

Anfetaminas. Breve historia, mecanismo de acción y usos

Guadalupe Esther Ángeles-López, Mariana Segovia-Mendoza,
Omar F. Carrasco, Rosa Ventura-Martínez

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.2> Ciudad de México

Resumen

Las anfetaminas han tenido un desarrollo muy interesante a lo largo de la historia. El auge químico que surgió en Alemania en el siglo XIX permitió que se desarrollaran varios fármacos útiles hasta la actualidad, sin embargo, en esta búsqueda se encontraron con varias sustancias adictivas. Algunas de estas sustancias son las anfetaminas. Las anfetaminas tuvieron un papel muy importante durante la Segunda Guerra Mundial, pues su uso permitió a los alemanes establecer una táctica militar nunca vista, la guerra relámpago. Posterior a la II Guerra Mundial se reconoció que las anfetaminas tienen un alto riesgo de toxicidad, adicción y abuso. A finales de la década de 1950, los científicos sugirieron que las anfetaminas actúan periféricamente para liberar una sustancia similar a la noradrenalina y actualmente se conoce que son estimulantes del Sistema Nervioso Central, que actúan como inhibidores de la recaptura de la dopamina y norepinefrina y como estimulantes de la liberación de norepinefrina y dopamina. Finalmente, se han reconocido ampliamente los efectos nocivos de las anfetaminas, pero también se reconoce que el metilfenidato (fármaco modificado estructuralmente a partir de las anfetaminas) puede ser útil en el tratamiento de trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Por lo tanto, únicamente es recomendable el uso de los derivados de anfetaminas útiles en pacientes con TDAH y seguir rigurosamente las indicaciones terapéuticas para evitar el consumo irracional como se explicita en algunos medios electrónicos.

Palabras clave

Anfetamina, pervitina, dopamina, mecanismo de acción, Segunda Guerra Mundial.

Abstract

Amphetamines have had a very interesting development throughout history. The chemical boom that emerged in Germany in the 19th century allowed several useful drugs to be developed to this day, however, in this search they found several addictive substances. Some of these substances are amphetamines. Amphetamines played a very important role during World War II, as their use allowed the Germans to establish a military tactic never seen before, the blitzkrieg. After World War II, it was recognized that amphetamines have a high risk of toxicity, addiction, and abuse. In the late 1950s, scientists suggested that amphetamines act peripherally to release a substance similar to norepinephrine. Today, it is known that they act as central nervous system stimulants, inhibiting the reuptake of dopamine and norepinephrine and as stimulants of norepinephrine and dopamine release. Finally, the harmful effects of amphetamines have been widely recognized, but it is also recognized that methylphenidate (a drug structurally modified from amphetamines) may be useful in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Therefore, it is only advisable to use amphetamine derivatives useful in patients with ADHD and to follow the therapeutic indications to the letter and thus avoid their excessive consumption as explained in some electronic media.

Keywords:

Amphetamines, pervitin, dopamine, mechanism of action, World War Second.

Abreviaturas

DAT. Transportador de dopamina
FDA. Administración de Drogas y Alimentos
MAO. Monoaminooxidasa
NET. Transportador de noradrenalina
SERT. Transportador de serotonina
SNC. Sistema Nervioso Central
TAAR1. Receptor 1 intracelular asociado a trazas de aminas
TDAH. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
VMAT2. Transportador vesicular de monoaminas 2

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

*Autores de correspondencia: Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM. Guadalupe Esther Ángeles-López:

E-mail: geangeles@yahoo.com.mx ORCID 0000-0003-0518-7620, Omar F. Carrasco ORCID 0000-0001-7098-5069

y Rosa Ventura-Martínez: E-mail: rventuram7@hotmail.com ORCID 0000-0002-6580-2886

