
Complicaciones psicopatológicas asociadas al consumo de drogas recreativas

PILAR ALEJANDRA SÁIZ MARTÍNEZ*, **PAZ GARCÍA-PORTILLA GONZÁLEZ***, **SARA MARTÍNEZ BARRONDO****,
M^ª TERESA BASCARÁN FERNÁNDEZ**, **MANUEL BOUSOÑO GARCÍA***, **JULIO BOBES GARCÍA*****

*Profesor Titular de Psicología Médica **Doctorando Area Psiquiatría ***Catedrático de Psiquiatría
Area de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo

Enviar correspondencia: Julio Bobes García. Área de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Julián Clavería 6 – 3^º.
33006 Oviedo (Asturias). Tfno/FAX: +34 985 10 3553. E-mail: bobes@correo.uniovi.es

Resumen

Esta revisión pretende evaluar las evidencias empíricas existentes en relación a las secuelas psicológicas persistentes asociadas al uso recreativo de MDMA. Numerosos casos clínicos sugieren que el uso regular de MDMA puede asociarse con trastornos psiquiátricos crónicos (psicosis, crisis de pánico, despersonalización, depresión, *flashbacks*) que persisten tras el cese del consumo. Es difícil determinar si el consumo de MDMA es el responsable directo de estos cuadros o es una asociación casual. Estudios comparativos entre usuarios regulares de MDMA y controles sugieren que la MDMA puede generar alteración selectiva de la memoria episódica, memoria de trabajo, y de la atención. Evidencias preclínicas apoyan dichos hallazgos: depleción serotoninérgica en usuarios importantes de MDMA, relación dosis-respuesta entre consumo de MDMA y gravedad del deterioro cognitivo. Hay que ser cautos al establecer relaciones de causalidad entre consumo de MDMA y trastornos mentales, usando datos procedentes de estudios transversales, ya que el uso de MDMA se asocia a patrón de policonsumo y, además, el comienzo del trastorno mental podría en muchas ocasiones preceder al uso de la sustancia.

Palabras claves: MDMA, éxtasis, deterioro cognitivo, trastornos mentales, serotonina.

Summary

The aim of this review is to evaluate recent empirical evidence concerning the persistent psychological sequelae of recreational MDMA use. Clinical case reports suggest that regular MDMA use can be associated with chronic psychiatric disorders (psychosis, panic attacks, depersonalisation, depression, flashbacks) which persist after the cessation of drug use. However, it is difficult to determine whether MDMA use is directly responsible or is incidental. Neuropsychological comparisons of regular MDMA users and controls suggest that MDMA may be associated with selective impairment of episodic memory, working memory, and attention. Preclinical evidence supports these data: depletion of serotonin in heavy MDMA users, dose-response relationships between the extent of exposure to MDMA and the severity of cognitive impairment. Care should be taken in cross sectional studies in interpreting mental disorders merely as a consequence of MDMA use, as MDMA use might be associated with the use of multiple substances, and the onset of mental disorder might precede rather than follow the use of MDMA

Key Words: MDMA, ecstasy, cognitive impairment, mental disorders, serotonin.

INTRODUCCIÓN

El éxtasis ha mantenido una cierta reputación de sustancia “segura”, o al menos de “bajo riesgo para la salud”, a

pesar de su demostrada neurotoxicidad, tanto en toxicología experimental animal (McKenna y Peroutka, 1990, Ricaurte y McCann, 1992; Ricaurte et al, 1992, 2000, 2002; Colado y

Green, 1994; Green et al, 1995), como en humanos (McCann et al, 1998; Mas et al, 1999). Esta imagen no deja de tener fundamento, ya que el número de reacciones adversas comunicadas es, en relación al gran número de usuarios que existe en el momento actual, limitado (Dowling, 1990).

No obstante, desde el comienzo de la década de los años 90 es cada vez más frecuente la aparición de publicaciones científicas que refieren complicaciones psiquiátricas asociadas al uso de esta sustancia, aunque, en general, resulta difícil precisar si interviene como factor facilitador, como desencadenante o si es capaz de producir dichos trastornos de novo, ya que la revisión de los casos publicados pone de manifiesto la existencia de una elevada tasa de policonsumo de drogas en estos pacientes, así como la presencia de trastornos psiquiátricos previos y/o de morbilidad psiquiátrica entre sus familiares.

Por otra parte, el tiempo de consumo de MDMA y la duración del mismo no constituyen parámetros útiles para predecir si existirán o no complicaciones psiquiátricas (Wodarz y Böning, 1993), ya que una sola o muy escasas dosis se han asociado con la aparición de psicosis paranoide u otros trastornos psiquiátricos (Williams et al, 1993). Además, el período de latencia entre consumo y aparición del trastorno también es muy variable, oscilando entre horas y meses.

EVIDENCIA CLINICA DE EFECTOS NEUROTOXICOS SELECTIVOS

En el momento actual existen numerosas evidencias de la potencial neurotoxicidad serotoninérgica de la MDMA en humanos (para revisión, Morgan, 2000). Así, en líneas generales, puede decirse que los usuarios de MDMA tienen concentraciones más bajas del principal metabolito de la serotonina (5-HT), ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que las personas controles (Ricaurte et al, 1990; McCann et al, 1994; 1999a; Bolla et al, 1998). De igual

modo, muestran respuestas aplanadas de prolactina (Gerra et al, 1998; McCann et al, 1999b) y cortisol (Gerra et al, 1998, 2000; McCann et al, 1999b; Verkes et al, 2001) tras ser estimulados con agonistas 5-HT como la fenfluramina o la m-clorofenilpiperacina.

Más recientemente, estudios de neuroimagen (PET y SPECT) han puesto de manifiesto una disminución de los lugares de unión del transportador de 5-HT a nivel cerebral (McCann et al, 1998; Semple et al, 1999), que podría ser temporal y relacionada con la magnitud previa del uso de la sustancia (McCann et al, 1998) y un incremento de la densidad de receptores 5-HT_{2A} en la corteza occipital de usuarios de MDMA, posiblemente en respuesta a la depleción 5-HT (Reneman et al, 2000). De igual modo, existen evidencias preliminares (RMS) que sugieren que el consumo crónico de MDMA podría asociarse a una atrofia cerebral (Chang et al, 2000).

Por último, otro tipo de evidencias de la depleción 5-HT central inducida por la MDMA proviene de la constatación de que los usuarios de MDMA muestran un perfil de potenciales auditivos evocados diferencial y caracterizado por un incremento de la actividad de la fuente N1/P2 tangencial, que a su vez ha sido relacionado, en humanos, con una reducción de la neurotransmisión 5-HT (Tuchtenhagen et al, 2000).

