



UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

**Alteraciones a medio y largo plazo
en el rendimiento cognitivo y potenciales evocados (P300)
en policonsumidores de éxtasis**

Susana de Sola LLopis

Director: Dr. Jordi Peña-Casanova

2009

TESIS DOCTORAL

**ALTERACIONES A MEDIO Y LARGO PLAZO
EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y POTENCIALES EVOCADOS (P300)
EN POLICONSUMIDORES RECREATIVOS DE ÉXTASIS**

Susana de Sola LLopis

2009

**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA I MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIA COGNITIVA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA (UAB)**

**ALTERACIONES A MEDIO Y LARGO PLAZO EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO
Y POTENCIALES EVOCADOS (P300)
EN POLICONSUMIDORES RECREATIVOS DE ÉXTASIS**

Memoria presentada por Susana de Sola Llopis para optar al título de Doctora en Psicología por la Universidad Autónoma de Barcelona. Trabajo realizado bajo la dirección del Dr. Jordi Peña-Casanova, en la Sección de Neurología de la Conducta y Demencias, en el Programa de Neuropsicofarmacología, del Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-Hospital del Mar), Parque de Investigación Biomédica de Barcelona. Programa de Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Firma del director de tesis
(Dr. Jordi Peña-Casanova)

Firma de la doctoranda
(Susana de Sola Llopis)

El presente trabajo se ha desarrollado en el contexto del “Estudio ENTE” (Efectos Neurotóxicos del Éxtasis), desarrollado por el IMIM (Institut Municipal d’Investigació Mèdica) por la Unidad de Investigación en Farmacología, en la línea de investigación Farmacología Clínica de las Drogas de Abuso. El proyecto ENTE ha recibido financiación del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS-00/00777), del Plan Nacional Sobre Drogas (PNSD) (INT/2012/2002), del Òrgan Tècnic Sobre Drogodependències de la Generalitat de Catalunya (2001SGR00407, SGR 2005) y del Istituto Superiore di Sanità de Roma, Italia (proyecto “Neurotossicità a Lungo Termine dell’Ecstasy”).

AGRADECIMIENTOS

Muchas son las personas a las que quiero agradecer su aportación, colaboración y apoyo incondicional en la realización de esta tesis.

En primer lugar, quisiera agradecer de manera especial y sincera al Dr. Jordi Peña-Casanova, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección, por su ayuda y disponibilidad mostrada en todo momento, pero muy especialmente por la confianza que siempre ha depositado en mi trabajo, no sólo durante el período de desarrollo de esta tesis sino durante todos estos años de trabajo.

En segundo lugar, quisiera expresar también mi más sincero agradecimiento al Dr. Rafael de la Torre y al Programa de Neuropsicofarmacología, por haberme alentando y apoyado hasta el final durante todo este largo proceso y por haberme facilitado las condiciones necesarias para su consecución.

Agradecer también al Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) por haberme brindado la oportunidad de realizar esta tesis y por la ayuda recibida para la financiación de los costes de edición de la misma.

A todos mis compañeras/os y excompañeras de la Sección de Neurología de la Conducta y Demencias, y en especial a Sonia Quiñones, Gonzalo Sánchez, María Quintana, Romina Ribas, Rosa María Manero, Sara Carrillo, Nina Gramunt, Sonia González, Sandra Rubial y compañeras del Programa de Neuropsicofarmacología, Betty Facundo, Jimena Fiz y Olga Khymenets por su entusiasmo compartido, gran paciencia, inestimable apoyo y amistad incondicional, que me han ayudado de forma vital a avanzar en la consecución de este proyecto hasta el final. En el terreno de lo personal, espero poderos aportar aunque sólo sea una pequeña parte de lo que vosotras/os me aportáis día a día. No podría desear mejores compañeras/os.

A Klaus Langohr, por su inestimable colaboración en la realización del análisis estadístico de los datos, y por las innumerables horas invertidas e increíble buena disposición en cada una de las consultas imprevistas realizadas a lo largo de todo este tiempo. Klaus, aún te debo un montón de cafés...

A Antonio Verdejo-García, por ser como es, cordial, afable, cercano y un gran colega profesional, por su ayuda desinteresada y su siempre buena disposición para revisar partes de cualquier manuscrito.

A Peter Böhm, Estel.la Bádenas, Thais Tarancón y Sandra Poudevida, quienes también participaron y colaboraron en el diseño, desarrollo y realización de los diferentes subestudios del proyecto ENTE, desde sus inicios y durante varios años después. Ellos debieron abandonarlo en algún momento, ya fuera por circunstancias personales u obedeciendo a nuevos retos profesionales, pero no por ello su contribución ha dejado de ser esencial. A Mónica Miguelez-Pan por las horas de evaluación compartidas, su buen saber hacer y el compañerismo demostrado durante todo el tiempo en que trabajamos juntas.

A todos los voluntarios que participaron en el Estudio ENTE, sin los cuales no se hubiera podido realizar esta tesis.

A mis amigos, Miki, Jie, Alex, Berta y Eva, por su interés e ilusión demostrados durante la redacción de esta memoria.

A mi familia, pero muy especialmente a mis hijas Bárbara y Adriana, quienes han sufrido la redacción "*a marchas forzadas*" de este trabajo, a las cuales espero poder recompensar con algo más de tiempo de hora en adelante. También a mi pareja, Miguel Angel, por "*cargar a cuestas*" con una doctoranda durante todo este tiempo... ya terminó.

En resumen, a todos los que de una forma u otra, han contribuido para hacerlo posible...



ÍNDICE

I N D I C E**RESUMEN**

| | |
|---|-----------|
| 1-. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1. Éxtasis..... | 3 |
| 1.2. Propiedades químicas, forma farmacéutica, vía de administración y dosis..... | 3 |
| 1.3. Aspectos históricos: desde los orígenes del éxtasis hasta su popularización.. | 8 |
| 1.4 Patrón de consumo y epidemiología..... | 11 |
| 1.5. Mecanismo de acción..... | 16 |
| 1.5.1 Efectos en animales | |
| 1.5.2 Efectos en humanos | |
| 1.6. Efectos subjetivos en humanos..... | 18 |
| 1.6.1 Efectos agudos y reacciones adversas por intoxicación aguda | |
| 1.6.2. Efectos subagudos | |
| 1.6.3 Efectos residuales persistentes a largo plazo | |
| 1.7. El sistema cerebral serotoninérgico y su relación con la función cognitiva..... | 21 |
| 1.8 Neurotoxicidad de éxtasis..... | 21 |
| 1.8.1 Potencial neurotóxico en animales de experimentación: estudios preclínicos | |
| 1.8.2 Potencial neurotóxico en humanos | |
| 1.8.2.1 Datos aportados por estudios neuropsicológicos | |
| 1.8.2.2 Datos aportados por estudios de neuroimagen | |
| 1.8.2.3 Datos aportados por estudios neurofisiológicos | |
| 2-. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO, OBJETIVOS E HIPOTESIS..... | 41 |
| 3-. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 47 |
| 3.1 Reclutamiento y selección de voluntarios..... | 50 |
| 3.1.1 Fase de reclutamiento | |
| 3.1.2 Fase de selección: criterios de inclusión y exclusión | |
| 3.2 Descripción de las muestras..... | 52 |
| 3.2.1 Estudio 1: toxicidad a largo plazo por consumo de éxtasis sobre la función cognitiva | |
| 3.2.2 Estudio 2: toxicidad a medio plazo por consumo de éxtasis sobre la cognición y la onda P300 | |
| 3.3 Diseño del estudio..... | 54 |
| 3.3.1 Entrevista sobre el consumo de sustancias | |
| 3.3.2 Recogida de muestras de orina y cabello | |
| 3.3.3 Estudio 1 y 2. Valoración de las funciones cognitivas. | |
| 3.3.4 Estudio 2. Estimulación y registro de potenciales evocados auditivos (P300) | |
| 3.4 Análisis estadístico..... | 62 |
| 3.4.1 Estudio 1: toxicidad a largo plazo por consumo de éxtasis sobre la función cognitiva | |
| 3.4.2 Estudio 2: toxicidad a medio plazo por consumo de éxtasis sobre la cognición y la onda P300 | |

| | |
|---|------------|
| 4-. RESULTADOS..... | 67 |
| 4.1. Estudio 1: Toxicidad a largo plazo por consumo de éxtasis sobre la función cognitiva en humanos..... | 70 |
| 4.1.1. Características demográficas de los participantes | |
| 4.1.2. Patrón de consumo de los participantes | |
| 4.1.3. Resultados neurocognitivos | |
| 4.1.3.1. Análisis transversal de los resultados obtenidos en la evaluación basal | |
| 4.1.3.2. Análisis longitudinal desde la evaluación basal (t1) hasta los 24 meses (t4) | |
| 4.2. Estudio 2: Toxicidad a medio plazo por consumo de éxtasis sobre la función cognitiva y la actividad eléctrica cerebral (P300) en humanos..... | 85 |
| 4.2.1. Características demográficas de los participantes | |
| 4.2.2. Patrón de consumo de los participantes | |
| 4.2.3. Comparación de las muestras del Estudio 1 y Estudio 2 | |
| 4.2.4. Resultados neurocognitivos | |
| 4.2.4.1. Análisis transversal y longitudinal | |
| 4.2.5. Resultados neurofisiológicos | |
| 4.2.5.1. Análisis transversal y longitudinal de los potenciales evocados (P300) | |
| 4.2.5.2. Análisis correlacional entre parámetros de la onda P300 y rendimientos cognitivos y variables de consumo de éxtasis y cannabis | |
| 5. DISCUSIÓN..... | 95 |
| 5.1. Efectos del consumo de éxtasis sobre la función cognitiva..... | 97 |
| 5.1.1. Convergencia entre resultados cognitivos de los Estudios 1 y 2 y estudios previos | |
| 5.1.2. Consumo crónico de éxtasis y curso de las alteraciones cognitivas a largo plazo | |
| 5.1.3. Convergencia entre los resultados de los Estudios 1 y 2 y estudios de neuroimagen | |
| 5.1.4. Implicaciones del uso del éxtasis sobre el desarrollo profesional y socioeducativo | |
| 5.2. Efectos del consumo de éxtasis sobre la actividad eléctrica cerebral (P300).... | 103 |
| 5.2.1. Relación entre parámetros P300 y ámbitos cognitivos en consumidores de éxtasis | |
| 5.2.2. Alcance del consumo vida de éxtasis y cannabis sobre la respuesta de la P300 | |
| 5.3. El papel del uso concomitante del cannabis en policonsumidores de éxtasis... | 107 |
| 5.3.1. La interacción éxtasis/cannabis ejerce efectos solapados sobre la cognición | |
| 5.4. Ventajas y aportaciones de ambos estudios (Estudio 1 y 2)..... | 111 |
| 5.5. Limitaciones de ambos estudios y sugerencias para futuras investigaciones... | 112 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 115 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 119 |

| | |
|---|------------|
| 8. ANEXOS..... | 139 |
| Anexo I. Artículos publicados..... | 141 |
| Estudio 1 | |
| de Sola Llopis, S., Miguelez-Pan, M., Peña-Casanova, J., Poudevida, S., Farre, M., Pacifici, R., Böhm, P., Abanades, S., Verdejo-García, A., Langohr, K., Zuccaro, P., y de la Torre, R. (2008). <i>Cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: a two-year follow-up study</i> . J Psychopharmacol. 2008;22(5):498-510. | |
| Estudio 2 | |
| de Sola, S., Tarancón, T., Peña-Casanova, J., Espadaler, J.M., Langohr, K., Poudevida, S., Farré, M., Verdejo-García, A. y de la Torre, R. (2008). Auditory event-related potentials (P3) and cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: evidence from a 12-month longitudinal study. Psychopharmacology (Berl). 2008; 200(3):425-37 | |
| Anexo II. Protocolo de evaluación neuropsicológica..... | 171 |



RESUMEN

RESUMEN

La 3,4-metilenodioximetanfetamina, más conocida como “MDMA” o “éxtasis” es probablemente la droga de síntesis más popular entre los jóvenes debido a su capacidad para inducir un amplio espectro de efectos psicológicos y conductuales tanto euforizantes como entactógenos. En la actualidad se desconocen con certeza los efectos derivados de su uso prolongado con fines recreativos, aunque existen numerosos indicios de una clara asociación entre el uso habitual de esta sustancia y la aparición de alteraciones cognitivas y electrofisiológicas. Estos efectos indeseables se atribuyen a la neurodegeneración selectiva y persistente del sistema serotoninérgico cerebral, observada en experimentación preclínica con animales. Estos indicios son motivo de preocupación ya que cabe la posibilidad que la persistencia de estas alteraciones a lo largo del tiempo pudieran contribuir a la aparición de deterioro cognitivo más allá del proceso de envejecimiento normal.

El objetivo de este trabajo es aportar nuevas pruebas de la neurotoxicidad del éxtasis como factor de riesgo en la aparición de déficit cognitivos y cambios electrofisiológicos cerebrales (potencial evocado P300) a largo plazo. Otros objetivos perseguidos fueron: estudiar el curso de dichas alteraciones a lo largo del tiempo, explorar las relaciones existentes entre los parámetros de latencia y amplitud de la onda P300, funciones cognitivas y consumo acumulado de éxtasis a lo largo de la vida (consumo-vida). Por último, se pretendió explorar la contribución del uso concomitante de cannabis sobre dichas alteraciones. Para ello se realizó el seguimiento de una muestra de policonsumidores habituales jóvenes con uso recreativo de éxtasis, apareados por uso de cannabis, durante un período natural de 3 años, divididos en dos períodos diferenciados: 24 y 12 meses. Ambos períodos corresponden a los dos estudios que integran este trabajo: a) Estudio 1: efectos cognitivos a largo plazo derivados del uso del éxtasis; b) Estudio 2: efectos electrofisiológicos (P300) y cognitivos a medio plazo derivados del uso del éxtasis. Este trabajo basa su originalidad en comparación a otros estudios previos longitudinales: a) en la exploración combinada de dos ámbitos del funcionamiento cerebral distintos: la cognición y la actividad bioeléctrica cerebral (P300); b) el mayor control ejercido sobre el uso de otras drogas de abuso mediante controles analíticos, lo que ha supuesto una clasificación más acertada de los sujetos en los diferentes grupos y el cribado de efectos agudos y subagudos; c) la inclusión de un grupo consumidor de cannabis lo que ha permitido eliminar uno de los principales sesgos inherentes al policonsumo.

Los resultados muestran que los consumidores de éxtasis obtienen rendimientos cognitivos significativamente más pobres en comparación al grupo control pero no respecto al grupo cannabis tanto a nivel basal como a medio y largo plazo. Estos déficit de carácter subclínico se centran en memoria episódica (reconocimiento verbal), funciones ejecutivas (memoria de trabajo y fluencia verbal) y velocidad de procesamiento mental. A su vez se han hallado relaciones dosis-respuesta entre el consumo-vida de éxtasis y el rendimiento en memoria episódica (memoria inmediata, diferida y reconocimiento), funciones ejecutivas (memoria de trabajo) y velocidad de procesamiento mental. Los análisis también mostraron que el consumo de cannabis contribuye en parte a explicar los déficit observados en el grupo éxtasis. Esta afirmación se basa en a) la pérdida de significación estadística respecto a las diferencias observadas en el grupo éxtasis al ajustar los resultados por el consumo-vida de esta sustancia a lo largo del período de seguimiento; b) que un inicio en el uso del cannabis antes de los 15 años de edad o a esa edad predice menores rendimientos en velocidad de procesamiento mental en los consumidores de éxtasis y de cannabis. En cuanto a la respuesta del potencial evocado auditivo P300, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos tanto a nivel basal como al año de seguimiento. Por tanto los consumidores de éxtasis al igual que los otros dos grupos muestran un patrón estable de activación eléctrica cerebral, con valores de latencia y amplitud dentro de la normalidad y sin alteraciones clínicamente relevantes a medio plazo. Por otra parte, los análisis muestran diversas asociaciones entre el rendimiento cognitivo, parámetros de la onda P300 y variables de consumo. Los datos muestran correlaciones significativas entre la latencia del potencial y componentes ejecutivos (memoria de trabajo y fluencia verbal), la capacidad mnésica (reconocimiento verbal) y la capacidad atencional (atención dividida). También se observó una asociación significativa aunque paradójica entre el consumo acumulado de cannabis a lo largo de la vida y la latencia, la cual sugiere que a mayor consumo-vida de esta sustancia, mayor velocidad de procesamiento neural. No se encontraron correlaciones significativas entre la onda P300 y el uso de éxtasis.

