



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



MDMA: Del laboratorio a la escena rave y su renacimiento en el terreno clínico como aliado en psicoterapia

Monografía para Trabajo final de grado

Elena Sol Rivero Wolfson

CI: 4.737.980-8

Tutor: Ismael Apud

Revisor: Leticia Aszkinas

Facultad de Psicología
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay
Octubre, 2022

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	2
Resumen y Palabras Clave	3
Introducción	4
Aspectos farmacológicos del MDMA	6
Historia del MDMA	10
El MDMA y el laboratorio	10
El auge en el contexto recreativo y su posterior caída como droga prohibida	12
La cultura rave	14
Nuevas investigaciones clínicas con MDMA	16
El renacimiento psicodélico	16
MDMA para el estrés postraumático	18
Otras posibles aplicaciones clínicas con MDMA	31
Reflexiones finales	33

Lista de abreviaturas

- 5-HT: Serotonina (5-hidroxitriptamina).
- BDI-II: Inventario de Depresión de Beck (Beck's Depression Inventory).
- CAPS: Escala para el Trastorno por Estrés Postraumático (Clinician Administered PTSD Scale).
- CIA: Agencia Central de Inteligencia de EE.UU. (Central Intelligence Agency).
- DEA: Administración de Control de Drogas de EE.UU. (Drug Enforcement Administration).
- DES-II: Escala de Experiencias Disociativas (Dissociative Experiences Scale)
- DHEA: deshidroepiandrosterona.
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (Food and Drug Administration).
- IES-R: Escala de Impacto de Sucesos Revisada (Impact of Event Scale - Revised).
- ISRN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.
- ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
- LSD: Dietilamida de Ácido Lisérgico.
- MAPS: Asociación Multidisciplinaria de Estudios Psicodélicos (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies).
- MBDB: 1,3-benzodioxolil-N-metilbutanamina (Methylbenzodioxolylbutanamine).
- MDA-3,4: Tenamfetamina (Methylenedioxyamphetamine).
- MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina.
- PSQI: Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index).
- PTGI: Inventario de Crecimiento Postraumático (Posttraumatic Growth Inventory).
- STAI: Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (State-Trait Anxiety Inventory).
- TEPT: Trastorno por Estrés Postraumático.

Resumen y Palabras Clave

Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión sobre el MDMA, una sustancia psicoactiva y derivado anfetamínico categorizado como entactógeno. Sus efectos están sujetos al contexto en el que se la consume, destacando su capacidad de reducir resistencias en el tratamiento psicoterapéutico y promoción de sensaciones de empatía y calma.

El MDMA cae rápidamente en el olvido tras su primera sintetización en 1912, para ser recuperado por Alexander Shulgin en la década de 1960. Poco después de su re-descubrimiento, cobra popularidad entre psiquiatras y psicoterapeutas como aliado en la terapia de pareja y Trastorno por Estrés Postraumático, en los que se develó su capacidad de ayudar a pacientes traumatizados a revivir sus recuerdos sin experimentar la abrumación y el dolor que esto usualmente conlleva. No tardó mucho en llegar su ocaso, cuando la sustancia se filtró del laboratorio a la sociedad y se convirtió en Éxtasis, la sustancia predilecta de quienes forman parte de uno de los fenómenos culturales más relevantes de la escena nocturna hasta la fecha, la escena rave. El acelerado crecimiento de su consumo y distribución provocó su prohibición e inclusión en la lista de drogas prohibidas con mayor restricción. Esto inhabilitó todo tipo de investigaciones en búsqueda de posibles usos terapéuticos.

En la actualidad, se está investigando el uso de MDMA como adjunto de psicoterapia en numerosos estudios clínicos. Su potencial legalización puede significar que se convierta en un tratamiento revolucionario para quienes padecen de trastornos resistentes a tratamientos convencionales como el TEPT.

Palabras clave: MDMA, psicodélicos, historia, rave, psicoterapia.

Introducción

Como la anestesia administrada durante una cirugía para permitir incisiones más profundas y remover el material maligno, el MDMA es un adjunto químico, que dado durante la terapia permite una examinación minuciosa de las capas más profundas del material psicológico. En un campo de medicina que carece de equipamiento especializado, anestésicos o herramientas para ayudar con la excavación requerida para un tratamiento exitoso, una medicación segura y versátil ha sido descubierta y añadida al arsenal. Los terapeutas encontraron una forma de hacer a la psicoterapia dolorosa, más fácil y rápida (Holland, 2001, p.3, traducción del inglés propia).

El término psicodélico proviene de la combinación de palabras en griego *psyché* y *delein*, que en conjunto significan "manifestación de la mente" (Apud et al, 2021; Timmermann, 2014; MAPS, 2004). Este término fue acuñado por Humphy Osmond en 1957 para describir un tipo de sustancias que hacen posible la manifestación consciente de material inconsciente y subconsciente. Los seres humanos, en diferentes culturas y a lo largo de la historia, han usado ampliamente diferentes hierbas, hongos y plantas sacramentales por sus cualidades de alteración de la conciencia, curación de la mente y como medio para comunicarse con reinos naturales y espíritus (Pollan, 2018; Sessa, 2014; Nichols, 2004). En contextos rituales, especialistas espirituales como los chamanes, frecuentemente utilizaban sustancias psicoactivas en su ejercicio, cuya naturaleza de relación no era tan diferente a la de los terapeutas contemporáneos (Sessa, 2014).

La era moderna de investigación y desarrollo clínico de estas sustancias para tratar trastornos mentales tuvo su punto crucial con el descubrimiento del LSD, sintetizado por primera vez en 1938 por el químico Albert Hoffman mientras trabajaba en la farmacéutica Sandoz (Sessa, 2005, Pollan, 2018; Belouin y Henningfield, 2018). Cinco años después de su primera síntesis, Hoffman ingirió una cantidad minúscula de la sustancia de forma accidental y vivió una intensa experiencia perceptual y emocional, descubriendo que había creado algo con gran poder. El hecho de que tan solo unos microgramos de LSD pudiesen producir síntomas similares a la psicosis inspiró a psiquiatras y neurólogos a buscar la base neuroquímica de los

trastornos mentales, dando a comienzo a una revolución en el estudio de la mente (Pollan, 2018), en un mundo donde el psicoanálisis era la escuela más influyente de la psiquiatría (Apud et al, 2021). Estas sustancias eran pensadas como psicomiméticos, por su cualidad de imitar los efectos de un trastorno mental al causar una psicosis reversible. Dicha propiedad era considerada una ventana en el mundo fenomenológico de los pacientes con enfermedades mentales, que permitiría comprender mejor sus experiencias subjetivas.

Ya a principios de 1960 diversas sustancias catalogadas como psicomiméticas, entre ellas el LSD y la psilocibina eran estudiadas por su potencial terapéutico en diferentes trastornos como la ansiedad, depresión, dolor crónico y adicciones (Apud, 2016). Para 1965 alrededor de 2000 artículos habían sido publicados, en los que se describieron resultados positivos, pocos efectos adversos (Sessa, 2005). A pesar de tal volumen de publicaciones, la mayor parte del material era primordialmente de casos anecdóticos, que no cumplirían con los estándares de seguimiento y control de la investigación contemporánea. Simultáneamente, la sociedad occidental estaba enfrentando una crisis cultural en un contexto posguerra y guerra fría, experimentándose un desencanto con el modelo de emancipación social y sus promesas de soluciones racionales a inequidades sociales, problemas de salud y crisis económicas (Apud, 2016). Es entonces cuando aparecen movimientos contraculturales como los hippies, el feminismo, ecologismo, movimientos anti-guerra, indigenismo, movimiento de derechos civiles y el movimiento psicodélico. El LSD se filtra desde el laboratorio a la población en general, generando múltiples usos en respuesta al *status quo* de una sociedad materialista, industrializada y espiritualmente empobrecida (Pollan, 2018).

En el caso del MDMA, recién a mediados de 1980 se convierte en Éxtasis, una droga recreativa muy popular en Estados Unidos e Inglaterra (Nichols, 2022; Holland, 2001), transformándose en un fenómeno cultural que eclipsó el movimiento del LSD de 1960 tanto en términos de número de participantes como en la longevidad del movimiento. Más allá de esto, el MDMA proviene de una historia más medicinal que recreativa, cuando en la década de 1970 era usada por un grupo selecto de psiquiatras y psicoterapeutas que la llamaron Adán. Esta sustancia era administrada en pacientes en un contexto terapéutico por su capacidad de reducir las resistencias, permitiéndoles una apertura que provocaba un cambio sutil en la conciencia para entregarse a un franco y profundo autoanálisis.

En relación a su clasificación, existen dos características principales que distinguen el MDMA de otras anfetaminas alucinógenas (Nichols, 2022). En primer lugar, el N-metil agregado a su grupo amino puede atenuar o suprimir toda actividad alucinógena. En segundo lugar, a diferencia de las feniletilaminas alucinógenas tradicionales que tienen su *levo*-isómero como compuesto más activo, el MDMA tiene de forma activa su *dextro*-isómero; esta inversión estereoquímica indicaría que los mecanismos entre estas sustancias difieren. Por esto, Nichols (1986) propuso el nombre de entactógenos para esta clase farmacológica de drogas, incluyendo en esta clasificación al MDMA junto con otras sustancias de efectos psicofarmacológicos similares como el 1,3-benzodioxolil-N-metilbutanamina (MBDB).

En el presente trabajo se pretende hacer un recorrido por los aspectos fundamentales del MDMA. Para esto, se describirán las propiedades farmacológicas del MDMA, para pasar a su historia que se extiende desde su primera sintetización en el laboratorio, su popularización como droga recreativa en el contexto de las *raves*, su prohibición y su renacimiento como adjunto de psicoterapia para diferentes trastornos. Nos detendremos para explicar el procedimiento y las etapas para llevar adelante los ensayos clínicos de psicoterapia con MDMA y para detallar los que fueron llevados a cabo en diferentes trastornos, especialmente para el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT). Por último, se reflexionará acerca de los posibles escenarios futuros tanto en el marco internacional como en Uruguay, en relación al MDMA como terapia innovadora para tratar trastornos resistentes a tratamientos convencionales.

Aspectos farmacológicos del MDMA

El MDMA es una sustancia psicoactiva y derivado anfetamínico que promueve la liberación de al menos tres neurotransmisores: serotonina, dopamina y noreprifenina (Nichols, 1986; Feduccia y Mithoefer, 2018; Dunlap et al, 2018; Colado, 2008; Danforth et al, 2018; Sessa y Nutt, 2015).

En cuanto al funcionamiento del sistema nervioso, cuando una señal eléctrica alcanza el final de una neurona existe un espacio entre ésta y el comienzo de la que sigue, llamado sinapsis (Malberg y Bonson, 2001). La comunicación entre las neuronas se produce mediante la liberación de neurotransmisores, que son sintetizados y almacenados en el espacio presináptico. Una vez que estos neurotransmisores flotan a través de la sinapsis, pueden unirse post-sinápticamente a los receptores de la siguiente neurona.

Cuando el neurotransmisor se une al receptor, provoca la inducción de una nueva señal eléctrica y la comunicación celular nerviosa continua su curso. También, los neurotransmisores pueden unirse a receptores pre-sinápticos que funcionan de forma opuesta, reduciendo la liberación de más neurotransmisores.