Cabe señalar que los usuarios recreativos de MDMA son en la mayoría de los casos policonsumidores de otras drogas legales e ilegales (Calafat et al, 1998; Schifano et al, 1998; Morgan et al, 1999; Sáiz et al, 2001; Bobes et al, 2002; Fernández et al, 2003), por lo que las diferencias encontradas en relación a los grupos control, podrían ser debidas a otras drogas que los consumidores de MDMA pudieran haber utilizado (Morgan, 2000). No obstante, la mayoría de los investigadores soslayan, al menos en parte, esta dificultad utilizando controles que han utilizado otras drogas legales e ilegales, pero no MDMA (Ricaurte et al, 1990; McCann et al, 1994, 1999a, b; Bolla et al, 1998; Verkes et al, 2001).

¿Cuál es la importancia de la reducción de 5-HT cerebral detectada en los consumidores de MDMA? La 5-HT es un neurotransmisor implicado en la regulación del humor, ansiedad, agresión, impulsividad, actividad sexual, apetito, sueño, dolor, ritmos circadianos y estacionales, actividad motora y control de la temperatura corporal, motivo por el cual, la alteración en el funcionamiento serotoninérgico podría explicar, al menos parcialmente, gran parte de las alteraciones neuropsiquiátricas descritas en los usuarios de MDMA (McCann y Ricaurte, 1998; Morgan, 2000).

Recientes estudios llevados a cabo por Ricaurte et al (2002) en primates no humanos, llevan a estos autores a sugerir que las personas que ingieren dosis repetidas de MDMA en un intervalo de varias horas, corren el riesgo de sufrir daño a nivel del sistema dopaminérgico, lo cual, unido al declinar fisiológico de la función dopaminérgica, propio de la edad, podría incrementar el riesgo de aparición de enfermedad de Parkinson en estos individuos.

TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS CRÓNICOS ASOCIADOS AL CONSUMO DE MDMA

En el momento actual existe publicado un importante número de casos clínicos en los que se pone de manifiesto que el consumo regular de MDMA se asocia con numerosas complicaciones psiquiátricas crónicas como cuadros de despersonalización, síntomas obsesivo-compulsivos, flashbacks, ataques de pánico y otros cuadros de ansiedad, psicosis y depresión (Tabla 1) (para revisión Bobes et al, 1998; Gamella y Alvarez, 1997). Los cuadros mencionados pueden diferenciarse de los efectos agudos derivados del consumo de la sustancia (Solowji et al, 1992; Curran y Travill, 1997; Gamella y Alvarez, 1997), ya que generalmente no se relacionan temporalmente con la ingesta y, además, suelen persistir mucho tiempo después de cesar el consumo de éxtasis (McGuire, 2000).

Trastornos psicóticos

Los trastornos psicóticos son los trastornos psiquiátricos más graves y más frecuentemente descritos como asociados al consumo de MDMA. Los cuadros descritos en la literatura aparecen con diferentes denominaciones tales como psicosis paranoide, psicosis atípica recurrente, psicosis crónica atípica, etc. Desde un punto de vista clínico, cabe señalar que en ellos predominan las ideas delirantes de persecución, referencia, grandeza, cambios corporales y celos (Bailly, 1999). Dichas ideas delirantes suelen generar gran ansiedad, llegando incluso a la tentativa suicida en alguno de los casos descritos, aunque, en general, no se acompañan de trastornos del humor. Las alucinaciones son menos frecuentes en estos cuadros. Aunque en un porcentaje importante de los casos descritos se produce una notable mejoría tras el tratamiento antipsicótico, puede decirse que a menudo evolucionan de modo crónico, con fases de exacerbación, a menudo relacionadas con nuevos consumos de la sustancia, que se alternan con fases de remisión (Creighton et al, 1991; McGuire y Fahy, 1991; Schifano, 1991; McGuire et al, 1994). Los abordajes farmacológicos más habituales en estos cuadros incluyen antipsicóticos clásicos (haloperidol, sulpiride, trifluoperacina más flupentixol, flufenacina más clotiapina, clorpromacina, etc.), si bien, en el momento actual, parecen especialmente prometedores los resultados obtenidos con los nuevos antipsicóticos, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona (Sáiz et al, 2003).

Flashbacks

Se han registrado varios casos de flashbacks tras el consumo de MDMA, en la mayoría de las ocasiones acompañados de síntomas perceptivos (ilusiones o alucinaciones visuales). Alguno de los casos descritos formaba parte de un cuadro de psicosis, pero en otras ocasiones constituían la sintomatología predominante, por lo general acompañados de gran ansiedad y de breve duración y sin reunir más criterios de psicosis (Creighton

Tabla 1: Complicaciones psiquiátricas asociadas al consumo de MDMA

Autor (año)	País	Trastorno psiquiátrico
Greer y Strassman (85)	USA	Crisis de pánico
Siegel (86)	USA	Psicosis
Hayner y McKinney (86)	USA	Psicosis / Flashbacks / Alucinaciones
Ellis y Schimmel (89)	Aust	Psicosis
Whitaker-Azmitia y Aronson (89)	USA	Crisis de pánico
Peroutka (90)	USA	Depresión / Crisis de pánico / Ansiedad / Deterioro cognitivo / Insomnio
Dowling (90)	USA	Suicidio
Winstock (91)	GB	Psicosis / Crisis de pánico
Schifano (91)	I	Psicosis
Creighton et al (91)	GB	Psicosis / Flashbacks / Alucinaciones
Huckle et al (91)	GB	Psicosis
McGuire y Fahy (91)	GB	Psicosis
McCann y Ricaurte (91)	USA	Depresión / Crisis de pánico / Ansiedad / Flashbacks / Alucinaciones / Deterioro cognitivo / Insomnio
Benazzi y Mazzoli (91)	I	Depresión
McCann y Ricaurte (92)	USA	Crisis de pánico
McGuire y Fahy (92)	GB	Flashbacks
Pallanti y Mazzi (92)	I	Crisis de pánico
Keenan et al (93)	IrI	Psicosis
Gouzoulis et al (93)	G	Psicosis
Maxwell et al (93)	GB	Catatonía
Williams et al (93)	IrI	Psicosis
Wodarz y Boning (93)	G	Psicosis / Flashbacks / Alucinaciones
Cassidy y Ballard (94)	IrI	Psicosis / Trastorno obsesivo compulsivo
McGuire et al (94)	GB	Depresión / Crisis de pánico / Psicosis / Flashbacks / Alucinaciones / Despersonalización
Núñez (94)	E	Psicosis
Schifano y Magni (94)	I	Depresión / Crisis de pánico / Psicosis / Flashbacks / Deterioro cognitivo
Series et al (94)	GB	Crisis de pánico / Psicosis
Cohen (96)	USA	Depresión / Crisis de pánico / Ansiedad / Psicosis / Despersonalización / Suicidio
Demirkiran et al (96)	USA	Síndrome serotoninérgico + Síndrome neuroléptico
Braña et al (97)	E	Psicosis
Cohen y Cocores (97)	USA	Depresión
Gamella y Alvarez (97)	E	Crisis de pánico / Psicosis
Granato et al (97)	F	Demencia
Spatt et al (97)	F	Síndrome amnésico
Schifano et al (98)	I	Depresión / Crisis de pánico / Psicosis / Bulimia / Trastorno del control de los impulsos / Deterioro cognitivo
Windhaber et al (98)	A	Crisis de pánico
Alciati et al (99)	I	Delirium
Landabaso et al (99)	E	Psicosis
Boné Pina et al (00)	E	Psicosis
Milas (00)	Y	Psicosis
Kopelman et al (01)	GB	Síndrome amnésico
Vaiva et al (01)	F	Psicosis
Van Kampen y Katz (01)	Can	Psicosis