Como conclusión, los resultados de este trabajo aportan nuevas pruebas de que el consumo de éxtasis de forma habitual y prolongada en el tiempo, especialmente en cantidades elevadas, induce efectos negativos sobre la cognición en forma de alteraciones discretas de magnitud subclínica, las cuales persisten con un curso estable a medio y largo plazo. Estas manifestaciones cognitivas responden a los efectos neurotóxicos inducidos no sólo por el uso del éxtasis, sino por la interacción éxtasis/cannabis sobre el sustrato cerebral. Por el contrario, el consumo de éxtasis no afecta significativamente a la actividad eléctrica cerebral registrada mediante el potencial evocado P300. En cuanto a la contribución del cannabis, su uso concomitante ejerce efectos solapados sobre la cognición, pero tampoco induce cambios significativos sobre la actividad eléctrica cerebral. Independientemente de cual sea la naturaleza de la interacción entre ambas sustancias, la relevancia clínica de los efectos del éxtasis sobre la cognición es discreta pero no por ello despreciable, ya que los policonsumidores de éxtasis manifiestan alteraciones, aunque éstas son de carácter subclínico.



INTRODUCCION

1. Introducción

1.1. Éxtasis

La 3,4-metilenodioximetanfetamina, más conocida como “MDMA” o “Éxtasis” es probablemente la droga de síntesis más popular entre los jóvenes, habitualmente consumida con fines recreativos en combinación con otras sustancias de abuso. La MDMA ha sido clasificada como droga entactógena debido a su principal efecto psicoactivo: el de inducir empatía, facilitando tanto el acceso al interior de la conciencia emocional del individuo como las relaciones interpersonales, lo que la diferencia de otros alucinógenos y estimulantes. Su uso también se asocia con la aparición de efectos negativos colaterales como trastornos psiquiátricos, cognitivos, conductuales y neuroendocrinos. Las alteraciones cognitivas, en concreto los déficit mnésicos de gravedad subclínica, constituyen uno de los problemas más comunes referidos por estos consumidores derivados de su uso continuado. Estos efectos indeseables se atribuyen a la neurodegeneración selectiva del sistema serotoninérgico observado en experimentación preclínica con animales y a la baja probabilidad de recuperación que presentan las áreas cerebrales lesionadas en primates, años después del cese en la ingesta. Cabe la posibilidad de que con el paso del tiempo y en edades avanzadas, estas alteraciones pudieran tomar un cariz irreversible, especialmente en aquellos consumidores con un uso muy intenso y prolongado de esta sustancia, pudiendo contribuir a la aparición de deterioro cognitivo más allá del proceso de envejecimiento normal.

1.2. *Propiedades químicas, forma farmacéutica, vía de administración y dosis*

El éxtasis pertenece a la serie de sustancias psicoactivas conocidas bajo el término “drogas de diseño” o “drogas de síntesis”. Estas drogas por lo general adoptan la forma de pastillas y se caracterizan por ser fácilmente sintetizables mediante métodos químicos sencillos, a partir de la modificación de la estructura química de determinados productos naturales o de algunas sustancias utilizadas como medicamentos. Entre estas sustancias cabe señalar además el GHB o “éxtasis líquido” (gamma hidroxibutirato), la ketamina y el PCP o “polvo de ángel” (fenciclidina) (DGPND, 2007; Sáiz et al., 2003).

El éxtasis pertenece a un grupo farmacológico común de sustancias derivadas de la anfetamina: las feniletilaminas (parecida a la anfetamina pero dotada de un anillo bencéico y un grupo amino). La estructura química de la MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) aparece representada en la Figura 1.1. Otras sustancias pertenecientes a este grupo farmacológico son la 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA, love drug), la 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDE, MDEA, Eva), la metanfetamina (speed, ice) o la 4-metil-2,5-dimetoxianfetamina (DOM, STP) (Lorenzo y Lizasoain, 2003).

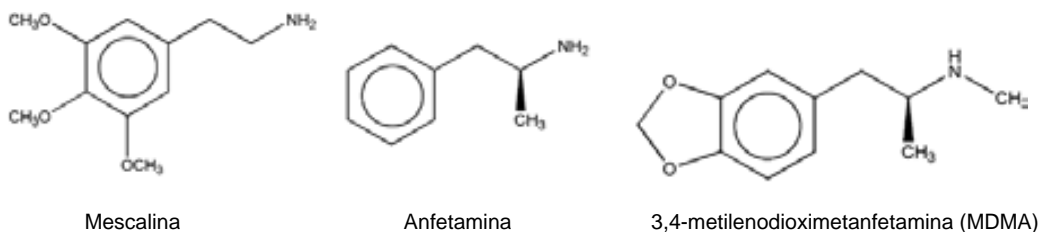


Figura 1.1. Estructura química de la MDMA, la mescalina y la anfetamina. Fuente: Lyles y Cadet, 2003.

La MDMA está relacionada estructuralmente con la sustancia estimulante psicomotora anfetamina y el alucinógeno mescalina, compartiendo propiedades de ambos compuestos, pero diferenciándose de los anteriores en la medida que su principal efecto psicoactivo recae sobre el estado emocional, por lo cual su perfil no es exactamente la suma de ambos compuestos anteriores (DGPND, 2007; Lorenzo y Lizasoain, 2003).

La ruta de administración suele ser oral, generalmente en forma de pastilla, tableta o capsula (DGPND, 2007). La dosis media de consumo recreativo oscila entre una o dos pastillas, cada una conteniendo aproximadamente entre 60-120 mg de MDMA, lo que equivale a una dosis oral de 0,75 a 4 mg/kg en individuos de 60 a 80 kg de peso (Morgan, 2000). Dosis mayores se asocian con una experiencia más intensa y duradera de los efectos positivos y dosis menores con una menor inducción de sus efectos negativos (Baylen y Rosenberg, 2006). Existe una amplia variabilidad en cuanto al contenido de MDMA en las pastillas comercializadas, variando considerablemente según partidas, incluso dentro de una misma partida o entre aquellas con un mismo logo. En el año 2005, el contenido medio de MDMA por pastilla en los países europeos oscilaba alrededor de 25 y 65 mg (EMCDDA, 2008). En la actualidad la proporción de falsificaciones en Europa es baja: el 70% de las pastillas analizadas suele contener MDMA como única sustancia psicoactiva u otros compuestos similares (MDA, MDEA), mientras que el 25% restante contienen anfetamina y metanfetamina combinada con MDMA u otras sustancias como cocaína o ketamina (EMCDDA, 2008).

Los comprimidos suelen llevar dibujos impresos, lo que facilita su reconocimiento entre los consumidores. La Figura 1.2. muestra una representación de aquellas pastillas más consumidas en Europa y países norteamericanos. El éxtasis puede adoptar un gran número de nombres en función de sus efectos más o menos diferenciados, de más anfetamínicos a más psicodélicos, los cuales varían en función de las distintas composiciones de las pastillas, dando lugar a una auténtica jerga popular. Algunos de los nombres más conocidos son Adán (especialmente utilizado en América), XTC, MDM, M&M, E, X-X, Love, Amor, Eva, Presencia, Esencia, Claridad, Zen, Doctor, M, Euforia, Venus, Fido Dido, Simpson, Disco, Biscuit, Love Dove, Cracker, Popeye, entre otros (Lorenzo y Lizasoain, 2003; Sáiz et al., 2003).

En la actualidad, el precio medio de venta al por menor en Europa oscila entre menos de 3 euros y 9 euros por pastilla, lo que la convierte en una sustancia altamente asequible para los jóvenes (EMCDDA, 2008). Durante el período comprendido entre 1999 y 2004, el precio medio de venta al por menor del éxtasis ha experimentado un descenso del 45% en el continente europeo. El decremento constante de su valor podría obedecer entre otros factores a un descenso significativo de la demanda, probablemente debido al uso sustitutivo de otros derivados anfetamínicos y alucinógenos de efectos similares y a una menor cantidad de sustancia de promedio por comprimido.

En los últimos años se ha detectado en el mercado español una nueva forma de presentación del éxtasis llamado "*crystal*", término que se utiliza para designar las sales cristalizadas de dicha sustancia. Ésta modalidad se presenta en forma de polvo o de pequeña roca y se consume preferentemente por vía oral (dentro de capsulas), aunque también puede fumarse, inhalarse o inyectarse. Esta nueva forma de éxtasis pretende sustituir el formato tradicional en pastillas y obedece a razones puramente comerciales de productores y traficantes, además de que esta presentación la hace más fácilmente adulterable (DGPND, 2007). Cabe mencionar que los términos "*crystal*" y "*crystal*" sirven para designar drogas distintas con efectos muy diferenciados, ya que la primera hace referencia al éxtasis cristalizado mientras que la segunda obedece a la metanfetamina cristalina, una sustancia estimulante derivada de la anfetamina presentada en polvo para consumir fumada. Por otro lado es interesante no confundir el éxtasis con el *éxtasis líquido* o GHB (gamma hidroxí butirato): un potente depresor del sistema nervioso central con pocos efectos análogos a los de la MDMA, aunque inicialmente también puede inducir efectos subjetivos de bienestar y euforia (DGPND, 2007).

Figura 1.2. Representación de las pastillas de Éxtasis que mayormente circulan por Europa y America.
 Fuente: página web www.sonidodance.com.





En comparación a otras drogas de abuso, la MDMA muestra pocas indicaciones de dependencia física (síndrome de abstinencia) o de dependencia psicológica o *craving* (deseo compulsivo de consumir) (Parrott, 2001). Existen datos que confirman el desarrollo de tolerancia farmacológica en algunos consumidores, ya que éstos requieren incrementar progresivamente la dosis tanto en número de pastillas ingeridas en cada episodio de consumo como en número de ocasiones de uso de esta sustancia para conseguir los efectos subjetivos iniciales (Lorenzo y Lizasoain, 2003). Aún en el caso de que algún sujeto pueda desarrollar dependencia física, ésta es mucho más fácil de solventar en comparación a otras drogas de abuso (Parrott, 2001).

1.3. Aspectos históricos: desde los orígenes del éxtasis su popularización

La revisión de los aspectos históricos del éxtasis se ha realizado principalmente teniendo en cuenta las aportaciones realizadas por Sáiz *et al.*, (2003) y Gamella y Álvarez-Roldán, (1999).

La MDMA fue sintetizada por primera vez en 1912 y posteriormente patentada por los laboratorios de E. Merck en Darmstadt (Alemania), con la intención de introducirla en el mercado como anorexígeno, aunque nunca llegó a ser comercializada. Su primera utilización data de 1953 por el ejército americano, bajo la codificación de agente experimental para su uso como arma química potencial en el contraespionaje. Los estudios realizados en animales no tuvieron éxito debido a la alta toxicidad demostrada tras su administración en dosis elevadas (Sáiz *et al.*, 2003).

A principios de los 70 se utilizaba con fines terapéuticos, como instrumento de ayuda en psicoterapia, debido a la inducción de efectos psicoactivos positivos de euforia, autoconfianza y empatía, en ausencia de efectos negativos de tipo psicótico. Paralelamente al uso psicoterapéutico, comienza a producirse a pequeña escala en California, para distribuirse a lo largo de la costa Este, Canadá y Europa, promocionando su uso como recurso lúdico para participar en fiestas, favorecer las relaciones sociales y pasarlo bien. El nombre popular de esta sustancia "éxtasis" responde a fines comerciales, ya que el nombre original con el que se pretendía designar la MDMA fue el de "empathy" dados los efectos de la sustancia (Sáiz, *et al.*, 2003).

A comienzos de los 80 su uso se populariza para centrarse en entornos cosmopolitas, elitistas y contraculturales. El período comprendido entre 1977 y 1985 representa la edad de oro de esta sustancia, con un perfil de usuario que no responde al actual, un número todavía escaso de consumidores, un consumo restringido a círculos psicoterapéuticos y un uso experimental dentro de los ambientes contraculturales del momento. A finales de 1984 todavía conserva el estatus de droga plenamente legal y su consumo ya se había popularizado en ambientes estudiantiles, profesionales o “yuppies”, homosexuales y “new agers”. El éxtasis se abre a un público cada vez más mayoritario a través de los clubs más exclusivos de Nueva York, Chicago, San Francisco y Detroit, para asociarse a “raves” (fiestas multitudinarias que se celebran en espacios cerrados y que se prolongan hasta altas horas de la mañana) y a la música acid house (música estridente y repetitiva remezclada) (Figura 1.3). El origen de su difusión parece radicar en fiestas de moda en almacenes abandonados “Warehouse parties” en Chicago y Nueva York a principios de los 80 y en clubs predominantemente gays donde se hacía experimentación musical. Desde allí, unida a la música house y techno, traspasó las barreras americanas para introducirse a mediados de los 80 en Europa a través de España (Ibiza y Valencia) y posteriormente a Reino Unido (Londres y Manchester). No fue hasta 1985 cuando esta sustancia fue declarada ilegal por la FDA y seguidamente en 1986 por la OMS, debido a la sospecha de su posible neurotoxicidad en humanos demostrada empíricamente mediante experimentación animal en ratas por Schuster C., publicado en 1985 en la revista Science (Ricaurte et al., 1985). De esta forma el éxtasis pasa a convertirse en droga ilegal en todo el mundo. A partir de 1988 el éxtasis cambia de estatus, pasando de ser utilizada dentro de un marco de cultura underground (acid house) y elitista a otra más popular y de ocio conocida como movimiento “techno” asociada a la “ruta del bacalao” española o a los techno-carnavales alemanes o travellers británicos (Sáiz, et al., 2003). Es entre 1992 y 1996 cuando su consumo se vuelve masivo, tanto en nuestro país como en Europa, para estabilizarse alrededor de 1997 (Gamella y Álvarez, 1999).

Gamella y Álvarez-Roldán, (1999) describen 5 períodos diferenciados en la expansión del fenómeno éxtasis en España: fase previa (1978-1986), fase inicial (1987-1989), fase de popularización (1990-1991) y fase de consumo masivo (1992-1996). Desde finales de los 70 se tiene presencia de estas drogas en entornos turísticos, principalmente Baleares, ligada a un consumo puntual y experimental por parte de norteamericanos o europeos que habían conocido la sustancia en Estados Unidos. Los primeros consumos grupales ocurren en Ibiza en 1983, y no es hasta 1984-1986 cuando se constata la presencia de éxtasis en Madrid y la costa mediterránea (Barcelona, Marbella y especialmente Valencia). En esta fase inicial el consumo sigue siendo restringido y elitista debido a su

baja accesibilidad e importación a pequeña escala. Ibiza juega un papel fundamental en su expansión unido a la llegada de la música acid house. Es entre 1990-1991 cuando el consumo se extiende a amplios sectores de la población juvenil y deja de ser un consumo elitista y/o asociado a movimientos contraculturales. Entre 1992 y 1996 alcanza su mayor crecimiento debido a la mayor disponibilidad en el mercado y a la caída de su precio, convirtiéndose en una sustancia de consumo masivo. Su uso se extiende principalmente entre los jóvenes españoles de ambientes urbanos pero también de provincias y entornos rurales. Se comunican los primeros casos de muertes por MDMA, sola o en sinergia con otras drogas. La estabilización en el número de nuevos consumidores se produce a partir de 1997. Este hecho va unido a una caída en la calidad del producto y al control de su venta por grupos profesionalizados dentro del tráfico de drogas ilegales.

La FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos) ha aprobado en los últimos años varios ensayos clínicos para evaluar el uso terapéutico de la MDMA. Concretamente se ha evaluado la eficacia del éxtasis en el tratamiento del estrés post-traumático en mujeres víctimas de abuso sexual (Bouso, et al., 2008; Doblin, 2002; MAPS, www.maps.org/protocol). Dicho estudio fue aprobado en el año 2001 y aunque inicialmente preveía incluir 29 sujetos, presiones políticas obligaron a cerrar el estudio con sólo 6 sujetos. Los resultados preliminares refieren que dosis entre 50 y 75 mg son seguras en seres humanos y que el efecto combinado de terapia cognitiva/MDMA es clínicamente significativo y efectivo en el tratamiento de este trastorno en comparación al uso de otros fármacos. La segunda vía de aplicación se ha centrado en el cuidado paliativo de enfermos terminales de cáncer con el objeto de reducir los niveles de ansiedad (MAPS, www.maps.org/mdma/#clinical), donde por el momento también se han obtenido resultados clínicamente positivos. La demostración de la eficacia de la MDMA como tratamiento farmacológico en diversos trastornos psicopatológicos es esperanzadora aunque todavía queda a la espera de la realización de nuevos ensayos.



