

## Revisión de tema

# Efectos cognitivos y conductuales secundarios al consumo de metanfetaminas.

## Cognitive and behavioral effects secondary to the consumption of methamphetamines.

Imara Chaverra-Torres<sup>1,a</sup>, Juan-Camilo Bedoya-Salazar<sup>1,a</sup>, Carolina Melo<sup>1,a</sup>, Lina Becerra-Hernández<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
  2. Médica, Magister en Ciencias Biomédicas, Doctora en Ciencias Biomédicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Lina Becerra Hernández  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4468-6716>  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).  
E-mail: [linahernandez@javerianacali.edu.co](mailto:linahernandez@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 20 de mayo de 2020.  
ACEPTADO: 02 de agosto de 2022.

### RESUMEN

El éxtasis o 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA), es una droga simpaticomimética de metabolismo hepático, popular entre los jóvenes por sus efectos de euforia, extroversión, experiencias sensoriales aumentadas, desrealización moderada, empatía y facilitación de las relaciones interpersonales. El presente artículo revisa a profundidad el tema de los efectos cognitivos y conductuales agudos, subagudos y crónicos generados por el consumo de MDMA de acuerdo a literatura publicada entre 2000-2020. Se describen cambios a nivel social agudos, como el reforzamiento de conductas prosociales, y crónicos, como la disminución en las tareas empáticas y la aparición de conductas agresivas. En cuanto a las funciones mentales superiores, se encontró que en consumidores crónicos hay una disminución del procesamiento y almacenamiento de la información, alteraciones en la memoria operativa, verbal y visual, pobreza en el lenguaje verbal y dificultad en la toma de decisiones asociada a mayor impulsividad. En el afecto, se evidenció que las personas presentaban síntomas asociados con depresión y ansiedad, y aumento de la prevalencia de episodios psicóticos, tanto aguda como crónicamente. Según estos hallazgos, el MDMA es una sustancia con efectos nocivos en el procesamiento de tareas de cognición social, funciones ejecutivas, modulación afectiva, percepción de la realidad y, finalmente, deterioro de la calidad de vida del consumidor crónico.

**Palabras clave:** MDMA, Metanfetaminas, abuso de sustancias, cognición, conducta, cerebro adicto.

### ABSTRACT

Ecstasy or 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), is a sympathomimetic drug for liver metabolism, popular with young people for its effects of euphoria, extroversion, increased sensory experiences, moderate derealization, empathy, and facilitation of interpersonal relationships. This article reviews in depth the topic of the acute, subacute and chronic cognitive and behavioral effects generated by the consumption of MDMA according to literature published between 2000-2020. Changes were described at the social level, both acute, as the reinforcement of prosocial behaviors, as chronic, as the decrease in empathic tasks and the appearance of aggressive behaviors. Regarding higher mental functions, a decrease in the processing and storage of information, alterations in operating, verbal and visual memory, poverty in verbal language and difficulty in decision-making associated with greater impulsivity were found in chronic consumers. In the affection, it was evidenced that people had symptoms associated with depression and anxiety, and an increased prevalence of psychotic episodes, both acutely and chronically. According to these findings, MDMA is a substance with harmful effects on the processing of tasks of social cognition, executive functions, mood modulation and perception of reality, with deterioration in the quality of life of the chronic consumer.

**Key words:** MDMA, Methamphetamine, drug abuse, cognition, conduct, addicted brain.

Chaverra-Torres I, Bedoya-Salazar JC, Melo C, Becerra-Hernández L. Efectos cognitivos y conductuales secundarios al consumo de metanfetaminas. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(4):84-94.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

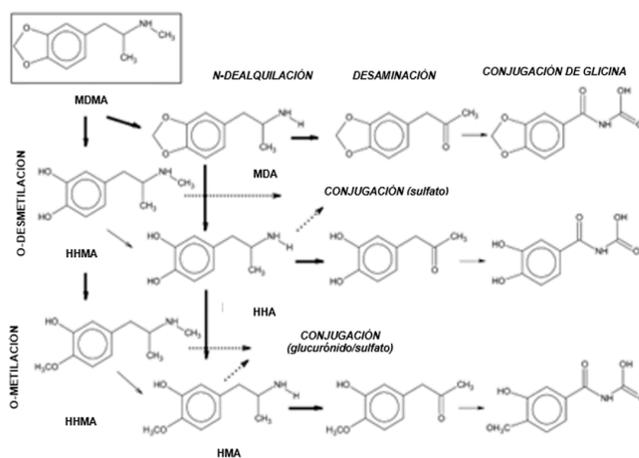
Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

El Éxtasis o 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA) es una droga simpaticomimética derivada de la anfetamina, que surge al agregar un grupo metilo en el átomo de nitrógeno de la anfetamina.<sup>1</sup> Se sintetizó por primera vez en 1912 por Merck, un químico farmacéuta, con el fin de aislar un precursor antihemorrágico diferente a la hidrastinina.<sup>2</sup> Luego, en 1950, fue utilizado por el ejército estadounidense para mejorar su interrogatorio. Para la década de los 70, un grupo de psiquiatras, también estadounidenses, comenzó a utilizar la molécula en pacientes con el fin de mejorar la producción verbal y el efecto empático sobre la conducta. Posteriormente, en la década de los 80, la droga se popularizó con la aparición del movimiento *Acid House*<sup>3</sup> y, al mismo tiempo, en fiestas juveniles nocturnas conocidas como “raves”. Ambos eventos tuvieron inicio en Estados Unidos, pero luego se distribuyeron por todo el mundo. Esta droga se ofrecía usualmente en lugares poco ventilados donde los jóvenes se reunían para escuchar música electrónica o shows con láser, acompañados del consumo de sustancias ilegales siendo la más común el MDMA, Éxtasis o “Molly”.

Comúnmente la sustancia se empaqueta en cápsulas, tabletas o polvo, y puede estar grabada en su exterior con etiquetas de marcas reconocidas, bien sea de ropa o perfumes. Algunos estudios afirman que cada tableta contiene entre 80 y 150 mg de MDMA, pero, por lo general, se encuentra mezclada con otro tipo de drogas,<sup>3</sup> lo que aumenta su potencial efecto adictivo y su toxicidad. Es popular por sus efectos de euforia, extroversión, experiencias sensoriales aumentadas, desrealización moderada, empatía y la facilitación de las relaciones interpersonales. Adicionalmente, genera efectos autonómicos, como el incremento de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca y midriasis. Dentro de las complicaciones comunes se encuentra el síndrome serotoninérgico, caracterizado por un aumento de la rigidez muscular, hiperreflexia e hipertermia. Su consumo puede cursar también con rabdomiólisis, mioglobinuria, coagulación intravascular diseminada y falla renal, que pueden llevar a la muerte. Otros efectos reportados incluyen el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, la hepatitis fulminante y la necrosis hepática.<sup>4</sup>

El metabolismo es hepático e inicia con la N-desmetilación del 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA) para dar lugar al 3,4-metilendioxfanfetamina (MDA). El MDMA y el MDA se desmetilan cada uno en 3,4-dihidroxi metanfetamina (HHMA) y 3,4-dihidroxi anfetamina (HHA), respectivamente. El proceso continúa por dos mecanismos principales: el primero, mediado por la enzima citocromo P450 2D6 que regula la O-desmetilación, seguida de la metilación, catalizada por la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la conjugación de glucurónido y sulfato. Por tanto, el HHMA como el HHA son posteriormente O-metilados por la



**Figura 1.** Metabolismo del MDMA. Imagen tomada del artículo *Ecstasy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions*.<sup>2</sup>

enzima COMT principalmente a 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HHMA) y 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA) respectivamente, ambos presentes en plasma y en orina, como sus conjugados de glucurónido y sulfato. El segundo mecanismo se trata de N-dealquilación, desaminación y oxidación de derivados de ácido benzoico conjugados con glicina<sup>4</sup> (Figura 1).

