National Institute on Drug Abuse
Advancing Addiction Science

Research Report
Revised November 2017

Abuso de la MDMA (éxtasis) - Reporte de investigación

Table of Contents

Abuso de la MDMA (éxtasis) - Reporte de investigación

Introducción

¿Qué es la MDMA?

¿Cuál es la historia de la MDMA?

¿Cuál es el alcance del consumo de MDMA en Estados Unidos?

¿Quién consume MDMA?

¿Qué efectos tiene la MDMA?

¿Cómo afecta el cerebro la MDMA?

¿El consumo de MDMA durante el embarazo puede ser perjudicial para el bebé?

¿La MDMA es adictiva?

¿Cómo se puede prevenir el consumo de MDMA?

¿Cómo se tratan los trastornos por consumo de MDMA?

Referencias

Abuso de la MDMA (éxtasis) - Reporte de investigación

La información en la *Serie de Reportes de Investigación* forma parte del dominio público y se puede reproducir sin necesidad de pedir autorización. Se agradece mencionar la fuente de la información.

Introducción

La 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA) continúa siendo popular entre millones de personas en Estados Unidos. Esta droga ilegal a menudo se consume por la sensación de bienestar, estimulación y distorsión de la percepción del tiempo y el espacio que genera.[1,2] La MDMA se hizo popular inicialmente en las fiestas de toda la noche ("raves"),[3] pero el consumo se ha expandido ahora a una amplia variedad de entornos. Según la Encuesta Nacional sobre el Consumo de Drogas y la Salud (National Survey on Drug Use and Health), más de 18 millones de personas en Estados Unidos han probado la MDMA al menos una vez.[4]

La MDMA es una droga sintética que se hizo popular en la década de 1980,[5] lo que llevó a que los investigadores comenzaran a estudiar sus efectos. Las investigaciones identificaron una serie de efectos secundarios negativos potencialmente graves. Por ejemplo, la MDMA puede causar un aumento peligroso de la temperatura corporal que puede llegar a ser fatal en algunos ambientes.[6]

También puede estresar el corazón, aumentando la frecuencia cardíaca[7] y la presión arterial,[8] y causar daños en los riñones.[9] Ciertos estudios realizados con animales demuestran que la MDMA también puede dañar ciertas neuronas específicas en el cerebro,[10–12] pero la investigación de los efectos de la MDMA en el cerebro humano no es concluyente por ahora.[13] Sin embargo, varios estudios demuestran que el consumo intenso y durante tiempo prolongado de MDMA está asociado con un déficit cognitivo que incluye problemas de aprendizaje y de memoria.[14]

¿Qué es la MDMA?

©iStock.com/Zerbor

La 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA) es un derivado de la anfetamina y miembro de la familia química de las fenetilaminas, que pueden actuar como estimulantes, alucinógenos y entactógenos.

La MDMA es una droga sintética que actúa como estimulante y alucinógeno.[15–17] Produce un efecto energizante, distorsiona la percepción sensorial y temporal y hace que las experiencias sensoriales se disfruten más profundamente. También se la ha descrito cono un *entactógeno*: una droga que puede aumentar la conciencia de uno mismo y la empatía.[1,2,18]

La palabra "éxtasis" se usa a menudo para referirse a la MDMA en tabletas o cápsulas, que es la forma más común de consumir la droga.[17,19] Los investigadores han determinado que muchas tabletas de éxtasis contienen no solo MDMA en concentraciones variadas, sino también varias otras drogas o combinaciones de drogas que pueden ser perjudiciales. En tabletas de éxtasis compradas en la calle se han encontrado adulterantes que incluyen metanfetamina, el anestésico ketamina, cafeína, la droga dietética efedrina,[20] el antitusivo (supresor de la tos) de venta libre dextrometorfano,[21,22] heroína, fenciclidina (PCP) y cocaína.[22]

@Shutterstock/SAHACHATZ

Algunas personas piensan equivocadamente que al consumir molly pueden evitar los contaminantes que generalmente se encuentran en el éxtasis, sin saber que las drogas que se venden como molly pueden no ser MDMA.

Molly—el término callejero de “molecular”— se refiere a la MDMA en forma de polvo cristalino, que generalmente se vende en polvo o en cápsulas. Algunas personas piensan, equivocadamente, que la molly no contiene los contaminantes que se encuentran con frecuencia en el éxtasis. En realidad, el análisis químico de drogas vendidas como molly y confiscadas por la Administración para el Control de Drogas de Estados Unidos (U.S. Drug Enforcement Administration, DEA) ha demostrado que a menudo contienen otros tipos de drogas y hasta es posible que no contengan MDMA.[23] Por ejemplo, epidemiólogos de los estados de Washington y Florida informaron en el 2013 que las sustancias que se vendían como molly eran en realidad metilona, un estimulante sintético que se encuentra comúnmente en las "sales de baño".[24] La etilona, un estimulante sintético similar a la metilona pero que se adhiere de forma diferente dentro del cerebro,[25] reemplazó en el 2015 a la metilona como la sustancia principal que se comercializa como molly.[26] Esto subraya el hecho de que quienes consumen molly con frecuencia no saben qué están consumiendo, y las sustancias que se venden como molly pueden representar riesgos graves para la salud.

Cuando la MDMA se toma en tabletas o cápsulas, generalmente la persona comienza a sentir los efectos 45 minutos después de drogarse. Estos efectos alcanzan el punto máximo entre 15 y 30

minutos después de que comienzan a sentirse y tienen una duración promedio de tres horas,[27] si bien los efectos secundarios se pueden sentir hasta días más tarde.[17,28] Por lo general, la gente toma una o dos tabletas en cada ingesta,[17,29,30] y normalmente cada tableta contiene entre 50 y 150 miligramos de MDMA.[31] A menudo la persona toma una segunda dosis de la droga cuando los efectos de la primera comienzan a desaparecer,[32] lo que aumenta el riesgo de que aparezcan efectos secundarios adversos debido a la combinación de ambas dosis.

La mayor parte de la MDMA confiscada en Estados Unidos se sintetiza en Canadá y, en menor grado, en los Países Bajos. Hay una pequeña cantidad de laboratorios ilegales de MDMA en Estados Unidos.[19]

¿Cuál es la historia de la MDMA?

La MDMA fue creada por una empresa farmacéutica alemana en 1912. Inicialmente conocida como metilsafrilaminico (Methylsafrylaminc), se la concibió como un compuesto original para sintetizar medicamentos que controlan hemorragias, no para controlar el apetito como se menciona incorrectamente con frecuencia.[33,34]

La MDMA atrajo a unos pocos seguidores en la comunidad de psiquiatras a fines de la década de 1970 y principios de la década de 1980, a pesar de que la droga no se había probado en ensayos clínicos formales ni había recibido la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration, FDA) para el uso en seres humanos. Algunos psiquiatras opinaban que mejoraba la comunicación en las sesiones con los pacientes y permitía que los pacientes vieran sus problemas con nuevas perspectivas.[35] Fue también en esta época que la MDMA comenzó a estar más disponible en la calle.[5,36]

¿La MDMA tiene valor terapéutico?