A= Austria; Aust= Australia; E= España; F= Francia; G= Alemania; GB= Gran Bretaña; I= Italia; IrI= Irlanda; USA= Estados Unidos; Y= Yugoslavia

et al, 1991; McGuire et al, 1994). Estos cuadros son similares a los descritos en asociación al consumo de LSD (Bailly, 1999).

Ataques de pánico

Los ataques de pánico son otra de las complicaciones psiquiátricas frecuentemente asociadas al consumo de MDMA. En general, se trata de casos que presentan la sintomatología típica del cuadro, aunque también se han descrito casos que se acompañan de intenso sentimiento de despersonalización y desrealización y de síntomas perceptivos (ilusiones visuales). Estos ataques se limitan en ocasiones a los períodos de ingesta de MDMA y pueden presentar, o no, recidivas tras ulteriores consumiciones de la sustancia. En algunos casos, sin embargo, la evolución es crónica hacia un trastorno de pánico en el que secundariamente pueden llegar a aparecer conductas de evitación (agorafobia) y sintomatología depresiva.

Es conveniente diferenciar los ataques de pánico inducidos por el consumo de MDMA de la sensación de angustia que algunos usuarios (sobre todo en los primeros usos) experimentan durante la fase de subida, que puede considerarse como un efecto normal de la experiencia producida por la MDMA. Sólo cuando los ataques de pánico se repiten días después de haber ingerido la droga cabe hablar de trastorno psiquiátrico en posible relación con el consumo de MDMA (Gamella y Alvarez, 1997).

En general, estos ataques suelen responder favorablemente a los tratamientos farmacológicos clásicamente utilizados en este cuadro: benzodiazepinas solas o en combinación con antidepresivos como inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos –ADTr, beta-bloqueantes, ADTr más psicoterapia y, más recientemente, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina –ISRS- solos o combinados con ADTr (Sáiz et al, 2000).

Depresión

Aunque menos frecuente, también se han publicado en la literatura médica varias reacciones adversas que cursan con trastornos afectivos, en algunos casos graves y acompañados de ideación suicida. En estos casos los abordajes terapéuticos más utilizados incluyen ISRS y ADTr (Sáiz et al, 2000).

Consideraciones metodológicas

Desgraciadamente, existen numerosas dificultades metodológicas a la hora de interpretar los hallazgos mencionados. Así, en primer lugar, no se puede establecer el riesgo medio que los consumidores de MDMA tienen de padecer complicaciones psiquiátricas, basándose en casos clínicos, ya que la evidencia epidemiológica sugiere que los mencionados trastornos, también son relativamente frecuentes en la población general, por lo que su aparición podría, simplemente, ser una mera coincidencia (Morgan, 2000). En segundo lugar, señalar que el policonsumo concomitante de otras sustancias que realiza la práctica totalidad de consumidores de MDMA (Jansen, 1997; Calafat et al, 1998; Morgan 1998a, b, 1999; Schifano et al, 1998; Sáiz et al, 2001; Bobes et al, 2002), genera dificultades a la hora de establecer qué droga, en caso de que alguna lo sea, es la responsable de las complicaciones. Por último, está el problema de interpretación de la causalidad ¿El consumo crónico de éxtasis genera problemas psiquiátricos o dichos problemas existen antes de que el individuo consuma éxtasis? En este sentido, existen evidencias de que tanto la predisposición genética, como la historia personal de problemas psiquiátricos previos incrementan la probabilidad de padecer un trastorno psiquiátrico crónico relacionado con el consumo de MDMA (McCann y Ricaurte, 1991; McGuire et al, 1994). Recientemente, en un estudio de seguimiento durante 4 años realizado utilizando una muestra representativa de adolescentes y jóvenes residentes en Munich (Lieb et al, 2002), se pone de manifiesto que el consumo de MDMA se asocia con mayor riesgo

de padecer (según criterios DSM-IV) trastornos relacionados con otras sustancias y presentan tasas más elevadas de prácticamente todos los trastornos psiquiátricos incluidos en dicha clasificación. No obstante, el análisis del patrón temporal de aparición tanto del consumo de MDMA como del correspondiente trastorno psiquiátrico concomitante, pone de manifiesto que, en la mayoría de los casos, el inicio al consumo de MDMA fue posterior a la aparición del trastorno mental.

Una alternativa más adecuada desde el punto de vista epidemiológico sería la realización de estudios a gran escala de muestras representativas de consumidores recreativos de MDMA en los que se lleve a cabo una evaluación psiquiátrica objetiva. Hasta la fecha sólo existe un estudio de estas características (Schifano et al, 1998). Dicho estudio pone de manifiesto que más de la mitad de la muestra (53%), padecía al menos un problema psicopatológico, siendo los más prevalentes la depresión, los trastornos psicóticos, las alteraciones cognitivas, los episodios bulímicos, los trastornos del control de los impulsos, el trastorno de pánico y la fobia social. La frecuencia y duración del consumo se asociaba directamente con la posibilidad de padecer tales trastornos.

SECUELAS PSICOLOGICAS PERSISTENTES ASOCIADAS AL CONSUMO DE MDMA

En el momento actual existen una serie de estudios abiertos realizados en consumidores recreativos de MDMA que ponen de manifiesto cuáles son las secuelas psicológicas persistentes asociadas al consumo de MDMA (Tabla 2) (para revisión, Morgan, 2000).

