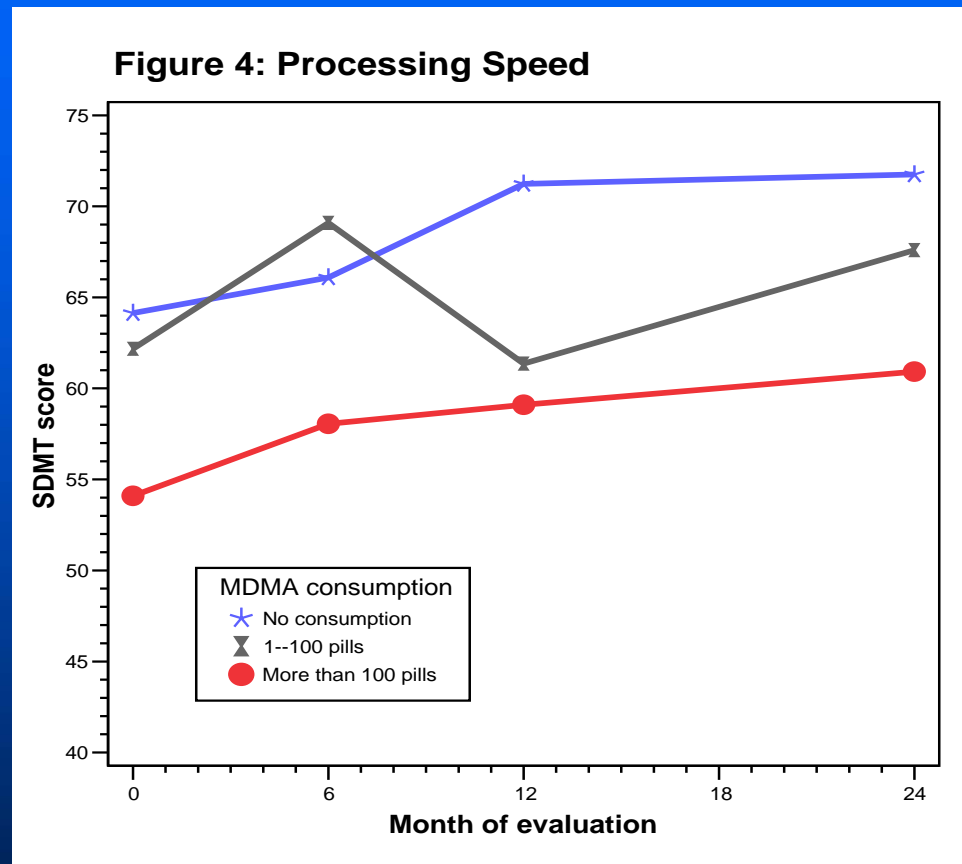
Inteligencia premorbida	Subtest de Vocabulario. WAIS-III (Wechsler, 1997).
Atención	California Computerized Assess. Package CALCAP (Miller 1990).
Funciones ejecutivas	Torre de Londres TOL (Shallice 1982) Fluencia verbal (Ramier, 1970, 1977; Benton and Hamsher 1983) Symbol Digit Modalities Test SDMT (Smith 1973)
Memoria y aprendizaje	Test de Aprendizaje Verbal California CVLT-II (Delis et al. 2000) Figura Compleja de Rey (Rey 1941) Subtest Cubos de Corsi. WAIS-III (Wechsler 1977) Subtest Secuenciación número-letra. WMS-III. (Wechsler 1977) Test de memoria conductual Rivermead RBMT (Wilson et al. 1999).