Introducción

Alemania: Un siglo antes del Tercer Reich

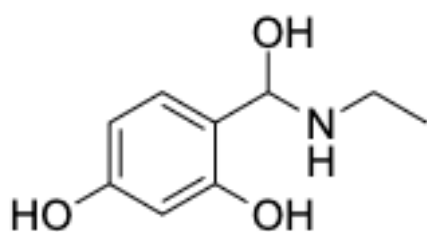
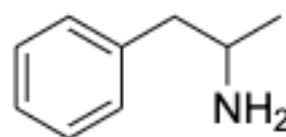
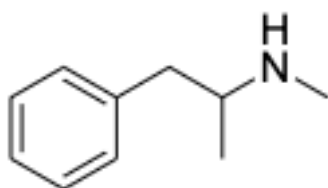
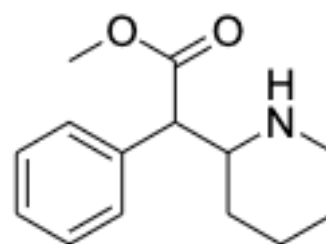
Alemania fue pionera en el campo de la industria químico-farmacéutica gracias a la creatividad de químicos destacados; ejemplo de este hecho son las aportaciones del químico Friedrich Wilhelm Sertürner que realizó uno de los hallazgos más importantes en la historia de la farmacología y de la humanidad, consiguió aislar la morfina en 1817, el principal alcaloide del opio que es uno de los analgésicos más utilizados^(1,2). En 1885, Friedrich Gaedcke aisla por primera vez el principio activo de la planta de la coca (*Erythroxylon coca*) sin embargo, se le atribuye a Albert Niemann la identificación de la cocaína en 1859. En aquellos años, la cocaína se utilizaba como anestésico ocular, para combatir el desanimo y como euforizante. Alrededor de 1886, el farmacéutico Pemberton combinó cocaína con cafeína en una preparación líquida administrada oralmente que curaba todo, a la cual denominó “French Wine Coca” precursor de la “Coca-Cola”^(2,3).

Posteriormente, Felix Hoffmann el 10 de agosto de 1897 logró sintetizar el ácido acetil salicílico a partir del principio activo de la corteza del sauce, el ácido salicílico. Al parecer el nombre de Aspirina fue dado por el farmacólogo en jefe de Bayer Heinrich Dreser. Algunas hipótesis que sostienen que el nombre de aspirina es debido a San Aspirinius, el santo patrón contra dolores de cabeza; otra explicación es que deriva de *Spiraea*, que es el nombre con que Linneo nombra al género de plantas que pertenece a la planta “Reina de los prados” que contiene salicilaldehído, originando ácido salicílico al presentarse oxidación. De acuerdo con esta última explicación, el ácido derivado de *Spiraea* se convirtió en “*Spirsäure*” en alemán. La acetilación de “*Spirsäure*” produjo el nombre de “*Acetylsäure*”, que después se redujo a aspirina⁽⁴⁾. Este fármaco mundialmente conocido también revolucionó el estado de bienestar de las personas, pues fue otro analgésico con propiedades antiinflamatorias que conquistó a la humanidad.

Por si fuera poco, Hoffman junto con Dreser, 15 días después diseñarían la heroína que se comercializaba como remedio para la tos, aliviar el dolor de parto y de las heridas graves de guerra y que en el inicio de este fármaco se desconocía su carácter altamente adictivo. Por lo anterior mencionado, Alemania era un país rico en capital humano con excelentes químicos que les permitió contar con un sin número de patentes y por lo cuál eran los pioneros de la industria química; Alemania se convirtió en el “laboratorio químico del mundo”⁽²⁾.

Volksdroge

La pervitina (metanfetamina, Figura 1), mejor conocida como droga del pueblo (volksdroge), no comienza su historia en Alemania, sino en Japón, donde Nagayoshi Nagai aisló en 1885 la efedrina de *Ephedra vulgaris* encontrando que es altamente eficaz contra el asma. Posteriormente el químico Gordon Alles desarrolló la anfetamina en Los Ángeles debido a la escasa cantidad que se obtiene de efedrina a partir de la planta y para finales de la década de 1930 se comercializó como benzedrina⁽⁵⁾. La metanfetamina alemana (Figura 1), mejor conocida como pervitina la desarrolló el Dr. Fritz Hauschild tras observar el rendimiento de los atletas estadounidenses que utilizaron benzedrina (anfetamina, Figura 1) en los Juegos Olímpicos de 1936, donde obtuvieron varias medallas olímpicas⁽²⁾.

**Adrenalina****Benzedrina (Anfetamina)****Pervitina (Metanfetamina)****Metilfenidato****Figura 1.** Estructuras químicas de adrenalina, benzedrina, pervitina y metilfenidato.

