

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias Sociales y Humanidades

El uso de MDMA como un tratamiento coadyuvante a la psicoterapia grupal enfocada en el desarrollo de habilidades sociales para tratar el déficit social en pacientes adultos con Trastorno del Espectro Autista de Alto Funcionamiento.

Proyecto de investigación

Giancarlo Alberto García Cacciò
Psicología

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Licenciado en Psicología

Quito, 12 de julio de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS SOCIALES Y HUMANIDADES

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

El uso de MDMA como un tratamiento coadyuvante a la psicoterapia grupal enfocada en el desarrollo de habilidades sociales para tratar el déficit social en pacientes adultos con Trastorno del Espectro Autista de Alto Funcionamiento.

Giancarlo Alberto García Cacciò

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Daniela Verónica Ziritt Cruz, MSc.
Master of Brain and Mind Sciences

Firma del profesor

Quito, 12 de julio de 2018

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

Nombres y apellidos:

Giancarlo Alberto García Cacciò

Código:

00122815

Cédula de Identidad:

1724018872

Lugar y fecha:

Quito, 12 de julio de 2018

RESUMEN

El MDMA, popularmente conocido como “Éxtasis”, es una sustancia psicoactiva cuya historia esta sesgada mayoritariamente a los efectos secundarios de su uso recreativo. Esta situación ha contribuido a su permanencia en la clasificación de drogas ilegales de acuerdo a la Administración para el Control de Drogas (DEA), y ha limitado la investigación de la funcionalidad terapéutica de las cualidades prosociales del compuesto activo puro (\pm 3,4-Metilenedioximetamfetamina). Por otro lado, se ha propuesto en la literatura que el déficit social presente en el Trastorno del Espectro Autista (TEA), es resultado de un funcionamiento inapropiado de los mecanismos interoceptivos cerebrales mediados por los circuitos de oxitocina y serotonina (5-HT) (Quattrocki & Friston, 2014); de modo que, al no existir en la actualidad una alternativa terapéutica completamente efectiva que actúe sobre este déficit, el MDMA es una opción psicofarmacológica atractiva para el tratamiento de esta condición clínica. Por lo tanto, el presente estudio pretende reconocer las propiedades psicofarmacológicas del MDMA, y su aplicación segura como un coadyuvante de la psicoterapia grupal enfocada en el desarrollo de habilidades sociales para pacientes adultos diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista de Alto Funcionamiento.

Palabras clave: MDMA, Éxtasis, Trastorno del Espectro Autista de Alto Funcionamiento, Psicoterapia Grupal Enfocada en el Desarrollo de Habilidades Sociales, Oxitocina, Serotonina, Comportamiento Prosocial.

ABSTRACT

MDMA, commonly known as “Ecstasy”, is a psychoactive substance whose history is mostly biased to the adverse effects of its recreational use. This has contributed to its classification as an illegal drug according to the Drug Enforcement Administration (DEA), and has limited the research of the pure active compound, and its therapeutic functionality in the prosocial qualities (\pm *3,4-Methylenedioxymethamphetamine*). On the other hand, it has been proposed in the literature that the social deficit present in Autistic Spectrum Disorder (ASD) is result of an inappropriate functioning of the interoceptive brain mechanisms mediated by the oxytocin and serotonin (5-HT) circuits (Quattrocki & Friston, 2014). Since there is currently no completely effective therapeutic alternative acting on this deficit, MDMA is an attractive psychopharmacological option for the treatment of this clinical condition. Therefore, this study aims to recognize the psychopharmacological properties of MDMA, and its safe application as an adjuvant treatment of group psychotherapy focused on the development of social skills for adult patients diagnosed with High Functioning Autistic Spectrum Disorder.

Keywords: MDMA, Ecstasy, High Functioning Autism Spectrum Disorder, Group Psychotherapy Focused in the Development of Social Skills, Oxytocin, Serotonin, Prosocial Behavior.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción.....	7
Revisión de la literatura.....	16
Metodología.....	28
Resultados esperados.....	34
Discusión.....	38
Referencias.....	44
ANEXO A: Solicitud para aprobación de un estudio de investigación.....	59
ANEXO B: Carta a la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria.....	62
ANEXO C: Respuesta de la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria....	64

INTRODUCCIÓN

Las cualidades empatógenas y los efectos prosociales del 3,4-*Metilenedioximetanfetamina* (MDMA) han sido motivo de investigación en las últimas décadas (Dumont et al., 2009; Hysek, Domes & Liechti, 2012; Hysek et al., 2013; Schmid et al., 2014), al punto que han promovido el interés de su aplicación como tratamiento coadyuvante de la psicoterapia (Oehen et al., 2013; Mithoefer et al., 2011; Bouso et al., 2008; Baggott Jerome & Stuart, 2001; Greer & Tolbert, 1986). El MDMA, también conocido como “Éxtasis”, es un compuesto sintético que se ha vuelto popular a lo largo de su historia por su uso recreativo en discotecas (De La Torre et al., 2000; Lorenzo et al., 2009). A diferencia de otras sustancias psicoactivas también consideradas para el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos como la *dietilamida de ácido lisérgico* (LSD), la Psilocibina, la Ketamina y los Opiáceos, (Savage et al., 1966; Vollenweider & Kometer, 2010; Grob et al., 2011); la investigación ha revelado que el uso clínico del MDMA podría presentar mayores beneficios y menos riesgos, lo cual le hace un fármaco más atractivo para su aplicación en psicoterapia (Doblin, 2002; Lorenzo et al., 2009; Danforth et al., 2016).

Dado que, uno de los efectos fisiológicos principales del MDMA es la liberación de oxitocina en el cuerpo (Dumont et al., 2009; Hysek, Domes & Liechti, 2012; Hysek et al., 2013; Wolff et al., 2006; Schmid et al., 2014; Thompson et al., 2007), relacionada a la regulación de la conducta social y afiliativa en mamíferos (Bartz & Hollander, 2006; Veenema & Neumann, 2008; Lim & Young, 2006; Skuse & Gallagher, 2009; Wudarczyk et al., 2013), y que su aplicación en el ámbito experimental como tratamiento para el déficit en la conducta social del trastorno del espectro autista (TEA); ha revelado su eficacia a largo plazo y ausencia de efectos adversos (Hollander et al., 2007; Anagnostou et al., 2012, 2014; Andari et al., 2010; Bartz & Hollander, 2008; Domes et al., 2013; Guastella et al., 2010, 2015; Tachibana et al., 2013). Esta investigación pretende reconocer el potencial terapéutico del MDMA como un tratamiento

coadyuvante de la psicoterapia tradicional para mejorar el comportamiento prosocial en personas diagnosticadas con TEA de alto funcionamiento.

Este estudio es relevante para la investigación en psicología debido a que, a excepción del uso terapéutico de oxitocina y secretina (LeClerc & Easley, 2015; Horvath et al., 1998), en la literatura se contempla al tratamiento psicofarmacológico prioritariamente para la atención de condiciones clínicas comórbidas al trastorno del espectro autista, o para los comportamientos repetitivos característicos de ésta condición (Buchsbaum et al., 2001; Campbell et al., 1978; Corson et al., 2004; Hirsch & Pringsheim, 2016; Hollander et al., 2005, 2006a; Marcus et al., 2011; McCracken et al., 2002; McDougle et al., 2005; Shea et al., 2004; LeClerc & Easley, 2015); más no para los déficits en la interacción social que son síntomas altamente disfuncionales en los TEA (Domes et al., 2007; Quattrocki & Friston, 2014; Matson, Matson & Rivet, 2007). En la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2017), también se puede apreciar esta situación, a diferencia que no se reconoce a la oxitocina y a la secretina como agentes de terapia psicofarmacológica para el autismo, lo cual explica la importancia de esta investigación para el contexto ecuatoriano.

A continuación, se explicará con mayor detalle las particularidades del MDMA, que hacen que el uso de esta sustancia psicoactiva sea pertinente para el tratamiento del déficit social en el autismo.

Antecedentes

3,4-Metilenedioximetanfetamina (MDMA): Una breve reseña

El *3,4-Metilenedioximetanfetamina* (MDMA), popularmente conocido como “Éxtasis”, consiste en una sustancia psicoactiva que forma parte del grupo farmacéutico de las feniletilaminas (Lorenzo et al., 2009). Es un compuesto sintetizado en laboratorio, originalmente patentado por la compañía Merck en 1914 con el fin de tratar hemorragias nasales (Waisman & Benabarre, 2017; Benzenhöfer & Passie, 2006). Su acción en el cerebro consiste

en la liberación de serotonina (5-hidroxitriptamina), norepinefrina, y dopamina de las terminales nerviosas mediante su transportador de monoaminas correspondiente (Rothman et al., 2001). En mayo de 1985 la Administración para el Control de Drogas (DEA), incluyó al MDMA en la lista I de Controlled Substances Act, prohibiendo su uso en el ámbito terapéutico o recreativo y determinando su distribución como ilegal en todo el mundo (DEA, 2017; Martínez et al., 2003). Esta resolución fue criticada por algunos investigadores como David Nichols, June Riedlinger, y Alexander Shulgin quienes defendían el potencial terapéutico del MDMA, fundamentado que incluso esta sustancia no aparenta tener un alto potencial para abuso (Riedlinger, 1985). De esta manera, en el mismo año se recomendó que esta sustancia forme parte de la lista III donde se permitiera su empleo para fines médicos. No obstante, la DEA no la retiró de la lista I y, por el contrario, se ha mantenido permanente en ésta desde noviembre de 1986 (Martínez et al., 2003).

Mediante el análisis de las relaciones estructura-actividad de otros compuestos psicoactivos conocidos, investigaciones del comportamiento en roedores, y diferencias en el perfil bioquímico entre sustancias, se ha podido apreciar que el MDMA no encaja en la clasificación farmacológica de los alucinógenos, psicodélicos, y estimulantes centrales como esta descrito en los informes de la DEA (Nichols, 1986). De esta manera, se ha propuesto que junto a otras sustancias que presentan propiedades psicofarmacológicas similares, el MDMA forme parte del grupo farmacológico denominado entactógenos. Las sustancias entactógenas portan ese nombre debido a sus efectos empáticos que reducen la ansiedad social y facilitan las relaciones interpersonales entre individuos, una cualidad que le hace al MDMA un compuesto atractivo para psicoterapia (Lorenzo et al., 2009; Nichols, 1986).

Así mismo, la acción relativamente breve originada por mínimas cantidades, su fácil control por la corta duración de sus efectos (4 horas, y un retorno gradual a la línea base de 2 horas aproximadamente), y al no interrumpir procesos cognitivos racionales como otras sustancias, hacen que el MDMA presente un perfil seguro para su empleo como medicamento coadyuvante en psicoterapia en relación a otros agentes psicoactivos como el LSD (cuyos

efectos duran entre 8 a 10 horas, e interrumpe notoriamente el raciocinio del individuo) (Doblin, 2002; Lorenzo et al., 2009; Danforth et al., 2016). Tal es así que, desde la década de 1980, el MDMA ha estado en la vanguardia del uso de sustancias psicoactivas con fines terapéuticos (Passie, 2018). La ausencia de eventos adversos o de aumentos de la presión arterial clínicamente significativos relacionados a la administración de MDMA en sesiones de psicoterapia para pacientes con trastorno de estrés post-traumático (TEPT), han revelado que su uso podría ser seguro en un entorno clínico controlado (Oehen et al., 2013; Mithoefer et al., 2011; Bouso et al., 2008; Baggott, Jerome & Stuart, 2001). Estos hallazgos también se han corroborado en estudios previos con distintas muestras clínicas diagnosticadas con el DSM-III, en las cuales se ha podido evidenciar que uno de los efectos principales de la terapia asistida con MDMA es la cercanía social entre pares, siendo éste un efecto que puede durar por algunas jornadas posteriores a la administración inicial (Greer & Tolbert, 1986). Paralelamente, se ha podido apreciar que, en relación a otros tratamientos para el TEPT, como la terapia de exposición prolongada, existe menor tasa de abandono en la terapia asistida con MDMA (Amoroso & Workman, 2016).

El Trastorno del Espectro Autista (TEA): Una breve reseña

El trastorno del espectro autista (TEA), consiste en un desorden pervasivo del neurodesarrollo caracterizado por la existencia de dificultades en el desenvolvimiento de reciprocidad social y destrezas comunicativas, desarrollo anormal del lenguaje, y presencia de comportamientos e intereses restringidos (Mash & Barkley, 2003; APA, 2013). Se ha descrito ampliamente en varias fuentes bibliográficas que la dificultad para formar y mantener relaciones interpersonales es uno de los déficits principales de esta condición (Travis & Sigman, 1998; Volkmar et al., 1987; Baron-Cohen, 1988). Así mismo, se ha encontrado que los jóvenes con autismo que reportan soledad, también presentan elevados niveles de ansiedad social, la cual consecuentemente les impide entablar vínculos con sus pares (White & Roberson-Nay, 2009; Dalton et al., 2005). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), han

estimado que 1 de cada 68 infantes en edad escolar (equivalente a 14,6 por cada 1000) presentan la condición (2016). Según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2017), la tendencia mundial y regional en relación al incremento de la incidencia y prevalencia de los casos con TEA, también se puede apreciar en la realidad del Ecuador. Tal es así que, un estudio de la Dirección Nacional de Discapacidades del Ministerio de Salud Pública (2016), reveló que en el 2016 se encontraron 1266 personas con diagnóstico oficial de autismo. Considerando dicha prevalencia y la afectación presente en múltiples dominios, identificar las intervenciones terapéuticas a partir de teorías neurobiológicas y psicológicas, se ha convertido en una tarea apremiante en las últimas décadas (Mash & Barkley, 2003; Quattrocki & Friston, 2014). La literatura menciona previos estudios experimentales con oxitocina intranasal como un medio terapéutico para mejorar el área social en personas con TEA (Danforth et al., 2016). Los investigadores han reportado que existe una mejora en la cognición social y el comportamiento prosocial, y no existen efectos adversos posteriores a la administración de la sustancia (Anagnostou et al., 2012, 2014; Andari et al., 2010; Bartz & Hollander, 2008; Domes et al., 2013; Guastella, et al., 2010, 2015; Tachibana, et al., 2013). A excepción de la oxitocina y la secretina, la literatura no contempla otro tratamiento psicofarmacológico orientado al déficit en la interacción social característico en el autismo (LeClerc & Easley, 2015; Horvath et al., 1998). La mayoría de medicamentos están prescritos para los comportamientos repetitivos y síntomas obsesivos (*Fluoxetina, Risperidona, Aripiprazol, Ácido Valproico, Quetiapina, y Olanzapina*) (Hollander et al., 2005, 2006a, 2006b; Buchsbaum et al., 2001; McCracken et al., 2002; Shea et al., 2004; Hirsch & Pringsheim, 2016; Campbell et al., 1979; Naruse, 1982; Corson et al., 2004; Fremaux et al., 2007; Kemner et al., 2002), o para condiciones comórbidas al desorden: Hiperactividad, impulsividad e inatención (*Metilfenidato y Atomoxetina*) (Aman, 2004; Quintana et al., 1995; Arnold et al., 2006; Posey et al., 2006), agresividad, irritabilidad y reacciones explosivas (*Risperidona y Aripiprazol*) (Sharma & Shaw, 2012; Hirsch & Pringsheim, 2016), ciclaciones conductuales entre ira y euforia (*Ácido Valproico, Risperidona, Litio, y Aripiprazol*) (Kowath & DeBello, 2006; Steingard et al., 1987; Findling et al., 2009,

2012), dificultades en el sueño (*Melatonina* e *Hidroxyzina*) (Phillips & Appleton, 2004; Wasdell et al., 2007; Reed & Findling, 2002), síntomas depresivos o falta de energía (*Fluoxetina* y *Sertralina*) (Fatemi et al., 1998; Wagner et al., 2003), y síntomas de ansiedad (*Fluoxetina*) (Hollander, et al, 2005a). Situación que, también, se puede corroborar en la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2017), a diferencia que en ésta no se contempla el uso de oxitocina y secretina para el tratamiento de los déficits sociales característicos del autismo.