Método III

Análisis estadístico

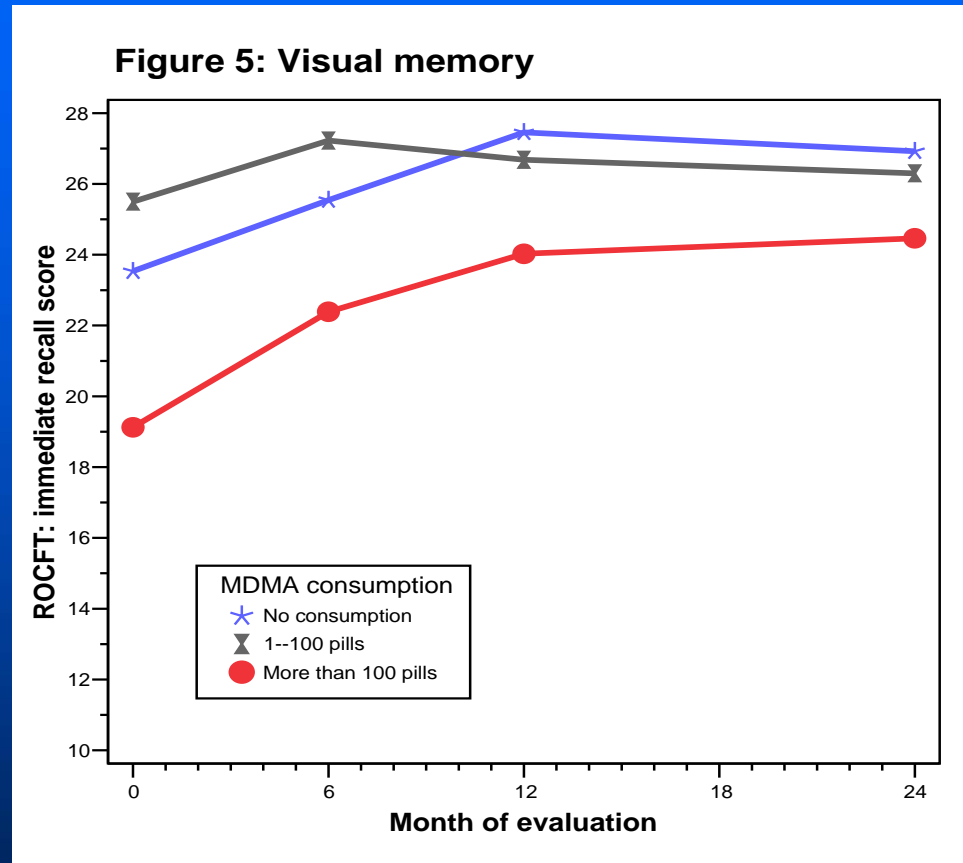
- ANOVA (Análisis de la Varianza)
 - Post hoc análisis entre grupos
 - Análisis Univariante (Correlación de Pearson)
 - Relación consumo a vida y gravedad de los déficit
 - ANCOVA + Modelo lineal mixto (análisis longitudinal)
 - Permite aprovechar los datos de todas las observaciones
 - Interacción entre variables: tiempo y consumo MDMA
- Los resultados se ajustan por inteligencia premórbida y escolaridad.

Velocidad de Procesamiento SDMT (p. total)