Hasta el momento, las pruebas de los efectos terapéuticos de la MDMA son limitadas,[39] si bien la investigación sobre este tema continúa. Quienes proponen las terapias asistidas con MDMA recomiendan que se utilice solamente para trastornos reactivos, como el trastorno por estrés

postraumático, porque puede empeorar otros problemas psiquiátricos.[40]

En 1985, la DEA instituyó una veda de emergencia de la MDMA y la colocó en la lista de drogas del Anexo I, que se definen como sustancias sin uso médico aceptado hasta el momento y con un alto potencial de abuso. La MDMA ha permanecido catalogada como sustancia del Anexo I hasta el día de hoy, con la excepción de un breve período entre 1987 y 1988.[37,38]

A comienzos de la década de 1990, la FDA aprobó el primer ensayo en seres humanos que investigaba si la MDMA podía ayudar a aliviar el dolor en pacientes terminales y servir como un componente adjunto a la psicoterapia.[41] Los resultados de esa investigación no se publicaron; sin embargo, estos estudios iniciales ayudaron a establecer parámetros de seguridad para la administración de MDMA a seres humanos en entornos clínicos controlados.[42] En la actualidad se continúan realizando ensayos clínicos para determinar si la MDMA tiene potencial terapéutico para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (en inglés) y la ansiedad (en inglés) en adultos autistas y en pacientes con enfermedades terminales, como el cáncer.

¿Cuál es el alcance del consumo de MDMA en Estados Unidos?

Todos los datos se refieren a la población de Estados Unidos.

¿Cuántas personas consumen MDMA (éxtasis)?

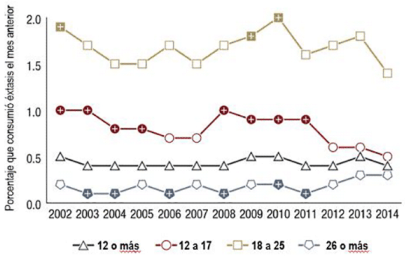
- Entre las personas de 12 años o más en 2020, el 0.9% (o aproximadamente 2.6 millones) reportaron haber consumido MDMA (éxtasis) en los últimos 12 meses.
  Fuente: Encuesta Nacional sobre la Salud y el Consumo de Drogas (NSDUH), 2020

¿Cuántos jóvenes consumen MDMA?

- En 2021, aproximadamente el 0.6% de los estudiantes de 8.º grado, el 0.7% de los estudiantes de 10.º grado y el 1.1% de los estudiantes de 12.º grado reportaron haber consumido MDMA en los últimos 12 meses.
  Fuente: Encuesta Monitoring the Future, 2021

¿Quién consume MDMA?

La MDMA ganó popularidad incialmente entre los adolescentes y jóvenes en las discotecas y en fiestas de toda la noche conocidas como *raves*.[3] Sin embargo, el perfil del consumidor típico de MDMA ha ido cambiando. A partir de 1999, los datos sobre la comunidad reportados por el Grupo de Trabajo de Epidemologías Comunitarias del NIDA comenzaron a indicar que el consumo de MDMA se había extendido a grupos fuera de la escena de las discotecas.[49]



Consumo de éxtasis el mes anterior entre personas mayores de 12 años, por grupos de edad: en porcentajes, 2002-2014
Fuente: SAMHSA, 2015.

El grupo predominante en el consumo de MDMA son hombres de entre 18 y 25 años.[43,50] Por lo general, la mayoría del consumo comienza a los 21 a ños de edad.[51]

Investigaciones financiadas por el NIDA muestran que la orientación sexual también influye en la tasa de consumo de MDMA. Por ejemplo, es más probable que las personas homosexuales o bisexuales, tanto hombres como mujeres, hayan consumido MDMA en los últimos 30 días cuando se las compara con personas heterosexuales, y que también hayan reportado efectos perjudiciales relacionados con el consumo de la droga.[52]

¿Qué efectos tiene la MDMA?

Efectos agudos

Quien consume MDMA puede experimentar los efectos embriagadores de la droga alrededor de 45 minutos después de tomar una sola dosis. Esos efectos incluyen una intensificada sensación de bienestar,[28,53] mayor extroversión,[27,53] calidez emocional, empatía hacia otros[54] y la disposición a conversar sobre recuerdos con gran carga emocional.[55] Además, la gente reporta la intensificación de la percepción sensorial como una marca distintiva de la experiencia con MDMA.[27,28]

©Shutterstock.com/Radyukov Dima

Aun el consumo de dosis moderadas de MDMA en ambientes abarrotados y calurosos o durante períodos de actividad física vigorosa y continuada puede aumentar significativamente la temperatura del cuerpo, con consecuencias que podrían ser fatales.

Sin embargo, la MDMA también puede causar varios efectos secundarios agudos. Por ejemplo, si bien las sobredosis letales de MDMA no son comunes, pueden potencialmente poner en riesgo la vida, con síntomas como presión arterial alta (hipertensión), desfallecimiento o mareos,[8,56] ataques de pánico[57] y, en casos graves, pérdida del conocimiento y convulsiones.[58]

A causa de sus propiedades estimulantes y las situaciones en las que frecuentemente se consume, la MDMA está asociada con la actividad física vigorosa por períodos extendidos en ambientes calurosos. Esto puede causar uno de los efectos secundarios agudos más importantes, si bien poco común: un marcado aumento de la temperatura del cuerpo (hipertermia).[59–61] Los resultados de investigaciones con ratas demuestran que aun una dosis moderada de MDMA interfiere con la

capacidad del cuerpo para regular su temperatura, lo que potencialmente puede tener consecuencias fatales en ambientes calurosos.[6] El tratamiento de la hipertermia requiere atención médica inmediata, ya que puede llevar rápidamente a la descomposición del tejido muscular o a un desequilibrio de electrolitos (sodio), que a su vez pueden causar insuficiencia renal[9] o una inflamación mortal del cerebro, particularmente en las mujeres.[62] El consumo de MDMA en combinación con el ejercicio vigoroso causa deshidratación,[56,57] lo que lleva a algunas personas a beber gran cantidad de líquido. Sin embargo, esto podría aumentar el desequilibrio de electrolitos o la inflamación del cerebro porque la MDMA hace que el organismo retenga agua.[63,64] Una dosis moderada de MDMA también puede reducir la eficacia de bombeo del corazón en personas que la consumen regularmente,[65] lo cual es una preocupación especial durante los períodos de intensa actividad física.

