

Discusión

Discusión

6. Discusión

Los resultados de este estudio proporcionan una valiosa información, sobre los efectos farmacológicos de la MDMA en administración repetida y sobre el perfil farmacocinético de esta sustancia y de sus metabolitos tras su administración repetida en humanos. No se ha encontrado hasta la fecha de la redacción de esta memoria ninguna publicación de la administración repetida experimental en humanos de la MDMA.

El apartado de discusión se ha organizado de forma que inicialmente se discuten los efectos farmacológicos agrupados por sistemas y por tipo de efecto subjetivo (efectos euforizantes, estimulantes, desagradables y cambios en las percepciones), después se discute la farmacocinética, la endocrinología y finalmente se hace una discusión global intentando integrar ambos aspectos y centrándose en los fenómenos de tolerancia.

6.1. Variables fisiológicas

6.1.1. Presión arterial y frecuencia cardíaca

La presión arterial aumentó con todas las condiciones activas de MDMA. Este aumento fue en el caso de la presión arterial sistólica de entre 15 y 20 mmHg para las dos administraciones activas en dosis única. En cuanto a la presión arterial diastólica se presentaron aumentos de 10 y 12 mmHg para las dos administraciones activas de MDMA en dosis única. En lo que respecta a la frecuencia cardíaca se observaron aumentos de entre 18 y 23 pulsaciones por minuto tras las dos administraciones activas a dosis única.

Los resultados a dosis única son similares a los obtenidos por otros autores que administraron dosis equivalentes de MDMA o MDE. Los aumentos en las variables fisiológicas concuerdan con los de Grob y cols, (1996) que informaron de aumentos en la frecuencia cardíaca de 10 pulsaciones por minuto y de 20 mmHg para la presión arterial sistólica y de 10 mmHg para la presión arterial diastólica tras la

administración de 1 mg/kg de MDMA. Posteriormente Vollenweider y cols, (1998) administraron 1.7 mg/kg de MDMA obteniendo aumentos de entre 20 y 30 mmHg para la presión arterial sistólica y de entre 5 y 10 mmHg para la presión arterial diastólica.

Mas y cols, (1999) observaron tras administración a dosis única aumentos de 30 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca y diferencias de 44 mmHg para la presión arterial sistólica y de 25 mmHg para la presión arterial diastólica para la dosis de 125 mg de MDMA, y aumentos de 24 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca y de 32 mmHg para la presión arterial sistólica y de 18 mmHg para la presión arterial diastólica para la dosis de MDMA de 75 mg.

Los mismos autores (de la Torre y cols, 2000b) han publicado recientemente un estudio en el que se valoraron distintas dosis únicas de MDMA. Se observaron aumentos en la frecuencia cardíaca que oscilaban de 21 latidos por minuto con la dosis de 75 mg a 29-32 latidos por minuto con las dosis de 100 a 150 mg. En cuanto a la presión arterial sistólica se observaron aumentos de 30 mmHg con la dosis de 100 mg y de entre 34 a 43 mmHg con las dosis altas de 125 a 150 mg de MDMA. La presión arterial diastólica presentó aumentos de 12 y 14 mmHg para las dosis de 75 a 125 mg y de 20 mmHg con la dosis de 150 mg respectivamente.

Liechti y Vollenweider, (2000a) investigaron los efectos de un pretratamiento con citalopram (40 mg iv) en los efectos cardiovasculares de la MDMA a dosis de 1.5 mg/Kg vía oral en un grupo de 16 voluntarios. La MDMA aumentó la frecuencia cardíaca en 10 latidos por minuto y la presión arterial diastólica en 20 mmHg y la presión arterial sistólica en 25 mmHg. El citalopram redujo todos los parámetros fisiológicos excepto la temperatura.

Otros autores Liechti y cols, (2000b) estudiaron los efectos de la MDMA (1.5 mg/kg/oral) y del pretratamiento con 50 mg por vía oral del antagonista 5-HT₂ ketanserina en un grupo de voluntarios sanos. La MDMA incrementó la frecuencia cardíaca en 10-15 latidos por minuto y la presión arterial diastólica en 15 mmHg y la presión arterial sistólica en 30 mmHg.

Se observó que la presión arterial diastólica era significativamente más baja después de la administración de la MDMA más la ketanserina que tras la MDMA sola.

Recientemente Lester y cols, (2000) han comparado los efectos de la MDMA en administración oral a dosis de 0.5 a 1.5 mg/kg evaluando parámetros cardiovasculares que incluyeron ecocardiografía. Los resultados ecocardiográficos después de placebo y de las dos dosis de MDMA se compararon con los obtenidos en una sesión previa en la que se administró dobutamina. Estos autores encontraron que la MDMA a dosis de 1.5 mg/kg y la dobutamina de 20 a 40 μ g/kg por minuto, aumentaban la frecuencia cardíaca en 28 latidos por minuto, la presión arterial sistólica en 25 mmHg y la presión arterial diastólica en 7 mmHg. Es interesante destacar el hecho de que mientras que la dobutamina con similares incrementos en presión y frecuencia cardíaca, incrementó la fracción de eyección y el gasto cardíaco, mostrando un claro efecto inotrópico, la MDMA no aumentó la fracción de eyección pero sí aumentó el gasto cardíaco. Además la MDMA no aumentó la contractilidad ni el volumen sistólico final. Entonces, la MDMA al incrementar la demanda miocárdica de oxígeno sin alterar la contractilidad, aumenta el riesgo cardiovascular.

Otros autores Gouzoulis y cols, (1993), administraron 140 mg de MDE a 8 voluntarios, la metilenedioximetanfetamina produjo aumentos significativos de 30 mmHg en la presión arterial sistólica y de entre 10 y 15 pulsaciones por minuto en la frecuencia cardíaca, pero no produjo aumentos significativos en la presión arterial diastólica, lo que concuerda con el hecho que la MDE sería un análogo menos tóxico que la MDMA.

En el caso de la segunda administración de la dosis repetida el aumento en la presión sistólica fue de 30 mmHg, superior al de la dosis única pero inferior a los 30-40 mmHg que hubieran sido esperables por el principio de la superposición de efectos. Este dato sugiere la existencia de mecanismos adaptativos y posiblemente un fenómeno de tolerancia aguda incompleto.

En el caso de la presión arterial diastólica el aumento en la segunda administración de la dosis repetida fue de 20 mmHg, casi el doble que el observado tras la dosis única pero similar al esperado por superposición (20-22 mmHg). No parece existir un fenómeno claro de tolerancia si solo se consideran estos datos. Para la frecuencia cardíaca, se observaron aumentos de 22 pulsaciones por minuto tras la segunda administración de la dosis múltiple, similares a los observados a dosis única (18-23 pulsaciones/minuto) y bastante menores de los esperados por superposición o suma simple de los efectos. Parece existir una tolerancia clara y casi completa.

Los efectos observados tras la dosis múltiple en las tres variables son menores en magnitud que los observados cuando se administraron dos dosis únicas de 125 y 150 mg (Mas y cols, 1999; de la Torre y cols, 2000b).

Por lo que respecta al mecanismo por el que se producen los efectos cardiovasculares tras el consumo de estas sustancias, podrían deberse en parte a la liberación de noradrenalina, dopamina y serotonina. El mecanismo exacto del efecto inducido por la MDMA es desconocido y no ha podido determinarse si se debe a efectos centrales o periféricos.

La administración de noradrenalina, que es predominantemente un agonista alfa, provoca un incremento de la presión arterial sistólica y diastólica pero no aumenta la frecuencia cardíaca al existir un reflejo vagal enlentecedor. Un efecto similar se observa tras la administración de la anfetamina. El reflejo vagal bradicardizante desaparece a medida que disminuye la presión arterial tras la anfetamina (Mas y cols, 1999). Efectos similares a los de la MDMA en la presión arterial y frecuencia cardíaca se han observado con la MDE (Gouzoulis y cols, 1993) y el metilfenidato (Martin y cols, 1971).

En referencia al posible mecanismo dopaminérgico de los efectos de la MDMA, aunque no pueden descartarse existen datos en contra y evidencias de diferencias entre los agonistas dopaminérgicos y la MDMA. Respecto a la dobutamina, la diferencia más importante es que la MDMA no produce una mejoría de la contractibilidad a similar nivel de gasto cardíaco.

El incremento de la frecuencia cardíaca producido por la MDMA sería más peligroso que el inducido por la dobutamina al incrementar la MDMA el consumo de oxígeno. La administración de un antagonista dopaminérgico D-2 como el haloperidol no produce cambios en los efectos cardiovasculares de una dosis única de MDMA (Liechti y Vollenweider, 2000b). Este trabajo sugiere que la dopamina no tendría un papel principal en los efectos de la MDMA.

Con relación a la serotonina, se ha demostrado que la administración de ketanserina, un antagonista serotoninérgico 5-HT₂, reduce levemente el incremento de la presión arterial provocado por la MDMA sin modificar la taquicardia (Liechti y cols, 2000). La administración previa de citalopram, un inhibidor de la entrada de la MDMA en la célula al bloquear el sistema transportador de serotonina, produce también una discreta disminución de los aumentos de presión arterial y frecuencia cardíaca provocados por la MDMA (Liechti y Vollenweider, 2000a). Ambos estudios sugieren también un posible papel de la serotonina en los efectos cardiovasculares de la MDMA.

6.1.2. Temperatura

La temperatura aumentó levemente con las tres condiciones activas de MDMA, estos aumentos no fueron estadísticamente significativos frente a placebo.

Los resultados a dosis única coinciden globalmente con los publicados tras dosis única. La MDMA aumenta la temperatura, pero dependiendo de la dosis y número de sujetos se observan diferencias o no con placebo. El número limitado de sujetos incluidos en los estudios sugiere que el hecho de no encontrar diferencias con placebo podría deberse a una falta de potencia estadística. Nuestros resultados negativos a dosis única coinciden con los estudios publicados por otros autores. Así la temperatura aumentó pero sin alcanzar diferencias significativas en los trabajos de Vollenweider y cols, (1998), Mas y cols, (1999). Pero autores como de la Torre y cols (2000b), Liechti y Vollenweider (2000a) y Liechti y cols, (2000b) han encontrado aumentos significativos de temperatura a dosis única.

En el trabajo de de la Torre y cols, (2000b) en un grupo de 27 sujetos se observaron aumentos estadísticamente significativos frente a placebo a las 1 horas, dos horas y cuatro horas con las dosis de 75, 100 y 125 mg de MDMA. Los aumentos oscilaron entre máximos de 0.33°C y 0.65°C entre las 2-4 horas de la administración.

La administración de haloperidol y citalopram no produjo cambios en los incrementos de temperatura tras MDMA (Liechti y Vollenweider, 2000b; Liechti y Vollenweider, 2000a). La ketanserina redujo significativamente la elevación de la temperatura provocada por la MDMA (Liechti y cols, 2000b).

En cuanto a la segunda administración de la dosis múltiple se observó un aumento significativo de la temperatura respecto a placebo, éste aumento fue de 0.64°C casi el doble que el observado tras la dosis única pero inferior al esperado por superposición (0.86–0.94).

Como se ha comentado en la introducción, uno de los efectos característicos de los casos graves de intoxicación por MDMA es la hipertermia. El mecanismo exacto de su producción no es totalmente conocido pero podría deberse a efectos directos de la MDMA sobre los centros hipotalámicos de regulación de la temperatura o a otros factores externos. Generalmente las intoxicaciones se producen en lugares donde existe aglomeración de gente, los sujetos realizan ejercicio (baile) incluso hasta la extenuación y son lugares calurosos. Además se da el caso que puede existir cierto grado de deshidratación por incremento de pérdidas por el sudor. Todo ello puede sumarse para producir la hipertermia. Se ha demostrado en animales de experimentación que la dosis letal de MDMA es inferior cuando los animales se estabulan en grupo en comparación con animales aislados. Así Davis y cols, (1987) observaron que la dosis letal 50 (DL-50) en ratones albinos disminuía hasta cinco veces al agruparlos. Se conoce a este fenómeno como toxicidad por agregación. En humanos no ha podido demostrarse tras el uso de anfetamina. En el estudio realizado por de Wit y cols, (1997) se observó que cuando un grupo de sujetos son estudiados en grupo se incrementa levemente la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca en comparación a cuando son estudiados individualmente.

Lamentablemente la anfetamina no produjo cambios significativos sobre estos efectos.

6.1.3. Diámetro pupilar

El diámetro pupilar aumentó con todas las condiciones activas de MDMA. Este aumento fue entre 2.8-3.1 mm para las administraciones en dosis únicas. Nuestros resultados coinciden con los de estudios previos, así Mas y cols, (1999) encontraron aumentos estadísticamente significativos de 3.5 y 3 mm para las dosis de 125 mg y 75 mg respectivamente y en esta misma línea, de la Torre y cols, (2000b) observaron efectos estadísticamente significativos en el diámetro pupilar entre las 1 hora y las 8 horas con las dosis de 75, 100 y 125 mg que oscilaron entre máximos de 2.6 a 3.7 mm entre las 2-4 horas de la administración.

