



REVISIÓN

Potencial adictivo del éxtasis: una visión desde los modelos animales

M. Daza-Losada, M. Rodríguez-Arias, M.A. Aguilar y J. Miñarro López*

Unidad de Investigación Psicobiología de las Drogodependencias, Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universitat de Valencia, España

Recibido el 25 de enero de 2010; aceptado el 12 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

MDMA;
Éxtasis;
Refuerzo;
Autoadministración;
Condicionamiento de
la preferencia de lugar;
Recaída;
Reinstauración;
Adicción

Resumen

La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) es el principio activo del “éxtasis”, un psicoestimulante de gran popularidad entre los adolescentes y los adultos jóvenes. La actividad farmacológica del éxtasis está mediada por la serotonina (5-HT) y la dopamina (DA), esta última fuertemente implicada en la modulación de los efectos reforzantes de las drogas de abuso. Aunque escasos, los estudios realizados en consumidores de éxtasis indican que un porcentaje de ellos cumplirían los criterios de dependencia a esta sustancia. La presente revisión analiza los resultados más relevantes obtenidos hasta el momento sobre los efectos reforzantes de la MDMA, principalmente aquellos obtenidos a partir de modelos animales como la autoadministración intravenosa (AAI) y el condicionamiento de la preferencia de lugar (CPL), así como también los hallazgos derivados a partir del uso de estos paradigmas como modelos de recaída. La MDMA presenta efectos reforzantes y es capaz de reinstaurar una conducta una vez esta se ha extinguido (modelo de recaída), por lo cual podemos concluir que esta droga presenta potencial adictivo y además es capaz de inducir modificaciones en el sistema de refuerzo cerebral que alteran la respuesta ante otras drogas de abuso.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SET. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

MDMA;
Ecstasy;
Reinforcement;
Self-administration;
Conditioning place
preference;

The addictive potential of ecstasy: an overview of animal models

Abstract

3,4-methylenedioxymetamphetamine (MDMA) is the active compound of the recreational drug “ecstasy”, a popular psychostimulant among adolescent and young adults. The pharmacological action of ecstasy is mediated by serotonin (5-HT) and dopamine (DA), the latter of which is strongly implicated in the modulation of the reinforcing effects of drugs of abuse. The few

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: jose.minarro@uv.es (J. Miñarro López).

Relapse;
Reinstatement;
Addiction

studies performed in human users of ecstasy indicate that a percentage of these subjects fulfill the criteria of dependence to this drug. The present review analyzes the most relevant results published until now regarding the reinforcing effects of MDMA, giving special attention to those obtained with animal models employing intravenous self-administration or conditioned place preference, and those using these paradigms as models of relapse. MDMA produces reinforcing effects and is capable of reinstating an extinguished behavior (relapse model); thus, we can conclude that this drug possesses addictive potential and, in addition, is capable of inducing modifications in the brain reward system that alter the response to other drugs of abuse.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SET. All rights reserved.

Introducción

El éxtasis (3,4-metilendioximetanfetamina o MDMA) es un derivado anfetamínico cuya estructura química está relacionada, además de con la anfetamina, con el alucinógeno mescalina, así como con los neurotransmisores monoaminérgicos¹. Este psicoestimulante se consume normalmente por vía oral, en forma de pastillas de colores y diseños diversos que se distribuyen los fines de semana en fiestas de tipo *rave* o *techno*, que tienen lugar especialmente en grandes discotecas². El éxtasis es considerado como una de las drogas de mayor popularidad en Europa y su consumo se produce habitualmente entre adolescentes y adultos jóvenes. En España la prevalencia anual se calcula en torno a los 4,4% entre sujetos de 15 a 64 años de edad, lo que sitúa a este país entre los mayores consumidores de éxtasis de Europa³. Aunque constituyen una pequeña población, los consumidores de éxtasis figuran entre los grupos más jóvenes que inician tratamiento (24-25 años de edad) y habitualmente informan del consumo concomitante de otras sustancias, entre las que se incluyen el cannabis, la cocaína, el alcohol y las anfetaminas³.