La MDMA también puede causar efectos secundarios adversos, entre ellos, tensión involuntaria de la mandíbula,[53] pérdida del apetito,[28,53] leve distanciamiento de uno mismo (despersonalización), pensamientos ilógicos o desorganizados, piernas inquietas,[28] náuseas,[56,57,66] bochornos o escalofríos,[8,56] dolor de cabeza, sudor[8,57] y rigidez muscular o articular.[66]

En las horas siguientes al consumo, la MDMA produce una reducción importante de la percepción y predicción del movimiento, por ejemplo, la capacidad de evaluar si un conductor está en peligro de chocar con otro vehículo. Esto destaca los peligros de realizar actividades complejas o que requieren habilidades específicas, como conducir un automóvil, mientras se está bajo la influencia de esta droga.[67]

Una vez que la MDMA se metaboliza o descompone en el organismo, sus derivados interfieren con la capacidad del cuerpo para metabolizar la droga.[68] En consecuencia, dosis adicionales de MDMA pueden producir niveles de sangre inesperadamente altos, lo que puede agravar los efectos tóxicos de la droga.[69] Además, la combinación de MDMA con otras sustancias tales como cafeína,[70] anfetaminas,[71] mefedrona (una droga similar a las anfetaminas),[72] marihuana[73] o alcohol[74,75] puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos secundarios adversos relacionados con la MDMA.[29]

Efectos subagudos

El consumo recreativo de MDMA a menudo se caracteriza por tomar la droga repetidamente durante varios días (atracones) y luego no consumirla por un tiempo. En un estudio con animales, esta pauta de consumo produjo latidos irregulares del corazón (arritmia) y lesiones cardíacas.[76] En las semanas

siguientes al consumo de la droga, muchas personas reportan depresión, deterioro de la memoria y la atención,[77–79] ansiedad, agresividad[80] e irritabilidad.[78]

Efectos del consumo regular de MDMA

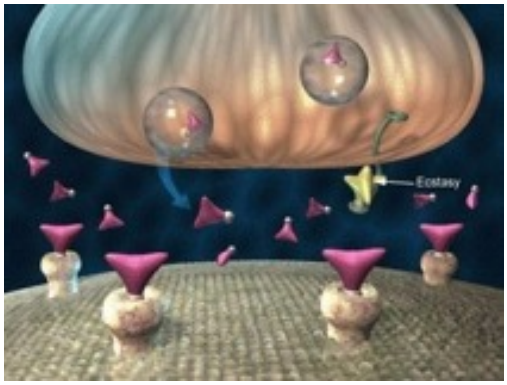
El consumo regular de MDMA ha sido asociado con problemas para dormir, pérdida del apetito, dificultad para concentrarse, depresión,[79] cardiopatías[81,82] e impulsividad[83]. Además, el consumo intenso de MDMA durante un período de dos años está asociado con una disminución de la función cognitiva.[84] Algunos de estos problemas pueden no ser directamente atribuibles a la MDMA, sino que pueden estar relacionados con algunas de las otras drogas que se consumen en combinación con la MDMA, como cocaína, alcohol o marihuana, o con los adulterantes que comúnmente se encuentran en las tabletas de MDMA. Es necesario realizar más investigaciones para comprender cuáles son los efectos específicos del consumo regular de MDMA.

Comportamiento de riesgo en quienes consumen MDMA

Varios estudios han revelado que el consumo de MDMA está asociado con conductas sexuales de riesgo. Por ejemplo, tanto los hombres como las mujeres que consumen MDMA tienen mayor probabilidad de asumir conductas de riesgo (como no usar condón durante el sexo) que quienes beben alcohol.[85] El consumo de MDMA en los últimos 6 meses está asociado con el inicio de la actividad sexual antes de los 14 años y con tener dos o más parejas en los últimos dos meses.[86] Además, la gente que reporta un consumo excesivo de la droga frecuentemente reporta asumir más riesgos sexuales que quienes la consumen con menor frecuencia. También es más probable que a quienes consumen la droga en forma excesiva se les hayan hecho pruebas del VIH, si bien esas personas piensan que tienen un bajo riesgo de contraer la enfermedad.[87]

Las personas homosexuales y bisexuales que consumen MDMA, tanto hombres como mujeres, reportaron una mayor cantidad de parejas sexuales y mayor consumo de drogas inyectables que las personas heterosexuales que consumen MDMA, pero no mostraron tasas más altas de sexo sin protección o de agujas compartidas.[88]

¿Cómo afecta el cerebro la MDMA?

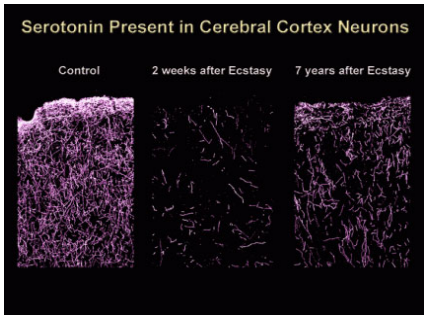


Efectos de la MDMA sobre la serotonina, la dopamina y la norepinefrina (NE).
La MDMA aumenta el nivel de estos neurotransmisores en la sinapsis al aumentar su liberación desde las terminaciones nerviosas y/o inhibir su reabsorción.
Fuente: NIDA

La MDMA afecta el cerebro al aumentar la actividad de al menos tres neurotransmisores (los mensajeros químicos de las células cerebrales): serotonina[89,90], dopamina y norepinefrina (NE).[91] Al igual que otras anfetaminas, la MDMA aumenta la liberación de estos neurotransmisores[89–92] y/o bloquea su reabsorción,[93,94] lo que produce niveles más altos de neurotransmisores en la hendidura sináptica (el espacio entre neuronas en la sinapsis).

La MDMA genera una mayor liberación de serotonina y norepinefrina (NE) que de dopamina.[91] La serotonina es un neurotransmisor que cumple una función importante en la regulación del estado de ánimo, el sueño, el dolor, el apetito y otros comportamientos. La liberación excesiva de serotonina que genera la MDMA es la causa probable de la estimulación del estado de ánimo que experimenta quien consume la droga. Sin embargo, al liberar grandes cantidades de serotonina, la MDMA hace que el cerebro quede significativamente privado de este neurotransmisor importante, lo que contribuye a los efectos psicológicos negativos que la persona puede experimentar durante varios días luego de consumir MDMA.[95,96]

La investigación con roedores y primates ha revelado que la administración de dosis moderadas y altas de MDMA dos veces al día durante cuatro días dañan las células nerviosas que contienen serotonina.[10,12] En los primates expuestos a la MDMA se encontró una cantidad reducida de neuronas serotoninérgicas siete años más tarde, lo que indica que algunos efectos de la MDMA sobre el cerebro pueden ser prolongados.[11] La MDMA también tiene otros efectos en el sistema serotoninérgico. Por ejemplo, una o dos semanas después de una dosis de atracón con MDMA (tres o cuatro dosis bajas en un día), las ratas mostraron una reducción en la expresión del transportador de serotonina,[13,97] una proteína que permite que las células tomen y vuelvan a reciclar la serotonina liberada. Las ratas también mostraron cambios en la expresión de los genes que regulan la triptófano hidroxilasa, una enzima que participa en la síntesis de la serotonina.