Su distribución es amplia, tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), con el riesgo de acumularse en el sistema nervioso central (SNC), alterando las vías serotoninérgicas, en las cuales se involucran estructuras como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. Se distribuye, además, en pulmones y riñones.<sup>5</sup> El tiempo de concentración en plasma de MDMA y sus efectos farmacológicos anteriormente descritos se comportan de manera similar, ambos picos se obtienen entre una y dos horas después de su consumo y se establecen valores basales después de cuatro a seis horas.<sup>6</sup> La eliminación del MDMA para una dosis de 100 mg es de aproximadamente ocho a nueve horas (existen reportes similares para dosis de 50 mg, 75 mg y 125 mg).

La toxicidad por MDMA puede ser leve, moderada o grave, y se establece por los siguientes signos. Toxicidad leve: incluye náuseas, vómito, midriasis, xerostomía, sudoración, temblor, hiperreflexia, irritabilidad, palidez, bruxismo, y palpaciones; toxicidad moderada: caracterizada por hiperactividad, confusión, agresión, ataques de pánico, psicosis, tensión muscular, taquicardia, hipertensión y aumento de la temperatura; toxicidad severa: dada por delirium, coma, convulsiones, hipotensión, taquiarritmias, hipertermia (<40°C) y falla renal asociada a rabdomiólisis.<sup>1,2</sup> Algunos estudios han evidenciado que las alteraciones neurocognitivas y emocionales no sólo se dan con el consumo a

largo plazo, sino que pueden evidenciarse con el consumo agudo de metanfetaminas. A este período se le denomina período de “ajuste” o “*tweaking*” en el que el consumidor experimenta ciertos síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad, irritabilidad, insomnio y mayor confusión inmediatamente después de haber pasado por un período de euforia relacionado con los efectos de la sustancia. Estos efectos de ajuste podrían relacionarse o ser un factor predisponente a desarrollar un trastorno depresivo o exacerbar los síntomas asociados a la depresión.<sup>7</sup>

Considerando el panorama descrito y su pertinencia, en el presente artículo se pretende trabajar el tema de efectos cognitivos y conductuales agudos, subagudos y crónicos de los consumidores de MDMA (3,4 metilendioxi metanfetamina), de acuerdo a literatura publicada entre 2000-2020.

### MDMA y cognición social

La cognición social incluye el reconocimiento de emociones, la empatía y la teoría de la mente, entre otros. Otorga la capacidad de inferir en los pensamientos, sentimientos e intenciones de otras personas, así como de utilizar nuestra mente como un modelo de la mente de otros; ambas, tareas primordiales para el establecimiento de las relaciones sociales cotidianas.<sup>8</sup> El constructo de empatía se define por medio de aspectos cognitivos y emocionales: la empatía cognitiva es aquella capacidad de reconocer estados emocionales en otros y la empatía emocional o afectiva se refiere a la respuesta emocional ante la emoción de otra persona, principalmente a través de procesos de corporización.<sup>9</sup> Se han llevado a cabo diversos estudios en biomodelos, principalmente murinos, que permiten el control de variables específicas para evaluar la conducta social en relación con el consumo de MDMA.

En 2000 se realizó un estudio por Morley y McGregor, en el cual se administró un rango de dosis (0,125mg, 2,5mg y 5mg/kg) de MDMA a 88 ratas macho albinas Wistar en el Hospital Concord en Sydney, Australia. Fueron dispuestas en grupos de ocho ratas por compartimento y posteriormente se realizaron una variedad de pruebas para evaluar el rango de ansiedad en la interacción social con cada una de las dosis; estas pruebas incluyeron: el test de laberinto elevado o plus y test de emergencia, el test interacción social, el test de evitación de olores de gatos y la vocalización ultrasónica inducida por electrochoques en sus pies. Se encontró que las ratas presentaron mayor ansiedad asociada a las pruebas de emergencia y de laberinto plus con todas las dosis suministradas. Sin embargo, a la dosis de 5 mg/kg disminuyeron los comportamientos agresivos con respecto a otras dosis y aumentó la duración de las interacciones sociales, las ratas compartían más tiempo con el entorno y con sus pares, lo cual no sucedió con las otras dosis.<sup>10</sup>

Por el mismo orden de ideas, se llevó a cabo un estudio en la Unidad de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Nottingham

en 2002, en el cual se determinaron los cambios a mediano plazo en la interacción social con y sin la administración de MDMA en ratas. Para este estudio se hicieron experimentos en 36 ratas machos jóvenes, de la especie “*Lister con capucha*” en el día 39 postnatal. Algunas recibieron una dosis de MDMA de 7,5 mg/kg y los controles recibieron solución salina 1 ml/kg, dos veces por día durante tres días. Se realizaron observaciones de comportamiento de tipo agudo y se evaluó también la interacción social 12 días después de la última inyección. En cuanto a la evaluación de la interacción social entre ratas se realizó en un compartimento con arena, dividido con líneas blancas en ocho zonas exteriores y ocho zonas interiores, que conservaba luz tenue. Cada rata se familiarizó con la arena por 15 minutos por dos días consecutivos en la semana anterior a la prueba. Al inicio de la prueba se colocaron dos ratas frente a frente durante 10 minutos y se observaron agudamente conductas agresivas, como morderse, pasivas, como acostarse inmóvil una contra sobre la otra, y exploratorias, como olfatear a la otra rata. Los efectos a los 12 días de aplicada la última inyección incluyeron síndrome serotoninérgico caracterizado por hiperlocomoción, hipertermia y disminución de crianza. Adicionalmente, se encontró que la interacción social se redujo significativamente en 41% de ratas a las cuales se les suministró MDMA en comparación con los controles que recibieron solución salina; principalmente se redujo el comportamiento exploratorio (olfatear y seguir a su compañero). En conclusión, este estudio muestra que se presenta una disminución importante de la interacción social después de retirarse la aplicación de MDMA continua en ratas jóvenes.<sup>11</sup>

En otro estudio realizado por Ando RD *et al* en 2006, se identificó un aumento en el comportamiento social inducido por MDMA en pruebas de interacción social, así como alteraciones en la conducta agresiva. Se utilizaron ratas Dark Agouti (según observaciones esta cepa presenta mayor ansiedad basal), se agruparon 4 individuos por compartimento, se les administró 1,5 mg/kg de MDMA y posteriormente se realizó un test de ansiedad como el laberinto plus y evaluación de interacción social. En cuanto a los resultados agudos en la interacción social, se encontró que el MDMA redujo el tiempo de interacción social pero aumentaba el tiempo que se recostaban unas ratas a otras; este recostamiento sobre otras incluye el cambiar la posición para no perder el contacto, también el girar la cabeza y el olfatear. Esto no fue reconocido por los investigadores como interacción social evidente. Tres semanas después de la aplicación de MDMA no se encontraron cambios en estos aspectos de la interacción social, pero se encontró que hubo cambios tendientes a agresividad, consistentes en posturas dominantes y persecución; sin comportamientos agresivos abiertos como morder o patear.<sup>12</sup>