Algunos estudios realizados en ratas han demostrado que la MDMA actúa como un agonista monoaminérgico indirecto, que estimula la liberación de serotonina (5-HT) y dopamina (DA), principalmente⁴. Gran parte de los trabajos realizados hasta el momento en animales de laboratorio, se han centrado en el posible efecto neurotóxico de esta droga, así como en los efectos que, sobre determinadas funciones como la memoria, puede provocar su uso continuado o esporádico⁵. En contraste, pocos estudios, prácticamente todos realizados recientemente, examinan la capacidad adictiva de esta sustancia.

La MDMA incrementa el nivel de DA en el núcleo accumbens (NAcc)^{6,7}. La activación del sistema dopaminérgico mesolímbico conforma el sustrato neuronal que regula los efectos reforzantes de diversas drogas de abuso, como por ejemplo el alcohol, la nicotina, la cocaína, los opiáceos y los cannabinoides⁸⁻¹¹. En el caso de la MDMA, este efecto sobre el sistema dopaminérgico es responsable, al menos en parte, de sus propiedades reforzantes¹². Igualmente, los estudios conductuales que demuestran la implicación del sistema dopaminérgico en el modelo de autoadministración intravenosa (AAI)¹³ y en el paradigma del condicionamiento de la preferencia de lugar (CPL)¹² demuestran que la activación de este sistema juega un papel fundamental en los efectos reforzantes de la MDMA.

Los escasos estudios realizados en consumidores de MDMA, aplicando los criterios del DSM-IV, han constatado que un porcentaje importante de esta población presenta proble-

mas relacionados con el consumo de esta droga. Por ejemplo, Topp et al¹⁴ observaron que un 64% de los consumidores de MDMA cumplían algunos criterios de dependencia, como abstinencia y tolerancia, además de intentos infructuosos para dejar de consumir. En una población juvenil taiwanesa, Yen y Hsu¹⁵ observaron que un 22% de los consumidores de MDMA cumplían los criterios de dependencia, resultados similares a los obtenidos por Schuster et al¹⁶ en Alemania. Igualmente, en un reciente estudio del NIDA, Cottler et al¹⁷ han descrito que un 59% de los consumidores de éxtasis cumplían los criterios de dependencia. Por tal motivo, la presente revisión trata de exponer de forma crítica los principales estudios realizados hasta la fecha en modelos animales con el objetivo de ofrecer una visión más completa de los efectos que produce la MDMA, una droga de elevado consumo entre los adolescentes.

Autoadministración intravenosa

El procedimiento de AAI es un modelo animal que utiliza el aprendizaje de una conducta operante y que simula el consumo de una droga en seres humanos, representando una medida directa de sus propiedades reforzantes¹⁸. En el caso concreto de la MDMA, su potencial reforzante ha sido descrito en monos¹⁹⁻²², ratas²³⁻²⁵ y ratones²⁶⁻²⁹. La adquisición de la AAI de la MDMA depende de la dosis empleada^{25,29}, con una tasa de respuesta producida por una dosis baja mayor que la obtenida tras la administración de una dosis elevada (curva dosis-efecto en forma de U invertida). De forma similar, se ha observado que las dosis bajas de MDMA poseen un mayor incentivo motivador, caracterizado especialmente por una rápida y efectiva adquisición de la conducta operante²⁹. Curiosamente, la respuesta operante mantenida por la infusión intravenosa de la MDMA aumenta cuando el protocolo de tasa fija sube de 1 a 5, es decir, cuando se les solicita a los animales que realicen un mayor esfuerzo para obtener una dosis de la droga³⁰. Al igual que ocurre con otras drogas de abuso, la respuesta operante disminuye cuando la MDMA es sustituida por solución salina y aumenta nuevamente cuando se restituye la droga. Las señales asociadas con los efectos reforzantes de la MDMA desarrollan propiedades condicionadas que podrían contribuir a su consumo. La presencia continua del estímulo asociado con la droga es crítica para el mantenimiento de la AAI de MDMA³¹, y juega un papel importante en la reinstauración de la búsqueda de esta droga^{31,32}.