La pervitina fue producida a partir de 1938 en la Alemania Nazi por la farmacéutica Temmler, para tratar la depresión, cansancio y mejorar la autoestima. Para ese entonces, las consecuencias por el uso de esta nueva sustancia no se consideraban prioridad, centrándose en su comercialización al igual que la Coca Cola en Estados Unidos de América como un producto estimulante que se podía tomar “¡Bien fría!”⁽²⁾.

Desde su producción, la pervitina se comercializaba en carteles laterales de todos los transportes que existían en ese momento en Berlín, en consultorios, hospitales y clínicas, dejando siempre muestras gratis. Su popularidad creció como la espuma y de pronto secretarías, estudiantes, obreros, bomberos, vigilantes, maquinistas, médicos, amas de casa, en fin, toda la población consumía no solo tabletas sino también bombones de chocolate aderezados con la nueva metanfetamina alemana. Se había convertido en un producto de primera necesidad, por el simple hecho de que pensar que la depresión era cosa del pasado, sin embargo; las personas desconocían que este nuevo estimulante estaba

dejando cada vez más gente con dependencia a esta nueva sustancia⁽²⁾.

Pervitina. El arma secreta del Tercer Reich

El nuevo estimulante utilizado ampliamente por la sociedad alemana, resultaba ser una sustancia que podría mejorar el rendimiento de los soldados, debido a que un soldado cansado era incapaz de rendir y se encontraba expuesto al peligro del enemigo. Por esta razón, en 1938, el Dr. Otto Ranke inició lo que sería uno de los primeros ensayos de sustancias en humanos. El Dr. Ranke puso a prueba en sus sujetos de experimentación, con cafeína, con pervitina y con placebo (sustancia inactiva que tiene la misma apariencia que las sustancias de prueba). La prueba consistía en pasar toda una noche resolviendo ejercicios matemáticos y otras actividades. El grupo placebo amaneció dormido mientras que los de pervitina permanecían despabilados física y mentalmente; sin embargo; también observó que las personas que habían tomado la pervitina no habían realizado bien las tareas, por ejemplo; podían hacer cálculos rápidos, pero cometían

muchos errores, su capacidad de concentración y retención no había mejorado. Por lo tanto, concluyó qué si bien la pervitina combatía el cansancio no mejoraba la cognición⁽²⁾.

Como era de esperarse, los hallazgos del Dr. Ranke corrieron como pólvora y muchos aspirantes a oficiales médicos, así como jóvenes inscritos en la Universidad de Múnich tomaban grandes cantidades de pervitina por los efectos “milagrosos” de esta sustancia. En esta Universidad se tenía una sala habilitada para alumnos con sobredosis a los cuales conocían cómo cadáveres de pervitina. Los exámenes que realizaban estos jóvenes dejaban mucho que desear y generalmente escribían enunciados incoherentes. El Dr. Ranke se había dado cuenta del peligro de la adicción a esta sustancia e intento advertir en el instituto donde él trabajaba (Instituto de Fisiología General y de Defensa) que debían prohibir el uso de la pervitina en toda la Institución. Sin embargo; poco pudo hacer con lo que al principio él había invocado como la mejor sustancia “despertadora” y pronto llegó a todos los cuarteles⁽²⁾.

¿Cuándo descansan los soldados?

Para el 17 de abril de 1940 circulaba un decreto sobre sustancias “despertadoras” en donde se mencionaba que el sueño era un factor que ponía en riesgo el éxito militar, por lo cual, la pervitina se introdujo sistemáticamente en el equipo médico militar. Por tal motivo, la producción de pervitina por la empresa Temmler incrementó su producción para la Wehrmacht (fuerzas armadas unificadas de la Alemania Nazi): 35 millones de tabletas para las divisiones de tierra (Heer) y aire (Luftwaffe)⁽²⁾. A partir de 1940, la pervitina fue ampliamente distribuida entre la Wehrmacht en sus divisiones Heer (ejército de tierra), la Kriegsmarine (marina) y la Luftwaffe (fuerza aérea)⁽²⁾. La pervitina se les distribuía ampliamente en forma de tableta o mezclada en barras de chocolate denominadas “Chocolate del aviador” o “Chocolate de tanque”, con la finalidad de prepararlos para los rigores de las largas misiones o para evitar el insomnio y el hambre. Esta preparación les permitió establecer una táctica militar nunca vista; el blitzkrieg (guerra relámpago)^(2,5).