En el caso de la segunda administración de la dosis repetida, el aumento en el diámetro pupilar fue de 3.2 mm similar al alcanzado por las dosis únicas pero inferior al esperado por superposición (5.6-6.2). Una posible explicación sería la imposibilidad de aumentos mayores al estar al límite del tamaño pupilar máximo.

El mecanismo de acción por el que se produciría éste efecto sería por un predominio simpático (dilatador de la pupila) y parecería que existiría un umbral de éste efecto que probablemente refleje una acción del parasimpático (esfínter de la pupila). Cabe destacar que la midriasis es uno de los hallazgos más frecuentes en los pacientes intoxicados por estas sustancias (McCann y cols, 1996). Esta midriasis también es evidente tras la administración de otros derivados anfetamínicos (Mas y cols, 1999).

6.2. Rendimiento psicomotor

6.2.1. Ala de Maddox

Las tres dosis activas de MDMA indujeron una esoforia, es decir al mirar por los visores del ala de Maddox, la flecha blanca se desplazaba hacia la derecha viendo los números impares de la regla. Cabe destacar que este efecto no mostró diferencias significativas frente a placebo. Nuestros resultados a dosis única concuerdan con los de Cami y cols, (2000) que solo hallaron diferencias

significativas frente a placebo con la dosis de 125 mg, así mismo esta dosis mostró diferencias significativas frente a la dosis de 75 mg y frente a la dosis de 40 mg de anfetamina. Estos mismos autores con una muestra mayor de 27 voluntarios observaron aumentos significativos frente a placebo a las 1 horas, 2 horas y 4 horas con las dosis de 100 y 125 mg de MDMA con aumentos que oscilaron entre máximos de -2 dioptrías y -1.8 dioptrías entre las 2 y las 4 horas de la administración (de la Torre y cols, 2000b).

En cuanto a la segunda administración de la dosis múltiple se observó un aumento significativo respecto a placebo, éste aumento fue de -3.56 dioptrías más del doble que el observado tras la dosis única -1.06 y superior al esperado por superposición (-2.62 a -2.76). En este parámetro se observaría una acumulación de efectos muy importante, encontrándose diferencias significativas en cinco puntos del curso temporal. Podríamos concluir que en esta variable no se daría un fenómeno de tolerancia.

El ala de Maddox es un índice de relajación-tensión de la musculatura extraocular. En presencia de sedantes se observa una relajación o exoforia (desplazamiento de la flecha hacia la izquierda, visión de números pares) (Farré y cols, 1996; Farré y cols, 1998). Con estimulantes se produciría una tensión muscular (desplazamiento de la flecha hacia la derecha, visión de números impares). Este efecto se ha descrito previamente para algunas dosis de MDMA (Camí y cols, 2000; de la Torre y cols, 2000b). Aunque de forma indirecta, se ha demostrado que estimulantes como la cafeína son capaces de revertir la exoforia producida por un sedante como la zopiclona (Mattila, 1992). Otras sustancias como la cocaína no han objetivado cambios en esta variable en cuanto a exoforia con valores en dioptrías similares a los obtenidos con el placebo (Farré y cols, 1993). En el caso de la MDMA parece existir una cierta relación, que no es más que una hipótesis de los investigadores de este trabajo, entre la tensión en la musculatura ocular y la tensión muscular en otros músculos (p.e. mandibular) inducida por la MDMA. De alguna manera dosis elevadas de MDMA o dosis repetidas producirían un incremento considerable de la tensión muscular, fenómeno que no se vería afectado por tolerancia. Podría incluso decirse que existiría el fenómeno inverso de sensibilidad.

6.2.2. Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST) y Tiempo de reacción

El test de sustitución de dígitos por símbolos experimentó descensos no significativos en todas las administraciones activas en dosis únicas y el efecto máximo se produjo entre la hora y la hora y media. En cuanto al tiempo de reacción aumentó discretamente tras todas las administraciones a dosis única, pero en ningún caso alcanzó diferencias significativas.

Nuestros resultados coinciden con los de otros autores en administraciones en dosis únicas. Así Vollenweider y cols, (1998) no encontraron diferencias en el rendimiento psicomotor, analizando el rendimiento psicomotor y la proporción de errores mediante el Stroop test. Sin embargo de la Torre y cols, (2000b) en su estudio de 27 voluntarios solo encontraron diferencias significativas con la dosis de 125 mg en el DSST (respuestas correctas) en la medición de 1 hora después de la administración con un valor máximo de 2.9 respuestas de empeoramiento. En cuanto al tiempo de reacción total no resultó significativo con ninguna dosis. En el estudio de Camí y cols, (2000) solo se encontraron diferencias significativas entre la dosis de 125 mg de MDMA y el sulfato de anfetamina con un efecto máximo de 7.76 respuestas de empeoramiento para la dosis de MDMA, el tiempo de reacción no resultó significativo para ninguna de las dosis de MDMA.

Con respecto a la segunda administración de la dosis múltiple se produjo un empeoramiento en 5 respuestas en el test de sustitución de dígitos por símbolos mayor que el de las dosis únicas (-1.3 respuestas y -3.56 respuestas) pero inferior al esperado por superposición (-2.6 a -7.12 respuestas). En lo que respecta al tiempo de reacción en la segunda administración de la dosis múltiple aumentó en 62.5 ms muy superior al de las dosis únicas (8.06 - 23.63 ms) y superior al de la superposición (16.12 - 47.26), pero sin llegar a alcanzar significación estadística. De todo ello se desprende que el rendimiento psicomotor empeora con las dosis sucesivas, tan habituales en los consumos de estas sustancias. Las posibles implicaciones de este empeoramiento del rendimiento psicomotor están por definir. Como ocurre con otras sustancias estimulantes, los consumidores podrían presentar

mayor agresividad y llegar a asumir situaciones de riesgo en aquellas tareas que precisan una atención mantenida como la conducción de vehículos.

6.3. Efectos subjetivos

La MDMA produjo una amplia variedad de efectos subjetivos entre los que predominaron aquellos que reflejaban una sensación placentera o de bienestar, presentándose con una menor frecuencia efectos desagradables o de sedación y alteraciones perceptivas de las luces o los colores. No se observaron efectos alucinógenos. A fin de facilitar la exposición de los efectos subjetivos se han agrupado los efectos por grupos específicos: euforizantes, estimulantes, desagradables y de cambios en las percepciones.

6.3.1. Efectos euforizantes

Las escalas agrupadas en los efectos euforizantes son las EAV de “colocado”, “buenos efectos” y “le gusta el fármaco” y la subescala MBG del cuestionario ARCI. Estas escalas presentaron aumentos con todas las condiciones activas de MDMA y estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo. Los resultados demuestran que la MDMA es una sustancia con propiedades euforizantes. Posiblemente esta es la base de su uso con finalidades recreativas. En este estudio no se ha utilizado ningún instrumento diseñado para conocer las propiedades denominadas entactógenas de la MDMA. Aunque podría existir una relación entre la euforia y la empatía, facilidad de interaccionar o intimar con los demás los resultados de este estudio no permiten llegar a ninguna conclusión.

Estos resultados coinciden con los de otros autores en los que se ha demostrado de forma experimental que la MDMA produce incrementos de sensación de euforia y bienestar (Vollenweider y cols, 1998; Camí y cols, 2000; Liechti y cols, 2000a; Liechti y Vollenweider, 2000a; Liechti y Vollenweider, 2000b). Efectos similares se han descrito para otros derivados como la MDE (Gouzoulis-Mayfrank y cols, 1999) y la anfetamina (Camí y cols, 2000).

Estos resultados coinciden con los estudios epidemiológicos realizados en encuestas a la población general (Gamella y Álvarez, 1997) y en grupos de consumidores habituales (Parrot y Lasky, 1998; Curran y Travill, 1997), así como los casos atendidos en los servicios de urgencias por estas sustancias (Rodríguez Arenas y cols, 1997; Henry y cols, 1993) o los resultados de una entrevista semiestructurada a un grupo de 20 psiquiatras, con experiencia de uso previa en esta sustancia (Liester y cols, 1992).

Mientras que el trabajo de Camí y cols (2000) los instrumentos de medida fueron similares, en los trabajos del grupo de suizo de Vollenweider se utilizan instrumentos basados en teorías psicodinámicas que impiden una interpretación sencilla y una comparación directa (cuestionario Altered Mood States o APZ-OAV o OAV-ASC). Estos cuestionarios están más orientados a medir efectos alucinógenos que euforia/estimulación/disforia.

Camí y cols, (2000) encontraron aumentos estadísticamente significativos en las EAV de “buenos efectos” y “le gusta el fármaco” con todas las condiciones activas (MDMA 75 mg, MDMA 125 mg y anfetamina 40 mg) comparado con placebo y ambas dosis de MDMA aumentaron las puntuaciones de la EAV “colocado” comparado con placebo y la MDMA 125 mg aumentó las puntuaciones de “colocado” comparado con anfetamina. En lo que respecta al cuestionario ARCI, encontraron cambios significativos en el cuestionario MBG con ambas dosis de MDMA respecto a placebo pero no respecto a anfetamina.

En cuanto al posible mecanismo de inducción de euforia, ya se ha comentado en otras partes de esta memoria que la euforia parece deberse a un incremento de dopamina en el circuito cerebral de recompensa. El tratamiento previo con haloperidol redujo significativamente las puntuaciones en “humor positivo” y “sentirse bien” y en las de “estado parecido a la manía” pero no afectó otras subescalas que miden trastornos del pensamiento y cambio en el sentido de las percepciones (Liechti y Vollenweider, 2000b). La ketanserina no interfiere en los efectos euforizantes de la MDMA pero reduce sus acciones sobre las percepciones y la excitabilidad emocional (Liechti y cols, 2000b). La administración de citalopram, que

impide la entrada de la MDMA en las neuronas, reduce los efectos positivos, posiblemente por un mecanismo inespecífico (Liechti y Vollenweider, 2000a). De estos trabajos puede deducirse la implicación de la dopamina en los efectos euforizantes de la MDMA.

En lo que respecta a la administración repetida de nuestro estudio en las cuatro primeras escalas referidas anteriormente en las administraciones a dosis únicas se objetivaron mayores aumentos tras la segunda administración, estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones. No parece que se presente por tanto tolerancia. En cambio en el cuestionario ARCI MBG no mostró diferencias significativas en la administración repetida. Este efecto podría deberse a la aparición de tolerancia, pero más probablemente a un efecto techo en la puntuación de este cuestionario. De hecho en el trabajo previo de Camí y cols, (2000) no se observaron incrementos relacionados con la dosis, que también podrían explicarse por el antes citado efecto techo.

6.3.2. Efectos estimulantes

Las escalas agrupadas en los efectos estimulantes son las EAV de "estimulado" y las subescalas BG y A del cuestionario ARCI.

La escala "estimulado" presentó aumentos con todas las condiciones activas de MDMA y estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo. Por su parte el cuestionario ARCI BG que mide eficiencia intelectual solo mostró diferencias significativas frente a placebo en el caso de la primera administración activa y el cuestionario ARCI A que mide efectos de anfetaminas mostró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en todas las administraciones a dosis únicas.

Estos resultados coinciden con los de otros autores, así el grupo de Camí y cols, (2000) encontraron aumentos significativos frente a placebo en la escala “estimulado” con ambas dosis de MDMA, pero no apreciaron diferencias entre condiciones y en la valoración del cuestionario ARCI A, ambas dosis de MDMA (75 mg y 125 mg) mostraron cambios significativos frente a placebo y tampoco se apreciaron diferencias entre las dos dosis de MDMA por lo que respecta a éste cuestionario. En este aspecto los efectos de la MDMA fueron similares a los inducidos por la anfetamina, que es una sustancia que típicamente incrementa las puntuaciones de las citadas escalas, especialmente la del cuestionario ARCI-A. Vollenweider y cols, (1998) encontraron diferencias significativas frente a placebo en la subescala de “excitabilidad emocional” dentro de la escala de humor (EWL), tras la administración de MDMA.

Los efectos psicoestimulantes parecen corresponder a una liberación de dopamina. Así sustancias que incrementan las concentraciones de dopamina como la cocaína o las anfetaminas producen en animales de experimentación una estimulación psicomotora y en humanos efectos de activación, alerta y excitabilidad. El tratamiento previo con haloperidol redujo significativamente las puntuaciones de “estado parecido a la manía”, y como se ha citado anteriormente redujo las escalas “humor positivo” y “sentirse bien” sin alterar los trastornos del pensamiento y las percepciones (Liechti y Vollenweider, 2000b). La administración de citalopram, que impide la entrada de la MDMA en las neuronas, redujo las escalas de “eficiencia-activación”, “autoconfianza” y “extroversión” en un 60% respecto a la MDMA sola (Liechti y Vollenweider, 2000a). La preadministración de ketanserina redujo la excitabilidad emocional de la MDMA, pero sin interferir en los efectos euforizantes de la MDMA. Además redujo sus acciones sobre las percepciones (Liechti y cols, 2000b). Como se ha comentado parece que la dopamina estaría implicada en los efectos euforizantes y de excitación de estimulantes como la d-anfetamina y la cocaína. Como la administración de un antagonista D2 como el haloperidol no reduce totalmente estos efectos, los receptores D1 dopaminérgicos podrían estar también implicados en esta acción de estimulación-excitabilidad emocional.