Las funciones normales de las células pre-sinápticas son almacenar, liberar y recuperar sus neuroquímicos (Malberg y Bonson, 2001). Por ejemplo y en referencia a la serotonina (5-HT), su almacenamiento implica que la 5-HT es almacenada dentro de la célula, pudiendo conservarse como 5-HT libre en el citoplasma o en paquetes llamados vesículas. Por otro lado, la liberación de 5-HT ocurre cuando la neurona es activada, causando que la terminal pre-sináptica la libere a la sinapsis para que esta pueda unirse a cualquiera de los 14 subtipos conocidos de receptores de serotonina. Tras determinada cantidad de tiempo, la 5-HT dejará de unirse a los receptores y será liberada en la sinapsis, en la que puede: i) ser reciclada hacia la célula pre-sináptica a través del mecanismo de recuperación, para almacenarse para su futura liberación ii) ser degradada por una enzima llamada Monoaminoxidasa subtipo A. iii) dispersarse por fuera de la sinapsis- todas estas acciones terminarían con el efecto del neurotransmisor. Asimismo, el mecanismo de recuperación de 5-HT se produce a través del transportador localizado por fuera de la membrana de la célula pre-sináptica, dando cara a la sinapsis. Este comienza cuando la 5-HT en la sinapsis, se une a dicho transportador para posteriormente cambiar su forma y moverla hacia dentro de la célula; donde será liberada al citoplasma de esta. Tras esto, el transportador se vuelve a orientar hacia la superficie de la membrana pre-sináptica para continuar su función recuperadora para la siguiente molécula, con el objetivo de removerla de la sinapsis.

Las drogas que bloquean este mecanismo de recuperación ocupan el lugar que normalmente estaría ocupado por la 5-HT, lo que previene que la misma se una al transportador (Malberg y Bonson, 2001). Esto dejaría a la 5-HT en la sinapsis, donde sí podrá unirse a un receptor pos-sináptico. Por lo tanto, una droga que produce esta acción esencialmente prolonga los efectos de la serotonina liberada, tal como lo hacen los antidepresivos conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

La farmacología del MDMA es inusual, ya que libera y bloquea la reabsorción de la serotonina al mismo tiempo (Malberg y Bonson, 2001). En ese sentido, funciona de forma similar al antidepresivo fluoxetina en tanto ambas ocupan el lugar de la 5-HT y previenen que esta se una a los transportadores. A diferencia de la fluoxetina, el MDMA también es tomado

por el transportador tras su unión y depositado en la célula pre-sináptica. Esto no ocurre con la fluoxetina por su tamaño relativamente grande, lo que le permite ocupar el transportador de 5-HT pero no entrar a la célula pre-sináptica. El MDMA es de tamaño similar a la 5-HT, por lo que puede entrar a la célula como si fuese tal.

La capacidad de inducir la liberación de serotonina es común entre todas las anfetaminas sustituidas, incluyendo el MDMA, la metanfetamina y fenfluramina (Malberg y Bonson, 2001). Bajo circunstancias normales, la serotonina no se libera en grandes cantidades; es minuciosamente regulada en el cerebro. Por tanto, los efectos del MDMA en la inhibición de recuperación y liberación de serotonina desde la neurona pre-sináptica inunda la sinapsis con cantidades atípicas del mismo, liberando tanta serotonina que se da una reducción temporaria en la célula pre-sináptica. Además de esto, el MDMA inactiva la enzima triptófano hidroxilasa, clave para la sintetización de nueva serotonina, por lo que las células no pueden generar lo suficiente para alcanzar los niveles básicos.

A su vez, la sustancia es un liberador más potente de serotonina que de los otros neurotransmisores, la cual cumple con la función de regular el estado de ánimo, el sueño, dolor, apetito y otros comportamientos. En tanto que los bajos niveles de serotonina se asocian a la depresión, puede ser esta la causa de los efectos psicológicos negativos que algunos consumidores experimentan posteriormente como ansiedad, depresión, confusión, deterioros en procesos de atención y cansancio (NIDA, 2021; Sessa y Nutt, 2015; Petry et al, 2021; Malberg y Bonson, 2001). Pasadas las 24 horas del consumo, nueva serotonina puede ser sintetizada y los niveles de serotonina vuelven a la normalidad.

Tras la ingesta de MDMA, se produce también un incremento en los niveles plasmáticos de cortisol, prolactina, deshidroepiandrosterona (DHEA), vasopresina y oxitocina, algunos de ellos probablemente resultantes de la actividad serotoninérgica (Dunlap et al, 2018). El incremento en los niveles plasmáticos de DHEA se correlacionan significativamente con las sensaciones de euforia, mientras que el aumento en los niveles de oxitocina se vincula con los efectos pro-sociales de la droga (Holze et al, 2019; Dunlap et al, 2018, Sessa y Nutt, 2015).

A nivel estructural, el MDMA posee un único centro estereogénico y por su pequeño tamaño ($m_w = 193.24$ g/mol) y naturaleza hidrofóbica ($\log P = 2,050$) se absorbe fácilmente desde el tracto gastrointestinal, atravesando rápidamente la barrera hematoencefálica y metabolizándose en el hígado (Colado, 2008; Dunlap et al, 2018). A nivel químico, el MDMA está emparentado con las anfetaminas y contiene un centro feniletinamínico, común en esta

clase de psicoestimulantes que incluyen las metanfetaminas y metilfenidato (Dunlap et al, 2018).

Entre sus principales efectos fisiológicos se describe el incremento en la presión sanguínea y frecuencia cardíaca, náuseas, escalofríos, sudoración, sequedad en la boca, temblores, hipertermia, trismo, bruxismo, hiperreflexia, tensión y dolor muscular, aumento de micción, nistagmo, insomnio e incremento de concentraciones plasmáticas de prolactina y cortisol (Colado, 2008). La hipertermia es uno de los síntomas principales que se asocian a toxicidad aguda inducida por la sustancia, y es causa de la mayor parte de las muertes que se le atribuyen al MDMA. Este síntoma puede conducir simultáneamente otros problemas toxicológicos, como fallo renal y coagulación intravascular diseminada, que pueden poner en peligro la vida de quienes lo consumen.

En relación a la dimensión psicológica, la sustancia origina una serie de síntomas y sensaciones subjetivas como el aumento de empatía, reducción de pensamientos negativos e inhibiciones, humor positivo, sensación de bienestar, aumento de actividad psicomotora, logorrea, insomnio y mayor estado de alerta (Colado, 2008; Dunlap et al, 2018). También puede alterar la percepción de los colores y sonidos con mayor intensidad (Colado, 2008). En palabras de Bouzo-Saiz (2003),

"...la MDMA induce un estado de conciencia levemente alterado, por lo común fácilmente controlable, que no suele alterar el sentido de identidad ni la percepción de la realidad y que se caracteriza por amplificar e intensificar las sensaciones emocionales dotándolas a veces de una significación reveladora..." (p. 68)

Su molécula posee similitudes estructurales a compuestos como la mescalina y las anfetaminas, pero produce efectos subjetivos únicos y diferentes a los de los psicoestimulantes clásicos y alucinógenos (Dunlap et al, 2018, Sessa y Nutt, 2015). La mescalina es un psicodélico que actúa principalmente alterando la percepción y los procesos mentales mediante la activación de los receptores de serotonina 2A. Por otro lado, las anfetaminas son estimulantes cuya acción principal es incrementar la actividad física y reducir la sensación de cansancio (Dunlap et al, 2018). En comparación con el MDA, el MDMA es su derivado N-methyl, lo que contrarresta la acción del *levo*-isómero, el responsable de la acción alucinógena en este tipo de sustancias (Nichols, 1986). Es por esto que en 1983 Ralph Metzner

acuñó esta sustancia junto con el MBDB en una nueva clasificación, los empatógenos, haciendo alusión a "... los sentimientos de unidad y conexión emocional..." (Metzner, 1993, p.43) que se experimentaban tras la ingesta de dichas sustancias. Tiempo después, Nichols (1986) propone una nomenclatura diferente ya que temía que los pacientes relacionaran el término con lo patógeno, además de que creía que el nombre limitaba a la sustancia teniendo en cuenta que no solo generaba empatía. De este modo es que plantea el nombre de entactógeno que significa "tocar dentro", derivado del griego "en" que significa dentro de, del latín *tactus* que significa tacto y del griego "gen", que significa producir.

Nichols et al (2017) plantean un nuevo paradigma en relación al uso de psicodélicos en la medicina, en el que estos generan efectos terapéuticos en desórdenes psiquiátricos a través de la desestabilización de redes cerebrales mediante la amplificación de avalanchas de neuronas, permitiendo la posibilidad de un *resetting* luego de que los efectos agudos de la droga se resolvieron.

Historia del MDMA

El MDMA y el laboratorio

Si bien el MDMA (3,4 metilendioximetanfetamina) alcanza su pico de popularidad en la década de 1980, fue sintetizada por primera vez por la farmacéutica alemana Merck en 1912 (Holland, 2001; Nutt y Sessa, 2015; Bernschneider-Reif et al, 2006; Bouso Saiz, 2003). Algunos atribuyen su origen a la búsqueda de una sustancia anorexígena (Saiz Martínez et al, 2003; Freudenmann, 2006) que finalmente no salió a la luz por sus efectos secundarios negativos, siendo confundida con el MDA, una sustancia análoga (Bouso-Saiz, 2003). Otros afirman que el MDMA no era el propósito de un producto sino un subproducto químico (Bernschneider-Reif et al, 2006), por lo que en la patente otorgada a Merck en 1914 no aparece propiamente como sustancia sino como un intermediario en la formulación de una alternativa a la hidrastinina. Este era un tratamiento prometedor para sangrados anormales que se tornó costoso por sus fallidos intentos de cultivación. Su patente fue ofrecida a Merck en 1910 por el Dr. Hermann Decker, pero por alguna razón fue vendida a Bayer, su competidor. Por lo tanto, los científicos de Merck tuvieron que buscar nuevas rutas sintéticas patentables de la sustancia. Walter Beckh, Otto

Wolfes y Anton Köllisch usaron 3-metil-hidrastinina como reemplazo de la hidrastinina, en el cual el MDMA era precursor clave bajo el nombre de safrilmetilamina. El compuesto fue probado en el laboratorio y posteriormente en un hospital de Berlín, pero sus resultados nunca fueron reportados.

La sustancia cae en el olvido hasta que en 1927 Max Oberlin decide continuar sus estudios en Merck, en la búsqueda de sustancias con efectos similares a los de la adrenalina y efetonina (Bernschneider-Reif et al, 2006). Llevó adelante estudios con tres sustancias químicas similares, entre ellas el safrilmetilamina, la cual dotó no sólo por sus efectos en el sistema simpático sino por su efecto en la glucosa en sangre, comparable con altas dosis de efetonina. Si bien sus estudios fueron frenados por motivos económicos, estas fueron las primeras indicaciones de su potencial uso farmacológico pero sin indicios de sus efectos psicotrópicos.

A mediados de 1950, el Centro Químico de la Armada subvenciona una investigación llevada a cabo en la Universidad de Michigan, donde se condujo un estudio sobre comportamiento y toxicidad farmacológica de al menos 8 sustancias (Shulgin, 1986; Saíz Martínez et al, 2003). Entre ellas, se estudió el MDMA en cinco especies de animales: ratas, monos, cerdos de guinea, perros y ratones, y en relación a las otras sustancias, se comprobó que el MDMA era menos tóxico que el MDA pero más que la mescalina (Shulgin, 1986; Eisner 1995). También la *Central Intelligence Agency* (CIA) se interesó en la sustancia, conduciendo estudios en animales que nunca llegaron a aplicarse en humanos por un experimento previo en el cual una persona falleció tras la administración intravenosa de MDA (Bouso Saiz, 2003).