Tras la extinción de una conducta asociada con el consumo de una droga, ésta puede ser reinstaurada mediante la administración de una pequeña dosis de la sustancia autoadministrada (dosis *priming*). Schenk et al³¹ observaron que, al

igual que ocurre con la cocaína, una dosis de MDMA es capaz de reinstaurar, tras un periodo de extinción, la AAI de MDMA. De forma similar, la exposición contingente de un estímulo condicionado también reinstaura la búsqueda de la droga.

El consumo de este psicoestimulante se asocia con frecuencia a ambientes concretos en los cuales, la música es un componente crítico. La asociación de un estímulo sensorial podría involucrar a los mismos sistemas que se activan durante el uso de una droga y favorecer las respuestas neuroquímicas y conductuales hacia la administración de la MDMA. En un estudio reciente, se ha demostrado que la AAI de una dosis baja de MDMA (1,5 mg/kg) produce un incremento significativo de la concentración de DA en el NAcc, efecto que se ve incrementado cuando la droga se administra en presencia de música³³. Ambos factores, música y MDMA, podrían actuar sobre redes neuronales comunes implicadas en la recompensa, posiblemente influyendo de forma recíproca.

La AAI de MDMA puede ser bloqueada mediante la administración de ketanserina o de MDL 100907, antagonistas del receptor 5-HT_{2A}, lo que sugiere que el sistema serotoninérgico está implicado en las propiedades reforzantes de esta droga²⁰. La 5-HT podría incrementar la concentración de DA al actuar indirectamente a través de mecanismos gabaérgicos^{34,35}. La MDMA incrementa de igual manera la liberación de DA en el NAcc, tanto de ratones *wild type* (WT) como *knockout* para el transportador serotoninérgico (KO-SERT)³⁶. Sin embargo, mientras que los ratones WT adquieren y mantienen la AAI a diferentes dosis de MDMA (0; 0,03; 0,06; 0,125 y 0,25 mg/kg/infusión), los ratones KO-SERT son incapaces de adquirir la conducta operante.

Entre los factores que podrían afectar al consumo del éxtasis hay que destacar el importante papel de la temperatura ambiente. La elevación de la temperatura ambiental (30°C) incrementa el número de infusiones de MDMA en las ratas³⁷. En un estudio realizado en monos, se ha comprobado que a temperatura ambiente (24°C), la preferencia por la MDMA aumenta en función de la dosis administrada. Es decir, los animales eligen una dosis elevada de la droga (0,1-0,3 mg/kg/inyección) antes que una recompensa alimenticia. No obstante, el incremento de la temperatura ambiente (31°C) favorece significativamente la capacidad reforzante de una dosis baja de MDMA, mientras que un descenso en la temperatura (18°C) disminuye su eficacia³⁸. Sin embargo, la reinstauración de la AAI de MDMA, una vez extinguida la respuesta operante, no se ve afectada por las variaciones de la temperatura ambiente. Es importante recordar que la MDMA es consumida por los seres humanos regularmente en condiciones calurosas y que este ambiente podría acentuar los efectos placenteros de esta droga y potenciar su consumo.

Condicionamiento de la preferencia de lugar

El refuerzo inducido por las drogas puede ser evaluado directamente en animales de laboratorio mediante el estudio de una conducta operante, como es el caso de la AAI, o mediante paradigmas basados en el condicionamiento clásico, como el CPL. Este modelo animal evalúa la conducta apetitiva de las drogas de abuso asociando señales contextuales con la experiencia producida por una droga.