Figura 1.3. Techno Rave. Fuente: <http://citizented.com/wp-content/uploads/2008/11/techno-rave-763077.jpg>

1.4. Patrón de consumo y epidemiología

Los datos que aquí se exponen proceden de los últimos informes anuales publicados en el año 2008, elaborados por La Oficina de la Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC, 2008) y el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA, 2008), sobre la problemática derivada del consumo de drogas de abuso tanto en el ámbito internacional como nacional. Los datos que hacen referencia a la situación en España proceden del informe nacional elaborado por la red REITOX (European Information Network on Drugs and Drug Addiction) con datos actualizados correspondientes al año 2006 (EMCDDA, 2007b).

A nivel mundial, el consumo de éxtasis y otros estimulantes de tipo anfetamínico representan el segundo mayor consumo de drogas de ilegales, superados únicamente por el consumo de cannabis. Los estudios epidemiológicos refieren que alrededor de 24,7 millones de personas de edades comprendidas entre los 15 y 64 años, lo que equivale a un 0,6% de la población mundial, han consumido algún tipo de estimulante anfetamínico en el último año, de los cuales aproximadamente un tercio de estos consumidores, es decir 9 millones (el 0,2% de la población mundial) lo constituyen los consumidores de éxtasis. Europa concentra aproximadamente el 30% de estos consumidores a nivel mundial, lo que equivale aproximadamente a 3 millones de personas, el 90% de los cuales se hallan ubicados en Europa occidental y central, seguido muy de cerca por los países de Norte America con 2,4 millones de consumidores. Ambos presentan una prevalencia de consumo similar del 0,8% anual (UNODC, 2007, 2008) (Figura 1.4).

En los últimos años el consumo de esta sustancia se ha estabilizado a nivel mundial, después de haber experimentado una progresión constante durante los años 90, alcanzando su cenit en el 2004 en cuanto al número de consumidores, con una estimación aproximada de 9,7 millones de personas a nivel mundial. Parte de esta estabilización obedece al declive significativo de la demanda experimentada en los países norteamericanos en los últimos años relacionado con una mayor sensibilización de sus riesgos potenciales y a la menor disponibilidad de esta sustancia en el mercado. Se espera una estabilización e incluso un leve decremento de la demanda en aquellos mercados más maduros como son los países de Europa occidental, central, países norteamericanos y Australia. Por el contrario, se esperan incrementos de la demanda en el sur y este de Europa, sudeste asiático y países latinoamericanos más desarrollados (UNODC, 2008).

En el ámbito europeo se estima que alrededor de 9,5 millones de europeos (una media del 3%) han probado el éxtasis al menos una vez en su vida y que 3 millones lo han consumido en el último año. Las mayores tasas de prevalencia se registran en Reino Unido (7,3%), la República Checa (7,1%), España (4,4%) e Irlanda (5,4%) (EMCDDA, 2008). Entre los adultos jóvenes, es decir aquellos entre los 15 y 34 años, se estima que 7,5 millones sobre un total de 134 millones han probado el éxtasis en algún momento y que aproximadamente 2,5 millones lo han consumido en el último año. Estas estimaciones de prevalencia son incluso más elevadas entre los más jóvenes, es decir aquella población entre los 15 y 24 años, con estimaciones del 1,3% y 4,6% (sobre un total de 64 millones) para el consumo de esta sustancia en el último año. El estudio también indica que la prevalencia de consumo es todavía mayor entre la población de 17 a 18 años y que el primer consumo de éxtasis se produce poco después de los 16 años (EMCDDA, 2008). Los datos de prevalencia correspondientes al año 2007 aparecen en la figura 1.5.

Respecto a la problemática del consumo de drogas en España, el informe elaborado por la red REITOX (EMCDDA, 2007b) con datos correspondientes al año 2005, mediante encuesta domiciliaria entre la población española de edades comprendidas entre los 15 y 64 años indica que la prevalencia de consumo de éxtasis en el año 2005 seguía siendo inferior a otras drogas lúdicas y recreativas como el alcohol, el tabaco o el cannabis, mostrando una tendencia estable o incluso un leve descenso respecto a períodos anteriores. En el año 2005, las sustancias psicoactivas más consumidas entre la población española de edades comprendidas entre los 15 a 64 años fueron el alcohol y el tabaco. En cuanto al uso de drogas ilegales, las más consumidas fueron el cannabis (11,2%), la cocaína (3,0%) y el éxtasis (1,2%).

En cuanto al uso del éxtasis, un 4,4% de la población entre 15 y 64 años había consumido éxtasis al menos una vez en su vida, un 1,2% lo había probado en el último año y un 0,6% lo habían consumido en el último mes. En España, al igual que ocurre en el resto de Europa, su consumo afecta fundamentalmente a los adultos jóvenes, con tasas de prevalencia de uso en los últimos 12 meses del 2,4% entre la población de 15 a 34 años en comparación al 0,4% observado en el rango de edad de 35 a 64 años (EMCDDA, 2007b). La edad de inicio en el uso de esta sustancia ronda los 20,1 años de media (20,2 en los hombres y 19,7 en las mujeres), por tanto posterior al uso de otras sustancias como el tabaco (16,4), el alcohol (16,7), inhalantes (17,8), cannabis (18,3), alucinógenos (19,0) y anfetaminas (19,2) y anterior al primer consumo de heroína (20,2) y cocaína en polvo (20,6). Si se estratifica el consumo por sexos, se observa que el

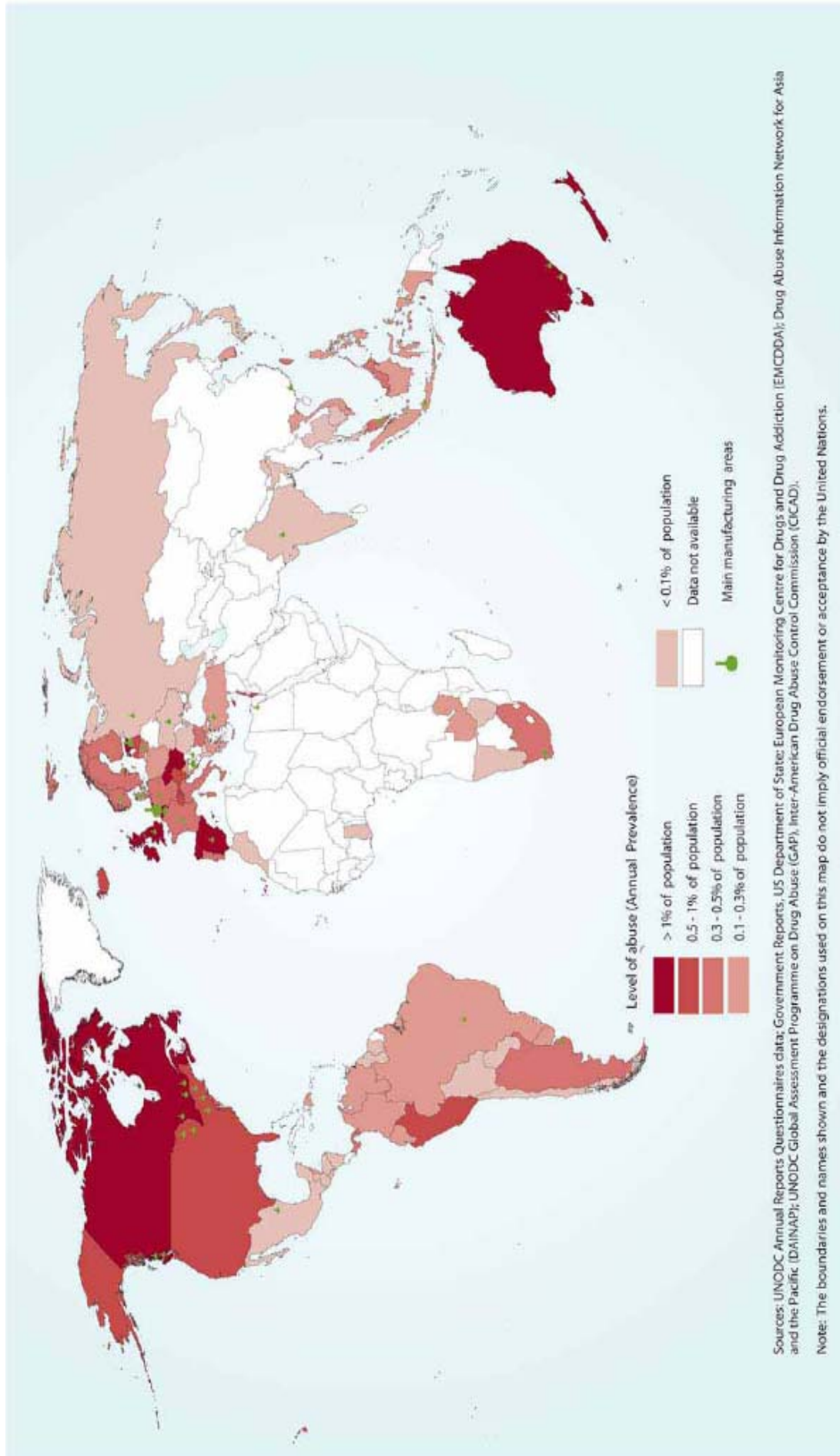
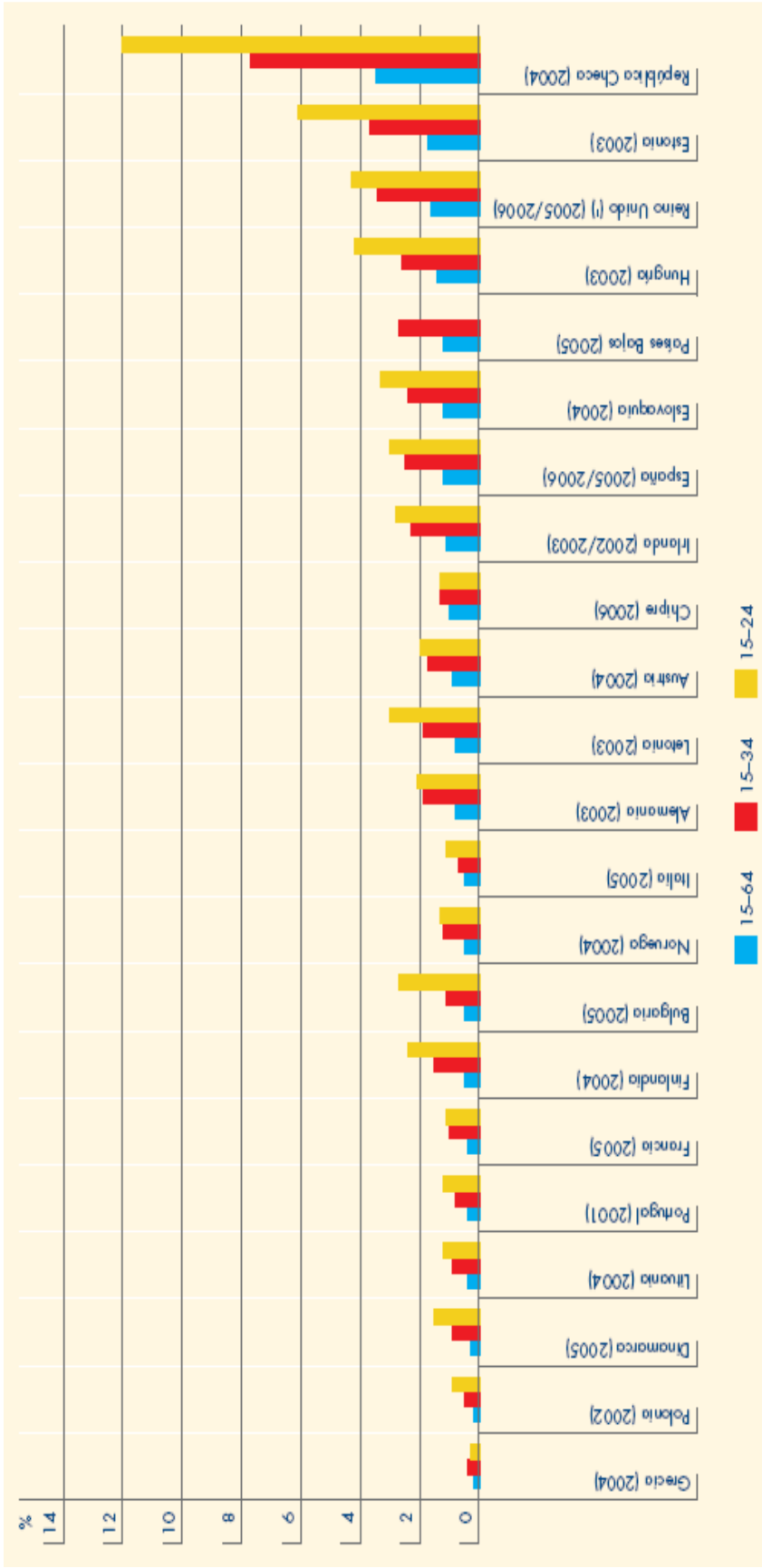


Figura 1.4. Prevalencia del consumo de éxtasis a nivel mundial en el año 2006. Fuente: World Drug Report 2008 (UNODC, 2008).



Inglaterra y Gales.
 N.B.: Los datos proceden de las encuestas nacionales disponibles más recientes en cada país en el momento de realización del informe. Los países están ordenados de acuerdo con la prevalencia total (todos los adultos). Para más información, véanse los cuadros GPS-10, GPS-11 y GPS-18 del boletín estadístico de 2007.
 Fuentes: Informes nacionales de la red Reitox (2006), extraídos de encuestas de población, informes y artículos científicos.

Figura 1.5. Prevalencia del consumo de éxtasis en el último año entre la población adulta joven (entre 15 y 34 años o entre 15 y 24 años, respectivamente). Fuente Informe Anual 2007: el problema de la drogodependencia en Europa (EMCDDA, 2007a).

consumo de éxtasis está más extendido entre hombres que en mujeres, al igual que ocurre para gran parte de otras drogas ilegales (EMCDDA, 2007b). Si analizamos el patrón de consumo de drogas en los adolescentes (rango de edad entre 15 y 14 años), se constata que las sustancias más consumidas por este segmento de población durante los últimos 10 años fueron el alcohol y el tabaco seguido del cannabis, mientras que el uso de otras sustancias es muy minoritario con una prevalencia del 1% o incluso menos. Las sustancias consumidas a edades más tempranas son inhalantes (11,6 años), tabaco (12,1 años) y alcohol (12,7 años). Por lo que respecta al consumo de éxtasis, la prevalencia de uso en el último año era del 0,3% entre los adolescentes de 14 años (0,5% en chicos y 0,2% en chicas), iniciándose en su consumo a la edad de 13,8 y 14 años chicos y chicas respectivamente (EMCDDA, 2007b).

Prácticamente no se encuentran consumidores diarios de éxtasis, sólo esporádicos u ocasionales de frecuencia mensual o semanal. El perfil de este tipo de consumidor suele ser similar al de otras drogas recreativas y no guarda relación con el de marginado o excluido social más propio de los consumidores de heroína. Los consumidores de éxtasis suelen ser jóvenes socialmente integrados, que estudian o trabajan y que viven con sus padres aunque con ingresos propios. El nivel socioeconómico no se relaciona con el consumo. Respecto al contexto de consumo, se trata de un consumo grupal, con amigos, asociado a fines recreativos: al ocio de fin de semana, a la música, el baile, ocasiones y fiestas especiales, al ambiente nocturno, si bien existe una proporción de consumidores que lo consume de forma más intensa alargando la “fiesta” durante más de 24 horas. El consumo está más extendido en ciudades grandes y medias que en localidades pequeñas o entornos rurales, ya que es en las primeras donde se concentra en mayor medida el ambiente de ocio (Infante et al., 2003).

Entre los consumidores de éxtasis, el policonsumo de otras drogas es una constante, combinando su uso principalmente con tabaco, alcohol y cannabis, pero también con cocaína, alucinógenos y anfetaminas. Curiosamente, el consumo regular de éxtasis (frecuencia semanal) es percibido como potencialmente peligroso por un 98,7% de la población española encuestada, aunque el riesgo percibido es menor en comparación al consumo de heroína (99,3%), LSD o alucinógenos (99,2%) y cocaína (98,7%). El uso regular de cannabis se percibe como menos peligroso que el éxtasis (80,8%) así como la ingesta de tranquilizantes/somníferos (81,8%), tabaco (81,1%) o alcohol (87,3%). La percepción del riesgo asociado a su uso regular ha permanecido más o menos estable desde el año 1997, aumentando sensiblemente en el 2005 en relación con su uso esporádico (EMCDDA, 2007b).