Es recién en 1965 cuando Alexander Shulgin resintetiza la sustancia por primera vez, mientras trabajaba en la farmacéutica *Dole Company*, y la prueba para valorar sus efectos psicoactivos en 1969 (Bernschneider-Reif et al, 2006; Bouso Saiz, 2003). Schulgin queda sorprendido por estos efectos y se percata inmediatamente de su potencial uso terapéutico (Bouso Saiz, 2003). Desde allí, su equipo realizó alrededor de treinta y cinco ensayos clínicos en los que se exploraron las propiedades farmacológicas del MDMA. A su vez, compartió muestras con diversos profesionales interesados en el uso de sustancias psicoactivas con fines terapéuticos, entre ellos el psicólogo Leo Zeff, quien ya venía experimentando con psicodélicos como LSD e ibogaína en marcos terapéuticos (Bouso Saiz, 2003; Saíz Martínez et al, 2003). Ya

en el ocaso de su carrera, Leo Zeff se dedicó a investigar e introducir el MDMA a otros terapeutas en diferentes círculos de San Francisco bajo el nombre de "Adán".

Durante la década de 1970, fue usado por psicoterapeutas como herramienta en terapia de parejas y trastorno por estrés postraumático, en la que se observó su capacidad de ayudar a pacientes traumatizados a traer a conciencia recuerdos emocionales reprimidos sin sentir una sobrecarga de sensaciones negativas (Sessa y Nutt, 2015). Entre 1977 y 1985 fue la época dorada de Adán, cuyo número de usuarios era reducido, principalmente terapeutas y algunos grupos contraculturales que lo usaban por sus propiedades expansoras de la mente (Saíz Martínez et al, 2003, Bouso Saiz, 2003). En 1978 Alexander Shulgin y David Nichols publican un artículo sobre drogas con propiedades psicotomiméticas, en donde establecen que el MDMA tiene nivel de umbral mayor pero similar potencia que el MDA, con pocos indicadores físicos de intoxicación y secuelas psicológicas prácticamente inexistentes, atribuyéndole el "...evocar un estado de conciencia alterado, fácilmente controlable con sugerencias emocionales y sensoriales. Puede ser comparado con los efectos de la marihuana, con la psilocibina sin el componente alucinatorio, o con bajos niveles de MDA..." (Shulgin y Nichols, 1978, p.77).

El auge en el contexto recreativo y su posterior caída como droga prohibida

Desde que Shulgin resintetizó el MDMA en 1965 y hasta su posterior prohibición, se estimó que al menos 500.000 dosis fueron administradas en contextos casi exclusivamente terapéuticos (Bouso Saiz, 2003). Algunos investigadores que notaron sus prometedores efectos, temían que sucediera lo mismo que con el LSD y se convirtiera en una droga callejera posteriormente prohibida (Eisner, 1995).

Mientras Adán era conocido por sus propiedades terapéuticas, el Éxtasis gana reputación como recurso recreativo (Holland, 2001). Estos no solo diferían en motivos de consumo sino también contexto, frecuencia de uso, combinación con otras sustancias y distribución. En los años 1970, grupos de especialistas en química de California y Boston comienzan a producir y distribuir MDMA. Ya en 1981, un grupo de Texas comienza a distribuir MDMA en pequeñas botellas marrones bajo el nombre de "Sassyfras", que podía comprarse en bares incluso con tarjeta de crédito (Bouso Saiz, 2003; Holland, 2001). En favor del incremento de su consumo recreativo, el senador de Texas Lloyd Bentsen advierte a la *Drug Enforcement*

Administration (DEA) y pide su intervención. El 27 de julio de 1984, la DEA, cuya responsabilidad es luchar contra el contrabando y el consumo de drogas, manifestó su intención de incluirla en la Lista 1 de la Convención de Sustancias Psicotrópicas de las Naciones Unidas que dotaría al MDMA como sustancia con alto potencial de abuso y carencia de uso médico (Holland, 2001).

En respuesta a este suceso, un grupo de profesionales formado por psicoterapeutas, psiquiatras e investigadores elevan un reclamo solicitando una audiencia (Eisner, 1995). La primera reunión se realizó el 1 de febrero de 1985 en las dependencias de la DEA en Washington, pactando tres audiencias más. Pero el 31 de mayo del mismo año, la DEA anuncia que no esperaría por el resto de las audiencias y aplicaría una acción de emergencia dictada en octubre 1984 que les permitía listar sustancias en la lista 1 por el periodo de un año siempre que existiera una preocupación fundada por la población (Holland, 2001). Se había encontrado la presencia de la sustancia en al menos 38 estados, por lo que su prohibición se hace efectiva el 1 de julio de 1985.

Las posteriores audiencias se realizaron en febrero, junio y julio de 1985, en las que diversos profesionales declararon a favor de la sustancia en su experiencia con pacientes (Holland, 2001). Para agendarlo en la lista 1, la DEA debía demostrar que el MDMA carecía de uso médico, y hasta el momento no se habían llevado adelante estudios a doble ciego y controlados que examinaran la eficacia de la sustancia, por tanto que no había pruebas más allá de lo anecdótico. El juez Francis Young opinó que existía un uso médico aceptable y recomendó su inclusión en la Lista 3, que permitiría su trabajo clínico, investigaciones y su prescripción, pero el administrador de la DEA John. C Lawn no estaba convencido e ignoró la sugerencia. Tras finalizar las audiencias y apelaciones, el 23 de marzo de 1988 la DEA coloca de forma permanente al MDMA en la Lista 1.

Desde la inclusión del MDMA el 1 de julio de 1985 en la Lista 1, el sector disconforme se centró en tratar de conseguir que la Organización Mundial de Salud permita su producción legal y uso terapéutico, pero en la XXII Reunión del Comité de Expertos en Ginebra del 1986 el comité apoyo su inclusión en la Lista 1 (Saíz Martínez et al, 2003). A partir de ese momento, los acontecimientos se fueron dando rápidamente y en abril de 1986 se vuelve ilegal en Suiza, en julio en Alemania y en 1988 en Italia, mientras que en Gran Bretaña ya era prohibido desde

1977. En 1988 las leyes suizas sobre narcóticos incluyeron una extensión especial para permitir que médicos especialmente formados pudiesen recetar MDMA y otros compuestos psicoactivos. De este modo, entre 1988 y 1990 se permitió a un pequeño grupo de psiquiatras administrar MDMA a pacientes, hasta que en 1990 el gobierno suizo se vio obligado a tomar medidas por el fallecimiento inesperado de un paciente tras administrarle ibogaína. Entre 1990 y 1991 se frenó su uso hasta que en 1992, una vez determinado que el MDMA no estaba involucrado en el accidente, se retoman los permisos, aunque solamente en pacientes que ya habían sido tratados con la misma y no hubiesen alcanzado progreso suficiente.

La cultura rave

El movimiento rave nace entre 1978 y 1988 (Bouso Saíz, 2003; Eisner, 1995, Saíz Martínez et al, 2003)- algunas fuentes lo sitúan en Chicago, donde se llevaban adelante fiestas en galpones abandonados y clubs predominantemente gays (Saíz Martínez et al, 2003). En esas fiestas nace un nuevo género musical, la música *house*, que se popularizó simultáneamente con la música disco, en la que los productores aplicaron tecnología sofisticada para mezclar diferentes ritmos y melodías que se conectaran con el sentir del público. Uno de sus precedentes es la música *techno*, una variante computarizada de 140 a 160 *beats* por minuto (Bouso Saíz, 2003). Desde Estados Unidos la música house y techno atravesó el océano para penetrar la escena nocturna de Ibiza y Valencia. Otras fuentes sitúan su nacimiento directamente en Ibiza, cuando en 1978 la juventud obrera de Inglaterra comienza a celebrar fiestas multitudinarias en la isla que era un destino atractivo entre bohemios, hippies excéntricos y seguidores del movimiento *new age* (Bouso Saíz, 2003; Saíz Martínez et al, 2003). Ya a mediados de 1980, las fiestas alcanzaron su pico máximo de popularidad, celebradas en dos de las discotecas más populares del mundo, Amnesia y Pachá.

Cuando la juventud inglesa retorna a su país sobre finales del verano de 1986, buscaron recrear el ambiente lúdico y veraniego de las fiestas en Ibiza, dispersando la cultura techno primero en Europa Occidental y posteriormente a Estados Unidos (Bouso Saíz, 2003). El parlamento británico no tardó en aprobar leyes que sancionaran la celebración de raves, entre ellas la *Entertainments Increased Penalties Act* que entró en vigor en 1990 (Saíz Martínez et al, 2003). Por esta situación, las raves se trasladaron a lugares menos predecibles en las afueras de la ciudad para evitar el acoso policial, llevándose a cabo en campos y galpones vacíos. El método de convocatoria era poco convencional, en el que se mantenía la ubicación

en secreto hasta pocas horas antes de su celebración (Eisner, 1990, Bouso Saíz, 2003; Martínez Saíz, 2003). Con el aumento constante de la presión por parte de las autoridades inglesas, un grupo de promotores llamado *Toontown* y disc jockeys británicos viajaron en 1991 a California, celebrando la primera gran rave en San Francisco en la que trasladaron su música y patrones de consumo de MDMA recreativo (Degenhardt y Hall, 2010).

En las raves, los asistentes suelen consumir dosis bajas y medianas de MDMA de forma más o menos continuada, reforzando la dosis tras un par de horas para mantener los efectos estimulantes y entactógenos que les proporcionan energía suficiente para bailar toda la noche (Bouso Saíz, 2003). Los consumidores recreativos se refieren a ella por el nombre de pastillas, pirulas, *Molly*, cristales o incluso por sus formas y logos más populares (Bouso Saiz, 2003). Estas formas, colores y logos característicos de la presentación del MDMA en el mercado ilícito motivaron que los químicos clandestinos trataran de imitarse unos a otros, alterando su pureza. Desde que el MDMA fue catalogado como sustancia controlada, el material disponible para quienes quisieron continuar su consumo experimentó un rápido deterioro de calidad; gran parte de las drogas que se venden en la actualidad como MDMA son combinados de otras anfetaminas, cafeína u otras drogas (Eisner, 1995). El ambiente de estas fiestas ofrece un ambiente rico en estímulos sensoriales: música electrónica a volumen elevado, luces brillantes, efectos visuales y láseres que realzan los efectos subjetivos de las drogas. Se estima que alrededor de un 80-90% de las personas que asisten a estas fiestas consumen éxtasis (Feduccia y Duvauchelle, 2008).

El *set* y el *setting* en el cual se consume una droga puede jugar un rol importante en el reforzamiento de los efectos de la misma (Feduccia y Duvauchelle, 2008; Parrot, 2004, Ter Bogt y Engels, 2005). Mientras que el *set* refiere a la actitud y encuadre mental del usuario respecto a la droga, el *setting* refiere al ambiente físico y social donde suelen consumirse (Ter Bogt y Engels, 2005). Según las investigaciones de Parrot (2004) y Beck y Rosenbaum (1994), en un *setting* calmo de laboratorio y tras la administración de MDMA, los voluntarios reportaron un aumento en sensaciones de autoconocimiento, desbloqueo de traumas, sensaciones de calma y de ansiedad. Por otro lado, los consumidores de éxtasis en contexto de raves relataron experimentar una mejora en el estado de ánimo, euforia y energía excesiva. Estudios en animales demostraron que un ambiente con altas temperaturas y sobrepoblación potencia los efectos inmediatos de MDMA (NIDA, 2021). En un experimento con ratas de

laboratorio, se detectó que tras la administración de MDMA se veían afectados los mecanismos de termorregulación, provocando una homeostasis deficiente (Parrot, 2004). Tras la administración de MDMA en un ambiente frío, la temperatura corporal de las ratas se enfriaba más rápido que en las ratas del grupo de control, mientras que a altas temperaturas está se veía incrementada en mayor medida y rapidez.