Sin embargo, los aliados no se quedaban atrás, en uno de los tantos bombardeos en Gran Bretaña, se observaron paracaidistas fuertemente drogados y valientes. Después de que un avión alemán fuese derribado, los agentes de inteligencia británica descubrieron tabletas de pervitina, por lo cual se organizó un plan para los soldados aliados con una ventaja química similar. Se concentraron en la benzedrina en tabletas e inhalables. La Royal Air Force autorizó oficialmente su uso en 1941 para ser distribuido ampliamente a sus soldados. Por lo tanto, durante la Segunda Guerra Mundial, las tropas nazis recibieron una gran cantidad de pervitina, mientras que los soldados estadounidenses y británicos recibieron una gran cantidad de benzedrina⁽⁵⁾.

En esta carrera de armamentos farmacológicos, los soldados que tomaban estos medicamentos fueron más allá de sus límites y de sus capacidades normales; pero los impactos a largo plazo del consumo de sustancias de abuso fueron ignorados en gran medida⁽⁶⁾.

Es importante mencionar que, al parecer, el propio Adolf Hitler era adicto al pervitina, esto debido a que su médico personal el Dr. Theodor Morell, la recetó durante mucho tiempo. Antes del suicidio del Führer, sus reservas personales se agotaron y sufrió de abstinencia severa, paranoia, psicosis, alucinaciones, temblores e insuficiencia renal^(2,5).

La Segunda Guerra Mundial ha terminado

Recién al final de la II Guerra Mundial hubo un creciente reconocimiento de los efectos secundarios de estas sustancias psicoestimulantes ya que diversos estudios científicos sacaron a la luz las consecuencias de su uso. Además, los médicos no sabían qué hacer con las personas adictas. No se entendió en ese momento el alcance total de la adicción y lo dañino que podría ser, por lo que se ofreció muy poca ayuda a las personas adictas. El tratamiento de las adicciones se tuvo que aprender sobre la marcha de una manera muy dura en los años posteriores. Además, las sustancias de abuso similares a la pervitina seguían siendo fácilmente

accesibles, tanto en el mercado negro como bajo receta. Actualmente se reconoce que las anfetaminas tienen un alto riesgo de toxicidad, adicción y abuso⁽⁵⁾.

Mecanismo de acción de las anfetaminas

A finales de la década de 1950, los científicos sugirieron que las anfetaminas actúan periféricamente para liberar una sustancia similar a la noradrenalina. Tuvieron que pasar varios años más para demostrar su mecanismo de acción⁽⁷⁾. Las anfetaminas son estimulantes del Sistema Nervioso Central (SNC) que actúan como estimulantes de la liberación de norepinefrina y dopamina, así como inhibidores de la recaptura de la dopamina y norepinefrina (Figura 2)^(7,8).

Las anfetaminas ingresan a la terminal del axón presináptico mediante difusión o absorción por los transportadores de monoaminas: transportador de dopamina (DAT), transportador de noradrenalina (NET) y transportador de serotonina (SERT). Una vez dentro de la terminal presináptica, aumentan las cantidades de neurotransmisores monoaminérgicos en el citosol mediante la inhibición del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2), así como mediante la alteración de los gradientes electroquímicos necesarios para la función del transportador vesicular, (Figura 2)⁽⁹⁾. Las anfetaminas también inhiben el metabolismo de los neurotransmisores al inhibir a la monoaminooxidasa (MAO) y estimular al receptor 1 intracelular asociado a trazas de aminas (TAAR1) que inducen la internalización o inversión del transportador DAT. Los efectos de TAAR1 en DAT también pueden extenderse a NET y SERT, aunque la co-localización de TAAR1 con estos dos transportadores solo se han evidenciado indirectamente en estudios hasta el momento. Por lo que existe un aumento en la salida y en la inhibición de la recaptura de DA en la hendidura sináptica, (Figura 2)⁽⁹⁾.