En los años 90 diversas publicaciones pusieron de manifiesto que la MDMA inducía preferencia de lugar en ratas^{23,39,40}. Recientemente se han comenzado a realizar una serie de estudios encaminados a estudiar los efectos que induce la MDMA sobre el refuerzo, centrados fundamentalmente en establecer si esta droga de abuso es capaz de reinstaurar la preferencia por un determinado compartimento una vez esta conducta se ha extinguido. La reinstauración de un CPL previamente extinguido es un modelo de recaída que permite estudiar el papel de las claves ambientales y de los aprendizajes realizados durante el consumo de una droga⁴¹. Numerosos estudios han indicado que algunas drogas, como la morfina o la cocaína, son capaces de reinstaurar la preferencia de lugar mediante la administración de una dosis *priming* de la sustancia utilizada en el condicionamiento o incluso de otra droga de abuso⁴¹. Pero a diferencia de otras drogas, la pauta de condicionamiento empleada influye de forma crítica en el CPL inducido por la MDMA, así como también en la reinstauración de la preferencia. En un reciente estudio realizado en nuestro laboratorio, la administración de MDMA durante 4 días consecutivos (protocolo diario), un patrón utilizado frecuentemente con otras drogas como la morfina o la cocaína, no induce preferencia de lugar con ninguna de las dosis empleadas. Igualmente, la administración de una dosis *priming* tampoco produce reinstauración de la preferencia de lugar.

El estudio neuroquímico de las concentraciones cerebrales de monoaminas reveló que se había producido una disminución de las concentraciones estriatales de DA y 5-HT en estos animales. Sin embargo, la administración de la MDMA en días alternos (protocolo alterno) no induce cambios apreciables en los niveles de monoaminas, obteniéndose CPL con todas la dosis empleadas. Lo que es más importante, esta pauta de administración induce la reinstauración de la preferencia de lugar mediante una dosis *priming* de MDMA, siendo esta dosis hasta un 12 % inferior a la empleada durante la fase de condicionamiento⁴².

De estos estudios se desprende que la integridad del sistema dopaminérgico parece ser necesaria para que se pueda expresar el efecto reforzante inducido por la MDMA. En presencia de un deterioro dopaminérgico (pauta diaria), la MDMA disminuye sus propiedades reforzantes, sin que se observen ni CPL ni reinstauración de la preferencia. Aunque estudios realizados en primates no humanos y roedores (ratas) han demostrado que la administración repetida de dosis altas de MDMA provoca daños en axones serotoninérgicos de regiones como el córtex prefrontal o el hipocampo^{1,43}, en el ratón, la MDMA actúa como una neurotoxina especialmente dopaminérgica⁴⁴⁻⁴⁷.

Un estudio realizado recientemente ha corroborado la importancia del nivel de DA en el CPL inducido por la MDMA. Chen et al⁴⁸ han demostrado que el ejercicio compulsivo crónico previene el condicionamiento de lugar inducido por la MDMA mediante la disminución de la liberación de DA en el NAcc. Una dosis de MDMA que induce preferencia de lugar en ratones sedentarios no es efectiva en animales que han realizado actividad física en una rueda de ejercicio durante 12 semanas. Este estudio resulta prometedor ya que los efectos producidos por el ejercicio sobre la preferencia de lugar también podrían prevenir la reinstauración inducida por las señales condicionadas durante la abstinencia a la MDMA.

Policonsumo

El uso combinado de diversas sustancias psicoactivas (policonsumo) es una práctica común en la cultura *rave*, donde el alcohol, el cannabis, la cocaína y las anfetaminas se consumen habitualmente junto al éxtasis^{2,49}. En general, el policonsumo es una práctica recurrente en los usuarios de la MDMA que, en comparación con sujetos que no emplean esta droga, utilizan con mayor frecuencia otras sustancias como el cannabis o la cocaína⁵⁰⁻⁵². En España, entre los estudiantes de enseñanzas secundarias (14 a 18 años de edad) que han consumido éxtasis en el último año, se ha descrito que el 75,5% han consumido también cocaína; mientras que entre los consumidores anuales de cocaína, el 44,3% también han consumido éxtasis⁵².

En un estudio reciente, Diller et al⁵³ (2007) observaron que la inyección de una dosis baja de MDMA suprimió el CPL inducido por la cocaína. Sin embargo, cuando se aumenta la dosis de MDMA, los efectos reforzantes de ambas drogas vuelven a hacerse patentes. Estos resultados indican que los efectos conductuales y neuroquímicos de la MDMA y la cocaína observados de forma individual, se alteran dramáticamente cuando se administran ambas drogas al mismo tiempo, produciéndose un antagonismo que sólo se revierte a dosis altas. Es posible que el uso frecuente, o de grandes cantidades de MDMA, potencie los efectos de la cocaína, quizás mediante un descenso de los niveles de 5-HT y un posterior aumento de los niveles de DA⁵³⁻⁵⁵. Resultados comparables han sido obtenidos con el agonista cannabinoide WIN 55,212-2. Cuando este cannabinoide se administra junto a dosis no efectivas de MDMA se observa CPL, y se incrementa igualmente la vulnerabilidad a la reinstauración de esta preferencia (datos no publicados).

