

## REVISIÓN

# Las anfetaminas

P. ROBLEDO

Universidad Pompeu Fabra e IMIM. Barcelona. España.

**RESUMEN. Objetivo.** Las anfetaminas son aminas simpatomiméticas de fórmula química estructural semejante a la adrenalina. Las más utilizadas, de donde derivan las más modernas drogas de este grupo, son el sulfato de d-anfetamina (dexedrina) y el sulfato de anfetamina racémica (benzedrina).

**Material y métodos.** Se revisa la neurobiología, acciones farmacológicas, toxicidad e indicaciones de la anfetaminas.

**Resultados.** Producen estimulación del sistema nervioso simpático con incremento del diámetro pupilar (midriasis), sequedad de boca, sudoración, temblor, tensión mandibular (trismo), movimientos masticatorios o rechinar de dientes (bruxismo) y un ligero incremento de la temperatura corporal. Aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca (palpitaciones o taquicardia). Son sustancias liposolubles que pasan bien las membranas celulares y atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. A nivel del sistema nervioso central producen sensación de alerta, estimulación, mejoría del rendimiento intelectual y de la ejecución de tareas manuales, sensación de energía, disminución del cansancio, del sueño y del hambre. Tienen un gran potencial de abuso y pueden causar dependencia. La acción de las anfetaminas involucra a varios neurotransmisores como son la dopamina, la serotonina, la adrenalina y la noradrenalina. Su acción consiste principalmente en aumentar los niveles sinápticos de monoaminas por varios mecanismos, in-

cluyendo el intercambio por difusión a través de los transportadores de membrana, la perturbación del transportador vesicular de monoaminas, inhibición de la monoamino oxidasa (MAO) y promoción de la síntesis de neurotransmisor. El consumo repetido de anfetaminas se asocia a la aparición de fenómenos de tolerancia, sensibilización y dependencia. En seres humanos, la administración repetida de anfetaminas puede producir perturbaciones persistentes a nivel cognitivo y emocional y pueden aparecer cuadros psicóticos aun después de la retirada de la droga. El uso repetido de metanfetamina puede producir neurotoxicidad evidenciada por alteraciones persistentes a nivel neuroquímico y neuronal incluyendo lesiones en los axones y terminaciones que contienen monoaminas.

**Conclusiones.** Las indicaciones terapéuticas actuales de las anfetaminas son muy reducidas. No se recomiendan para reducir el hambre en el tratamiento de la obesidad. Las dos únicas indicaciones para su uso son el tratamiento de la narcolepsia y del déficit de atención infantil. En estos niños la sustancia más utilizada es el metilfenidato.

**PALABRAS CLAVE:** metanfetamina, neurotoxicidad, tolerancia, sensibilización, dependencia, refuerzo.

## Amphetamines

**ABSTRACT. Objective.** The amphetamines are sympathomimetic amines with similar chemical formula to adrenaline. The most commonly used, from where most of the newer drugs derive are d-amphetamine (Dexedrine) and d-l amphetamine (Benzedrine). They produce stimulation of the sympathetic nervous system with increment of the pupil diameter, dryness of mouth, sweating, trembling, jaw tension, chewing movements, and a light increase in temperature.

---

### Correspondencia:

P. ROBLEDO  
Universidad Pompeu Fabra e IMIM.  
Calle Dr. Aiguader 88.  
08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: patricia.robledo@upf.edu

Recibido: 16-06-2008

Aceptado para su publicación: 28-06-2008

**Material and methods.** The neurobiology, pharmacological and toxicological actions, as well as the clinical use of amphetamines is reviewed.

**Results.** They increase arterial blood pressure and heart frequency (tachycardia). Because they are very lipophilic substances, they are readily absorbed when taken orally, they cross cell membranes, the blood-brain barrier and the placenta. At the level of the central nervous system, they produce euphoria, stimulation and increase the sensation of energy, improve intellectual performance and execution of manual tasks, and decrease sleep and appetite. They have great abuse potential and can cause dependence. The actions of amphetamines involve various neurotransmitter systems including dopamine, serotonin, adrenaline and noradrenaline. Their action consists mainly in augmenting the synaptic levels of monoamines by various mechanisms including, exchange by diffusion through the plasmalemmal transporters, disruption of the vesicular monoamine transporters, inhibition of monoamine oxidase (MAO) and promotion of monoamine synthesis. The repeated use of amphetamines has been associated to the development of tolerance, sensitization and dependence. In humans, repeated use of amphetamines can produce persistent cognitive and emotional deficits, and can induce episodes of acute psychosis long after use has been discontinued. The repeated administration of methamphetamine can produce neurotoxicity evidenced by persistent neurochemical and neuronal alterations including axonal damage.

**Conclusions.** Currently, they have few therapeutic indications. They are not recommended for appetite reduction in the treatment of obesity. The two only indications are in the management of narcolepsy and in children to treat attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), where the most common substance used is methylphenidate.