Bajo nivel de serotonina en las neuronas de la corteza cerebral luego de la exposición prolongada a la MDMA
El panel de la izquierda muestra el tejido cerebral de un mono normal. El panel central y el de la derecha ilustran la pérdida de terminaciones nerviosas que contienen serotonina luego de verse expuestas a la MDMA.
Fuente: Hatzidimitriou G, et al. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1999

Un bajo nivel de serotonina está asociado con mala memoria y un estado de ánimo depresivo,[98] por lo que estos resultados coinciden con los estudios en seres humanos que demostraron que algunas personas que consumen MDMA regularmente experimentan confusión,[30] depresión,[30,99] ansiedad, paranoia[30,100] y deterioro de los procesos de atención[79] y memoria.[83,101,102] Los estudios también

demuestran que la dimensión del consumo de MDMA en el ser humano tiene una relación directa con la disminución de los metabolitos de la serotonina y otros indicadores de la función serotoninérgica y el grado de deterioro de la memoria.[95,101] Además, los efectos de la MDMA sobre la norepinefrina (NE) contribuyen al deterioro cognitivo,[94] la excitación emocional y la euforia que acompañan al consumo de MDMA.[7]

En estudios con imágenes del cerebro tomadas por tomografía por emisión de positrones (TEP) de personas que han dejado de consumir MDMA se ha observado una disminución de la actividad cerebral en estado de reposo en las cortezas prefrontal, parietal y temporal medial, al igual que en la amígdala cerebral, el cíngulo y el hipocampo. Estas son áreas del cerebro que participan en la formación y el proceso de las emociones, el aprendizaje y la memoria.[103,104] Las imágenes por TEP también mostraron que una dosis baja de MDMA aumentó el flujo de sangre cerebral en la corteza frontal ventromedial, en la corteza occipital y en el cerebelo y el lóbulo temporal inferior. Dicha dosis redujo la circulación de sangre cerebral en la corteza motora y somatosensorial, la amígdala, la corteza del cíngulo, la ínsula y el tálamo. Estas son áreas del cerebro que participan en la formación y el proceso de las emociones, el aprendizaje de conductas y la función motriz y sensorial.[53] Son pocos los estudios de imágenes que han explorado los efectos del consumo moderado de MDMA en el cerebro humano, y los resultados que existen son contradictorios debido a las diferencias metodológicas de los estudios.[105] Es necesario llevar a cabo más estudios para determinar si los cambios observados en la actividad cerebral de las personas que consumen MDMA son causados por la MDMA, por el consumo de otras drogas o por otros factores comunes de riesgo que predisponen a las personas a consumir MDMA.

Asimismo, la mayoría de los estudios realizados en seres humanos no cuentan con mediciones del comportamiento de antes de que comenzaran a consumir MDMA, lo que hace difícil descartar diferencias preexistentes o factores subyacentes de riesgo comunes entre los distintos grupos que no sean atribuibles al consumo de MDMA.[83,106,107] Factores como el sexo de la persona, la dosis, la frecuencia e intensidad del consumo, la edad a la que se comienza a consumir la droga y el consumo de otras drogas, al igual que otros factores genéticos y ambientales, pueden influir en algunos de los déficits cognitivos asociados con el consumo de MDMA y se los debe tomar en cuenta al estudiar los efectos de la MDMA en los seres humanos.

Efectos de la MDMA

Posibles efectos secundarios agudos:

- Aumento elevado de la temperatura corporal (hipertermia)
- Deshidratación
- Desequilibrio de electrolitos (sodio)
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Tensión involuntaria en las mandíbulas y rechinado involuntario de los dientes
- Rigidez de los músculos o articulaciones
- Pérdida del apetito
- Pensamientos ilógicos o desorganizados
- Piernas inquietas
- Náuseas
- Bochornos o escalofríos
- Dolor de cabeza
- Sudor
- Desfallecimiento o mareos
- Ataques de pánico
- Pérdida del conocimiento
- Convulsiones
- Insuficiencia renal
- Inflamación del cerebro

Posibles efectos secundarios a un plazo mayor (incluye efectos observados días o semanas después de consumir MDMA):

- Arritmia (latido irregular del corazón) y lesiones cardíacas

- Irritabilidad
- Depresión
- Impulsividad
- Deterioro de la atención y la memoria
- Ansiedad
- Agresividad
- Problemas para dormir
- Dificultad para concentrarse
- Pérdida del apetito
- Cardiopatías
- Disminución de la función cognitiva

¿El consumo de MDMA durante el embarazo puede ser perjudicial para el bebé?

Dalo que la mayoría de las personas que consumen MDMA son jóvenes y se encuentran en sus años fértiles,[50] puede ocurrir que algunas mujeres consuman MDMA cuando están embarazadas. Las investigaciones sugieren que la MDMA puede tener efectos secundarios adversos en el feto en desarrollo. Un estudio con seres humanos demostró que la exposición prenatal a la MDMA estaba asociada con demoras motrices en el bebé hasta dos años después de nacer. Es necesario realizar más investigaciones para determinar si estas demoras persisten más adelante en la vida.[108] Estudios de comportamiento realizados con animales han revelado efectos adversos importantes en pruebas de aprendizaje y de memoria luego de la exposición a la MDMA durante un período de desarrollo equivalente a la última porción del tercer trimestre de embarazo en los seres humanos.[109] Estos cambios van acompañados por alteraciones de larga duración en las áreas del cerebro que participan en el aprendizaje y la memoria.[110] Se han hecho menos investigaciones sobre los efectos de la MDMA en animales en las etapas tempranas de desarrollo, es decir, durante el período equivalente al primer trimestre de embarazo del ser humano.[109,111] Un estudio demostró que la exposición a la

MDMA durante este período de desarrollo produce mayor actividad motriz y cambios en la función de la dopamina y la serotonina en roedores.[112] Además, las ratas expuestas a alcohol y MDMA antes de nacer mostraron una disminución en la actividad exploratoria y deterioro de la memoria de trabajo y el desarrollo neuronal en la etapa adulta, aunque no se determinó la contribución de la MDMA, por sí sola, a estos problemas.[113]

¿La MDMA es adictiva?