La investigación pre-clínica ha demostrado que la exposición repetida a dosis elevadas de MDMA altera las propiedades reforzantes de la misma MDMA, o de otras drogas como la cocaína y el alcohol. Se ha observado que el tratamiento previo con la MDMA favorece el aumento de la concentración extracelular de DA en el NAcc producido por la cocaína⁵⁶, así como también, la estimulación motora producida por esta droga en las ratas⁵⁷.

En un estudio reciente⁵⁸ se ha demostrado que los ratones expuestos durante la adolescencia a dosis repetidas de MDMA presentan, en la edad adulta, una sensibilidad mayor a los efectos reforzantes de esta droga, y se observa en ellos CPL tras la administración de dosis de MDMA que son ineficaces en ratones no expuestos previamente a esta droga. El tiempo que requieren estos animales para extinguir la preferencia inducida por la MDMA es también significativamente más largo, y presentan, además una mayor sensibilidad al efecto de las dosis *priming* de MDMA que inducen reinstauración de la preferencia. Cabe destacar que esta pauta de administración de MDMA empleada durante la adolescencia no induce cambios neuroquímicos apreciables en las monoaminas cerebrales de los animales⁵⁹. Por lo tanto, se ha observado un incremento en la sensibilidad a los efectos reforzantes de la MDMA en animales que no presentan lesión neurotóxica. De forma similar también se ha descrito un incremento de los efectos reforzantes de la MDMA en animales adultos que han sido tratados con cannabinoides durante la adolescencia⁶⁰.

Por otra parte, la exposición durante la adolescencia a la MDMA incrementa la vulnerabilidad a la reinstauración de la preferencia inducida por la morfina. Estos animales adultos son más sensibles a las dosis *priming* y reinstauran la preferencia con dosis más bajas de morfina, que son insuficientes en animales no expuestos a la MDMA⁶¹.

Los efectos que produce la exposición previa a la MDMA sobre las acciones reforzantes de la cocaína son controvertidos. En diferentes estudios no se ha observado ningún efecto sensibilizador cuando los animales expuestos a la MDMA durante la adolescencia son condicionados posteriormente en la edad adulta con cocaína^{62,63}. No obstante, Horan et al⁵⁴ observaron que la experiencia previa a la MDMA favorece considerablemente el CPL inducido por la cocaína. Para algunos autores, aunque la experiencia previa de la MDMA no modificaría la magnitud de la preferencia de lugar inducida por cocaína, sí facilitaría la reinstauración de esta conducta, induciendo igualmente una sensibilización a los efectos motores de esta droga⁵⁵. Los efectos de la exposición a la MDMA parecen ser dependientes de la edad en la que ésta se produce, siendo la adolescencia un periodo mucho más sensible. Mientras que ratones adultos tratados con MDMA no muestran diferencias en cuanto a su sensibilidad a los efectos reforzantes de la cocaína, en animales adolescentes se observa un incremento de los efectos reforzantes⁶⁴.

