
Efectos cognitivos, motivacionales y neuroquímicos de la administración repetida de MDMA (“éxtasis”)

P. Robledo

Laboratorio de Neurofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida,
Universitat Pompeu Fabra-IMIM, Barcelona.

Resumen: *El uso de MDMA en humanos puede producir déficit en el procesamiento cognitivo, perturbar las conductas motivacionales y aumentar los estados de ansiedad y la impulsividad. A diferencia de otros psicoestimulantes, como la anfetamina o la cocaína, esta sustancia es menos “reforzante” y produce un menor número de síntomas relacionados con la abstinencia. Este hecho podría deberse a que el perfil neuroquímico de la MDMA es complejo, puesto que aumenta tanto la cantidad de serotonina, noradrenalina y dopamina en la sinapsis, como la de acetilcolina e histamina. En estudios recientes en animales hemos demostrado que la administración repetida de MDMA modifica el aprendizaje de una tarea de evitación activa y disminuye su consolidación sin inducir cambios estructurales en las neuronas dopaminérgicas, lo que apunta a la existencia de alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión. Por otra parte, también se ve alterada la motivación por el consumo de comida altamente apetitiva, mientras que se retrasa la extinción de una respuesta operante en ausencia de este refuerzo. Puesto que la MDMA activa los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos en diferentes estructuras cerebrales implicadas en estos procesos, también se han evaluado los posibles cambios adaptativos en dichos sistemas asociados a la administración repetida de esta sustancia.*

Palabras clave: MDMA – Éxtasis – 5-HT – Efectos reforzantes – Aprendizaje.

Introducción

La MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina), popularmente llamada “éxtasis”, es un derivado de las feniletilaminas sintetizado en 1912 por los laboratorios Merck como anoréxico. Durante los años 1970 e inicios de los 1980, se utilizó principalmente en América del Norte por una minoría de personas que buscaban sus efectos emocionales positivos y entactógenos. En la actualidad, su consumo se ha extendido considerablemente en Europa entre jóvenes adultos durante fiestas de fin de

semana (*raves*). Aunque el potencial de abuso de la MDMA no está claramente demostrado en humanos, en modelos animales de dependencia se ha descrito que la administración repetida de MDMA puede desencadenar procesos adaptativos que conducen a la aparición de manifestaciones somáticas de abstinencia. Sin embargo, éstas no se acompañan de las clásicas alteraciones motivacionales que caracterizan los cuadros de abstinencia a otras drogas de abuso.^{1,2} Actualmente existen datos claros en humanos y en animales de experimentación que muestran la capacidad de la

MDMA de producir efectos gratificantes,²⁻⁷ que pueden contribuir a su consumo repetido. La administración reiterada de esta sustancia también puede desencadenar trastornos afectivos, como ansiedad y depresión, además de perturbaciones cognitivas.⁸⁻⁹ Recientemente se ha propuesto que la administración crónica de MDMA, como de otras drogas de abuso, puede producir estados motivacionales disfuncionales asociados a conductas compulsivas y relacionados con cambios en la expresión de genes como el delta-FosB.¹⁰ En este artículo se expondrán algunos estudios recientes, realizados en nuestro laboratorio, relacionados con los mecanismos neurobiológicos implicados en los efectos reforzantes, motivacionales y cognitivos de la MDMA.

Mecanismos neuroquímicos implicados en el refuerzo de la MDMA

La MDMA aumenta las concentraciones extracelulares de dopamina (DA), serotonina (5-HT) y noradrenalina (NE) simultáneamente, al inhibir su recaptación y retrasar su metabolización. También se ha propuesto la posibilidad de que la MDMA aumente la síntesis de DA en el núcleo estriado, efecto que parece estar mediado por la estimulación de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂. La activación del sistema dopaminérgico mesolímbico participa en los procesos de recompensa producidos por varias drogas de abuso. Así, se ha demostrado que tanto los opioides como los cannabinoides, la nicotina, el alcohol, los psicoestimulantes y la MDMA producen un aumento de dopamina en el núcleo *accumbens*.¹¹⁻¹⁶ Sin embargo, la MDMA es una sustancia atípica comparada con otros psicoestimulantes como la anfetamina o la cocaína, puesto que es menos "reforzante" y produce un menor número de manifestaciones somáticas y psicológicas relacionadas con la abstinencia. Estas diferencias pueden deberse a que la MDMA puede unirse con mayor afinidad al transportador de serotonina que al de dopamina,^{17,18} y aumenta la cantidad de 5-HT y de NE en la sinapsis en mayor proporción que la DA.¹⁹⁻²¹ Así, la MDMA

representa un caso especial entre las drogas de abuso y una buena herramienta para estudiar la interacción de las tres monoaminas en los procesos adictivos.