Problema

La preocupación procedente de las consecuencias adversas del uso indebido de MDMA, ha limitado la posibilidad de aprovechar sus cualidades terapéuticas en un contexto clínico controlado (Parrott, 2014a; Danforth et al., 2016; Sessa & Nutt, 2015; Cole, 2014). Algunas investigaciones han reportado resultados irremediables a raíz de consumos insignificantes de MDMA en funciones como la memoria retrospectiva, la memoria prospectiva, la cognición superior, el procesamiento visual complejo, la actividad neurohormonal y deterioro del sueño (Parrott, 2014b; Ruíz & Pedrero, 2015; Kuypers et al., 2016). No obstante, al tratarse de estudios que reclutan sujetos voluntarios que generalmente son poliusuarios (Kuypers et al., 2016; Fox, Parrott & Turner, 2001; Fox et al., 2002; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000, 2003; Hegadoren, Baker & Bourin, 1999; McCann et al., 2000; Morgan et al., 2002; Morgan, 1999; Rodgers et al., 2001, 2006), los efectos neurotóxicos descritos anteriormente podrían ser confundidos por el uso en conjunto de otras sustancias; de modo que, sería un error metodológico atribuir que el MDMA es el factor causal (Wu et al., 2009; Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2006; Danforth et al., 2016; Solowij, Hall & Lee, 1992). Tal es así que, se ha constatado que gran parte de los usuarios de MDMA (90-98%) también consumen marihuana, teniendo una repercusión más severa en relación a su consumo por separado (Parrott et al., 2007), como por ejemplo una mayor afectación en la memoria (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2006). Del mismo modo, se ha encontrado que la acción sinérgica con otros

estimulantes (anfetaminas y cocaína), podría tener un efecto neurotóxico para las neuronas y potenciar efectos adversos a largo plazo (Gouzoulis-Mayfrank & Daumann, 2006; Hysek et al., 2014).

En la historia del consumo de éxtasis también se ha mencionado a la muerte como un efecto adverso extremo. Entre 1994 y 1999, la Red de Alerta de Abuso de Drogas de E.E.U.U. reportó un total de 68 muertes relacionadas con MDMA; sin embargo, en los informes forenses no se estableció que éste haya sido la causa definitiva, ya que se constató la presencia de otras sustancias combinadas con el MDMA (Office of Applied Studies, 2001; Doblin, 2002).

Por otro lado, en estudios que reclutan usuarios regulares de éxtasis, es complicado determinar si el MDMA que han consumido en previas ocasiones se trataba del compuesto puro, o una versión alterada (Danforth et al., 2016). Por ejemplo, Canadá es un país pionero en la fabricación y exportación de MDMA. La síntesis y distribución de la sustancia a todo el mundo está a cargo de organizaciones criminales; de modo que, el éxtasis que se adquiere en las calles generalmente es impuro. En el 2007 el Servicio de Análisis de Medicamentos de Health Canada anunció que únicamente el 3% de tabletas de éxtasis incautadas contenían MDMA puro (Hudson et al., 2014), el resto estaba combinado con: otros estimulantes, piperazinas, análogos de mefedrona, *parametoximetanfetamina* (PMMA) y *paramethoxiamfetamina* (PMA). Estos dos últimos involucrados en una alta tasa de mortalidad de acuerdo a estudios anteriores (Hudson et al., 2014; Lurie et al., 2012; Vevelstad et al., 2012).

Paralelamente, en las investigaciones que se enfocan en el consumo recreativo del éxtasis, la sustancia fue previamente autoadministrada por los usuarios; de modo que, no hubo control a cargo de un profesional de la salud respecto a la dosificación, frecuencia, condiciones contextuales, y contraindicaciones del consumo. De esta manera, gran cantidad de los efectos adversos graves (Hiponatremia e Hipertermia maligna) y aquellos reportados en un principio podrían evitarse si la administración del medicamento fuera direccionada por un responsable competente y en un contexto clínico apropiado. Por ejemplo, Danforth y colegas (2016)

realizaron una revisión de literatura en la cual contemplaron una gran cantidad de estudios en los que se experimentó con MDMA, calculando un total de 1133 participantes. Los autores constataron que en los hallazgos de estas investigaciones no se reportaron eventos adversos inesperados o efectos secundarios a largo plazo que requirieran de atención clínica urgente.

Finalmente, al tratarse de un coadyuvante de la psicoterapia como propone esta investigación, el riesgo potencial de eventos adversos derivados del uso de la sustancia disminuye. Ésta es una ventaja en relación a otros medicamentos cuyo empleo es continuo, ya que la administración del MDMA se daría en dosis mínimas durante la sesión terapéutica, habiendo aproximadamente una semana entre sesiones sin recibir la sustancia, lo cual reduce toxicidad, tolerancia y efectos colaterales (Doblin, 2002; Lorenzo et al., 2009; Danforth et al., 2016). Tal es así que, en estudios previos con MDMA se encontró que éste podría causar un aumento estadísticamente significativo en la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, y la presión arterial de los participantes; no obstante, estos efectos fueron transitorios y generalmente tolerables en un entorno clínico controlado (Lieb et al, 2002; Grob, 1998; Grob et al., 1995). De igual manera, en ensayos clínicos posteriores también se evidenciaron aumentos significativos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, los cuales fueron tolerados exitosamente por los sujetos de estudio, lo que promueve a la investigación del uso de MDMA en el ámbito terapéutico (Von Sydow et al., 2002; Doblin, 2002; Hysek et al., 2012; Lieb et al., 2002; Check, 2004).

Pregunta de Investigación

¿Cómo y hasta qué punto el *3,4-Metilenedioximetanfetamina* (MDMA) como un tratamiento coadyuvante a la psicoterapia grupal enfocada en el desarrollo de habilidades sociales podría mejorar el comportamiento prosocial en adultos con Trastorno del Espectro Autista de Alto Funcionamiento?

Propósito del estudio

Mediante los hallazgos descritos en estudios previos acerca de los efectos prosociales del MDMA, esta investigación pretende reconocer el potencial terapéutico de esta sustancia como un tratamiento coadyuvante de la psicoterapia tradicional enfocada a los déficits en la interacción social característicos del trastorno del espectro autista. Así mismo, se espera que el análisis aportado por este estudio sea un fundamento sólido que motive futuras investigaciones en el tema; de modo que, el MDMA pueda constar en las opciones de tratamiento psicofarmacológico del autismo descritas en la literatura y posteriormente en la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

El significado del Estudio

Reconocer al MDMA como una opción del tratamiento psicofarmacológico del Autismo implicaría que, además de la oxitocina y la secretina, exista una alternativa psicofarmacológica no intrusiva y segura orientada a tratar el déficit en la interacción social característico de esta condición. De esta manera, la medicación para el autismo no se centraría únicamente a disminuir las conductas repetitivas y los comportamientos comorbidos al trastorno, sino también podría aportar sustancialmente a la psicoterapia tradicional en aumentar la competencia social, la cual es crucial en la vida cotidiana de todo ser humano.

A continuación, se llevará a cabo la revisión de la literatura, seguida de la metodología empleada, el análisis de los resultados, la discusión, y las conclusiones.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Fuentes

La información teórica recabada para este estudio ha sido extraída principalmente de artículos científicos, libros, y datos oficiales del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Para tener acceso a los artículos científicos se escogieron palabras clave en inglés (ej.: Autistic Spectrum Disorder, MDMA, Ecstasy, Oxytocin, Pharmacological Treatments For Autism), y se las buscó en Google académico. Una vez identificados los artículos que se pretendía emplear, se copió el identificador de objeto digital (DOI), o en caso de ser necesario el localizador de recursos uniforme (URL), y se los pego en el buscador del repositorio digital SCI-HUB, con el fin de obtener la versión completa. En cuanto a los libros, todos son de mi propiedad.

Formato de la Revisión de la Literatura

La revisión de literatura se divide en tres temas. En primer lugar, se abordará la relevancia de la oxitocina en el déficit social del Trastorno del Espectro Autista (TEA), seguido de los efectos prosociales derivados de la acción psicofarmacológica del MDMA en el cerebro, y finalmente la importancia de la intervención terapéutica combinada, psicoterapia y terapia psicofarmacológica, en el tratamiento de los déficits neurofisiológicos que limitan la fortaleza de la especie humana, “la socialización”.

Tema 1: La relevancia de la oxitocina en el déficit social del Trastorno del Espectro

Autista (TEA)

El Trastorno del Espectro Autista (TEA), es un desorden pervasivo del neurodesarrollo caracterizado de entre otros síntomas por déficits profundos en la interacción social (Mash & Barkley, 2003; APA, 2013). Estas deficiencias incluyen dificultades en el uso y decodificación de comportamientos no verbales (no fijar la mirada al interactuar con otras personas, limitada expresión afectiva, incapacidad para coordinar el gesto con el habla para apoyar la comunicación, incomprensión de gestos no verbales en los demás), incapacidad para compartir

actividades recreacionales, intereses, y logros con los demás, falta de reciprocidad social y/o emocional, y dificultad para participar en interacciones bidireccionales (Bartz & Hollander, 2008).

Quattrocki y Friston (2014), proponen que los déficits sociales en el autismo podrían ser resultado de una disfuncionalidad en el sistema de oxitocina. La oxitocina es un neuropéptido que se sintetiza en las neuronas magnocelulares de los núcleos Paraventricular (PVN) y Supraóptico (SON) del hipotálamo, y se distribuye en el torrente sanguíneo a todo el cuerpo a través de las terminales nerviosas de la glándula pituitaria posterior (Bartz & Hollander, 2008; Quattrocki & Friston, 2014). La oxitocina, también, es liberada internamente en el cerebro desde múltiples sitios de la membrana neural, pero especialmente de las dendritas, donde puede actuar como un neuromodulador en objetivos relativamente distantes que incluyen el hipocampo, la amígdala, el cuerpo estriado, el núcleo accumbens y los núcleos del cerebro medio y posterior (Bartz & Hollander, 2008). Se ha contemplado que su función neuromoduladora implica codificar la prominencia y precisión de las señales interoceptivas y así permitir la neuroplasticidad necesaria para adquirir un modelo generativo del “yo” emocional y social. De este modo, facilita el intercambio social en mamíferos, el relacionamiento entre pares, y la confianza interpersonal (Bartz & Hollander, 2006; Lim & Young, 2006; Skuse & Gallagher, 2009; Donaldson & Young, 2008; Wudarczyk et al., 2013; Quattrocki & Friston, 2014). Paralelamente, se ha mencionado que la oxitocina actúa como una señal de recompensa en los encuentros sociales, lo cual motiva a que los individuos interactúen más entre sí (Insel & Young, 2001; Domes et al., 2007). Tal es así que, en especies altamente sociales existe mayor densidad de receptores de oxitocina en los circuitos cerebrales, los cuales juegan un rol crítico en el procesamiento de recompensa (el núcleo accumbens y la corteza prefrontal) (Lim, Murphy & Young, 2004).

Por otro lado, en un estudio llevado a cabo por Domes y colaboradores (2007), se encontró que una pequeña dosis de 24 unidades internacionales (IU) de oxitocina intranasal es

suficiente para mejorar significativamente la capacidad de los participantes ($n=30$) de inferir el estado mental de los demás a partir de interpretar las señales sociales sutiles de su región ocular. La habilidad de lectura de mente está relacionada en casi todo tipo de interacciones sociales humanas. De esta manera, la capacidad de la oxitocina para facilitar la inferencia del estado mental afectivo de otras personas podría disminuir la ambigüedad en contextos sociales y, así, alentar el enfoque social, la afiliación y la confianza en un individuo (Di Simplicio et al., 2009; Domes et al., 2007). Los mecanismos neurobiológicos que subyacen al efecto observado de la oxitocina en la lectura mental afectiva implican una red distribuida de regiones cerebrales que componen secciones de la circunvolución fusiforme, el surco temporal superior, y estructuras del sistema límbico, incluyendo la amígdala (Haxby, Hoffman & Gobbini, 2000).

Se ha propuesto que la oxitocina podría desempeñar un papel crucial en los déficits sociales del trastorno del espectro autista (Quattrocki & Friston, 2014), ya que en previas investigaciones con un total de 97 sujetos diagnosticados con TEA, se ha constatado una reducción de oxitocina plasmática en la sangre en relación a individuos con desarrollo típico (Green et al., 2001; Modahl, 1998; Miller et al., 2013). Además, en estudios en los que se empleó resonancias magnéticas funcionales (fMRI) se reportó que en personas con autismo existe una hipoactivación en respuesta a cara de extraños principalmente en la circunvolución fusiforme, lo cual podría interpretarse como un déficit del mecanismo cognitivo social subyacente al desorden (Schultz et al., 2003; Pierce et al., 2004). Tal es así que, Dalton y colegas (2005), encontraron que existe una fuerte correlación positiva entre el tiempo que dedican los participantes con autismo ($n=14$) a fijar la mirada en la región ocular de caras emocionales y la hiperactivación de la amígdala izquierda, lo que sugiere que la fijación de la mirada reducida en personas con esta condición podría explicar la activación disminuida en la circunvolución fusiforme ante caras desconocidas (Dalton et al., 2005).

De esta manera, existe una amplia gama de investigación donde se evidencia que la oxitocina actúa sobre la amígdala y sus proyecciones corticales, que están críticamente

involucradas en el procesamiento de estímulos faciales emocionales. En estudios con fMRI (n=45 participantes) se ha podido apreciar que, a diferencia del placebo, la administración de oxitocina intranasal moduló significativamente la función de la amígdala humana (Petrovic et al., 2008; Kirsch et al., 2005), la cual en estudios anteriores ha sido descrita como un componente central del neurocircuito del miedo y la cognición social (Huber, Veinante & Stoop, 2005; Acheson et al., 2013). Tal es así que, la oxitocina redujo la activación de la amígdala izquierda ante imágenes validadas de rostros con expresiones amenazantes y desacopló efectivamente la conectividad de la amígdala con las regiones del tronco encefálico, también implicadas en manifestaciones del miedo autónomo y comportamental (Petrovic et al., 2008; Kirsch et al., 2005). Baron-Cohen y colaboradores (1999) señalaron que la amígdala izquierda podría estar críticamente involucrada en la identificación de información del estado mental y/o emocional mediante estímulos visuales complejos (región ocular). De esta manera, los autores sugieren que la reactividad de la amígdala izquierda ante estímulos sociales podría influir en el procesamiento social, suprimiendo el comportamiento de evitación social en humanos, e incrementando la confianza y la afiliación (Kirsch et al., 2005; Andari et al., 2010; Petrovic et al., 2008; Huber, Veinante & Stoop, 2005; Bale et al., 2001; Lim & Young, 2006).

Por otro lado, en estudios con ratones genéticamente modificados que no producen oxitocina se ha podido evidenciar que, en exposiciones sociales repetidas, tienen dificultades para reconocer un nuevo ratón (Ferguson et al., 2000, 2001). Sin embargo, después de un tratamiento con inyecciones de oxitocina, este déficit puede ser restaurado, ya que la oxitocina actúa en la amígdala medial facilitando el reconocimiento social y permitiendo la expresión de comportamientos afiliativos (Ferguson et al., 2001; Choleris et al., 2003).

En la literatura se mencionan previos estudios experimentales con oxitocina intranasal como un medio terapéutico para mejorar el área social en personas con TEA (Danforth et al., 2016; Bartz & Hollander, 2008; LeClerc & Easley, 2015). En 12 estudios diferentes con un total de 229 participantes de distintas etapas del desarrollo diagnosticados con TEA (según pruebas

psicométricas estandarizadas), se administró oxitocina intranasal con el fin de tratar los déficits sociales de dicha condición. La sustancia fue tolerada exitosamente por los sujetos y no se reportaron efectos adversos secundarios, lo cual sugiere que se trata de una intervención segura (Hollander et al., 2007; Anagnostou et al., 2012, 2014; Andari et al., 2010; Domes et al., 2013; Guastella et al., 2010, 2015; Tachibana et al., 2013; Yatawara et al., 2016; Watanabe et al., 2015; Aoki et al., 2014; Auyeung et al., 2015). En 10 de los 12 estudios se encontró que la oxitocina mejoró significativamente la decodificación de emociones sociales en los demás (cognición social), la cooperación recíproca y la interacción entre los participantes. Así mismo, con el uso de la prueba de Eye Tracker, se pudo constatar que la administración de 24 (UI), incrementó la fijación de la mirada en la región ocular de 32 participantes diagnosticados con autismo (Auyeung et al., 2015). Según Domes y colaboradores (2007), lo que pudo haber sucedido es que la oxitocina moduló la reactividad emocional de la amígdala, lo cual facilitó un procesamiento más profundo de los estímulos sociales presentados, y, por lo tanto, mejoró el rendimiento de los participantes en el desempeño de la tarea de cognición social.