1.5. Mecanismo de acción

El éxtasis afecta el sistema nervioso central y periférico actuando principalmente sobre el sistema serotoninérgico, bloqueando la recaptación de serotonina (5-HT) e induciendo su liberación, y en menor medida actuando sobre la transmisión catecolaminérgica, causando liberación dopaminérgica y noradrenérgica (Lyles y Cadet, 2003). La liberación de 5-HT se produce cuando a través de un mecanismo de difusión pasiva o por medio de la interacción con el transportador de membrana presináptico, se produce la entrada de MDMA y la consiguiente salida de 5-HT del citosol neuronal y las vesículas sinápticas hacia el espacio sináptico. Además, se inhibe su posterior recaptación y almacenamiento en las reservas vesiculares y se limita su síntesis, lo que conduce a un agotamiento o depleción de serotonina en el sistema nervioso central. Las propiedades estimulantes del éxtasis se atribuyen a la acción dopaminérgica sobre el sistema nervioso central, mientras que los efectos sensorceptivos y emocionales recaen sobre la estimulación serotoninérgica. Su consumo reiterado produce una disminución persistente de los niveles de 5-HT y un decremento de su metabolito, el ácido-hidroxiindolacético (5-HIAA), lo que constituye otra prueba del papel sustancial que juega la liberación de serotonina en el mecanismo de acción de esta sustancia (Green et al., 2003; Lyles y Cadet, 2003).

1.5.1. Efectos en animales

Los efectos farmacológicos del éxtasis en animales de experimentación han puesto de manifiesto la presencia de una respuesta bifásica caracterizada por efectos inmediatos totalmente reversibles después de 24 horas postadministración y efectos a largo plazo aparentemente irreversibles, origen del potencial neurotóxico de la MDMA. Los efectos psicológicos de la MDMA responden probablemente a sus efectos agudos.

La fase inicial de esta respuesta bifásica se caracteriza por un efecto inmediato de aumento masivo de serotonina en el sistema nervioso central, seguido de una disminución rápida y pronunciada de los niveles de 5-HT y su metabolito 5-HIAA debido a esta liberación intensa y la falta de síntesis. Este efecto alcanza su pico máximo entre las 3 y 6 horas postadministración. La recuperación de los niveles de 5-HT y 5-HIAA es paulatina, mostrando valores similares a los basales (previos a la administración de la MDMA) al cabo de 24 horas. Durante esta fase inicial también se produce una mayor liberación dopaminérgica y noradrenérgica, los cuales retornan a sus niveles basales 24 horas después de la administración (Lyles y Cadet, 2003).

Los efectos a largo plazo, aparentemente permanentes, se producen en el intervalo comprendido entre las 24 horas post administración y una semana después. Transcurridas las 24 horas iniciales, se observa una disminución de los niveles de 5-HT y de su metabolito (5-HIAA) a nivel cerebral. Una semana después se produce una pérdida significativa de los lugares de recaptación de serotonina (los transportadores de membrana) y una marcada disminución de la actividad de la enzima implicada en la síntesis de serotonina, la 5-HT triptófano hidroxilasa (TPH) (Lyles y Cadet, 2003). Estas alteraciones no se producen de forma uniforme a nivel encefálico, sino que existe una mayor vulnerabilidad del cortex cerebral y ciertas estructuras subcorticales como el hipocampo, caudado y estriado. A su vez, estudios histológicos e inmunoquímicos han demostrado en diversas especies animales la existencia de lesiones neurodegenerativas permanentes en el sistema serotoninérgico inducidas por la administración repetida de MDMA (Green et al., 2003). Incluso algunas de estas lesiones parecen ser irreversibles, ya que en ratas estas lesiones persisten incluso un año después del cese en la administración (Lew et al., 1996), siendo observables hasta 7 años después en primates no humanos (Hatzidimitrou et al., 1999). El potencial neurotóxico del éxtasis se expondrá más ampliamente en el apartado *Neurotoxicidad de la MDMA* (1.7).

1.5.2. Efectos en humanos

En humanos, los efectos del éxtasis sobre los distintos neurotransmisores implicados se basan en pruebas indirectas y en la extrapolación de los efectos observados en estudios preclínicos. Al igual que en animales, en humanos se produciría una respuesta bifásica de liberación masiva de serotonina, seguido a las pocas horas por un descenso de los niveles de 5-HT y su metabolito principal (5-HIAA), llegando probablemente al agotamiento de la serotonina neuronal al facilitar el vaciado masivo de las vesículas, inhibir su recaptación y limitar su síntesis. Posteriormente, los niveles recuperarían sus valores basales. En consumidores crónicos o severos, estos efectos persistirían de forma más prolongada en el tiempo, pudiendo dar lugar a lesiones neurodegenerativas irreversibles similares a las observadas en primates tras la administración repetida de MDMA o en altas dosis (Green et al., 2003; Lyles y Cadet, 2003). Los estudios realizados sugieren que el déficit continuado de 5-HT a nivel cerebral desencadenaría toda una serie alteraciones neuroquímicas y estructurales a nivel neuronal en el sistema serotoninérgico, origen de la neurotoxicidad a largo plazo de esta sustancia.

1.6. Efectos subjetivos en humanos

1.6.1. Efectos agudos y reacciones adversas por intoxicación aguda

La popularidad del consumo de éxtasis radica en su habilidad para inducir un amplio espectro de efectos psicológicos y conductuales altamente atractivos y deseables tanto euforizantes como de tipo entactógeno, que se traducen en un estado emocional positivo caracterizado por la empatía. Entre los efectos más comunes destacan la pérdida de inhibición, mayor arousal, euforia, extroversión, incremento de la autoestima y seguridad en uno mismo, menores niveles de ansiedad, mayor autoconciencia emocional y capacidad de introspección, hipersensibilidad sensorial, deseo de intimidad y contacto sexual, incremento de la sensualidad y de la satisfacción sexual, así como mayor conexión y empatía con los demás (Camí et al., 2000; Green et al., 2003; Morgan, 2000; Verheyden et al., 2003). Estos efectos positivos se experimentan con mayor probabilidad e intensidad que los efectos indeseables (Baylen y Rosenberg, 2006).

Los efectos agudos empiezan a experimentarse entre los 20 y 60 minutos después de la toma, con una duración aproximada de los mismos entre 3 y 5 horas. El pico máximo de estos efectos se alcanza entre los 60 y 90 minutos (Green et al., 2003). Otra serie de efectos emocionales y cognitivos que acompañan este estado subjetivo positivo durante la fase aguda son alteraciones de la percepción tanto visual, temporal como táctil (visión borrosa, cromatismo visual, pérdida de la noción del tiempo, hipersensibilidad táctil) y confusión mental. Además, el éxtasis como derivado estructural de la anfetamina se asocia con efectos fisiológicos simpaticomiméticos de tipo anfetamínico. Algunos de estos efectos son taquicardia, arritmias, hipertensión arterial, hipertermia, midriasis y sequedad de boca. También es común la aparición de síntomas neurológicos como tensión mandibular, trismo, bruxismo, temblores, parestesias, hiperreflexia, piloerección, náuseas e insomnio y anorexia. Estas reacciones fisiológicas probablemente se ven estimuladas o exacerbadas por las condiciones ambientales (hacinamiento, calor ambiental, actividad física intensa y baile bajo los efectos de la psicoestimulación entre otros) (Camí et al., 2000; Lorenzo y Lizasoain, 2003; Morgan, 2000; Parrott, 2001). El consumo de éxtasis también está asociado con la experimentación de efectos agudos indeseables popularmente conocidos como “*mal rollo*”. Entre estos efectos tanto de tipo cognitivo como emocional destacan moderada desrealización y despersonalización, alteración de la concentración, confusión mental, dificultades en el procesamiento de la información, elevada ansiedad y disminución del apetito. Al igual que los efectos placenteros, estos efectos negativos también pueden prolongarse entre 3 y 5 horas después de la toma (Morgan, 2000; Parrot, 2001).

Un trabajo de revisión llevado a cabo por Baylen y Rosenberg, (2006) sobre la naturaleza de los diferentes efectos subjetivos experimentados durante la fase aguda o dentro de las primeras 24 horas después de la toma, muestra que los consumidores experimentan en mayor medida efectos de tipo somático (nauseas, bruxismo, dolor de cabeza, cambios en la temperatura corporal, dolores musculares, mareo, boca seca, sudoración) y emocional (mayor arousal, ansiedad, depresión, fatiga mental, sensación de intimidad, miedo, euforia, bienestar), mientras que aquellos de carácter sexual (mayor sensualidad y deseo sexual), cognitivos (confusión mental), perceptivos y relacionados con el sueño o el apetito se experimentan en menor proporción. A diferencia de los efectos positivos, efectos indeseables como la pérdida de apetito, insomnio, estado de ánimo deprimido y alteración de la concentración se suelen experimentar más tarde, aproximadamente entre las 24 y 48 horas posteriores al consumo (Verheyden et al., 2003).

La aparición de complicaciones fisiológicas por intoxicación aguda se asocian con el consumo masificado en fiestas interminables o *raves*. A pesar de ello, el número global de muertes es escaso, lo que sugiere un riesgo letal limitado de esta sustancia, aunque no inexistente. Por otra parte, la aparición de estas reacciones agudas parece depender más de la susceptibilidad individual, de las circunstancias en las que se ingiere la sustancia y de la presencia de patologías previas que de la dosis ingerida (Ojeda et al., 2003). Entre las reacciones adversas por intoxicación aguda de éxtasis, el síndrome hipertérmico es el más frecuente y letal. Este cuadro aparece varias horas después de la toma, dando lugar a agitación, seguido de taquicardia, hipertensión, midriasis, sudores, hipertermia que puede llegar a los 42°C, taquipnea, convulsiones y pérdida de conciencia. En los casos más graves el cuadro evoluciona a una coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda y fracaso orgánico. Otra de las reacciones adversas ligadas al uso del éxtasis es el desarrollo de hepatotoxicidad manifestada como hepatitis o insuficiencia hepática aguda. Las alteraciones cardiovasculares producidas por las propiedades simpaticomiméticas del éxtasis también pueden producir arritmias, asistolias, hipertensión y colapso cardiovascular. El consumo de esta sustancia también se asocia con cuadros cerebrovasculares como la hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracraneal e infarto cerebral. También se han descrito casos de hiponatremia y secreción aumentada de la hormona antidiurética pudiendo provocar edema cerebral o encefalopatía hiponatrémica. Sin embargo, dentro de este amplio espectro de reacciones agudas, tanto las alteraciones cardiovasculares como los efectos tóxicos de la hipertermia en los sistemas renal y hepático suelen ser las causas más comunes de fallecimiento asociado al consumo de éxtasis (Lorenzo y Lizasoain, 2003; Ojeda et al., 2003).

1.6.2. Efectos subagudos

Después de 24 a 48 horas comienzan a manifestarse una serie de efectos subagudos indeseables que anuncian una sensación de bajón o *crash*. Los más comunes suelen ser dolores musculares, fatiga, anhedonia, fluctuaciones del estado de ánimo, irritabilidad, dolor de cabeza, pérdida del apetito e insomnio. Por lo general estos síntomas no suelen persistir más allá de 3 días después haber interrumpido el consumo. En lo que respecta a los síntomas emocionales y cognitivos propios de esta fase, los consumidores refieren experimentar letargia, estado de ánimo deprimido, pérdida de memoria y alteración de la concentración. Las dificultades cognitivas tienden a desaparecer tras un período medio de 48 horas, mientras que las alteraciones del estado de ánimo suelen persistir durante más tiempo, desapareciendo de forma gradual en un promedio de 3 a 4 días después de haber cesado el consumo (Morgan, 2000; Verheyden et al., 2003).

1.6.3. Efectos residuales persistentes a largo plazo

En relación con la aparición de posibles efectos a largo plazo, los consumidores refieren en primer lugar el desarrollo de tolerancia frente a sus efectos positivos (que suelen compensar incrementando la dosis consumida o el número de ocasiones de uso) así como una potenciación de sus efectos indeseables. También refieren el desarrollo de una mayor empatía hacia los demás (Verheyden et al. 2003). En segundo lugar manifiestan pérdida de memoria, problemas de atención y concentración así como trastornos emocionales diversos, especialmente depresión (Verheyden et al., 2003; Morgan, 2000).

Tanto los déficit mnésicos como los estados depresivos figuran como los cambios más notables derivados del consumo prolongado de éxtasis (Morgan, 2000). Aunque en algún caso se han descrito déficit mnésicos en consumidores ocasionales con un uso relativamente bajo de esta sustancia (entre 1 y 9 ocasiones) en comparación a sujetos control no consumidores de drogas (Parrott et al., 1998), la mayoría de estudios realizados apuntan hacia la aparición de estos déficit con el uso crónico e intenso de esta sustancia, lo que equivaldría a un consumo acumulado aproximado de más de 100 pastillas a lo largo de la vida. En relación con los trastornos psiquiátricos, además de la existencia de episodios depresivos persistentes, se han descrito otra serie de síntomas en consumidores habituales: despersonalización, ansiedad, sintomatología obsesiva, flashbacks con alucinaciones visuales o auditivas, ataques de pánico, ideación paranoide, síntomas psicóticos y trastornos del sueño. El principal motivo apuntado por los consumidores para abandonar su uso de forma definitiva, responde a los posibles efectos adversos sobre la salud mental derivados de su uso intenso y prolongado a largo plazo (Verheyden et al., 2003).

1.7. El sistema cerebral serotoninérgico y su relación con la función cognitiva.

En la actualidad existen pruebas consistentes tanto en especies animales como en humanos del papel neuromodulador que desempeña la serotonina en el procesamiento cognitivo general y muy en particular en la consolidación de la memoria (Meneses, 1999). Los resultados indican que la activación o bloqueo de varios receptores serotoninérgicos, concretamente diferentes subtipos de 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5HT₄, 5HT₆ y 5HT₇ inducen cambios en el rendimiento mnésico. Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en estructuras y áreas cerebrales *clave* implicadas en el procesamiento mnésico como el hipocampo y el neocortex (en particular prefrontal) (Harvey, 2003; Meneses, 1999; Pérez-García y Meneses, 2008). Por otro lado la manipulación de 5-HT mediante el uso de agonistas o la limitación de sus precursores, también ha permitido constatar efectos negativos sobre la función ejecutiva en la toma de decisiones, flexibilidad mental y memoria de trabajo visual, las cuales implican el control de las áreas orbitofrontal y dorsolateral (Robbins, 2000; Wingen et al., 2007). Por el momento se desconocen los mecanismos de acción que subyacen a dicha interacción.

1.8. Neurotoxicidad del éxtasis

1.8.1. Potencial neurotóxico en animales de experimentación: estudios preclínicos

Los datos aportados por estudios preclínicos en animales siguen siendo de gran utilidad a la hora de valorar los efectos neurotóxicos derivados del uso del éxtasis a largo plazo. A pesar de las limitaciones que supone la extrapolación de los resultados obtenidos en animales a humanos, existen pruebas suficientes de que el consumo de MDMA induce efectos neurotóxicos muy selectivos y persistentes sobre el sistema serotoninérgico cerebral cuando se administra de forma repetida y en altas dosis. En relación con esta cuestión, se han observado las siguientes alteraciones neuroquímicas y estructurales: menores concentraciones de serotonina en las vesículas de los terminales nerviosos serotoninérgicos y de su metabolito (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo, disminución de los lugares de recaptación de 5-HT (número de transportadores de membrana) en los terminales nerviosos serotoninérgicos, pérdida de terminales y axones serotoninérgicos y patrones de regeneración axonal aberrantes. Además, se han constatado diferencias interespecie en cuanto al grado de vulnerabilidad frente a sus efectos neurotóxicos y la persistencia de las lesiones a largo plazo (Green et al., 2003; Lyles y Cadet, 2003).

En primer lugar, los estudios realizados han demostrado que el primate no humano presenta una depleción serotoninérgica más pronunciada en comparación a otras especies menos evolucionadas como la rata, y que dicho efecto se produce con menores dosis de MDMA. En primates, los niveles de concentración de serotonina disminuyen de forma generalizada a nivel cerebral, aunque con pérdidas más marcadas en el neocortex, hipocampo, caudado y putamen, mientras que otras estructuras como el tálamo o el hipotálamo aparecen menos afectadas (Ricaurte et al., 1988b, 1992a). También se han constatado decrementos significativos persistentes en las concentraciones de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo (CSF) (Ricaurte et al., 1988a,b; Ricaurte y McCann, 1992a), así como menor densidad de transportadores de serotonina a corto y largo plazo después del cese en la administración (entre 13 días y 13 meses post ingesta), siendo el neocortex el área cerebral más vulnerable a dicha pérdida (Fischer et al., 1995; Ricaurte y McCann, 1992a; Scheffel et al., 1998).