En 2003, McGregor y su grupo de trabajo realizaron un experimento en ratas, para establecer si se presentaban cambios estructurales y comportamentales en estos animales, 10 semanas después

de haber estado expuestas a dosis bajas de MDMA. Dicho estudio estableció que las ratas a pesar de estar expuestas a bajas dosis presentaban comportamientos compatibles con ansiedad, y que eso se atribuía a la disminución de SERT en el hipotálamo y a la disminución de los receptores 5HT1B en el hipotálamo, tálamo y globo pálido.<sup>13</sup> Sin embargo en 2014, en Praha, Karimi *et al*, realizaron un estudio similar, en el que a las ratas se les daban diferentes dosis de MDMA, para evaluar el desarrollo de ansiedad, y concluyeron que 24 horas después de la exposición a MDMA se podía presentar apoptosis a nivel de las células hipotalámicas, siendo esta apoptosis directamente proporcional con la cantidad de MDMA suministrada, indicando, que a mayor dosis, mayor apoptosis y mayor predisposición a desarrollar ansiedad.<sup>14</sup>

Estos estudios realizados en biomodelos, que son considerados de alta cuantía para la investigación preclínica, no reflejan con exactitud la heterogeneidad intrínseca de los fenómenos conductuales humanos y, aunque evidencian alteraciones agudas y subagudas en la cognición social de roedores frente al consumo de MDMA, deben ser correlacionados con hallazgos en estudios humanos.

En esa medida, un estudio hecho por Wunderli *et al* en 2018, comparó 38 usuarios humanos de 3,4 MDMA recientemente abstinentes, con 56 controles no consumidores. En ellos se realizaron diversas pruebas como la prueba MASC (Película para la Evaluación de la Cognición Social), el test MET (Test de empatía multifacética), el juego de distribución y el juego del dictador. Así mismo, en un grupo más pequeño de estos sujetos (en nueve controles y en 24 consumidores de MDMA) se determinaron los niveles plasmáticos de oxitocina, sustancia relacionada con el contacto afectivo y los procesos de socialización. Los resultados indicaron que los usuarios de MDMA mostraban empatía cognitiva superior (test MET) en comparación con los controles y en la prueba MASC tendían a sobreinterpretar las perspectivas, pero no difirieron de los controles en empatía emocional. En cuanto a la toma de decisiones a nivel social se determinó que los consumidores de MDMA eran menos egoístas en el juego de distribución. En los usuarios de MDMA se mostró que aquellos que tenían concentraciones más altas de 3,4 MDMA en el cabello tenían menor empatía cognitiva y que las concentraciones de oxitocina en ambos grupos no difirieron. Se logró concluir que personas con capacidades de empatía cognitiva y características prosociales son propensos al consumo de MDMA, y se sugiere que la empatía cognitiva superior en los consumidores de MDMA no es una consecuencia de su uso, sino una predisposición para ello, a diferencia del consumo a largo plazo de 3,4 MDMA el cual sí podría causar una disminución de la empatía cognitiva.<sup>15</sup>

A pesar de estas conclusiones hay quienes evidencian que el MDMA sí tiene efectos empatógenos. En un estudio realizado por Schmid *et al*, se investigaron los efectos agudos de una dosis de 75 mg de MDMA en cuanto a las interacciones sociales. Se

utilizaron algunas mediciones mencionadas en el estudio previo, como el MASC y el MET, así como la tarea de reconocimiento de emociones faciales, la prueba de orientación para valor social y la prueba de juicio moral aplicados en 30 individuos previamente sanos. Como resultado se obtuvo que el consumo de MDMA agudamente está relacionado a más empatía emocional por situaciones positivas ilustradas en el MET y a una disminución en el reconocimiento de caras tristes en la tarea de reconocimiento de emociones faciales. Se llegó a la conclusión de que con esta dosis se generan efectos “empatógenos”, que facilitan el reforzamiento primario del consumo.<sup>8</sup> Este mismo grupo de investigación realizó otro estudio con la dosis aumentada de MDMA (125 mg), en el cual su objetivo fue determinar características de empatía, sociabilidad y niveles hormonales de cortisol y prolactina asociado al consumo de dosis aumentada de MDMA. Se realizó la prueba de empatía multifacética la Tarea dinámica de Reconocimiento de Emociones Faciales (FERT) y la Prueba de Orientación del Valor Social (SVO). Se realizó un estudio controlado por placebo, con 32 voluntarios sanos. Se demostró que el MDMA mejoró la empatía emocional explícita e implícita en el MET pero no identificaron cambios a nivel de empatía cognitiva. También se observó un aumento en las conductas prosociales de SVO en los hombres, quienes demostraron más preocupación empática, comportamiento menos competitivo y mayor tendencia a desarrollar conductas en favor de la sociabilidad. En los resultados de FERT, especialmente en mujeres, se demostró que presentaban una disminución en el reconocimiento de emociones negativas como rostros tristes, enojados o con expresión de emociones temerosas; a diferencia de las caras felices las cuales las pudieron reconocer sin problemas. Adicionalmente en este estudio el grupo de consumidores de MDMA mostró un aumento de los niveles plasmáticos de oxitocina, cortisol y prolactina en comparación con el placebo y fue más alto en mujeres. Se debe tener en cuenta que este estudio concluye que no se encuentra una relación entre los efectos neuroendocrinos y prosociales con el MDMA, y que la falta de asociaciones tampoco excluye el papel de oxitocina en efectos empatógenos y prosociales del MDMA.<sup>9</sup>

En cuanto a los efectos prosociales, también se evalúa la generosidad, a través de pruebas donde los participantes realizan tareas de toma de decisión sobre si o ellos u otra persona reciben dinero –Tarea de compensación de bienestar (WTT)–. En un estudio de este tipo se incluyó un grupo sin administración de MDMA y otro en el que sí se administró. En el grupo uno se probó la WTT en 361 adultos no consumidores de MDMA y se tuvo en cuenta rasgos de personalidad y estatus económico. En el grupo dos, se evaluaron 32 voluntarios sanos consumidores de MDMA y se realizó el WTT después de la administración de 0,05 mg a 1,0 mg/kg de MDMA. En cuanto a los resultados, se encontró que en ambos grupos los participantes fueron más generosos con personas con quien mantienen vínculos importantes, y no con desconocidos. En el grupo uno, la generosidad estaba ligada a los

ingresos socioeconómicos del hogar y rasgos de amabilidad en la personalidad. En el grupo dos, después de la administración de MDMA aumentó la generosidad hacia las personas desconocidas, especialmente entre las participantes femeninas. Así, los hallazgos en este estudio resaltan que MDMA favorece los comportamientos prosociales pero que estos parecen depender también de la proximidad de las relaciones.<sup>16</sup>