**KEY WORDS:** methamphetamine, neurotoxicity, tolerance, sensitization, dependence, reward.

### Origen de la anfetamina

La anfetamina fue sintetizada por primera vez en 1887 por L. Edelano. En 1920, Gordon Alles descubrió que el compuesto original, el sulfato de anfetamina y su dextroisómero, aún más activo, el sulfato dextroanfetamínico, poseían la capacidad de estimular el sistema nervioso central (SNC). En 1931 comenzaron a estudiarla

en laboratorios farmacéuticos de los Estados Unidos y cinco años después, durante la Ley Seca, Smith Kline & French, la empresa farmacéutica que adquirió las patentes de Alles, la introdujo en la práctica médica bajo el nombre comercial de Benzedrina® (*bennies* para los asiduos). Casi enseguida salió al mercado su isómero más activo, la dextroanfetamina comercializada como Dexedrina® (*dexies*). Después de su inclusión en las listas de sustancias controladas, ambos tipos de anfetamina aparecieron en el mercado negro norteamericano bajo apelativos relacionados con sus efectos subjetivos tales como *speed* (velocidad) y *uppers* (activadores).

### Estructura y clasificación

Las anfetaminas son aminas simpatomiméticas, de fórmula química estructural semejante a la adrenalina (fig. 1). Las dos anfetaminas más utilizadas, de donde derivan las más modernas drogas de este grupo son: el sulfato de d-anfetamina o d-fenil-isopropilamina (dexedrina), que corresponde al isómero dextrógiro de esta sustancia, y el sulfato de anfetamina racémica (benzedrina) (fig. 2). El compuesto dextrógiro (dexedrina o d-benzedrina) es dos veces más activo que el compuesto racémico (benzedrina) y cuatro veces más activo que el levógiro. Desde el punto de vista farmacológico, a medida que un compuesto de estructura química semejante a la adrenalina se va apartando de ella para aproximarse a las anfetaminas, éste va aumentando su actividad estimulante del SNC y disminuyendo su actividad sobre la periferia del organismo (sistema neurovegetativo).

Entre los preparados psicoestimulantes anfetamínicos más utilizados destacan la anfetamina, fentermina, clorfentermina y metanfetamina (fig. 3), este último de

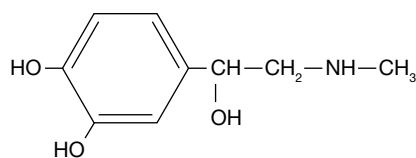


Figura 1. Estructura química de la adrenalina.

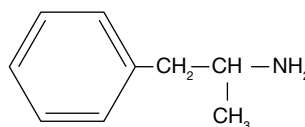
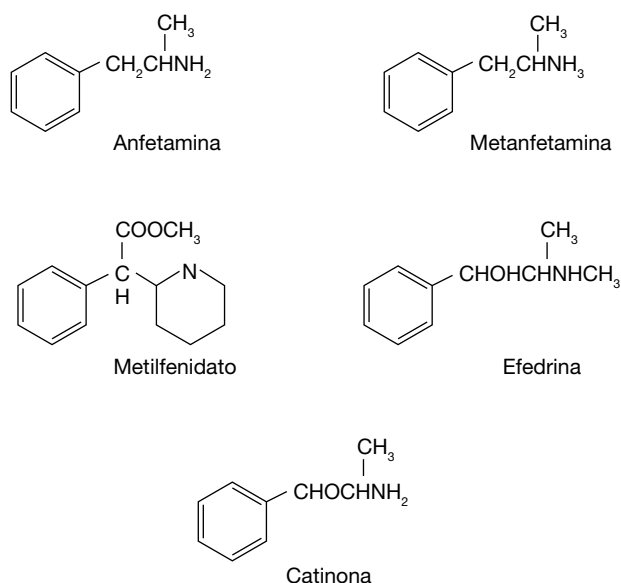


Figura 2. Estructura química de la dl-anfetamina.



**Figura 3.** Estructura química de la anfetamina y algunos derivados.

gran importancia, pues es la base del grupo de MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina; éxtasis). También han ido surgiendo una serie de compuestos que pertenecen al grupo de aminas heterocíclicas no anfetamínicas, obtenidos a partir del ácido piperdínacético, como el metilfenidato y el pripadol. Otras aminas heterocíclicas son el facetoterano y la fenmentracina. Estos fármacos son relativamente recientes, aunque la planta de la que procede la efedrina (*Catha edulis*) ya había sido utilizada desde la antigüedad en el tratamiento del asma. A partir de los años sesenta la publicidad pone de nuevo en auge el consumo de anfetaminas debido a sus propiedades inhibitoras del apetito (anorexígenas).