En segundo lugar, la administración repetida de MDMA produce una mayor afectación selectiva de los axones y terminales serotoninérgicos en primates en comparación a otras especies como la rata. Este patrón lesional se caracteriza por una mayor afectación de aquellas regiones cerebrales más distales en relación a los núcleos de Rafe, como el neocortex e hipocampo, así como una menor afectación de estructuras más proximales como el tálamo e hipotálamo (Ricaurte et al., 1988b, 1992a).

En tercer lugar, el potencial neuroregenerativo del sistema serotoninérgico parece ser menor en el primate en comparación a otras especies animales, lo que podría dar lugar en los primeros a lesiones de carácter permanente. El primate es mucho más susceptible de presentar procesos neuroregenerativos incompletos o patrones de reinervación aberrantes en aquellas áreas cerebrales lesionadas por la acción neurotóxica de la MDMA (Fischer et al., 1995; Hatzidimitriou et al., 1999). En primates, los patrones de regeneración axonal se caracterizan por una hipoinervación o nula regeneración de las áreas lesionadas más distales a los núcleos de Rafe e inicialmente más dañadas (principalmente áreas corticales), así como una recuperación parcial, total o incluso hiperinervación de las áreas afectadas más proximales. Los axones mayormente dañados (aquellos de mayor longitud, con mayores arborizaciones y de proyección ascendente) presentan en su conjunto menor probabilidad de recuperación (Fischer et al., 1995). Hatzidimitriou *et al.*, (1999) demuestran como incluso 7 años después de cesar la administración de MDMA, los primates previamente tratados seguían mostrando este patrón característico de regeneración aberrante y lesiones cerebrales persistentes secundarias a la acción neurotóxica de la MDMA (Figura 1.6 y 1.7).

La suma de estas evidencias permite concluir que los primates presentan mayor vulnerabilidad frente a los efectos neurotóxicos de la MDMA, mayor persistencia de las alteraciones neuroquímicas y estructurales inducidas a nivel neuronal y mínima probabilidad de regeneración de aquellas áreas cerebrales mayormente dañadas (Fischer et al., 1995; Hatzidimitriou et al., 1999; Ricaurte et al., 1992a; Scheffel et al. 1998), lo que con toda probabilidad podría dar lugar a daño neuronal irreversible. Aunque en la actualidad se desconoce de forma precisa el mecanismo de acción mediante el cual el éxtasis induce efectos neurodegenerativos persistentes sobre el sistema serotoninérgico, los estudios realizados apuntan a la acción conjunta de varios agentes causales posibles: la formación de metabolitos tóxicos por parte de la MDMA y la consiguiente generación de radicales libres, unido a procesos de estrés oxidativo y a lesiones de membrana (Green et al. et al., 2003; Lyles y Cadet, 2003).

La menor dosis de MDMA que produjo daño estructural persistente en primates no humanos fue de 5 mg/kg administrada dos veces al día durante 4 días consecutivos (Ricaurte et al. 1988 a,b, 1992). Por el momento no existe acuerdo respecto a si una dosis única de 5mg/kg se asemeja a la ingerida en el consumo recreativo. Algunos autores sugieren que ésta es mayor, mientras que otros argumentan que 5mg/kg de MDMA serían equivalentes a una dosis única de 1.4 mg/kg en humanos, la cual queda comprendida dentro de los parámetros de consumo típico recreativo (Morgan, 2000). Una encuesta realizada entre 1151 consumidores en Reino Unido muestra que más del 50% de los consumidores suele ingerir 2 pastillas en cada ocasión de uso mientras que un 25% refiere tomar de forma habitual 4 pastillas o más (Winstock et al., 2001). Por lo general el consumo se produce durante los fines de semana y suele concentrarse en un único episodio, ya que rápidamente se desarrolla tolerancia frente a sus aspectos positivos (Parrott, 2001). El período temporal de uso suele limitarse alrededor de 4 o 5 años (Winstock et al., 2001). En cuanto al patrón de uso mostrado por los consumidores severos (consumo acumulado de más de 100 pastillas), el 62% refiere ingerir de una a dos pastillas en cada ocasión de uso, el consumo semanal referido por el 65% de estos sujetos oscila entre 3 y 9 pastillas, mientras que el 35% restante suele sobrepasar las 10 pastillas (Sholey et al., 2004). En la actualidad el contenido medio de MDMA por pastilla en los países europeos oscila entre 25 y 65 mg de MDMA (EMCDDA, 2008), lo que equivaldría a una dosis oral por comprimido de alrededor de 0.75mg/kg en individuos entre 60 y 80kg de peso, por lo que el consumo típico recreativo de 2 comprimidos equivaldría a una dosis de 1.4 mg/kg. Teniendo en cuenta estos datos, la dosis anterior de 1.4 mg/kg en humanos se asemejaría claramente a la consumida por un amplio porcentaje de consumidores de éxtasis.

En su conjunto, las evidencias aportadas por los estudios preclínicos son motivo de preocupación en cuanto a que la neurotoxicidad acumulada por los consumidores de éxtasis, en particular por aquellos que muestran un uso severo de esta sustancia, podría dar lugar a lesiones similares a las observadas en animales e inducir trastornos diversos, en particular cognitivos y psiquiátricos. Incluso cabe la posibilidad de que con el paso del tiempo y en edades más avanzadas, la persistencia de estas alteraciones pudiera contribuir a la aparición de deterioro cognitivo más allá del proceso de envejecimiento normal (Fischer et al., 1995; Lyles y Cadet, 2003; Ricaurte et al., 1888b).

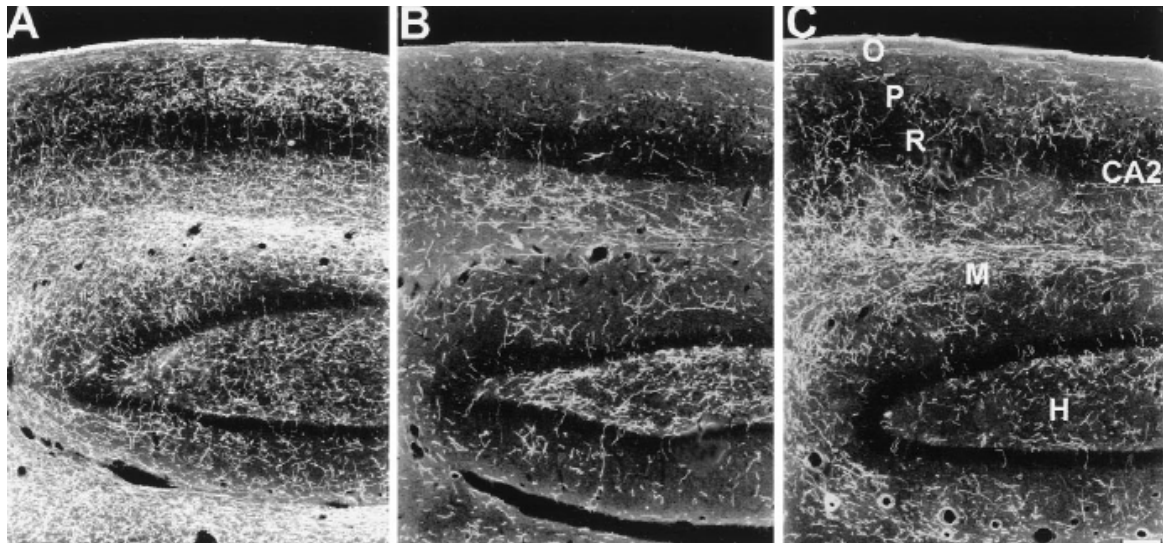


Figura 1.6. Imágenes obtenidas mediante técnicas inmunorreactivas que muestran el decremento significativo que experimenta la densidad de axones serotoninérgicos en el hipocampo y giro dentado de un primate a las 2 semanas post tratamiento con MDMA (B), y la hipoinervación persistente de esta estructura a los 7 años post tratamiento (C), en comparación a un caso control (A). Se aprecia una hipoinervación significativa en el hilus (H), estrato oriens (O), estrato piramidal (P) y capa molecular (M). Fuente: Hatzidimitriou et al., 1999.

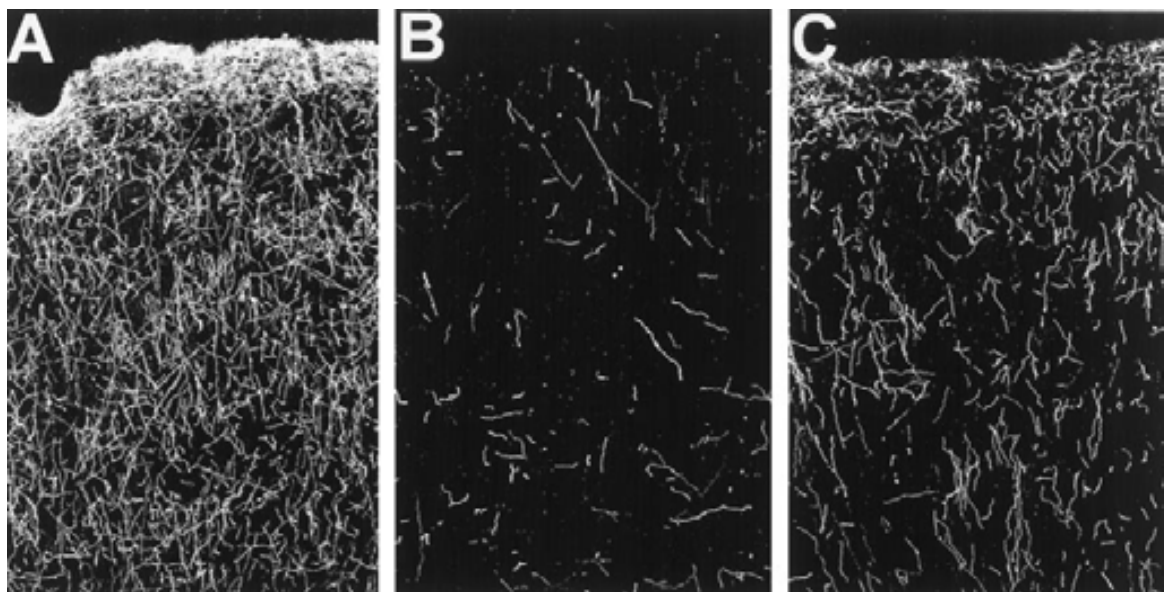


Figura 1.7. Imágenes obtenidas mediante técnicas inmunorreactivas que muestran el decremento significativo que experimenta la densidad de axones serotoninérgicos en el cortex frontal de un primate a las 2 semanas post tratamiento con MDMA (B), e hipoinervación persistente de este área a los 7 años post tratamiento (C), en comparación a un caso control (A). Fuente: Hatzidimitriou et al., 1999.

1.8.2. Potencial neurotóxico en humanos

La valoración del potencial neurotóxico de la MDMA en humanos se concentra en métodos indirectos (datos de neuroimagen, neuroquímicos, clínicos) al no disponerse de pruebas directas (estudios histológicos) sobre los efectos del éxtasis en el tejido cerebral. La extrapolación de los resultados obtenidos mediante modelos animales a seres humanos no está exenta de limitaciones, ya que los cálculos alométricos no parecen ser suficientes debido a la existencia de importantes diferencias interespecie en cuanto a la vulnerabilidad de los efectos neurotóxicos (Green et al., 2003). Algunas de las más relevantes radican en la existencia de polimorfismos genéticos, diferencias en cuanto al metabolismo global así como diferencias respecto a las dosis administradas en animales las cuales suelen ser mayores que las utilizadas en el consumo recreativo (de la Torre y Farré, 2004). En cualquier caso, la cuestión básica a resolver es si los efectos neurotóxicos observados en animales de experimentación podrían producirse en humanos. De ser así, uno de los aspectos claves a valorar sería su impacto sobre la función cognitiva. Aunque la evidencia aportada por los estudios preclínicos no es todavía concluyente, existe cada vez mayor acuerdo en que el consumo de éxtasis es potencialmente tóxico para los humanos.

Es importante mencionar que el éxtasis al ser clasificada como droga ilegal y sustancia de abuso por los organismos oficiales (por la FDA en 1985 y por la OMS en 1986) no permite la utilización de modelos experimentales doble-ciego en humanos, con distribución aleatoria de voluntarios en las condiciones de consumo de MDMA y placebo, ya que no sería ético administrar repetidamente importantes dosis de éxtasis en seres humanos con el objeto de inducir el desarrollo de daño neural para su estudio. Ello ha obligado a la utilización de otra serie de métodos indirectos para evaluar el potencial neurotóxico de esta sustancia. Entre los más utilizados en la última década destacan las técnicas de neuroimagen, aunque desde otros ámbitos como la psicología se han utilizado pruebas neuropsicológicas las cuales han demostrado ser instrumentos sensibles al grado de afectación cognitiva que presentan estos consumidores, probablemente debido al papel modulador que desempeña la 5-HT sobre la cognición. También desde la neurofisiología se ha abordado el impacto del éxtasis sobre la actividad eléctrica cerebral mediante el uso de diversos potenciales, alguno de ellos como el estudio de los dipolos, estrechamente relacionado con la funcionalidad del sistema serotoninérgico. En su conjunto, estos indicadores pretenden aportar evidencias concluyentes sobre la magnitud del potencial neurotóxico del éxtasis a nivel cerebral en consumidores recreativos y del curso de estas alteraciones a lo largo del tiempo ligadas a la variabilidad en el uso o el cese en el consumo.

1.8.2.1. Datos aportados por estudios neuropsicológicos

En la actualidad, el amplio volumen de estudios cognitivos publicados aportan pruebas consistentes de que el consumo de éxtasis de forma habitual, intensa o prolongada en el tiempo se relaciona con la presencia de déficit mnésicos, aunque también con alteraciones de carácter ejecutivo y de atención-concentración (Kalechstein et al., 2007; Zakzanis et al., 2007). Por otra parte, estos trabajos también coinciden en mostrar una asociación significativa entre el grado de exposición al éxtasis y la magnitud de las alteraciones mnésicas, es decir: a mayor consumo acumulado de MDMA menor capacidad de recuerdo (Bolla et al., 1998; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2003; Quednow et al., 2006). Se presume que la aparición de todas estas alteraciones es secundaria a los efectos neurotóxicos del éxtasis sobre el sistema serotoninérgico cerebral.

Los hallazgos aportados por la mayoría de estudios previos, tanto transversales como longitudinales, apuntan a la capacidad mnésica como función particularmente afectada tras el consumo recreativo de éxtasis. Los primeros casos referidos por la literatura datan de principios de los años 90 (Krystal et al., 1992; McCann y Ricaurte, 1991). Estos estudios fueron los primeros en indicar la existencia de alteraciones en memoria episódica tanto para recuerdo inmediato como diferido, no sólo relacionados con el consumo habitual y prolongado de éxtasis a lo largo del tiempo sino también como efecto crónico residual en situación de abstinencia. McCann y Ricaurte, (1991) en un estudio de caso único describen problemas de memoria referidos por el propio consumidor después del uso continuado de esta sustancia durante 18 meses. Krystal *et al.* (1992) también constataron alteraciones mnésicas de carácter leve y moderado en un pequeño grupo de consumidores habituales con un uso severo de esta sustancia (alrededor de 130 pastillas) durante un período acumulado de 5 años y tras un período de abstinencia de entre 3 semanas y 6 meses. A día de hoy los déficit mnésicos siguen constituyendo una de las pruebas más claras en favor de la neurotoxicidad inducida por el uso recreativo de esta sustancia sobre el sustrato cerebral. Un amplio número de estudios publicados muestran alteraciones muy leves de la memoria episódica concretamente sobre la capacidad de aprendizaje, recuerdo inmediato, recuerdo diferido y reconocimiento (Bhattachary y Powell, 2001; Dafters et al, 2004; McCardle et al., 2004; Morgan et al., 2002; Parrott et al., 1998; Rodgers et al, 2000). Estas alteraciones se asocian a un patrón de uso muy intenso (más de 80 pastillas acumuladas a lo largo del tiempo) (Bolla et al., 1998; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000, 2003; Quednow et al., 2006). Los propios consumidores también describen problemas centrados en memoria prospectiva (dificultades para recordar que debe realizarse una acción en el futuro), especialmente en el recuerdo a largo plazo (Heffernan et al., 2001; Rendell et al., 2007). Este déficit se

asocia al uso severo y moderado de esta sustancia (Rodgers et al., 2003). Es importante señalar que sólo algún estudio refiere la aparición de déficit mnésicos en consumidores noveles, es decir, con un uso muy limitado o esporádico de esta sustancia (menos de 10 ocasiones a lo largo de la vida) (Parrott et al., (1998).