En lo que respecta a la administración repetida de nuestro estudio la escala “estimulado” mostró mayores aumentos tras la segunda administración, estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre condiciones no presentándose tolerancia por lo que respecta a esta variable, en cambio los cuestionarios ARCI BG y ARCI A no mostraron diferencias significativas en la administración repetida observándose un fenómeno de tolerancia en estos cuestionarios. Otra posible explicación, ya mencionada en apartados anteriores sería un efecto techo en las puntuaciones en el ARCI.

6.3.3. Efectos desagradables (disforia y sedación)

Las escalas agrupadas en los efectos desagradables son las EAV de: “malos efectos”, “somnolencia”, “mareo”, “confusión”, “miedo”, “depresión o tristeza” y la subescalas del cuestionario ARCI LSD y PCAG. En las escalas analógicas visuales no se observaron diferencias significativas frente a placebo en ninguna de las administraciones a dosis únicas. El cuestionario LSD que mide disforia, mostró aumentos con todas las condiciones activas de MDMA, estas diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo a dosis únicas. El cuestionario PCAG (que mide sedación) mostró descensos con todas las condiciones activas de MDMA. No obstante estas diferencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo en la administración a dosis única. Esta falta de efectos se corresponde con una sustancia psicoestimulante.

Estos resultados coinciden con los de otros autores. Camí y cols, (2000), encontraron cambios en las escalas de “borracho” y “confusión” con la dosis de MDMA 125 mg pero no con la de 75 mg. Ya se ha comentado la dificultad de comparar los instrumentos de este estudio con los de los trabajos del grupo de Vollenweider, aún así en el estudio de Liechti y cols, (2000b), interacción de la MDMA con ketanserina, la MDMA provocó efectos como “reducción de la vigilancia”, “estado de aturdimiento”, “inactivación”, y “aprehensión-ansiedad”, que el tratamiento previo con ketanserina era capaz de disminuir. El mecanismo de estos efectos es

desconocido, una posibilidad sería la acción sobre receptores de la histamina. Se conoce que la MDMA y la ketanserina tendrían efectos sobre los receptores

histaminérgicos H₁ (Battaglia y cols, 1988b). Los antagonistas H₁ son bien conocidos por sus efectos adversos en cuanto a la sedación y el mareo, ambos efectos pueden considerarse como desagradables o disfóricos en voluntarios sanos.

En cuanto a la administración repetida en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas frente a placebo en ninguna de las escalas antes descritas ni tampoco se observaron diferencias entre condiciones. El cuestionario LSD en la administración repetida mostró diferencias significativas entre condiciones, por lo que no se observaría un fenómeno de tolerancia evidente en esta variable.

6.3.4. Cambios en las percepciones.

Las escalas agrupadas en los efectos de cambios en las percepciones (y alucinaciones) son las EAV de: “cambios en las distancias”, “cambios en los colores”, “cambios en las formas”, “cambios en las luces”, “alucinaciones-visión de luces y manchas”, “alteraciones en la audición”, “alucinaciones-audición de sonidos y voces”, “alucinaciones-visión de cosas, animales, insectos o gente”, “sensación corporal diferente alterada o irreal” y “entorno diferente o irreal”.

Los voluntarios de nuestro estudio solo mostraron ligeras alteraciones de las percepciones que en la mayoría de ocasiones reflejaban alteraciones en la intensidad de las luces o en la intensidad de los sonidos. Estos cambios únicamente se reflejaron en algunas escalas que mostraron diferencias significativas frente a placebo en las administraciones a dosis únicas. Así las escalas de “cambios en las distancias”, “cambios en los colores” y “alteraciones en la audición” que solo mostraron diferencias significativas frente a placebo en el caso de la segunda administración activa y las escalas “cambios en las luces” y la escala “sensación corporal diferente” que mostraron diferencias significativas frente a placebo en todas las administraciones a dosis únicas. En ningún caso llegaron a ser ilusiones o alucinaciones. No se presentaron síntomas sugestivos de alteraciones psicóticas. Es de resaltar que ninguna de las escalas referentes a alucinaciones mostró diferencias

significativas frente a placebo ni en las administraciones a dosis únicas ni en las administraciones a dosis repetida.

Los resultados coinciden plenamente con el estudio previo de Camí y cols, (2000). Existe una cierta confusión respecto a los efectos alucinógenos de la MDMA. Ya se ha comentado que existen descripciones de casos clínicos con alucinaciones y psicosis. Estos efectos son poco frecuentes o excepcionales. Lo más común es que aparezcan cambios perceptuales. La intensidad de estos efectos es variable y debe además tenerse en cuenta el lugar donde se consume la sustancia (fiestas con música a elevado volumen, luces, baile), la posibilidad de consumo simultáneo de otras sustancias y la ingestión de otras drogas en lugar de la MDMA, otras anfetaminas que se conoce son capaces de inducir alucinaciones. En los trabajos con MDMA del grupo de Vollenweider y en los de Gouzoulis con MDE (Gouzoulis-Mayfrank y cols, 1999) se demuestra que estas sustancias producen cambios en las percepciones, e incluso aumentan las puntuaciones en escalas de ilusiones y alucinaciones. Los resultados deben interpretarse en su contexto. Así los incrementos citados tras MDMA y MDE son mucho menores que los inducidos por alucinógenos como la psilocibina.

En cuanto al mecanismo de estos efectos parece clara la implicación serotoninérgica, demostrada para la mayoría de alucinógenos clásicos (LSD, psilocibina, mescalina). Liechti y cols, (2000b) en su estudio de interacción con ketanserina, encontraron que los cambios perceptivos provocados por la MDMA son una intensificación de las percepciones visuales táctiles y acústicas pero no alucinaciones. El pretratamiento con ketanserina reduce a la mitad la intensidad de estos cambios. Este hallazgo es consistente con el hecho que los alucinógenos de tipo indol ejercen su efecto vía una acción agonista del receptor 5-HT_{2A}. Estos efectos sobre las percepciones o en la escala sugestiva de alucinaciones no se redujeron tras la administración de haloperidol (Liechti y Vollenweider, 2000b). A partir de ello podemos asumir que los leves efectos de carácter alucinógeno inducidos por la MDMA se deberían a una estimulación del receptor 5-HT_{2A}.

En lo referente a la administración repetida solo se encontraron diferencias significativas entre ambas condiciones en las escalas de “cambios en las distancias”

y “sensación corporal diferente”, siendo no significativas las diferencias encontradas en las otras escalas. En estas dos escalas no se daría un fenómeno de tolerancia.

6.4. Farmacocinética

En nuestro estudio las concentraciones plasmáticas de MDMA fueron similares en todas las administraciones a dosis únicas con un C_{max} de 193.2 ng/ml tras la primera administración activa, de 205.5 ng/ml tras la segunda administración activa y de 191.8 ng/ml tras la primera administración de la dosis múltiple. La t_{max} se alcanzó en los tres casos a las 2.5 horas. Estos resultados son similares a los resultados obtenidos por de la Torre y cols, (2000b), que en su trabajo presentan datos de un grupo de 8 voluntarios a los que administraron una dosis de 100 mg de MDMA, en éste estudio se alcanzó una C_{max} promedio de 222.5 ng/ml y la t_{max} a las 2 horas. Los datos de la t_{max} coinciden con el estudio de Helmlin y cols, (1996) y en el estudio de Verebey y cols, (1998), sin embargo en el estudio de Henry y cols, (1998a), la t_{max} se obtuvo a las 4 horas. En cuanto a la semivida de eliminación en nuestro estudio fue a las 9.5 horas para la primera administración, a las 8.3 horas para la segunda administración y a las 10.4 horas tras el estudio de administración repetida. No se observaron diferencias estadísticas en este valor. Los resultados concuerdan con los estudios de Mas y cols, (1999) y de la Torre y cols, (2000a; 2000b), que encontraron un tiempo de semivida entre 8 y 9 horas, cuando administraron dosis de 50, 75, 100 y 125 mg. Estos valores son algo inferiores a los encontrados en el caso de la metanfetamina (10-12 horas) o la anfetamina (12-15 horas).

Las concentraciones plasmáticas de la HMMA, MDA y HMA tras la administración de las dosis únicas fueron similares a las descritas previamente por de la Torre y cols (2000a; 2000b) y Mas y cols, (1999). Los valores de C_{max} y de t_{max} coinciden con los previamente citados. De nuevo aparece la HMMA como el metabolito plasmático más abundante, seguido de la MDA y la HMA.

Parece que la MDMA puede presentar una farmacocinética no lineal. De hecho tras la administración de dosis de 125 y 150 mg se observa un incremento desproporcional a la dosis en la C_{max} y el AUC de la MDMA mientras que las de su

metabolito HMMA permanecían constantes (de la Torre cols, 2000a). La posible causa de la no linealidad podría deberse a un fenómeno de inhibición metabólica de los primeros pasos de biotransformación de la MDMA. Aunque no se conoce exactamente el responsable, podría ser la propia MDMA o alguno de sus metabolitos. En trabajos realizados “in vitro” en microsomas hepáticos humanos y en microsomas de levaduras se conoce que la MDMA se transforma por el CYP2D6 a HHMA (Tucker y cols, 1994; Kreth y cols, 2000), después esta se metaboliza por la COMT en HMMA. Estudios en microsomas humanos y en ratas parecen demostrar que la MDMA es capaz de actuar como inhibidor de su propio metabolismo formando un complejo con el CYP2D6 (Wu y cols, 1997; Delaforge y cols, 1999).

Los resultados tras una administración a dosis única no permiten discernir exactamente este efecto inhibidor, especialmente si no se dispone de información completa de los metabolitos de la MDMA. En este trabajo se han podido administrar dos dosis consecutivas de MDMA, permitiendo que la primera dosis influyera sobre la segunda. En el caso que la MDMA pudiera presentar acción inhibidora la segunda dosis se vería afectada. Además se determinaron concentraciones plasmáticas de MDMA y HMMA. No se pudieron determinar las concentraciones de HHMA por no disponer de un método analítico para este metabolito que es altamente polar. Aunque no se haya podido determinar directamente la HHMA, la presencia de HMMA es indicativa de cambios en las concentraciones de su precursor.

Detallando los resultados de la dosis múltiple, en el caso de la MDMA podemos apreciar que la C_{max} tras la segunda administración de la dosis múltiple es de 437.58 ng/ml, resultando superior en un 20% a la esperable por el principio de superposición (354.089 ng/ml). En cuanto a la HMMA en la administración repetida se presentó una concentración mucho menor de la esperada, la C_{max} en la segunda administración fue de 318.241 ng/ml en vez de los 558.676 ng/ml que se hubieran obtenido con la suma simple de las dosis. Es decir entre un 45 % menos de lo esperado. Las concentraciones plasmáticas de MDA fueron algo superiores, la AUC y C_{max} superaron en un 10% las concentraciones esperadas por la suma simple de las dosis. Respecto a la HMA la concentración alcanzada tras la segunda administración de la dosis múltiple fue de 6.149 ng/ml en lugar de los 10.011 ng/ml

esperables. Las concentraciones fueron entre un 40 % menores que las esperadas por la suma simple de las dosis.

Los resultados tras la dosis múltiple indican que tras la dosis repetida se acumulan los sustratos de la CYP2D6 (MDMA y MDA) y disminuyen las concentraciones de los metabolitos resultantes del metabolismo (HMMA y HMA). Esto podría explicarse por una inhibición enzimática por la propia MDMA que formaría un complejo inhibitorio al unirse al CYP2D6 y alteraría el metabolismo de estas metilendioxfetaminas. Como ya se ha comentado coincidiría con lo observado en trabajos experimentales en microsomas hepáticos humanos y en ratas (Wu y cols, 1997; Delaforge y cols, 1999). Como se ha comentado no se han podido estudiar las concentraciones de HHMA que hubieran proporcionado una evidencia directa de esta inhibición. Aún así, al ser esta sustancia el inmediato precursor de la HMMA, cabe suponer que disminuciones de HHMA produzcan disminuciones de la HMMA. En cuanto a la sustancia inhibidora, aunque posiblemente sea la MDMA, no puede descartarse que sea la HHMA o incluso ambas. Debe destacarse que mientras que la HMMA se reduce en casi un 50%, las concentraciones de MDMA sólo se incrementan en un 23%. Como ya se comentó en la introducción, el metabolismo de la MDMA por el CYP2D6 representa aproximadamente un 60% del total. La MDMA podría metabolizarse por otras vías y ello explicaría este contraste.