La presencia de música puede tener influencia directa en el sistema mesolímbico dopaminérgico del cerebro, el mismo que se activa en el consumo de drogas de abuso y recompensas naturales como comer y tener sexo (Feduccia y Duvauchelle, 2008). En ratas, se encontró que la música aumentaba la neurotransmisión dopaminérgica y activaba redes neuronales involucradas en el reforzamiento y la excitación. Por lo tanto, Feduccia y Duvauchelle (2008) concluyeron que la presencia de música en combinación con MDMA imita una dosis más alta de MDMA.

Los efectos adversos del consumo de MDMA son potencialmente exacerbados por el ejercicio intenso al bailar y el entorno caluroso característico de las raves, aumentando la probabilidad de sufrir hipertermia, confusión mental, trismus y sudoración excesiva, estimulando el gasto cardiaco y la frecuencia respiratoria (Parrot, 2004). Por esto es que las raves multitudinarias ofrecen asistencia médica por parte de profesionales (Parrot, 2004). Además de esto, diversas organizaciones trabajan a través de la reducción de riesgos, facilitando información objetiva y fiable para que los consumidores puedan tomar decisiones informadas (Bouso Saíz, 2003). En Australia y Estados Unidos existen organizaciones que ponen a disposición kits de testeo en las raves para que los usuarios puedan verificar si están consumiendo lo que piensan que compraron como MDMA (Degenhardt y Hall, 2010).

Nuevas investigaciones clínicas con MDMA

El renacimiento psicodélico

En 1961 se firma la Convención Única de Estupefacientes, en 1970 la Ley de Sustancias Controladas en Estados Unidos y en 1971 las Naciones Unidas firma un tratado en la Convención de Sustancias Psicotrópicas, incluyendo a los psicodélicos en la lista de drogas ilegales sin discriminación de sus propiedades toxicológicas, posibles usos médicos o efectos psicológicos; todo esto provocó una muerte de los estudios psicodélicos (Belouin, y

Henningfield, 2018; Apud, 2016).

Si bien el objetivo fue proteger la salud pública, reducir daños y muertes, hubo consecuencias inadvertidas. Al igual que con la prohibición del alcohol en Estados Unidos a comienzos del siglo XX, el prohibicionismo de este tipo de drogas fomentó la creación de un sistema de redes de venta y distribución ilegales (Sessa, 2018). Diversos gobiernos dan cuenta de esto, teniendo en consideración que en países con una postura menos prohibicionista como Uruguay, Holanda, Israel, Canadá, Portugal y República Checa el consumo de drogas per cápita es menor.

Sessa (2018) establece un paralelismo entre el prohibicionismo de las drogas y lo que llamó "*the seatbelt effect*". Durante décadas, asociaciones profesionales como el *Royal College of Physicians* y *Royal College of Emergency Medicine* insistieron al gobierno inglés que decretara la obligatoriedad del uso de cinturón en los autos, ya que la evidencia sobre la reducción de heridas y muertes era irrefutable. Aún así, todos los gobiernos lo rechazaron bajo el argumento que la población no cumpliría con dicha imposición. En 1983, los políticos en el poder accedieron y a la semana siguiente todos estaban usando el cinturón sin mayores quejas. Lo mismo fue lo que sucedió con la prohibición de fumar en espacios públicos cerrados. Entonces, ¿qué pasaría si la legalización de drogas siguiera un patrón similar? Este patrón dotado por una mejora del sistema de educación en drogas, mejor rehabilitación y facilidades para adictos junto con un sistema regulado de disposición de sustancias podría ayudar a reducir riesgos asociados al consumo, crímenes, muertes y abuso de sustancias. Para Sessa (2018), las investigaciones con psicodélicos sufren un "problema de imagen", ya que tanto científicos respaldados por ensayos clínicos como hippies que comparten sus experiencias de viaje anecdóticas pueden dar un punto de vista válido. Este espectáculo induce divisiones ya que quienes están por fuera de este público creen que no existe una diferenciación entre los hechos y las creencias.

Se puede decir que en la actualidad estamos experimentando un renacimiento psicodélico luego de décadas de escasa investigación en el tema (Sessa, 2018; Apud, 2016; Pollan, 2018; Timmermann, 2014). Este renacimiento se vio favorecido por las iniciativas políticas en regulación y legalización de sustancias prohibidas, entre ellas el levantamiento de prohibiciones en Suiza entre 1988 y 1993, que permitieron la reanudación de psicoterapia con

uso de LSD y MDMA para pacientes con trastornos de personalidad, trastornos afectivos y trastornos de adaptación (Sessa, 2005).

En 1986 Rick Doblin fundó la *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS), un año después de la ilegalización del MDMA (Pollan, 2018). Su objetivo fue la eventual aprobación del MDMA y otras sustancias psicoactivas como medicina por la *Food and Drug Administration* (FDA), agencia responsable de la regulación de alimentos y medicamentos en EE.UU.. Desde su graduación en 1987, Doblin ha dedicado su vida a intentar cambiar la opinión del gobierno y la población estadounidense en la materia de drogas psicodélicas. Por esto fue que realizó un doctorado en Políticas Públicas en Harvard, para poder estudiar las complejidades del proceso de aprobación de sustancias como la psilocibina y el MDMA. Desde su fundación, MAPS logró la aprobación y financiación de importantes investigaciones con MDMA, psilocibina, cannabis, LSD, ibogaína y ayahuasca. Además de MAPS, en la actualidad existen una gran cantidad de centros y asociaciones involucradas en el desarrollo de la terapia psicodélica (Apud et al, 2021).

Si bien existen barreras en la investigación y desarrollo de estudios con psicodélicos y terapias no tradicionales, la FDA desarrolló un mecanismo que permite a personas con enfermedades serias y refractarias a las terapias médicamente aceptadas, ser tratadas con medicación aún no aprobada (Belouin y Henningfield, 2018). Estos programas son conocidos como *Expanded Access Programs* o *Compassionate Use Programs*, que proveen acceso a drogas experimentales con el propósito de proveer un tratamiento para pacientes que se quedaron sin recursos médicos por probar. Hasta hoy, el terreno más explorado en relación al MDMA y sus potenciales usos terapéuticos es el del Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT), en donde su aplicación como adjunto de psicoterapia ha reflejado resultados muy prometedores.

MDMA para el estrés postraumático

En un principio de su obra, Freud, en colaboración con Breuer, definió el trauma psíquico a partir de una concepción meramente económica (Freud, 1976). Una experiencia puede acrecentar una suma de excitación en una persona, por lo que existe el afán de empequeñecer esa suma para reestablecer el equilibrio. Esto se rige por el principio de constancia, en el que el aparato psíquico tiende a hacer descender la excitación producida, ya

sea tramitándose mediante una acción o mediante pensamiento asociativo. De este modo, el trauma psíquico surge a partir de un elemento externo que no pudo tramitarse, dejando una fijación, una marca en la psique y derivando en una formación sintomática. Sin embargo, años después Freud (1920) reformula su concepción del trauma ya no como a partir de un acontecimiento externo sino como algo interno y en relación a un conflicto pulsional, excitaciones psíquicas que provienen desde el interior del aparato. La tarea de los estratos superiores del aparato anímico sería ligar la excitación de las pulsiones que entra en operación en el proceso primario. Por lo tanto, "...el fracaso de esta ligazón provocaría una perturbación análoga a la neurosis traumática; sólo tras una ligazón lograda podría establecerse el imperio irrestricto del principio de placer..." (p.35).

Desde una perspectiva neuropsicológica, se define al estrés como cualquier condición que altera seriamente la homeostasis fisiológica y psicológica, que a su vez es inherente a la vida de todos los animales (Ruiz-Vargas, 2010). Es subjetivo y por lo tanto no está determinado por una situación ambiental sino por cómo el organismo lo percibe y reacciona ante la misma. La situación se convierte en estresante cuando los mecanismos normales de regulación homeostática fallan en su adaptación, por lo que el cuerpo comienza a emitir diversas respuestas que resultan anormales tanto por su intensidad como su duración. De esta forma, el estrés biológico, que es necesario para vivir, puede convertirse en estrés crónico. Pensando el estrés como un continuo, puede situarse en un extremo las situaciones cotidianas dotadas por leve nivel de estrés, mientras que en el otro se situaría lo que se entiende por trauma, la condición de máximo estrés o perturbación emocional severa. Por lo tanto, se habla de trauma cuando un acontecimiento es tan estresante que sobrepasa los mecanismos de afrontamiento de las personas.

Actualmente el trastorno por estrés postraumático es un problema global de salud pública que se caracteriza por la presencia de tres síntomas principales: i. síntomas de hiperactivación entre las que se destaca la hipervigilancia, ansiedad y problemas para dormir; ii. experimentación intrusiva de experiencias traumáticas, como memorias intrusivas, pesadillas, *flashbacks*; iii. síntomas de evitación, como parálisis emocional (Mithoefer, 2017). Según Ruiz-Vargas (2010), en el TEPT existe una respuesta bimodal al trauma, con la existencia de dos categorías de síntomas que reflejan una bipolarización en excesos (hipermnesia, hiperreactividad y re-experimentación) y déficits (evitación, amnesia, embotamiento y

anhedonia). En relación a los excesos, la hipermnesia genera que los recuerdos intrusivos se manifiesten en *flashbacks* y pesadillas, mientras que los déficits generaron desorganización y fragmentación de la memoria, por lo que las personas que sufren este trastorno reviven un trauma pasado en el presente en el cual el horror se instala furtivamente en la memoria de las mismas.

Durante las últimas dos décadas, los únicos fármacos aprobados por la FDA para tratar el TEPT fueron la sertralina y la paroxetina, demostrando eficacia limitada (Krediet et al, 2020). También se han diseñado diferentes tipos de psicoterapias, la mayoría basadas en la exposición como la Terapia de Exposición Prolongada, Terapia de Reelaboración Imaginal y Reprocesamiento, terapia de Desensibilización y Reprocesamiento por Movimientos Oculares, y Psicoterapia Psicodinámica (Mithoefer, 2017). En ellas se trabaja la visualización imaginaria de eventos traumáticos y exposición de señales con potencial de desencadenar respuestas de temor, para así eliminarlas y des-sensibilizar el estímulo. El abordaje es directivo en el que los terapeutas instruyen al paciente para traer a conciencia el trauma y proveer un marco cognitivo para el cambio. Aún así, alrededor de un 40-60% de los pacientes no responden a este tipo de tratamientos (Mithoefer et al, 2019).

En los últimos años, dos psicodélicos fueron otorgados la designación de terapia innovadora por la FDA; el MDMA y la psilocibina (Krediet et al, 2020), aunque ambas sustancias aún pertenecen a la lista más restrictiva de la DEA. La integración de psicodélicos en un tratamiento psicoterapéutico puede ayudar al catalizar el proceso e incrementar la capacidad del procesamiento cognitivo y emocional, disminuyendo el miedo, el nivel de activación y fortaleciendo la alianza terapéutica o apuntando a los procesos de extinción del miedo y consolidación de la memoria (Krediet et al, 2020). En agosto de 2017, la FDA designó al MDMA como terapia alternativa para el TEPT, mientras que el segundo ensayo clínico fase 3 requerido para su potencial legalización está actualmente en proceso (Krediet et al, 2020; Smith et al, 2022).