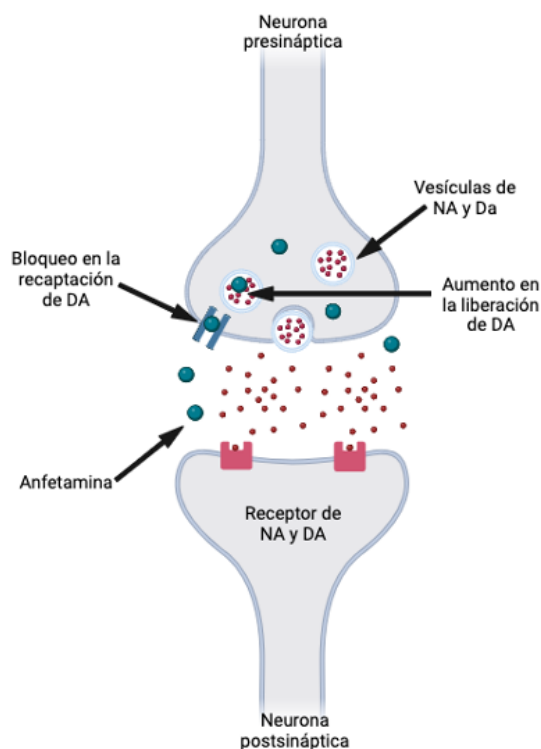


Figura 2. Mecanismo de acción de las anfetaminas sobre la dopamina y noradrenalina. DA: Dopamina, NA: Noradrenalina. Modificado de Robledo, 2008⁽⁸⁾. Imagen realizada con Biorender.

El incremento de la dopamina en el núcleo accumbens incrementa también los efectos adictivos. Las anfetaminas al incrementar la concentración de dopamina activan las neuronas dopaminérgicas que viajan en el haz medial del cerebro anterior. De forma aguda, aumenta la transmisión dopaminérgica desde el área tegmental ventral (VTA) al núcleo accumbens, pero con la ingesta crónica, el sistema dopaminérgico se altera (Figura 3)⁽¹⁰⁾.

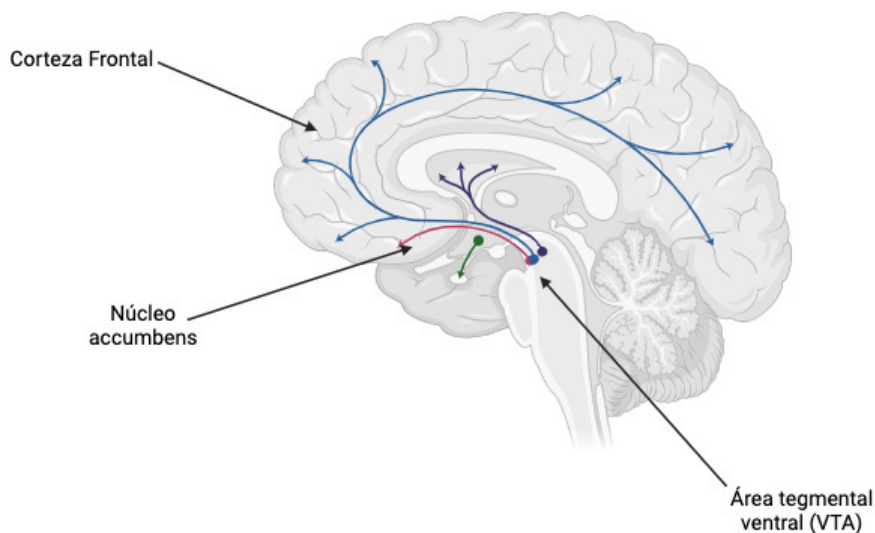


Figura 3. Vía dopaminérgica mesolímbica. Imagen realizada con Biorender.

Los receptores de dopamina D2 están regulados negativamente y la función de la dopamina se reduce, particularmente en el cuerpo estriado ventral, de pacientes adictos. El resultado de la regulación negativa del receptor de dopamina es que los estímulos normalmente gratificantes o de refuerzo natural son menos eficaces para provocar la transmisión de dopamina. Esto puede, en parte, ser la base de la emocionalidad negativa que se observa durante la abstinencia⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, las anfetaminas al incrementar la concentración de dopamina en el circuito de recompensa del cerebro, permite que esta dopamina permanezca en la sinapsis durante un tiempo prolongado, lo que resulta en una recompensa grande y duradera, a pesar de la reducción del número de receptores⁽¹⁰⁾.