### Mecanismos de acción

Las anfetaminas tienen un mecanismo de acción que involucra a varios neurotransmisores como son la dopamina, la serotonina, la adrenalina y la noradrenalina.

#### Incremento de la liberación de dopamina

El aumento de la concentración del neurotransmisor en el espacio sináptico se produce tanto por bloqueo de la recaptación, en un mecanismo similar al de la cocaína pero con un punto de fijación diferente, como por aumento de la liberación, ya que la d-anfetamina puede penetrar en la neurona y desplazar a la dopamina de sus depósitos citoplasmáticos no granulares (fig. 4),

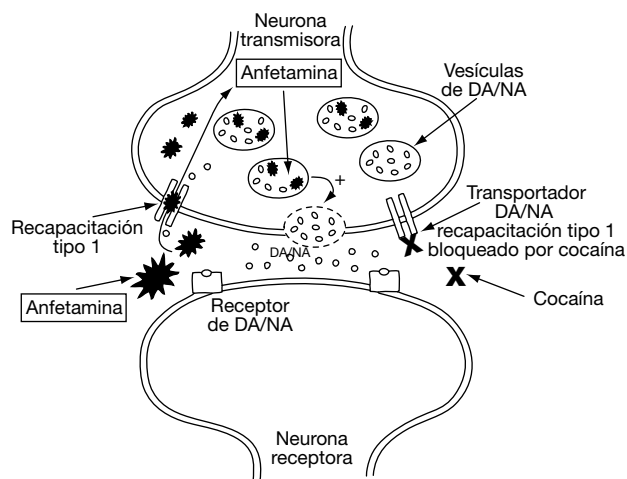
con la consiguiente depleción del neurotransmisor<sup>1,2</sup>. Este aumento de dopamina en las áreas del hipotálamo lateral regula de forma dosis-dependiente la sensación de apetito. Mientras que los niveles elevados de dopamina en las vías nigroestriatales y mesocorticolímbicas (fig. 5) han sido implicados en las propiedades psicoestimulantes y gratificantes de la anfetamina.

#### Inhibición en la recaptación de serotonina

La anfetamina aumenta las concentraciones extracelulares de serotonina<sup>3</sup> por desplazamiento del neurotransmisor de su transportador presináptico específico. Cuando la anfetamina se une a los transportadores de serotonina, por una parte evita que ésta pueda entrar en el terminal y por otra invierte el mecanismo de recaptura de modo tal que la serotonina sale al espacio sináptico. Este mecanismo parece más selectivo para fármacos como la fenfluramina y la dexfenfluramina, los cuales también liberan serotonina de sus depósitos intracelulares y son capaces de activar receptores 5-HT<sub>1</sub>. El aumento de serotonina también interviene en el efecto anorexígeno producido por las anfetaminas.

#### Aumento de la liberación de noradrenalina

Las anfetaminas facilitan la liberación de noradrenalina al ser transportadas hasta las terminaciones nerviosas por el mecanismo de recaptación (fig. 4). Una vez en las terminaciones nerviosas son captadas por el transportador vesicular a cambio de noradrenalina, que se escapa al citosol. Sólo actúan débilmente sobre los receptores adre-



**Figura 4.** Esquema del mecanismo de acción de las anfetaminas sobre los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y noradrenérgico. DA: dopamina; NA: noradrenalina.

nérgicos. Dicho mecanismo explicaría en parte los efectos centrales de las anfetaminas, como incremento de la actividad motora, la disminución del cansancio y los efectos periféricos que acompañan a estos fármacos, como son taquicardia, sudoración y dificultad en la micción.

### **Perturbación del transportador vesicular de monoaminas**

El transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) se localiza principalmente en el SNC y es el responsable del transporte de las monoaminas presentes en el citoplasma hacia las vesículas de almacenamiento. Las anfetaminas pueden interrumpir el gradiente de protones existente en las membranas de estas vesículas sinápticas y así también su funcionamiento. De esta forma invierten el flujo de estos transportadores produciendo un aumento de las concentraciones citoplasmáticas de noradrenalina, dopamina y serotonina. Puesto que el VMAT2 puede ejercer un papel revelante en la estimulación locomotriz y en las propiedades reforzantes producidas por las anfetaminas, sería una diana para el desarrollo de estrategias terapéuticas para los procesos adictivos relacionados con el uso de psicoestimulantes<sup>4</sup>.

## **Efectos farmacológicos de las anfetaminas**

### **A nivel periférico**

Las anfetaminas producen vasoconstricción periférica y, como resultado, un aumento de la presión arterial tanto sistólica como diastólica. Incrementa la frecuen-

cia cardíaca por acción beta adrenérgica, aunque también puede disminuir por vía refleja. A nivel del músculo liso contrae el músculo radial del iris dando lugar a una midriasis y a un aumento de la presión intraocular. El peristaltismo se ve disminuido, así como las secreciones. Relaja la musculatura bronquial por una acción beta adrenérgica. Contrae el esfínter de la vejiga, dificultando de esta manera la micción.