Por otra parte, un amplio abanico de funciones ejecutivas también muestra cierto grado de alteración relacionado con el uso del éxtasis. Varios autores han seguido el modelo propuesto por Miyake *et al.*, (2000) para la clasificación de estas alteraciones, fraccionando la función ejecutiva en tres componentes básicos: flexibilidad cognitiva (cambio de set mental), inhibición de respuestas automáticas, y actualización y mantenimiento de la información en memoria de trabajo. Los estudios realizados apuntan a la memoria operativa junto con la memoria episódica como las capacidades más vulnerables frente al uso del éxtasis (Fisk et al., 2004b; Montgomery et al., 2005; Montgomery y Fisk, 2008; Verdejo-García et al., 2005; Wareing et al., 2004a,b). Los menores rendimientos en memoria de trabajo se atribuyen a una actualización menos eficiente de la información debido a dificultades básicamente centradas en la retención de información en memoria inmediata (Montgomery y Fisk, 2008). Independientemente de los déficit de carácter mnésico, también se han detectado en estos consumidores menor flexibilidad cognitiva (Lamers et al., 2006; Reay et al., 2006; von Gesau et al., 2004), menor velocidad de procesamiento mental (Croft et al. 2001b; Wareing et al., 2007), menor fluencia verbal (Montgomery et al., 2005; Bhattachary y Powell, 2001; Hefferman et al., 2001), dificultades de planificación (Schifano et al., 1998), menor capacidad de razonamiento abstracto (Fisk et al., 2005; Verdejo-García et al., 2005), mayor impulsividad cognitiva, menor capacidad de juicio social y emocional, y una menor eficiencia en la toma de decisiones (Lamers et al., 2006; Morgan, 2006; Quednow et al., 2007; Reay et al., 2006). En su conjunto, estas alteraciones de carácter ejecutivo sugieren una actividad disfuncional en diversas áreas prefrontales: cortex dorsolateral, ventrolateral, medial, orbitofrontal, en los consumidores de éxtasis en comparación a sujetos control no consumidores de drogas de abuso.

La suma de estas alteraciones podría tener un impacto negativo aunque sutil en la vida diaria de estos sujetos debido al carácter subclínico de las mismas. En base a estos déficit cognitivos y a las tipologías descritas por Cummings (Cummings, 1993) se han propuesto dos posibles patrones de afectación cerebral relacionados con el uso del éxtasis: frontal-subcortical (Kalechstein et al., 2007) y fronto-temporal (Fox et al. 2002; Gouzoulis-Mayfrank et al. 2003).

En cuanto a la posible reversibilidad de los efectos neurotóxicos derivados del éxtasis en situación de breve abstinencia, la gran mayoría de los estudios realizados refieren que los déficit observados en jóvenes consumidores tienden a permanecer de forma persistente. En consumidores habituales y tras varios días de abstinencia (entre 3 y 7 días) se ha constatado un amplio espectro de alteraciones de carácter estable relacionadas con la capacidad mnésica (tanto episódica como operativa), la función ejecutiva (fluencia verbal, capacidad de inhibición, toma de decisiones) y en menor medida en atención compleja (Hanson y Luciana, 2004; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Morgan et al., 2006; Quednow et al., 2006, 2007). Con períodos de mayor abstinencia (un mínimo de 6 meses) y en comparación a sujetos control libres de drogas, los consumidores de éxtasis siguen mostrando menores rendimientos en memoria episódica (Morgan et al., 2002) y operativa (Wareing et al., 2000, 2004a,b). Incluso tras un año de abstinencia, se siguen constatando déficit mnésicos de carácter persistente (Reneman et al., 2006a). Únicamente unos pocos estudios han aportado hasta el momento alguna evidencia en contra de la acción neurotóxica persistente del éxtasis a nivel cerebral. Concretamente el estudio realizado por Thomasius *et al.*, (2003) muestra una recuperación parcial en la concentración de transportadores de serotonina en consumidores abstinentes tras un periodo mínimo de 5 meses, si bien estos sujetos siguen presentando una mayor afectación de la memoria episódica para recuerdo inmediato y diferido en comparación a consumidores activos y sujetos control libres de drogas. En su conjunto, la ausencia de una mejora significativa en el rendimiento mnésico tras una abstinencia relativamente prolongada, apoyaría la irreversibilidad a medio plazo de los déficit cognitivos observados, posiblemente relacionados con la existencia de lesiones a nivel cerebral secundarias al consumo de éxtasis.

Respecto a la persistencia o irreversibilidad de los déficit cognitivos a largo plazo presentes en los consumidores de éxtasis (tanto en consumidores habituales como abstinentes), los pocos estudios longitudinales realizados sugieren déficit persistentes y estables, por tanto no progresivos, centrados en la capacidad mnésica, asociados a un patrón de uso muy intenso o severo de esta sustancia (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005; Reneman et al., 2006a; Thomasius et al., 2006). Estos resultados han sido interpretados como probables efectos adversos secundarios al potencial neurotóxico del éxtasis. No obstante cabe mencionar la existencia de algunos estudios que apuntan en otra dirección, mostrando un curso progresivo de dichos déficit con el avance del tiempo (Zakzanis y Campbell, 2006). Zakzanis y Campbell, (2006), en su estudio longitudinal de 2 años de duración, muestran un deterioro progresivo de la memoria episódica en consumidores habituales, mientras que los rendimientos obtenidos por aquellos sujetos

abstinentes que cesaron el consumo durante un período de 12 meses se mantienen estables o incluso en algunos casos experimentaron una mejora sensible. En este caso, los resultados sugieren cierto grado de reversibilidad, aunque lenta, respecto a los efectos cognitivos inducidos por el éxtasis. No obstante, es importante remarcar que a pesar de la mayor evidencia a favor de déficit cognitivos estables y persistentes asociados al uso del éxtasis, la ausencia de un deterioro progresivo esperable derivado del uso acumulado de la MDMA o de una recuperación significativa tras la abstinencia, no permiten establecer un vínculo causal entre los déficit mnésicos y los efectos neurotóxicos inducidos por esta sustancia. Por otra parte, el policonsumo inherente a este tipo de consumidores impide una atribución fiable de los déficit observados al consumo de éxtasis. Independientemente de esta importante variable de confusión, otra limitación decisiva en la interpretación de causalidad es la posibilidad de diferencias premórbidas entre los grupos previas al inicio del consumo de sustancias, como factor explicativo de las alteraciones observadas. En la actualidad, no se dispone de un gran número de estudios longitudinales preclínicos que puedan aportar datos concluyentes a favor de la estabilidad o progresión de dichos déficit a lo largo del tiempo. Por el momento, las pruebas aportadas por las investigaciones realizadas en primates apoyan en mayor medida la persistencia y estabilidad de los déficit cognitivos en aquellos consumidores con una exposición intensa y/o continuada de esta sustancia (Fischer et al., 1995; Hatzidimitriou et al., 1999).

En cuanto al amplio abanico de drogas ilegales utilizadas por los policonsumidores de éxtasis, el cannabis es sin duda la sustancia de abuso más utilizada en combinación con la MDMA (Parrott et al., 2006a, 2007). Su uso masivo entre estos policonsumidores responde al deseo de mitigar la anhedonia y el estado de ánimo depresivo que experimentan de forma subaguda (entre las 24 y 48 horas posteriores al consumo) y también para modular los efectos psicoactivos del éxtasis con el objeto de conseguir una experiencia ya sea más psicodélica o más atenuada de sus efectos estimulantes (Parrott et al., 2007). Debido a la importancia esta sustancia, algunos estudios han intentado esclarecer la contribución del cannabis en los déficit cognitivos observados en consumidores de éxtasis. En la actualidad no hay consenso respecto a esta cuestión, ya que hasta la fecha los estudios realizados aportan resultados dispares. Por una parte, algunas investigaciones han relacionado de forma más consistente estas alteraciones cognitivas con el consumo de éxtasis (Fisk et al., 2004; Morgan et al., 2002; McCardle et al., 2004; Quednow et al., 2006, 2007), mientras que en otros casos la ausencia de diferencias significativas entre los grupos éxtasis y cánnabis apunta hacia una mayor contribución del uso del cannabis (Croft et al., 2001b; Dafters et al., 2004; Lamers et al.,

2006; Montgomery y Fisk, 2007; Simon y Mattick, 2002). Por otra parte, también existen pruebas a favor de los efectos combinados de ambas drogas (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Rodgers, 2000; Rodgers et al., 2003). Cabe la posibilidad de que el uso combinado de ambas sustancias pudiera inducir efectos neuroprotectores en los consumidores de éxtasis, debido a las propiedades hipotérmicas y antioxidantes atribuidas al cannabis (Morley et al., 2004; Sala y Braidá, 2005). En tal caso, el uso concomitante de ambas sustancias podría inducir efectos diferenciados sobre la cognición en comparación al uso exclusivo de éxtasis. En este sentido, sólo unos pocos estudios han podido realizarse en consumidores de MDMA habituales y/o abstinentes prácticamente puros. Estos estudios coinciden en señalar que los consumidores puros muestran mayor afectación cognitiva en comparación a policonsumidores de otras sustancias (Halpern et al., 2004, Yip and Lee, 2005). Estos resultados se suman a la evidencia aportada por estudios previos de que el éxtasis induce diversas manifestaciones cognitivas y aportan nuevos indicios de que incluso pequeñas dosis de MDMA se asocian con la aparición de alteraciones mnésicas de carácter subclínico (Schilt et al., 2007).

Otro aspecto fundamental a abordar es el impacto funcional que se deriva del uso recreativo de esta sustancia sobre la vida diaria. Debido a la implicación de la serotonina sobre múltiples ámbitos del funcionamiento cerebral, en particular sobre la cognición y el estado emocional, es lógico esperar que los cambios neuroquímicos originados por una exposición intensa y continuada generen alteraciones cognitivas, conductuales y emocionales en los sujetos consumidores. En cuanto a la magnitud de estas alteraciones, se ha sugerido un impacto funcional leve, ya que la 5-HT constituye un neuromodulador indirecto de otros neurotransmisores y péptidos (Gouzoulis-Mayfrank and Daumann, 2006b). En el ámbito de la cognición, los estudios realizados concuerdan con esta hipótesis, ya que la mayoría de investigaciones realizadas refieren déficit cognitivos de carácter subclínico (Morgan, 2000; Parrott, 2001). De todas formas sería importante clarificar si la sutileza de estas alteraciones podría suponer un impacto destacable sobre diferentes ámbitos de la vida cotidiana en estos jóvenes consumidores, como por ejemplo el educativo y profesional. Algunos estudios realizados así parecen demostrarlo (Topp et al., 1999; Reay et al., 2006). En relación con esta cuestión, se baraja la hipótesis de que el sistema serotoninérgico cerebral podría perder paulatinamente su capacidad de regeneración a lo largo del tiempo con el uso crónico de esta sustancia, lo que probablemente daría lugar a una afectación cognitiva y conductual relevante en la vida diaria. En la actualidad, no es posible predecir cual será el impacto funcional del uso intenso y prolongado del éxtasis en la edad adulta de un consumidor habitual.

1.8.2.2. Datos aportados por estudios de neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen han permitido el estudio *en vivo* del funcionamiento cerebral, aportando nuevos datos estructurales y funcionales sobre la naturaleza, localización y extensión de las alteraciones presentes en los consumidores de éxtasis. Los estudios realizados mediante la aplicación de éstas técnicas, se han centrado en la exploración del funcionamiento cerebral potencialmente alterado como consecuencia del consumo de éxtasis mediante la utilización de indicadores indirectos válidos de disfunción serotoninérgica y el estudio de aquellas estructuras y regiones cerebrales implicadas en las alteraciones cognitivas que presentan este tipo de consumidores. Varios trabajos de revisión informan de una gran variedad de cambios funcionales y estructurales en sujetos policonsumidores relacionados con el consumo de éxtasis (Cowan, 2007; Reneman et al., 2006b; Verdejo-García et al., 2007).

Las primeras medidas indirectas utilizadas se han centrado en evaluar la funcionalidad del sistema serotoninérgico y la posible pérdida neuronal en los consumidores de éxtasis. Mediante la realización de estudios con Tomografía con Emisión de Positrones (PET) y Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único (SPECT) se han explorado cambios en la densidad de transportadores selectivos de serotonina (SERT) ya que constituyen un elemento estructural de la neurona presináptica serotoninérgica y por tanto un indicador válido de daño axonal serotoninérgico. El conjunto de los estudios realizados han mostrado una menor disponibilidad de transportadores serotoninérgicos a nivel cortical como subcortical en consumidores con un uso intenso del éxtasis (Buchert et al., 2004; McCann et al., 1998, 2005; Reneman et al., 2001a; Semple et al., 1999), aunque otros trabajos apuntan hacia una posible reversibilidad de estas alteraciones tras el cese en el consumo (Buchert et al., 2006) o un decremento significativo en el uso de esta sustancia (Thomasius et al., 2006). En relación con el rendimiento cognitivo, un estudio reciente de McCann *et al.*, (2008) muestra en consumidores abstinentes, una relación directa entre las menores concentraciones de SERT halladas en diversas áreas corticales implicadas en la función mnésica y la obtención de rendimientos levemente deficitarios en pruebas de memoria verbal. Mediante Espectroscopia Protónica (1H MRS) se ha explorado la pérdida neuronal a través de alteraciones en la concentración de marcadores específicos (neurometabolitos) tanto gliales (mio-inositol, Mi) como neurales (*N*-acetilaspartato, NAA). Los estudios realizados no han aportado datos concluyentes sobre cambios a nivel neural o glial relacionados con el consumo de éxtasis y sólo unos pocos estudios refieren cambios significativos a este respecto. Chang *et al.*, (1999) observaron mayor concentración cerebral del marcador mio-inositol (Mi) en consumidores de éxtasis versus controles, indicativo de activación glial en respuesta a los procesos de

degeneración axonal serotoninérgica aunque sin constatarse atrofia cerebral significativa; también hallaron una correlación positiva entre el consumo-vida de éxtasis y mayores concentraciones de Mi en la sustancia blanca del cortex occipital y parietal: a mayor consumo-vida, mayor respuesta glial. Reneman *et al.*, (2001b, 2002) observaron menores concentraciones del marcador neuronal NAA en el cortex frontal de los consumidores recreativos lo cual es indicativo de menor densidad neuronal o incluso pérdida; también hallaron una asociación entre los niveles de este marcador y el rendimiento mnésico: a menor concentración de NAA en el cortex prefrontal menor recuerdo en memoria diferida. Por otra parte, un solo estudio volumétrico basado en técnicas de análisis de voxels (MBV) refiere menores volúmenes de sustancia gris en extensas regiones del cortex frontal, temporal y cingulado anterior en comparación a sujetos control libres de drogas (Cowan *et al.*, 2003).

Estudios funcionales mediante PET y/o SPECT en condición basal hallaron una disminución del metabolismo cerebral en consumidores de éxtasis en regiones frontales, ganglios basales, hipocampo y amígdala (Obrocki *et al.*, 1999, 2002; Buchert *et al.*, 2001). Por otra parte, otra serie de estudios de neuroimagen funcional en condiciones de activación han permitido investigar la actividad cerebral en relación con los procesos cognitivos. La mayoría de estos estudios ha centrado su interés en la exploración de la capacidad mnésica, tanto episódica como de trabajo, probablemente debido a que los déficit mnésicos son las alteraciones más comunmente experimentadas por estos consumidores. Varios estudios realizados en condiciones de activación y mediante tareas de memoria de trabajo describen patrones de activación alterados en comparación a sujetos control, mostrando hipoactivación en extensas áreas corticales: frontal, temporal inferior, estriado, giro angular, hiperactivación en regiones parietales e hipoactivación como hiperactivación hipocámpica (Daumann *et al.*, 2003b; Jacobsen *et al.*, 2004; Moeller *et al.*, 2004). Daumann *et al.*, (2005) también observaron menores niveles de activación hipocámpica durante la fase de recuerdo libre en una prueba de memoria episódica visual, aunque sin repercusión significativa sobre el rendimiento mnésico. Estos resultados sugieren una activación disfuncional de aquellas regiones o estructuras implicadas en el procesamiento mnésico y/o la utilización de mecanismos cerebrales compensatorios por parte de los consumidores recreativos de éxtasis.

En su conjunto, estos estudios aportan nuevos indicios de alteraciones estructurales y funcionales que guardarían relación con las alteraciones cognitivas presentes en los consumidores de éxtasis, por lo que contribuyen a demostrar el potencial neurotóxico del éxtasis sobre la función serotoninérgica central y el sustrato cerebral. Estas alteraciones

son patentes en aquellos sujetos que presentan un patrón de consumo severo y prolongado de esta sustancia. A pesar de estos indicios, el volumen de estudios realizados mediante técnicas de neuroimagen no ha podido aportar hasta el momento datos verdaderamente concluyentes sobre los efectos neurotóxicos de esta sustancia en seres humanos, ya que algunos de estos resultados no han podido ser replicados y en otros casos otra serie de investigaciones refieren la ausencia de alteraciones significativas.