Sueño

El consumo regular de MDMA se asocia a una disminución del tiempo total de sueño y del tiempo de sueño no REM (a expensas de

una disminución de la fase 2 de sueño no REM) (Allen et al, 1993). Por otra parte, en grandes consumidores de MDMA se detectan mayores puntuaciones que en los controles en el factor de insomnio del SCL-90 (Parrott et al, 2000).

Humor

El consumo poco intenso de MDMA no parece asociarse a la aparición de sintomatología depresiva (Morgan 1998a, b). Sin embargo, en el caso de los grandes consumidores de MDMA si existe evidencia de la aparición de sintomatología depresiva persistente (Morgan, 1998b; Gerra et al, 1998, 2000; Gamma et al, 2000; Verkes et al, 2001). Si bien, la asociación descrita por Verkes et al (2001), entre importante grado de consumo de MDMA y puntuación obtenida en la escala de depresión de Beck, desaparece tras realizar el control de posibles variables confundidoras y Parrott et al (2000), tampoco encuentran diferencias entre el grupo caso (uso de MDMA en 30-1000 ocasiones) y el control (no usuarios de MDMA) en el factor de depresión del SCL-90 (Tabla 2).

Ansiedad

La mayoría de estudios abiertos no encuentran asociación entre consumo bajo o moderado de éxtasis y elevación persistente del nivel de ansiedad (Morgan, 2000) (Tabla 2). No obstante, existe cierta evidencia de que los consumos intensos de MDMA se asocian con una elevación persistente del nivel de ansiedad (Parrott et al, 2000), existiendo, de igual modo, evidencia preliminar de que existe una mejoría tras un período de abstinencia prolongado (Wareing et al, 2000).

Impulsividad y búsqueda de sensaciones

La primera evidencia que sugiere una asociación entre consumo de éxtasis y personalidad fue señalada por McCann et al (1994), que encontraron que los consumidores de importantes cantidades de MDMA obtenían

Tabla 2: Secuelas afectivas y de personalidad asociadas al consumo de MDMA

Autor (año)	Nº casos	Media de pastillas consumidas	Media de años de consumo	Media de semanas sin consumo antes del estudio	Síntomas depresivos	Incremento de ansiedad	Incremento de impulsividad	Incremento de ira / hostilidad
Gamma et al (00)	15	222	-	1.0	Sí	No	-	-
Gerra et al (98)	15	89 ¹	1.2	3.0	Sí	-	Sí	Sí
Gerra et al (00)	15	98 ¹	1.3	56.0	Sí	-	Sí	No
McCann et al (94)	30	160 ¹	5.0	18.0	-	-	-	-
Morgan (98b)	16	36	2.1	3.0	No	No	No	No
Morgan (98b)	25	50	4.1	9.3	Sí	-	Sí	-
Parrott y Lasky (98)	15	7 ¹	-	-	No	-	-	-
Parrott y Lasky (98)	15	>18	-	-	No	-	-	-
Parrott et al (00)	16	7	-	-	No	No	No	No
Parrott et al (00)	12	371	-	-	No	Sí	Sí	Sí
Tuchtenhagen et al (00)	28	93	2.3	5.9	-	-	Sí	-
Verkes et al (01)	21	169	4.4	2.2	No	No	-	-
Verkes et al (01)	21	741	4.5	1.3	Sí ²	Sí ²	Sí ²	-
Wareing et al (00)	10	1200 ¹	4.1	1.2	-	Sí	-	-
Wareing et al (00)	10	1200 ¹	3.9	46.0	-	No	-	-
Maclhnes et al (01)	29	527 ¹	-	2.0	Sí	-	-	-
Parrott et al (01)	115	≤20 ¹	-	-	No	Sí ³	-	Sí ³
Parrott et al (01)	119	>20 ¹	-	-	No	Sí ³	-	Sí ³
Morgan et al (02)	18	303 ¹	4.4	4.0	Sí	Sí	Sí	-
Morgan et al (02)	15	457 ¹	3.9	111.5	No	No	Sí	-

(1) Estimaciones de consumo vida o de frecuencia y duración de consumo; (2) Las diferencias desaparecen tras controlar variables confusoras; (3) No diferencias con otros policonsumidores de drogas. (Modificado de Morgan, 2000)

puntuaciones más bajas de impulsividad. Dichos usuarios tenían, a la vez, bajas concentraciones de 5-HIAA en LCR, lo cual era sorprendente ya que los bajos niveles de 5-HIAA en LCR se asocian con una elevada impulsividad. Como era de esperar, la mayoría de investigaciones posteriores (ver Tabla 2) si encuentran que los consumidores de MDMA muestran mayores niveles de impulsividad y de otros rasgos de personalidad relacionados, como la búsqueda de sensaciones, que los detectados en los controles.

Agresividad y hostilidad

Existen evidencias que sugieren que el uso prolongado de MDMA se asocia con elevados niveles de hostilidad, experimentándose una mejoría tras periodos de abstinencia prolongados (Gerra et al, 2000) (Tabla 2).

SECUELAS NEUROPSICOLOGICAS PERSISTENTES ASOCIADAS AL CONSUMO DE MDMA

Memoria

Un importante número de estudios abiertos (Tabla 3), así como algunos casos clínicos, ponen de manifiesto que tanto el consumo leve de éxtasis, como el moderado o el intenso, se asocian a déficits persistentes de la memoria, existiendo, incluso, descrito un caso de síndrome amnésico puro tras la ingestión de dicha sustancia (Spatt et al, 1997). No obstante, los estudios realizados en consumidores leves deben ser interpretados con cautela, ya que en los estudios realizados por Parrott y Lasky (1998) y Parrott et al (1998), no se tiene en cuenta el tiempo de abstinencia previo a la realización del estudio,

ni el consumo concomitante de otras drogas. Por otra parte, en el estudio realizado por Schifano et al (1998), los consumidores de MDMA incluidos no pueden ser considerados como una muestra representativa, ya que todos ellos se auto-seleccionaron y, además, la mayoría padecía problemas psiquiátricos.

En definitiva, podría concluirse que al menos el consumo moderado o intenso de MDMA se asocian con una alteración persistente del recuerdo y de la memoria de trabajo, que podría estar relacionada directamente con la importancia del consumo realizado y con el grado de disminución de la función serotoninérgica central (Morgan, 2000). Una explicación alternativa a este hecho podría residir en una escasa motivación de los parti-

cipantes más que en un déficit cognitivo selectivo. Dado que también existen evidencias de que la gran mayoría de otras funciones cognitivas están intactas en dichos individuos, la teoría de la escasa motivación parece bastante improbable (Morgan, 2000).