### **A nivel del sistema nervioso central**

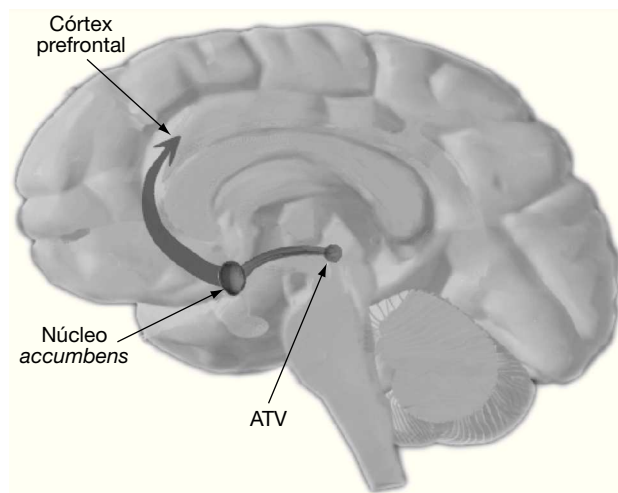
Las anfetaminas producen sensación de alerta, estimulación, mejoría del rendimiento intelectual y de la ejecución de tareas manuales, sensación de energía, disminución del cansancio, del sueño y del hambre. Tienen un gran potencial de abuso y pueden causar dependencia. En animales de experimentación las anfetaminas producen un aumento dosis-dependiente de la actividad locomotora, y a altas dosis producen estereotipias. Se ha sugerido que en seres humanos los atracones podrían ser una manifestación de las conductas estereotipadas de los animales.

### *Tolerancia*

Tanto los efectos subjetivos como los objetivos sufren el fenómeno de tolerancia tras el consumo repetido de las anfetaminas y sus derivados, de modo que se requiere mayor dosis para conseguir el mismo efecto. Esta tolerancia se puede instaurar de forma crónica o aguda (taquifilaxia). El mecanismo propuesto para la tolerancia o desensibilización consiste en una fosforilación del receptor que induce un desacoplamiento entre la proteína G y el receptor propiamente dicho<sup>5</sup>. Tanto la tolerancia crónica como la aguda son responsables, en parte, del abuso que se tiende a hacer de los derivados anfetamínicos, por la búsqueda de los efectos estimulantes. La taquifilaxia por su parte puede dar lugar a una sobredosis, poniendo en peligro la vida del consumidor. La tolerancia cruzada entre los agentes simpaticomiméticos tipo anfetamina se ha observado clínicamente, y la tolerancia cruzada entre el efecto anoréxico de la cocaína y de la anfetamina se ha demostrado en ratas. Además, se ha descrito una tolerancia inversa o sensibilización, característica del consumo de derivados anfetamínicos y que se manifiesta como un estado de sobredosis tras la ingesta de las dosis habituales.

### *Sensibilización*

La sensibilización conductual se refiere al incremento de la respuesta a la anfetamina tras su administra-



**Figura 5.** Esquema de la vía dopaminérgica mesocorticolímbica. ATV: área tegmental ventral.

ción repetida. El área tegmental ventral (ATV) ha sido implicada en la inducción de la sensibilización conductual producida por las anfetaminas<sup>6</sup>. La expresión de la sensibilización se debe, supuestamente, a una desensibilización de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> presinápticos, los cuales modulan negativamente la liberación de dopamina en algunas áreas cerebrales como el núcleo *accumbens*. Así, la administración de la droga supondrá un incremento mayor en la dopamina sináptica, con el consiguiente aumento en la intensidad del efecto. La sensibilización puede ser duradera y parece que se instaura más rápidamente cuando la droga se administra de forma intermitente. Recientemente se ha descrito otro mecanismo que intenta explicar la sensibilización. Así, las anfetaminas (d-anfetamina y fenfluramina) son capaces de utilizar el transportador presináptico para la serotonina desplazándola, y de esta manera impedir la fosforilación que conduce a una distribución intracelular del mismo, e incrementar el número de transportadores disponibles en la membrana para posteriores dosis de fármaco. Esta redistribución de las proteínas recaptadoras en la membrana puede representar algunos de los cambios moleculares implicados en la sensibilización a los efectos estimulantes. Este fenómeno se considera responsable de los estados psicóticos que en ocasiones acompañan al consumo de estas drogas.