En 2002 se llevó a cabo otro estudio con un grupo de 40 participantes que eran consumidores de MDMA (por lo menos 20 veces en el último año) en comparación con un grupo de 40 participantes que habitualmente consumían otras sustancias. Los participantes fueron llevados a una fiesta en la fueron evaluados el día cero (día de consumo) y fueron evaluados cuatro días después (días sin consumo). En el día cero se realizaron escalas analógicas visuales para calificar los efectos agudos de MDMA, y se midió impulsividad y agresión. En el día cuatro se realizaron medidas de depresión y agresión por medio de la escala de ansiedad y depresión (HADS) y el cuestionario de agresión (AQ). Los usuarios de MDMA mostraron un aumento en los puntajes de agresión desde el día cero hasta el día 4 (a diferencia del día cero en que los usuarios de MDMA mostraron menos agresión que los controles), mientras los controles presentaron una disminución en las conductas agresivas, estos efectos fueron más visibles en usuarios masculinos que en usuarias femeninas.<sup>17</sup>

Así mismo, en términos de agresividad, Curren *et al* realizaron un estudio en el 2004, para evaluar la agresividad de los usuarios de MDMA en los días posteriores al consumo. En dicho estudio se realizaron 3 días de controles, para establecer las conductas agresivas con el paso del tiempo, hasta los 7 días posteriores al día del consumo; las evaluaciones de los síntomas agresivos se hicieron con base a la Escala de calificación de agresión (ARS), la Escala de calificación de humor (MRS) y una 'escala de efectos subjetivos'. Finalmente concluyeron que los usuarios de MDMA en comparación con el grupo control, tendía a interpretar la información ambigua de manera más agresiva, y tendían a tener mal humor, los cuales resolvieron para el último día de control.<sup>18</sup>

### Otras funciones cognitivas superiores y MDMA

En el 2014, Hawke y su equipo, realizaron dos tipos de pruebas en ratas Sprague-Dawley para evaluar la memoria olfatoria y el aprendizaje tras la administración de MDMA de forma aguda y subcrónica. Para el primer experimento se utilizaron seis machos a los que se les sometió inicialmente al entrenamiento del reconocimiento de olores. Cada día se añadía un nuevo olor y de ser identificado, obtenían un refuerzo de gratificación. En la segunda fase, antes de cada sesión, se administraron dosis agudas de MDMA (0,3, 1,0, 1,8, 3,0 mg/kg). Los resultados arrojaron que estas ratas tardaron más en la discriminación del nuevo olor y, entre más elevada fuera la dosis de MDMA, el número de ve-

ces de identificación del nuevo olor era menor (específicamente en el rango de 1,8 a 3,0 mg/kg). En el segundo experimento se buscó evaluar el impacto de la exposición crónica de MDMA en la memoria. Para esto fueron empleados 12 machos sometidos, también, a pruebas de aprendizaje de reconocimiento odorífero antes de la administración de la droga. Después, se administraron 10 mg/kg de éxtasis dos veces al día durante cuatro días antes de la prueba. En estas ratas se observó un retraso en el aprendizaje de discriminación de olores y disminución en el porcentaje de respuestas correctas.<sup>19</sup> Así mismo, estudios en primates no humanos tratados con MDMA han demostrado reducciones en los axones inmunorreactivos para 5-HT entre un 20-66% en el hipocampo hasta siete años después del tratamiento. lo que se refleja en anomalías en el funcionamiento psicológico y neurocognitivo, específicamente, alteraciones en el aprendizaje y la memoria.<sup>19-21</sup> Otras tareas cognitivas superiores son menos fáciles de correlacionar entre los biomodelos y el humano, por lo cual su comprensión en relación con el consumo de MDMA se ha llevado a cabo principalmente a través de estudios en seres humanos, como veremos a continuación.

En humanos, por medio de estudios imagenológicos (RMN), Becker y colaboradores establecieron que hay disminución en la activación del hipocampo en los usuarios de MDMA, y lo plantea como un indicador temprano de neurotoxicidad relacionada con su consumo.<sup>22</sup> Bjornar en el 2010, comparó el volumen del hipocampo en 10 hombres consumidores de MDMA con siete sujetos de control. Los resultados arrojaron que el grupo de consumidores tuvo reducción de aproximadamente 10,5% del volumen hipocampal comparado con el grupo control (3,4 ml +/- 4,4 vs 3,8 ml +/- 1,6, respectivamente). No hubo diferencia significativa entre el hipocampo derecho e izquierdo de cada individuo. En cuanto al volumen de la masa cerebral total, no hubo diferencia entre el volumen de la sustancia blanca, pero, en el grupo de consumidores el volumen de la sustancia gris disminuyó aproximadamente en un 4,6%. Los autores concluyeron que la memoria y el aprendizaje se pueden ver afectados en consumidores crónicos de MDMA debido al daño hipocampal evidenciado.<sup>23</sup>

Algunos estudios sugieren que la alteración de las funciones cognitivas secundaria al consumo de MDMA tiene bases neuroanatómicas, no solo hipocampales, sino también, de la corteza prefrontal, corteza entorrinal, giro del cíngulo, núcleos de la base (putamen y núcleo accumbens), núcleos del rafe mediano y dorsal, y el área tegmental ventral.<sup>24-26</sup> Además, se ha observado que en el contexto del consumo de MDMA hay disminución de los transportadores de la recaptación de serotonina en regiones cerebrales ricas en 5-HT, tanto en animales de experimentación como en humanos, lo que se relaciona con déficits cognitivos pero de carácter reversible si se disminuye el consumo; no obstante, los investigadores no precisan cómo influyen variables como el tiempo de consumo, el tiempo límite para la recuperación

cognitiva, la predisposición genética o si los efectos son dosis dependiente o no.<sup>27-30</sup> Kuypers evaluó la memoria verbal en 130 personas (65 consumidoras de éxtasis y 65 como grupo control), los resultados demostraron que si bien, el primer grupo cursa con deterioro transitorio de la memoria durante la intoxicación, está ausente durante la abstinencia; lo cual sugiere que el uso de MDMA no conduce a un rendimiento de memoria clínicamente deficiente a largo plazo.<sup>31-33</sup>

Por otro lado, en un estudio del año 2004 de la universidad de Amsterdam, se evaluaron las funciones ejecutivas en sujetos humanos consumidores de MDMA. El estudio se realizó con 55 personas (29 hombres, 30 mujeres) de los cuales 26 eran consumidores de MDMA y 33 no consumían sustancias, los participantes debieron abstenerse durante dos semanas de consumir y fueron probados con una batería neuropsicológica de ocho tareas: dos para evaluar cambios de tareas (puntos-triángulos y Local-global), dos tareas de memoria de trabajo (Tic tac toe y prueba de contadores mentales), dos tareas de respuesta inhibitoria (*Eriksen Flankers* y señal de *stop*) y dos tareas complejas de funciones ejecutivas (Torre de London y Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin). Los resultados se analizaron por separado entre hombres y mujeres. En la función de flexibilidad cognitiva se encontró que los hombres obtuvieron un rendimiento menor en las dos tareas, con respecto a los controles. En cuanto a la memoria de trabajo, en la prueba de tic tac toe se encontró que los hombres consumidores respondieron más lentamente a medida que la dificultad de la tarea se incrementó, a diferencia de los grupos controles, que fueron más rápidos ante mayor dificultad. En la tarea de contadores mentales, los hombres consumidores fueron más lentos que los controles. En la prueba de clasificación de Wisconsin los usuarios masculinos obtuvieron menor puntuación y en TOL tuvieron más movimientos que el grupo control, disminuyendo el tiempo de planificación. Las mujeres no presentaron diferencias en ninguna de las pruebas en relación con el grupo control. Se concluyó que sí hubo alteración en funciones ejecutivas y que esta fue mayor en hombres.<sup>34</sup>