Otros déficits cognitivos

Cuando se observa la Tabla 3 puede apreciarse que varios estudios no encuentran más alteraciones cognitivas que las referentes a la memoria. Sin embargo, existen otras investigaciones en las que se detectan alteraciones en la planificación, atención, precisión, tiempo de reacción y tareas de razonamiento lógico medidas a través de diversos tests cognitivos.

Tabla 3: Secuelas cognitivas asociadas al consumo de MDMA

Autor (año)	Nº casos	Media de pastillas consumidas	Media de años de consumo	Media de semanas sin consumo antes del estudio	Control del uso de otras drogas	Alteración de memoria y/o aprendizaje	Otros déficits cognitivos
Bolla et al (98)	30	60	4.7	4	No	S ^{3,4}	-
Gouzoulis-Mayfrank et al (00)	28	93	2.3	6	Sí	S ²	Sí
Klugman et al (99)	36	235	4.3	11	Sí	Sí	No
Kristal et al (92)	9	100 ¹	5.1	9	No	Sí	No
McCann et al (99a)	22	585 ¹	4.5	14	No	Sí	S ²
Morgan (99)	25	50	4.1	9	Sí	S ²	Sí
Parrott y Lasky (98)	15	>18	-	-	No	Sí	No
Parrott et al (98)	10	>10	-	-	No	Sí	No
Reneman et al (00)	5	100 ¹	-	19	No	S ⁴	-
Schifano et al (98)	150	26	0.6	-	No	Sí	Sí
Rodgers (00)	15	20 ¹	5	8.0	Sí	Sí	No
Verkes et al (01)	21	169	4.4	2	Sí	Sí	No
Verkes et al (01)	21	741	4.5	1	Sí	Sí	Sí
Wareing et al (00)	10	1200 ¹	4.1	1	No	Sí	Sí
Wareing et al (00)	10	1200 ¹	3.9	46	No	Sí	Sí
Bhattachary y Powell (01)	18	1.0 ²	-	0.1	No	S ²	No ³
Bhattachary y Powell (01)	26	2.7 ²	-	0.1	No	S ²	S ²
Bhattachary y Powell (01)	16	0.0 ²	-	4	No	S ²	S ²
Croft et al (01)	11	41.9	-	0.3	Sí	S ⁵	S ⁵
Morgan et al (02)	18	303 ¹	4.4	4.0	Sí	Sí	Sí
Morgan et al (02)	15	457 ¹	3.9	111.5	Sí	Sí	Sí

(1) Estimaciones de consumo vida o de frecuencia y duración de consumo; (2) Media de pastillas consumidas el mes previo al estudio; (3) Relación dosis-respuesta entre consumo de MDMA y deterioro; (4) Relación entre depleción 5-HT y deterioro; (5) No diferencias con consumidores de cannabis. Modificado de Morgan (2000)

REGIONES CEREBRALES IMPLICADAS

Dado que muchos de los problemas psicológicos observados en los consumidores de MDMA pueden atribuirse a la existencia de lesiones en el sistema serotoninérgico central, existen ciertas cuestiones muy interesantes que podemos plantearnos, por ejemplo, cuáles son los sistemas más afectados, cuánta depleción serotoninérgica es necesaria para que se produzcan manifestaciones psicológicas persistentes y cuál es el pronóstico de tales lesiones.

La respuesta a la primera pregunta emerge de recientes estudios de neuroimagen (PET y SPECT). Las regiones más sensibles al daño inducido por el consumo de MDMA parecen ser las regiones occipito-parietales y frontales de la corteza, el núcleo caudado, el hipocampo y la amígdala (Obrocki et al, 1999; Chang et al, 2000; Reneman et al, 2000).

Para entender la relevancia clínica de tales lesiones hay que tener presente que la inervación serotoninérgica de la amígdala y del hipocampo por parte de neuronas procedentes del rafe dorsal, parece estar implicada en la mediación de efectos ansiogénicos, y que la depleción serotoninérgica de la amígdala facilita comportamientos agresivos (Sarter y Markowitsch, 1985). Por otra parte, el normal funcionamiento del hipocampo es importante en la memoria y lesiones combinadas de hipocampo y amígdala producen amnesia severa en primates (Mishkin, 1978). Por último, lesiones en tres circuitos córtico-talámicos (el dorsolateral prefrontal, el lateral orbitofrontal y el cíngulo anterior) se asocian con síndromes en los que existe un escaso recuerdo de información recientemente aprendida, déficits de la función ejecutiva, depresión y desinhibición (Cummings, 1993). Dicho de otro modo, los hallazgos preliminares realizados con PET y SPECT son consistentes con las alteraciones psicológicas derivadas de una exposición importante al éxtasis y que clínicamente se traduce por elevación de la ansiedad, impulsividad, agresividad, hostilidad, humor deprimido y alteraciones persistentes del aprendizaje, de la

memoria episódica y de trabajo y de la atención (Morgan, 2000).

La extensión del daño serotoninérgico necesaria para la evidenciación de déficits cognitivos es variable en función de la región afectada y de las características idiosincrásicas de la persona afectada. En general, puede decirse que en jóvenes los mecanismos de plasticidad neuronal compensan la disminución de actividad de monoaminas específicas, evitando la aparición de consecuencias manifiestas (Morgan, 2000; Ricaurte et al, 2002). En el momento actual, no está establecido el umbral a partir del cual se hacen evidentes las manifestaciones cognitivas. No obstante, como ya se ha comentado previamente, el deterioro evidenciado en consumidores importantes de la sustancia parecen sugerir que éstos sí han superado el punto crítico (Morgan, 2000).

Por último, cabe comentar que aunque la neurotoxicidad inducida por la MDMA tiende a ser muy persistente, existe cierta recuperación tras largos períodos de abstinencia. No obstante, dado que la función serotoninérgica tiende a declinar con la edad, y dado que la recuperación tras abstinencia puede no ser completa, es posible que con el paso de los años la "reserva" de neuronas serotoninérgicas disminuya de tamaño y los síntomas de neurotoxicidad puedan volver a reaparecer (Morgan, 2000).