### Dependencia

Inicialmente las anfetaminas se consumen en dosis única y producen euforia y refuerzo (fase de inicio) debido fundamentalmente a su capacidad para liberar dopamina en los terminales dopaminérgicos de la vía mesocorticolímbica (núcleo *accumbens* y corteza prefrontal). Cuando aumenta el consumo (fase de consolidación), aparece la tolerancia que puede superarse con aumentos de las dosis o cambiando la vía de administración. En esta etapa se inicia la depleción de dopamina. La tolerancia se va incrementando y se inicia el consumo en forma de atracones (*binges*) para poder mantener la euforia. El atracón dura unas 12-48 horas y termina con el agotamiento del sujeto, que precisa varios días para recuperarse. En esta fase los niveles de dopamina están muy disminuidos y posiblemente existe alteración neuronal.

Los criterios generales de abuso (consumo menos frecuente que el de la dependencia) del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM-IV) son válidos para las anfetaminas y las drogas de síntesis. Se observa un incumplimiento de las obligaciones, consumo en situaciones de riesgo y pueden tener pro-

blemas legales, sociales e interpersonales por este consumo y sus consecuencias.

También son aplicables para las anfetaminas los criterios generales de dependencia del DSM-IV. La dependencia de anfetaminas se acompaña de tolerancia intensa, abstinencia y abandono de actividades habituales. Aparece una necesidad irresistible de consumo (*craving*). Es frecuente la aparición de cuadros psicóticos con el consumo. El cese brusco del consumo crónico de anfetaminas se caracteriza por la aparición de un síndrome de abstinencia con distintas fases. La inicial (*crash*) comienza a las pocas horas y dura hasta los 9 días. Aparece disforia, depresión, anergia, agitación, ansiedad, insomnio, hipersomnolencia, hiperfagia y un intenso deseo de consumir. La fase intermedia o de abstinencia aparece entre 1 y 10 semanas. Al principio se manifiesta con fatiga, falta de energía, anhedonia y depresión. El deseo de consumo va decreciendo y si no existe recaída van mejorando progresivamente los síntomas depresivos. En la tercera fase, que es indefinida, pueden aparecer intensos episodios de *craving* relacionados habitualmente con señales condicionadas y que pueden hacer recaer al paciente. En sujetos que han consumido grandes dosis puede aparecer ideación suicida. Un cuadro similar se ha descrito para la cocaína. No existe un tratamiento farmacológico específico para la dependencia de anfetaminas. Como parece que podría existir una disminución de dopamina durante la abstinencia se han utilizado desde agonistas dopaminérgicos a antidepresivos. Los resultados con psicofármacos son desalentadores. La psicoterapia puede resultar de utilidad. Los trastornos inducidos por anfetaminas se tratan de forma sintomática, los antipsicóticos para las manifestaciones psicóticas y los ansiolíticos para la ansiedad y la crisis de angustia o trastorno de angustia. Los efectos farmacológicos de la metanfetamina han sido revisados recientemente<sup>7</sup>.

### Neurotoxicidad de la metanfetamina

La neurotoxicidad inducida por sustancias se define como un cambio estructural o funcional nocivo en el SNC. Así, la neurotoxicidad producida por las anfetaminas normalmente se refiere a alteraciones persistentes a nivel neuroquímico y neuronal, incluyendo lesiones en los axones y terminaciones que contienen monoaminas. En ratas y monos la administración de metanfetamina produce una disminución de dopamina y de sus metabolitos<sup>8</sup>. En ratas la metanfetamina también reduce los niveles de serotonina, los lugares de recaptación de la dopamina y de la serotonina, reduce la actividad de

enzimas implicadas en la síntesis del neurotransmisor (tirosina hidroxilasa y/o triptófano hidroxilasa) y produce alteraciones morfológicas en las neuronas<sup>9</sup>. Los cambios estructurales en las neuronas se observan en los axones, e incluyen la aparición de varicosidades y una disminución y empobrecimiento de los mismos. Los factores que influyen en el desarrollo de la neurotoxicidad a la metanfetamina incluyen las dosis utilizadas, el número de exposiciones a la droga, el intervalo entre dosis y la cantidad de tiempo que las neuronas están expuestas a la droga. Aunque los datos en seres humanos son muy limitados, algunos estudios indican que la metanfetamina en el hombre puede producir neurotoxicidad dopaminérgica persistente asociada a cambios funcionales, pero también se ha observado cierta regeneración de las neuronas afectadas transcurridos varios meses después del cese de toma de la droga<sup>10</sup>.

### **Estudios neurobiológicos en animales de laboratorio**

#### **Efectos sobre la actividad locomotora**

Las anfetaminas producen estimulación central<sup>11</sup>, término que se utiliza para designar sus efectos sobre la actividad locomotora de los animales y sobre el sueño y la actividad electroencefalográfica. Inicialmente, la anfetamina induce un estado de alerta acompañado por un aumento de la conducta exploradora, acicalamiento, locomoción vertical y horizontal, seguido de una disminución de estas actividades a favor de conductas estereotipadas (dosis respuesta en forma de U invertida). Los estudios neuroanatómicos muestran que el aumento en la actividad locomotora producido por las anfetaminas depende del sistema dopaminérgico nigroestriatal y mesolímbico. Además, la liberación central de noradrenalina puede ser importante en la hiperlocomoción. Por otra parte, las estereotipias parecen estar mediadas por la liberación de dopamina recién sintetizada en las vías dopaminérgicas nigroestriatal y mesolímbica, y son reguladas por un balance entre el sistema dopaminérgico y colinérgico.