La implicación de la 5-HT en las propiedades gratificantes de la MDMA también se ha demostrado recientemente en ratones. En este sentido, estudios realizados en nuestro laboratorio muestran que los ratones *knockout* deficientes en el transportador de serotonina (SERT) no se autoadministran MDMA a una dosis que sería efectiva en ratones control (0,125 mg/kg por infusión), lo que revela una pérdida de las propiedades reforzantes de esta droga. Además, la MDMA no aumenta las concentraciones extracelulares de 5-HT en la corteza prefrontal de los ratones SERT, aunque sí se observa un aumento de DA en el núcleo *accumbens*.²² Estos estudios indican que un aumento aislado de DA en el núcleo *accumbens* no es suficiente para la búsqueda y el consumo de MDMA, y que la transmisión serotoninérgica en la corteza prefrontal desempeña un papel importante en las propiedades reforzantes de la MDMA. Por otra parte, dosis inefectivas de MDMA (3 mg/kg) en el paradigma de preferencia de plaza condicionada no aumentan las concentraciones extracelulares de DA en el núcleo *accumbens* de los ratones control,²³ pero sí aumentan desproporcionadamente las de 5-HT en la corteza prefrontal.²⁴ Esto sugiere que un incremento de 5-HT en la corteza prefrontal aislado tampoco basta para mediar el refuerzo de la MDMA. En general, estos datos apuntan a la existencia de una compleja dinámica de regulación recíproca entre la DA en el núcleo *accumbens* y la 5-HT en la corteza prefrontal, que modula los efectos reforzantes de la MDMA. Esta hipótesis se ve apoyada por varios estudios que muestran una interacción de estos dos neurotransmisores. Así, la 5-HT puede aumentar o disminuir la actividad dopaminérgica dependiendo de si los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} o 5-HT_{2C} son activados por ella.^{25,26}

El papel de la NE en los efectos reforzantes de la MDMA ha sido poco estudiado. Sin embargo, datos neuroquímicos indican que la MDMA es mucho más potente para liberar NE

que ninguna de las otras monoaminas,²¹ y su implicación en algunos de los efectos de la MDMA ha sido demostrada en el ratón. Así, un antagonista noradrenérgico alfa-1, la prazosina, atenúa la hipertermia, la actividad locomotora y la letalidad asociada a la administración de dosis elevadas de MDMA en el ratón.²⁷ Además, utilizando el paradigma de preferencia de plaza condicionada, se ha demostrado que este neurotransmisor desempeña un papel importante en las propiedades reforzantes de los psicoestimulantes tales como la anfetamina y la cocaína,²⁸ y también de la morfina.²⁹ Más recientemente se ha puesto de manifiesto un desacoplamiento entre los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico en la corteza prefrontal de ratones tratados repetidamente con anfetamina, y se cree que éste podría ser un mecanismo subyacente de la sensibilización conductual inducida por dicha sustancia.³⁰ Serán necesarios más estudios para valorar si esta desregulación también se produce con la administración repetida de MDMA y en qué medida contribuye al establecimiento de estados adictivos.

Efectos de la MDMA sobre las conductas reforzadas por incentivos naturales

La administración repetida de drogas de abuso produce alteraciones en la transcripción de genes que llevan a neuroadaptaciones duraderas en estructuras cerebrales³¹ implicadas en procesos de refuerzo a las drogas y a incentivos naturales, tales como el núcleo *accumbens*.³² Estos cambios neuroquímicos persistentes podrían alterar los sistemas de recompensa endógenos al modificar las propiedades incentivas de los refuerzos naturales y las propiedades reforzantes de otras drogas de abuso, contribuyendo así a su uso compulsivo. Estudios conductuales en ratas demuestran que la administración repetida de MDMA aumenta los efectos gratificantes inducidos por la cocaína³³ y facilita la adquisición de la conducta de autoadministración intravenosa de cocaína.³⁴ Además, estudios en ratones revelan que el tratamiento repetido con MDMA

durante la adolescencia puede modificar las propiedades recompensantes de la cocaína en la edad adulta.³⁵ Estos datos señalan que la MDMA es capaz de sensibilizar el sistema de recompensa inducido por otras drogas psicoestimulantes como la cocaína, y por lo tanto es posible que influya en los procesos de recaída en animales abstinentes.