Por otro lado, Guastella y colaboradores (2015) no encontraron diferencias significativas entre el grupo experimental y el grupo control; sin embargo, los cuidadores de los sujetos a los que se administró oxitocina intranasal, reportaron un incremento en el comportamiento social de sus hijos en relación a los cuidadores de los que recibieron placebo. Estos resultados sugieren que la oxitocina podría facilitar el procesamiento y retención de información social en el autismo, lo cual posteriormente podría promover el comportamiento prosocial en personas con dicha condición.

Tema 2: Los efectos prosociales derivados de la acción psicofarmacológica del MDMA en el cerebro

Los usuarios regulares de MDMA reportan que la sustancia produce efectos psicológicos inusuales que incluyen un incremento en la empatía y sentimientos prosociales (Bedi, Hyman & de Wit, 2010). Esta situación ha llevado a los investigadores a indagar los

posibles mecanismos psicofarmacológicos responsables de los efectos prosociales del MDMA, con la finalidad de incluir a esta sustancia en las opciones psicofarmacológicas para el tratamiento de los déficits sociales presentes en distintas condiciones clínicas como el autismo y los trastornos de ansiedad (Mithoefer, Grob & Brewerton, 2016; Sessa & Nutt, 2015; Johansen & Krebs, 2009).

De acuerdo a Scahill y Anderson (2010), los efectos en los receptores 5HT1A y 5HT2A presentan particular importancia en la psicofarmacología del MDMA. Por ejemplo, en un estudio con ratas Wistar se ha podido constatar que la administración de 5mg/kg de MDMA activa las neuronas magnocelulares de los núcleos PVN y SON del hipotálamo a través de los receptores 5-HT1A, lo cual conlleva a la posterior liberación de oxitocina en el plasma de la sangre, que resulta en un aumento de la cantidad de tiempo que las ratas pasan juntas una al lado de la otra (Thompson et al., 2007). Estos resultados se han podido corroborar en investigaciones en humanos (n=125) donde la administración de MDMA, también, incrementó los niveles de oxitocina en el plasma de la sangre (Dumont et al., 2009; Hysek, Domes & Liechti, 2012; Hysek et al., 2013; Wolff et al., 2006; Schmid et al., 2014) y mejoró significativamente el comportamiento prosocial (cercanía, apertura, comunicación y confianza hacia los demás) en los participantes (n=179) (Dumont et al., 2009; Bedi et al., 2009; Bedi, Hyman & de Wit, 2010; Harris et al., 2002; Gamma et al., 2000; Hysek, Domes & Liechti, 2012; Hysek et al., 2013; Schmid et al., 2014); lo que sugiere que el aumento de la oxitocina en la sangre podría jugar un rol clave en los efectos prosociales característicos del MDMA (Dumont et al., 2009; Hysek, Domes & Liechti, 2012; Hysek et al., 2013; Thompson et al., 2007). De hecho, la literatura reconoce que en la terapia asistida con MDMA para pacientes con trastorno de estrés postraumático, el incremento en la confianza y en la sociabilidad que ayudan a formar la alianza terapéutica, podrían ser el resultado de la modulación de la oxitocina (Amoroso, 2015; Oehen et al., 2013; Mithoefer et al., 2011, 2013; Mithoefer, Grob & Brewerton, 2016; Bousso et al., 2008; Baggott, Jerome & Stuart, 2001; Greer & Tolbert, 1986).

Por otro lado, Kirkpatrick y colegas (2014), realizaron una investigación placebo-control intra-entre sujetos, en la que pretendían observar los efectos agudos del MDMA (0.75, 1.5 mg/kg) y la oxitocina intranasal (20 y 40 UI) en el procesamiento social y emocional de 65 voluntarios saludables. Los resultados de las pruebas que medían sociabilidad revelaron que el MDMA, en estas dosis, produjo efectos sustancialmente mayores en comparación con la oxitocina intranasal. Además, se evidenció que las respuestas de ambas sustancias no estuvieron correlacionadas entre sí, lo que sugiere que los efectos sociales del MDMA podrían no estar completamente mediados por la liberación de oxitocina en la sangre que surge después de su administración. De esta manera, Kuypers y colaboradores (2014) propusieron que la oxitocina no es el actor principal de los efectos prosociales del MDMA, sugiriendo que la serotonina (5-HT) también podría jugar un rol clave.

En previas investigaciones se ha propuesto que un aumento de la función de la serotonina en el cerebro también podría resultar en una mejora de los comportamientos prosociales (Young, 2008). Por ejemplo, Higley y colaboradores (1996) investigaron longitudinalmente la estabilidad interindividual del fluido cerebroespinal de *ácido 5-hidroindolacético* (5-HIAA) (metabolito principal de la serotonina) en macacos Rhesus (*Macaca mulatta*) femeninos. Los resultados sugirieron que un funcionamiento apropiado de 5HT podría estar relacionado al comportamiento social competente en primates no humanos, lo que significaría un funcionamiento de 5-HT promedio o mayor a éste.

Las investigaciones en humanos y animales corroboran estos hallazgos y sugieren que la serotonina podría estar involucrada en modular la conducta social de un individuo (Raleigh et al., 1980; Knutson et al., 1998). Por ejemplo, se ha informado que en humanos el uso de potenciadores de 5-HT (triptófano) incrementa las conductas agradables y la afabilidad percibida por los compañeros que conviven en la misma habitación (Scahill & Anderson, 2010). Inclusive se ha reportado que la exposición aguda y crónica a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) mejora el procesamiento de señales sociales y aumenta la

cooperación y la afiliación en condiciones clínicas que presentan déficits sociales (Knutson et al., 1998; Young, 2008; Scahill & Anderson, 2010).

En un estudio conducido por Brodtkin y colegas (1997), se pudo apreciar que la administración de *clomipramina*, además de ser segura para el tratamiento de pacientes con TEA, mejora inesperadamente algunos elementos del comportamiento social de los participantes (n=35 adultos diagnosticados con un trastorno pervasivo del desarrollo de acuerdo al DSM-IV), incluidos el contacto ocular y la reciprocidad verbal medidos a través de las subescalas II (Relación social con las personas) y V (Lenguaje) de la escala de evaluación de la vida real de Ritvo-Freeman. Estos resultados han sido corroborados por otras investigaciones con el uso de psicofármacos antidepresivos tricíclicos y ISRSs (*clomipramina*, *venlafaxina*, *fluoxetina*) en un total de 47 participantes con TEA, lo que sugiere que los sistemas de 5-HT podrían estar involucrados en el déficit social de esta condición, revelando su importancia en la regulación de la conducta social humana (McDougle et al., 1992; Gordon et al., 1992, 1993; DeLong, Teague & Kamran, 1998; Hollander et al., 2000; Carminati, Deriaz & Bertschy, 2006; Brodtkin et al., 1997).

Whitaker-Azmitia y colegas (2005), proponen que un incremento de la actividad serotoninérgica en la sangre durante el desarrollo podría afectar el neurocircuito asociado a la respuesta emocional ante estresores sociales, reduciendo las terminales de serotonina a través de la función de la retroalimentación negativa de este neurotransmisor; lo cual resulta en una disminución de la actividad del mismo en el cerebro (a pesar de su aumento en la sangre), desencadenando la sintomatología característica del autismo. Por esta razón, el MDMA, al actuar farmacológicamente como un potenciador de 5-HT en la brecha sináptica de las neuronas, e inhibidor de la recapturación de 5-HT; tal y como lo hacen otros psicofármacos descritos anteriormente (*Clomipramina*, *venlafaxina* y *fluoxetina*) (Stahl, 2013; Rothman et al., 2001). Podría ser que sus efectos prosociales estén mediados por la liberación de oxitocina y su acción en los circuitos de 5HT; lo cual le hace una opción psicofarmacológica ideal para tratar

los déficits sociales del autismo y de otras condiciones con dificultades afines (Danforth et al., 2016).

Paralelamente, el incremento en la sociabilidad y en los sentimientos de cercanía hacia otras personas, también podrían ser producto de la activación de distintas regiones cerebrales durante el uso de MDMA (Amoroso, 2015). Por ejemplo, en un estudio con PET se midió el flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) en 16 sujetos saludables posterior a la administración oral de MDMA (1.7 mg/kg). Los resultados revelaron una disminución en el rCBF de la amígdala izquierda independiente de la tarea y mayor extroversión en los participantes (Gamma et al., 2000). De esta manera, algunos investigadores proponen que el MDMA también podría incrementar la sociabilidad en humanos (n=51 participantes) a través de atenuar las respuestas de la amígdala (con 1.5 mg/kg) ante estímulos amenazantes (expresiones faciales enojadas) y mejorar las respuestas del cuerpo estriado ventral (con 0.75 mg/kg) ante señales de recompensa social (expresiones faciales felices) (Bedi et al., 2009; Carhart-Harris et al., 2014, 2015).

Esta situación se puede confirmar a través de los hallazgos obtenidos por Hysek y colaboradores (2012), donde el MDMA mejoró el desempeño de los participantes (n=48) en la prueba Reading the Mind in the Eyes Test (RMET) para estímulos positivos (rostros amigables). Los autores sugirieron que el aumento en la capacidad de leer correctamente la información socioemocional hacia los estímulos asociados con la valencia emocional positiva, en conjunto con los sentimientos prosociales derivados del uso de MDMA, podrían ser los factores que influyen tanto en el aumento de la sociabilidad cuando se utiliza la sustancia en un contexto recreativo como, también, en los efectos prosociales apreciados en su aplicación en psicoterapia.

Tema 3: La importancia de la intervención terapéutica combinada, psicoterapia y terapia psicofarmacológica, en el tratamiento de los déficits neurofisiológicos que limitan la fortaleza de la especie humana, “la socialización”.

El ser humano es un individuo altamente social, al punto que se ha propuesto que esta característica lo define como especie, explica su intelecto e incluso su gran dimensión cerebral (Adolphs, 2003). Investigaciones en psicología evolutiva han revelado que, a diferencia de su predecesor, el hombre Neandertal, la anatomía cerebral del hombre moderno parece haber concentrado la inversión neuronal en adaptaciones sociales para resolver problemas ecológicos, adquiriendo una cognición social superior que le ayudó a sobrevivir y evolucionar (Pearce, Stringer & Dunbar, 2013). La cognición social se refiere a un fenómeno cognitivo denominado teoría de mente, que consiste en la capacidad de valorar que los otros individuos poseen una mente que gestiona su comportamiento, la cual no se puede acceder directamente, pero se puede percibir a través de señales corporales y gestuales, y así modelarla (Dunbar, 2003). Se ha podido constatar que esta habilidad es una herramienta poderosa en las predicciones y explicaciones cotidianas de la acción humana, ya que resultan en comportamientos como la cooperación, la reciprocidad y el altruismo, relevantes para la organización social actual (Sodian & Kristen, 2010; Chang et al., 2015; Singer et al., 2006).

Así mismo, los autores sugieren que el relacionamiento entre pares efectivo está mediado por la presencia de decisiones sociales saludables que implican una apreciación de los costos y beneficios para uno mismo y las demás personas involucradas en el intercambio social. Esta situación se puede lograr mediante la evaluación de las particularidades del contexto en el que se encuentran los implicados y la incorporación de factores claves de interacciones previas que faciliten en la actualidad un resultado en su mayoría favorable para cada una de las partes (Chang et al., 2015; Platt, Seyfarth & Cheney, 2016). Este comportamiento adaptable, denominado competencia social, facilita que los seres humanos puedan responder de forma oportuna ante la constante variabilidad de los entornos sociales.

De esta manera, en la literatura actual se ha propuesto que la amígdala de los primates, también vinculada a la expresión emocional y a los estados de alerta (Feinstein et al., 2011; Mormann et al., 2011), presenta una destacada participación en la toma de decisiones sociales y

el comportamiento social competente de estos individuos (Rutishauser, Mamelak & Adolphs, 2015). Con el uso de resonancia magnética funcional (fMRI) se ha podido apreciar que las neuronas de la amígdala de primates humanos y no humanos reconocen la recompensa y el castigo, así como las expresiones gestuales y el contacto ocular de los demás (Gothard et al., 2007; Hoffman et al., 2007; Livneh, Resnik, Shohat & Paz, 2012; Mosher et al., 2010, 2014; Rutishauser et al., 2011; Wang et al., 2014); de modo que, mediante estudios morfométricos, histológicos y neuroimágenes se ha sugerido que el daño presente en las conexiones neurofisiológicas y circuitos neuroendocrinológicos de la amígdala en personas con autismo y desórdenes de ansiedad, podrían explicar el déficit en la conducta social inherente a estas condiciones (Rutishauser, Mamelak & Adolphs, 2015; Chang et al., 2015; Rutishauser et al., 2011, 2013; Zhang et al., 2012).

Por esta razón, el planteamiento de intervenciones terapéuticas a partir de teorías neurobiológicas y psicológicas se ha convertido en una tarea apremiante en las últimas décadas (Mash & Barkley, 2003; Quattrocki & Friston, 2014). Estas intervenciones tienen como finalidad que los pacientes diagnosticados con condiciones que presenten dificultades sociales puedan tener mayor competencia social, que participen en contextos de mayor interacción y contribuyan al desarrollo de la sociedad actual.

En pacientes con Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) se ha podido evidenciar que la terapia psicofarmacológica puede disminuir las anormalidades neurológicas estructurales presentes en esta condición, mientras que la psicoterapia puede influir positivamente en los patrones de activación cerebral deficientes (Thomaes et al., 2014; Bryant et al., 2008; Quidé et al., 2012; Stein et al., 2006). Por otro lado, en el caso del autismo, actualmente no existen fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de los déficits sociales característicos de este desorden. Incluso se ha considerado ingenuo esperar que un medicamento sea capaz de remediar un déficit focalizado a una

habilidad, obviando el hecho de que éste podría tener una función clave en potenciar o facilitar su aprendizaje (Kohls et al., 2012).

De esta manera, gran parte de las intervenciones orientadas a las limitaciones en la interacción social del autismo se fundamentan en principios del análisis conductual aplicado (ABA por su término en inglés), especialmente las técnicas operantes, donde las conductas deseadas se refuerzan mediante el uso de recompensas (cumplidos verbales o gestuales, dulces, o presentes).

La literatura indica que estos tratamientos son significativamente eficientes en incrementar las interacciones sociales de los pacientes y reducir con éxito las conductas evitativas (Matson, Matson & Rivet, 2007; Kohls et al., 2012; Virués-Ortega, 2010), al punto que las investigaciones que respaldan la intervención de grupo de habilidades sociales manualizada asistida por padres (PEERS) han revelado que éste es un tratamiento efectivo a largo plazo para adolescentes y adultos con autismo de alto funcionamiento (n=274), habiendo probado que sus efectos prosociales (comunicación social, cognición social, motivación social, cooperación) se han mantenido en un inicio de 14 a 16 semanas hasta 5 años posterior al tratamiento (Laugeson et al., 2012, 2014, 2015; Mandelberg et al., 2014; Yoo et al., 2014; Schohl et al., 2014; Gantman, Kapp, Orenski & Laugeson, 2012).

A pesar que estas intervenciones están bien establecidas y han demostrado eficacia a nivel de trabajo grupal, se ha podido apreciar que este enfoque no favorece a una cantidad sustancial de pacientes con TEA, lo cual ha llevado a pensar que la aplicación de un tratamiento psicofarmacológico coadyuvante a la psicoterapia tradicional podría ser un elemento clave para tratar los déficits en los circuitos neuronales de esta condición (Vismara & Rogers, 2010; Helt et al., 2008; Kohls et al., 2012).

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño y justificación de la metodología seleccionada

Con el objetivo de tener una imagen clara del efecto positivo en el comportamiento prosocial del MDMA como un tratamiento coadyuvante a la psicoterapia de grupo de habilidades sociales en adultos con trastorno del espectro autista (TEA) de alto funcionamiento, se debería emplear un diseño de investigación mixto. Tal es así que, en el transcurso de todo el experimento los psicólogos y médicos involucrados deben tomar nota y reportar sus observaciones (método cualitativo); de modo que, al momento del análisis sean un complemento para los resultados obtenidos mediante el uso de instrumentos psicométricos (método cuantitativo) que midan aspectos claves del comportamiento prosocial (reconocimiento de emociones complejas, aspectos cognitivos y emocionales de la empatía, el comportamiento social per sé).