Esto podría significar que los efectos alcanzados en algunas escalas que no mostraban una tolerancia por mostrar diferencias significativas entre condiciones, al valorarse las concentraciones alcanzadas sí que reflejarían un fenómeno de tolerancia, ya que se obtendrían menores efectos a los esperados por las concentraciones existentes.

6.5. Neuroendocrinología

6.5.1. Cortisol

Las concentraciones plasmáticas de cortisol aumentaron con las tres condiciones activas de MDMA. La diferencia máxima tras la primera administración activa y placebo fue de 18 $\mu\text{g/dl}$, de 13 $\mu\text{g/dl}$ tras la segunda administración activa y de 16 $\mu\text{g/dl}$ tras la primera administración de la dosis múltiple. La concentración de cortisol alcanzó sus valores máximos a las 2 horas de la administración tanto de las dosis únicas como de la dosis múltiple. Estos resultados coinciden con los de otros autores. Así Mas y cols, (1999) encontraron diferencias significativas frente a placebo de 23 $\mu\text{g/dl}$ con la dosis de 125 mg de MDMA y de 16 $\mu\text{g/dl}$ con la dosis de 75 mg de MDMA. De la Torre y cols. (2000b) encontraron aumentos en las concentraciones de cortisol tras la administración de 75, 100 y 125 mg de MDMA, siendo similares los valores para las dos dosis superiores. Gouzoulis-Mayfrank y cols, (1999) observaron aumentos significativos frente a placebo en las concentraciones de cortisol tras la administración de MDE. El incremento de cortisol parece debido a efectos centrales ya que Grob y cols, (1996) demostraron que la MDMA induce un aumento significativo de ACTH tras dosis de 0.75 y 1 mg/kg. En cuanto a otros estimulantes, los resultados con respecto a la anfetamina son contradictorios, mientras que en algunos estudios por vía oral no produce incrementos del cortisol (Gouzoulis-Mayfrank y cols, 1999; Mas y cols, 1999), la administración de dextroanfetamina i.v. aumentó hasta el doble la cortisolemia (Nurnberger y cols, 1984). La fenfluramina también aumenta las concentraciones de cortisol (Yatham, 1996). El mecanismo del aumento del cortisol en respuesta a la MDMA podría deberse a su acción activadora serotoninérgica, pero también a la noradrenergica o la dopaminérgica.

En cuanto a la administración de la dosis múltiple de nuestro estudio no se encontraron diferencias entre condiciones en cuanto a AUC o efecto máximo, pero sí que se encontraron diferencias en algunos puntos del curso temporal, en diferente dirección. Globalmente los efectos de la primera y segunda administración fueron similares lo que sugiere la existencia de tolerancia.

6.5.2. Prolactina

En el presente estudio, la prolactina aumentó de forma significativa frente a placebo con todas las administraciones activas a dosis únicas, la diferencia máxima tras la primera administración activa y placebo fue de 13 ng/ml, de 15 ng/ml tras la segunda administración activa y de 16 ng/ml tras la primera administración de la dosis múltiple. El efecto máximo se produjo a las dos horas de la administración de la MDMA. Estos resultados concuerdan con los de otros autores, así Mas y cols, (1999) encontraron aumentos de prolactina que fueron estadísticamente significativos respecto a AUC y efecto máximo para la dosis de MDMA de 125 mg, pero no encontró diferencias a la dosis de 75 mg. En el estudio realizado por de la Torre y cols, (2000b) también se encontraron aumentos de la prolactina a dosis de 100 y 125 mg de MDMA. Otros autores han constatado aumentos de prolactina tras administraciones de 0.75 a 1 mg de MDMA (Grob y cols, 1996) o tras administración de MDE a dosis de 2mg/Kg (Gouzoulis-Mayfrank y cols, 1999).

La regulación de la secreción de la prolactina depende de los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico. El factor inhibidor hipotalámico de la prolactina sería la misma dopamina, esto se corrobora por los efectos farmacológicos de agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina que suprime la liberación de prolactina o de antagonistas dopaminérgicos que usados como antipsicóticos son potentes estimulantes de la liberación de esta hormona (Rang y cols, 1999). Respecto al papel de la serotonina en el control de esta hormona, se ha observado que la administración de agonistas de los receptores 5-HT_{1A} del tipo de la gepirona aumentaba la secreción de la ACTH y de la prolactina (Anderson y cols, 1990). Este mismo efecto también se ha observado con la buspirona, otro agonista 5-HT_{1A}, que aumentaba las concentraciones de prolactina y cortisol con la misma intensidad en pacientes normales y en pacientes deprimidos (Meltzer y Maes, 1994). Otro fármaco la fenfluramina, anorexígeno con propiedades similares a la MDMA (inhibe la captación de serotonina, libera la serotonina de un compartimiento resistente a la reserpina y activa los receptores 5-HT₁), aumentaría las concentraciones de cortisol y prolactina, no encontrándose diferencias entre pacientes normales y pacientes maníacos (Yatham, 1996). Se considera que la anfetamina actúa

predominantemente sobre la liberación de dopamina mientras que la MDMA tendría mayores acciones sobre la serotonina. La administración de anfetamina no parece aumentar la secreción de prolactina (Nurnberger y cols, 1984; Mas y cols, 1999). Los efectos de la MDMA podrían deberse a una facilitación de la liberación de serotonina en neuronas que regulan la secreción de dopamina.

En cuanto a la administración de la dosis múltiple de éste estudio no se encontraron diferencias significativas entre condiciones en lo que respecta a AUC o efecto máximo o en el curso temporal, por lo que se podría pensar en la aparición de un fenómeno de tolerancia para esta variable hormonal.

6.6. Discusión global

En este apartado trataremos de integrar los resultados obtenidos, relacionando los efectos de la MDMA administrada a dosis múltiple sobre las distintas variables de efecto farmacológico, la farmacocinética de la MDMA y la aparición de fenómenos de tolerancia o potenciación.

En primer lugar cabe destacar que las concentraciones plasmáticas de MDMA que se observaron tras la segunda administración fueron un 125% mayores que tras la primera. Esto es aumentaron más del doble y por tanto un 25% más de lo previsto por el principio de superposición. Si la dosis repetida produce mayores concentraciones sería de esperar que se observaran mayores efectos. Los resultados experimentales demuestran que los efectos observados tras la segunda administración son similares a los de la primera administración en algunas variables a pesar de que las concentraciones plasmáticas se han doblado. Esto ocurre con variables como la frecuencia cardíaca, diámetro pupilar, rendimiento psicomotor, efectos subjetivos como “cambio en los colores”, “cambio en las luces”, ARCI-MBG, ARCI-BG, ARCI-A, cortisol y prolactina. En este caso, puede hablarse de un efecto menor a pesar de una mayor concentración y por tanto puede decirse que existe una tolerancia importante, que aparece tras la segunda dosis y dentro del intervalo de 4 horas de administración, es por tanto una tolerancia aguda.

Para otras variables los efectos de la segunda dosis fueron algo mayores a pesar de las concentraciones duplicadas. Esto ocurre en variables como la presión arterial sistólica y diastólica, la temperatura oral y el cuestionario ARCI-LSD. De la misma forma que en el párrafo anterior puede hablarse de tolerancia importante y de tolerancia aguda.

Por el contrario, en algunas variables los efectos farmacológicos fueron superiores tras la segunda administración, siendo incluso en algunos casos casi el doble. Esto ocurrió en efectos subjetivos como “estimulado”, “colocado”, “algún efecto” y “buenos efectos”, “le gusta el fármaco”, “cambios en las distancias”, “sensación corporal diferente”. En este caso puede hablarse de un cierto grado de tolerancia, si se tiene en cuenta que las concentraciones fueron hasta un 25% mayores del doble.

Finalmente existe una variable en la que los efectos tras la dosis repetida excedieron más del doble, por tanto más de lo esperado, aún considerando las concentraciones plasmáticas alcanzadas. En este caso parece que se observa el efecto contrario a la tolerancia, una sensibilización. Aunque es difícil de extrapolar, parece que las dosis consecutivas de MDMA producen un incremento de la tensión muscular evidenciada por un incremento de la esoforia.

Las implicaciones de estos resultados a nivel de consumo habitual pueden ser relevantes en varios sentidos. Por un lado demuestran que los sujetos que toman una segunda dosis de MDMA vuelven a sentir los efectos de la sustancia, que en las variables subjetivas son mayores a los de la primera. En segundo lugar estos aumentos parecen relacionados con efectos considerados como positivos y característicos de euforia y estimulación. Ahora bien también aparece un incremento de los efectos indeseables, especialmente los relacionados con síntomas físicos y sobretodo tensión muscular. Se observó un incremento del temblor en los sujetos tras la segunda dosis, aunque esta variable no se recogió de forma sistematizada. No se observaron a pesar de las elevadas concentraciones en sangre de MDMA reacciones psicóticas ni ilusiones ni alucinaciones. Si se integran los efectos con las concentraciones plasmáticas, los resultados sugieren la aparición de tolerancia aguda.

Un dato de interés es la elevación de la temperatura tras la segunda dosis. Incremento que resultó significativo en comparación con placebo y en algunos puntos del curso temporal. Ya se ha comentado la relevancia de la hipertermia en la toxicidad de la MDMA. Estos datos demuestran que dosis acumuladas pueden producir un aumento de la temperatura y por ello incrementar el riesgo de intoxicación y golpe de calor.

Una limitación de este trabajo viene dada por el intervalo escogido entre las dosis. En el consumo recreacional este intervalo es más corto, posiblemente estaría entre 1 y 3 horas. Otra limitación es que no se evaluaron de forma sistemática los efectos indeseables. Así el incremento de la tensión muscular se observó de forma cuantificada con la esoforia, pero no se cuantificaron otros efectos de forma individual como el temblor. De hecho se observó en todos los sujetos un incremento del temblor tras la segunda dosis, especialmente en dos de los ocho sujetos.

El mecanismo implicado en la tolerancia aguda podría deberse al propio mecanismo de acción de la MDMA. Ya se ha comentado que la MDMA, como otros derivados anfetamínicos, actúa mediante una facilitación de la liberación de neurotransmisores al invertir el flujo del transportador encargado de la recaptación sináptica. Además facilita el vaciado de las vesículas e impide la síntesis de serotonina. El resultado es una "tormenta" inicial de neurotransmisores en la sinapsis, seguida a las pocas horas de una cierta deplección, como consecuencia del vaciado de vesículas y de la falta de síntesis de serotonina. Para revertir este efecto se necesitarían varias horas. La segunda dosis administrada, a las 4 horas y dentro del intervalo de recuperación, produciría menor efecto y por ello tolerancia aguda. La tolerancia podría superarse hasta cierto límite aumentando la dosis o la concentración. En nuestro caso la segunda dosis produjo concentraciones mucho más elevadas que la primera, que casi en ningún caso se reflejó en un incremento proporcional de efectos. Se presentó para la mayoría de las variables una tolerancia clara. Otra posibilidad para explicar la tolerancia sería una adaptación de los receptores a una estimulación intensa.

Como se ha comentado en la introducción esta tolerancia aguda se ha descrito tras la administración de una segunda dosis con algunas drogas de abuso entre ellas los psicoestimulantes como la anfetamina (Wachtel y cols, 1999) y metanfetamina (Pérez-Reyes y cols, 1991), la cocaína (Fischman y cols, 1985; Foltin y cols 1988), y la nicotina (Perkins y cols, 1994; Porchet y cols, 1987) o para un alucinógeno como la dimetilriptamina (Strassman y cols, 1996).

Los resultados de este estudio demuestran que la administración de dos dosis consecutivas de MDMA en sujetos en buen estado de salud no se acompaña de efectos indeseables relevantes y demuestran la aparición de un fenómeno de tolerancia aguda a la mayoría de los efectos farmacológicos de la MDMA a excepción de la tensión muscular y temperatura corporal.