Pervitina y otras anfetaminas en nuestros días

En 1952, Hermann Buhl realizó una expedición al Nanga Parbat, 8126 m (grupo del Himalaya) y su ascensión fue sin oxígeno. Sin embargo; durante la última parte de la subida usó la pervitina, que

había traído consigo en caso de emergencia. Esta práctica fue seguida por otros escaladores de la época⁽⁵⁾.

Las anfetaminas, no solo sirvieron para subir grandes montañas, sino que también se utilizó en el tratamiento contra la depresión. Mientras los pacientes se trataban contra la depresión, se observó que también disminuían de peso, por lo que también se utilizaron como fármacos anoréxicos en el tratamiento de obesidad⁽⁵⁾.

En 1959, la agencia regulatoria nacional de los Estados Unidos de América, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) tomó medidas enérgicas contra los inhaladores de benzedrina, haciéndolos disponibles solo con receta médica. Sin embargo, el uso de tabletas de anfetaminas se hizo de manera indiscriminada porque las personas las recomendaban para una gran variedad de condiciones físicas como para adelgazar y para problemas mentales⁽⁵⁾.

La literatura científica reciente describe que los derivados de las anfetaminas presentan un alto riesgo de efectos adversos neuropsiquiátricos.

Sin embargo, también es importante mencionar un uso terapéutico de fármacos con modificación estructural de las anfetaminas para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). El TDAH es un trastorno del desarrollo neurológico de inicio en la infancia heredable. En Estados Unidos afecta a 1 de cada 20 niños y se caracteriza por dimensiones de hiperactividad/ impulsividad, por ejemplo, inquietud excesiva con las manos y pies, falta de atención, así como déficits en el funcionamiento ejecutivo⁽¹¹⁾.

El metilfenidato es un medicamento de primera línea para tratar el TDAH y, aunque posee estímulos de refuerzo y discriminación, sigue siendo un tratamiento eficaz para el TDAH en niños. Otro fármaco similar para este trastorno es el dimesilato de lisdexanfetamina, un profármaco de la dextroanfetamina, indicando cuando la respuesta al metilfenidato o a la atomoxetina no es adecuada⁽⁵⁾.

Conclusiones:

Como hemos visto a través de este artículo la pervitina parecía ser la respuesta a la mejora humana, sin embargo, no todo lo que brilla es oro. Se han reconocido ampliamente los efectos nocivos de la pervitina y de las anfetaminas, pero también se reconoce que algunos fármacos modificados estructuralmente a partir de las anfetaminas también pueden ser útiles en algunos tratamientos de trastornos como el TDAH. Por lo tanto, únicamente es recomendable el uso de los derivados de anfetaminas útiles en pacientes con TDAH y seguir rigurosamente las indicaciones terapéuticas para evitar el consumo desmedido como se explicita en algunos medios electrónicos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Goerig M, Schulte am Esch J. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner - dem Entdecker des Morphins zum 150. Todestag. AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie. 1991 Dec 22;26(08):492–8.
2. Ohler N. High Hitler Las Drogas en el III Reich. CDMX: Ediciones Culturales Paidós, SA de CV bajo el sello de editorial Crítica; 2017.
3. Del Bosque J, Fuentes Mairena A, Díaz DB, Espínola M, González García N, Loredó Abdalá A, et al. La cocaína: consumo y consecuencias. Salud Mental. 2014;37:381–9.
4. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res. 2003 Jun;110(5–6):255–8.
5. Morelli M, Tognotti E. Brief history of the medical and non-medical use of amphetamine-like psychostimulants. Exp Neurol. 2021 Aug;342:113754.
6. Davies IJ. Benzedrine: A Review of its Toxic Effects. BMJ. 1937 Sep 25;2(4003):615–7.
7. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New Insights into the Mechanism of Action of Amphetamines. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007 Feb 1;47(1):681–98.
8. Robledo P. Las anfetaminas. Trastor Adict. 2008 Sep;10(3):166–74.
9. Martin D, Le JK. Amphetamine. Primera edición. Treasure Island : StatPearls Publishing LLC; 2023.
10. Krebs C, Weinberg J, Akesson E. Neuroscience. Richard A. Harvey. Primera edición. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 389–390 p.
11. Tistarelli N, Fagnani C, Troianiello M, Stazi MA, Adriani W. The nature and nurture of ADHD and its comorbidities: A narrative review on twin studies. Neurosci Biobehav Rev. 2020 Feb;109:63–77.