Conclusiones

Como acabamos de ver, los trabajos realizados utilizando modelos animales que evalúan las propiedades reforzantes de una droga indican que la MDMA presenta un potencial adictivo que, aunque puede ser inferior al de otras drogas como la heroína o la cocaína, no es inexistente. Los estudios realizados hasta la fecha confirman que la MDMA es capaz de inducir AAI y CPL, dos de los modelos animales básicos para el estudio de las propiedades reforzantes de las drogas de abuso. Al igual que otras drogas, como la morfina o la cocaína, la MDMA es capaz de reinstaurar una conducta operante (AAI) o la preferencia por un determinado compartimento (CPL), una vez se ha producido la extinción, al exponer al animal a una pequeña dosis de esta droga. Por lo tanto, la MDMA se comporta en ambos modelos de recaída, evento fundamental en la conducta adictiva, como cualquier otra droga con capacidad adictiva. Se considera que las drogas que poseen propiedades reforzantes cuentan con una alta probabilidad de producir dependencia y abuso, por tanto, la capacidad de la MDMA para producir AAI y CPL no sólo confirma que esta droga es reforzante, sino que también incrementa la vulnerabilidad del individuo ante la reinstauración de una conducta previamente extinguida, lo que sugiere que esta droga puede modificar los sustratos neuronales de la recompensa, incrementando la vulnerabilidad a la adicción. Igualmente, diferentes estudios han demostrado que la MDMA es capaz de alterar las propiedades reforzantes de varias drogas de abuso, incrementando por tanto su potencial adictivo. La exposición a la MDMA es capaz de modificar los sustratos neurales del refuerzo, haciendo que el cerebro del animal sea más vulnerable a la adicción.

En conclusión, los estudios realizados en modelos animales, así como los todavía escasos estudios realizados en con-

sumidores de MDMA sugieren que el consumo de esta droga, además de presentar un peligro por sus efectos sobre la temperatura corporal, el sistema serotoninérgico (en la rata) o las funciones cognitivas, puede llevar al abuso y a la dependencia. La MDMA es capaz de alterar a largo plazo los sistemas de refuerzo cerebral, haciéndolos más vulnerables a los efectos reforzantes de la misma MDMA o de otras drogas de abuso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Ministerio de Ciencia e Innovación, Dirección General de Investigación (PSI2008-00101/PSIC), al Instituto de Salud Carlos III (FIS), a RETICS, a la Red de Trastornos Adictivos (RD06/001/0016), Generalitat Valenciana, Conselleria de Educación (PROMETEO/2009/072) y a la Agencia Valenciana de Salud, Dirección General de Drogodependencias (FEPAD), España.