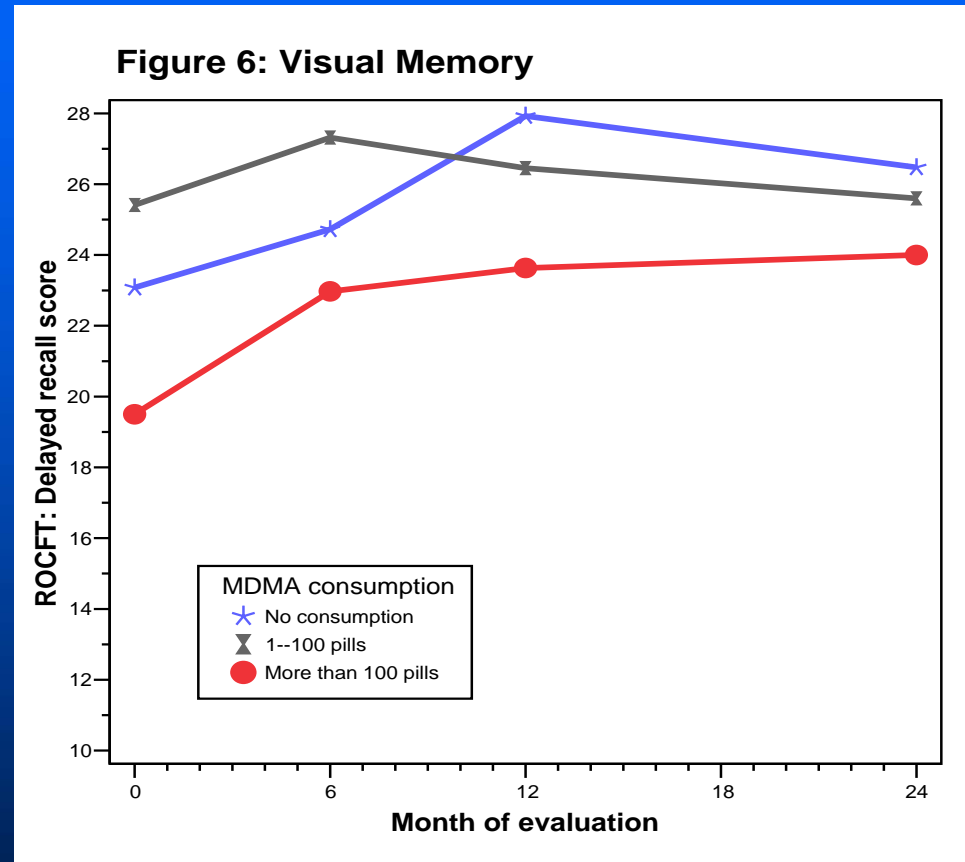
Análisis longitudinal durante 2 años. Contribución del consumo de MDMA a vida en los rendimientos del grupo MDMA y no consumidores.

Memoria visual ROCFT (recuerdo inmediato)



Análisis longitudinal durante 2 años. Contribución del consumo de MDMA a vida en los rendimientos del grupo MDMA y no consumidores.

Memoria visual ROCFT (recuerdo diferido)



Análisis longitudinal durante 2 años. Contribución del consumo de MDMA a vida en los rendimientos del grupo MDMA y no consumidores.

Conclusiones I

- Presencia de déficit cognitivos subclínicos:
 - inicio: velocidad proces, mem. trabajo y fluencia verbal
 - a los 2 años: velocidad de procesamiento
- Los déficits son subclínicos:
 - resultados dentro de baremos de normalidad
 - pobres en comparación a grupos control y cannabis.
- Las diferencias observadas entre grupos indican:
 - ⊗ MDMA o interacción MDMA/cannabis = responsable de los déficits

Conclusiones II

- Consumo de cannabis no puede explicar las diferencias
 - contribución= edad temprana de inicio < 15 años
- Los resultados observados generan preocupación:
 - consumo continuado Éxtasis + policonsumo
 - ⊗ a corto plazo
 - puede inducir déficit subclínicos en jóvenes
 - ⊗ a largo plazo
 - contribuir al desarrollo de deterioro cognitivo como efecto acumulativo al proceso de envejecimiento.

Agradecimientos

- El presente trabajo se ha desarrollado en el contexto del “Estudio ENTE” (Efectos Neurotóxicos del Éxtasis), siendo desarrollado por el IMIM (Instituto Municipal de Investigaciones Médicas):
 - ☞ por la Unidad de Investigación en Farmacología
 - ☞ en la línea de investigación Farmacología Clínica de las Drogas de Abuso.
- El proyecto ENTE ha recibido financiación del:
 - Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS)
 - Plan Nacional Sobre Drogas (PNSD)
 - Òrgan Tècnic Sobre Drogodependències de la Generalitat Catalunya
 - Red de Trastornos Adictivos (RTA) patrocinada por el Institut Carlos III