#### **Efectos sobre la conducta agresiva**

Los efectos de la anfetamina sobre la conducta agresiva en animales son complejos y dependen de la dosis administrada y del paradigma experimental utilizado. También es importante el papel que desempeñan en estos efectos los factores ambientales y los determinantes genéticos. Tanto en animales como en seres humanos

las anfetaminas pueden producir episodios de agresividad extrema como también un aislamiento de todo intercambio social. Los mecanismos neurobiológicos implicados en los múltiples efectos de la anfetamina sobre la conducta agresiva han sido relacionados con aquéllos relevantes a sus propiedades psicoestimulantes. Uno de los paradigmas que se utiliza para estudiar los efectos de estas sustancias en la conducta agresiva es la prueba del intruso. En esta prueba se producen confrontaciones entre un animal residente y un intruso y se examinan conductas de validez biológica como son la sumisión, la conducta defensiva, el ataque y la huida. Así, se ha demostrado que la anfetamina aumenta la conducta defensiva y de huida en varias condiciones experimentales y en diferentes especies animales, y este efecto no parece ser mediado por el sistema dopaminérgico central. Sin embargo, los antagonistas dopaminérgicos sí revierten los efectos potenciadores de una conducta agresiva producida por la administración aguda de anfetamina en dosis bajas<sup>12</sup>.

#### **Efectos sobre el aprendizaje**

La mayoría de los estudios en animales sugieren que la anfetamina no perturba el aprendizaje, y en algunas condiciones puede hasta mejorarlo. Sin embargo, existen también datos que muestran efectos deletéreos<sup>13</sup>. Lo que sí está bien establecido es que la adquisición de un aprendizaje bajo el efecto de la anfetamina se recuerda mejor si se administra anfetamina en lugar de salino el día de la prueba. Además, durante la retirada de la anfetamina aparecen perturbaciones de la conducta aprendida bajo los efectos de la anfetamina. Así, se ha demostrado que el estado interno que produce la anfetamina en el animal influye en el aprendizaje de las tareas aprendidas bajo esta droga (*state-dependent learning*). Este estado interno sirve como un estímulo discriminativo. Estudios neurofarmacológicos muestran que el estado inducido por la anfetamina está mediado por el sistema de neurotransmisión dopaminérgico a nivel de la vía mesolímbica. Un hecho importante es que las propiedades discriminativas de la anfetamina no han sido asociadas a sus efectos psicoestimulantes<sup>14</sup>.

#### **Efectos reforzadores positivos**

Para evaluar los efectos «recompensantes» de la anfetamina se ha utilizado la técnica de autoestimulación intracerebral. Ésta se basa en el hecho de que una estimulación eléctrica en ciertas áreas cerebrales produce una sensación placentera. Una propiedad común que

tienen las drogas de abuso es la de facilitar la estimulación eléctrica de dichos centros debido a sus propiedades euforizantes. La anfetamina produce un aumento de la autoestimulación intracraneal y una disminución del umbral de corriente necesario para mantener esta conducta<sup>15</sup>. El mecanismo neuroquímico implicado en este efecto parece ser una interacción entre la liberación central de dopamina y noradrenalina<sup>16</sup>. Por otro lado, muchos de los estudios que evalúan el potencial adictivo de las drogas se basan en la estimación de sus propiedades reforzantes, ya que son éstas las que fundamentalmente contribuyen a su búsqueda compulsiva y a su abuso. Así, el potencial reforzante de una droga, determinado mediante el paradigma de autoadministración intravenosa de drogas en animales, es el más claro indicador de su potencial adictivo en seres humanos. En este sentido, se ha demostrado que la anfetamina induce la conducta de autoadministración en ratas<sup>17</sup> y monos<sup>18</sup>. La anfetamina parece ejercer sus propiedades reforzantes por medio de su acción sobre las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas. Así, la administración periférica de anfetamina aumenta los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo *accumbens* de ratas<sup>2</sup> y la destrucción de los terminales dopaminérgicos en el núcleo *accumbens* bloquea la autoadministración de anfetamina. Existen diversos estudios que muestran que los tratamientos con anfetaminas que producen sensibilización de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas aumentan la conducta de búsqueda y autoadministración de psicoestimulantes<sup>19</sup>. También se ha mostrado que la estimulación de los receptores ácido gamma aminobutírico B (GABA<sub>B</sub>) por medio de la administración periférica de baclofén reduce la autoadministración de anfetamina y las concentraciones extracelulares de dopamina en el núcleo *accumbens* de la rata<sup>20</sup>.