Conclusiones

7. Conclusiones

1. La administración de MDMA a dosis única produjo los efectos característicos de esta sustancia. Provocó aumentos relevantes de la presión arterial y frecuencia cardíaca, elevación leve de la temperatura y midriasis. No produjo alteraciones significativas en las pruebas de rendimiento psicomotor pero aumentó la tensión muscular. Los sujetos relataron sensación de euforia con cambios leves en las percepciones pero sin presentar ilusiones ni alucinaciones. Aumentaron las concentraciones plasmáticas de cortisol y de prolactina.
2. No se observaron diferencias en los efectos de las dosis únicas en referencia al tiempo de administración, a primera hora de la mañana o a mediodía.
3. Tras la administración de una dosis única de MDMA las concentraciones máximas se observaron a las 2-2.5 horas, apareciendo concentraciones plasmáticas del metabolito HMMA mayores en magnitud a las de MDMA y mucho más bajas de los metabolitos MDA y HMA.
4. La administración de dos dosis repetidas de MDMA con un intervalo de 4 horas, que remeda el patrón de uso recreativo de esta sustancia, presentó una buena tolerabilidad y no se presentaron efectos indeseables graves, ni se precisó atención especial a los sujetos.
5. Tras la administración repetida los efectos sobre la presión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca y la temperatura aumentaron de forma significativa respecto a la dosis única. Estos aumentos no alcanzaron los esperables por el principio de superposición o suma simple de los efectos de las dos dosis. En el caso de la presión arterial diastólica la segunda administración de la dosis múltiple registró aumentos similares a los esperados por superposición. Podría existir tolerancia aguda en algunas de estas variables

6. El rendimiento psicomotor y la tensión muscular medida por la esoforia en el ala de Maddox mostraron cambios incluso mayores de los esperables por el principio de superposición tras la dosis repetida. No parece existir tolerancia, y en el caso de la tensión muscular podría incluso existir una sensibilización.
7. La dosis repetida produjo en general incrementos mayores que la dosis única en las escalas de euforia, estimulación, efectos desagradables y cambios en las percepciones. En el caso de los efectos de euforia y estimulación fueron parecidos a los previstos según el principio de superposición. En ningún caso se presentaron alucinaciones ni síntomas sugestivos de alteraciones psicóticas.
8. Las concentraciones plasmáticas de cortisol y prolactina fueron similares a las obtenidas tras una dosis única a pesar de administrar dos dosis repetidas.
9. La concentración máxima de la MDMA tras la segunda administración de la dosis repetida superó en un 20 % la que hubiera sido esperable por la suma de las dosis. La concentración de HMMA tras la segunda administración prácticamente no aumentó, observándose concentraciones similares a las obtenidas tras una dosis única y por ello entre un 45 % menores de las esperadas.
10. La formación de HMMA parece inhibirse por la presencia previa de MDMA y/o sus metabolitos. Posiblemente la propia MDMA se comportaría como un inhibidor de su propio metabolismo al alcanzar un cierto umbral de concentración.
11. Integrando los efectos observados en relación a las concentraciones plasmáticas obtenidas de MDMA, se observa una clara tolerancia aguda en todas las variables estudiadas excepto para la tensión muscular y el rendimiento psicomotor.
12. La administración de dos dosis repetidas de MDMA produce una acumulación de MDMA, una reducción de su metabolismo y unos efectos menores de los esperables para estas concentraciones sanguíneas. Esto sugiere la existencia de un fenómeno de tolerancia aguda de base farmacodinámica.

Bibliografia_

BIBLIOGRAFÍA

Adlaf EM, Ivis FJ, Smart RG, Walsh GW. The Ontario student drug use survey, 1977-1995. Toronto: Addiction Research Foundation, 1995.

Allen RP, McCann UD, Ricaurte GA. Persistent effects of (\pm) 3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on human sleep. *Sleep* 1992; 16: 560-564.

Ambre J, Belknap S, Nelson J, Ruo T, Shin S, Atkinson A. Acute tolerance to cocaine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 1-8

Ames D, Wirshing W. Ecstasy, the serotonin syndrome, and neuroleptic malignant syndrome-a possible link?. *JAMA* 1993; 269: 869-870.

American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, 1995.

Ambre J, Belknap S, Nelson J, Ruo T, Shin S, Atkinson A. Acute tolerance to cocaine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 1-8.

Anderson IM, Cowen PJ, Grahame-Smith DG. The effects of gepirone on neuroendocrine function and temperature in humans. *Psychopharmacology* 1990; 100: 498-503.

Aghajanian GD, VanderMaelen CP. Intracellular recordings from serotonergic dorsal raphe neurons: pacemaker potentials and the effects of LSD. *Brain Res* 1982; 238: 463-69.

Ajaelo I, Koenig K, Snoey E. Severe hyponatremia and inappropriate antidiuretic hormone secretion following ecstasy use. *Acad Emerg Med* 1998; 5: 839- 840.

Balanzó X, Rafel J, de la Torre R, Camí J. Intoxicación aguda mortal por metilendioxianfetamina. *Med Clí (Barc)* 1996; 106: 718.

Balding J. Trends in illicit drug use among secondary school children in Britain, 1987 to 1993. Citado en: Bobes J, Lorenzo P, Sáiz P. Éxtasis (MDMA): un abordaje comprensivo. Masson: Barcelona, 1998:115.

Bango J, Fadón P, Mata F, Rubio G, Santo-Domingo J. Trastornos psiquiátricos y consumo de MDMA (éxtasis): revisión de casos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1998; 26: 260-263.

Bibliografía

Battaglia G, Yeh SY, De Souza E. MDMA – induced neurotoxicity: Parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 1988a; 29: 269-274.

Battaglia G, Brooks BP, Kulsakdinum C, De Souza EB. Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites. *Eur J Pharmacol* 1988b; 149: 159-163.

Battaglia G, Sharkey J, Kuhar MJ, De Souza EB. Neuroanatomic specificity and time course of alterations in rat brain serotonergic pathways induced by MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): assessment using quantitative autoradiography. *Synapse* 1991; 8: 249-260.

Benloucif S, Galloway MP. Facilitation of dopamine release in vivo by serotonin agonists: studies with microdialysis. *Eur J Pharmacol* 1991; 200: 1-8.

Berger UV, Gu XF, Azmitia EC. The substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine, p-chloroamphetamine and fenfluramine induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine. *Eur J Pharmacol* 1992; 215: 153-160.

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

Boot BP, McGregor IS, Hall W. MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. *Lancet* 2000; 355: 1818-1821.

Bradberry CW, Sprouse JS, Sheldon PW, Aghajanian GK, Roth RH. In vitro microdialysis: a novel technique for stimulated neurotransmitter release measurements. *J Neurosci Meth* 1991; 36: 85-90.

Brauer L, Ambre J, Wit H. Acute tolerance to subjective but not cardiovascular effects of d-amphetamine in normal, healthy men. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 72-76.

Brodie MS, Bunney EB. Serotonin enhances dopamine-induced inhibition of ventral tegmental area (VTA) neurons recorded in vivo. *Soc Neurosci Abstr* 1994; 20: 1553.

Brodkin J, Malyala A, Nash JF. Effect of acute monoamine depletion on 3,4-methylenedioxymethamphetamine induced neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45: 647-653.

Brust J. Substance abuse, Neurobiology, and Ideology. *Arch Neurol* 1999; 56: 1528-1531.

Bibliografía

Buchanan J, Brown R. " Designer Drugs". A problem in Clinical Toxicology. Med Toxicol 1988; 3: 1-17.

Cadet JL, Landenheim BL, Hirata H, Rothman RB, Ali S, Carlson E, Epstein C, Moran TH. Superoxide radicals mediate the biochemical effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in transgenic mice. Synapse 1995; 21: 169-176.

Calafat A, Sureda P. La representación social de las drogas de diseño en Europa. Actas de las XXIV Jornadas Nacionales Socidroalcohol. Alicante, 13-15 de Marzo, 1997.

Calafat A, Stocco P, Mendes F, Simon J, Van de Wijngaart G, Sureda P, Palmer A, Maalsté N, Zavatti P. Characteristics and social representation of ecstasy in Europe 1998.(Informe IREFREA). Bruselas: IREFREA; 1998.

Calafat A, Becoña E, Fernández C, Gil E, Juan M, Palmer A, Sureda P, Torres MA. Salir de marcha y consumo de drogas. Observatorio español sobre drogas Madrid: Ministerio del Interior; 2000.

Calaway CW, Wing L, Geyer MA. Serotonin release contributes to the stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in rats. J Pharmacol Exp Ther 1990; 254: 456-464.

Calaway CW, Geyer MA. Stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the nucleus accumbens of the rat. Eur J Pharmacol 1992; 214: 45-51.

Callahan BT, Hatzidmitriou G, Yuan J, Ricaurte GA: Long-term effects of substituted amphetamines on anterograde axonal transport from rostral raphe nuclei. Soc Neurosci Abstr 1998; 24: 1735.

Cameron DL, Williams JT. Dopamine D₁ receptors facilitate transmitter release. Nature 1993; 366: 344-347.

Camí J. Síntesis clandestina de drogas: pasado, presente y futuro. Med Clin (Barc) 1990; 95: 344-347.

Camí J, Farré M. Éxtasis, la droga de la ruta del bakalao. Med Clin (Barc) 1996; 106: 711-716.

Camí J, Farré M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A, San LL, de la Torre R. Human Pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy"): Psychomotor performance and subjective effects. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 455-466.

Bibliografía

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

Christophersen AS. Amphetamine designer drugs- an overview and epidemiology. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 127-131.

Colado MI, Murray TK, Green AR. 5-HT loss in rat brain following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), p-chloroamphetamine and fenfluramine administration effects of chlormethiazole and dizocilpine. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 583-589.

Connor TJ, McNamara MG, Kelly JP, Leonard BE. 3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA) administration produces dose-dependent neurochemical endocrine and immune changes in rat. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999; 14: 95-104.

Coore JR. A fatal trip with ecstasy: a case of 3,4-methylenedioxymethamphetamine toxicity. *J R Soc Med* 1996; 89: 51P-52P.

Costes Jean-Michel. *Consommation d'ecstasy en France: indicateurs et tendances*. Paris: Institut National de la Santé et de la recherche médicale INSERM; 1998: 174-176.

Cuomo MJ, Dymont PG, Gammino VM. Increasing use of ecstasy (MDMA) and other hallucinogens on a college campus. *J Am Coll Health* 1994; 42: 271-274.

Curran HV, Travill RA. Mood and cognitive effects of \pm 3,4 methylenedioximethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): week-end "high" followed by mid week "low". *Addiction* 1997; 92: 821-831.

Curran HV. Is MDMA ("Ecstasy") neurotoxic in Humans?. An Overview of evidence and of methodological problems in research. *Neuropsychology* 2000; 42: 34-41.

Dackis CA, Gold MS. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 469-477.

Dafters RI, Duffy F, O'Donnell PJ, Bouquet C. Level of use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy) in humans correlates with EEG power and coherence. *Psychopharmacology* 1999; 145: 82-90.

Davis WM, Hatoum HT, Waters IW. Toxicity of MDA (3,4-methylenedioxyamphetamine) considered for relevance to hazards of MDMA (ecstasy) abuse. *Alcohol Drug Res* 1987; 7: 123-134.

Bibliografía

de la Torre R, Farré M, Ortuño J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, Segura J, Camí J. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ("ecstasy") in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2000a; 49: 104-109.

de la Torre, Farré M, Roset PN, Hernández López C, Mas M, Ortuño J, Menoyo E, Pizarro N, Segura J, Camí J. Pharmacology of MDMA in Humans. *Ann N Y Acad Sci* 2000b; 914: 225-237.

de Wit H, Clark M, Brauer LH. Effects of d-amphetamine in grouped versus isolated humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 57: 333-340.

Demirkiran M, Jankovic J, Dean J. Ecstasy intoxication: An overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 157-163.

Delaforge M, Jaouen M, Bouille G. Inhibitory metabolite complex formation of methylenedioxymethamphetamine with rat and human cytochrome P450. Particular involvement of CYP 2D. *Environ Toxicol Phar* 1999; 7: 153-158.

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas. Informe nº 1. Madrid: Ministerio del Interior; 1998.

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas. Informe nº 2. Madrid: Ministerio del Interior; 1999.

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas. Informe nº3. Madrid. Ministerio del Interior; 2000.

Delprat T. Les drogues synthétiques en Europe: Uniformisation et généralisation du phénomène. *Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Tendances* 1999; 3: 2-4.

Dowling GP, McDonough ET, Bost RO. "Eve" and "Ecstasy", a report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *J Am Med Assoc* 1987; 257: 1615-1617.

Drake WM, Broadhurst PA. QT-interval prolongation with ecstasy. *S Afric Med J* 1996; 86: 180-181.

Elayan I, Gibb JW, Hanson GR, Lim HK, Foltz RL, Johnson M. Short-term effects of 2,4,5-trihydroxyamphetamine, 2,4,5-trihydroxymethamphetamine and 3,4-dihydroxymethamphetamine on central tryptophan hydroxylase activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 813-818.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) Annual Report on the State of drugs problem in the European Union 1998. Lisboa: EMCDDA; 1999.

Bibliografía

European School Survey on Alcohol and other Drugs (ESPAD). Observatoire Français des drogues et des Toxicomanies. Tendances 1999; 6: 1-6.

Fallon J, Kicman A, Henry J, Milligan P, Cowan D, Hutt A. Stereospecific analysis and enantiomeric disposition of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) in humans. Clin Chem 1999; 45: 1058-1069.

Farfel GM, Seiden LS. Role of hypothermia in the mechanism of protection against serotonergic toxicity. J Pharmacol Exp Ther 1995; 272: 860-867.

Farré M, Lamas X, Terán T, Camí J. Métodos para el estudio en humanos del potencial de abuso de psicofármacos. Farmacología del SNC 1992; 6: 25-36.

Farré M, de la Torre R, Llorente M, Lamas X, Ugena B, Segura J, Camí J. Alcohol and cocaine interactions in humans. J Pharmacol Exp Ther 1993; 266:1364-1373.

Farré M, Terán T, Camí J. A comparison of the acute behavioral effects of flunitrazepam and triazolam in healthy volunteers. Psychopharmacology 1996; 125: 1-12.