En cuanto a la conducta de búsqueda y consumo de refuerzos naturales, utilizando la técnica de condicionamiento operante se ha demostrado que la administración crónica de cocaína aumenta las respuestas instrumentales de las ratas para obtener una solución azucarada.³⁶ Cambios en la vía de la proteína cinasa A en el núcleo *accumbens* se han relacionado con dichos procesos motivacionales, puesto que su inhibición interfiere con esta conducta reforzada por la comida.³⁷ Por otra parte, la administración repetida de MDMA (2,5 mg/kg dos veces al día durante 15 días) incrementa la respuesta operante para obtener comida en ratas tratadas cinco días antes, y también aumenta la motivación de los animales por la comida en un paradigma de razón progresiva.¹⁰ En experimentos recientes, realizados en nuestro laboratorio, hemos utilizado la técnica de autoadministración operante de comida para evaluar los efectos de la MDMA sobre los procesos de recompensa a refuerzos naturales en ratones. Con el fin de evaluar la motivación del animal para obtener una comida altamente apetecible (*pellets* de chocolate) tras la administración repetida de MDMA hemos utilizado el paradigma de razón progresiva, en el cual los requisitos operantes de respuesta aumentan progresivamente de acuerdo al orden 1-2-3-5-12-18-27-40-60-90-135-200-300-450-675-100. Así, el animal responde cada vez más para obtener el chocolate, hasta un punto en que cesa de trabajar. El último número de respuestas que el animal emite se denomina “*breaking point*” y es una medida directa de la motivación del animal. Los resultados obtenidos muestran que el tratamiento repetido con dosis altas de MDMA (30 mg/kg dos veces al día durante cuatro días) disminuye la motivación por la búsqueda de comida en este paradigma. Un

día después del test de motivación, los ratones se colocan de nuevo en las cajas operantes sin que las respuestas conduzcan a la presentación de comida. Así, el animal aprende que no habrá recompensa y cesa de responder. Esta conducta se denomina “extinción” y es una medida de aprendizaje inhibitorio. En esta prueba se evalúa la posibilidad de que el pretratamiento con MDMA aumente las conductas automáticas orientadas a la ejecución de la respuesta previamente aprendida y no a la recompensa por sí misma. En estas condiciones, se ha visto que el pretratamiento con una dosis alta de MDMA (30 mg/kg dos veces al día durante cuatro días) retrasa el proceso de extinción de la conducta de búsqueda de chocolate en ausencia del refuerzo (manuscrito en preparación). Estos resultados sugieren que la administración repetida de MDMA puede alterar el valor motivacional de los incentivos naturales apetitivos y modificar los procesos de aprendizaje relacionados con la inhibición de una respuesta inadecuada, aumentando la perseveración.

Efectos de la MDMA sobre el aprendizaje y la memoria

Numerosos estudios en humanos han asociado el uso crónico de éxtasis con alteraciones cognitivas persistentes.³⁸⁻⁴³ El uso recreacional de MDMA también puede producir un déficit en el procesamiento emocional y aumentar los estados de ansiedad y la impulsividad. En los humanos, estos efectos se han relacionado principalmente con una disminución en los transportadores de 5-HT.⁴⁴ Sin embargo, esta disminución parece ser reversible, mientras que las alteraciones conductuales relacionadas con el uso de MDMA pueden persistir durante largo tiempo.

Experimentos en animales utilizando una variedad de paradigmas conductuales han mostrado modificaciones en los procesos de aprendizaje y memoria en ratas,^{45,46} monos^{47,48} y ratones⁴⁹ tratados repetidamente con MDMA. Sin embargo, el mecanismo fundamental relacionado con estas alteraciones no está diluci-

do, principalmente debido a que los efectos neuroquímicos producidos por la administración crónica de MDMA varían entre especies.⁹ Actualmente existen datos que demuestran que dosis altas de MDMA producen cambios en el sistema 5-HT en las ratas y los monos sin afectar el sistema de la DA,^{19, 50-53} mientras que en los ratones la MDMA produce predominantemente cambios en el sistema de la DA, incluyendo una reducción de los transportadores de dopamina (DAT)^{52,54} o la disminución de DA y sus metabolitos^{52,53} en el estriado.