Para ello se propone un diseño experimental entre sujetos, con dos grupos homogéneos (similar número de personas, equidad de género, distribución etaria) que reciban por igual 16 sesiones de psicoterapia de grupos (una por semana) de 90 minutos cada una enfocada en el desarrollo de habilidades sociales. A diferencia del grupo control, únicamente el grupo experimental recibirá una dosis oral mínima de 125 mg de *3,4-Metilenodioximetanfetamina* (MDMA) encapsulado con filtro de manitol, replicando la dosis empleada por Mithoefer; et al. (2011) en su estudio.

Participantes

Se debería contar con la participación del 5% de la población total adulta (18 años en adelante) diagnosticada con trastorno del espectro autista de alto funcionamiento registrados en el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, específicamente en la ciudad de Quito. Se debe confirmar el diagnóstico mediante una entrevista a cargo de un psicólogo clínico entrenado que constatare que el paciente cumple con los criterios del DSM-V para el TEA.

Luego, se administrará a los cuidadores o tutores, la Entrevista de Diagnóstico de Autismo Revisada (ADI-R), que consiste en una entrevista psiquiátrica semiestructurada diseñada para la comprensión y evaluación del autismo y condiciones afines (Hollander et al., 2007). Paralelamente, se evaluará el coeficiente intelectual de los individuos a través de la escala de Wechsler (WAIS). Aquellos participantes que presenten condiciones clínicas comórbidas al autismo (como, por ejemplo, ADHD y Bipolaridad), exhiban un coeficiente intelectual menor o igual a 70 e informen el uso de estimulantes u otros medicamentos, o problemas cardiovasculares, serán excluidos de la investigación. Debido a la cantidad de tiempo que implica la participación en este estudio, se debe dar una remuneración económica que recompense la dedicación de los participantes.

Herramientas de investigación utilizadas

MDMA

Antes de llevar a cabo el estudio, se debe solicitar a la dirección de certificación de la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) el permiso para poder efectuar un ensayo clínico con *3,4-Metilenodioximetanfetamina* (MDMA). Una vez aprobado, se debe importar el compuesto activo y el placebo a través de la empresa farmacéutica acreditada por la ARCSA. Cada sesión terapéutica se debe administrar al grupo experimental, una sola dosis oral mínima de 125 mg de MDMA encapsulado (Mithoefer et al., 2011; Hysek et al., 2013); y, al grupo control, las cápsulas de placebo (lactosa) idénticas al MDMA.

Lectura de la Mente en los Ojos (LMO)

El LMO es un instrumento psicométrico que, a través del reconocimiento de emociones complejas, evalúa las habilidades de cognición social en individuos con autismo. En primer lugar, se presenta a los participantes en la pantalla de un computador 36 imágenes de la región ocular de diferentes rostros (Hysek, Domes & Liechti, 2012; Hysek et al., 2013). Posteriormente, se solicita que escojan de una lista de cuatro palabras, aquella que mejor

representa lo que está pensando o sintiendo el sujeto de la fotografía. El puntaje se calcula mediante el total de discriminaciones correctas de 36 ítems. Duración aproximada: 15 a 20 minutos (Baron-Cohen et al., 2001).

Test de Empatía Cognitiva y Afectiva (TECA)

El TECA evalúa los aspectos emocionales y cognitivos de la empatía mediante 33 imágenes que exhiben sujetos en un contexto cargado de emocionalidad. Está conformado por cuatro escalas específicas: adopción de perspectivas, que se refiere a la capacidad del sujeto de ponerse en el lugar de otra persona; comprensión emocional, que consiste en la habilidad de reconocer y comprender los estados emocionales e intenciones ajenas; estrés empático, que describe la capacidad de sintonizar emocionalmente con otro sujeto a través de compartir con éste sus emociones negativas; y alegría empática, relacionada a la habilidad de compartir emociones positivas con los demás. La duración aproximada de la prueba es de 15 a 20 minutos (López-Pérez, Fernández-Pinto & Abad, 2008). El análisis psicométrico del TECA demostró tener un alfa de Cronbach de 0,86 (fiabilidad) y una validez de 0,77 evaluado en una muestra hispano parlante compuesta por 380 adultos (Ruiz, 2013).

Escala de Respuesta Social (SRS)

El SRS es una escala de 65 ítems que mide la severidad de los síntomas del Trastorno del Espectro Autista, a medida que ocurren en distintos entornos sociales (Laugeson et al., 2014). El SRS contiene elementos que permiten evaluar la consciencia social, el procesamiento de información social, y la comunicación social recíproca, lo que facilita tener una imagen clara de las deficiencias sociales del individuo. Se administra a los cuidadores y maestros, y la duración aproximada es de 20 minutos (Constantino et al., 2003; Laugeson et al., 2014). La consistencia interna de esta prueba es de $\alpha=0,97$ (Laugeson et al., 2014).

Procedimiento de recolección y análisis de datos

Primeramente, se debe solicitar al Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) la posibilidad de acceder a la base de datos actualizada donde conste el registro completo de personas diagnosticadas con autismo en el país. De esta manera, mediante un muestreo aleatorio simple, proceder a la selección del 5% de la población total adulta de pacientes con TEA de alto funcionamiento ubicados en la ciudad de Quito. Una vez seleccionada la muestra, contactar a los participantes o a sus cuidadores a través de la información provista al MSP, informarles acerca de los aspectos principales de la investigación y consultar si tienen interés en formar parte del estudio.

Una semana después convocar a los participantes definitivos a una entrevista con un psicólogo clínico con la finalidad de que éste confirme el diagnóstico de autismo de alto funcionamiento a través del DSM-V y el ADI-R. Paralelamente, se acordará una cita adicional para poder evaluar el coeficiente intelectual de los participantes mediante la escala de Wechsler (WAIS). Conforme hayan sido evaluados todos los participantes, se dispondrán dos semanas para que el equipo que componga la investigación, analice los criterios de inclusión y se encargue de notificar a los sujetos que no calificaron. En total se dedicarán 17 semanas para el experimento; de modo que, en la primera sesión se reunirá al total de participantes con su cuidador principal en una clase amplia de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ), con la finalidad de explicar cómo se llevarán a cabo las sesiones de la terapia de MDMA y la psicoterapia grupal de habilidades sociales. Así mismo, una vez aclaradas las dudas, en caso de que existiesen, se debe proceder a la firma del consentimiento informado de parte del participante y su cuidador.

Se dividirá a la muestra en dos grupos homogéneos (similar número de personas, equidad de género, distribución etaria). El primer día se administrará el SRS 30 minutos antes de la sesión terapéutica. Cinco minutos antes de la psicoterapia, un psiquiatra que forma parte del equipo de investigación será el encargado de administrar una sola dosis oral mínima de 125 mg de MDMA al grupo experimental y las cápsulas de placebo al grupo control (Mithoefer et

al., 2011; Hysek et al., 2013). Las sesiones de psicoterapia se basarán en la intervención de grupo de habilidades sociales manualizada asistida por padres (PEERS), donde los psicoterapeutas trabajarán en conjunto con los cuidadores de los participantes para desempeñar diferentes ejercicios de comunicación social, cooperación entre pares y participación social competente de acuerdo al contexto (Laugeson et al., 2012, 2014, 2015; Mandelberg et al., 2014; Yoo et al., 2014; Schohl et al., 2014; Gantman, Kapp, Orenski & Laugeson, 2012). Una vez transcurridos los 90 minutos, psicólogos clínicos serán los encargados de aplicar el LMO (Hysek, Domes & Liechti, 2012) y, después de una hora, aplicar el TECA. Cuando hayan transcurrido las 16 semanas, una hora posterior a la aplicación del TECA se evaluará el SRS con el fin de ver resultados a largo plazo, de acuerdo con los cuidadores principales y los psicólogos responsables de impartir las sesiones PEERS (Laugeson et al., 2012, 2014, 2015).

Consideraciones éticas

El diseño del presente estudio se basa en los principios del tratamiento farmacológico que propone la guía de práctica clínica para el tratamiento del trastorno del espectro autista formulada por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2017), donde se especifica que la administración del fármaco debe estar a cargo de un médico especialista en neurología o psiquiatría y el equipo interdisciplinario que incluye al psicólogo. A pesar que se contempla un contexto controlado (aula de la USFQ adecuada para la intervención terapéutica) y la dirección de un responsable de la salud competente que supervise la administración del medicamento (compuesto activo puro, dosificación, frecuencia, condiciones contextuales y contraindicaciones del consumo); de acuerdo a la literatura los efectos secundarios derivados del uso de MDMA podrían incluir: tensión muscular, bruxismo (apretamiento involuntario de los dientes), náuseas, visión borrosa, desmayo, temblores, e incremento de la frecuencia cardíaca y presión arterial (Lieb et al., 2002).

Por lo tanto, no se descarta la posibilidad de su ocurrencia en el supuesto que se efectúe un ensayo clínico. De esta manera, tomando en consideración el principio C (Integridad) y el

estándar 8.02 (consentimiento informado en investigación) del Código de Ética de la Asociación de Psiquiatría Americana (APA), antes de llevar a cabo el experimento se debe contar con la firma del consentimiento informado del paciente y sus cuidadores en el que se detalle claramente que la prescripción de MDMA en dosis terapéuticas podría provocar los efectos adversos mencionados anteriormente (Fisher, 2009). Así mismo, se debe informar a los participantes el propósito del estudio, la duración aproximada, los procedimientos que se llevarán a cabo, el derecho de desistir a su participación en la investigación si sienten la necesidad de hacerlo, el incentivo económico que recibirán por participar, y los contactos de quienes pueden responder dudas acerca de la investigación mientras ésta está en curso (Fisher, 2009).

Por otro lado, de acuerdo al estándar 8.01 del código de ética de la APA (aprobación institucional), antes de llevar a cabo el experimento se debe contar con la aprobación del comité de bioética de la USFQ (Fisher, 2009), y contemplar los procedimientos requeridos para la certificación del uso de un compuesto activo ilegal en un ensayo clínico de acuerdo a la normativa de la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA).

RESULTADOS

Dado que, para esta investigación se ha propuesto un diseño experimental entre sujetos, en el cual se cuenta con una variable independiente categórica de dos niveles (MDMA – Placebo) y tres variables dependientes numéricas (LMO, TECA, SRS). En el supuesto de que se efectúe un ensayo clínico basado en esta metodología, se podrían analizar los resultados de los distintos test para ambas condiciones (terapia con MDMA, no terapia) mediante un análisis multivariante de la varianza (MANOVA) utilizando el programa IBM SPSS Statistics. De esta manera, a través del MANOVA se consigue unir los resultados de las tres pruebas (LMO, TECA, SRS) con el fin de analizar cómo el MDMA influye en el conjunto de variables dependientes; lo cual también maximiza su efecto y resalta las diferencias entre grupos. Así mismo, es imperativo dirigirse a la tabla de comparaciones múltiples para identificar la presencia de diferencias significativas entre grupos para cada variable dependiente, mediante los valores obtenidos de la prueba estadística post hoc test (Bonferroni).

En la literatura se ha podido constatar mediante un análisis ANOVA que el MDMA mejora significativamente el desempeño de los participantes con desarrollo típico en el LMO para los estímulos con valencia emocional positiva (ejemplo: alegría), en comparación con el grupo control [$F(1,47)=5.13$, $p<0.05$] (Hysek, Domes & Liechti, 2012). Paralelamente, el MDMA genera mayor dificultad en el desempeño en el LMO para estímulos con valencia emocional negativa (ejemplo: miedo, enojo, disgusto, sorpresa) [$F(1,47)=7.05$, $P<0.01$], y no presenta un efecto significativo en la precisión de la lectura de mente para estímulos emocionalmente neutros (Hysek, Domes & Liechti, 2012). Por otro lado, en un estudio conducido por Guastella y colaboradores (2010), a través de un t-test se pudo evidenciar que, a diferencia del grupo que recibió placebo, la administración de oxitocina intranasal mejoró significativamente el desempeño de personas diagnosticados con TEA en el LMO [$t(14)=2.43$, $p=0.03$]. En el estudio de Anagnostou y colegas (2012), también, se pudo corroborar ese resultado [$t = 3.91$, $DS = 9.01$, $p = 0.004$]. De esta manera, el MDMA, al ser una sustancia

promotora de la liberación de oxitocina en el cuerpo (Dumont et al., 2009; Hysek, Domes & Liechti, 2012; Hysek et al., 2013; Wolff et al., 2006; Schmid et al., 2014), podría tener una mejora significativamente mayor en el desempeño de personas diagnosticadas con TEA en el LMO para los estímulos con valencia emocional positiva, en comparación al grupo control que solo recibe psicoterapia de grupo para habilidades sociales, tal y como lo demuestran los resultados obtenidos por Guastella y colegas (2010), y Hysek, Domes & Liechti (2012) en sus estudios.

No obstante, es complicado predecir si el efecto del MDMA en el desempeño de esta población clínica en el LMO para estímulos con valencia emocional negativa y neutra será como el de la muestra del estudio de Hysek, Domes & Liechti (2012), ya que, al tratarse de un trastorno pervasivo del neurodesarrollo, en el autismo los circuitos neuronales funcionan de forma distinta a los de personas con desarrollo típico (Mash & Barkley, 2003; Quattrocki & Friston, 2014); de modo que, esta situación podría influir en el efecto del MDMA sobre el procesamiento de información de las distintas pruebas, alcanzando un resultado que podría ser diferente. Sin embargo, en caso que se obtengan los mismos resultados evidenciados en la investigación de Hysek, Domes & Liechti (2012), la dificultad para reconocer emociones con valencia negativa disminuye la ansiedad de los participantes con TEA para desempeñarse en entornos sociales, lo cual promueve su participación social (Danforth et al., 2016).

En cuanto a los resultados alcanzados en el TECA, mediante un análisis ANOVA, los autores encontraron que la administración de MDMA en personas con desarrollo típico, incrementa significativamente la empatía emocional explícita [$F(1,31)=6.05$, $p=0.019$] (Hysek et al., 2013), [$F(2,58)=3.84$, $p=0.027$] (Schmid et al., 2014) e implícita [$F(1,31)=4.29$, $p=0.047$] (Hysek, et al., 2013), [$F(2,58)=3.23$, $p=0.047$] (Schmid et al., 2014) para todos los estímulos, en comparación con el grupo que recibió placebo. En cambio, en el caso de la empatía cognitiva, no se evidenciaron mejorías. Esta situación es una limitación grande para esta investigación, ya

que en el Trastorno del Espectro Autista se ha podido evidenciar que la empatía emocional no se encuentra alterada, pero la empatía cognitiva sí (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004).

No obstante, al tratarse de un estudio que pretende analizar la eficacia del tratamiento combinado (MDMA – Psicoterapia de Grupo de Habilidades Sociales), se espera que en el grupo experimental, el MDMA facilite el desarrollo de una mejor relación terapéutica en la psicoterapia, como se ha evidenciado en estudios con TEPT (Oehen et al., 2013; Mithoefer et al., 2011; Bouso et al., 2008; Baggott, Jerome & Stuart, 2001); de modo que, promueva una mayor mejoría en las escalas que miden empatía cognitiva del TECA, en comparación al grupo que solo recibe Psicoterapia de Grupo para Habilidades Sociales. Tal es así que, el MDMA permitiría que los participantes con autismo se sientan más afables en la psicoterapia de grupo, disminuyendo su ansiedad y permitiéndoles adquirir mayor destreza en el procedimiento de aprendizaje de empatía cognitiva instruido en la terapia, demostrando superioridad a sus pares del grupo control.