Farré M, de la Torre R, González ML, Terán MT, Roset PN, Menoyo E, Camí J. Cocaine and Alcohol Interactions in Humans: Neuroendocrine Effects and Cocaethylene metabolism. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 164-176.

Farré M, Terán MT, Roset PN, Mas M, Torrens M, Camí J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. Psychopharmacology 1998; 140: 486-495.

Fineschi V, Centeni F, Mazzeo E, Trillazzi E. ADAM (MDMA) and (EVE) misuse: an immunohistochemical study on three fatal cases. Forensic Sci Int 1999; 104: 65-74

Fischman M, Schuster CH, Javard J, Hataro Y, Davis J. Acute Tolerance development to the cardiovascular and subjective effects of cocaine. J Pharmacol Exp Ther 1985; 235: 677-682.

Fischer C, Hatzidimitriou G, Wlos J, Katz J, Ricaurte G. Reorganization of ascending 5HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug 3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). J Neurosci 1995; 15: 5476-5485.

Fleckenstein AE, Gibb JW, Hanson GR. Differential effects of stimulants on monoaminergic transporters: Pharmacological consequences and implications for neurotoxicity. Eur J Pharmacol 2000; 406: 1-13.

Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. Barcelona: Masson; 1997.

Bibliografía

Foltin RW, Fischman MW, Pedroso JJ, Pearlson GD. Repeated intranasal cocaine administration: lack of tolerance to pressor effects. *Drug Alcohol Depend* 1988; 22: 169-177.

Galogay MP, Suchowski CS, Keegan Mj, Hjorth S. Local infusion of the selective 5HT-1b agonist CP-93.129 facilitates striatal dopamine release in vivo. *Synapse* 1993; 15: 90-92.

Gamella JF, Álvarez A. Drogas de síntesis en España. Patrones y tendencias de adquisición y consumo. Informe para el Plan nacional sobre drogas. Madrid: Doce Calles; 1997.

Gamella JF, Álvarez Roldán A. Las rutas del éxtasis. Barcelona: Ariel; 1999.

Gamma A. A footnote on the history of MDMA. RickMaps@ AOL.COM. [Disponible en <http://www.maps.org>, consulta, 7 enero, 1998].

Gamma A, Buck A, Berthold T, Hell D, Vollenweider FX. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by (H₂¹⁵O)-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 388-395.

Gasser P. Psycholytic therapy with MDMA and LSD in Switzerland. *Bulletin of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* 1995; 5: 3-7. (Disponible en [http:// WWW.maps.org/newsletters/v05n3/05303psy.html](http://WWW.maps.org/newsletters/v05n3/05303psy.html)).

Gawin FH. Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. *Science* 1991; 251: 1580-1586.

Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Maestri D, Monica C, Sartori R, Caccavari R, Delsignore R. Serotonergic function after (±) 3,4-methylene-dioxymethamphetamine ("Ecstasy") in humans. *Int Clin Psychopharmacol* 1998, 13: 1-9.

Gerhardt CC, Van Heeriknizen H, Hoyer D, Martin G, Saxena PR. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2000; Suppl: 55-58.

Gledhill JA, Moore DF, Bell D, Henry JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1036-1037.

Gold LH, Koob GF, Geyer MA. Stimulant and hallucinogenic behavioral profiles of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 547-555.

Gore SM. Fatal uncertainty: death rate from use of ecstasy or heroin. *Lancet* 1999; 354: 1265-1266.

Bibliografía

Gough B, Ali SF, Slikker W, Holson R. Acute effects of 3,4- methylenedioxyamphetamine (MDMA) on monoamines in rat caudate. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 39: 619-623.

Gouzoulis E, Steiger A, Ensslin M, Kovar A, Hermle L. Sleep EEG effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDE; "Eve") in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 1108-1117.

Gouzoulis E, Barbeleben U, Kovar KA, Hermle L. Neuroendocrine and cardiovascular effects of MDE in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 187-193.

Gouzoulis-Mayfrank E, Thelen B, Habermeyer E. Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1999; 142:41-50.

Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Tuchtenhagen F, Pelz S, Becker S, Kunert HJ, Fimm B, Sass H. Impaired cognitive performance in drug-free recreational ecstasy (MDMA) users. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 719-725.

Guarnieri E. Nota all'edizione italiana. En : Saunders N, ed. *E come ecstasy*. Milan: Feltrinelli; 1997.

Gudelsky GA, Yamamoto BK, Nash JF. Potentiation of 3,4-methylenedioxyamphetamine induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT₂ receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1994; 264: 325-330.

Graf M. Ecstasy en Suisse: des chiffres et des manières de les interpreter. *Dépendances* 1997; 0:6-9.

Green AR, Cross A, Goodwin G. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology* 1995;119: 247-260.

Green A R. Ecstasy and neurodegeneration. *Br Med J* 1996; 312: 1493-1494.

Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 319-327.

Greer G, Tolbert R. A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. *J Psychoactive Drugs* 1998; 30: 371-379.

Bibliografía

Griffiths P, Vingoe L, Jansen K. New trends in synthetic drugs in the European Union: Epidemiology and demand reducing responses. Lisboa. European Monitoring Centre for drugs and Drug Addiction (EMCDDA); 1997.

Grob Sg, Poland RE, Chang L, Ernst T. Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res* 1996; 73: 103-107.

Haertzen CA. An overview of the Addiction Research Center Inventory: an appendix and manual scales. DHEW Pub.no. (ADM) 79. Washington: Department of Health Education and Welfare; 1974

Harrington R, Woodward J, Hooton T, Horn J. Life-threatening Interactions between HIV-1 Protease inhibitors and the Illicit Drugs MDMA and γ -Hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2221-2224.

Harris Research Center. Young peoples. Harris Opinion Poll, January, 1992. Citado en: Bobes J, Lorenzo P, Sáiz P. Éxtasis (MDMA): un abordaje comprensivo. Masson: Barcelona, 1998: 113

Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (\pm) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine seven years previously: Factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci* 1999; 19: 5096-5107.

Health Education Authority. Drug use in England-Results of the 1995 national drug campaign survey health education authority, London: Health Education Authority; 1996.

Hegadoren KM, Baker GB, Bourin M. 3,4 methylenedioxy analogues of amphetamine: Defining the risks to humans. *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23: 539-553.

Hekmatpanah CR, Peroutka SJ. 5-hydroxytryptamine uptake blockers attenuate the 5-hydroxytryptamine releasing effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and related agents. *Eur J Pharmacol* 1990; 177: 95-98.

Helmlin HJ, Bracher K, Bourquin D, Vonlanthen D, Brenneisen R. Analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC-MS. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 432-440.

Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Intoxicación y muerte por 3,4-metilendioximetamfetamina (éxtasis). *Lancet* 1993; 22: 3-7.

Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low dose MDMA ("ecstasy") induces vasopresin secretion. *Lancet* 1998a; 351: 1784.

Bibliografía

Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998b; 352: 1751-1752.

Herbst K, Kraus L, Scherer K. Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland. München: IFT; 1996. Citado en: Bobes J, Lorenzo P, Sáiz P. Éxtasis (MDMA): un abordaje comprensivo. Masson: Barcelona, 1998:119.

Herve K, Pickel VM, Joh TH, Beaudet A. Serotonin axon terminals in the ventral tegmental area of the rat: fine structure and synaptic input to dopaminergic neurons. *Brain Res* 1987; 435: 71-83.

Hewit KE, Green AR. Chlormethiazole, dizocilpine and haloperidol prevent the degeneration of serotonergic nerve terminals induced by administration of MDMA ("Ecstasy"). *Neuropharmacology* 1994; 33: 1589-1595.

Hueter G, Zhou D, Rütger E. Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") and its congeners. *J Neural Transm* 1997; 104: 771-794.

Hutt AJ, Tan SC. La quiralidad de los medicamentos y su significación clínica. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.5): 1-12.

Institute for the Study of Drug Dependence. Drug misuse in Britain 1994. National Surveys. London: Institute for the Study of Drug Dependence; 1994.

Kelland MD, Freeman AS, Chiodo LA. 3,4-methylenedioxymethamphetamine induced changes in the basal activity and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons. *Eur J Pharmacol* 1989; 169: 11-21.

Kelland MD, Freeman AS, Chiodo LA. Serotonergic afferent regulation of the basic physiology and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 803-811.

Koob GF. Drugs of abuse, anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 177-184.

Korf DJ, Van Der Steenhoven P. Antenne 1993. Trends in alcohol, tobacco, and drugs in young people. Amsterdam: Jellinek Centrum; 1993.

Korf DJ, Nabben T, Schreuders M. Antenna 1995. Summary. Amsterdam: Jellinek Centrum; 1995

Bibliografia

Kreth KP, Kovar KA, Schwab M, Zanger UM. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "Ecstasy" related designer drugs. *Biochem Pharmacol* 2000, 59: 1563-1571.

Krystal JH, Price LH, Opsahl C, Ricaurte GA, Heninger GR. Chronic 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use: Effects on mood and Neuropsychological function? *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992; 18: 331-341.

Lamas X, Farré M, Llorente M, Camí J. Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Drug Alcohol Depend* 1994; 35: 203-209.

Lanz M, Brenneisen R, Thormann W. Enantioselective determination of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and two of its metabolites in human urine by cyclodextrin-modified capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis* 1997; 18: 1035-1043.

Lapostolle F, Eliez CA, Massioui YE, Adnet F, Leclerc G, Efthymiou ML, Baud F. Toxicité de l'ecstasy. *Presse Med* 1997; 26: 1881-1884.

Lawn JC. Schedule of controlled substances; scheduling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) into schedule I of the controlled substance act Federal Register 1986; 51: 36552-36560.

Lester SJ, Baggott M, Welm S, Schiller N, Jones RT, Foster E, Mendelson J. Cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Ann Intern Med* 2000; 133: 969-973.

Leonardi ET, Azmitia EC. MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac). *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 231-238.

Liechti ME, Baumann C, Gamma A, Vollenweider FX. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology* 2000a, 22: 513-521.

Liechti ME, Saur MR, Gamma A, Hell D, Vollenweider FX. Psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after pretreatment with the 5-HT₂ antagonist ketanserin in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 2000b; 23: 396-404.

Liechti ME, Vollenweider FX. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2000a; 14: 269-274.

Liechti ME, Vollenweider FX. Acute and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after haloperidol pretreatment in healthy humans. *Eur Neuropsychopharm* 2000b; 10: 289-295.

Bibliografía

Liester M, Grob C, Bravo G, Wallsh R. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use. *J Nervous Men Dis* 1992; 180: 345-352.

Lim HK, Foltz RL. In vivo and in vitro metabolism of 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine in the rat: Identification of metabolites using an ion trap detector. *Chem Res Toxicol* 1988; 1: 370-378.

Lim HK, Foltz RL. In vivo formation of aromatic hidroxyated metabolites of 3,4-(Methylenedioxy)methamphetamine in the rat: Identification by ion trap tandem mass spectrometric (MS/MS and MS/MS/MS) techniques. *Biol Mass Spectrometry* 1991; 20: 677-686.

Lowinson JH, Ruiz P, Millman R, Langrod JG. Brain reward mechanisms. En Williams & Wilkins, eds. *Substance abuse*. Baltimore; 1997: 51-71.

Loxley W. Illicit psychostimulant use in Australia: A review of epidemiology, consequences and social context. Who meeting on Amphetamines, MDMA and other Psychostimulants. Geneva, 12-15 noviembre, 1996. Citado en: Bobes J, Lorenzo P, Sáiz P. *Éxtasis (MDMA): un abordaje comprensivo*. Masson: Barcelona, 1998: 111-112.

Maldonado R, Saiardi A, Valverde O, Samad T, Roques B, Borrelli E. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D₂ receptors. *Nature* 1997; 388: 586-589.

Manchada S, Connolly MJ. Cerebral infarction in association with ecstasy abuse. *Postgrad Med J* 1993; 69: 874-889.

Marberg JE, Sabol K, Seiden LS. Co-administration of MDMA with drugs that protect against MDMA neurotoxicity produces different effects on body temperature in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 258-267.

Martin WR, Sloan JW, Sapira JD, Jasinski DR. Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, metamphetamine, ephedrine, phenmetrazine and metilphenidate in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 245-258.

Mas M, Farré M, De la Torre R, Roset P, Ortuño J, Segura J, Camí J. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 136-145.

Mas M, Farré M, Roset PN, Camí J. Toxicidad del éxtasis. *Med Clín (Barc)* 1998a 111: 40-41.

Mas M, Poudevida S, Farré M. Comentarios sobre el éxtasis. *Aten Primaria* 1998b; 22: 188

Bibliografia

Matthai SM, Davidson DC, Sills JA, Alexandrou D. Cerebral oedema after ingestion of MDMA ("ecstasy") and unrestricted intake of water. *Br Med J* 1996; 312: 1359.

Matthews RT, Champney TH, Frye GD. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on brain dopaminergic activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33: 741-747.