Bibliografía

- Capela JP, Carmo H, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol Neurobiol*. 2009;39(3):210-71.
- Cole JC, Sumnall HR. Altered states: the clinical effects of Ecstasy. *Pharmacol Ther*. 2003;98(1):35-58.
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe anual 2008: el problema de la drogodependencia en Europa. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas; 2008.
- 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):747-55.
- Parrott AC. MDMA in humans: factors which affect the neuro-psychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *J Psychopharmacol*. 2006;20(2):147-63.
- Camarero J, Sánchez V, O'Shea E, Green AR, Colado MI. Studies, using in vivo microdialysis, on the effect of the dopamine uptake inhibitor GBR 12909 on 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy')-induced dopamine release and free radical formation in the mouse striatum. *J Neurochem*. 2002;81(5):961-72.
- Cadoni C, Solinas M, Pisanu A, Zernig G, Acquas E, Di Chiara G. Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") on dopamine transmission in the nucleus accumbens shell and core. *Brain Res*. 2005;1055(1-2):143-8.
- Chen JP, Paredes W, Li J, Smith D, Lowinson J, Gardner EL. Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;102(2):156-62.
- Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol*. 1992;9(1):17-22.
- 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;382(6588):255-7.
- Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(2):97-129.
- Bilsky EJ, Montegut MJ, Nichols ML, Reid LD. CGS 10746B, a novel dopamine release inhibitor, blocks the establishment of cocaine and MDMA conditioned place preferences. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;59(1):215-20.
- Daniela E, Brennan K, Gittings D, Hely L, Schenk S. Effect of SCH 23390 on (+/-) -3,4-methylenedioxymethamphetamine hyperactivity and self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;77(4):745-50.
- Topp L, Hall W, Hando J. Is there a dependence syndrome for ecstasy? National Drug and Alcohol Research Centre Technical Report No 51. Sydney: NDARC; 1997.
- Yen CF, Hsu SY. Symptoms of ecstasy dependence and correlation with psychopathology in Taiwanese adolescents. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195(10):866-9.
- Schuster P, Lieb R, Lamertz C, Wittchen HU. Is the use of ecstasy and hallucinogens increasing? Results from a community study. *Eur Addict Res*. 1998;4(1-2):75-82.
- 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. *Addiction*. 2009;104:1679-90.
- Deneau GA, Seevers MH. Pharmacological aspects of drug dependence. *Adv Pharmacol*. 1964;3:267-83.
- Beardsley PM, Balster RL, Harris LS. Self-administration of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) by rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend*. 1986;18(2):149-57.
- Fantegrossi WE, Ullrich T, Rice KC, Woods JH, Winger G. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") and its stereoisomers as reinforcers in rhesus monkeys: serotonergic involvement. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(4):356-64.
- Lamb RJ, Griffiths RR. Self-injection of d,l-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the baboon. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;91(3):268-72.
- Lile JA, Ross JT, Nader MA. A comparison of the reinforcing efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") with cocaine in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend*. 2005;78(2):135-40.
- 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(2):443-7.
- Ratzenboeck E, Saria A, Kriechbaum N, Zernig G. Reinforcing effects of MDMA ("ecstasy") in drug-naïve and cocaine-trained rats. *Pharmacology*. 2001;62(3):138-44.
- Schenk S, Gittings D, Johnstone M, Daniela E. Development, maintenance and temporal pattern of self-administration maintained by ecstasy (MDMA) in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169(1):21-7.
- Salzmann J, Marie-Claire C, Le Guen S, Roques BP, Noble F. Importance of ERK activation in behavioral and biochemical effects induced by MDMA in mice. *Br J Pharmacol*. 2003;140(5):831-8.
- Robledo P, Balerio G, Berrendero F, Maldonado R. Study of the behavioural responses related to the potential addictive properties of MDMA in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004;369(3):338-49.
- Robledo P, Mendizábal V, Ortuño 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(3):853-8.
- Trigo JM, Panayi F, Soria G, Maldonado R, Robledo P. A reliable model of intravenous MDMA self-administration in naïve mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;184(2):212-20.
- Daniela E, Gittings D, Schenk S. Conditioning following repeated exposure to MDMA in rats: role in the maintenance of MDMA self-administration. *Behav Neurosci*. 2006;120(5):1144-50.