Para el SRS, la literatura ha revelado que posterior a la administración de oxitocina intranasal, existen mejorías en los déficits sociales del autismo a través del tiempo (diferencia entre pre test y post test), en comparación con el grupo control (Yatawara et al., 2016; Anagnostou et al., 2014; Dadds et al., 2014). Esta situación se puede corroborar en estudios en los que se aplicó psicoterapia PEERS, donde los análisis ANOVA y MANOVA revelaron que, en el reporte posterior a la terapia, comparado con el grupo control, los cuidadores y maestros reportaron mejorías significativas en el puntaje total del SRS [$F(1,16)=7.44$, $p=0.02$, $d=1.32$] (Laugeson et al., 2015), al igual que en las escalas específicas de consciencia social [$F(1,71)=6.07$, $p=0.03$, $d=-0.52$], comunicación social [$F(1,71)=6.07$, $p=0.03$, $d=-0.57$], y motivación social [$F(1,71)=5.06$, $p=0.03$, $d=-0.52$] (Laugeson et al., 2014), en relación a la línea base. De esta manera, se espera que en esta investigación los resultados derivados de la administración de MDMA, sean similares a los resultados obtenidos en los estudios con oxitocina intranasal (Yatawara et al., 2016; Anagnostou et al., 2014; Dadds et al., 2014); de

modo que, el grupo experimental (grupo de terapia combinada) alcance mayores mejorías en el SRS en comparación con el grupo que únicamente recibe psicoterapia de grupo de habilidades sociales, que de por sí ya demuestra mejorías en las distintas áreas del comportamiento prosocial medido por el SRS (Laugeson et al., 2014, 2015; Mandelberg et al., 2014; Schohl et al., 2014).

Finalmente, ensayos clínicos previos a esta investigación han evidenciado la presencia de efectos secundarios derivados de la administración de MDMA; no obstante, se ha constatado que éstos han sido tolerados exitosamente por los sujetos de estudio (Oehen et al., 2013; Mithoefer et al., 2011; Bouso et al., 2008; Baggott, Jerome & Stuart, 2001; Schmid et al., 2014; Hysek, Domes & Liechti, 2012; Hysek et al., 2013). Ninguno de los sujetos requirió de atención clínica urgente.

A pesar de ello, en caso de llevar a cabo este experimento, no se descarta la posibilidad de ocurrencia de efectos secundarios leves como: tensión muscular, bruxismo (apretamiento involuntario de los dientes), náuseas, visión borrosa, desmayo, temblores, e incremento de la frecuencia cardíaca y presión arterial (Lieb et al., 2002).

DISCUSIÓN

En el supuesto que se efectuara esta investigación, se esperaría que el análisis de los resultados revele mayor desempeño de los participantes diagnosticados con TEA en las pruebas LMO, TECA, y SRS respectivamente en el grupo que recibe terapia combinada (MDMA – Psicoterapia de grupos de habilidades sociales), en comparación al grupo que recibe placebo y psicoterapia de grupos de habilidades sociales. Aunque existe gran cantidad de evidencia que respalda la eficacia de las intervenciones psicológicas en el déficit social del autismo (Laugeson et al., 2012, 2014, 2015; Mandelberg et al., 2014; Yoo et al., 2014; Schohl et al., 2014; Gantman, Kapp, Orenski & Laugeson, 2012), el resultado de este estudio pondría en manifiesto que la aplicación de un tratamiento psicofarmacológico coadyuvante a la psicoterapia tradicional podría ser un elemento clave para tratar los déficits en los circuitos neuronales presentes en esta condición, lo que conlleva a un resultado mayor que la psicoterapia sola (Vismara & Rogers, 2010; Helt et al., 2008; Kohls et al., 2012).

En estudios donde se han utilizado muestras clínicas como sujetos diagnosticados con Trastorno de Estrés Post Traumático (TEPT) en el cual el tratamiento psicofarmacológico es aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), los resultados han revelado que, en la terapia combinada, la terapia psicofarmacológica actúa a nivel de las anomalías neurológicas estructurales presentes en la condición, mientras que la psicoterapia influye positivamente en los patrones de activación cerebral deficientes en el TEPT, lo que en conjunto facilita el aprendizaje de conductas adaptativas (Thomaes et al., 2014; Bryant et al., 2008; Quidé et al., 2012; Stein et al., 2006).

Esta situación se puede evidenciar en los resultados prospectivos de esta investigación para el TECA, donde la terapia con MDMA en solitario tendría una mejora a nivel de la empatía emocional implícita y explícita, más no en las escalas de empatía cognitiva, siendo ésta una limitación para este tratamiento si se lo aplica en pacientes con autismo, ya que esta condición clínica presenta, en su mayoría, déficits en la empatía cognitiva (Baron-Cohen & Wheelwright,

2004). No obstante, si se emplea el MDMA como un tratamiento coadyuvante a la psicoterapia de grupos para habilidades sociales, este psicofármaco podría tener una función clave en potenciar o facilitar el aprendizaje de las claves sociales necesarias para desarrollar mayor empatía cognitiva, a través de promover la confianza y la afabilidad en los pacientes con TEA (relación terapéutica); de modo que, se sientan más a gustos en el contexto terapéutico y puedan aprovechar de la instrucción impartida por los psicólogos clínicos en las sesiones de psicoterapia (Oehen et al., 2013; Mithoefer et al., 2011; Bouso et al., 2008; Baggott, Jerome & Stuart, 2001; Kohls et al., 2012).

Por otro lado, de acuerdo a la literatura, la oxitocina, al ser un neuropéptido cuya liberación corporal sistémica podría promoverse mediante la administración de MDMA (Dumont et al., 2009; Hysek, Domes & Liechti, 2012; Hysek et al., 2013; Wolff et al., 2006; Schmid et al., 2014), actúa como una señal de recompensa en los encuentros sociales; de modo que, motiva a los participantes a interactuar más entre sí (Insel & Young, 2001; Domes et al., 2007), explicando los efectos prosociales del MDMA en contextos recreacionales y de psicoterapia (Hysek, Domes & Liechti, 2012). Así mismo, en estudios experimentales se ha podido apreciar que la oxitocina facilita la inferencia del estado mental afectivo de otros individuos, disminuyendo la ambigüedad en contextos sociales, y alentando el enfoque social, la afiliación y confianza en una persona (Di Simplicio et al., 2009; Domes et al., 2007). Esta situación podría explicar los resultados prospectivos de esta investigación, ya que revela las cualidades empatógenas del MDMA mediados por la liberación de oxitocina en el cuerpo, la cual influye en una correcta inferencia del estado afectivo y mental de otro sujeto, permitiendo un buen desempeño de los participantes en tareas de lectura de teoría de mente como el LMO.

Paralelamente, dado que la población escogida para este estudio (Personas adultas diagnosticadas con TEA), presenta concentraciones menores de oxitocina en el plasma de la sangre (Green et al., 2001; Modahl, 1998; Miller et al., 2013), lo cual podría estar relacionado a los déficits en los mecanismos interoceptivos cerebrales subyacentes al desorden (Quattrocki &

Friston, 2014) como, por ejemplo, la participación incorrecta de la amígdala en contextos sociales (Dalton et al., 2005), la liberación de oxitocina, mediada por la administración de MDMA, podría actuar sobre la amígdala y sus proyecciones corticales involucradas en el procesamiento de estímulos faciales emocionales (Petrovic et al., 2008; Kirsch et al., 2005), modulando su función, y resultando en una reducción de la activación de la amígdala izquierda ante imágenes de rostros con expresiones amenazantes y en el desacoplamiento de la conectividad de la amígdala con las regiones del tronco encefálico, también relacionadas a la evitación de rostros intimidantes (Kirsch et al., 2005; Andari et al., 2010; Petrovic et al., 2008; Huber, Veinante & Stoop, 2005; Bale et al., 2001; Lim & Young, 2006).

Por esta razón, el grupo que recibe terapia combinada, manifestaría mayores resultados en el LMO en comparación al grupo que recibe placebo y psicoterapia de grupos de habilidades sociales; ya que, la acción positiva del MDMA en los déficits funcionales de la amígdala y sus proyecciones corticales, facilitaría un aumento en la capacidad de leer correctamente la información socioemocional hacia los estímulos asociados con la valencia emocional positiva, derivando en un mejor procesamiento de los estímulos emocionales, y permitiendo un desempeño oportuno en contextos sociales (Domes et al., 2007; Hysek, Domes & Liechti, 2012).

A pesar que gran parte de los efectos prosociales del MDMA se han atribuido a su acción en los circuitos de oxitocina, la literatura destaca que la serotonina también podría estar involucrada en modular la conducta social de una persona (Raleigh et al., 1980; Knutson et al., 1998; Young, 2008; Kuypers et al., 2014). Tal es así que, se ha podido evidenciar que los potenciadores de 5-HT y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*Clomipramina*, *venlafaxina* y *fluoxetina*), mejoran el procesamiento de señales sociales y aumentan la cooperación y la afiliación en condiciones clínicas que presentan déficits sociales como el autismo (McDougle et al., 1992; Gordon et al., 1992, 1993; DeLong, Teague &

Kamran, 1998; Hollander et al., 2000; Carminati, Deriaz & Bertschy, 2006; Brodtkin et al., 1997; Knutson et al., 1998; Young, 2008; Scahill & Anderson, 2010).

De esta manera, el MDMA, al ser una sustancia psicoactiva que actúa psicofarmacológicamente como un potenciador de 5-HT e inhibidor de la recaptación de serotonina (Stahl, 2013; Rothman et al., 2001), podría ser que el buen desempeño de los participantes de esta investigación en las tres pruebas (LMO, TECA, SRS), también esté mediado por la acción del MDMA en los circuitos de 5-HT como propone la literatura en estudios previos.

Por último, el MDMA, al utilizarlo como un coadyuvante de la psicoterapia de grupos para habilidades sociales, disminuye el riesgo potencial de eventos adversos derivados de su uso. Esta se convierte en una ventaja en comparación a otros medicamentos cuyo empleo es continuo y que se encuentran señalados para el tratamiento del Trastorno del Espectro Autista en la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2017), ya que la administración del MDMA se daría en dosis mínimas durante la sesión terapéutica, una vez por semana, habiendo aproximadamente seis días entre sesiones sin recibir la sustancia, lo que reduce toxicidad, tolerancia, y efectos colaterales del psicofármaco (Doblin, 2002; Lorenzo et al., 2009; Danforth et al., 2016). Además, a diferencia de la solución inyectable y la solución intranasal de oxitocina; el MDMA, al ser un encapsulado, implica menor intrusión e incomodidad al individuo, facilitando la afabilidad del paciente al momento de la administración.

Conclusiones

En resumen, la terapia combinada (MDMA - psicoterapia de grupos de habilidades sociales) podría ser una opción de tratamiento efectivo para el déficit social presente en pacientes adultos diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista de Alto Funcionamiento. Tal es así que, el MDMA, al ser un promotor de la liberación de oxitocina y al actuar en los circuitos de 5-HT, podría tener un rol clave en el funcionamiento de los mecanismos

interceptivos cerebrales deficientes en el autismo; mientras que la psicoterapia de grupos de habilidades sociales podría influir positivamente en los patrones de activación cerebral deficientes en el TEA, lo que en conjunto facilitaría el aprendizaje de conductas adaptativas como una mejor interpretación de claves sociales, y un entendimiento apropiado de estados mentales emocionales y cognitivos de otros sujetos, promoviendo así el comportamiento prosocial de las personas con TEA. Paralelamente, al tratarse de un coadyuvante terapéutico de la psicoterapia, el MDMA representaría menos riesgos, reduciendo su toxicidad, tolerancia y efectos adversos; lo cual le hace una alternativa psicofarmacológica atractiva para emplear en una población clínica vulnerable como el autismo.

Limitaciones

El MDMA, al ser un compuesto activo en cuya historia se resalta mayoritariamente su uso recreativo y su clasificación ilegal por la DEA, representa una gran limitación al proponer su aplicación como un agente psicofarmacológico terapéutico; ya que, implica una gran cantidad de trámites legales y burocráticos que aprueben su utilización en un ensayo clínico experimental. Paralelamente, dado el impacto cultural que representa el uso de un psicofármaco ilegal en una población clínica vulnerable y la información sesgada disponible en la literatura en relación a los efectos adversos del MDMA, el rango de edad de la muestra que se empleará en la investigación está limitado a la adultez, impidiendo explorar los beneficios de esta sustancia en la práctica clínica con participantes menores de edad. Así mismo, el reclutamiento de los participantes se ve interferido por la angustia derivada de los posibles riesgos que podrían resultar del tratamiento con MDMA.

En cuanto a la metodología, muchos instrumentos psicométricos utilizados en la literatura para la medición del comportamiento prosocial están validados en idiomas y contextos culturales diferentes, por lo cual para esta investigación se escogió las pruebas que mejor podrían revelar los efectos del MDMA en distintos componentes de la sociabilidad (empatía

emocional y cognitiva, y teoría de mente), más no en el comportamiento prosocial per sé, como se ha llevado a cabo en previos estudios con oxitocina intranasal y MDMA.

Recomendaciones

Para futuras investigaciones se recomienda la exploración de los efectos psicofarmacológicos del MDMA en el comportamiento prosocial de pacientes con trastorno del espectro autista de alto funcionamiento menores a 18 años, con el fin de evaluar el impacto de esta sustancia en etapas del desarrollo críticas para el desempeño social, como son la niñez y adolescencia. Paralelamente, se debería llevar a cabo esta investigación en países angloparlantes con la finalidad de poder aplicar otros instrumentos psicométricos que midan el comportamiento prosocial con éxito; de modo que, los resultados de la investigación presenten mayor validez.

Por otro lado, si se deseara aplicar la metodología de este estudio en el Ecuador, se recomienda la validación de pruebas psicométricas que midan prosociabilidad en muestras ecuatorianas o con un contexto cultural, social y lingüístico similar. Finalmente, para próximos estudios se recomienda el uso de instrumentos que midan actividad y funcionalidad cerebral con el fin de evaluar si la administración de MDMA en personas con TEA de alto funcionamiento, efectivamente influye positivamente en las anormalidades neuroanatómicas funcionales inherentes a esta condición.

REFERENCIAS

- Acheson, D., Feifel, D., de Wilde, S., McKinney, R., Lohr, J., & Risbrough, V. (2013). The effect of intranasal oxytocin treatment on conditioned fear extinction and recall in a healthy human sample. *Psychopharmacology*, 229(1), 199-208.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience: Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165-178.
- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition*. Washington, DC.
- Aman, M. G. (2004). Management of hyperactivity and other acting-out problems in patients with autism spectrum disorder. *In Seminars in Pediatric Neurology*, 11(3), 225-228.
- Amoroso, T. (2015). The psychopharmacology of \pm 3, 4-methylenedioxymethamphetamine and its role in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of psychoactive drugs*, 47(5), 337-344.
- Amoroso, T., & Workman, M. (2016). Treating posttraumatic stress disorder with MDMA-assisted psychotherapy: A preliminary meta-analysis and comparison to prolonged exposure therapy. *Journal of Psychopharmacology*, 30(7), 595-600.
- Anagnostou, E., Soorya, L., Chaplin, W., Bartz, J., Halpern, D., Wasserman, S., & Hollander, E. (2012). Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Molecular autism*, 3(1), 16.
- Anagnostou, E., Soorya, L., Brian, J., Dupuis, A., Mankad, D., Smile, S., & Jacob, S. (2014). Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain research*, 1580, 188-198.
- Andari, E., Duhamel, J. R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboyer, M., & Sirigu, A. (2010). Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(9), 4389-4394.
- Aoki, Y., Yahata, N., Watanabe, T., Takano, Y., Kawakubo, Y., Kuwabara, H., & Takao, H. (2014). Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. *Brain*, 137(11), 3073-3086.
- Arnold, L. E., Aman, M. G., Cook, A. M., Witwer, A. N., Hall, K. L., Thompson, S., & Ramadan, Y. (2006). Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(10), 1196-1205.
- Auyeung, B., Lombardo, M. V., Heinrichs, M., Chakrabarti, B., Sule, A., Deakin, J. B., & Thiemann, P. (2015). Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism. *Translational psychiatry*, 5(2), e507.
- Baggott, M., Jerome, L., & Stuart, R. (2001). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) A Review of the English-Language Scientific and Medical Literature. *Published online*: <http://www.maps.org/research/mdma/protocol/litreview.html>.
- Bale, T. L., Davis, A. M., Auger, A. P., Dorsa, D. M., & McCarthy, M. M. (2001). CNS region-specific oxytocin receptor expression: importance in regulation of anxiety and sex behavior. *Journal of Neuroscience*, 21(7), 2546-2552.