Dalo que la mayoría de las personas que consumen MDMA son jóvenes y se encuentran en sus años fértiles,[50] puede ocurrir que algunas mujeres consuman MDMA cuando están embarazadas. Las investigaciones sugieren que la MDMA puede tener efectos secundarios adversos en el feto en desarrollo. Un estudio con seres humanos demostró que la exposición prenatal a la MDMA estaba asociada con demoras motrices en el bebé hasta dos años después de nacer. Es necesario realizar más investigaciones para determinar si estas demoras persisten más adelante en la vida.[108] Estudios de comportamiento realizados con animales han revelado efectos adversos importantes en pruebas de aprendizaje y de memoria luego de la exposición a la MDMA durante un período de desarrollo equivalente a la última porción del tercer trimestre de embarazo en los seres humanos.[109] Estos cambios van acompañados por alteraciones de larga duración en las áreas del cerebro que participan en el aprendizaje y la memoria.[110] Se han hecho menos investigaciones sobre los efectos de la MDMA en animales en las etapas tempranas de desarrollo, es decir, durante el período equivalente al primer trimestre de embarazo del ser humano.[109,111] Un estudio demostró que la exposición a la MDMA durante este período de desarrollo produce mayor actividad motriz y cambios en la función de la dopamina y la serotonina en roedores.[112] Además, las ratas expuestas a alcohol y MDMA antes de nacer mostraron una disminución en la actividad exploratoria y deterioro de la memoria de trabajo y el desarrollo neuronal en la etapa adulta, aunque no se determinó la contribución de la MDMA, por sí sola, a estos problemas.[113]

¿Cómo se puede prevenir el consumo de MDMA?

Para reducir los efectos negativos asociados con el consumo de esta droga es importante brindar información científica precisa sobre los efectos que tiene. Los jóvenes que consumen MDMA reportan

que sus amigos, los programas de tratamiento de trastornos por consumo de sustancias y los médicos son sus fuentes más confiables de información sobre la MDMA. Muchos también también reportan que consideran la internet como una fuente importante de información, lo cual sugiere que los sitios de prevención deberían estar diseñados para responder a las necesidades de este sector de la población.[120] Asimismo, el uso de programas de prevención de consumo de drogas y la promoción de la abstinencia liderada por jóvenes semejantes pueden ser un método prometedor para reducir el consumo de MDMA entre los adolescentes y jóvenes.

Las nuevas tecnologías también podrían contribuir a transmitir mensajes a los estudiantes de escuelas secundarias y universidades sobre los efectos del consumo de MDMA. Por ejemplo, un estudio demostró que un programa de prevención creado por una escuela en internet redujo la intención de los estudiantes de consumir MDMA y otras drogas.[121]

Encontrará más información sobre la prevención del consumo de drogas en niños y adolescentes en la página del NIDA *Cómo prevenir el uso de drogas en los niños y los adolescentes (segunda edición)*
.

¿Cómo se tratan los trastornos por consumo de MDMA?

@iStock/vadimguzhva

La terapia cognitiva conductual ayuda a los pacientes a reconocer, evitar y afrontar las situaciones en las que es más probable que consuman drogas.

Los tratamientos actuales más efectivos para pacientes con un trastorno por consumo de MDMA son las intervenciones cognitivas de conducta creadas para ayudar a modificar la forma de pensar, las expectativas y el comportamiento del paciente y para aumentar la capacidad de hacer frente a los factores estresantes de la vida. Los grupos de apoyo de recuperación, combinados con la terapia cognitiva conductual, pueden ser efectivos para ayudar en la recuperación a largo plazo.

Si bien en la actualidad hay varios medicamentos que parecen prometedores en estudios con animales[122–124] y en algunos ensayos clínicos iniciales,[125,126] no hay todavía ningún medicamento aprobado por la FDA para tratar el trastorno por consumo de MDMA.

Referencias

1. Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, Gouzoulis E. Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 1993;8(2):171-176. doi:10.1038/npp.1993.19.
2. Vollenweider FX. Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens. *Dialogues Clin Neurosci*. 2001;3(4):265-279.
3. Schwartz RH, Miller NS. MDMA (ecstasy) and the rave: a review. *Pediatrics*. 1997;100(4):705-708.
4. SAMHSA. *Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables*. Rockville (MD): SAMHSA; 2017. https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2016/NSDUH-DetTabs-2016.pdf.
5. Passie T, Benzenhöfer U. The History of MDMA as an Underground Drug in the United States, 1960–1979. *J Psychoactive Drugs*. 2016;48(2):67-75. doi:10.1080/02791072.2015.1128580.
6. Kiyatkin EA, Kim AH, Wakabayashi KT, Baumann MH, Shaham Y. Critical role of peripheral vasoconstriction in fatal brain hyperthermia induced by MDMA (Ecstasy) under conditions that mimic human drug use. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2014;34(23):7754-7762. doi:10.1523/JNEUROSCI.0506-14.2014.
7. Hysek CM, Simmler LD, Ineichen M, et al. The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA (“ecstasy”) in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(2):246-255. doi:10.1038/clpt.2011.78.

8. Harris DS, Baggott M, Mendelson JH, Mendelson JE, Jones RT. Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;162(4):396-405. doi:10.1007/s00213-002-1131-1.

9. Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008;3(6):1852-1860. doi:10.2215/CJN.02080508.

10. Commins DL, Vosmer G, Virus RM, Woolverton WL, Schuster CR, Seiden LS. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;241(1):338-345.

11. Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1999;19(12):5096-5107.

12. O'Hearn E, Battaglia G, De Souza EB, Kuhar MJ, Molliver ME. Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1988;8(8):2788-2803.

13. Biezonski DK, Meyer JS. The Nature of 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Induced Serotonergic Dysfunction: Evidence for and Against the Neurodegeneration Hypothesis. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9(1):84-90. doi:10.2174/157015911795017146.

14. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Tuchtenhagen F, et al. Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(6):719-725.

15. 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(2):547-555.

16. Peroutka SJ, Newman H, Harris H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 1988;1(4):273-277.

17. Solowij N, Hall W, Lee N. Recreational MDMA use in Sydney: a profile of "Ecstacy" users and their experiences with the drug. *Br J Addict*. 1992;87(8):1161-1172.

18. EMCDDA. MDMA ("Ecstasy") drug profile. January 2015. http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/mdma.

19. DEA. Drugs of Abuse. 2015 Edition: A DEA Resource Guide. 2015. http://www.dea.gov/pr/multimedia-library/publications/drug_of_abuse.pdf#page=62.

20. Sherlock K, Wolff K, Hay AW, Conner M. Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *J Accid Emerg Med*. 1999;16(3):194-197.