Mattila ME, Mattila MJ, Nuotto E. Caffeine moderately antagonizes the effects of triazolam and zopiclone on the psychomotor performance of healthy subjects. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 286-289.

Maxwell DL, Polkey MI, Henry JA. Hyponatraemia and catatonic stupor after taking "ecstasy". *Br Med J* 1993; 307: 1399.

McCann U, Ricaurte GA. Lasting neuropsychiatric sequelae of (±)methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in recreational users. *J Clin Psychopharmacol* 1991, 11: 302-305.

McCann UD, Ridenour A, Shaham Y, Ricaurte GA. Serotonin neurotoxicity after (±) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): A controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 129-138.

McCann U, Slate S, Ricaurte G. Adverse reactions with 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"). *Drug Saf* 1996; 15: 107-115.

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 humans beings. *Lancet* 1998; 352: 1433-1437.

McCann U, Merti M, Eligulashvili V, Ricaurte GA. Cognitive performance in (±) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: A controlled study. *Psychopharmacology* 1999; 143: 417-425.

McCann U, Eligulashvili V, Ricaurte GA. (±) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy")-induced serotonin neurotoxicity: Clinical Studies. *Neuropsychology* 2000; 42: 11-16.

McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, Pughe KR, Thomas SH. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet* 1999; 354: 1441.

Mcguire PK. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy"). *Br J Psychiatry* 1994; 165: 391-395.

Bibliografía

Mckenna D, Peroutka S. Neurochemistry and Neurotoxicity of 3,4-methylenemethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *J Neurochem* 1990; 54: 14-22.

McLeod DR, Griffiths RR, Bigelow GE, Yingling J. An automated version of the digit symbol substitution test (DSST). *Behav Res Methods Instrum* 1982; 14: 463-466.

McNamara MG, Kelly JP, Leonard Be. Some behavioral and neurochemical aspects of subacute 3,4 methylenedioxymethamphetamine administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52: 479-484.

Meili B. National report of Switzerland. Who meeting on amphetamines, MDMA and other psychostimulants. Geneva, 12-15 noviembre, 1996. Citado en: Bobes J, Lorenzo P, Sáiz P. Éxtasis (MDMA): un abordaje comprensivo. Masson: Barcelona, 1998: 118..

Meltzer HY, Maes M. Effects of buspirone on plasma prolactin and cortisol levels in major depressed and normal subjects. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 316-323.

Milroy CM, Clark JC, Forrest AR. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J Clin Pathol* 1996; 49: 149-153.

Miller PM, Plant M. Drinking, smoking and illicit drug use among 15 and 16 years olds in the United Kingdom. *Br Med J* 1996; 313: 394-397.

Mintzer S, Hickenbottom S, Gilman S. Parkinsonism after taking Ecstasy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1443.

Morgan MJ. Recreational Use of "Ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 252-264.

Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of "ecstasy" (MDMA). *Psychopharmacology* 1999; 141: 30-36.

Mueller P, Korey W. Death by "Ecstasy": The Serotonin Syndrome?. *Ann Emerg Med* 1998; 32: 377-380.

Nash JF, Meltzer HY, Gudelsky GA. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations after administration of 3,4 methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245: 873-879.

Nash JF. Ketanserin pretreatment attenuates MDMA induced dopamine release in the striatum as measured by in vivo microdialysis. *Life Sci* 1990; 47: 2401-2408.

Bibliografía

Nash JF, Rogh BL, Brodtkin JD, Nichols DE, Gudelsky GA. Effect of the R (-) and S (+) isomers of MDA and MDMA on phosphatidylinositol turnover in cultured cells expressing 5-HT_{2A} or 5-HT_{2C} receptors. *Neurosci Lett* 1994; 177: 111-115.

National Drug Strategy. Household survey report 1995. Canberra: AGPS; 1996.

National Institute on Drug Abuse. Epidemiologic trends in drug abuse. June 1995. Washington: U. S. Department of Health and Human Services, 1995.

Nestler E, Aghajanian K. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278: 58-63.

Nichols DE, Lloyd DH, Hoffman AJ, Nichols MB, Yim GK. Effects of certain hallucinogenic amphetamine analogues on the release of ³H-serotonin from rat brain synaptosomes. *J Med Chem* 1982; 25: 530-535.

Nogué S, Sanz P. Drogas de diseño. *Medicina Integral* 1997; 29 : 28-40.

Nurnberger JI, Simmons-Alling S, Kessler L, Jimerson S, Schreiber J, Hollander E, Tamminga CA, Suzan Nadi N, Goldstein DS, Gershon ES. Separate mechanisms for behavioral, cardiovascular, and hormonal responses to dextroamphetamine in man. *Psychopharmacology* 1984; 84: 200-204.

Nuvials X, Masclans JR, Peracaula R, de Latorre FJ. Hyponatraemic coma after ecstasy ingestion. *Intensive Care Med* 1997; 23: 480-484.

Oades RD, Halliday GM. Ventral tegmental system: neurobiology, anatomy and connectivity. *Brain Res Rev* 1987; 12: 117-165.

Obrocki J, Buchert R, Västerlein 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.

Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1993.

Bibliografía

O'Shea E, Granados R, Esteban B, Colado MI, Green AR. The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5-HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA (ecstasy). *Neuropharmacology* 1998; 37: 919-926.

Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, Pichini S, Di Carlo S, Roset PN, Ortuño J, Segura J, de la Torre R. Immunomodulating properties of MDMA alone and in combination with alcohol: A pilot study. *Life Sci* 1999; 65: 309-316.

Pacifici R, Zuccaro P, Hernández López C, Pichini S, Di Carlo S, Farré M, Roset PN, Ortuño J, Segura J, de la Torre R. Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine alone and in combination with ethanol on the immune system in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 207-215.

Pan HS, Wang RY. The action of MDMA on medial prefrontal cortical neurons is mediated through the serotonergic system. *Brain Res* 1991a; 543: 56-60.

Pan HS, Wang RY. MDMA: further evidence that its action in the medial prefrontal cortex is mediated by the serotonergic system. *Brain Res* 1991b; 539: 332-336.

Parker H, Measham F, Aldridge J. Drug futures: Changing patterns of drug use amongst english youth. *Res Monograph* 7; London: ISDD; 1995.

Parsons LH, Justice JB. Perfusate serotonin increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by in vivo microdialysis. *Brain Res* 1993; 606: 195-199.

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, Lasky J. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a saturday night dance. *Psychopharmacology* 1998; 139: 261-268.

Parrott AC. Human research on MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) neurotoxicity: cognitive and behavioural indices of change. *Neuropsychobiology* 2000a 42: 17-24.

Parrott AC, Sisk E, Turner JJD. Psychobiological problems in heavy "ecstasy" (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend* 2000b; 60: 105-110.

Pedersen W, Skrondal A. Ecstasy and new patterns of drug use: a normal population study. *Addiction* 1999; 94: 1695-1706.

Bibliografía

Pérez-Reyes M, Reid W, McDonald S, Hicks R, Jeffcoat A, Hill J, Cook E. Clinical effects of daily methamphetamine administration. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 352-358.

Perkins KA, Grobe JE, Fonte C, Goettler J, Caggiula AR, Reynolds WA, Stiller RL, Scierka A, Jacob RG. Chronic and acute tolerance to subjective, behavioral and cardiovascular effects of nicotine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 628-638.

Peroutka SJ. Incidence of recreational use of 3,4-methylenedimethoxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) on an undergraduate campus. *N Engl J Med* 1987a; 317: 1542-1543.

Peroutka SJ, Pascoe N, Faull KF. Monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of recreational users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"). *Res Comm Substance Abuse* 1987b, 8: 125-138

Prada C Álvarez J. MDMA o éxtasis: aspectos farmacológicos, toxicológicos y clínicos. *Med Clín (Barc)* 1996, 107: 549-555.

Premkumar LS, Ahern GP. Blockade of a resting potassium channel and modulation of synaptic transmission by Ecstasy in the hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 718-722.

Price LH, Ricaurte GA, Krystal JH, Heninger GR. Neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 20-22.

Poblete JC, Azmitia EC. Activation of glycogen phosphorylase by serotonin and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in astroglial rich primary cultures: involvement of the 5-HT_{2A} receptor. *Brain Res* 1995; 680: 9-15.

Porchet HC, Benowitz NI, Sheiner LB. Pharmacodynamic model of tolerance: Application to nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 244: 231-236.

Ragan FA, Hite SA, Samuels MS, Garey RE. 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine: identification of a new street drug. *J Anal Toxicol* 1985; 9: 91-93.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.

Reed L, Winstock A, Cleare A, McGuire P. Toxic effect of MDMA on brain serotonin neurons. *Lancet* 1999; 353: 1268-1271.

Rempel NL, Callaway CW, Geyer MA. Serotonin_{1B} receptor activation mimics behavioral effects of presynaptic serotonin release. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 201-211.

Bibliografía

Reneman L, Booij J, Schmand B, Van Den Brink W, Gunning B. Memory disturbances in "ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology* 2000; 148: 322-324.

Ricaurte GA, Delanney LE, Wiener SG, Irwin I, Langston JW. 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid reflects serotonergic damage induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine in CNS of non-human primates. *Brain Res* 1988a; 474: 359-363.

Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA, Delanney LE, Irwin I, Molliver ME, Langston JW. (\pm) 3,4-methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in non human primates. *JAMA* 1988b; 260: 51-55.

Ricaurte GA, Delanney LE, Irwin I, Langston JW. Toxic effects of MDMA on serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* 1988c; 446: 165-168

Ricaurte GA, Finnegan KT, Irwin I, Langston JW. Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA: preliminary observations. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600: 699-710.

Ricaurte GA, McCann UD. Neurotoxic amphetamine analogues: effects in monkeys and implications for humans. *Am NY Acad Sci* 1992; 648: 371-382.

Ricaurte GA, Yuan J, McCann U. (\pm) 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy")- induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 5-10.

Rochester J, Kirchner J. Ecstasy (3,4-Methylenedioxymethamphetamine): history, neurochemistry, and toxicology. *J Am Board Fam Pract* 1999;12:137-142.

Rodríguez MA, Barrio G, de la Fuente L, Royuela L. Urgencias relacionadas con el consumo de drogas de diseño, alucinógenos y anfetaminas atendidas en quince hospitales españoles durante 1994. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 804-809.

Scanzello CR, Hatzidimitriou G, Martello AL, Katz JL, Ricaurte GA. Serotonergic recovery after 3,4-methylenedioxymethamphetamine injury: observations in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 1484-1491.

Scarce K, Viswanathan S, Hen R. Locomotor response to MDMA is attenuated in knockout mice lacking the 5-HT_{1B} receptor. *Psychopharmacology* 1999; 141: 154-161.

Bibliografía

Schmid B, Bircher J, Preisig R, K pfer A. Polymorphic dextromethorphan metabolism: cosegregation of oxidative o-demethylation with debrisoquin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 618-624

Scheffel U, Lever JR, Sthabis M, Ricaurte GA. Repeated administration of MDMA causes transient down-regulation of serotonin 5-HT₂ receptors. *Neuropharmacology* 1992; 31: 881-893.

Scheffel U, Szabo Z, Mathews WB, Finley PA, Dannals RF, Ravert HT, Szabo K, Yuan J, Ricaurte GA. In vivo detection of short- and long- term MDMA neurotoxicity- A positron emission tomography study in the living baboon brain. *Synapse* 1998; 29: 183-192.

Semple D, Ebmeier K, Glabus M, O'Carroll R, Johnstone E. Reduced in vivo binding to the transporter in the cerebral cortex of MDMA ("ecstasy") users. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 63-69

Sherlock K. How much ecstasy do the British really take? *Mixmag* 1996; 62.

Schifano F, Magni G. MDMA ("Ecstasy") abuse: Psychopathological features and craving for chocolate: A case series. *Soc Biol Psychiatry* 1994; 36: 763-767.

Schifano F. Psychopathological consequences of MDMA abuse. International conference on ecstasy and psychedelics: the state of the art. Bolonia, 18-19 de noviembre, 1996. Citado en: Bobes J, Lorenzo P, S  iz P.  xtasis (MDMA): un abordaje comprehensivo. Masson: Barcelona, 1998: 118-119.

Schifano F, Di Furia L, Forza G, Minicuci N, Bricolo R. MDMA ("ecstasy") consumption in the context of polidrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alcohol depend* 1998; 52: 85-90.

Schifano F. Potential human neurotoxicity of MDMA ("Ecstasy"): Subjective self-reports, evidence from an italian drug addiction centre and clinical case studies. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 25-33.

Schmidt CJ, Levin JA, Lovenberg W. In vitro and in vivo neurochemical effects of methylenedioxymethamphetamine on striatal monoaminergic systems in the rat brain. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 747-755.

Schmidt CJ, Black CK, Abbate GM, Taylor VL. Methylenedioxymethamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity are independently mediated by 5-HT₂ receptors. *Brain Res* 1990; 529, 85-90.