La premisa básica de este tratamiento alternativo es que el efecto terapéutico no se debe simplemente a los efectos fisiológicos del MDMA sino a la interacción entre los efectos de la medicina, el *setting* terapéutico y el *mindset* del participante y los terapeutas (Mithoefer, 2017). En el TEPT, la administración de MDMA produce una experiencia que parece reducir

temporalmente el miedo, aumentando el rango de emociones positivas sobre uno mismo y otros, incrementando la confianza interpersonal sin nublar los sentidos o inhibir el acceso a las emociones. La exposición a recuerdos traumáticos debe ser mantenida en una zona óptima de excitación, evitando los extremos de ansiedad abrumadora y emociones dolorosas que puedan generar disociación o entumecimiento emocional (Ogden et al, 2006). La administración de MDMA como adjunto de psicoterapia puede ampliar esa ventana. El MDMA puede incrementar la sensación de energía a través de la liberación de norepinefrina, elevar el estado de ánimo mediante la liberación de serotonina, y aumentar el interrelacionamiento con extraños tras la liberación de oxitocina (Smith et al, 2021).

Además, tras la administración de MDMA se produce una reducción de la actividad en la corteza insular y la amígdala derecha, estructura cerebral encargada de almacenar y adquirir recuerdos que generan miedo y correlacionada a sentimientos de ansiedad y tristeza (Gamma et al, 2000; Ruiz-Vargas, 2010). La reducción de esta actividad y la liberación de serotonina se relacionan con un aumento de la flexibilidad cognitiva, disminuyendo la respuesta a estímulos negativos y realizando las respuestas a emociones positivas y afectando positivamente el comportamiento y percepciones durante las interacciones sociales (Varker et al, 2021). De este modo, el MDMA puede catalizar el procesamiento terapéutico, al permitir que los participantes se mantengan involucrados emocionalmente mientras reviven el trauma (Mithoefer, 2017). Estos pueden expresar y experimentar sentimientos como miedo, rabia, duelo y vergüenza sin sentirse abrumados o evitar estas emociones. A su vez, esto refuerza y facilita la alianza terapéutica, una variable fundamental para predecir el resultado del proceso (Mithoefer, 2017; Bouso, 2008). En cierto punto de la experiencia emergen sentimientos de empatía, amor y apreciación profunda, acompañados por una perspectiva más clara del evento pasado generador del trauma, y mayor conciencia del apoyo y seguridad existente en el presente (Mithoefer, 2017). El uso exitoso del MDMA en la terapia dependerá en parte, de la sensibilidad y talento de los terapeutas que lo aplican, trabajando con los participantes para establecer un espacio de confianza y seguridad, confiando en sus capacidades innatas de sanar las propias heridas del trauma. A diferencia de las psicoterapias mencionadas, el abordaje aplicado en la psicoterapia asistida con MDMA planteada por MAPS es no directivo, en el que se invita a dirigir mediante una presencia y escucha empática.

El *setting* de una psicoterapia con MDMA se hace en un ambiente tranquilo y confortable, seleccionando previamente música para apoyar la experiencia emocional del paciente, al que se le brindan lentes y auriculares. El proceso de investigación en psicoterapia asistida con MDMA consistirá en un periodo de preparación con *screening*, sesiones introductorias, sesiones experimentales con MDMA o placebo, sesiones integradoras, seguimiento y posteriores evaluaciones (Mithoefer, 2017). En la primera etapa, se reúne la historia del participante y comienza a construir una alianza terapéutica efectiva. Se relevan las preocupaciones y preguntas de los participantes, preparándolos para las sesiones experimentales mientras se familiarizan con las logísticas para generar un sentimiento de confort y seguridad en el *setting*.

En las sesiones introductorias, los terapeutas describirán el tipo de experiencia que pueden esperar durante la sesión asistida, alineando las expectativas, motivaciones y preocupaciones del participante mientras enfatizan su compromiso para apoyar la capacidad innata de sanar sus traumas (Mithoefer, 2017). También se intercambia acerca de la posibilidad de que sean asignados a un grupo con placebo inactivo o dosis inactivas. En este caso, es posible que los participantes experimenten altos niveles de estrés en tanto los recuerdos traumáticos, decepciones y emociones estarían emergiendo sin el apoyo brindado por las dosis activas de la droga. Además, se brindan herramientas como técnicas de respiración diafragmática para que puedan dirigirse a las manifestaciones somáticas de sus traumas y liberarse de bloqueos como dolores y tensiones en el cuerpo que pueden aparecer durante las sesiones experimentales. Usualmente se realizan alrededor de 3 sesiones introductorias de 90 minutos cada una (Bousso et al, 2008; Mithoefer et al, 2011; Oehen et al, 2013; O'Alora et al, 2018; Mitchell et al, 2021).

El objetivo de las sesiones experimentales con MDMA es reducir los síntomas del TEPT, mejorando el funcionamiento general, el bienestar y la calidad de vida del participante, dejando que la experiencia de cada uno se desarrolle de forma espontánea sin agenda específica sobre el contenido o trayectoria (Mithoefer, 2017). Si bien los síntomas son el foco primario y el procesamiento traumático es esencial para la psicoterapia, es probable que las sesiones incluyan la exploración de otros aspectos psicológicos interpersonales y espirituales, lo que será apoyado por una presencia empática, silenciosa y escucha de los bloqueos somáticos o emocionales. Los terapeutas apoyarán las intenciones del participante para que este trabaje a

través de sus recuerdos los eventos traumáticos para llegar a una resolución emocional y nuevas perspectivas acerca del significado de estos eventos.

Al principio de la sesión experimental, los terapeutas conversarán con el participante sobre el abordaje de la terapia y las experiencias que puede vivir durante la sesión (Mithoefer, 2017). Luego de 15 minutos tras la ingesta, el participante es incentivado a acostarse en un sillón, brindándole lentes y auriculares para que escuche música previamente seleccionada. Existirán períodos de concentración interna alternando con períodos de interacción con los terapeutas. El pico de los efectos de la droga ocurre entre los 70 y 90 minutos tras la ingesta, persistiendo de 1 a 3 horas. Puede que una dosis complementaria sea ofrecida de acuerdo al criterio de los terapeutas y los deseos del participante. Las reacciones espontáneas más reportadas durante las sesiones experimentales son ansiedad, mareos, fatiga, sequedad bucal, dolor de cabeza, pérdida de balance, insomnio, bruxismo, falta de apetito, frío y sed (Oehen et al, 2013; Ot'abora et al, 2018; Mithoefer et al, 2011; Mithoefer et al, 2018; Mitchell et al, 2021).

A medida que los efectos agudos de la droga se van esfumando, los terapeutas podrán hablar con el participante extensivamente sobre lo experimentado durante la sesión, alentando que este reflexione y acepte la validez de su experiencia y nuevos *insight* (Mithoefer, 2017). En el cierre de la sesión, el participante puede invitar a un acompañante para conversar acerca de lo que puede esperar los días siguientes, permaneciendo durante esa noche en la clínica donde se desarrolló el estudio. Al participante se le informará que si bien los efectos agudos de la droga se esfumaron, sus efectos continuarán develándose durante horas y días tras la sesión experimental. La cantidad de sesiones experimentales suelen ser usualmente entre 2 y 3, espaciadas en un tiempo de entre 3 y 5 semanas (Bouso et al, 2008; Mithoefer et al, 2011; Oehen et al, 2013; Ot'abora et al, 2018; Mitchell et al, 2021). Además, durante estas sesiones se monitorea la presión en sangre y ritmo cardíaco en intervalos de 15 a 30 minutos y la temperatura corporal en intervalos de entre 60 y 90 minutos.

A la mañana siguiente ocurre la primera sesión integradora, cuyo objetivo será facilitar el procesamiento emocional, y enfocarse en las dificultades que puedan emerger mientras que los efectos de la experiencia de la sesión experimental continúan desarrollándose (Mithoefer, 2017). Esto podrá ayudar a que el participante pueda aplicar los beneficios obtenidos durante la sesión a la vida cotidiana. Esta fase del tratamiento une todos los elementos en una forma

armoniosa y cohesiva. Se mantendrá contacto telefónico diario para asegurar el bienestar del participante por una semana, mientras que algunos estudios incluyen un seguimiento y evaluación a largo plazo de aproximadamente un año luego de la última sesión experimental. Se llevan adelante alrededor de 3 sesiones integradoras por cada sesión experimental.

Diversos estudios patrocinados incluyen un seguimiento a largo plazo, que ocurre al menos 12 meses transcurridos tras la última sesión experimental (Mithoefer, 2017). Esta etapa implica la administración y medición de las escalas aplicadas previamente por un evaluador independiente, acompañado por los terapeutas involucrados. Este seguimiento es menos estructurado que las etapas anteriores, y la discusión será guiada primordialmente por el participante para reflexionar acerca de nuevos *insights* y técnicas que el participante adquirió para mejorar su bienestar psicológico.

El primer ensayo clínico en el que se usó MDMA para el TEPT fue realizado en España entre los años 2000 y 2002, cuyos resultados fueron publicados en 2008 (Bouso et al, 2008). El objetivo fue llevar adelante un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de la droga en 29 mujeres con TEPT crónico por agresión sexual, y que no hayan respondido a al menos un tratamiento estándar, pero las presiones políticas provocaron la interrupción del estudio previo a su finalización, por lo que solo se pudo tratar a 6 mujeres entre 29 y 40 años.

El plan inicial pretendía estudiar los efectos de cinco dosis incrementales entre 50 y 150 miligramos, dividiendo a las participantes en 5 grupos. El primer grupo estaría compuesto por 4 participantes, en el que 3 recibirían 3 dosis de 50 mg de MDMA y una participante la dosis de placebo inactivo. El segundo, tercero y cuarto grupo estarían compuestos por 7 participantes respectivamente. La dosis de estos grupos ascenderían a 75, 100 y 125 mg de MDMA en los que 5 recibieron dosis activas y dos placebo inactivo. Al igual que el primer grupo, el cuarto estaría compuesto por 4 participantes en las que 3 recibirían dosis de 150 mg de MDMA y una participante la dosis de placebo inactivo. Por tanto, se esperaba que un total de 21 participantes recibieran dosis activas y 8 dosis de placebo para comparar los diferentes efectos. También, se había planeado un seguimiento al mes uno, tres, nueve, seis y al año. De las 6 participantes solo 4 completaron el primer seguimiento, 2 completaron el tercero y solo una participante llegó a completar el cuarto.

Previo a las sesiones experimentales y en cada instancia de seguimiento, se aplicaron diversos test psicológicos para cubrir los diferentes síntomas asociados al TEPT (Bouso et al, 2008). La medida primaria aplicada fue la escala de *Severity of Symptoms Scale for PTSD* (SSSPTSD), la versión española del *PTSD Symptom Scale* para evaluar la gravedad de los síntomas de los participantes. En esta, un puntaje igual o menor a 46 es considerado un TEPT severo. A su vez, se aplicaron medidas secundarias entre las cuales se destacan *The State-Anxiety Inventory* (STAI) versión adaptada al español, *Beck's Depression Inventory versión II* (BDI-II), *Hamilton Depression Rating Scale* y *Rosenberg Self-Esteem Scale*.