1.8.2.3. Datos aportados por estudios neurofisiológicos

Los estudios neurofisiológicos realizados en consumidores de éxtasis también han perseguido el objetivo de encontrar indicadores sensibles al grado de afectación serotoninérgica cerebral inducida por el consumo intenso y/o prolongado de esta sustancia. Para la búsqueda de estas medidas indirectas se han utilizado principalmente diferentes modalidades de potenciales evocados cerebrales. Sin embargo, a día de hoy, las investigaciones que han abordado esta cuestión siguen siendo relativamente escasas y no han conseguido aportar datos concluyentes.

Las pruebas neurofisiológicas más consistentes de que se disponen en la actualidad provienen de los estudios realizados mediante el análisis de los dipolos. En la última década han sido publicados una serie de estudios en los que se ha explorado el funcionamiento serotoninérgico en humanos mediante una modalidad de potenciales evocados auditivos de larga latencia, concretamente el componente N1/P2 (Croft et al. 2001a; Daumann et al., 2006; Tuchtenhagen et al. 2000) considerado un índice de neurotransmisión serotoninérgica a nivel cerebral. La utilización de este componente se basa en la relación inversa existente entre la amplitud del componente N1/P2, que a su vez depende de la intensidad del estímulo, y el grado de inervación serotoninérgica: es decir, si a mayor intensidad del estímulo auditivo se produce un incremento significativo de la amplitud de la onda N1/P2, este resultado es indicativo de una baja actividad serotoninérgica y viceversa (Hegerl y Juckel, 2000). Dos de los estudios realizados concuerdan en demostrar la existencia de una menor actividad serotoninérgica en los consumidores de éxtasis (tanto en consumidores habituales como abstinentes) en comparación a sujetos control (consumidores de cannabis y no consumidores de drogas de abuso) (Croft et al., 2001a; Tuchtenhagen et al., 2000). En los citados estudios se observa por una parte, que los consumidores de éxtasis presentan de forma significativa una mayor amplitud del componente N1/P2 con una alta intensidad del estímulo. Por otra parte se encontró una asociación directa entre la amplitud del potencial evocado y el grado de exposición al éxtasis (consumo-vida, frecuencia de uso, periodo de abstinencia)

(Croft et al., 2001a; Daumann et al., 2006). Estos resultados apoyan el potencial neurotóxico de la MDMA sobre la función serotoninérgica central. A pesar de estos hallazgos, no se han podido demostrar efectos permanentes mediante estudios longitudinales. Daumann *et al.*, (2006) no consiguieron probar la existencia de una asociación entre los cambios observados en este potencial auditivo y variables de consumo de éxtasis a lo largo del período de estudio (18 meses), con el objeto de mostrar efectos neurotóxicos permanentes relacionados con el uso continuado o la reversibilidad de los mismos vinculada a la condición de abstinencia.

Por otra parte, existen otra serie de potenciales cerebrales, como el potencial cognitivo tipo P300 (P3), ampliamente estudiado en relación con diversas drogas de abuso, el cual también podría ser susceptible de presentar alteraciones frente a los efectos neurotóxicos del éxtasis. Se considera a la onda P300 una medida de la actividad cortical estrechamente relacionada con el procesamiento cognitivo, lo que invita a plantearse que la actividad eléctrica cerebral reflejada por este potencial podría presentar cambios que a su vez guardarán relación con los déficit cognitivos concomitantes en estos consumidores.

La onda P300 es un potencial cerebral relacionado con eventos (ERP), que al igual que otros potenciales evocados, son fluctuaciones de voltaje inducidas por cambios en la actividad cerebral. Estos cambios en la actividad cortical se producen en respuesta a un suceso relevante, en este caso cognitivo. Este potencial es un componente cognitivo o endógeno, ya que su respuesta depende principalmente del contexto en el cual debe procesarse el estímulo y en los niveles de alerta y atención del individuo (estrategias cognitivas, factores motivacionales y emocionales, etc.) y en menor medida de factores estrictamente físicos de la estimulación utilizada (intensidad, duración, etc.) (Polich y Criado, 2006; Polich, 2007). Por lo general esta onda se investiga mediante la utilización del paradigma *oddball* de detección de estímulos. Dicho paradigma consiste en la presentación de un estímulo infrecuente o diana que los sujetos deben identificar, intercalado entre una amplia serie de estímulos frecuentes (o estándar) los cuales deben ser ignorados. La actividad cerebral producida por la detección del estímulo infrecuente (*oddball*) elicitaba un gran potencial positivo u onda en forma de pico denominada P300. La onda presenta una distribución creciente desde la corteza frontal hasta el cortex parietal, con una amplitud máxima localizada en las regiones parietales y una latencia media en adultos jóvenes que oscila entre los 300 y 350 ms posterior a la aparición del estímulo (Polich y Criado, 2006).

Este potencial cognitivo se explora valorando sus dos parámetros principales: latencia (ms) y amplitud (μV), si bien se han propuesto otra serie de subparámetros como el componente P3a y P3b (Polich, 2007). La latencia refleja el procesamiento nervioso antes de la respuesta cognitiva y aporta información sobre el curso temporal de la activación cortical. Este parámetro se define como el tiempo, expresado en milisegundos (ms), desde que se inicia el estímulo hasta el momento en que la onda alcanza su máxima amplitud (o pico) dentro de un intervalo de tiempo concreto (ms). La amplitud es el valor del voltaje eléctrico generado por la actividad eléctrica cerebral del potencial y proporciona un indicador de la extensión de la actividad neural. Este parámetro se define como la diferencia de voltaje, expresada en microvoltios (μV) entre la situación basal hasta la máxima deflexión del potencial originada por el estímulo (Polich, 2007).

Se considera al potencial P300 la *huella neural* de aquellos mecanismos requeridos para cambiar el modelo mental o “set cognitivo” (la correspondencia entre determinados estímulos y respuestas), lo que permite responder de forma más flexible y adaptativa a las demandas de un entorno cambiante, especialmente frente a eventos novedosos (Polich, 2007). En términos de ámbitos cognitivos clásicos, tanto la atención (captar un estímulo infrecuente entre una serie de estímulos irrelevantes) como la memoria (retener las características del estímulo estándar para su comparación con las sucesivas presentaciones de nuevos estímulos) juegan un papel protagonista durante la elicitación de este potencial (Linden 2005). Diversos estudios han vinculado los parámetros básicos de la onda P300, latencia y amplitud, con algunas de las capacidades cognitivas que intervienen durante los diferentes estadios del procesamiento cognitivo. Se considera a la latencia un índice de la velocidad neural con la que se evalúa o detecta un estímulo, relacionada estrechamente con el correlato cognitivo de velocidad de procesamiento mental (Polich y Criado, 2006). En este sentido, latencias más cortas vendrían a reflejar una mayor eficiencia o capacidad cognitiva. Este parámetro sufre importantes variaciones a lo largo de la vida del individuo: decrece durante la infancia a medida que el niño se desarrolla, se incrementa de forma paulatina con el proceso de envejecimiento normal, para ralentizarse de forma más rápida y notable en el curso progresivo de una demencia (Knott et al., 2004). Por otra parte, la amplitud se ha vinculado tanto con la capacidad mnésica como atencional. Concretamente, aumentos de la amplitud reflejarían los procesos mnésicos de actualización y codificación. También constituye una medida de eficiencia cognitiva en cuanto refleja la cantidad de recursos atencionales implicados en el procesamiento de una tarea concreta (como revisión ver Linden, 2005; Polich, 2007).

Diversos estudios realizados mediante registros intracorticales demuestran una amplia red interconectada de áreas cerebrales implicadas en la generación de este potencial (Horn et al., 2003; Linden 2005). Estos grupos neuronales se encuentran localizados principalmente en áreas corticales prefrontales, (circunvolución frontal inferior y cingulada anterior, corteza dorsolateral, orbital y ventrolateral), temporales (circunvolución media y superior), unión temporoparietal (giro supramarginal), parietales (circunvolución inferior y superior) aunque también en la ínsula y la formación hipocámpica (Horn et al., 2003; Linden, 2005). Estas investigaciones también muestran que la producción de este potencial es básicamente un proceso cortical en el que intervienen varios generadores. Otra serie de estudios señalan la implicación de una amplia serie de neurotransmisores y neuromoduladores en la producción este potencial como el glutamato y el GABA, así como efectos moduladores indirectos de la acetilcolina, noradrenalina, dopamina y serotonina (Hansenne, 2000; Polich y Criado, 2006).

El potencial evocado P300 ha mostrado ser un marcador neurobiológico sensible a un amplio espectro de sustancias de abuso, entre ellas el alcohol, el cannabis, la cocaína y la heroína (Yoon et al., 2006). Se ha constatado una menor amplitud de la onda P300 en niños y/o adolescentes en situación de riesgo de abuso de sustancias, lo que condujo a pensar en este parámetro como un indicador biológico útil para identificar aquellos sujetos con mayor vulnerabilidad genética para desarrollar diversas psicopatologías ligadas al abuso de drogas. También se ha considerado la amplitud como un marcador de desinhibición conductual y posiblemente neural, asociado al bajo control de impulsos que presentan los sujetos con trastorno de abuso de sustancias (Iacono et al., 2002; Iacono y McGue, 2006; Patrick et al., 2006; Yoon et al., 2006). Hasta el momento se han llevado a cabo pocos estudios en consumidores de éxtasis mediante el uso de este potencial. Sin embargo cabe destacar que el hallazgo generalizado de una menor amplitud de la onda P300 entre los consumidores de una gran variedad de sustancias de abuso, sugiere que esta alteración no está exclusivamente vinculada al uso del éxtasis (Gamma et al., 2005).

Hasta la fecha, los pocos estudios que han utilizado la onda P300 para evaluar los efectos neurotóxicos derivados del uso prolongado del éxtasis sobre el sustrato cerebral, han encontrado resultados un tanto dispares (Casco et al., 2005; Gamma et al., 2005; Mejias et al., 2005).

Casco *et al.*, (2005) llevaron a cabo un estudio mediante potenciales evocados visuales en una muestra constituida por 16 policonsumidores de éxtasis segmentados en dos grupos en función de la intensidad en el consumo de éxtasis: 8 consumidores moderados (consumo inferior a 100 ocasiones), 8 consumidores severos (consumo en más de 120 ocasiones) y 18 sujetos control libres de drogas ilegales. De promedio, el número de ocasiones de consumo en el grupo éxtasis para ambos subgrupos fue de 52 y 1054 veces durante 3,3 y 3,6 años respectivamente. Los potenciales fueron elicitados mediante una tarea visual de discriminación de dígitos. El registro de los potenciales se realizó tras un periodo de abstinencia no controlado de 6 meses. Los resultados mostraron un decremento significativo en la amplitud de la onda P300 en ambos grupos de consumidores de éxtasis en comparación al grupo control. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la latencia. Por otra parte los consumidores severos de éxtasis mostraron menor eficiencia en la tarea de discriminación simple, cometiendo un mayor número de errores en comparación a los otros dos grupos.

Mejias *et al.*, (2005) realizaron un estudio mediante potenciales evocados visuales en una muestra formada por 28 sujetos: 14 consumidores de éxtasis y 14 sujetos control apareados por consumo de cannabis. De promedio, los consumidores de éxtasis presentaban un consumo acumulado de éxtasis de 143 pastillas durante un período de entre 1 a 10 años. Los potenciales fueron elicitados mediante un paradigma oddball activo de modalidad visual, que consistió en la discriminación de caras con expresión emocional (estímulo oddball) de entre una serie de caras carentes de expresión o neutras (estímulo estándar). En este estudio no se refiere un período de abstinencia controlado. Los autores observaron una mayor latencia entre los consumidores de éxtasis respecto al grupo control durante la tarea de detección de estímulos infrecuentes (oddball). Por otra parte, los consumidores con un uso más severo de éxtasis (más de 100 pastillas acumuladas) presentaban una mayor la latencia en comparación a los consumidores moderados.

Los autores de estos dos estudios concluyen la existencia de alteraciones persistentes en la actividad eléctrica cerebral en los consumidores de éxtasis, reflejada mediante potenciales visuales tipo P300, inducidas por un uso típicamente recreativo y/o una exposición prolongada al éxtasis. Estas alteraciones se interpretan como posibles efectos neurotóxicos del MDMA sobre la actividad serotoninérgica cerebral, los cuales darían lugar a déficit cognitivos sutiles, concretamente de tipo atencional.

Gamma *et al.*, (2005) registraron potenciales evocados visuales en una muestra constituida por 16 policonsumidores habituales de éxtasis con un consumo-vida mínimo de 40 pastillas y 17 sujetos policonsumidores con uso de otras drogas a excepción del MDMA. Se registró la onda P300 como índice que pudiera reflejar los procesos inhibitorios a nivel cerebral, ya que se esperaba encontrar en los consumidores de éxtasis una relación entre el menor control conductual y/o mayor impulsividad cognitiva patente en estos sujetos y una menor inhibición neural. Los potenciales fueron elicitados mediante una prueba atencional computerizada, el Continuous Performance Test (CPT), la cual incluía tareas de ejecución motora (Go) e inhibición de respuestas automáticas (NoGo). Los sujetos fueron sometidos a un período mínimo de abstinencia no controlado de una semana. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre el grupo éxtasis y el grupo policonsumidor en cuanto al patrón conductual de respuesta entre las condiciones de ejecución motora e inhibición de respuesta. Respecto a los parámetros de la onda P300, el análisis inicial mostró una menor amplitud entre los consumidores de éxtasis. Sin embargo, estas diferencias perdieron toda significación estadística al ajustar los resultados por variables de confusión relevantes como la edad, la escolaridad y consumo-vida acumulado de cannabis. En este caso, los autores concluyen que los consumidores de éxtasis no difieren electrofisiológicamente, ni conductualmente ni cognitivamente respecto a otros policonsumidores, y por tanto tampoco presentan diferencias relevantes en cuanto a los mecanismos de inhibición cerebral.

En su conjunto, aunque los resultados aportados por los estudios neurofisiológicos no han mostrado resultados concluyentes por el momento, si proporcionan indicios de la existencia de alteraciones neuroeléctricas sutiles en humanos relacionadas con el consumo de éxtasis. Cabe mencionar que el carácter subclínico de estas anomalías implicaría consecuencias funcionales muy limitadas en los sujetos consumidores. Por otra parte, al igual que ocurre en el ámbito cognitivo, no puede descartarse la posibilidad de que estas alteraciones respondan a características premórbidas previas al consumo y que pudieran predisponer al uso de sustancias (Gouzoulis-Mayfrank y Daumann, 2006).

Para finalizar, quisiera remarcar que a pesar del amplio número de pruebas expuestas a lo largo de esta introducción que relacionan el uso del éxtasis con la aparición de alteraciones cerebrales diversas en seres humanos, los efectos neurotóxicos de esta sustancia todavía no han podido ser demostrados de forma contundente. El trabajo de investigación que se expone a continuación pretende contribuir al conocimiento ya existente sobre el tema, aportando nuevos datos sobre algunas cuestiones que todavía quedan pendientes por resolver.