LIMITACIONES E INSUFICIENCIAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

En la actualidad existen diversos aspectos metodológicos que limitan la capacidad de extraer conclusiones definitivas (Tabla 4) (Bobes et al, 1998):

1. El número de sujetos estudiados es aún escaso
2. El tipo de estudios realizados, casos clínicos o estudios abiertos, adolecen de importantes deficiencias metodológicas, ya que la selección de los sujetos suele

Tabla 4: Limitaciones e insuficiencias de los estudios revisados

- Escaso número de sujetos estudiados
- Técnicas de muestreo inadecuadas
- Gran parte de los datos publicados se basan en autoinformes, con la consecuente subjetividad, sobre todo en lo que respecta a los efectos positivos
- Gran heterogeneidad en el nivel de utilización de la MDMA
- El tiempo transcurrido entre la última ingesta de MDMA y la realización de la entrevista es en ocasiones lo suficientemente largo como para que se olviden selectivamente las experiencias displacenteras
- Gran parte de los sujetos presentan un consumo concomitante de otras drogas
- Desconocimiento de la dosis-pureza de la MDMA y del tipo de adulterantes utilizados
- Falta de determinación del papel que la susceptibilidad individual desempeña en el desarrollo de la disfunción serotoninérgica tras el consumo de esta sustancia

Modificado de Bobes et al (1998)

realizarse utilizando anuncios para voluntarios o recurriendo a la técnica de "bola de nieve", que generan importantes sesgos a la hora de obtener muestras representativas

3. Un importante número de estudios no utilizan una evaluación objetiva, con lo que queda sin resolver la posible subjetividad de los autoinformes, en especial en cuanto a los efectos positivos de la MDMA
4. Los sujetos incluidos en los estudios son muy heterogéneos en lo que se refiere al grado de experimentación con la sustancia
5. La influencia del largo período transcurrido, en muchas ocasiones, entre la última toma de MDMA y el momento de realización de la entrevista, puede ser causa de que muchos sujetos olviden selectivamente experiencias desagradables, preservando las positivas (hecho que ha sido reseñado con frecuencia en el caso de otras drogas de abuso)
6. La mayoría de los consumidores de MDMA también consumen concomitantemente otras drogas legales e ilegales, básicamente, alcohol, tabaco, cannabis, anfetaminas, cocaína, LSD y menos frecuentemente, benzodiacepinas, barbitúricos y ketamina, lo cual dificulta el establecimiento de asociaciones sustancia-trastorno. Si bien, las investigaciones más recientes tratan de soslayar este problema utilizando grupos control con historia similar de uso-abuso de drogas legales e ilegales, pero que nunca hayan consumido MDMA
7. La composición exacta en cuanto a dosis-pureza de las pastillas es desconocida, pudiendo contener otras sustancias como cafeína, efedrina, anfetaminas, ketamina o LSD, siendo esta diversidad de contenido la causante, en alguna medida, de la gran variedad de síntomas observados entre los consumidores. No obstante, cabe señalar que los estudios toxicológicos realizados tanto en nuestro país como en otras latitudes ponen de manifiesto que la gran mayoría de pastillas contienen MDMA, MDEA o MDA, siendo estos últimos compuestos, análogos a la MDMA que producen efectos neurotóxicos similares
8. Existen numerosas dificultades a la hora de establecer causalidad sustancia-efecto y aún se desconoce el papel exacto que desempeña una posible susceptibilidad previa a la disfunción serotoninérgica. No obstante, la mayoría de autores está de acuerdo en señalar que a pesar de que algunas diferencias de personalidad entre los usuarios de éxtasis y los no usuarios, podrían reflejar diferencias individuales premórbidas, también existe una evidencia clara de que el consumo importante y con-

tinuado de esta sustancia genera alteraciones selectivas de tipo afectivo y cognitivo

CONCLUSIONES

En el momento actual existen cada vez más evidencias de que la MDMA es una sustancia neurotóxica. Por dicho motivo, un importante número de jóvenes, usuarios habituales de la sustancia, serían subsidiarios de padecer diferentes trastornos mentales y del comportamiento, así como diversos déficits cognitivos. Algunos de dichos trastornos podrían remitir con la abstinencia, no obstante, existe la posibilidad de neurotoxicidad residual que junto con el declinar fisiológico, propio de la edad, de la función serotoninérgica (y/o dopaminérgica), podrían generar psicopatología recurrente y un déficit cognitivo (y/o motor) prematuro.

REFERENCIAS

Alciati A, Scaramelli B, Fusi A, Butteri E, Cattaneo ML, Mellado C. Three cases of delirium after "ecstasy" ingestion. *J Psychoactive Drugs* 1999; 31: 167-170.

Allen RP, McCann UD, Ricaurte GA. Persistent effects of (\pm)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") on human sleep. *Sleep* 1993; 16: 560-564.

Bailly D. Troubles neuropsychiatriques liés à la MDMA ("ecstasy"). *L'Encéphale* 1999; XXV: 595-602.

Benazzi F, Mazzolo M. Psychiatric illness associated with "ecstasy". *Lancet* 1991; 338: 1520.

Bhattachary S, Powell JH. Recreational use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or "ecstasy": evidence for cognitive impairment. *Psychol Med* 2001; 31: 647-658.

Bobes J, González MP, Sáiz PA, González JC. Psicopatología y trastornos psiquiátricos relacionados con el uso de MDMA. En: Bobes J, Lorenzo P, Sáiz PA, eds. *Extasis (MDMA): un abordaje comprehensivo*. Barcelona: Masson, 1998.

Bobes J, Sáiz PA, González MP, Bascarán MT, Bousoño M, Ricaurte G et al. Use of MDMA and other illicit drugs by young adult males in Northern Spain. *Eur Addict Res* 2002; 8: 147-154.

Bolla KI, McCann UD, Ricaurte GA. Memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users. *Neurology* 1998; 51: 1532-1537.

Boné I, Ramos P, Villalba P, valle J. Trastorno psicótico inducido por el consumo de éxtasis (MDMA). *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28: 61-65.

Braña B, González JC, Pedrero C. Síntomas psicóticos en consumidores de éxtasis. *Actas de las XXIV Jornadas Nacional de Sociodrogalcohol*. Alicante, 13-15 de Marzo, 1997.

Calafat A, Stocco P, Mendes F, Simon J, van de Wijngaart G, Sureda MP et al. Characteristics and social representation of ecstasy in Europe. Valencia: IREFREA, 1998.

Cassidy G, Ballard CG. Psychiatric sequelae of MDMA (ecstasy) and related drugs. *Irish J Psychol Medicine* 1994; 11: 132-133.

Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R et al. Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a coregistered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2000; 98: 15-28.

Cohen RS. Adverse symptomatology and suicide associated with the use of methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"). *Biol Psychiatry* 1996; 39: 819-820.

Cohen RS, Cocores J. Neuropsychiatric manifestations following the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA: "Ecstasy"). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 727-734.