En el año 2007 se publicó un estudio en el cual el objetivo fue determinar la relación entre MDMA e impulsividad conductual y aspectos cognitivos, especialmente la toma de decisiones. Se realizó con 19 hombres, que eran consumidores crónicos de MDMA (consumo de al menos 50 veces al año) y que en el momento del estudio estaban en un periodo de abstinencia. Fueron comparados con un grupo control de 19 hombres consumidores de cannabis y con 19 controles masculinos que no habían consumido ningún tipo de sustancia. Se les realizó la prueba de coincidencia de figuras familiares (MFFT) con una figura de estímulo y 8 alternativas, de las cuales todas excepto una, presentaban diferencia en uno o más detalles con la estándar. Se les pidió que identificaran lo más rápido posible qué figura era similar a la estándar, lo que se considera una tarea Go/ No go (GNG) en la cual los participantes

aprenden, por prueba y error, a presionar un botón para estímulos activos y no presionar ante estímulos pasivos. Esto permite medir impulsividad principalmente. Por otro lado, con una tarea de juego (GT) virtual de cartas que incluía remuneración diferencial por carta seleccionada y penalización, se evaluó el funcionamiento ejecutivo de toma de decisiones. Como resultado se encontró que los usuarios de MDMA mostraron mayor impulsividad medida por el MFFT y un rendimiento significativamente disminuido en la prueba de juego de cartas, en comparación con los controles y con los consumidores de cannabis. Los controles no consumidores y los consumidores de cannabis mostraron el mismo rendimiento en toma de decisiones. Este déficit en la toma de decisiones de los usuarios de MDMA se puede atribuir a la una falta adquirida de control inhibitorio debido al consumo crónico de MDMA, probablemente mediado por un deterioro del sistema 5-HT, ya que la serotonina se ha implicado tanto en la regulación de la impulsividad como en la toma de decisiones.<sup>35</sup>

Morgan *et al*, llevaron a cabo un estudio en el cual, al igual que en el anterior se comparó el comportamiento impulsivo y la toma de decisiones en usuarios de MDMA abstinentes. Se compararon 3 grupos: usuarios de éxtasis, usuarios consumidores de varias sustancias (pero no éxtasis), y controles sin drogas. Todos los usuarios fueron evaluados mediante la Prueba Nacional de Lectura para Adultos, la Prueba de Figuras Familiares (MFF), una tarea de toma de decisiones arriesgada (RDMT) y la Prueba de objetivo de responsabilidad de recompensa de organización de tarjetas (CARROT). Como resultado se obtuvo que el grupo que consumía MDMA presentaba mayor impulsividad en la prueba MFFT, y presentaron una disminución en el reconocimiento entre las magnitudes de ganancia vs pérdida al realizar decisiones arriesgadas en comparación con los otros grupos.<sup>36</sup>

Con respecto a la atención y fluidez verbal, en un estudio que incluyó a 40 participantes, todos usuarios multidrogas pero 20 consumidores de MDMA y 20 no, se hizo evaluación de test de fluidez verbal que tiene en cuenta las capacidades semánticas y fonéticas de los evaluados. También se evaluó la memoria de trabajo espacial y se usó el test de cambio atencional 3D IDED, para evaluar la habilidad de formar, mantener y cambiar el conjunto atencional. Así mismo se evaluaron las tareas Go/No Go, el test de aprendizaje asociado y las tareas de reconocimiento espacial. Se encontró que los usuarios de éxtasis presentaron una disminución significativa en la producción de palabras, pero no presentaron alteraciones en la condición semántica y, adicionalmente, en el test de cambio atencional se comprobó que los usuarios de MDMA obtuvieron menor desempeño comparado a controles.<sup>37</sup>

Otro estudio del año 2010 intentó dilucidar el posible deterioro de dos componentes de la fluidez verbal. Uno de ellos es el agrupamiento (clustering), el cual hace referencia a la capacidad de generar palabras dentro de la misma subcategoría semántica

o fonémica y el otro es el cambio (*switching*) que evalúa la flexibilidad necesaria para realizar cambios de subcategoría. También se realizó el estudio de una posible asociación entre el uso de éxtasis, la fluidez verbal y los polimorfismos de 5-HTT Y COMT, con el fin de encontrar la implicación de factores genéticos. Los grupos experimentales fueron tres: un grupo de 30 personas multi consumidores de sustancias (incluido MDMA), un grupo control de 18 personas consumidoras solamente de cannabis y otro grupo control de 23 personas no consumidoras. Se encontró que los usuarios de éxtasis generaron significativamente menos palabras que los que no usan éxtasis, aunque en fluidez fonémica los usuarios no demostraron diferencias significativas entre grupos. Los usuarios de MDMA también mostraron menor rendimiento en tareas de agrupamiento respecto a los controles, y en *switching*, se encontró que el grupo consumidor de MDMA tiende a tener mayor cambio que los controles. No se encontraron interacciones entre el grupo y el genotipo, pero en cuanto a los polimorfismos de COMT, los participantes con el genotipo A/G mostraron una reducción significativa en el número de palabras generadas en cada categoría semántica en comparación con participantes con genotipo G.<sup>38</sup>

Baggot y colaboradores en 2015, evidenciaron que el consumo de MDMA altera agudamente el contenido del habla, aumentado el contenido emocional y social durante una breve interacción semiestructurada. Este estudio incluyó 35 individuos previamente sanos que fueron sometidos a consumo de MDMA en las sesiones, algunos recibieron 1,5 mg/kg de MDMA oral y otros recibieron placebo. Los participantes completaron una tarea de conversación estandarizada con un investigador, durante 5 minutos, en la cual hablaron sobre una relación cercana, un familiar o un amigo. Las conversaciones se analizaron para categoría de contenido seleccionada (por ejemplo, palabras relacionadas con el afecto, interacción social y cognición), utilizando un método de diccionario estándar (Consulta lingüística de Pennebaker y Conteo de palabras: LIWC) y un método de aprendizaje automático que utiliza clasificadores automáticos. El uso de MDMA alteró el contenido del habla respecto al placebo, se aumentó el uso de palabras sociales y sexuales, así como la disposición a revelar información. Con relación al algoritmo de aprendizaje automático se encontró que aumentó el uso de palabras sociales y palabras relacionadas con emociones tanto positivas como negativas.<sup>39</sup>

### Depresión, psicosis y MDMA

Los síntomas depresivos se han considerado un sello distintivo del consumo de metanfetaminas, aunque no exclusivo de ellas.<sup>40</sup> Se ha observado que en las personas adictas a las MA y que además padecen de un trastorno depresivo, los síntomas depresivos y los intentos de suicidio se agudizan alrededor del consumo, siendo la vía de administración endovenosa un factor de riesgo adicional.<sup>44</sup> A nivel conductual, la depresión ha sido una realidad para los

consumidores de MDMA, ya que al igual que en el consumo de la cocaína, esta puede derivar en otras complicaciones psiquiátricas a nivel del estado de ánimo y relacionarse con psicosis, ya sea durante el consumo activo o durante el periodo de abstinencia.<sup>40,41</sup>