## Efectos en el ser humano

### Efectos subjetivos

La administración de las principales anfetaminas en el hombre produce efectos estimulantes, con sensación de bienestar, euforia, energía, reducción del cansancio y del sueño, sensación de alerta, mejoría del rendimiento intelectual y psicomotor y disminución del hambre. Los efectos se inician una hora después de su administración, son máximos entre 1-3 horas y pueden persistir hasta 8-12 horas<sup>21</sup>. Al desaparecer los efectos agradables puede existir una sensación de bajón (*crash*), con disforia, cansancio, depresión, decaimiento, irritabilidad, insomnio o somnolencia. Estos bajones son

más intensos si el consumo de anfetaminas ha sido alto o se ha consumido de forma repetida. Es frecuente que se consuman de forma compulsiva (atacón) durante uno o dos días, hecho que deja al individuo en un estado de agotamiento físico y mental (bajón). Éste puede tardar varios días en recuperarse hasta comenzar otro atacón.

### Farmacocinética

La anfetamina se absorbe rápidamente después de su ingestión oral. Los niveles más altos en plasma se producen de 1 a 3 horas, dependiendo de la actividad física y de la cantidad de comida que se encuentre en el estómago. Su completa absorción se produce normalmente a las 4 o 6 horas de ser ingerida. Las anfetaminas se concentran en el riñón, los pulmones, el líquido cefalorraquídeo y el cerebro. Son sustancias altamente lipofílicas que cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución normal es de 5 l/kg de peso corporal. En condiciones normales, aproximadamente el 30% de la anfetamina es excretada en la orina sin metabolizarse. Sin embargo, esta excreción varía dependiendo del pH de la orina. Si ésta presenta un pH ácido (pH 5,5-6,0), la eliminación es predominantemente por excreción urinaria y casi el 60% de la dosis excretada no es modificada por el riñón. Si el pH es alcalino (pH 7,5-8,0) la eliminación es predominantemente por deaminación y menos del 7% es excretada sin cambios. La vida media oscila entre 16 y 31 horas. La principal vía metabólica de la anfetamina implica su deaminación por el citocroma P450 para formar la para-hidroxianfetamina y la fenilacetona. Este último compuesto se oxida a ácido benzoico y es excretado conjugado con ácido glucurónico o glicina. Pequeñas cantidades de anfetamina son convertidas a norepinefrina por oxidación. La hidroxilación produce un metabolito activo, el O-hidroxinorepinefrina, el cual actúa como un pseudotransmisor y puede mediar algunos efectos de la droga, especialmente en consumidores crónicos.

### Interacciones con otros fármacos

Acetazolamida: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de anfetamina.

Alcohol: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de anfetamina.

Ácido ascórbico: al disminuir el pH urinario puede incrementar la excreción de anfetamina.

Furazolidona: las anfetaminas pueden inducir una respuesta de hipertensión en los pacientes tratados con furazolidone.

Guanetidina: las anfetaminas inhiben la respuesta antihipertensiva de la guanetidina.

Haloperidol: existe evidencia limitada indicando que el haloperidol puede inhibir los efectos de la anfetamina. Sin embargo, la importancia clínica de esta interacción no está bien establecida.

Carbonato de litio: existe algún caso aislado indicando que esta sustancia puede inhibir los efectos de la anfetamina.

Monoamino oxidasa (MAO): las anfetaminas provocan una reacción de hipertensión en pacientes tratados con inhibidores de la MAO.

Noradrenalina: el abuso de la anfetamina puede aumentar la reacción vasoconstrictora de la noradrenalina.

Fenotiazinas: la anfetamina puede inhibir el efecto antipsicótico de estas sustancias y las fenotiazinas pueden inhibir el efecto anoréctico de la anfetamina.

Bicarbonato de sodio: altas dosis de esta sustancia inhiben la eliminación de anfetamina, aumentando así sus efectos.

Consumo de tabaco: la anfetamina parece inducir un aumento dosis-dependiente del consumo de tabaco.

Antidepresores tricíclicos: teóricamente aumentan el efecto de la anfetamina. Sin embargo, no existe evidencia clínica de este hecho.

### Efectos adversos en el ser humano

Los efectos indeseables son en parte consecuencia de los efectos farmacológicos. Éstos pueden aparecer en cualquier momento, hasta el punto de que dosis bien toleradas un día pueden no serlo otro día, y provocar efectos indeseables. Debe tenerse en cuenta que muchos consumidores toman en una misma noche varias pastillas junto a otras sustancias. En ocasiones es difícil discernir la causa de la toxicidad. Básicamente los efectos indeseables pueden observarse en dos niveles:

1. A nivel cardiovascular. Pueden causar hipertensión arterial, taquicardia, arritmias graves, isquemia

miocárdica (angina) e infarto agudo de miocardio. Se asocian con un aumento de la incidencia de hipertensión pulmonar. Puede observarse dolor de cabeza, temblor, tensión muscular y mandibular, vértigo, ataxia, distonías, convulsiones y coma. Se han descrito casos de hepatitis tóxica grave con necrosis hepática, que puede obligar a un trasplante de hígado. A nivel digestivo pueden aparecer náuseas y vómitos, íleo paralítico e isquemia intestinal. Entre los efectos potencialmente mortales destacan la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia intracraneal, el infarto cerebral y la trombosis del seno venoso cerebral.