Finalmente, de las 6 participantes 2 recibieron placebo, 3 recibieron dosis de 50 mg de MDMA y una recibió una dosis de 75 mg de MDMA (Bouso et al, 2008). En referencia a la escala SSSPTSD, se observó que la participante que recibió la dosis de 75 mg mejoró 7 puntos más que el grupo de 50 mg, y estas últimas mejoraron 4.5 puntos más en comparación al grupo placebo; lo que puede apoyar la teoría que existe mayor eficacia a medida que se incrementan las dosis. En relación al grupo placebo, se observó post sesión experimental un aumento en el puntaje en una de las participantes, coherente con la posibilidad de que la re-experimentación del evento traumático puede inducir retraumatizaciones, y teniendo en cuenta que no recibió los beneficios del MDMA. El reducido número de participantes no permitió un análisis estadístico más detallado, pero se sugirió que las dosis entre 50 y 75 mg fueron seguras tanto física como psicológicamente para los sujetos.

El primer ensayo clínico fase 2, doble-ciego y aleatorizado fue realizado por Mithoefer et al (2011), quienes administraron MDMA a 20 sujetos resistentes a tratamientos convencionales. A 12 participantes se les administró dosis de 125 mg de MDMA, mientras que a 8 se les administró placebo inactivo de lactosa. Las causas del origen del TEPT eran diversas: trauma por agresión o abuso sexual, abandono familiar, trauma por violencia física, trauma por combate de guerra, violencia intrafamiliar entre otras. Los participantes debían abstenerse de medicación durante la participación en el estudio, exceptuando sedativos hipnóticos y ansiolíticos entre sesiones experimentales. Además, debían cumplir con la condición de haber estado en tratamiento con ISRS o inhibidores de recaptación de serotonina o norepinefrina (ISRN) por al menos tres meses y psicoterapia por al menos 6 meses.

En la etapa inicial se realizaron dos sesiones de psicoterapia introductorias, posteriormente se realizaron dos sesiones experimentales de 8 horas cada una, espaciadas entre 3 a 5 semanas (Mithoefer et al, 2011). También se realizaron cuatro sesiones integradoras tras cada sesión experimental, la primera a la mañana siguiente de la misma. Se realizó una segunda etapa de ensayo abierto en la que el grupo asignado a dosis de MDMA tuvo una sesión experimental extra con tres sesiones de integración posteriores y el grupo placebo tuvo dos sesiones con MDMA y tres sesiones de psicoterapia posteriores tras cada sesión experimental.

Como medida primaria fue aplicada la *Clinical Administered PTSD Scale* (CAPS), basada en los criterios diagnósticos del DSM-5, para evaluar la gravedad de los síntomas del participante. Un puntaje igual o mayor a 50, constituye un diagnóstico severo de TEPT (Smith et al, 2022). Las medidas secundarias aplicadas fueron la *Impact of Event Scale* (IES-R), *The Symptom Checklist (SCL-90)*, entre otras (Mithoefer et al, 2011). Las medidas fueron tomadas en la línea de base, cuatro días posteriores a cada sesión experimental y dos meses después de la última sesión experimental.

En la primera etapa, se administraron dosis de 125 mg al grupo de dosis activa, con un suplemento de 62.5mg a las dos horas luego de la primera si los terapeutas creían que era seguro y el participante estaba de acuerdo (Mithoefer et al, 2011). El grupo al que le fue administrado MDMA mostró mejoras significativas al ser comparado con el grupo placebo. La respuesta clínica del grupo de MDMA fue de 83.3% en el que 10 participantes ya no cumplían con el criterio de TEPT, en contraste con el grupo placebo cuya tasa de respuesta fue de 25%, con 2 participantes de 8 no cumpliendo con el criterio para TEPT en relación al puntaje CAPS.

En la segunda etapa, la tasa de respuesta clínica fue de 100% en todos los sujetos de grupo previamente placebo. Se realizó un seguimiento a largo plazo a los tres años y medio en promedio después de la segunda sesión experimental (Mithoefer et al, 2013). Los resultados mostraron que la mayoría de los sujetos que sufrían previamente de TEPT crónico (y que no habían respondido a los tratamientos existentes) habían percibido alivio sintomático y beneficios a partir de la psicoterapia asistida con MDMA, y que dicho efecto había persistido en el tiempo. Al menos un 74% de los participantes tuvieron una reducción significativa en sus puntajes de CAPS. Además, los participantes declararon que no percibieron ningún daño por la participación en el mismo.

Otra investigación es la de Oehen et al (2013), quienes llevaron adelante un estudio piloto aleatorizado, doble-ciego y controlado en una muestra pequeña de 12 pacientes con TEPT crónico. Los participantes se caracterizaban por tener un puntaje CAPS igual o mayor a 50, haber pasado por al menos seis meses de psicoterapia y tres meses de tratamiento con ISRS. En la primera etapa, 8 participantes fueron asignados al grupo de dosis completa de 125 mg de MDMA y un suplemento de 62.5 mg, y 4 participantes al grupo de placebo activo de 25 mg con un suplemento de 12.5 mg. Las dosis de placebo activo estaban destinadas a producir mínimos pero detectables efectos subjetivos, pero sin ser terapéuticamente activos. Se llevaron adelante 3 sesiones experimentales y 12 sesiones de psicoterapia como instancias introductorias e integradoras para cada grupo. En la segunda etapa de ensayo abierto, quienes fueron previamente asignados al grupo de dosis activa tuvieron 2 sesiones experimentales adicionales y 7 sesiones de psicoterapia, mientras que quienes estuvieron en el grupo de placebo activo tuvieron 3 sesiones experimentales con dosis completas de MDMA y 12 sesiones de psicoterapia.

La medida primaria aplicada fue CAPS, la cual fue administrada en la línea de base, tres semanas después de la segunda sesión con MDMA, tres semanas después de la tercera sesión con MDMA y 2, 6 y 12 meses posteriores a la tercera sesión de MDMA (Oehen et al, 2013). Como medida secundaria se aplicó el *Posttraumatic Stress Disorder Symptom Severity Scale-Revised (EGS-R)*, una medida autoreportada de los síntomas de TEPT el día posterior a todas las sesiones experimentales, tres semanas después de la tercera sesión experimental y 2, 6 y 12 meses tras la tercera sesión experimental.

En la primera etapa se observó en el grupo de MDMA activo una reducción no significativa entre la línea de base y la segunda sesión experimental, en el que el puntaje CAPS pasó en promedio de un 66.4 a un 63 (Oehen et al, 2013). En dicho grupo, tras la tercera sesión experimental el puntaje CAPS se redujo un 23.5% a 50.8 puntos en comparación con la línea de base. En el caso de los participantes asignados al grupo de placebo activo, ninguno respondió positivamente al tratamiento. Si bien tras la segunda sesión experimental se observó una muy pequeña disminución en el promedio de los puntajes CAPS -de 63.5 en la línea de base a 60-, tras la tercera sesión experimental se observó un aumento de dicho puntaje a 60, acompañado por un leve deterioro clínico.

En la segunda etapa, los cuatro sujetos anteriormente asignados a placebo activo respondieron positivamente al tratamiento, con un 50% ya no cumpliendo con los criterios para TEPT, mientras que el resto había presentado mejoras pero aún tenían diagnóstico de TEPT moderado (Oehen et al, 2013). En el seguimiento a los 12 meses, el puntaje CAPS para el grupo de MDMA activo había disminuido un 35% de puntaje CAPS en comparación con la línea de base, mientras que el grupo asignado inicialmente a placebo activo había disminuido un 52% tras la segunda etapa con dosis de MDMA activo (Oehen et al, 2013).

En términos generales, en el seguimiento a largo plazo se observó que 5 de los 12 participantes ya no cumplían con el criterio de TEPT, 2 pasaron de tener TEPT leve, 4 pasaron a tener un TEPT moderado mientras que un participante falleció por causas no relacionadas al estudio. Este estudio sugirió nuevamente que en un *setting* clínico el MDMA puede ser administrado de forma segura sin efectos graves adversos, y que tres sesiones con dosis de MDMA activas fueron significativamente más beneficiosas que dos.

Otro estudio fase 2 fue realizado entre 2012 y 2017 por Ot'alora et al (2018), quienes administraron a 28 participantes con TEPT crónico dosis de 40, 100 y 125 mg de MDMA como adjunto de psicoterapia. Los participantes debían tener un diagnóstico de TEPT por al menos seis meses, puntaje CAPS igual o mayor que 50 y no haber respondido a al menos un proceso con psicofármacos y/o psicoterapia. Todos los participantes fueron aleatoriamente asignados a una de las siguientes dosis de MDMA: 6 recibieron dosis de 40 mg, 9 recibieron dosis de 100 mg y 13 recibieron dosis de 125 mg. En la primera etapa se llevaron a cabo 3 sesiones de preparación de 90 minutos, y luego dos sesiones experimentales de 8 horas cada una. Además, se realizaron tres sesiones integradoras tras cada sesión experimental, siendo la primera al otro día de la misma. En la segunda etapa, y tras el levantamiento del ciego, los participantes asignados a las dosis de 40 mg tuvieron una sesión preparatoria, dos sesiones experimentales con dosis de MDMA de 100 o 125 mg y tres sesiones integradoras luego de cada una de las sesiones experimentales. Por otro lado, el grupo previamente asignado a dosis de 100 o 125 mg tuvieron una sesión experimental adicional y tres sesiones integradoras.

La medida primaria administrada fue CAPS-IV y las medidas secundarias fueron BDI-II, *Dissociative Experiences Scale* (DES-II) y *The Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). Todas estas medidas fueron administradas previamente a las sesiones preparatorias y un mes

después de la segunda sesión experimental ciega (Ot'abora et al, 2018). Tras el levantamiento del ciego, se administraron las medidas luego de un mes tras la segunda sesión experimental en el grupo asignado previamente a la dosis comparativa, y a los dos meses de la tercera sesión experimental para el grupo de dosis más altas. Por último, se administraron dichas medidas en el seguimiento a los 12 meses tras la última sesión con MDMA.

Tras las primeras sesiones experimentales ciegas, los grupos de dosis de 125 mg y 100 mg redujeron en promedio un 30% de sus puntajes CAPS, mientras que en el grupo de 40 mg se observó una reducción de 16.7% (Ot'abora et al, 2018). Después de la tercera sesión experimental con MDMA, los grupos de 100 y 125 mg mostraron una reducción aún mayor en el puntaje CAPS, brindando nuevamente evidencia de que tres sesiones de MDMA fueron más efectivas que dos. Tras la ruptura del ciego, en el grupo de 40 mg el puntaje CAPS se redujo significativamente tras las dos sesiones *open-label* aunque poco tras la tercera. En el seguimiento a los 12 meses luego de la última sesión experimental con MDMA, se detectó que un 76% de los participantes ya no cumplían con el criterio de TEPT, lo que apoyó la hipótesis de que los beneficios brindados por la terapia asistida son sostenibles en el tiempo.

Un estudio clínico fase 2 aleatorizado y doble ciego similar fue llevado adelante por Mithoefer et al (2018), quienes administraron diferentes dosis de MDMA como adjunto de psicoterapia a 26 personas con TEPT crónico. La población estudiada incluyó veteranos militares, bomberos y oficiales de policía. Los participantes tenían en común un diagnóstico de TEPT por al menos seis meses, con un puntaje de CAPS igual o mayor a 50, y haber fallado a responder a tratamiento con psicofármacos o psicoterapia.