Grant *et al* en 2004, durante el análisis de la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas en Estados Unidos, lograron concluir que los desórdenes psiquiátricos asociados al afecto son las más comunes en los usuarios adictos a las sustancias psicoactivas, y dentro de los trastornos del estado de ánimo, la depresión se ubica por encima de las demás.<sup>42</sup> Por otro lado, Copeland y Sorensen, en el 2001, mediante un estudio comparativo entre usuarios de MDMA y de cocaína, lograron concluir que los adictos a MDMA presentaban más síntomas depresivos.<sup>43</sup>

En 2004, Zweben y su grupo de trabajo, mediante un estudio aleatorizado, encontraron que la vía de administración de la droga estaba involucrada en la aparición de síntomas psiquiátricos, siendo las vías inyectables las que más repercusiones tienen a ese nivel; sin embargo, se logró concluir concomitantemente que la depresión y los síntomas obsesivo-compulsivos eran los hallazgos psiquiátricos más comunes encontrados en los usuarios adictos a la MDMA, y que independientemente de la vía, estos estaban presentes en la mayoría de ocasiones.<sup>44</sup>

Lisdahl y Shear, por su parte, en 2007, realizaron un estudio para evaluar síntomas psiquiátricos asociados al consumo de sustancias psicoactivas, y midieron la presencia de síntomas depresivos basados en *Beck Depression Inventory - second edition* (BDI-II), el cual es un cuestionario de 21 ítems que evalúa la presencia de síntomas depresivos durante las últimas dos semanas. Mediante este cuestionario lograron concluir que el 25% de los usuarios de éxtasis estaban en el rango de depresión leve a moderada en el BDI-II y el 2% estaban en el rango de depresión severa.<sup>45</sup> En contraste con lo anterior, Milani *et al*, en un estudio que comparaba los síntomas depresivos asociados al consumo de MDMA por sexo en 2004, concluyeron que las mujeres tienden a presentar mayores síntomas depresivos agudos o subagudos que los hombres.<sup>46</sup>

Por otro lado, los síntomas psicóticos post consumo también son una realidad para la clínica, debido a la alta prevalencia de consumo a nivel mundial; y de estos, los más asociados al consumo de metanfetaminas son las alucinaciones visuales y auditivas, acompañados de delirios persecutorios que tienden a tener una duración de horas, aunque se han descrito casos en la literatura de persistencia de síntomas por periodos más largos de tiempo.<sup>47,48</sup>

Mahoney *et al* en 2014 realizaron un estudio experimental, en el que se comparaba la incidencia de síntomas psicóticos en usuarios adictos a cocaína y metanfetamina, mediante la Escala de Evaluación de Síntomas Psicóticos (PSAS), la cual consta de

32 preguntas asociados a los criterios de psicosis establecidos por el DSM-IV. Durante el estudio encontraron que no había diferencia significativa en cuanto al tipo de síntomas psicóticos presentados por los dos grupos de estudio; sin embargo, los usuarios de metanfetaminas sí presentaron un mayor riesgo de presentar síntomas psicóticos durante el periodo de abstinencia o intoxicación, indiferentemente del sexo.<sup>49</sup>

En 2006, McKetin y su grupo de trabajo en Australia, realizaron un estudio para evaluar la prevalencia de síntomas psicóticos en usuarios de MDMA mediante la Entrevista Diagnóstica Compuesta Internacional y la Escala de Evaluación psiquiátrica breve. En dicho estudio encontraron que los usuarios dependientes a MDMA presentaban prevalencias 11 veces mayores de síntomas psicóticos que la población general, y que los síntomas más manifestados por los usuarios fueron alucinaciones, delirios y otros trastornos del pensamiento.<sup>48</sup> En complemento, Glasner-Edwards y compañía, en el año 2008 realizaron un estudio observacional, para establecer el porcentaje de usuarios adictos a MDMA que desarrollaban síntomas psicóticos en un periodo de tres años, y concluyeron que después de ese periodo de tiempo, aproximadamente el 13% de usuarios con dependencia a MDMA presentaban una psicosis inducida por esta droga, según los criterios del DSM-IV.<sup>54</sup>

En relación a los síntomas psicóticos presentados por los usuarios, Iwanami *et al*, realizaron un reporte en Japón de pacientes que fueron admitidos en el Hospital Metropolitano de Matsuzawa de Tokio, por presentar psicosis asociada al consumo de MDMA. Los síntomas más comunes en orden de prevalencia fueron: delirios de referencia, delirios de persecución, alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales; siendo la duración de ellos, en más de la mitad de los pacientes, de menos de una semana y solo aproximadamente una quinta parte presentaron síntomas por más de tres meses.<sup>50</sup> En contraste con lo anterior, Bousman y compañía, realizaron un estudio en el año 2015, para identificar las personas con riesgo de desarrollar esquizofrenia a consecuencia de una psicosis tóxica inducida por MDMA, y la tipología de síntomas más frecuentes fueron los delirios persecutorios y las alucinaciones.<sup>51</sup>

En China, en 2003, Chen *et al*, realizaron un estudio para establecer el riesgo que tenían los adictos a MDMA de presentar síntomas psicóticos si se tenía una enfermedad o rasgo psiquiátrico de base. En dicho estudio, encontraron que además de que el uso de MDMA predispone a desarrollar síntomas psiquiátricos, el hecho de tener una personalidad esquizoide o esquizotípica previa, predispone a los usuarios de MDMA a desarrollar psicosis, y entre más marcada fuera dicha personalidad o sus rasgos, mayor era el riesgo de duración de los síntomas.<sup>52</sup>

Recientemente, en 2018, Gan y su grupo de trabajo, realizaron un estudio para identificar las características clínicas y los factores de riesgo para desarrollar una psicosis tóxica inducida por MDMA,

donde se utilizaron diferentes cuestionarios estructurados que incluían características demográficas, antecedentes de consumo de drogas, escalas analógicas visuales, el *Beck Depression Inventory-13* (BDI-13) y la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAMA-14). Se concluyó que las características clínicas fueron muy similares a las descritas ampliamente en otros estudios, y que los factores de riesgo para presentar una psicosis tóxica post consumo de MDMA fueron: un inicio temprano del uso de drogas, una mayor cantidad de uso de drogas, un mayor deseo por consumir, un trastorno de consumo de drogas medio o severo y presentar síntomas de ansiedad.<sup>53,54</sup>

## CONCLUSIONES

En términos generales, en seres humanos el consumo de MDMA favorece agudamente la aparición de comportamientos prosociales, aumentando la proximidad de las relaciones y disminuyendo la presencia de comportamientos competitivos, así como las conductas agresivas. Sin embargo, algunos aspectos esenciales del contexto de la cognición social, como el reconocimiento de emociones negativas en rostros, se ven comprometidos agudamente con el consumo. Así mismo, hay autores que proponen que puede haber un sesgo en relación con el tipo de personas que eligen consumir MDMA, tratándose de personas con perfiles de personalidad empáticos previos al consumo. Lo otro que preocupa de la tendencia creciente a considerar el MDMA como una droga empatógena, es que los efectos a largo plazo parecen diferir de los efectos agudos, encontrándose durante las etapas de no consumo en consumidores crónicos una disminución marcada en las tareas de empatía y un aumento en las conductas agresivas.