2. A nivel psicológico. Puede aparecer disforia, insomnio, irritabilidad, agitación, hostilidad y confusión. Con las anfetaminas es frecuente la aparición de agresividad, que se traduce en conductas de violencia y de riesgo. Los trastornos psiquiátricos incluyen ansiedad, crisis de angustia, ideas delirantes o de referencia de tipo paranoide y alucinaciones.

### Uso terapéutico

Las indicaciones terapéuticas actuales de las anfetaminas son muy reducidas.

No se recomiendan para disminuir el hambre en el tratamiento de la obesidad. Las dos únicas indicaciones para su uso son el tratamiento de la narcolepsia y del déficit de atención infantil. En estos niños la sustancia más utilizada es el metilfenidato.

### Agradecimientos

El trabajo de investigación está financiado por el Ministerio del Interior mediante el Plan Nacional Sobre Drogas, por el Instituto de Salud Carlos III (FIS 070709) y mediante la Red de Trastornos Adictivos RD 06/001/001.

**La autora declara que no existe conflicto de interés.**

### Bibliografía

1. Liang NY, Rutledge CO. Comparison of the release of (H3)dopamine from isolated striatum by amphetamine, fenfluramine and unlabelled dopamine. *Biochem Pharmacol.* 1982;31:983-92.
2. Shoblock JR, Sullivan EB, Maisonneuve IM, Glick SD. Neurochemical and behavioral differences between d-methamphetamine and d-amphetamine in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;165:359-69.
3. Kankaanpää A, Meririnne E, Lillsunde P, Seppala T. The acute effects of amphetamine derivatives on extracellular serotonin and dopamine levels in rat nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;59:1003-9.
4. Partilla JS, Dempsey AG, Nagpal AS, Blough BE, Baumann MH, Rothman RB. Interaction of amphetamines and related compounds at the vesicular monoamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319:237-46.



5. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. En: Hardman JG, Limbird LE, editores. 8.<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill interamericana; 1996.
6. Kalivas PW, Stewart J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Brain Res Rev.* 1991;16:223-44.
7. Cho AK, Melega WP. Patterns of methamphetamine abuse and their consequences. *J Addict Dis.* 2002;21:21-34.
8. Seiden LS, Sabol KE. Methamphetamine and methylenedioxy-methamphetamine neurotoxicity: possible mechanisms of cell destruction. *NIDA Res Monogr.* 1996;163:251-76.
9. McCann UD, Ricaurte GA. Amphetamine neurotoxicity: accomplishments and remaining challenges. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004;27:821-6.
10. Volkow ND, Chang L, Wang G-J, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, et al. Dopamine transporter losses in methamphetamine abusers are associated with psychomotor impairment. *Am J Psychiatry.* 2001;158:377-82.
11. Grilly DM, Loveland A. What is a «low dose» of d-amphetamine for inducing behavioral effects in laboratory rats? *Psychopharmacology (Berl).* 2001;153:155-69.
12. Miczek KA, Tidey JW. Amphetamines: aggressive and social behavior. *NIDA Res Monogr.* 1989;94:68-100.
13. Lewander T. Drug addiction II. Berlin: Springer-Verlag; 1977.
14. Goudie AJ. Discriminative stimulus properties of amphetamine, cathinone, and related agents. *NIDA Res Monogr.* 1991;116:45-60.
15. Olds J. Studies of neuropharmacologicals by electrical and chemical manipulation of the brain in animals with chronically implanted electrodes. *Neuropsychopharmacology.* 1958;1:20-32.
16. Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6: 243-51.
17. Pickens R, Harris WC. Self-administration of d-amphetamine by rats. *Psychopharmacologia.* 1968;12:158-63.
18. Deneau G, Yanagita T, Seevers MH. Self-administration of psychoactive substances by the monkey. *Psychopharmacologia.* 1969;16: 30-48.
19. Vezina P. Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2004;27:827-39.
20. Brebner K, Ahn S, Phillips AG. Attenuation of d-amphetamine self-administration by baclofen in the rat: behavioral and neurochemical correlates. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;177:409-17.
21. Wachtel SR, de Wit H. Subjective and behavioral effects of repeated d-amphetamine in humans. *Behav Pharmacol.* 1999;10:271-81.