En ratas se ha demostrado que la MDMA, administrada de manera aguda, puede producir perturbaciones en la memoria de trabajo a dosis que no producen neurotoxicidad serotoninérgica.⁵⁵⁻⁵⁷ Puesto que la MDMA también aumenta las concentraciones de NE y DA en diferentes estructuras cerebrales implicadas en los procesos cognitivos, es posible que se produzcan cambios no neurotóxicos en estos sistemas de neurotransmisión que contribuyan a la persistencia de las alteraciones conductuales observadas. En estudios recientes hemos evaluado el efecto de la administración repetida de MDMA antes y después de un aprendizaje de evitación activa en ratones. Este paradigma consiste en dos compartimentos separados por una puerta, donde los animales aprenden a evitar una descarga eléctrica cambiando de compartimento tras la presentación de una luz blanca. Así, hemos estudiado el efecto de la MDMA sobre este aprendizaje cuando se administra antes o después del entrenamiento, y también sobre la memoria de la tarea aprendida. Los resultados muestran que el pretratamiento con altas dosis de MDMA (30 mg/kg dos veces al día durante cuatro días) perturba el aprendizaje de esta tarea desde el sexto día de entrenamiento, mientras que las dosis moderadas sólo producen alteraciones en el último día de entrenamiento (día 10). La dosis baja (1 mg/kg), por el contrario, no produjo ninguna perturbación significativa en ninguno de los días de entrenamiento con respecto a los controles. Sin embargo, tras cinco días de reposo, la memoria de la tarea se vio afectada significativamente con todas las dosis estudiadas. En contraste, la administración de

MDMA después del entrenamiento de evitación activa no originó ninguna pérdida de memoria de la tarea aprendida. La cantidad de transportadores de DA en el estriado, evaluada 27 días después de la última inyección de MDMA, no se vio afectada con respecto a la administración de solución salina.⁵⁸ Este dato indica que la MDMA puede perturbar el aprendizaje y la memoria de nuevas tareas sin inducir cambios estructurales en las neuronas dopaminérgicas, y apuntan a la existencia de alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión implicados en estos procesos. Los resultados sugieren que los efectos adversos de la MDMA sobre la consolidación de nueva información podrían constituir un problema mayor en el caso de consumidores adolescentes en edad escolar.

BIBLIOGRAFÍA

- Robledo P. Aspectos neurobiológicos de la adicción al MDMA. En: De Felipe C, coord. Aspectos básicos y clínicos sobre la neurobiología de la adicción. Monografías Dr. Antonio Esteve, nº 31. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 2003. p. 75-81.
- Robledo P, Balerio G, Berrendero F, Maldonado R. Study of the behavioral responses related to the potential addictive properties of MDMA in mice. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2004;369:338-49.
- Bilsky EJ, Hubbell CL, Delconte JD, Reid LD. MDMA produces a conditioned place preference and elicits ejaculation in male rats: a modulatory role for the endogenous opioids. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40:443-7.
- Camí J, Farré M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A, et al. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (“ecstasy”): psychomotor performance and subjective effects. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:455-66.
- Fantegrossi WE, Ullrich T, Rice KC, Woods JH, Winger G. 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, «ecstasy») and its stereoisomers as reinforcers in rhesus monkeys: serotonergic involvement. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;16:356-64.
- Salzmann J, Marie-Claire C, Le Guen S, Riques BP, Noble F. Importance of ERK activation in behavioral and biochemical effects induced by MDMA in mice. *Br J Pharmacol.* 2003;140:831-8.
- Trigo JM, Panayi F, Soria G, Maldonado R, Robledo P. A reliable model of intravenous MDMA self-administration in naive mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;184:212-20.
- Morgan MJ, McFie L, Fleetwood H, Robinson JA. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology (Berl).* 2002;159:294-303.
- Easton N, Marsden CA. Ecstasy: are animal data consistent between species and can they translate to humans? *J Psychopharmacol.* 2006;20:194-210.
- Olausson P, Jentsch JD, Tronson N, Neve RL, Nestler EJ, Taylor JR. DeltaFosB in the nucleus accumbens regulates food-reinforced instrumental behavior and motivation. *J Neurosci.* 2006;26:9196-204.
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science.* 1997;276:2048-50.
- Yamamoto BK, Spanos LJ. The acute effects of methylenedioxyamphetamine on dopamine release in the awake-behaving rat. *Eur J Pharmacol.* 1988;148:195-203.
- Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature.* 1996;18:255-7.
- Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol.* 1992;9:17-22.
- Camarero J, Sánchez V, O’Shea E, Green AR, Colado MI. Studies, using in vivo microdialysis, on the effect of the dopamine uptake inhibitor GBR12909 on 3,4-methylenedioxyamphetamine (‘ecstasy’)-induced dopamine release and free radical formation in the mouse striatum. *J Neurochem.* 2002;81:961-72.
- Robledo P, Mendizábal V, Ortuno J, De la Torre R, Kieffer BL, Maldonado R. The rewarding properties of MDMA are preserved in mice lacking mu-opioid receptors. *Eur J Neurosci.* 2004;20:853-8.
- Rothman RB, Baumann MH. Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *Eur J Pharmacol.* 2003;479:23-40.
- Han DD, Gu HH. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse

- in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC Pharmacol.* 2006;6:6.
19. 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;36:747-55.
 20. Koch S, Galloway MP. MDMA induced dopamine release in vivo: role of endogenous serotonin. *J Neural Transm.* 1997;104:135-46.
 21. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse.* 2001;39:32-41.
 22. Trigo JM, Renoir T, Lanfumey L, Hamon M, Lesch KP, Robledo P, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine self-administration is abolished in serotonin transporter knockout mice. *Biol Psychiatry.* 2007;62:669-79.
 23. Robledo P, Trigo JM, Panayi F, De la Torre R, Maldonado R. Behavioural and neurochemical effects of combined MDMA and THC administration in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;195:255-64.
 24. Orejarena MJ, Trigo JM, Maldonado R, Robledo P. Behavioural and neurochemical effects of combined MDMA and THC administration: dopamine and serotonin transmission in mice. 8^a Reunión Anual de la SEIC, Bilbao, noviembre 2007.
 25. Navailles S, Moison D, Cunningham KA, Spampinato U. Differential regulation of the mesoaccumbens dopamine circuit by serotonin 2C receptors in the ventral tegmental area and the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study with cocaine. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:237-46.
 26. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther.* 2007;113:296-320.
 27. Fantegrossi WE, Godlewski T, Karabenick RL, Stephens JM, Ullrich T, Rice KC, et al. Pharmacological characterization of the effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") and its enantiomers on lethality, core temperature, and locomotor activity in singly housed and crowded mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166:202-11.
 28. Ventura R, Cabib S, Alcaro A, Orsini C, Puglisi-Allegra S. Norepinephrine in the prefrontal cortex is critical for amphetamine-induced reward and mesoaccumbens dopamine release. *J Neurosci.* 2003;23:1879-85.
 29. Ventura R, Alcaro A, Puglisi-Allegra S. Prefrontal cortical norepinephrine release is critical for morphine-induced reward, reinstatement and dopamine release in the nucleus accumbens. *Cereb Cortex.* 2005;15:1877-86.
 30. Lanteri C, Salomon L, Torrens Y, Glowinski J, Tassin JP. Drugs of abuse specifically sensitize noradrenergic and serotonergic neurons via a non-dopaminergic mechanism. *Neuropsychopharmacology.* 2007; PMID: 17805311.
 31. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology.* 2004;47:24-32.
 32. Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci.* 2002;22:3306-11.
 33. Horan B, Gardner EL, Ashby CR, Jr. Enhancement of conditioned place preference response to cocaine in rats following subchronic administration of 3,4, methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Synapse.* 2000;35:160-2.
 34. Fletcher PJ, Robinson SR, Slippy DL. Pre-exposure to (+/-)3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) facilitates acquisition of intravenous cocaine self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25:195-203.
 35. Achat-Mendes C, Anderson KL, Itzhak Y. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) adolescent exposure in mice: long-lasting consequences on cocaine-induced reward and psychomotor stimulation in adulthood. *Neuropharmacology.* 2003;45:106-15.
 36. Miles FJ, Everitt BJ, Dalley JW, Dickinson A. Conditioned activity and instrumental reinforcement following long-term oral consumption of cocaine by rats. *Behav Neurosci.* 2004;118:1331-9.
 37. Hernández PJ, Sadeghian K, Kelley AE. Early consolidation of instrumental learning requires protein synthesis in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci.* 2002;5:1327-31.
 38. Morgan MJ, McFie L, Fleetwood H, Robinson JA. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology (Berl).* 2002;159:294-303.
 39. Bhattacharyya S, Powell JH. Recreational use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or 'ecstasy': evidence for cognitive impairment. *Psychol Med.* 2001;31:647-58.
 40. Dafters RI. Chronic ecstasy (MDMA) use is associated with deficits in task-switching but not inhibition or memory updating executive functions. *Drug Alcohol Depend.* 2006;83:181-4.