Se separaron a los participantes en grupos para administrarles dosis ascendentes: 7 participantes recibieron dosis de 30 mg de MDMA, 7 participantes recibieron dosis de 75 mg y 12 recibieron dosis de 125 mg. Se llevaron adelante tres sesiones preparatorias, dos sesiones experimentales de 8 horas espaciadas en un mes y tres sesiones integradoras, siendo la primera a la mañana posterior a la sesión experimental. La segunda etapa del estudio implicó una rotura del ciego, en la que quienes estuvieron en el grupo de 125 mg tuvieron una sesión experimental adicional con tres sesiones integradoras, y los del grupo de 30 y 75 mg tuvieron una sesión preparatoria, tres sesiones experimentales espaciadas en un mes y tres sesiones integradoras posteriores.

La medida primaria aplicada fue CAPS, administrada en la línea de base, un mes posterior a la segunda sesión experimental y doce meses tras la última sesión experimental del segmento abierto (Mithoefer et al, 2018). Por otro lado, las medidas secundarias aplicadas fueron *BDI-II*, *PSQI*, *Posttraumatic Growth Inventory (PTGI)*, *DES-II* entre otras, en las mismas instancias que CAPS.

En la primera etapa, el grupo de 75 mg tuvo una reducción de 70% del puntaje de CAPS en relación a la línea de base, el de 125 mg una mejora de 49%, mientras que el de 30 mg tuvo una reducción del 13% (Mithoefer et al, 2018). En el seguimiento a los doce meses, se observó una reducción respecto a la línea de base de un 40% en puntaje CAPS para el grupo de 30 mg, un 66% en el de 75 mg y por último una reducción del 58% en el grupo de 125 mg. Tras las sesiones ciegas, un mayor porcentaje de participantes de los grupos de dosis activas (86% para el grupo de 70 mg y 58% para el de 125 mg) ya no cumplían con el criterio de TEPT en contraste con el grupo comparador (24%). En la segunda etapa y tras las sesiones experimentales con dosis más altas de MDMA, se observó una reducción del puntaje CAPS respecto a la línea de base de un 44% para el grupo comparativo, mientras que los grupos inicialmente asignados a dosis altas no mostraron ulteriores reducciones significativas. En el seguimiento a los 12 meses, un 67% de los participantes ya no cumplían con el criterio de CAPS para diagnóstico de TEPT, mientras que dos participantes que no cumplieron con dicho criterio tras las tres sesiones experimentales con MDMA si lo hacían al momento de dicho seguimiento. Por otro lado, tres participantes que sí cumplían con el diagnóstico tras las sesiones experimentales mencionadas, no lo cumplían al momento del seguimiento.

Actualmente y para que la terapia asistida con MDMA sea aprobada por las agencias reguladoras de medicamentos, se deben llevar adelante estudios clínicos en fase 3. Estos ensayos se realizan con grupos más numerosos y heterogéneos, para evaluar si el tratamiento alternativo ofrece mejores resultados que un tratamiento estándar, y verificar aspectos de seguridad y eficacia del fármaco (Sáenz Campos et al, 1995). En esta fase se llevan adelante los *Compassionate Use Programs* mencionados anteriormente. El primero de los dos ensayos clínicos que se deben realizar para completar la fase 3 con MDMA para el TEPT se llevó adelante entre 2018 y 2020 en Estados Unidos, Israel y Canadá, en el que 90 participantes fueron parte de un ensayo aleatorizado, y controlado con placebo (Mitchell et al, 2021). A 46 participantes se les administró MDMA Y a 44 placebo, en 3 sesiones de psicoterapia asistida. A

las 18 semanas, se observó que el 67% de los participantes en el grupo de dosis activa no calificó más para el diagnóstico de TEPT tras tres sesiones experimentales de la droga con psicoterapia, mientras que un 88% reportaron una significativa reducción de síntomas. En contraste, el 32% del grupo placebo no calificó más para el diagnóstico de TEPT mientras que un 60% reportó mejoras significativas en los síntomas. En la actualidad se están llevando adelante un segundo estudio fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de la psicoterapia asistida con MDMA en 100 participantes mayores de edad con TEPT moderado a grave (NIH, 2022). Se administrarán dosis experimentales de 80 y 120 mg con un suplemento de media dosis de la hora y media a dos horas tras la primera, seguidas de tres sesiones de psicoterapia integrativas. Se estima que el ensayo será completado en marzo de 2023, por lo que puede ser el año en el que finalmente la FDA apruebe su uso médico para tratar el TEPT.

Otras posibles aplicaciones clínicas con MDMA

Si bien la mayor parte de las investigaciones en relación al MDMA y su uso terapéutico están enfocadas al tratamiento del TEPT, se han llevado a cabo ensayos clínicos para evaluar su seguridad y eficacia en otros trastornos o padecimientos.

Entre febrero de 2014 y abril de 2017 se condujo un estudio piloto y ciego fase 2 para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adultos autistas (Danforth et al, 2018). El trastorno de espectro autista implica un desarrollo atípico de las competencias sociales y comunicacionales, y los abordajes terapéuticos tradicionales para reducir la ansiedad social en este trastorno tienen efectividad limitada. 12 participantes fueron asignados de forma aleatoria; 4 estuvieron asignados al grupo con placebo y 8 con MDMA. El diseño del estudio siguió la misma línea que los orientados a tratar el TEPT, constando de tres sesiones preparatorias, dos sesiones experimentales de psicoterapia asistida con MDMA o placebo y tres sesiones integradoras.

La medida primaria aplicada fue la *Liebowitz Social Anxiety Scale* mientras que como medidas secundarias se aplicó *BDI-II*, *STAI* y la *Perceived Stress Scale*. Todas estas medidas fueron aplicadas en la línea de base, un día, dos semanas, cuatro semanas y seis meses de la última sesión experimental. En el grupo asignado a las sesiones experimentales con MDMA, se le administraron a la mitad dosis de 75 mg en la primera sesión y 100 mg en la segunda. En la

otra mitad se administraron dosis más elevadas: 100 mg en la primera y 125 mg en la segunda. A partir de este estudio se observó una reducción significativa de los síntomas en los grupos de MDMA en comparación con el placebo, con una respuesta clínica de 75% y 50% respectivamente. La rotura del ciego ocurrió a los seis meses, donde se detectó que los beneficios no solo se mantuvieron sino que los síntomas continuaron decreciendo para el grupo que había sido asignado a psicoterapia asistida con dosis de MDMA.

Posteriormente Wolfson et al (2020) llevaron a cabo entre 2015 y 2017 un estudio en el que se presentó un abordaje novedoso que investigó la psicoterapia asistida con MDMA para el tratamiento de ansiedad en personas con enfermedades potencialmente mortales. Estas personas no solo sufren de los síntomas de su enfermedad terminal, sino que también lidian con ansiedad, angustia, desesperación, depresión e ira. Las personas que sufren estas enfermedades experimentan ansiedad y pensamientos intrusivos acerca de la misma, similar a los síntomas de quienes padecen de TEPT, e incluso pueden desarrollar TEPT tras el diagnóstico y el tratamiento subsecuente.

Unos 18 participantes formaron parte del estudio de asignación aleatoria, en el que 13 recibieron MDMA y 5 placebo inactivo (Wolfson et al, 2020). La medida primaria aplicada fue el *STAI* en la línea de base y un mes posterior a la segunda sesión experimental ciega. Las medidas secundarias aplicadas fueron el *PTGI*, y el *Five Facet Mindfulness Questionnaire* siguiendo la misma trayectoria que la medida primaria. A su vez, se realizó un seguimiento a los 6 y 12 meses.

El grupo asignado a dosis de MDMA tuvo inicialmente una sesión experimental con 125 mg y posteriormente en ensayo abierto otra sesión adicional. Por otro lado, el grupo placebo tuvo inicialmente una sesión de psicoterapia con placebo y posteriormente tres sesiones de ensayo abierto de psicoterapia con MDMA. Los resultados de este estudio piloto mostraron evidencia potencialmente prometedora, detectándose una reducción significativa en los síntomas de ansiedad reflejada en los resultados del *STAI-Trait* respecto a línea de base tras las sesiones experimentales con MDMA, en comparación con el grupo placebo.

Por último, en la actualidad se está llevando a cabo un estudio clínico para tratar un trastorno diferente a los anteriormente mencionados. En Vancouver se llevará a cabo un ensayo clínico fase 2 en el que se administrarán dosis de MDMA como adjunto de psicoterapia

a 36 participantes con trastornos alimenticios como anorexia nerviosa y trastorno del atracón (MAPS, s.f.).

Reflexiones finales

El renacimiento psicodélico es una realidad que parecería que seguirá desarrollándose. La gran cantidad de estudios clínicos que se están llevando a cabo con sustancias como el MDMA, psilocibina, ketamina e ibogaína lo confirman. Para quienes desconocen la historia de la investigación con psicodélicos les puede ser difícil imaginarse una terapia psicodélica sin dotarla como controversial, pero los resultados de las investigaciones publicadas y las que se están aún en curso podrán generar suficiente evidencia para apoyar su eventual uso médico y terapéutico.

Si bien el terreno en el que se realizaron más investigaciones del MDMA como adjunto en psicoterapia es en el TEPT, se han obtenido resultados prometedores de su aplicación en diferentes poblaciones como personas con TEA y con enfermedades terminales, mientras que en la actualidad se está evaluando su eficacia para trastornos alimenticios. Lo que hace unos años era pensado como una sustancia peligrosa sin ningún uso médico, hoy está a punto de convertirse en una herramienta terapéutica con potencial de generar alternativas en el tratamiento de afecciones persistentes.

Si bien en Uruguay aún no se llevaron adelante investigaciones clínicas mediante pruebas con grupos de control y aleatorización, desde hace años se están llevando a cabo estudios alrededor de diferentes psicodélicos, tanto en investigaciones experimentales, preclínicas, observacionales y etnográficas (Apud et al, 2021). El grupo interdisciplinario Arché, con base en la Universidad de la República, reúne a profesionales interesados en estudiar los aspectos químicos, farmacológicos, psicológicos y culturales de sustancias como la ibogaína, ayahuasca y la psilocibina. En relación al MDMA, si bien hasta ahora no se ha logrado un financiamiento para líneas de investigación que no sean etnográficas o epidemiológicas, ha sido un tópico frecuente en las comunicaciones e intercambios académicos regionales (Fernández Romar y Aszkinas Browarski, 2021).

En 2013 fue promulgada la Ley N.19.172, que institucionalizó el marco regulatorio para la legalización del cannabis. Si bien el impacto de la deriva legislativa de Uruguay sobre el

cannabis quedó opacado por medidas más contundentes adoptadas por países como Canadá y Estados Unidos, Uruguay continúa configurando un curioso laboratorio social y político en relación a sus procesos en curso de normalización de drogas (Fernández Romar y Aszkinas Browarski, 2021). Se puede pensar esto como un precedente que puede apoyar en un futuro la legalización en nuestro país de diferentes sustancias como el MDMA. Tanto en Uruguay como en otros países en los que se ha legalizado el cannabis, se han enfrentado diversos desafíos en relación a su accesibilidad, teniendo en cuenta los altos precios de CBD de grado médico y la no inclusión del tratamiento y medicación en la cobertura de salud ya sea pública o privada (Solomita, 2 de junio de 2019). Esto ha dado lugar a un mercado negro en el que se comercializan aceites que no alcanzan los estándares de las buenas prácticas de manufactura.

Pensando en una posible futura legalización del MDMA, en Estados Unidos será tarea de MAPS enmarcar su comercialización (Gunther, 2021). En este proceso estos deberán tener en cuenta la necesidad de formación de cientos de terapeutas o considerar conceder licencias para que otros impartan la formación en su nombre. Por otro lado, no queda claro si enfrentarán el mismo problema que la legalización del cannabis, ya que se estima un costo de alrededor de 15.000 dólares para un tratamiento con MDMA, el cual dependerá de la tarifa que cobren los terapeutas. Tampoco hay una respuesta específica en relación a la cobertura de los mencionados costos en los servicios de salud tanto privados como públicos.