Con respecto a otras funciones mentales superiores, se encontraron alteraciones múltiples en diversos tipos de tareas, principalmente en consumidores crónicos en momentos de no consumo, lo cual denota cambios deletéreos establecidos en el procesamiento de la información. Dentro de estos cambios se reportaron alteraciones de memoria operativa, verbal y espacial, disminución de la flexibilidad para cambiar de tareas, aumento de la impulsividad asociada a disminución cognitiva en la toma de decisiones, disminución en la capacidad atencional y en la velocidad de procesamiento de información, disminución en la producción de palabras y en la fluidez semántica y alteración del contenido del habla, con un aumento del contenido emocional y social en el discurso.

Los trastornos del afecto son muy comunes, siendo la depresión y la ansiedad quienes tienden a aparecer con mayor frecuencia y siendo las mujeres quienes tienden a desarrollar más síntomas depresivos agudos y subagudos. La psicosis inducida por MDMA es común también, y es un diagnóstico diferencial importante a la hora de enfrentarse a pacientes con psicosis, ya que el consumo de MDMA está en ascenso y la prevalencia de síntomas psicóticos

post consumo es 11 veces mayor que en la población general. Los síntomas psicóticos más comunes son los delirios persecutorios, las ideas de referencia, las alucinaciones visuales y auditivas, y tienden a ser síntomas transitorios que resuelven máximo a la semana de inicio. Es importante mencionar que los pacientes con algún tipo de trastornos psiquiátrico previo al consumo de MDMA tienen un mayor riesgo de suicidarse que la población general. Todo lo anterior convierte al consumo de MDMA, especialmente de manera crónica, en un factor de riesgo importante para el desarrollo de alteraciones neurológicas y psiquiátricas, especialmente en lo que se refiere a las tareas asociativas de alto orden que realiza el ser humano en los campos de la cognición social, las funciones ejecutivas y el procesamiento afectivo.

### REFERENCIAS

- Hoffman R. MDMA (ecstasy) intoxication. Uptodate. 2020. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/mdma-ecstasy-intoxication?search=mdma&source=search\\_result&selectedTitle=1~109&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H9](https://www.uptodate.com/contents/mdma-ecstasy-intoxication?search=mdma&source=search_result&selectedTitle=1~109&usage_type=default&display_rank=1#H9)
- White M. How MDMA's pharmacology and pharmacokinetics drive desired effects and harms. 2014. American College of Clinical Pharmacology. 54(3):245-251. DOI: 10.1002/jcph.266
- Lyttle T, Montagne M. Drugs, music and ideology: a social pharmacological interpretation of the acid house movement. *Int J Addictions*, 27 (10):1159-77. DOI: 10.3109/10826089209047341
- Oesterheld J., *et al.* Ecstasy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions. *Psychosomatics*. 2004. 45(1):84-87. DOI: 10.1176/appi.psy.45.1.84
- Loftis MJ, Janowsky A. Neuroimmune Basis of Methamphetamine Toxicity. *International Review of Neurobiology*. 2014; 118:165-197. DOI: 10.1016/B978-0-12-801284-0.00007-5
- Robledo P. Las anfetaminas. *Trastornos Adictivos*. 2008; 10(3): 166-173. DOI: 10.1016/S1575-0973(08)76363-3
- Glasner-Edwards S, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Mooney L, Rawson R. Depression Among Methamphetamine Users. *J Nerv Ment Dis*. 2009; 197(4):225-231.
- Schmid Y, Hysek CM, Simmler LD, Crockett MJ, Quednow BB, Liechti ME. Differential effects of MDMA and methylphenidate on social cognition. *Journal of Psychopharmacology*. 2014; 28(9):847-856. DOI: 10.1177/0269881114542454
- Hysek CM, Schmid Y, Simmler LD, Domes G, Heinrichs M, Eisenegger C, Preller, KH, Quednow BB. MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2014; 11:1645-1652. DOI: 10.1093/scan/nst161
- Morley KC, McGregor IS. (±)-3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") increases social interaction in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2000; 408(1):41-49. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00749-4
- Fone KC, Becket S. *et al.* Long-term changes in social interaction and reward following repeated MDMA administration to adolescent rats without accompanying serotonergic neurotoxicity. *Psychopharmacology*. 2002; 159:437-444. DOI: 10.1007/s00213-001-0931-z
- Ando RD, Benko A, Ferrington L, Kirilly E, Kelly PAT, Bagdy G. Partial lesion of the serotonergic system by a single dose of MDMA results in behavioural disinhibition and enhances acute MDMA-induced social behaviour on the social interaction test. *Neuropharmacology*. 2006; 50(7):884-896. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2005.12.010
- McGregor I, Clemens K, Van der Plasse G, Li K, Hunt G, Chen F, Lawrence A. Increased Anxiety 3 Months after Brief Exposure to MDMA ('Ecstasy') in Rats: Association with Altered 5-HT Transporter and Receptor Density. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28:1472-1484.
- Karimi S, Jahanshahi M, Golalipour MJ. The Effect of MDMA-Induced Anxiety on Neuronal Apoptosis in Adult Male Rats' Hippocampus. *Folia Biologica (Praha)*. 2014; 60:187-191.
- Wunderli MD, Vonmoos M, Treichler L, Zeller C, Dziobek I, Kraemer T, Baumgartner M, Seifritz E, Quednow B. Social Cognition and Interaction in Chronic Users of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"), *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2018; 21(4) 333-344. DOI: 10.1093/ijnp/pyx098
- Kirkpatrick M, Delton AW, Robertson TE, de Wit H. Prosocial effects of MDMA: A measure of generosity. *Journal of Psychopharmacology*. 2015; 29(6):661-668. DOI: 10.1177/0269881115573806
- Verheyden SL, Hadfield J, Calin T. Sub-acute effects of MDMA (±3,4-methylenedioxymethamphetamine, "ecstasy") on mood: evidence of gender differences. *Psychopharmacology*. 2002; 161: 23-31. DOI: 10.1007/s00213-001-0995-9
- Curren H, Rees H, Hoare T, Hoshi R, Bond A. Empathy and aggression: two faces of ecstasy? A study of interpretative cognitive bias and mood change in ecstasy users. *Psicofarmacología*, 2004; 173:425-433.
- Hawkey A., April B., Galizio M., Effects of MDMA on olfactory memory and reversal learning in rats. *Neurobiology of learning and Memory*. 2014; 114:209-216. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.06.012
- Ricaurte GA, McCann UD. Experimental studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDA, 'ecstasy') and its potential to damage brain serotonin neurons. *Neurotox Res*. 2001. 3(85). DOI: 10.1007/bf03033232
- Nulsen C, Fox A, Hammond G. Differential Effects of Ecstasy on Short-Term and Working Memory: A Meta-Analysis. *Neuropsychol*. 2010; 20:21-32. DOI 10.1007/s11065-009-9124-z
- Becker B, Wagner D, Koester P, Bender K, Kabbasch C, Daumann J. Memory-related hippocampal functioning in ecstasy and amphetamine users. *Psychopharmacology*. 2013; 225:923-934. DOI: 10.1007/s00213-012-2873-z
- Hallander B, Schouw M, Groot P, Hiosman H, Caan M, Barkhof F, Reneman L. Preliminary evidence of hippocampal damage in chronic users of ecstasy. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:83-85. Doi:10.1136/jnnp.2010.228387