Colado MI, Green AR. A study of the mechanism of MDMA ("ecstasy")-induced neurotoxicity of 5-HT neurones using chlormethiazole, dizocilpine and other protective compounds. *Br J Pharmacol* 1994 ; 111: 131-136.

Creighton FJ, Black DL, Hyde CE. Ecstasy psychosis and flashbacks. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 713-715.

Croft RJ, Mackay AJ, Mills ATD, Gruzeliér JGH. The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology* 2001; 153: 373-379.

Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-880.

- Curran HV, Travill RA. Mood and cognitive effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): weekend "high" followed by mid-week low. *Addiction* 1997; 92: 821-831.
- Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 157-164.
- Dowling GP. Human deaths and toxic reactions attributed to MDMA and MDEA. En: Peroutka SJ, ed. *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological effects of the drug MDMA*. Hingham, Mass: Kluwer Academic Publishers, 1990.
- Ellis P, Schimmel P. Ecstasy abuse. *M Z Med J* 1989; 102: 358.
- Fernández J, Alvarez E, Secades R, Jiménez JM, Cañada A, Donate I et al. Consumo de drogas de síntesis en estudiantes de secundaria del Principado de Asturias (España). *Adicciones* 2003; 15: 31-37.
- Gamella FJ, Alvarez-Roldán A. Drogas de síntesis en España. *Patrones y tendencias de adquisición y consumo*. Madrid: DGPNSD, 1997.
- Gamma A, Frei E, Lehmann D, Pascual RD, Hell D, Vollenweider FX. Mood state and brain electric activity in Ecstasy users. *Neuroreport* 2000; 11: 157-162.
- Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Maestri D, Monica C, Sartori R et al. Serotonergic function after 3,4-methylenedioxyamphetamine ("Ecstasy") in humans. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 1-9.
- Gerra G, Zaimovic A, Ferri M, Zambelli U, Timpano M et al. Long-lasting effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (Ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 127-136.
- Gouzoulis E, Borhardt D, Hermle L. A case of toxic psychosis induced by 'Eve'(3,4-Methylene-dioxyethylamphetamine). *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 75.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Tuchtenhagen F, Pelz S, Becker S, Kunert HJ et al. Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 719-725.
- Granato P, Weill S, Revillon JJ. Ecstasy and dementia in a young subject. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 369-371.
- Green AR, Cross AJ, Goodwin GM. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology* 1995; 119: 247-260.
- Greer G, Strassman RJ. Information on "Ecstasy". *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1391.
- Hayner GN, McKinney H. MDMA: the dark side of Ecstasy. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 341-347.
- Huckle P, Palmer D, Lester H, Huws D. Case report "Ecstasy - The road to psychosis?". *BJ Clin Soc Psychiatry* 1991; 8: 4-5.
- Jansen K. Adverse psychological effects. En: Saunders N, ed. *Ecstasy reconsidered*. London: Saunders, 1997.
- Keenan E, Gervin M, Dorman A, O'Connor JJ. Psychosis and recreational use of MDMA ("Ecstasy"). *Irish J Psychol Medicine* 1993; 10: 162-163.
- Klugman A, Hardy S, Baldeweg T, Gruzelier J. Toxic effect of MDMA on brain serotonin neurons. *Lancet* 1999; 353: 1269-1271.
- Kopelman MD, Reed LJ, Marsden P, Mayes AR, Jaldow E, Laing H et al. Amnesic syndrome and severe ataxia following the recreational use of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, «ecstasy») and other substances. *Neurocase* 2001; 7: 423-432.
- Krystal JH, Price LH, Opsahl C, Ricaurte GA, Heninger GR. Chronic 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function?. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992; 18: 331-341.
- Landabaso MA, Jiménez JM, Sanz J. Tratamiento de los problemas psíquicos relacionados con el consumo de drogas de diseño (MDMA, éxtasis). *Trastornos Adictivos* 1999; 1: 110-116.
- Lieb R, Schuetz CG, Pfister H, von Sydow K, Wittchen HU. Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug Alcohol Dep* 2002; 68: 195-207.
- MacInnes N, Handley SL, Harding GF. Former chronic methylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy) users report mild depressive symptoms. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 181-186.
- Mas M, Farre M, de la Torre R, Roset PN, Ortuno J, Segura J et al. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-

- methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 136-145.
- Maxwell DL, Polkey MI, Henry JA. Hyponatraemia and catatonic stupor after taking "ecstasy". *BMJ* 1993; 307: 1399.
- McCann UD, Ricaurte GA. Lasting neuropsychiatric sequelae of methylenedioxymathamphetamine ('Ecstasy') in recreational users. *J Clinical Psychopharm* 1991; 11: 302-305.
- McCann UD, Ricaurte GA. MDMA ("Ecstasy") and panic disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 950-953.
- McCann UD, Ridenour BS, Shaham Y, Ricaurte GA. Serotonin neurotoxicity after 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): A controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 129-138.
- McCann UD, Ricaurte GA. Aproximación a la neurobiología y neurotoxicidad comparada inducida por la MDMA. En: Bobes J, Lorenzo P, Sáiz PA, eds. *Extasis (MDMA): un abordaje comprehensivo*. Barcelona: Masson, 1998.
- McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA («Ecstasy») on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998; 352: 1433-1437.
- McCann UD, Merti M, Eligulashvili V, Ricaurte GA. Cognitive performance in (\pm)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; «ecstasy») users: a controlled study. *Psychopharmacology* 1999a; 143 : 417-425.
- McCann UD, Eligulashvili V, Merti M, Murphy DL, Ricaurte GA. Altered neuroendocrine and behavioral responses to m-chlorophenylpiperazine in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Psychopharmacology* 1999b; 147 : 56-65.
- McGuire P, Fahy T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA ("Ecstasy"). *BMJ* 1991; 302: 697.
- McGuire P, Fahy T. Flashbacks following MDMA. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 276.
- McGuire PK, Cope H, Fahy TA. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy"). *British J Psychiatry* 1994; 165: 391-395.
- McGuire P. Long term psychiatric and cognitive effects of MDMA use. *Toxicology Letters* 2000; 112-113: 153-156.
- McKenna DJ, Peroutka SJ. Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Neurochem* 1990; 54: 14-22.
- Milas M. Acute Psychosis with aggressive behavior as a consequence of MDMA (Ecstasy) consumption. *Lijec Vjesn* 2000; 122: 27-30.
- Mishkin M. Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of the amygdala and hippocampus. *Nature* 1978; 273: 297-298.
- Morgan MJ. Lasting psychological sequelae of recreational use of MDMA ("Ecstasy"): controlled studies in humans. *J Psychopharmacol* 1998a; 12: 101-102.
- Morgan MJ. Recreational use of Ecstasy (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology* 1999b; 19: 252-264.
- Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of "Ecstasy" (MDMA). *Psychopharmacology* 1999; 141: 30-36.
- Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology* 2000; 152: 230-248.
- Morgan MJ, McFie L, Fleetwood LH, Robinson JA. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence. *Psychopharmacology* 2002; 159: 294-303.
- Núñez LA. Psicosis por éxtasis. A propósito de un caso. *Adicciones* 1994; 6: 301-307.
- Obrocki J, Buchert R, Vaterlein O, Thomasius R, Beyer W, Schiemann T. Ecstasy –long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 186-188.
- Pallanti S, Mazzi D. MDMA (Ecstasy) precipitation of panic disorders. *Biol Psych* 1992; 32: 91-94.
- Parrott AC, Lasky J. Ecstasy (MDMA) affects upon mood and cognition: before and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology* 1998; 139: 261-268.
- Parrott AC, Lees A, Garnham NJ, Jones M, Wesnes K. Cognitive performance in recreational users of MDMA or "Ecstasy": evidence for memory deficits. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 79-83.
- Parrott AC, Sisk E, Turner JD. Psychobiological problems in heavy "Ecstasy" (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60: 105-110.
- Parrott AC, Milani RM, Parmar R, Turner JJD. Recreational ecstasy/MDMA and other drug users from the UK and Italy: psychiatric symptoms