21. Baggott M, Heifets B, Jones R, Mendelson J, Sferios E, Zehnder J. Chemical analysis of ecstasy pills. *J Am Med Assoc*. 2000;284(17):2190.

22. Tanner-Smith EE. Pharmacological content of tablets sold as “ecstasy”: results from an online testing service. *Drug Alcohol Depend*. 2006;83(3):247-254. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.11.016.

23. DEA. Microgram Bulletin. December 2008. Accessed September 19, 2016.

24. Community Epidemiology Work Group. *Proceedings of the Community Epidemiology Work Group*. NIDA; 2014. https://archives.drugabuse.gov/community-epidemiology-workgroup-cewg-reports.

25. Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, et al. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br J Pharmacol*. 2013;168(2):458-470. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02145.x.

26. NDEWS. *NDEWS News*.; 2015. https://ndews.org.

27. 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. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2000;22(5):513-521. doi:10.1016/S0893-133X(99)00148-7.

28. Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, Huber T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA (“ecstasy”) in MDMA-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 1998;19(4):241-251. doi:10.1016/S0893-133X(98)00013-X.

29. Scholey AB, Parrott AC, Buchanan T, Heffernan TM, Ling J, Rodgers J. Increased intensity of Ecstasy and polydrug usage in the more experienced recreational Ecstasy/MDMA users: a WWW study. *Addict Behav*. 2004;29(4):743-752. doi:10.1016/j.addbeh.2004.02.022.

30. Topp L, Hando J, Dillon P, Roche A, Solowij N. Ecstasy use in Australia: patterns of use and associated harm. *Drug Alcohol Depend*. 1999;55(1-2):105-115.

31. DEA. Drug Fact Sheet: Ecstasy or MDMA. https://www.dea.gov/factsheets/ecstasy-or-mdma-also-known-molly. Accessed February 25, 2016.

32. Parrott AC. Chronic tolerance to recreational MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or Ecstasy. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2005;19(1):71-83. doi:10.1177/0269881105048900.

33. Bernschneider-Reif S, Oxler F, Freudenmann RW. The origin of MDMA (“ecstasy”)—separating the facts from the myth. *Pharm*. 2006;61(11):966-972.

34. Freudenmann RW, Oxler F, Bernschneider-Reif S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addict Abingdon Engl*. 2006;101(9):1241-1245. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01511.x.

35. Grinspoon L, Bakalar JB. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *Am J Psychother*. 1986;40(3):393-404.

36. Parrott AC. Human psychopharmacology of Ecstasy (MDMA): a review of 15 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol*. 2001;16(8):557-577. doi:10.1002/hup.351.

37. DEA. Schedules of Controlled Substances; Scheduling of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) into Schedule I of the Controlled Substances Act; Remand. 1988;53(34):5156.

38. DEA. Orangebook. Lists of: Scheduling Actions Controlled Substances Regulated Chemicals. November 2015. http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/orangebook.pdf.

39. White CM. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine's (MDMA's) Impact on Posttraumatic Stress Disorder. *Ann Pharmacother*. 2014;48(7):908-915. doi:10.1177/1060028014532236.

40. Parrott AC. The potential dangers of using MDMA for psychotherapy. *J Psychoactive Drugs*. 2014;46(1):37-43. doi:10.1080/02791072.2014.873690.

41. Grob C. MDMA research: preliminary investigations with human subjects. *Int J Drug Policy*. 1998;9(2):119-124.

42. Grob CS, Poland RE, Chang L, Ernst T. Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res*. 1996;73(1-2):103-107.

43. SAMHSA. *National Survey on Drug Use and Health, 2002-2014*. Rockville, MD: SAMHSA; 2015. https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs2014/NSDUH-DetTabs2014.pdf.

44. SAMHSA. *Results from the 2004 National Survey on Drug Use and Health: National Findings*. Rockville, MD: SAMHSA; 2005.

45. Johnston L, O'Malley P, Miech R, Bachman J, Schulenberg J. *Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use, 1975-2016: Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use.* Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2017.

46. Palamar JJ, Kamboukos D. An examination of sociodemographic correlates of ecstasy use among high school seniors in the United States. *Subst Use Misuse*. 2014;49(13):1774-1783. doi:10.3109/10826084.2014.926933.

47. SAMHSA. *Drug Abuse Warning Network, 2011: Selected Tables of National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits*. Rockville, MD: SAMHSA; 2013. http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/Nation_2011_Illicit.xls.

48. SAMHSA. *Treatment Episode Data Set (TEDS): 2004-2014. National Admissions to Substance Abuse Treatment Services*. Rockville, MD; 2016. https://wwwdasis.samhsa.gov/dasis2/teds_pubs/2014_teds_rpt_natl.pdf.

49. Community Epidemiology Work Group. *Epidemiologic Trends in Drug Abuse, Volume 1: Highlights and Executive Summary*. NIDA; 1999. https://archives.drugabuse.gov/community-epidemiology-workgroup-cewg-reports.

50. SAMHSA. *Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health*. SAMHSA; 2015. http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1-2014.htm#idtextanchor030.

51. SAMHSA. *Risk and Protective Factors and Initiation of Substance Use: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health*. Rockville, MD: SAMHSA; 2015. https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DR-FRR4-2014rev/NSDUH-DR-FRR4-2014.pdf.

52. Chow C, Vallance K, Stockwell T, et al. Sexual identity and drug use harm among high-risk, active substance users. *Cult Health Sex*. 2013;15(3):311-326. doi:10.1080/13691058.2012.754054.

53. Gamma A, Buck A, Berthold T, Liechti ME, Vollenweider FX, Hell D. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H(2)(15)O]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2000;23(4):388-395. doi:10.1016/S0893-133X(00)00130-5.

54. Hysek CM, Schmid Y, Simmler LD, et al. MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014;9(11):1645-1652. doi:10.1093/scan/nst161.

55. Baggott MJ, Coyle JR, Siegrist JD, Garrison KJ, Galloway GP, Mendelson JE. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on socioemotional feelings, authenticity, and autobiographical disclosure in healthy volunteers in a controlled setting. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. February 2016. doi:10.1177/0269881115626348.

56. Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX. Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;154(2):161-168.

57. Davison D, Parrott AC. Ecstasy (MDMA) in Recreational Users: Self-Reported Psychological and Physiological Effects. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1997;12:221-226.

58. Le Roux G, Bruneau C, Lelièvre B, et al. Recreational phenethylamine poisonings reported to a French poison control center. *Drug Alcohol Depend*. 2015;154:46-53. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.05.048.

59. Armenian P, Mamantov TM, Tsutaoka BT, et al. Multiple MDMA (Ecstasy) overdoses at a rave event: a case series. *J Intensive Care Med*. 2013;28(4):252-258. doi:10.1177/0885066612445982.