24. Gardner H, Lawn N, Fatovich D, *et al.* Acute Hippocampal Sclerosis Following Ecstasy Ingestion. *Neurology*. 2009; 73:567-569. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b2a684
25. Meneses A, Perez-García G, Ponce-Lopez T, Castillo C. Serotonin transporter and memory. *Neuropharmacology*. 2011; 61:355-363. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.018
26. Bhide N, Lipto J., Cunningham J., Yamamoto B., Gudelsky G., Repeated exposure to MDMA provides neuroprotection against subsequent MDMA-induced serotonin depletion in brain. *Brain Res*. 2009; 1286:32-41. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.06.042
27. Reneman L, Booij J, Majoie C, Brink W, Heeten G. Investigation the potential neurotoxicity of Ecstasy (MDMA): an imaging approach. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2001. 16 (8). DOI: 10.1002/hup.347
28. De Win MM, Jager G, Booij J, *et al.* Neurotoxic effects of ecstasy on the thalamus. *Br J Psychiatry*. 2008; 193(4):289-296. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.035089.
29. McCann U, Wilson M, Sgambati F, *et al.*, Sleep Deprivation Differentially Impairs Cognitive Performance in Abstinent Methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) Users. *J Neurosci*. 2009; 29(44):14050-15056. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4654-09.2009
30. Thomasius R, Zapletalova P, Petersen K, *et al.* Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *J Psychopharmacology*. 2006; 20(2):211-225. DOI: 10.1177/0269881106059486
31. Kuypers K, Theunissen E, Van Wel J, de Sousa Fernandes E. Verbal Memory Impairment in Polydrug Ecstasy Users: A Clinical Perspective. *Plos One*. 2016; 11(2). DOI: 10.1371/journal.pone.0149438
32. Wagner D, Tkotz S, Koester P, Becker B, *et al.* Learning, Memory, and Executive Function in New MDMA Users: A 2- year Follow-Up Study. *Frontiers in neuroscience*. 2015; 9 (445). DOI: 10.3389/fnins.2015.00445
33. Volkow N. Years of Animal Research Proves MDMA (“Ecstasy”) Can Damage Neurons; MDMA’s Effects on the Human Brain Are Being Studied. National Institute on Drug Abuse. 2014. Disponible en: <https://archives.drugabuse.gov/about-nida/directors-page/messages-director/2004/04/years-animal-research-proves-mdma-ecstasy-can-damage-neurons-mdmas-effects-human-brain-are-being>
34. Altting von Geusau N, Stalenhoef P, Huizinga M. Snel J, Ridderinkhof KR. Impaired executive function in male MDMA (“ecstasy”) users. *Psychopharmacology*. 2004; 175(3):331-341. DOI: 10.1007/s00213-004-1832-8
35. Quednow BB, Kühn K, Hoppe C, *et al.* Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA (“Ecstasy”). *Psychopharmacology*. 2007; 189:517-530. DOI: 10.1007/s00213-005-0256-4
36. Morgan M, Impallomeni L, Pirona A, *et al.* Elevated Impulsivity and Impaired Decision-Making in Abstinent Ecstasy (MDMA) Users Compared to Polydrug and Drug-Naïve Controls. *Neuropsychopharmacol*. 2006. 31:1562-1573. DOI: 10.1038/sj.npp.1300953
37. Fox H, McLean A, Turner J, Parrott A, Rogers R., Sahakian B. Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA (“ecstasy”) polydrug users. *Psychopharmacology*. 2002; 162(2):203-214. DOI: 10.1007/s00213-002-1071-9
38. Fagundo AB, Cuyàs E, Verdejo-García A, Khymenets O, Langohr K, Martín-Santos R, Farre M, De la Torre R. The influence of 5-HTT and COMT genotypes on verbal fluency in ecstasy users. *Journal of Psychopharmacology*. 2010; 24(9):1381-1393. DOI: 10.1177/0269881109354926
39. Baggott MJ, Kirkpatrick MG, Bedi G, de Wit H. Visión íntima: MDMA cambia la forma en que las personas hablan de otras personas importantes. *Revista de Psicofarmacología*. 2015; 29(6): 669-677. DOI: 10.1177/0269881115581962
40. Glasner-Edwards S, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Mooney L, Rawson R. Depression Among Methamphetamine Users. *J Nerv Ment Dis*. 2009; 197(4):225-231. DOI: 10.1097/NMD.0b013e31819db6fe
41. Newton TF, Kalechstein AD, Duran S, Vansluis N, Ling W. Methamphetamine abstinence syndrome: Preliminary findings. *Am J Addict*. 2004; 13:248-255. DOI: 10.1080/10550490490459915
42. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61:807-816. DOI: 10.1001/archpsyc.61.8.807
43. Copeland AL, Sorensen JL. Differences between methamphetamine users and cocaine users in treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2001; 62:91-95. DOI: 10.1016/s0376-8716(00)00164-2
44. Zweben JE, Cohen JB, Christian D, Galloway GP, Salinardi M, Parent D, Iguchi M. Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *Am J Addict*. 2004;13:181-190. DOI: 10.1080/10550490490436055
45. Lisdahl K, Shear P. Anxiety, depression, and behavioral symptoms of executive dysfunction in ecstasy users: Contributions of polydrug use. *Drug and Alcohol Dependence*. 2007; 87:303-311. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2006.09.003
46. Milani RM, Parrott AC, Turner JJD, and Fox H. Gender differences in self-reported anxiety, depression, and somatization among ecstasy/MDMA polydrug users, alcohol/tobacco users, and nondrug users. *Addict Behav*. 2004; 29:965-971. DOI: 10.1016/j.addbeh.2004.02.044
47. Harris D, Batki SL. Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *Am J Addict*. 2000; 9: 28-37. DOI: 10.1080/10550490050172209
48. McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*. 2006; 101:1473-1478. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01496.x
49. Mahoney JJ, Kalechstein AD, De, La, Garza R, Newton TF. Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine- versus

- methamphetamine-dependent participants. *Am J Addict.* 2008; 17:83-98. DOI: 10.1080/10550490701861201
50. Iwanami A, Sugiyama A, Kuroki N, *et al.* Patients with methamphetamine psychosis admitted to a psychiatric hospital in Japan. A preliminary report. *Acta Psychiatr Scand.* 1994; 89:428-432. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01541.x
51. Bousman CA, McKetin R, Burns R, Woods SP, Morgan EE, Atkinson JH, *et al.* Typologies of positive psychotic symptoms in methamphetamine dependence. *Am J Addict.* 2015; 24:94-7. DOI: 10.1111/ajad.12160.
52. Chen CK, Lin SK, Sham PC, Ball D, Loh EW, Hsiao CC, *et al.* Pre-morbid characteristics and co-morbidity of methamphetamine users with and without psychosis. *Psychol Med.* 2003; 33:1407-14. DOI: 10.1017/s0033291703008353
53. Hong G, Yan Z, Haifeng J, Youwei Z, Tianzhen C, Haoye T, *et al.* A Research of Methamphetamine Induced Psychosis in 1,430 Individuals With Methamphetamine Use Disorder: Clinical Features and Possible Risk Factors. *Front Psychiatry.* 2018; 9:551. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00551
54. Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson R, *et al.* Clinical course and outcomes of methamphetamine-dependent adults with psychosis. *J Subst Abuse Treat.* (2008) 35:445-50. DOI: 10.1016/j.jsat.2007.12.004