Si todo sale según lo estipulado, se estima que el MDMA podrá ser legalizado en algún momento del año 2023. Para quienes sufren de trastornos resistentes a tratamientos convencionales como el TEPT, esto puede significar la posibilidad de acceder a un tratamiento revolucionario que podrá mejorar su calidad de vida. El marco de esta potencial legalización podrá marcar un precedente para la legalización de otras drogas prohibidas y a su vez motivar la investigación de sustancias cuyo potencial terapéutico hoy se considera impensable.

Referencias bibliográficas

Apud, I. (2016). Pharmacology of consciousness or pharmacology of spirituality? A historical review of psychedelic clinical studies. *Journal of Transpersonal Psychology*, 48(2), 150–167.

- Apud, I., Carrera, I., Scuro, J., y Montero, F. (2021). ¿Es posible desarrollar investigaciones clínicas utilizando sustancias psicodélicas en Uruguay? *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 85(1), 63-76. <https://doi.org/10.46706/PSI/85.1.4>
- Beck, J. y Rosenbaum, M. (1994). *Pursuit of Ecstasy: The MDMA Experience*. New York: State University of New York Press.
- Belouin, S. J., y Henningfield, J. E. (2018). Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*, 142,7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.018>
- Freudenmann, R. W., Oxler, F., y Bernschneider-Reif, S. (2006). The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction (Abingdon, England)*, 101(9), 1241–1245. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01511.x>
- Bouso Saíz, J.C. (2003). *Qué son las drogas de síntesis: El éxtasis (MDMA) y otras drogas sintéticas*. Barcelona: Integral.
- Bouso, J. C., Doblin, R., Farré, M., Alcázar, M. A., y Gómez-Jarabo, G. (2008). MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of psychoactive drugs*, 40(3), 225–236. <https://doi.org/10.1080/02791072.2008.10400637>
- Danforth, A. L., Grob, C. S., Struble, C., Feduccia, A. A., Walker, N., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., y Emerson, A. (2018). Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology*, 235(11), 3137–3148. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5010-9>
- Degenhardt, L., y Hall, W.(2010). *The health and psychological effects of “ecstasy” (MDMA) use*. Sydney: University of New South Wales. Recuperado de: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/resource/health-and-psychological-effects-ecstasy-mdma-use>
- Eisner B. (1995). *Éxtasis. Historia del MDMA*. Barcelona: Ediciones Obelisco.

- Feduccia, A. A., y Duvauchelle, C. L. (2008). Auditory stimuli enhance MDMA-conditioned reward and MDMA-induced nucleus accumbens dopamine, serotonin and locomotor responses. *Brain research bulletin*, 77(4), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.07.007>
- Fernández Romar, J.E. y Aszkinas Browarski, L. (2021). El nudo gordiano del MDMA (Éxtasis). *Sincronía*, Núm. 79, 583-597. <https://doi.org/10.32870/sincronia.axxv.n79.31a21>
- Freud, S. (1976). Primeras publicaciones psicoanalíticas (1893-1899) En: S. Freud (ed.). *Obras completas Vol. III*. Buenos Aires: Amorrortu editores.
- Freud, S. (1920). Más allá del principio de placer. En S. Freud (ed.) *Obras completas Vol. XVIII*. Buenos Aires: Amorrortu editores.
- Gunther, M. (2021). The Psychedelic Revolution in Mental Health. *Stanford Social Innovation Review*, 19(2), 18–25. <https://doi.org/10.48558/52R3-R441>
- Holland, J. (2001). *Ecstasy. The complete guide. A comprehensive look at risks and benefits of MDMA*. Vermont: Park Street Press.
- Holze, F., Vizeli, P., Müller, F., Ley, L., Duerig, R., Varghese, N., Eckert, A., Borgwardt, S., y Liechti, M. E. (2020). Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(3), 462–471. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0569-3>
- Krediet, E., Bostoen, T., Brecksema, J., van Schagen, A., Passie, T., y Vermetten, E. (2020). Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 23(6), 385–400. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa018>
- Malberg, J. E. y Bonson, K. R. (2001). How MDMA works in the brain. En J. Holland (Ed), *Ecstasy. The complete guide. A comprehensive look at risks and benefits of MDMA*. (pp.29-38) Vermont: Park Street Press.

MAPS (s.f.). *MDMA-Assisted Therapy for Eating Disorders (MED1)*. Recuperado el 22 de octubre de 2022 de <https://maps.org/mdma/eating-disorders/>

MAPS (2007). *The Medical History of Psychedelic Drugs*. Recuperado de: https://maps.org/images/pdf/history_of_psychedelics.pdf

Méndez, M. (2013). Psicofármacos y Espiritualidad: La Investigación con Sustancias Psicodélicas y el Surgimiento del Paradigma Transpersonal. *Journal of Transpersonal Research*. 5(1), 36-57.

Metzner, R. (1993). Letter from Ralph Metzner. *Newsletter of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies MAPS*. 4 (1).

Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'alora G, M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., Tzarfaty, K., ... Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature medicine*, 27(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>

Mithoefer, M. (2017). A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder; Version 8.1. Recuperado de: <http://www.maps.org/research/mdma/mdma-research-timeline/4887-a-manual-for-mdma-assisted-psychotherapy-in-the-treatment-of-ptsd>.

Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wagner, M., Wymer, J., Holland, J., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., y Doblin, R. (2018). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The lancet. Psychiatry*, 5(6), 486–497. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30135-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30135-4)

- Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., y Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of psychopharmacology*, 25(4), 439–452. <https://doi.org/10.1177/0269881110378371>
- Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., Martin, S. F., Yazar-Klosinski, B., Michel, Y., Brewerton, T. D., y Doblin, R. (2013). Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *Journal of psychopharmacology*, 27(1), 28–39. <https://doi.org/10.1177/0269881112456611>
- Mithoefer, M. C., Feduccia, A. A., Jerome, L., Mithoefer, A., Wagner, M., Walsh, Z., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2019). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology*, 236(9), 2735–2745. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05249-5>
- Nichols D. E. (1986). Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *Journal of psychoactive drugs*, 18(4), 305–313. <https://doi.org/10.1080/02791072.1986.10472362>
- Nichols D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & therapeutics*, 101(2), 131–181. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.002>
- Nichols, D. E., Johnson, M. W., y Nichols, C. D. (2017). Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 101(2), 209–219. <https://doi.org/10.1002/cpt.557>
- Nichols D. E. (2022). Entactogens: How the Name for a Novel Class of Psychoactive Agents Originated. *Frontiers in psychiatry*, 13, 863088. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.863088>

NIDA (2021). Abuso de la MDMA (éxtasis) - Reporte de investigación. Recuperado de: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/abuso-de-la-mdma-extasis> en 2022, August 27

NIH (5 de octubre de 2022). *A Multi-Site Phase 3 Study of MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD*. Recuperado el 22 de octubre de 2022 de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04077437>

Oehen, P., Traber, R., Widmer, V., y Schnyder, U. (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of psychopharmacology*, 27(1), 40–52. <https://doi.org/10.1177/0269881112464827>

Ogden, P., Pain, C., y Fisher, J. (2006). A sensorimotor approach to the treatment of trauma and dissociation. *The Psychiatric clinics of North America*, 29(1), 263–xii. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.10.012>

Ot'alora G, M., Grigsby, J., Poulter, B., Van Derveer, J. W., 3rd, Giron, S. G., Jerome, L., Feduccia, A. A., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., y Doblin, R. (2018). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of psychopharmacology*, 32(12), 1295–1307. <https://doi.org/10.1177/0269881118806297>

Parrott A. C. (2004). MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy: the neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves. *Neuropsychobiology*, 50(4), 329–335. <https://doi.org/10.1159/000080961>

Petry, L. G., Sharma, M., Wolfgang, A. S., Ross, D. A., y Cooper, J. J. (2021). Any Questions? A Sober Look at MDMA. *Biological psychiatry*, 90(3), e7–e8. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.06.001>

- Pollan, M. (2018) *How to Change Your Mind: What the New Science of Psychedelics Teaches Us about Consciousness, Dying, Addiction, Depression, and Transcendence*. London: Penguin.
- Ruiz-Vargas, J. (2010). *Manual de Psicología de la Memoria*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Sáenz Campos, D., Bayés, M. C., Martín, S. y Barbanoj, M. J. (1995) El ensayo clínico: investigación experimental, fases de investigación clínica y diseño experimental (I parte). *Revista costarricense de ciencias médicas*, 16(4), 49-58. Recuperado de: <https://repositorio.binasss.sa.cr/xmlui/handle/20.500.11764/3456>
- Sáiz Martínez, P., García-Portilla González, P., Paredes Ojanguren, B., y Bobes García, J. (2003). Evolución histórica del uso y abuso de MDMA. *Adicciones*, 15(5), 35-50. <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.452>
- Sessa, B. (2005). Can psychedelics have a role in psychiatry once again?. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 186(6), 457–458. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.6.457>
- Sessa, B. (2014). Why psychiatry needs psychedelics and psychedelics need psychiatry. *Journal of psychoactive drugs*, 46(1), 57–62. <https://doi.org/10.1080/02791072.2014.877322>
- Sessa, B., y Nutt, D. (2015). Making a medicine out of MDMA. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 206(1), 4–6. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152751>
- Sessa, B. (2018). The 21st century psychedelic renaissance: heroic steps forward on the back of an elephant. *Psychopharmacology*, 235(2), 551–560. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4713-7>
- Shulgin A. T. (1986). The background and chemistry of MDMA. *Journal of psychoactive drugs*, 18(4), 291–304. <https://doi.org/10.1080/02791072.1986.10472361>
- Shulgin, A. y Nichols, D. E. (1978) Characterization of three new psychotomimetics. *The Psychopharmacology of Hallucinogens*. Stillman R, Willete R (eds). New York:

Pergamon Press. Recuperado de:
<https://chemistry.mdma.ch/hiveboard/rhodium/shulgin-nichols.three.new.html>

Smith, K. W., Sicignano, D. J., Hernandez, A. V., y White, C. M. (2022). MDMA-Assisted Psychotherapy for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Journal of clinical pharmacology*, 62(4), 463–471. <https://doi.org/10.1002/jcph.1995>

Solomita, M. (2 de junio de 2019). Corta vida para aceites ilegales: MSP estudia proyecto para regular mercado negro. *El País*. <https://www.elpais.com.uy/que-pasa/corta-vida-aceites-ilegales-msp-estudia-proyecto-combatir-mercado-negro.html>

M ter Bogt, T. F., y Engels, R. C. (2005). "Partying" hard: party style, motives for and effects of MDMA use at rave parties. *Substance use & misuse*, 40(9-10), 1479–1502. <https://doi.org/10.1081/JA-200066822>

Timmermann, C. (2014). Neurosciences and psychotherapeutic applications in the psychedelic research renaissance. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria*, 52(2), 93-102. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272014000200005>

Varker, T., Watson, L., Gibson, K., Forbes, D., y O'Donnell, M. L. (2021). Efficacy of Psychoactive Drugs for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review of MDMA, Ketamine, LSD and Psilocybin. *Journal of psychoactive drugs*, 53(1), 85–95. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1817639>

Wolfson, P. E., Andries, J., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wang, J. B., Williams, E., Carlin, S. C., Sola, E., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., y Doblin, R. (2020). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. *Scientific reports*, 10(1), 20442. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75706-1>