60. Dafters RI, Lynch E. Persistent loss of thermoregulation in the rat induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or “Ecstasy”) but not by fenfluramine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;138(2):207-212.

61. Ridpath A, Driver CR, Nolan ML, et al. Illnesses and deaths among persons attending an electronic dance-music festival - New York City, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(50):1195-1198.

62. Moritz ML, Kalantar-Zadeh K, Ayus JC. Ecstacy-associated hyponatremia: why are women at risk? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2013;28(9):2206-2209. doi:10.1093/ndt/gft192.

63. Baggott MJ, Garrison KJ, Coyle JR, et al. MDMA Impairs Response to Water Intake in Healthy Volunteers. *Adv Pharmacol Sci*. 2016;2016:2175896. doi:10.1155/2016/2175896.

64. van Dijken GD, Blom RE, Hené RJ, Boer WH, NIGRAM Consortium null. High incidence of mild hyponatraemia in females using ecstasy at a rave party. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2013;28(9):2277-2283. doi:10.1093/ndt/gft023.

65. Lester SJ, Baggott M, Welm S, et al. Cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133(12):969-973.

66. Cohen RS. Subjective reports on the effects of the MDMA (’ecstasy’) experience in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19(7):1137-1145.

67. Lamers CTJ, Ramaekers JG, Muntjewerff ND, et al. Dissociable effects of a single dose of ecstasy (MDMA) on psychomotor skills and attentional performance. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2003;17(4):379-387.

68. Concheiro M, Baumann MH, Scheidweiler KB, Rothman RB, Marrone GF, Huestis MA. Nonlinear pharmacokinetics of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its pharmacodynamic consequences in the rat. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2014;42(1):119-125. doi:10.1124/dmd.113.053678.

69. da Silva DD, Silva E, Carvalho F, Carmo H. Mixtures of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and its major human metabolites act additively to induce significant toxicity to liver cells when combined at low, non-cytotoxic concentrations. *J Appl Toxicol JAT*. 2014;34(6):618-627. doi:10.1002/jat.2885.

70. Camarasa J, Pubill D, Escubedo E. Association of caffeine to MDMA does not increase antinociception but potentiates adverse effects of this recreational drug. *Brain Res*. 2006;1111(1):72-82. doi:10.1016/j.brainres.2006.06.087.

71. Dias da Silva D, Carmo H, Silva E. The risky cocktail: what combination effects can we expect between ecstasy and other amphetamines? *Arch Toxicol*. 2013;87(1):111-122. doi:10.1007/s00204-012-0929-9.

72. Angoa-Pérez M, Kane M, Briggs D, et al. Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine, amphetamine, and MDMA. *J Neurochem*. 2013;125(1):102-110.

73. Dumont GJ, Kramers C, Sweep FC, et al. Cannabis coadministration potentiates the effects of “ecstasy” on heart rate and temperature in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(2):160-166. doi:10.1038/clpt.2009.62.

74. Navarro-Zaragoza J, Ros-Simó C, Milanés M-V, Valverde O, Laorden M-L. Binge Ethanol and MDMA Combination Exacerbates Toxic Cardiac Effects by Inducing Cellular Stress. *PloS One*. 2015;10(10):e0141502. doi:10.1371/journal.pone.0141502.

75. Ros-Simó C, Ruiz-Medina J, Valverde O. Behavioural and neuroinflammatory effects of the combination of binge ethanol and MDMA in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221(3):511-525. doi:10.1007/s00213-011-2598-4.

76. Badon LA, Hicks A, Lord K, Ogden BA, Meleg-Smith S, Varner KJ. Changes in cardiovascular responsiveness and cardiotoxicity elicited during binge administration of Ecstasy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3):898-907.

77. Curran HV, Travill RA. Mood and cognitive effects of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”): week-end “high” followed by mid-week low. *Addict Abingdon Engl*. 1997;92(7):821-831.

78. Parrott AC, Lasky J. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;139(3):261-268.

79. Verheyden SL, Henry JA, Curran HV. Acute, sub-acute and long-term subjective consequences of “ecstasy” (MDMA) consumption in 430 regular users. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(7):507-517. doi:10.1002/hup.529.

80. Verheyden SL, Hadfield J, Calin T, Curran HV. Sub-acute effects of MDMA (+/-3,4-methylenedioxymethamphetamine, “ecstasy”) on mood: evidence of gender differences. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(1):23-31. doi:10.1007/s00213-001-0995-9.

81. Droogmans S, Cosyns B, D’haenen H, et al. Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 2007;100(9):1442-1445. doi:10.1016/j.amjcard.2007.06.045.

82. Setola V, Hufeisen SJ, Grande-Allen KJ, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “Ecstasy”) induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. *Mol Pharmacol*. 2003;63(6):1223-1229. doi:10.1124/mol.63.6.1223.

83. Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of “ecstasy” (MDMA). *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;141(1):30-36.

84. Wagner D, Tkotz S, Koester P, Becker B, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Learning, Memory, and Executive Function in New MDMA Users: A 2-Year Follow-Up Study. *Front Neurosci*. 2015;9:445. doi:10.3389/fnins.2015.00445.

85. May AL, Parrott AC. Greater sexual risk-taking in female and male recreational MDMA/ecstasy users compared with alcohol drinkers: a questionnaire study. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(4):272-275. doi:10.1002/hup.2432.

86. Novoa RA, Ompad DC, Wu Y, Vlahov D, Galea S. Ecstasy use and its association with sexual behaviors among drug users in New York City. *J Community Health*. 2005;30(5):331-343.

87. Theall KP, Elifson KW, Sterk CE. Sex, touch, and HIV risk among ecstasy users. *AIDS Behav*. 2006;10(2):169-178. doi:10.1007/s10461-005-9059-1.

88. Degenhardt L. Drug use and risk behaviour among regular ecstasy users: Does sexuality make a difference? *Cult Health Sex*. 2005;7(6):599-614. doi:10.1080/13691050500349875.

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

90. 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(5):747-755.

91. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synap N Y N*. 2001;39(1):32-41. doi:10.1002/1098-2396(20010101)39:1<32::AID-SYN5>3.0.CO;2-3.

92. Sabol KE, Seiden LS. Reserpine attenuates D-amphetamine and MDMA-induced transmitter release in vivo: a consideration of dose, core temperature and dopamine synthesis. *Brain Res*. 1998;806(1):69-78.

93. 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(2-3):153-160.

94. Verrico CD, Lynch L, Fahey MA, Fryer A-K, Miller GM, Madras BK. MDMA-induced impairment in primates: antagonism by a selective norepinephrine or serotonin, but not by a dopamine/norepinephrine transport inhibitor. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2008;22(2):187-202. doi:10.1177/0269881107083639.

95. Bolla KI, McCann UD, Ricaurte GA. Memory impairment in abstinent MDMA (“Ecstasy”) users. *Neurology*. 1998;51(6):1532-1537.