- Bartz, J. A., & Hollander, E. (2006). The neuroscience of affiliation: forging links between basic and clinical research on neuropeptides and social behavior. *Hormones and Behavior*, 50(4), 518-528.
- Bartz, J. A., & Hollander, E. (2008). Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders. *Progress in brain research*, 170, 451-462.
- Baron-Cohen, S. (1988). Social and pragmatic deficits in autism: Cognitive or affective? *Journal of autism and developmental disorders*, 18(3), 379-402.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., & Williams, S. C. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European journal of neuroscience*, 11(6), 1891-1898.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of child psychology and psychiatry*, 42(2), 241-251.
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of autism and developmental disorders*, 34(2), 163-175.
- Bedi, G., Phan, K. L., Angstadt, M., & De Wit, H. (2009). Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology*, 207(1), 73.
- Bedi, G., Hyman, D., & de Wit, H. (2010). Is ecstasy an "empathogen"? Effects of $\pm 3, 4$ -methylenedioxymethamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biological psychiatry*, 68(12), 1134-1140.
- Benzenhöfer, U., & Passie, T. (2006). Zur Frühgeschichte von „Ecstasy“. *Der Nervenarzt*, 77(1), 95-99.
- Bouso, J. C., Doblin, R., Farré, M., Alcázar, M. Á., & 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.
- Brodkin, E. S., McDougle, C. J., Naylor, S. T., Cohen, D. J., & Price, L. H. (1997). Clomipramine in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 7(2), 109-121.
- Bryant, R. A., Felmingham, K., Kemp, A., Das, P., Hughes, G., Peduto, A., & Williams, L. (2008). Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy for post-traumatic stress disorder. *Psychological medicine*, 38(4), 555-561.
- Buchsbaum, M. S., Hollander, E., Mehmet Haznedar, M., Tang, C., Spiegel-Cohen, J., Wei, T. C., & Cartwright, C. (2001). Effect of fluoxetine on regional cerebral metabolism in autistic spectrum disorders: a pilot study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4(2), 119-125.
- Carhart-Harris, R. L., Wall, M. B., Erritzoe, D., Kaelen, M., Ferguson, B., De Meer, I., & Stewart, L. (2014). The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(4), 527-540.

- Carhart-Harris, R. L., Murphy, K., Leech, R., Erritzoe, D., Wall, M. B., Ferguson, B., & Tanner, M. (2015). The effects of acutely administered 3, 4-methylenedioxymethamphetamine on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level–dependent resting state functional connectivity. *Biological psychiatry*, 78(8), 554-562.
- Campbell, M., Anderson, L. T., Meier, M., Cohen, I. L., Small, A. M., Samit, C., & Sachar, E. J. (1978). A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 17(4), 640-655.
- Carminati, G. G., Deriaz, N., & Bertschy, G. (2006). Low-dose venlafaxine in three adolescents and young adults with autistic disorder improves self-injurious behavior and attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD)-like symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(2), 312-315.
- Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC). (2016). Los CDC estiman que 1 de cada 68 niños en edad escolar tiene autismo; lo cual no representa ningún cambio desde el estimado anterior. *CDC*. Extraído el 01 de mayo del 2018 desde la página web: https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p_autismo_edad_escolar_033115.html.
- Chang, S. W., Fagan, N. A., Toda, K., Utevsky, A. V., Pearson, J. M., & Platt, M. L. (2015). Neural mechanisms of social decision-making in the primate amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(52), 16012-16017.
- Check, E. (2004). Psychedelic drugs: the ups and downs of ecstasy. *Nature*, 429(6988), 126.
- Cole, J. C. (2014). MDMA and the “ecstasy paradigm”. *Journal of psychoactive drugs*, 46(1), 44-56.
- Constantino, J. N., Davis, S. A., Todd, R. D., Schindler, M. K., Gross, M. M., Brophy, S. L. & Reich, W. (2003). Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *Journal of autism and developmental disorders*, 33(4), 427-433.
- Corson, A. H., Barkenbus, J. E., Posey, D. J., Stigler, K. A., & McDougale, C. J. (2004). A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of pervasive developmental disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(11), 1531-1536.
- Dadds, M. R., MacDonald, E., Cauchi, A., Williams, K., Levy, F., & Brennan, J. (2014). Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(3), 521-531.
- Dalton, K. M., Nacewicz, B. M., Johnstone, T., Schaefer, H. S., Gernsbacher, M. A., Goldsmith, H. H. & Davidson, R. J. (2005). Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nature neuroscience*, 8(4), 519.
- Danforth, A. L., Struble, C. M., Yazar-Klosinski, B., & Grob, C. S. (2016). MDMA-assisted therapy: a new treatment model for social anxiety in autistic adults. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 237-249.
- De La Torre, R., Farre, M., Ortuno, J., Mas, M., Brenneisen, R., Roset, P. N. & Cami, J. (2000). Non-linear pharmacokinetics of MDMA (‘ecstasy’) in humans. *British journal of clinical pharmacology*, 49(2), 104-109.

- DeLong, G. R., Teague, L. A., & Kamran, M. M. (1998). Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 40(8), 551-562.
- Di Simplicio, M., Massey-Chase, R., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2009). Oxytocin enhances processing of positive versus negative emotional information in healthy male volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 23(3), 241-248.
- Dirección Nacional de Discapacidades del Ministerio de Salud Pública. (2016). *Prevalencia de los TEA Ecuador 2016*. Quito: Ministerio de Salud Pública.
- Doblin, R. (2002). A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA. *Journal of psychoactive drugs*, 34(2), 185-194.
- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biological psychiatry*, 61(6), 731-733.
- Domes, G., Heinrichs, M., Kumbier, E., Grossmann, A., Hauenstein, K., & Herpertz, S. C. (2013). Effects of intranasal oxytocin on the neural basis of face processing in autism spectrum disorder. *Biological psychiatry*, 74(3), 164-171.
- Donaldson, Z. R., & Young, L. J. (2008). Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, 322(5903), 900-904.
- Drug Enforcement Administration (DEA). (2017). *Drugs of Abuse: A DEA Resource Guide*. Drug Enforcement Administration & U.S. Department of Justice.
- Dunbar, R. I. (2003). The social brain: mind, language, and society in evolutionary perspective. *Annual Review of Anthropology*, 32(1), 163-181.
- Dumont, G. J. H., Sweep, F. C. G. J., Van der Steen, R., Hermsen, R., Donders, A. R. T., Touw, D. J. & Verkes, R. J. (2009). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Social neuroscience*, 4(4), 359-366.
- Fatemi, S. H., Realmuto, G. M., Khan, L., & Thuras, P. (1998). Fluoxetine in treatment of adolescent patients with autism: a longitudinal open trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28(4), 303-307.
- Feinstein, J. S., Adolphs, R., Damasio, A., & Tranel, D. (2011). The human amygdala and the induction and experience of fear. *Current biology*, 21(1), 34-38.
- Ferguson, J. N., Young, L. J., Hearn, E. F., Matzuk, M. M., Insel, T. R., & Winslow, J. T. (2000). Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nature genetics*, 25(3), 284.
- Ferguson, J. N., Aldag, J. M., Insel, T. R., & Young, L. J. (2001). Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *Journal of Neuroscience*, 21(20), 8278-8285.
- Findling, R. L., Nyilas, M., Forbes, R. A., McQuade, R. D., Jin, N., Iwamoto, T., & Chang, K. (2009). Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(10), 1441-1451.
- Findling, R. L., Youngstrom, E. A., McNamara, N. K., Stansbrey, R. J., Wynbrandt, J. L., Adegbite, C., & Calabrese, J. R. (2012). Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(1), 57.

- Fisher, C. (2009). *Decoding the Ethics Code: A Practical Guide for Psychologists (Second Edition)*. SAGE.
- Fox, H. C., Parrott, A. C., & Turner, J. J. D. (2001). Ecstasy use: cognitive deficits related to dosage rather than self-reported problematic use of the drug. *Journal of psychopharmacology*, 15(4), 273-281.
- Fox, H., McLean, A., Turner, J., Parrott, A., Rogers, R., & Sahakian, B. (2002). Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA ("ecstasy") polydrug users. *Psychopharmacology*, 162(2), 203-214.
- Fremaux, T., Reymann, J. M., Chevreuril, C., & Bentue-Ferrer, D. (2007). *Prescription de l'olanzapine chez l'enfant et l'adolescent*. *L'Encéphale*, 33(2), 188-196.
- Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Hell, D., & Vollenweider, F. X. (2000). 3, 4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H215O]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 388-395.
- Gantman, A., Kapp, S. K., Orenski, K., & Laugeson, E. A. (2012). Social skills training for young adults with high-functioning autism spectrum disorders: A randomized controlled pilot study. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(6), 1094-1103.
- Gordon, C. T., & Rapoport, J. L. (1992). Differential response of seven subjects with autistic disorder to clomipramine and desipramine. *The American journal of psychiatry*, 149(3), 363.
- Gordon, C. T., Nelson, J. E., Hamburger, S. D., & Rapoport, J. L. (1993). A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Archives of general psychiatry*, 50(6), 441-447.
- Gothard, K. M., Battaglia, F. P., Erickson, C. A., Spitler, K. M., & Amaral, D. G. (2007). Neural responses to facial expression and face identity in the monkey amygdala. *Journal of neurophysiology*, 97(2), 1671-1683.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Daumann, J., Tuchtenhagen, F., Pelz, S., Becker, S., Kunert, H. J., & Sass, H. (2000). Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(6), 719-725.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Thimm, B., Rezk, M., Hensen, G., & Daumann, J. (2003). Memory impairment suggests hippocampal dysfunction in abstinent ecstasy users. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(5), 819-827.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2006). The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *Journal of Psychopharmacology*, 20(2), 188-193.
- Green, L., Fein, D., Modahl, C., Feinstein, C., Waterhouse, L., & Morris, M. (2001). Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. *Biological psychiatry*, 50(8), 609-613.
- Greer, G., & Tolbert, R. (1986). Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *Journal of psychoactive drugs*, 18(4), 319-327.
- Grob, C. S., Poland, R. E., Chang, L., & Ernst, T. (1995). Psychobiologic effects of 3, 4-methylenedioxyamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behavioural brain research*, 73(1-2), 103-107.

- Grob, C. (1998). MDMA research: preliminary investigations with human subjects. *International journal of drug policy*, 9(2), 119-124.
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of general psychiatry*, 68(1), 71-78.
- Guastella, A. J., Einfeld, S. L., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Lambert, T. J., & Hickie, I. B. (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biological psychiatry*, 67(7), 692-694.
- Guastella, A. J., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Alvares, G. A., Tonge, B. J., Hickie, I. B., & Einfeld, S. L. (2015). The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(4), 444-452.
- Harris, D. S., Baggott, M., Mendelson, J. H., Mendelson, J. E., & Jones, R. T. (2002). Subjective and hormonal effects of 3, 4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology*, 162(4), 396-405.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in cognitive sciences*, 4(6), 223-233.
- Hegadoren, K. M., Baker, G. B., & Bourin, M. (1999). 3, 4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: defining the risks to humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 23(4), 539-553.
- Helt, M., Kelley, E., Kinsbourne, M., Pandey, J., Boorstein, H., Herbert, M., & Fein, D. (2008). Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychology review*, 18(4), 339-366.
- Higley, J. D., King Jr, S. T., Hasert, M. F., Champoux, M., Suomi, S. J., & Linnoila, M. (1996). Stability of interindividual differences in serotonin function and its relationship to severe aggression and competent social behavior in rhesus macaque females. *Neuropsychopharmacology*, 14(1), 67.
- Hirsch, L. E., & Pringsheim, T. (2016). Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *The Cochrane Library*.
- Hoffman, K. L., Gothard, K. M., Schmid, M. C., & Logothetis, N. K. (2007). Facial-expression and gaze-selective responses in the monkey amygdala. *Current biology*, 17(9), 766-772.
- Hollander, E., Kaplan, A., Cartwright, C., & Reichman, D. (2000). Venlafaxine in children, adolescents, and young adults with autism spectrum disorders: an open retrospective clinical report. *Journal of child neurology*, 15(2), 132-135.
- Hollander, E., Phillips, A., Chaplin, W., Zagursky, K., Novotny, S., Wasserman, S., & Iyengar, R. (2005). A placebo-controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 582.
- Hollander, E., Soorya, L., Wasserman, S., Esposito, K., Chaplin, W., & Anagnostou, E. (2006a). Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(2), 209-213.
- Hollander, E., Wasserman, S., Swanson, E. N., Chaplin, W., Schapiro, M. L., Zagursky, K., & Novotny, S. (2006b). A Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study of Olanzapine in Childhood/Adolescent Pervasive Developmental Disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 16(5), 541-548.

- Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L. & Wasserman, S. (2007). Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biological psychiatry*, 61(4), 498-503.
- Horvath, K., Stefanatos, G., Sokolski, K. N., Wachtel, R., Nabors, L., & Tildon, J. T. (1998). Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *Journal of the Association for Academic Minority Physicians: the official publication of the Association for Academic Minority Physicians*, 9(1), 9.
- Huber, D., Veinante, P., & Stoop, R. (2005). Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*, 308(5719), 245-248.
- Hudson, A. L., Lalies, M. D., Baker, G. B., Wells, K., & Aitchison, K. J. (2014). Ecstasy, legal highs and designer drug use: a Canadian perspective. *Drug Science, Policy and Law*, 1, 2050324513509190.
- Hysek, C. M., Domes, G., & Liechti, M. E. (2012). MDMA enhances “mind reading” of positive emotions and impairs “mind reading” of negative emotions. *Psychopharmacology*, 222(2), 293-302.
- Hysek, C. M., Schmid, Y., Simmler, L. D., Domes, G., Heinrichs, M., Eisenegger, C., & Liechti, M. E. (2013). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social cognitive and affective neuroscience*, 9(11), 1645-1652.
- Hysek, C. M., Simmler, L. D., Schillinger, N., Meyer, N., Schmid, Y., Donzelli, M., & Liechti, M. E. (2014). Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of methylphenidate and MDMA administered alone or in combination. *International journal of neuropsychopharmacology*, 17(3), 371-381.
- Insel, T. R., & Young, L. J. (2001). The neurobiology of attachment. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(2), 129.
- Johansen, P. Ø., & Krebs, T. S. (2009). How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(4), 389.
- Kemner, C., Willemsen-Swinkels, S. H., de Jonge, M., Tuynman-Qua, H., & van Engeland, H. (2002). Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 22(5), 455-460.
- Kirkpatrick, M. G., Lee, R., Wardle, M. C., Jacob, S., & De Wit, H. (2014). Effects of MDMA and intranasal oxytocin on social and emotional processing. *Neuropsychopharmacology*, 39(7), 1654.
- Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., & Meyer-Lindenberg, A. (2005). Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *Journal of neuroscience*, 25(49), 11489-11493.
- Knutson, B., Wolkowitz, O. M., Cole, S. W., Chan, T., Moore, E. A., Johnson, R. C., & Reus, V. I. (1998). Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *American Journal of Psychiatry*, 155(3), 373-379.
- Kohls, G., Chevallier, C., Troiani, V., & Schultz, R. T. (2012). Social ‘wanting’ dysfunction in autism: neurobiological underpinnings and treatment implications. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 4(1), 10.
- Kowatch, R. A., & DelBello, M. P. (2006). Pediatric bipolar disorder: emerging diagnostic and treatment approaches. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 15(1), 73-108.