Schmidt CJ, Taylor VL, Abbate GM, Nieduzak TR. 5-HT₂ antagonists stereoselectively prevent the neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine by blocking the acute stimulation of dopamine synthesis: reversal by L-dopa. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 230-235.

Bibliografía

Schmidt CJ, Sullivan CK, Fadayel GM. Blockade of the striatal 5-HT₂ receptors reduces the increase in extracellular concentrations of dopamine produced by amphetamine analogue 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Neurochem* 1994; 62: 1382-1389.

Schroeder B, Brieden S. Bilateral sixth nerve palsy associated with MDMA ("Ecstasy") abuse. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 408-409.

Screaton GR, Singer M, Cairns HS, Thrasher A, Sarner M, Cohen SL. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA ("ecstasy") abuse. *Lancet* 1992; 339: 677-678.

Smart RG, Adlaf EM, Walsh GW, Zdanowicz YM. Drifting and doing: Changes in drug use among Toronto street youth, 1990-1992. Toronto: Addiction Research Foundation: 1992.

Shulgin AT. The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 291-304.

Schuster P, Lieb R, Lamertz C, Wittchen H. Is the use of Ecstasy and hallucinogens increasing?. *Eur Addict Res* 1998;4: 75-82

Screaton GR, Singer M, Cairns HS, Thrasher A, Sarner M, Cohen SL. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA ("ecstasy") abuse. *Lancet* 1992; 339: 677-678.

Siegel RK. MDMA nonmedical use and intoxication. *J Psychoactive Drugs* 1986; 18: 349-355.

Simpson DL, Rumack BH. Methylenedioxyamphetamine: Clinical description of overdose, death and review of pharmacology. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1507-1509.

Sprague J, Everman S, Nichols E. An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology* 1998; 19: 427-441.

Sprague JE, Nichols DE. The monoamine oxidase B inhibitor L-deprenyl protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine induced lipid peroxidation and long term serotonergic deficits. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 667-673.

Sprouse JS, Bradberry CW, Roth RH, Aghajanian GK. MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) inhibits the firing of dorsal raphe neurons in brain slices via release of serotonin. *Eur J Pharmacol* 1989; 167: 375-383.

Sprouse JS, Bradberry CW, Roth RH, Aghajanian GK. 3,4-methylenedioxymethamphetamine induce release of serotonin and inhibition of dorsal raphe cell firing: potentiation by L-tryptophan. *Eur J Pharmacol* 1990; 178: 313-320.

Bibliografía

Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA. (MDMA, "ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994; 89: 539-551.

Strassman RJ, Qualls Cr, Uhlenhuth EH, Keller R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in Humans. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 98-108.

Strassman RJ, Qualls C, Berg L. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely doses of N,N- Dimethyltryptamine in humans. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 784-795.

Strakowski S, Sax K, Setters M, Keck P. Enhanced response to d-amphetamine challenge: Evidence for behavioral sensitization in humans. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 872-880.

Stone DM, Johnson M, Hanson GR, Gibb JW. Role of endogenous dopamine in the central serotonergic deficits induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J. Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 79-87.

Stone DM, Johnson M, Hanson GR, Gibb JW. Acute inactivation of tryptophan hydroxylase by amphetamine analogs involves the oxidation of sulfhydryl sites. *Eur J Pharmacol* 1989; 172: 93-97.

Suarez RV, Riemersma R. "Ecstasy" and sudden cardiac death. *Am J Forensic Med Pathol* 1988; 9: 339-341.

Thomas G, Bonner S, Gascoigne A. Coma induced by abuse of gamma-hydroxybutyrate (GBH or liquid ecstasy): a case report. *Br Med J* 1997; 314: 35-36.

Thornbury M. Young persons drug and alcohol project. Prevalence study report. April 1992 to March 1993. 1993. Citado en: Bobes J, Lorenzo P, Sáiz P. Éxtasis (MDMA): un abordaje comprensivo. Masson: Barcelona, 1998: 113-117.

Tucker GT, Lennard MS, Ellis SW, Woods HF, Cho AK, Lin LY, Hiratsuka A, Schmitz DA, Chu TY. The demethylation of methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1151-1156.

Turner JJD, Godolphin M, Parrot AC: Cognitive task performance profiles of current and former "Ecstasy" (MDMA) users. *J Psychopharmacol* 1999; 13: A4.

Verebey K, Alrazi J, Jaffe JH. The complications of "Ecstasy" (MDMA). *JAMA* 1988; 259: 1649-1650.

Bibliografía

Vollenweider F, Gamma A, Liechti M, Huber T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of mdma ("ecstasy") in mdma-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1998;19: 241-251

Wachtel SR, Wit H. Subjective and behavioral effects of repeated d-amphetamine in humans. *Behav Pharmacol* 1999; 10: 271-281.

Wareing M, Fisk JE, Murphy PN. Working memory deficits in current and previous users of MDMA ("ecstasy"). *Br J Psychol* 2000; 91: 181-188.

Web E, Ashton CH, Kelly P, Kamali F. Alcohol and drugs use in UK university students. *Lancet* 1996; 348: 922-925.

White SR, Duffy P, Kalivas PW. Methylenedioxymethamphetamine depresses glutamate evoked neuronal firing and increases extracellular levels of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens in vivo. *Neuroscience* 1994; 62: 41-50.

White SR, Obradovic T, Imel M, Wheaton MJ. The effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on the monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 1996; 49: 455-479.

Winek CL, Collom WD, Bricker JD. A death due to 4-bromo-2,5-dimethoxyamphetamine. *Clin Toxicol* 1981; 18: 267-271.

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.

Woolverton W, Ricaurte G, Forno L, Seiden L. Long-term effects of chronic methamphetamine administration in rhesus monkeys. *Brain Res* 1989; 486: 73-78.

World Health Organization (WHO). Amphetamines, MDMA and other psychostimulants. Phase I-A state of the art. Review. Geneva: WHO, 1996.

Wu D, Otton SV, Inaba T, Kalow W, Sellers M. Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 1605-1612.

Yamamoto BK, Nash JF, Gudelsky GA. Modulation of methylenedioxymethamphetamine induced striatal dopamine release by interaction between serotonin and γ -aminobutyric acid in the substantia nigra. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 1063-1070.

Bibliografia

Yatham LN. Prolactin and cortisol responses to fenfluramine challenge in mania. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 285-288.

Yau JLW, Kelly PA, Sharkey J, Seckl JR. Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine administration decreases glucocorticoid and mineralocorticoid receptor, but increases 5-hydroxytryptamine 1c receptor gene expression in the rat hippocampus. *Neuroscience* 1994; 61: 31-40.

Yeh SY. Effects of salicylate on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induced neurotoxicity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58: 701-708.

Young. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.

Anexos

Anexos:

Anexo 1: Cuestionario ARCI (Forma reducida)

CUESTIONARIO ARCI (FORMA REDUCIDA)	TIEMPO: 20'
------------------------------------	-------------

Señale con una cruz **V (verdadero)** junto a los ítems que describen cómo se siente Ud. en este momento y **F (falso)** junto a los ítems que no describen cómo se siente Ud. en este momento. Debe señalar V o F junto a todos los ítems.

	verdadero	falso
1. Tengo dificultad para hablar	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
2. No estoy tan activo como habitualmente.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
3. Me siento más pesado que ligero.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
4. Me siento lento.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
5. Siento la cabeza pesada	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
6. Siento como si estuviera evitando a la gente aunque normalmente no me siento así.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
7. Me siento mareado	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
8. Moverme me parece más difícil de lo habitual.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
9. Estoy irritable.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
10. La gente podría decir que hoy estoy algo apagado.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
11. Me siento somnoliento.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
12. Estoy lleno de energía.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
13. Hoy tengo más facilidad para decir las cosas	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
14. Las cosas a mi alrededor parecen más agradables de lo habitual.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
15. Siento una sensación agradable en el estómago.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F

Anexos

16. Temo perder la satisfacción que tengo ahora..... V F
17. Me siento en completa armonía con el mundo y la gente que me rodea..... V F
18. Puedo apreciar completamente lo que los demás están diciendo cuando me encuentro así V F
19. Sería siempre feliz si me sintiera como ahora..... V F
20. Me siento tan bien que sé que los demás pueden comentarlo..... V F
21. Me siento como si algo agradable acabara de ocurrirme..... V F
22. Sería siempre feliz si estuviera como ahora..... V F
23. Me siento más despejado que somnoliento..... V F
24. Me siento como si hoy fuera más popular entre la gente..... V F
25. Siento un vacío muy agradable..... V F
26. Mis pensamientos vienen con más facilidad de lo habitual..... V F
27. Me siento menos desanimado de lo habitual..... V F
28. Me apetece hablar de cómo me siento..... V F
29. Me siento más excitado que somnoliento..... V F
30. Hoy ha sido muy fácil responder a estas preguntas V F
31. Mi memoria parece mejor de lo habitual..... V F
32. Me siento como si pudiera escribir durante horas V F
33. Me siento muy paciente..... V F
34. Siento un hormigueo en algunas partes de mi cuerpo..... V F
35. Tengo una sensación extraña..... V F
36. Mis movimientos parecen más rápidos de lo habitual V F
37. Tengo mejor control sobre mí mismo de lo habitual..... V F
38. Mis movimientos parecen más lentos de lo habitual..... V F

Anexos

39. Me es difícil concentrarme en una tarea..... V F
40. En este momento me siento incapaz de leer algo..... V F
41. Parece que estoy tardando más de lo que debiera en contestar cada una de estas preguntas..... V F
42. Siento las manos torpes..... V F
43. Noto que me tiembla la mano cuando intento escribir..... V F
44. Tengo molestias en el estómago..... V F
45. Noto una creciente percepción de sensaciones corporales..... V F
46. Me siento ansioso e irritable..... V F
47. Tengo los músculos más débiles de lo habitual..... V F
48. Un escalofrío me ha atravesado una o más veces desde que he empezado el cuestionario V F
49. Mis movimientos son libres, relajados y placenteros..... V F

PCAG

MBG

LSD

BG

A

Anexo 2: Escala de Manía de Young

ESCALA DE MANÍA DE YOUNG	TIEMPO:
--------------------------	---------

- | | |
|--|--|
| 1. EUFORIA | <ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta 2. Clara, aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de si mismo/a, alegre 3. Elevada e inapropiada 4. Grave y desorganizada |
| 2. HIPERACTIVIDAD | <ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Subjetivamente aumentada 2. Vigoroso/a, hipergestual 3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud 4. Agitación o hiperactividad constante |
| 3. IMPULSO SEXUAL | <ul style="list-style-type: none"> 0. No aumentado 1. Posible o moderadamente aumentado 2. Claro aumento al preguntar 3. Espontáneamente referido como elevado, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales 4. Actos o incitaciones sexuales evidentes |
| 4. SUEÑO | <ul style="list-style-type: none"> 0. No reducido 1. Disminución en menos de una hora 2. Disminución en más de una hora 3. Refiere disminución de la necesidad de dormir 4. Niega necesidad de dormir |
| 5. IRRITABILIDAD | <ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 2. Subjetivamente aumentada 4. Irritabilidad fluctuante, episodios recientes de rabia o enfado 6. Predominantemente irritable, brusco y cortante 8. Hostil, no colaborador/a, no entrevistable |
| 6. EXPRESIÓN VERBAL | <ul style="list-style-type: none"> 0. No aumentada 2. Sensación de locuacidad 4. Aumentada de forma fluctuante, prolijidad 6. Claramente aumentada, difícil de interrumpir, intrusiva 8. Verborrea ininterrumpible y continua |
| 7. TRASTORNOS DEL CURSO DEL PENSAMIENTO: | <ul style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento 2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia 3. Fuga de ideas, tangencialidad, rimas, ecolalia 4. Incoherencia, ininteligibilidad |
| 8. TRASTORNOS FORMALES DEL PENSAMIENTO | <ul style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 2. Planes discutibles, nuevos intereses 4. Proyectos especiales, misticismo 6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia 8. Delirios, alucinaciones |

ESCALA DE MANÍA DE YOUNG (Continuación)

TIEMP

9. AGRESIVIDAD
- 0. Ausente, colaborador/a
 - 2. Sarcástico/a, enfático/a, lacónico/a
 - 4. Querulante, pone en guardia
 - 6. Amenazador/a, habla a gritos, entrevista difícil
 - 8. Agresivo/a, destructivo/a, entrevista imposible
10. APARIENCIA
- 0. Indumentaria apropiada y limpia
 - 1. Ligeramente descuidada
 - 2. Mal arreglado/a, moderadamente despeinado/a, indumentaria sobrecargada
 - 3. Despeinado/a, semidesnudo/a, maquillaje llamativo
 - 4. Completamente desaseado/a, adornado/a, indumentaria bizarra
11. CONCIENCIA DE ENFERMEDAD
- 0. Presente, admite la enfermedad, acepta tratamiento
 - 1. Según él/ella, posiblemente enfermo/a
 - 2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad
 - 3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad
 - 4. Niega cualquier cambio de conducta

PUNTUACIÓN TOTAL:

--	--