31. Schenk S, Hely L, Gittings D, Lake B, Daniela E. Effects of priming injections of MDMA and cocaine on reinstatement of MDMA- and cocaine-seeking in rats. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 96(3):249-55.
32. Ball KT, Walsh KM, Rebec GV. Reinstatement of MDMA (ecstasy) seeking by exposure to discrete drug-conditioned cues. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;87(4):420-5.
33. Feduccia AA, Duvauchelle CL. Auditory stimuli enhance MDMA-conditioned reward and MDMA-induced nucleus accumbens dopamine, serotonin and locomotor responses. *Brain Res Bull.* 2008;77(4):189-96.
34. Kalivas PW. Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res Brain Res Rev.* 1993; 18(1):75-113.
35. Prisco S, Pagannone S, Esposito E. Serotonin-dopamine interaction in the rat ventral tegmental area: an electrophysiological study in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;271(1):83-90.
36. 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(6):669-79.
37. Cornish JL, Shahawaz Z, Thompson MR, Wong S, Morley KC, Hunt GE, et al. Heat increases 3,4-methylenedioxymethamphetamine self-administration and social effects in rats. *Eur J Pharmacol.* 2003;482(1-3):339-41.
38. Banks ML, Sprague JE, Czoty PW, Nader MA. Effects of ambient temperature on the relative reinforcing strength of MDMA using a choice procedure in monkeys. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;196(1):63-70.
39. Bilsky EJ, Reid LD. MDL72222, a serotonin 5-HT₃ receptor antagonist, blocks MDMA's ability to establish a conditioned place preference. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;39(2):509-12.
40. Schechter MD. Effect of MDMA neurotoxicity upon its conditioned place preference and discrimination. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;38(3):539-44.
41. Aguilar MA, Rodríguez-Arias M, Miñarro J. Neurobiological mechanisms of the reinstatement of drug-conditioned place preference. *Brain Res Rev.* 2009;59(2):253-77.
42. Daza-Losada M, Ribeiro Do Couto B, Manzanedo C, Aguilar MA, Rodríguez-Arias M, Miñarro J. Rewarding effects and reinstatement of MDMA-induced CPP in adolescent mice. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(8):1750-9.
43. Ricaurte GA, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW. Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res.* 1988;446(1):165-8.
44. 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(3):463-508.
45. Lyles J, Cadet JL. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) neurotoxicity: cellular and molecular mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003;42(2):155-68.
46. Cole JC, Sumnall HR. The pre-clinical behavioural pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Neurosci Biobehav Rev.* 2003;27(3):199-217.
47. Gudelsky GA, Yamamoto BK. Actions of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;90(2):198-207.
48. Chen HI, Kuo YM, Liao CH, Jen CJ, Huang AM, Chong CG, et al. Long-term compulsive exercise reduces the rewarding efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Behav Brain Res.* 2008;187(1):185-9.
49. Winstock AR, Wolff K, Ramsey J. Ecstasy pill testing: harm minimization gone too far? *Addiction.* 2001;96(8):1139-48.
50. 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):743-52.
51. Maxwell JC. Party drugs: properties, prevalence, patterns, and problems. *Subst Use Misuse.* 2005;40(9-10):1203-40.
52. PNSD. Informe de la encuesta estatal sobre uso de drogas en estudiantes de enseñanzas secundarias (ESTUDES) 2006-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2007.
53. Diller AJ, Rocha A, Cardon AL, Valles R, Wellman PJ, Nation JR. The effects of concurrent administration of +/- 3,4-methylenedioxymethamphetamine and cocaine on conditioned place preference in the adult male rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;88(2):165-70.
54. 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(2):160-2.
55. Achat-Mendes C, Anderson KL, Itzhak Y. Methylphenidate and MDMA adolescent exposure in mice: long-lasting consequences on cocaine-induced reward and psychomotor stimulation in adulthood. *Neuropharmacology.* 2003;45(1):106-15.
56. Morgan AE, Horan B, Dewey SL, Ashby CR Jr. Repeated administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine augments cocaine's action on dopamine in the nucleus accumbens: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol.* 1997;331(1):R1-3.
57. Kalivas PW, Duffy P, White SR. MDMA elicits behavioral and neurochemical sensitization in rats. *Neuropsychopharmacology.* 1998;18(6):469-79.
58. Daza-Losada M, Rodríguez-Arias M, Aguilar MA, Miñarro J. Acquisition and reinstatement of MDMA-induced conditioned place preference in mice pre-treated with MDMA or cocaine during adolescence. *Addict Biol.* 2009;14(4):447-56.
59. Daza-Losada M, Rodríguez-Arias M, Maldonado C, Aguilar MA, Miñarro J. Behavioural and neurotoxic long-lasting effects of MDMA plus cocaine in adolescent mice. *Eur J Pharmacol.* 2008; 590(1-3):204-11.
60. Rodríguez-Arias M, Manzanedo C, Roger-Sánchez C, Do Couto BR, Aguilar MA, Miñarro J. Effect of adolescent exposure to WIN 55212-2 on the acquisition and reinstatement of MDMA-induced conditioned place preference. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(1):166-71.
61. Daza-Losada M, Rodríguez-Arias M, Aguilar MA, Miñarro J. Effect of adolescent exposure to MDMA and cocaine on acquisition and reinstatement of morphine-induced CPP. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(3):701-9.
62. Daza-Losada M. Efectos conductuales y neuroquímicos del consumo de éxtasis y cocaína en ratones adolescentes [tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2009.
63. Cole JC, Sumnall HR, O'Shea E, Marsden CA. Effects of MDMA exposure on the conditioned place preference produced by other drugs of abuse. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166(4): 383-90.
64. Åberg M, Wade D, Wall E, Izenwasser S. Effect of MDMA (ecstasy) on activity and cocaine conditioned place preference in adult and adolescent rats. *Neurotoxicol Teratol.* 2007;29(1):37-46.