- Kuypers, K. P., de la Torre, R., Farre, M., Yubero-Lahoz, S., Dziobek, I., Van den Bos, W., & Ramaekers, J. G. (2014). No evidence that MDMA-induced enhancement of emotional empathy is related to peripheral oxytocin levels or 5-HT1a receptor activation. *PLoS One*, 9(6), e100719.
- Kuypers, K. P., Theunissen, E. L., van Wel, J. H., Perna, E. B. D. S. F., Linssen, A., Sambeth, A., & Ramaekers, J. G. (2016). Verbal memory impairment in polydrug ecstasy users: a clinical perspective. *PloS one*, 11(2), e0149438.
- Laugeson, E. A., Frankel, F., Gantman, A., Dillon, A. R., & Mogil, C. (2012). Evidence-based social skills training for adolescents with autism spectrum disorders: The UCLA PEERS program. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(6), 1025-1036.
- Laugeson, E. A., Ellingsen, R., Sanderson, J., Tucci, L., & Bates, S. (2014). The ABC's of teaching social skills to adolescents with autism spectrum disorder in the classroom: The UCLA PEERS® program. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(9), 2244-2256.
- Laugeson, E. A., Gantman, A., Kapp, S. K., Orenski, K., & Ellingsen, R. (2015). A randomized controlled trial to improve social skills in young adults with autism spectrum disorder: The UCLA PEERS® program. *Journal of autism and developmental disorders*, 45(12), 3978-3989.
- LeClerc, S., & Easley, D. (2015). Pharmacological therapies for autism spectrum disorder: a review. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(6), 389.
- Lieb, R., Schuetz, C. G., Pfister, H., Von Sydow, K., & Wittchen, H. U. (2002). Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug and alcohol dependence*, 68(2), 195-207.
- Lim, M. M., & Young, L. J. (2006). Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Hormones and behavior*, 50(4), 506-517.
- Lim, M. M., Murphy, A. Z., & Young, L. J. (2004). Ventral striatopallidal oxytocin and vasopressin V1a receptors in the monogamous prairie vole (*Microtus ochrogaster*). *Journal of Comparative Neurology*, 468(4), 555-570.
- Livneh, U., Resnik, J., Shohat, Y., & Paz, R. (2012). Self-monitoring of social facial expressions in the primate amygdala and cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(46), 18956-18961.
- López-Pérez, B., Fernández-Pinto, I., & Abad, F. J. (2008). *TECA. Test de empatía cognitiva y afectiva*. Madrid: Tea Ediciones, SA.
- Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. & Lizasoain, I. (2009). *Drogodependencias (3ª edición)*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Lurie, Y., Gopher, A., Lavon, O., Almog, S., Sulimani, L., & Bentur, Y. (2012). Severe paramethoxymethamphetamine (PMMA) and paramethoxyamphetamine (PMA) outbreak in Israel. *Clinical Toxicology*, 50(1), 39-43.
- Mandelberg, J., Laugeson, E. A., Cunningham, T. D., Ellingsen, R., Bates, S., & Frankel, F. (2014). Long-term treatment outcomes for parent-assisted social skills training for adolescents with autism spectrum disorders: The UCLA PEERS program. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities*, 7(1), 45-73.
- Marcus, R. N., Owen, R., Manos, G., Mankoski, R., Kamen, L., McQuade, R. D., & Findling, R. L. (2011). Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients

- with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(9), 1270-1276.
- Martínez, P. A. S., González, P. G. P., Ojanguren, B. P., & García, J. B. (2003). Evolución histórica del uso y abuso de MDMA. *Adicciones*, 15(5), 35-50.
- Mash, E.J., & Barkley, R. A. (2003). *Child Psychopathology (Second Edition)*, New York: Guilford Press.
- Matson, J. L., Matson, M. L., & Rivet, T. T. (2007). Social-skills treatments for children with autism spectrum disorders: An overview. *Behavior modification*, 31(5), 682-707.
- McCann, U. D., Eligulashvili, V., & Ricaurte, G. A. (2000). (\pm) 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies. *Neuropsychobiology*, 42(1), 11-16.
- McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., & McDougle, C. J. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine*, 347(5), 314-321.
- McDougle, C. J., Price, L. H., Volkmar, F. R., Goodman, W. K., Ward-O'Brien, D., Nielsen, J., & Cohen, D. J. (1992). Clomipramine in autism: Preliminary evidence of efficacy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 31(4), 746-750.
- McDougle, C. J., Scahill, L., Aman, M. G., McCracken, J. T., Tierney, E., Davies, M., & Shah, B. (2005). Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1142-1148.
- Miller, M., Bales, K. L., Taylor, S. L., Yoon, J., Hostetler, C. M., Carter, C. S., & Solomon, M. (2013). Oxytocin and vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders: sex differences and associations with symptoms. *Autism Research*, 6(2), 91-102.
- Ministerio de Salud Pública. (2017). *Trastornos del Espectro Autista en niños y adolescentes: detección, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento*. Quito: Ministerio de Salud Pública.
- Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of \pm 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.
- Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., Martin, S. F., Yazar-Klosinski, B., & 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.
- Mithoefer, M. C., Grob, C. S., & Brewerton, T. D. (2016). Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *The Lancet Psychiatry*, 3(5), 481-488.
- Modahl, C., Green, L. A., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C., & Levin, H. (1998). Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological psychiatry*, 43(4), 270-277.

- Morgan, M. J. (1999). Memory deficits associated with recreational use of “ecstasy” (MDMA). *Psychopharmacology*, 141(1), 30-36.
- Morgan, M., McFie, L., Fleetwood, L., & Robinson, J. (2002). Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology*, 159(3), 294-303.
- Mormann, F., Dubois, J., Kornblith, S., Milosavljevic, M., Cerf, M., Ison, M., & Fried, I. (2011). A category-specific response to animals in the right human amygdala. *Nature neuroscience*, 14(10), 1247.
- Mosher, C. P., Zimmerman, P. E., & Gothard, K. M. (2010). Response characteristics of basolateral and centromedial neurons in the primate amygdala. *Journal of Neuroscience*, 30(48), 16197-16207.
- Mosher, C. P., Zimmerman, P. E., & Gothard, K. M. (2014). Neurons in the monkey amygdala detect eye contact during naturalistic social interactions. *Current Biology*, 24(20), 2459-2464.
- Murphy, R. O., Ackermann, K. A., & Handgraaf, M. J. (2011). Measuring Social Value Orientation. *Judgment & Decision Making*, 6(8).
- Naruse, H. (1982). A multi-center double-blind trial of pimozide (Orap), haloperidol and placebo in children with behavioral disorders, using crossover design. *Acta Paedopsychiatrica: International Journal of Child & Adolescent Psychiatry*.
- 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.
- Oehen, P., Traber, R., Widmer, V., & 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.
- Office of Applied Studies. (2001) A Mortality data from the Drug Abuse Warning Network-2000. *Office of Applied Studies*. Extraído el 23 de mayo del 2018 desde el sitio web: <http://www.samhsa.gov/statistics/statistics.html>.
- Parrott, A. C., Milani, R. M., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2007). Cannabis and Ecstasy/MDMA (3, 4-methylenedioxymethamphetamine): an analysis of their neuropsychobiological interactions in recreational users. *Journal of Neural Transmission*, 114(8), 959.
- Parrott, A. C. (2014a). The potential dangers of using MDMA for psychotherapy. *Journal of psychoactive drugs*, 46(1), 37-43.
- Parrott, A. C. (2014b). MDMA is certainly damaging after 25 years of empirical research: a reply and refutation of Doblin et al. (2014). *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29(2), 109-119.
- Passie, T. (2018). The early use of MDMA (‘Ecstasy’) in psychotherapy (1977–1985). *Drug Science, Policy and Law*, 4, 2050324518767442.
- Pearce, E., Stringer, C., & Dunbar, R. I. (2013). New insights into differences in brain organization between Neanderthals and anatomically modern humans. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 280(1758), 20130168.

- Petrovic, P., Kalisch, R., Singer, T., & Dolan, R. J. (2008). Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *Journal of Neuroscience*, 28(26), 6607-6615.
- Phillips, L., & Appleton, R. E. (2004). Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Developmental medicine and child neurology*, 46(11), 771-775.
- Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F., & Courchesne, E. (2004). The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*, 127(12), 2703-2716.
- Platt, M. L., Seyfarth, R. M., & Cheney, D. L. (2016). Adaptations for social cognition in the primate brain. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 371(1687), 20150096-20150096.
- Posey, D. J., Wiegand, R. E., Wilkerson, J., Maynard, M., Stigler, K. A., & McDougle, C. J. (2006). Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 16(5), 599-610.
- Quattrocki, E., & Friston, K. (2014). Autism, oxytocin and interoception. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 410-430.
- Quidé, Y., Witteveen, A. B., El-Hage, W., Veltman, D. J., & Olf, M. (2012). Differences between effects of psychological versus pharmacological treatments on functional and morphological brain alterations in anxiety disorders and major depressive disorder: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 626-644.
- Quintana, H., Birmaher, B., Stedje, D., Lennon, S., Freed, J., Bridge, J., & Greenhill, L. (1995). Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 25(3), 283-294.
- Raleigh, M. J., Brammer, G. L., Yuwiler, A., Flannery, J. W., McGuire, M. T., & Geller, E. (1980). Serotonergic influences on the social behavior of vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops sabaeus*). *Experimental neurology*, 68(2), 322-334.
- Reed, M. D., & Findling, R. L. (2002). Overview of current management of sleep disturbances in children: I—pharmacotherapy. *Current therapeutic research*, 63, B18-B37.
- Riedlinger, J. E. (1985). The scheduling of MDMA: A pharmacist's perspective. *Journal of psychoactive drugs*, 17(3), 167-171.
- Rodgers, J., Buchanan, T., Scholey, A. B., Heffernan, T. M., Ling, J., & Parrott, A. (2001). Differential effects of ecstasy and cannabis on self-reports of memory ability: a web-based study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16(8), 619-625.
- Rodgers, J., Buchanan, T., Pearson, C., Parrott, A. C., Ling, J., Heffernan, T., & Scholey, A. B. (2006). Differential experiences of the psychobiological sequelae of ecstasy use: quantitative and qualitative data from an internet study. *Journal of Psychopharmacology*, 20(3), 437-446.
- Rothman, R. B., Baumann, M. H., Dersch, C. M., Romero, D. V., Rice, K. C., Carroll, F. I., & Partilla, J. S. (2001). Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*, 39(1), 32-41.

- Ruíz, J. & Pedrero, E. (2015). *Neuropsicología de la adicción*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Ruiz, P. (2013). *Propiedades Psicométricas del Test de Empatía Cognitiva y Afectiva en estudiantes no universitarios* (Doctoral dissertation, Tesis para optar por el título de Licenciado en Psicología). Universidad César Vallejo, Perú.
- Rutishauser, U., Tudusciuc, O., Neumann, D., Mamelak, A. N., Heller, A. C., Ross, I. B., & Adolphs, R. (2011). Single-unit responses selective for whole faces in the human amygdala. *Current Biology*, 21(19), 1654-1660.
- Rutishauser, U., Tudusciuc, O., Wang, S., Mamelak, A. N., Ross, I. B., & Adolphs, R. (2013). Single-neuron correlates of atypical face processing in autism. *Neuron*, 80(4), 887-899.
- Rutishauser, U., Mamelak, A. N., & Adolphs, R. (2015). The primate amygdala in social perception—insights from electrophysiological recordings and stimulation. *Trends in neurosciences*, 38(5), 295-306.
- Savage, C., Fadiman, J., Mogar, R., & Allen, M. H. (1966). The effects of psychedelic (LSD) therapy on values, personality, and behavior. *International journal of neuropsychiatry*, 2(3), 241-254.
- Scahill, L., & Anderson, G. M. (2010). Is ecstasy an empathogen? *Biological psychiatry*, 68(12), 1082.
- Schultz, R. T., Grelotti, D. J., Klin, A., Kleinman, J., Van der Gaag, C., Marois, R., & Skudlarski, P. (2003). The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 358(1430), 415-427.
- Schmid, Y., Hysek, C. M., Simmler, L. D., Crockett, M. J., Quednow, B. B., & Liechti, M. E. (2014). Differential effects of MDMA and methylphenidate on social cognition. *Journal of psychopharmacology*, 28(9), 847-856.
- Schohl, K. A., Van Hecke, A. V., Carson, A. M., Dolan, B., Karst, J., & Stevens, S. (2014). A replication and extension of the PEERS intervention: examining effects on social skills and social anxiety in adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(3), 532-545.
- Sessa, B., & Nutt, D. (2015). Making a medicine out of MDMA. *The British Journal of Psychiatry*, 206(1), 4-6.
- Sharma, A., & Shaw, S. R. (2012). Efficacy of risperidone in managing maladaptive behaviors for children with autistic spectrum disorder: a meta-analysis. *Journal of Pediatric Health Care*, 26(4), 291-299.
- Shea, S., Turgay, A., Carroll, A., Schulz, M., Orlik, H., Smith, I., & Dunbar, F. (2004). Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, 114(5), e634-e641.
- Singer, T., Seymour, B., O'doherty, J. P., Stephan, K. E., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*, 439(7075), 466.
- Skuse, D. H., & Gallagher, L. (2009). Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends in cognitive sciences*, 13(1), 27-35.
- Sodian, B., & Kristen, S. (2010). Theory of Mind. *Towards a Theory of Thinking*, 189-201.

- Solowij, N., Hall, W., & Lee, N. (1992). Recreational MDMA use in Sydney: a profile of 'ecstasy' users and their experiences with the drug. *Addiction*, 87(8), 1161-1172.
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press.
- Stein, D., Ipser, J. & Seedat, S. (2006). Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder (PTSD). *The Cochrane Library*.
- Steingard, R., & Biederman, J. (1987). Lithium Responsive Manic- like Symptoms in Two Individuals With Autism and Mental Retardation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 26(6), 932-935.
- Tachibana, M., Kagitani-Shimono, K., Mohri, I., Yamamoto, T., Sanefuji, W., Nakamura, A., & Taniike, M. (2013). Long-term administration of intranasal oxytocin is a safe and promising therapy for early adolescent boys with autism spectrum disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 23(2), 123-127.
- Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N., Jansma, E. P., Veltman, D. J., & van Balkom, A. J. (2014). Can pharmacological and psychological treatment change brain structure and function in PTSD? A systematic review. *Journal of psychiatric research*, 50, 1-15.
- Thompson, M. R., Callaghan, P. D., Hunt, G. E., Cornish, J. L., & McGregor, I. S. (2007). A role for oxytocin and 5-HT 1A receptors in the prosocial effects of 3, 4 methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Neuroscience*, 146(2), 509-514.
- Travis, L. L., & Sigman, M. (1998). Social deficits and interpersonal relationships in autism. *Mental retardation and developmental disabilities Research Reviews*, 4(2), 65-72.
- Veenema, A. H., & Neumann, I. D. (2008). Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. *Progress in brain research*, 170, 261-276.
- Vevelstad, M., Øiestad, E. L., Middelkoop, G., Hasvold, I., Lilleng, P., Delaveris, G. J. M., & Arnestad, M. (2012). The PMMA epidemic in Norway: comparison of fatal and non-fatal intoxications. *Forensic science international*, 219(1-3), 151-157.
- Virués-Ortega, J. (2010). Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: Meta-analysis, meta-regression and dose-response meta-analysis of multiple outcomes. *Clinical psychology review*, 30(4), 387-399.
- Vismara, L. A., & Rogers, S. J. (2010). Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know? *Annual review of clinical psychology*, 6, 447-468.
- Volkmar, F. R., Sparrow, S. S., Goudreau, D., Cicchetti, D. V., Paul, R., & Cohen, D. J. (1987). Social deficits in autism: An operational approach using the Vineland Adaptive Behavior Scales. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 26(2), 156-161.
- Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642.
- Von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H., Höfler, M., & Wittchen, H. U. (2002). Use, abuse and dependence of ecstasy and related drugs in adolescents and young adults—a transient phenomenon? Results from a longitudinal community study. *Drug and alcohol dependence*, 66(2), 147-159.
- Wagner, K. D., Ambrosini, P., Rynn, M., Wohlberg, C., Yang, R., Greenbaum, M. S., & Sertraline Pediatric Depression Study Group. (2003). Efficacy of sertraline in the

- treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *Jama*, 290(8), 1033-1041.
- Wagner, K. D., Ambrosini, P., Rynn, M., Wohlberg, C., Yang, R., Greenbaum, M. S., & Sertraline Pediatric Depression Study Group. (2003). Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *Jama*, 290(8), 1033-1041.
- Waisman, M. & Benabarre, A. (2017). *Adicciones: Uso de sustancias psicoactivas y presentaciones clínicas de la enfermedad adictiva*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Wang, S., Tudusciuc, O., Mamelak, A. N., Ross, I. B., Adolphs, R., & Rutishauser, U. (2014). Neurons in the human amygdala selective for perceived emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201323342.
- Wasdell, M. B., Jan, J. E., Bomben, M. M., Freeman, R. D., Rietveld, W. J., Tai, J., & Weiss, M. D. (2008). A randomized, placebo- controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *Journal of pineal research*, 44(1), 57-64.
- Watanabe, T., Kuroda, M., Kuwabara, H., Aoki, Y., Iwashiro, N., Tatsunobu, N., & Kasai, K. (2015). Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain*, 138(11), 3400-3412.
- Whitaker-Azmitia, P. M. (2005). Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: a role in autism? *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(1), 75-83.
- White, S. W., & Roberson-Nay, R. (2009). Anxiety, social deficits, and loneliness in youth with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(7), 1006-1013.
- Wolff, K., Tsapakis, E. M., Winstock, A. R., Hartley, D., Holt, D., Forsling, M. L., & Aitchison, K. J. (2006). Vasopressin and oxytocin secretion in response to the consumption of ecstasy in a clubbing population. *Journal of Psychopharmacology*, 20(3), 400-410.
- Wu, L. T., Parrott, A. C., Ringwalt, C. L., Yang, C., & Blazer, D. G. (2009). The variety of ecstasy/MDMA users: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *American Journal on Addictions*, 18(6), 452-461.
- Wudarczyk, O. A., Earp, B. D., Guastella, A., & Savulescu, J. (2013). Could intranasal oxytocin be used to enhance relationships? Research imperatives, clinical policy, and ethical considerations. *Current opinion in psychiatry*, 26(5), 474.
- Yatawara, C. J., Einfeld, S. L., Hickie, I. B., Davenport, T. A., & Guastella, A. J. (2016). The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial. *Molecular psychiatry*, 21(9), 1225.
- Yoo, H. J., Bahn, G., Cho, I. H., Kim, E. K., Kim, J. H., Min, J. W., & Cho, S. (2014). A Randomized Controlled Trial of the Korean Version of the PEERS® Parent- Assisted Social Skills Training Program for Teens With ASD. *Autism Research*, 7(1), 145-161.
- Young, S. N. (2008). The neurobiology of human social behaviour: an important but neglected topic. *J Psychiatry Neuroscience*, 33(5), 391-2.