41. Quednow BB, Jessen F, Kuhn KU, Maier W, Daum I, Wagner M. Memory deficits in abstinent MDMA (ecstasy) users: neuropsychological evidence of frontal dysfunction. *J Psychopharmacol.* 2006;20:373-84.
42. Zakzanis KK, Campbell Z. Memory impairment in now abstinent MDMA users and continued users: a longitudinal follow-up. *Neurology.* 2006;66:740-1.
43. Kalechstein AD, De la Garza R, Mahoney JJ, Fantegrossi WE, Newton TF. MDMA use and neurocognition: a meta-analytic review. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;189:531-7.
44. Parrott AC. MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *J Psychopharmacol.* 2006;20:147-63.
45. Sprague JE, Preston AS, Leifheit M, Woodside B. Hippocampal serotonergic damage induced by MDMA (ecstasy): effects on spatial learning. *Physiol Behav.* 2003;79:281-7.
46. Skelton MR, Williams MT, Vorhees CV. Treatment with MDMA from P11-20 disrupts spatial learning and path integration learning in adolescent rats but only spatial learning in older rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;189:307-18.
47. Taffe MA, Weed MR, Davis S, Huitron-Resendiz S, Schroeder R, Parsons LH, et al. Functional consequences of repeated (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) treatment in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24:230-9.
48. Frederick DL, Paule MG. Effects of MDMA on complex brain function in laboratory animals. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997;21:67-78.
49. Glennon RA, Little PJ, Rosecrans JA, Yousif M. The effect of MDMA (“ecstasy”) and its optical isomers on schedule-controlled responding in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987;26:425-6.
50. Ricaurte G, Bryan G, Strauss L, Seiden L, Schuster C. Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. *Science.* 1985;229: 986-8.
51. Mayerhofer A, Kovar KA, Schmidt WJ. Changes in serotonin dopamine and noradrenaline levels in striatum and nucleus accumbens after repeated administration of the abused drug MDMA in rats. *Neurosci Lett.* 2001;308:99-102.
52. Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O’Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”). *Pharmacol Rev.* 2003;55:463-508.
53. Colado MI, O’Shea E, Green AR. Acute and long-term effects of MDMA on cerebral dopamine biochemistry and function. *Psychopharmacology.* 2004;173:249-63.
54. Kindlundh-Högberg AM, Schiöth HB, Svenningsson P. Repeated intermittent MDMA binges reduce DAT density in mice and SERT density in rats in reward regions of the adolescent brain. *Neurotoxicology.* 2007;28:1158-69. Epub 2007 Jul 10.
55. Barrionuevo M, Aguirre N, Del Río JD, Lasheras B. Serotonergic deficits and impaired passive-avoidance learning in rats by MDEA: a comparison with MDMA. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;65:233-40.
56. Braida D, Pozzi M, Cavallini R, Sala M. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) impairs eight-arm radial maze performance and arm entry pattern in rats. *Behav Neurosci.* 2002;116:298-304.
57. Young JM, McGregor IS, Mallet PE. Co-administration of THC and MDMA (‘ecstasy’) synergistically disrupts memory in rats. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:1475-82.
58. Trigo JM, Cabrero-Castel A, Berrendero F, Maldonado R, Robledo P. MDMA modifies active avoidance learning and recall in mice. *Psychopharmacology.* 2008;197:391-400. Epub 2008 Jan 10.