96. Kish SJ, Furukawa Y, Ang L, Vorce SP, Kalasinsky KS. Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user. *Neurology*. 2000;55(2):294-296.

97. Cuyas E, Robledo P, Pizarro N, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine induces gene expression changes in rats related to serotonergic and dopaminergic systems, but not to neurotoxicity. *Neurotox Res*. 2014;25(2):161-169. doi:10.1007/s12640-013-9416-1.

98. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2016;8(1). doi:10.3390/nu8010056.

99. Schifano F, Di Furia L, Forza G, Minicuci N, Bricolo R. MDMA (’ecstasy’) consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alcohol Depend*. 1998;52(1):85-90.

100. Parrott AC, Sisk E, Turner JJ. Psychobiological problems in heavy “ecstasy” (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend*. 2000;60(1):105-110.

101. Verkes RJ, Gijsman HJ, Pieters MS, et al. Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;153(2):196-202.

102. Wareing M, Fisk JE, Murphy PN. Working memory deficits in current and previous users of MDMA (’ecstasy’). *Br J Psychol Lond Engl 1953*. 2000;91 (Pt 2):181-188.

103. Bosch OG, Wagner M, Jessen F, et al. Verbal memory deficits are correlated with prefrontal hypometabolism in (18)FDG PET of recreational MDMA users. *PloS One*. 2013;8(4):e61234. doi:10.1371/journal.pone.0061234.

104. Obrocki J, Buchert R, Väterlein 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 J Ment Sci*. 1999;175:186-188.

105. Mueller F, Lenz C, Steiner M, et al. Neuroimaging in moderate MDMA use: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;62:21-34. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.12.010.

106. Kish SJ. How strong is the evidence that brain serotonin neurons are damaged in human users of ecstasy? *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71(4):845-855.

107. Lieb R, Schuetz CG, Pfister H, von Sydow K, Wittchen H. Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug Alcohol Depend*. 2002;68(2):195-207.

108. Singer LT, Moore DG, Min MO, et al. Developmental outcomes of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-exposed infants in the UK. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(4):290-294. doi:10.1002/hup.2459.

109. Broening HW, Morford LL, Inman-Wood SL, Fukumura M, Vorhees CV. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-induced learning and memory impairments depend on the age of exposure during early development. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2001;21(9):3228-3235.

110. Williams MT, Skelton MR, Longacre ID, et al. Neuronal reorganization in adult rats neonatally exposed to (±)-3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Toxicol Rep*. 2014;1:699-706. doi:10.1016/j.toxrep.2014.08.018.

111. Colado MI, O'Shea E, Granados R, Misra A, Murray TK, Green AR. A study of the neurotoxic effect of MDMA ('ecstasy') on 5-HT neurones in the brains of mothers and neonates following administration of the drug during pregnancy. *Br J Pharmacol*. 1997;121(4):827-833. doi:10.1038/sj.bjp.0701201.

112. Koprich JB, Chen E-Y, Kanaan NM, Campbell NG, Kordower JH, Lipton JW. Prenatal 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) alters exploratory behavior, reduces monoamine metabolism, and increases forebrain tyrosine hydroxylase fiber density of juvenile rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2003;25(5):509-517.

113. Canales JJ, Ferrer-Donato A. Prenatal exposure to alcohol and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) alters adult hippocampal neurogenesis and causes enduring memory deficits. *Dev Neurosci*. 2014;36(1):10-17. doi:10.1159/000356820.

114. Degenhardt L, Bruno R, Topp L. Is ecstasy a drug of dependence? *Drug Alcohol Depend*. 2010;107(1):1-10. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.09.009.

115. Schenk S, Hely L, Lake B, Daniela E, Gittings D, Mash DC. MDMA self-administration in rats: acquisition, progressive ratio responding and serotonin transporter binding. *Eur J Neurosci*. 2007;26(11):3229-3236. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05932.x.

116. Schenk S, Aronsen D. Contribution of Impulsivity and Serotonin Receptor Neuroadaptations to the Development of an MDMA ('Ecstasy') Substance Use Disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. December 2015. doi:10.1007/7854_2015_421.

117. Cottler LB, Leung KS, Abdallah AB. Test-re-test reliability of DSM-IV adopted criteria for 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) abuse and dependence: a cross-national study. *Addict Abingdon Engl*. 2009;104(10):1679-1690. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02649.x.

118. Cottler LB, Womack SB, Compton WM, Ben-Abdallah A. Ecstasy abuse and dependence among adolescents and young adults: applicability and reliability of DSM-IV criteria. *Hum Psychopharmacol*. 2001;16(8):599-606. doi:10.1002/hup.343.

119. Davis AK, Rosenberg H. The prevalence, intensity, and assessment of craving for MDMA/ecstasy in recreational users. *J Psychoactive Drugs*. 2014;46(2):154-161. doi:10.1080/02791072.2014.901586.

120. Falck RS, Carlson RG, Wang J, Siegal HA. Sources of information about MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): perceived accuracy, importance, and implications for prevention among young adult users. *Drug Alcohol Depend*. 2004;74(1):45-54. doi:10.1016/j.drugalcdep.2003.11.009.

121. Champion KE, Newton NC, Stapinski LA, Teesson M. Effectiveness of a universal Internet-based prevention program for ecstasy and new psychoactive substances: a cluster randomised controlled trial. *Addict Abingdon Engl*. February 2016. doi:10.1111/add.13345.

122. Ciudad-Roberts A, Camarasa J, Pubill D, Escubedo E. Heteromeric nicotinic receptors are involved in the sensitization and addictive properties of MDMA in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;44:201-209. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.02.013.

123. Rodríguez-Arias M, Valverde O, Daza-Losada M, Blanco-Gandía MC, Aguilar MA, Miñarro J. Assessment of the abuse potential of MDMA in the conditioned place preference paradigm: role of CB1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;47:77-84. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.07.013.

124. Roger-Sánchez C, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Aguilar MA. Involvement of 5-hydroxytryptamine 5-HT? serotonergic receptors in the acquisition and reinstatement of the conditioned place preference induced by MDMA. *Eur J Pharmacol*. 2013;714(1-3):132-141. doi:10.1016/j.ejphar.2013.06.005.

125. Hysek CM, Simmler LD, Nicola VG, et al. Duloxetine inhibits effects of MDMA (“ecstasy”) in vitro and in humans in a randomized placebo-controlled laboratory study. *PloS One*. 2012;7(5):e36476. doi:10.1371/journal.pone.0036476.

126. Hysek CM, Fink AE, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, Liechti ME. ??-Adrenergic receptors contribute to the acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(5):658-666. doi:10.1097/JCP.0b013e3182979d32.