- and psychobiological problems. *Psychopharmacology* 2001; 159: 77-82.
- Peroutka SJ. Ecstasy: the clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA. Dordrecht: Kluwer, 1990.
- Reneman L, Booij J, Schmand B, Brink W, Gunning B. Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology* 2000; 148: 322-324.
- Ricaurte GA, Finnegan KT, Irwin I, Langston JW. Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA: Preliminary observations. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 600: 699-710.
- Ricaurte GA, McCann UD. Neurotoxic amphetamine analogues: effects in monkeys and implications for humans. *Annals of the New York Academy of Science* 1992; 648: 371-382.
- Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB. Lasting effects of (\pm)-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: Neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 616-622.
- Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. 3,4-Methylenedioxyamphetamine ("Ecstasy")-induced neurotoxicity: studies in animals: *Neuropsychobiology* 2000; 42: 5-10.
- Ricaurte GA, Yuan J, Hatzidimitriou G, Cord BJ, McCann UD. Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a common recreational dose regimen of MDMA ("Ecstasy"). *Science* 2002; 297: 2260-2263.
- Rodgers J. Cognitive performance amongst recreational users of ecstasy. *Psychopharmacology* 2000; 151: 19-24.
- Sáiz PA, González MP, Martínez S, Basarán MT, Bousoño M, Bobes J. Aproximación terapéutica del uso-abuso de MDMA (éxtasis). *Adicciones* 2000; 12: 167-175.
- Sáiz PA, González MP, Paredes B, Delgado J, López JL, Martínez S et al. Consumo de MDMA (éxtasis) en estudiantes de secundaria. *Adicciones* 2001; 13: 159-171.
- Sáiz PA, García-Portilla MP, Paredes B, Bobes J. Anfetaminas y drogas de síntesis. En: Bobes J, Casas M, Gutiérrez M, eds. *Manual de evaluación y tratamiento de drogodependencias*. Barcelona: Psiquiatría Editores, 2003.
- Sarter M, Markowitsch HJ. Involvement of the amygdala in learning and memory: a critical review, with emphasis on anatomical relations. *Behav Neurosci* 1985; 99: 342-380.
- Schifano F. Chronic atypical psychosis associated with MDMA ("ecstasy") abuse. *Lancet* 1991; 338: 1335.
- Schifano F, Magni G. MDMA ("Ecstasy") abuse: psychopathological features and craving for chocolate: a case series. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 763-767.
- Schifano F, Di Furia L, Forza G, Minicuci N, Bricolo R. MDMA (ecstasy) consumption in the context of polydrug abuse: a report of 150 patients. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52: 85-90.
- Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE, Johnstone EC. Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA («ecstasy») users. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 63-69.
- Series H, Boeles S, Dorkins E, Peveler R. Psychiatric complications of ecstasy use. *J Psychopharmacol* 1994; 8: 60-61.
- Siegel RK. MDMA. Nonmedical use and intoxication. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 349-354.
- Solowij N, Hall W, Lee N. Recreational MDMA use in Sydney: a profile of "Ecstasy" users and their experiences with the drug. *Br J Addict* 1992; 87: 1161-1172.
- Spatt J, Glawar B, Mamoli B. A pure amnesic syndrome after MDMA ("Ecstasy") ingestion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 418-419.
- Tuchenhagen F, Daumann J, Norra C, Gobbele R, Becker S, Pelz S et al. High intensity dependence of auditory evoked dipole source activity indicated decreased serotonergic activity in abstinent ecstasy (MDMA) users. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 608-617.
- Vaiva G, Bailly D, Boss V, Thomas P, Lestavel P, Goudemand M. Un cas d'épisode psychotique aigu après prise inique d'ecstasy. *L'Encéphale* 2001; XXVII: 198-202.
- Van Kampen J, Katz M. Persistent psychosis after a single ingestion of "ecstasy". *Psychosomatics* 2001; 42: 525-527.
- Verkes RJ, Gijsman HJ, Pieters MSM, Schoemaker RC, de Visser S, Kuijpers M et al. Cognitive performance and serotonergic function in users of

- ecstasy. *Psychopharmacology* 2001; 153: 196-202.
- Wareing M, Fisk JE, Murphy PN. Working memory deficits in current and previous users of MDMA ("ecstasy"). *Br J Psychol* 2000; 91: 181-188.
- Whitaker-Azmitia PM, Aronson TA. "Ecstasy" (MDMA)-induced panic. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 119.
- Williams H, Meagher D, Galligan P. MDMA ("Ecstasy"); a case of possible drug-induced psychosis. *Ir J Med Sci* 1993; 162: 43-44.
- Windhaber J, Maierhofer D, Dantendorfer K. Panic disorder induced by large doses of 3,4-methylenedioxymethamphetamine resolved by paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18: 95-96.
- Winstock AR. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA. *British Med J* 1991; 302: 1150.
- Wodarz N, Böning J. "Ecstasy" induced psychotic depersonalization syndrome. *Nervenarzt* 1993; 64 (7): 478-480.