DISCUSIÓN

M.J. SANZ: ¿Como extrapolamos estos resultados obtenidos en ratones a los jóvenes que toman éxtasis los fines de semana?

P. ROBLEDO: Los humanos toman 70 a 100 mg/pastilla, es decir, 1-3 mg/kg. Por eso, en el último estudio que os he mostrado, tratamos

de administrar dosis bajas al animal de experimentación porque queremos modelizar lo que está sucediendo en el humano.

F. BOSCH: Creo que no has comentado nada sobre el sistema cannabinoide. Si no estoy equivocado, vuestro grupo ha publicado re-

cientemente un trabajo en el cual se evidencia la participación del sistema cannabinoide sobre la acción de la MDMA.

P. ROBLEDO: Sí, el sistema cannabinoide endógeno está implicado en los mecanismos de recompensa de otras drogas de abuso, como la cocaína y el alcohol, y es cierto que también existen interacciones con la MDMA.

E. VILA: Nos has mostrado un experimento en el cual los ratones que se autoadministraban MDMA no presentaban un aumento de las concentraciones basales de dopamina, y en cambio sí aumentaban en los ratones sin MDMA. ¿Cuál es la fisiopatología de este cambio adaptativo?

P. ROBLEDO: La MDMA bloquea los transportadores de las tres monoaminas, lo que induce una liberación masiva. Creemos que tras 10 días de autoadministración repetida se produce una regulación de las neuronas dopaminérgicas en el núcleo *accumbens* por algún tipo de mecanismo que aún desconocemos.

M.J. RAMÍREZ: ¿Habéis intentado revertir el déficit cognitivo con algún fármaco?

P. ROBLEDO: No, todavía no hemos llegado a ello, pero sería interesante probar a revertirlo.

J.M. BAEYENS: ¿Se han descrito interacciones con antidepresivos en animales? ¿Se ha observado algún patrón de asociación de antidepresivos con MDMA en humanos?

P. ROBLEDO: Es un tema complicado. Los consumidores de MDMA toman fluoxetina para evitar los efectos periféricos de la MDMA, pero desconozco si hay algún caso de consumo concomitante de antidepresivos. Además, los experimentos con ratones deficientes en el transportador de serotonina, que puede considerarse un modelo de animal tratado crónicamente con antidepresivos, muestran que la MDMA pierde su efecto reforzante. Sí es cierto que los consumidores

de éxtasis normalmente compensan la anhedonia y la depresión que sienten después de tomar MDMA con cualquier otra droga, como benzodiazepinas o cannabis.

J. BURGUEÑO: Me ha llamado la atención los protocolos tan largos que utilizáis y me gustaría saber si con otras drogas también son así.

P. ROBLEDO: Sí, llevar un animal de un FR1 a un FR5 requiere 15 días para que se estabilice la respuesta. En los protocolos de autoadministración depende de la capacidad reforzante de la droga. Con la MDMA, al ser poco reforzante, los animales tardan más en aprender a autoadministrarse; sin embargo, con la cocaína adquieren la conducta mucho más rápido.

J. BURGUEÑO: La MDMA induce un aumento de serotonina en la corteza prefrontal, pero en ratones *knockout* deficientes en el transportador de serotonina esta liberación no sucede. ¿Por qué?

P. ROBLEDO: Al no tener el transportador, la MDMA no puede liberar serotonina. Lo interesante de estos resultados es que la MDMA aumenta la dopamina en animales que no se autoadministran esta droga. Esto apunta a una disociación entre los efectos reforzantes de la MDMA y un aumento aislado de dopamina en el núcleo *accumbens*.

J. SALLÉS: Nos has presentado datos sobre la extinción de la conducta y quisiera relacionarlo con el sistema endocannabinoide, antes mencionado, ya que está claramente implicado en la extinción de memorias aversivas. ¿Qué datos tenéis sobre este sistema en el tratamiento con MDMA?

P. ROBLEDO: Ninguno. En realidad, en los estudios con comida no investigamos la extinción de memorias aversivas, sino más bien lo contrario. De todos modos, sería interesante estudiar el papel del sistema endocannabinoide en nuestro modelo.