Zhang, B., Noble, P. L., Winslow, J. T., Pine, D. S., & Nelson, E. E. (2012). Amygdala volume predicts patterns of eye fixation in rhesus monkeys. *Behavioural brain research*, 229(2), 433-437.

ANEXO A: Solicitud para aprobación de un estudio de investigación



Comité de Bioética, Universidad San Francisco de Quito
 El Comité de Revisión Institucional de la USFQ
 The Institutional Review Board of the USFQ

SOLICITUD PARA APROBACION DE UN ESTUDIO DE INVESTIGACION

DATOS DE IDENTIFICACIÓN
Título de la Investigación El uso de MDMA como un tratamiento coadyuvante a la psicoterapia grupal enfocada en el desarrollo de habilidades sociales para tratar el déficit social en pacientes adultos con Trastorno del Espectro Autista de Alto Funcionamiento.
Investigador Principal: Nombre completo, afiliación institucional y dirección electrónica Giancarlo Alberto García Cacció, Universidad San Francisco de Quito, ggarcia_caccio@outlook.com
Co-investigadores: Nombres completos, afiliación institucional y dirección electrónica. Si no hubiera co-investigador por favor especificarlo.
Persona de contacto: Nombre y datos de contacto incluyendo teléfonos fijos, celular y dirección electrónica Giancarlo García, +593 3325771, 0998258083, ggarcia_caccio@outlook.com
Fecha de inicio de la investigación: No puede ser anterior a la aprobación del estudio.
Fecha de término de la investigación: Fecha estimada
Financiamiento: Datos completos del auspiciante o incluir "personal"

DISEÑO DEL ESTUDIO
Objetivo General: Debe responder tres preguntas: ¿qué? ¿cómo? y ¿para qué? Mediante un diseño experimental entre sujetos, en el que se comparen los resultados de la terapia combinada (MDMA - psicoterapia grupal enfocada en el desarrollo de habilidades sociales) en relación a los de la psicoterapia grupal enfocada en el desarrollo de habilidades sociales sola; se pretende reconocer el potencial terapéutico del MDMA como un tratamiento coadyuvante de la psicoterapia tradicional enfocada a los déficits en la interacción social característicos del trastorno del espectro autista; de modo que, esta sustancia pueda constar en las opciones de tratamiento psicofarmacológico del autismo descritas en la literatura y posteriormente en la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
Objetivos Específicos Determinar la eficacia del MDMA como tratamiento coadyuvante para el desarrollo de habilidades sociales en adultos con TEA de alto funcionamiento.
1. Procedimientos: Pasos a seguir desde el primer contacto con los sujetos participantes. No es igual al diseño.

Se dividirá a la muestra en dos grupos homogéneos (similar número de personas, equidad de género, distribución etaria); de modo que, el grupo experimental se reúna los días martes a las 3 de la tarde, y el grupo control se reúna los días miércoles a la misma hora, ambos en el aula que se utilizó en la sesión informativa. El primer día se administrará el SRS 30 minutos antes de la sesión terapéutica. Cinco minutos antes de la psicoterapia, un psiquiatra que forma parte del equipo de investigación será el encargado de administrar una sola dosis oral mínima de 125 mg de MDMA al grupo experimental y las cápsulas de placebo al grupo control. Las sesiones de psicoterapia se basarán en la intervención de grupo de habilidades sociales manualizada asistida por padres (PEERS), donde los psicoterapeutas trabajarán en conjunto con los cuidadores de los participantes para desempeñar diferentes ejercicios de comunicación social, cooperación entre pares, y participación social competente de acuerdo al contexto. Una vez transcurridos los 90 minutos, psicólogos clínicos serán los encargados de aplicar el LMO, y después de una hora aplicar el TECA. Cuando hayan transcurrido las 16 semanas, una hora posterior a la aplicación del TECA se evaluará el SRS con el fin de ver resultados a largo plazo de acuerdo a los cuidadores principales y los psicólogos responsables de impartir las sesiones PEERS.

2. Riesgos: *Incluir riesgos físicos y emocionales (aunque sean mínimos), incluyendo incomodidad en responder a preguntas sensibles.*

Los efectos secundarios derivados del uso de MDMA podrían incluir: tensión muscular, bruxismo (apretamiento involuntario de los dientes), náuseas, visión borrosa, desmayo, temblores, e incremento de la frecuencia cardíaca y presión arterial.

3. Beneficios para los participantes: *Se refiere a las personas (sujetos parte de este estudio), cómo se beneficiarán y cómo recibirán los beneficios ofrecidos.*

Una vez finalizado el experimento se entregará una remuneración económica que recompense el esfuerzo y el tiempo empleado por los participantes. Paralelamente, se espera que los sujetos de estudio adquieran mayores destrezas sociales después del experimento; de modo que, tengan mayor competencia social al momento de interactuar con sus pares.

4. Ventajas potenciales a la sociedad:

La medicación para el autismo no se centraría únicamente a disminuir las conductas repetitivas y los comportamientos comorbidos al trastorno, sino el MDMA también podría aportar sustancialmente a la psicoterapia tradicional en aumentar la competencia social, la cual es crucial en la vida cotidiana de todo ser humano.

5. Recolección y almacenamiento de los datos: *Cómo se recolectarán, quién, donde, cuando, con qué; cómo se almacenarán, por cuánto tiempo, quienes tendrán acceso a los datos y cómo se asegurará que estas personas guarden la confidencialidad, qué se hará con los datos cuando termine la investigación; se publicarán los datos, qué previsiones se tomará para guardar la confidencialidad.*

Un psicólogo clínico es el encargado de recolectar los datos mediante el uso de LMO, TECA y SRS, y los almacenará durante 16 semanas en un espacio del USFQ destinado para guardar los materiales para el estudio. Giancarlo García (responsable de la investigación), el psiquiatra, tres psicólogos clínicos contratados para la investigación, y Daniela Ziritt (directora de tesis) tendrán acceso a los datos.

6. Diseño de Investigación: *Incluyendo tipo de estudio descripción de los sujetos, muestreo o selección, reclutamiento, variables a incluir, tipo de análisis.*

Se pretende contar con la participación del 5% de la población total adulta (18 años en adelante) diagnosticada con trastorno del espectro autista de alto funcionamiento registrada en el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, específicamente en la ciudad de Quito. Primeramente, se debe solicitar al Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) la posibilidad de acceder a la base de datos actualizada donde conste el registro completo de personas diagnosticadas con autismo en el país. De esta manera, mediante un muestreo aleatorio simple, proceder a la selección del 5% de la población total adulta de pacientes con TEA de alto funcionamiento ubicados en la ciudad de Quito. Una vez seleccionada la muestra, contactar a los participantes o a sus responsables a través de la información provista al MSP, informales acerca de los aspectos

principales de la investigación, y consultar si tienen interés en formar parte del estudio. Se ha propuesto un diseño experimental entre sujetos, con dos grupos homogéneos (similar número de personas, equidad de género, distribución etaria) que reciban por igual 16 sesiones (una por semana) de 90 minutos de psicoterapia de grupos enfocada en el desarrollo de habilidades sociales; no obstante, a diferencia del grupo control, el grupo experimental recibirá una dosis oral mínima de 125 mg de 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA) encapsulado con filtro de manitol. Se pretende analizar los resultados de los distintos test para ambas condiciones (terapia con MDMA, no terapia) mediante un análisis multivariante de la varianza (MANOVA) utilizando el programa IBM SPSS Statistics.

7. Consentimiento informado: *Quién, cómo y dónde se explicará el formulario.*

En total se dedicarán 17 semanas para el experimento; de modo que, en la primera sesión se reunirá al total de participantes con su cuidador principal en una clase amplia de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ), con la finalidad de explicar cómo se llevarán a cabo las sesiones de la terapia de MDMA y la psicoterapia grupal de habilidades sociales. Una vez aclaradas las dudas, en caso de que existiesen, se debe proceder a la firma del consentimiento informado de parte del participante y su representante. En el consentimiento informado se detallará claramente que la prescripción del MDMA en dosis terapéuticas podría provocar los efectos adversos mencionados anteriormente. Así mismo, se informará a los participantes el propósito del estudio, la duración aproximada, los procedimientos que se llevarán a cabo, el derecho de desistir a su participación en la investigación si sienten la necesidad de hacerlo, el incentivo económico que recibirán por participar, y los contactos de quienes pueden responder dudas acerca de la investigación mientras ésta está en curso.

8. Instrumentos y equipos: *Enumerar, listar y adjuntar copias/fotografías de encuestas, entrevistas, medicinas, etc.) Es importante que los instrumentos que se utilicen hayan sido validados en el Ecuador.*

- MDMA encapsulado
- Placebo idéntico a MDMA (lactosa)
- Entrevista de Diagnóstico de Autismo Revisada (ADI-R)
- Escala de Wechsler (WAIS)
- Test de Lectura de la Mente en los Ojos (LMO)
- Test de Empatía Cognitiva y Afectiva (TECA)
- Escala de Respuesta Social (SRS)

CERTIFICACIÓN:

1. Certifico no haber recolectado ningún dato ni haber realizado ninguna intervención con sujetos humanos, muestras o datos. Sí () No (X)
2. Certifico que los documentos adjuntos a esta solicitud han sido revisados y aprobados por mi director de tesis. Sí (X) No ()
No Aplica ()

Firma del investigador: _____ (con tinta azul)

Fecha de envío al Comité de Bioética de la USFQ: _____

ANEXO B: Carta a la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria	COORDINACIÓN ZONAL 9
13 JUN 2018	14:23 HORA
RECIBIDO JESSICA SUZUKI NOMBRE	CON ANEXOS <input type="checkbox"/> SIN ANEXOS <input checked="" type="checkbox"/>

13608-E

Quito, 13 de junio del 2018

Estimada

Sra. Hemplen Zambrano

Directora de Certificados de la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

De mis consideraciones,

Mi nombre es Giancarlo García, estudiante de Licenciatura en Psicología de la Universidad San Francisco de Quito. Actualmente me encuentro realizando mi trabajo de titulación con la finalidad de cumplir el último requisito de mi carrera. Para esto escogí el tema: El uso de MDMA como un tratamiento coadyuvante a la terapia grupal de habilidades sociales para tratar el déficit social en pacientes adultos de 18 años en adelante con Trastorno del Espectro Autista de Alto Funcionamiento.

Por medio de la presente me dirijo a usted con la finalidad de conocer los procedimientos necesarios para poder emplear un fármaco no legal (MDMA – 3,4 Metilendioximetanfetamina) en un ensayo experimental con la población clínica mencionada anteriormente. Es importante aclarar que los fines de esta consulta son netamente académicos ya que, al tratarse de una revisión bibliográfica, **NO** se llevará a cabo el ensayo en la vida real; no obstante, como parte de la metodología de mi trabajo es imprescindible incorporar los procedimientos legales necesarios en caso de que futuras investigaciones quisieran retomar mi estudio.

Paralelamente, en estudios en el extranjero con muestras clínicas diagnosticadas con trastorno de estrés posttraumático (TEPT), pude notar que los autores incluyen la empresa farmacéutica responsable de importar o proporcionar el compuesto activo. Por lo pronto, de acuerdo a la literatura evidenció que Lipomed AG. en Suiza y Cayman chemical en E.E.U.U. son distribuidores del producto a nivel mundial; sin embargo, sería de gran ayuda recibir una guía de parte suya acerca de qué empresa/s tendría(n) su autorización para conseguir el producto, y así incluir el dato en mi investigación.

Estudios con MDMA;

Bouso, J., et al. (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.

Hysek, C., et al. (2013). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social cognitive and affective neuroscience*, 9(11), 1645-1652.

Mithoefer, M., et al. (2011). The safety and efficacy of \pm 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.

Oshen, P., et al. (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.

Esperando una respuesta positiva de su parte, le quedo totalmente agradecido.

Atentamente,



Giancarlo Alberto Garcia Cacció

CI: 1724018872

Celular: 0999072672

Teléfono Convencional: (02) 3325771

Correo electrónico: ggarcia_caccio@outlook.com

Ante cualquier duda, puede comunicarse con la profesora Daniela Ziritt, MSc., directora del trabajo de titulación al teléfono 297 1700 ext. 2116 o al correo electrónico dziritt@usfq.edu.ec
Universidad San Francisco de Quito

ANEXO C: Respuesta de la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

Oficio Nro. ARCSA-ARCSA-CGTC-DTRSNSOYA-2018-4899-O

Guayaquil, 02 de julio de 2018

Giancarlo Alberto Garcia Caccio
Presente.-

De mi consideración:

En atención al Oficio s/n, recibido el 13 de Junio de 2018, mediante el cual el Sr. Giancarlo García, estudiante de Licenciatura en Psicología d la Universidad San Francisco de Quito, solicita lo siguiente:

"(...) me encuentro realizando mi trabajo de titulación con la finalidad de cumplir el último requisito de mi carrera. Para esto escogí el tema: El uso de MDMA como un tratamiento coadyuvante a la terapia grupal de habilidades sociales para tratar el déficit social en pacientes adultos de 18 años en adelante con Trastorno del Espectro Autista de Alto Funcionamiento.

*Por medio de la presente me dirijo a usted con la finalidad de conocer los procedimientos necesarios para poder emplear un fármaco no legal (MDMA - 3,4 Metilendioximetanfetamina) en un ensayo experimental con la población clínica mencionada anteriormente. Es importante aclarar que los fines de esta consulta son netamente académicos ya que, al tratarse de una revisión bibliográfica, **NO** se llevará a cabo el ensayo en la vida real; no obstante, como parte de la metodología de mi trabajo es imprescindible incorporar los procedimientos legales necesarios en caso de que futuras investigaciones quisieran retomar mi estudio.*

Paralelamente, en estudios en el extranjero con muestras clínicas diagnosticadas con trastorno de estrés postraumático (TEPT), pude notar que los autores incluyen la empresa farmacéutica responsable de importar o proporcionar el compuesto activo. Por lo pronto, de acuerdo a la literatura evidenció que Lipomed AG. en Suiza y Cayman chemical en E.E.U.U. son distribuidores del producto a nivel mundial; sin embargo, sería de gran ayuda recibir una guía de parte suya acerca de que empresa/s tendría(n) su autorización para conseguir el producto, y así incluir el dato en mi investigación.(...)"

Al respecto, la Dirección Técnica de Registro Sanitario, Notificación Sanitaria Obligatoria y Autorizaciones, informa lo siguiente:

- Para mayor información sobre los procedimientos que maneja la agencia, los podrá encontrar ingresando a la página principal del ARCSA en SERVICIOS escogiendo NORMATIVA-INSTRUCTIVOS, los cuales podrá seleccionar los diferentes procesos y buscar lo requerido.
- Además se comunica que no se encuentra en nuestra base de datos Autorización de Importación del MDMA.

Particular que se pone en conocimiento para los fines pertinentes.

Atentamente,

Dra. Maria Fernanda Mora Falquez
**DIRECTORA TÉCNICA DE REGISTRO SANITARIO, NOTIFICACIÓN SANITARIA
OBLIGATORIA Y AUTORIZACIÓN**

Cdla. Samanes, Av. Francisco de Orellana y Av. Paseo del Parque
Bloque 5 Guayaquil – Ecuador
Telf.: (593 4) 3727440
www.controlsanitario.gob.ec