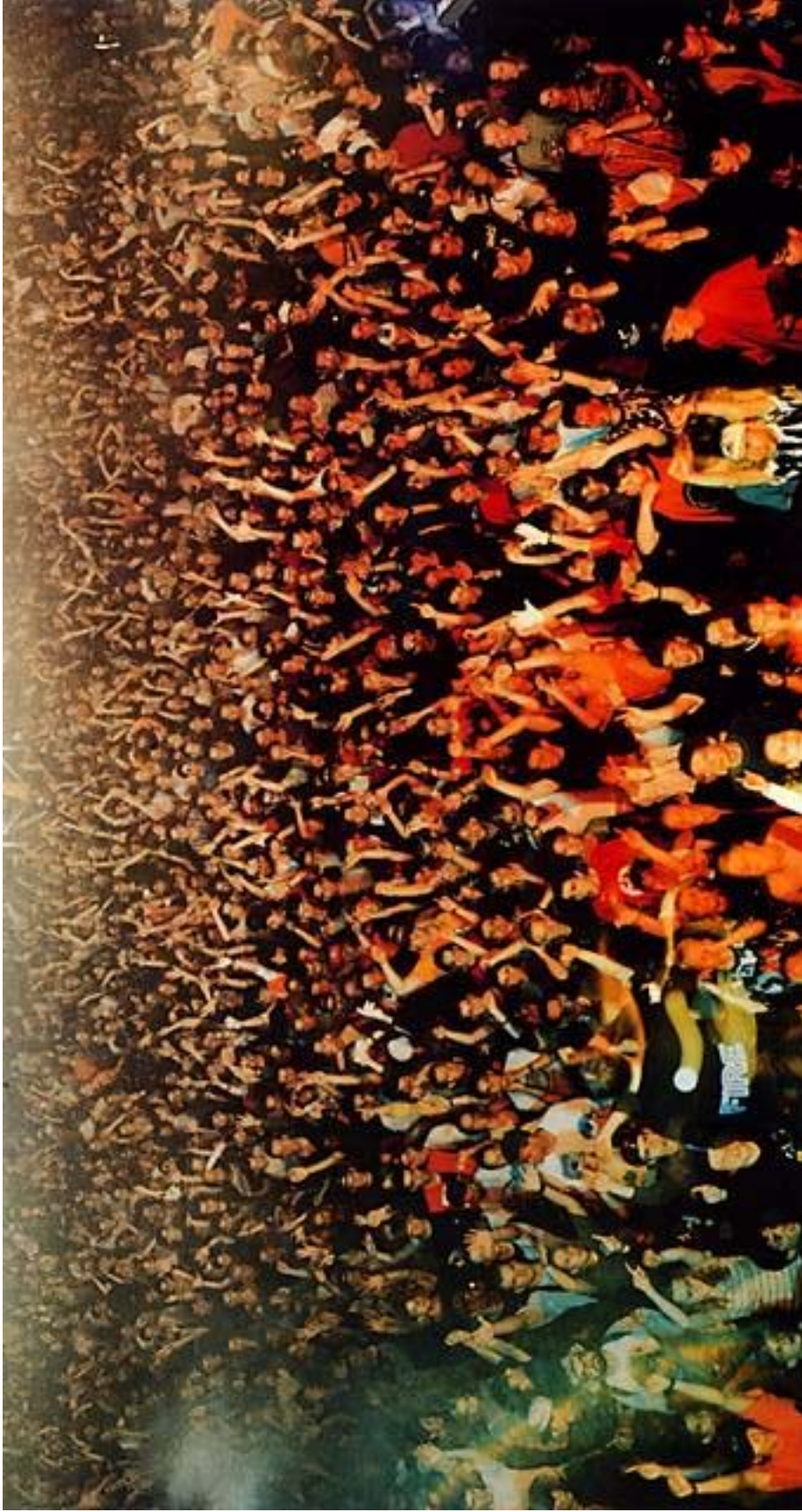


Figura 1.8. Union Rave. Fotografía de Andreas Gursky (1995). De Young Museum, San Francisco, CA. Fuente: página web www.medienkunstnetz.de/works/union-rave

**■■■■■ JUSTIFICACION DEL ESTUDIO,
OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

2. Justificación del estudio, objetivos e hipótesis

En la actualidad son muy pocos los estudios longitudinales publicados en los que se ha realizado un seguimiento cognitivo de los policonsumidores de éxtasis por un período de tiempo superior a un año. Debido a que el policonsumo es una constante entre los consumidores de éxtasis, estas investigaciones han intentado controlar el efecto del consumo de otras drogas con el objeto de obtener datos más fiables sobre los efectos residuales en la cognición derivados del consumo habitual de éxtasis a largo plazo, y así poder atribuir las alteraciones observadas al uso de esta sustancia. Para ello se ha recurrido a la implementación de diferentes controles analíticos a lo largo del período de estudio o a la incorporación de otro grupo policonsumidor no consumidor de éxtasis como grupo control. Concretamente, los controles analíticos han permitido verificar el cumplimiento del período de abstinencia (evitando la presencia de efectos agudos y subagudos) y también han servido para controlar la intensidad del uso de otras drogas además del éxtasis. Por otra parte, la mayoría de estas investigaciones sólo han realizado seguimientos comparativos entre diferentes grupos de consumidores de éxtasis: consumidores activos y abstinentes, con la finalidad de evaluar diferencias en el rendimiento y curso de las alteraciones (reversibilidad o estabilidad de los déficit a lo largo del tiempo) vinculadas a ambas condiciones de uso. Sólo en un caso se han comparado dichos rendimientos con los obtenidos por sujetos control no consumidores de drogas de abuso. Tomando en consideración estos antecedentes, se planteó el seguimiento exhaustivo de una muestra de policonsumidores de éxtasis durante un período más prolongado de tiempo (estudio longitudinal de 2 años), comparando su rendimiento cognitivo con el de sujetos no consumidores de MDMA (grupo control y grupo cannabis), ejerciendo un mayor control sobre el uso de otras drogas ilegales. Este diseño permitió determinar el perfil de déficit cognitivos presente en los consumidores recreativos de éxtasis, estudiar la evolución de dichas alteraciones a más largo plazo relacionadas con el uso habitual y prolongado de esta sustancia y en definitiva poder concluir mediante datos más fiables los efectos cognitivos atribuibles al uso del éxtasis.

Por otra parte, numerosas investigaciones demuestran que el consumo prolongado de éxtasis induce múltiples alteraciones en la función cerebral, aunque pocos estudios han explorado los cambios sobre la actividad eléctrica cerebral mediante el uso de potenciales evocados tipo P300. Una serie de evidencias invitaron a plantearse que la onda P300 podía constituir un indicador sensible frente al potencial neurotóxico del éxtasis: la estrecha relación existente entre este potencial y el procesamiento cognitivo, concretamente con la capacidad mnésica y atencional; el papel neuromodulador que

desempeña la serotonina sobre el procesamiento cognitivo general y la memoria en particular; las pruebas existentes de los efectos neurotóxicos inducidos por la MDMA sobre el sistema serotoninérgico cerebral aportadas por estudios preclínicos y la presencia de déficit mnésicos subclínicos en seres humanos como alteraciones más comunes asociadas al uso intenso y prolongado de éxtasis. En consecuencia, la actividad cortical reflejada por este potencial podría presentar cambios inducidos por el uso del éxtasis que a su vez podrían guardar relación con los déficit cognitivos concomitantes en estos consumidores. Ello condujo a explorar la relación existente entre esta onda y ámbitos cognitivos específicos en estos consumidores. La ausencia de estudios longitudinales mediante el uso de la onda P300 llevó a realizar el seguimiento de una muestra de consumidores de éxtasis durante el período de un año e implementar un control más exhaustivo sobre el policonsumo mediante controles analíticos de drogas de los cuales carecen los estudios anteriores. Al igual que en el caso anterior, este diseño permitió aportar datos más fiables sobre los efectos residuales a medio plazo atribuibles al uso continuado del éxtasis sobre la actividad eléctrica cerebral en estos consumidores.

En base a todas estas consideraciones, el objetivo principal de este trabajo es aportar nuevas pruebas sobre el potencial neurotóxico del éxtasis a medio y largo plazo sobre la actividad cerebral en humanos, concretamente sobre la función cognitiva y la actividad bioeléctrica cerebral. Para ello se realizó el seguimiento de una muestra de policonsumidores jóvenes con uso recreativo de éxtasis, apareados por uso de cannabis, durante un período natural de 3 años, divididos en dos períodos diferenciados de 24 y 12 meses respectivamente, para poder determinar la relación existente entre el consumo de éxtasis y la aparición de déficit cognitivos y cambios electrofisiológicos cerebrales.

Tal como se ha expuesto en la introducción, el cannabis es hoy por hoy la droga ilegal más extendida entre los jóvenes y representa una importante variable de confusión a controlar en los estudios con policonsumidores de éxtasis, debido al uso paralelo e intenso que hacen de esta sustancia en comparación al resto de drogas de ilegales. Sin embargo, los estudios longitudinales realizados hasta el momento han mostrado escaso o nulo interés en determinar cual es la contribución del cannabis sobre los déficit cognitivos y cambios electrofisiológicos observados en los consumidores de éxtasis. Por tanto, este trabajo pretendió a su vez explorar la contribución del cannabis sobre dichas alteraciones.

Dentro de las limitaciones inherentes a este tipo de investigaciones y en función del conjunto de antecedentes ya apuntados en la introducción de este trabajo, se originaron los siguientes objetivos e hipótesis de estudio.

Objetivos específicos del estudio.

En el ámbito neurocognitivo:

1. Evaluar el perfil cognitivo asociado al consumo crónico de éxtasis, a medio y largo plazo en una muestra de policonsumidores recreativos de éxtasis.
2. Analizar los cambios en el rendimiento cognitivo asociados a la variabilidad en el patrón de consumo de éxtasis a lo largo de dos años de seguimiento.
3. Analizar las diferencias en cuanto a rendimiento cognitivo derivadas del consumo concomitante de éxtasis/cannabis en comparación al consumo exclusivo de cannabis.

En el ámbito neurofisiológico:

4. Analizar la respuesta del potencial evocado P300 en sus dos parámetros principales: latencia y amplitud, asociado al consumo crónico de éxtasis, a medio plazo, en una muestra de policonsumidores de éxtasis.
5. Analizar los cambios en los parámetros de la onda P300 asociados a la variabilidad en el patrón de consumo de éxtasis a lo largo de un año de seguimiento.
6. Explorar la relación existente entre los parámetros principales de la onda P300, latencia y amplitud, con ámbitos cognitivos específicos (memoria, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, atención) y el consumo de éxtasis acumulado a lo largo de la vida, en una muestra de policonsumidores de éxtasis.

Hipótesis del estudio.

1. Los policonsumidores de éxtasis presentarán menor rendimiento cognitivo así como mayor latencia y/o menor amplitud en el potencial evocado P300, en comparación a los consumidores de cannabis y controles no consumidores de drogas de abuso.
2. Los policonsumidores de éxtasis presentarán un perfil cognitivo de déficit mnésico-ejecutivo, compatible con un patrón topográfico fronto-temporal.
3. En policonsumidores de éxtasis, los déficit cognitivos y cambios en la latencia y/o amplitud de la onda P300 presentarán un curso estable o se deteriorarán levemente a lo largo del período de seguimiento (dos y un año respectivamente).
4. En policonsumidores de éxtasis se espera encontrar una asociación significativa entre los parámetros del potencial evocado P300 y la función mnésica.

████████████████████ MATERIAL Y MÉTODOS

3. Material y Métodos

Esta tesis se basa en dos estudios (Estudio 1 y Estudio 2) cuya finalidad es evaluar la neurotoxicidad a medio y largo plazo inducida por consumo de la MDMA sobre las funciones cognitivas y la actividad eléctrica cerebral en una muestra de policonsumidores recreativos de éxtasis. Ambos estudios se realizaron con voluntarios sanos en la Unidad de Farmacología Clínica del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM). Ya que ambos estudios compartieron parte de las características de diseño y ejecución, la exposición de los mismos se realizará de forma conjunta, utilizando una serie de acrónimos para simplificar su explicación (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Acrónimos de los dos estudios sobre la evaluación de los efectos inducidos por consumo de éxtasis en el rendimiento cognitivo y la actividad eléctrica cerebral.

| | <u>TIPO DE EVALUACION</u> | <u>SEGUIMIENTO</u> | <u>EVALUACIONES REALIZADAS</u> |
|------------------|--|---------------------------|---|
| Estudio 1 | neuropsicológica <ul style="list-style-type: none"> • <i>rendimiento cognitivo</i> | 2 años | 4 evaluaciones: <ul style="list-style-type: none"> • inicio, 6, 12 y 24 meses |
| Estudio 2 | neuropsicológica + neurofisiológica <ul style="list-style-type: none"> • <i>rendimiento cognitivo</i> • <i>actividad eléctrica cerebral</i> | 1 año | 2 evaluaciones: <ul style="list-style-type: none"> • inicio y a los 12 meses |

Los datos correspondientes a los dos estudios que aquí se presentan, se enmarcan dentro de un proyecto de investigación más amplio conocido con el nombre de estudio ENTE: Estudio de los Efectos Neurotóxicos del Éxtasis. En el proyecto ENTE, se evaluaron además de alteraciones de la función cognitiva y la actividad neurofisiológica, cambios en el funcionamiento del sistema inmunitario e incidencia de psicopatología en los jóvenes policonsumidores inducidas por el uso del éxtasis. Estos resultados no se presentan en esta memoria, ya que no constituyen el objeto de la presente tesis.

Aspectos éticos del estudio

La realización de ambos estudios garantizó en todo momento los principios éticos básicos. Ambos estudios fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria (CEIC-IMAS), y se desarrollaron respetando las declaraciones internacionales éticas recogidas en la Declaración de Helsinki (AAM, 2008) y directrices establecidas por las Buenas Prácticas Clínicas (BPC-ICH).

3.1. Reclutamiento y selección de los voluntarios

3.1.1. Fase de reclutamiento

Los sujetos fueron reclutados en la Unidad de Farmacología Clínica del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM) de Barcelona a través de distintas fuentes: mediante la técnica de muestreo “bola de nieve” (*mouth to mouth*) en el área de Barcelona, por publicidad expuesta en la Universidad Autónoma de Barcelona (Facultad de Medicina-Hospital del Mar) y en una ONG local (Energy Control) dedicada a minimizar las conductas de riesgo entre consumidores de sustancias ilegales. Todos los sujetos fueron cribados mediante entrevista telefónica preliminar con el objeto de determinar su historia de consumo de drogas, en especial durante el último año, y a su vez recoger otra información relevante para su participación en el estudio (antecedentes psiquiátricos, neurológicos, tratamientos farmacológicos en curso y variables sociodemográficas).

Una vez realizado el primer contacto, los posibles voluntarios eran citados en la Unidad (IMIM). Todos los sujetos fueron informados de las características del estudio (objetivos, desarrollo, finalidad) y firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio, conforme su participación era voluntaria. De esta forma finalizaba el período de reclutamiento y se iniciaba el de selección.

3.1.2. Fase de selección: criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión aplicados a los sujetos para formar parte de ambos estudios fueron idénticos. Todos los voluntarios seleccionados cumplieron con los criterios de inclusión (Tabla 3.2, 3.3 y 3.4) y no presentaron ninguno de los criterios de exclusión (Tabla 3.5).

Todos los sujetos seleccionados eran voluntarios sanos, refiriendo una capacidad funcional adecuada en el contexto social como laboral. Los participantes eran comparables en variables de interés sociodemográficas como la edad, género, años de escolaridad y situación laboral. En el caso de sujetos consumidores de sustancias, fueron reclutados aquellos que no seguían o no buscaban tratamiento farmacológico por abuso o dependencia de drogas en el momento del estudio.

Tabla 3.2. Criterios de inclusión en el estudio.

1. Voluntarios hombres o mujeres mayores de 18 años.
2. Historial y examen físico sin muestras de trastornos orgánicos, psiquiátricos o neurológicos relevantes.
3. Aceptar los procedimientos del estudio y firmar el consentimiento informado.

Tabla 3.3. Criterios de inclusión para los diferentes grupos en cuanto al consumo de drogas.**Grupo MDMA:**

1. Consumo de la MDMA más de 5 veces durante la vida y al menos 1 vez en el último año.
2. El consumo de la MDMA debe ser el psicoestimulante principal.
3. Ante la imposibilidad de disponer de consumidores exclusivos de MDMA, se tolera y controlará el consumo moderado de etanol y otras drogas ilegales como el cannabis, cocaína y LSD (Tabla 3.4).
4. No cumplir criterios de abuso y dependencia para drogas psicoactivas (a excepción de la nicotina y la MDMA).

Grupo Cannabis:

5. Consumo diario de cannabis o más de 25 veces durante la vida.
6. Consumo inferior a 5 veces a lo largo de la vida de cualquier otra droga.
7. No haber consumido ninguna droga ilegal en el último año a excepción del cannabis.
8. No cumplir criterios de abuso y dependencia para cualquier droga psicoactiva (a excepción de la nicotina).

Grupo Control:

1. No cumplir criterios de abuso y dependencia para ninguna droga psicoactiva (a excepción de la nicotina).
2. Consumo de cannabis inferior a 25 veces a lo largo de la vida del sujeto.
3. Consumo de cualquier otra droga inferior a 5 veces a lo largo de la vida del sujeto.
4. No haber consumido ninguna droga ilegal en el último año.
5. Se permite el consumo de alcohol y nicotina si bien se restringe su consumo a menos de:
 - a. 5 unidades/día de alcohol en hombres
 - b. 2 unidades/día de alcohol en mujeres

Tabla 3.4. Criterios de tolerancia en el uso de otras drogas en consumidores de la MDMA para su inclusión en el estudio.

| OTRAS DROGAS | CONSUMO TOLERADO | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN |
|----------------------|---|--|
| Alcohol | <ul style="list-style-type: none"> • 2 bebidas alcohólicas diarias (con las comidas). • Consumo de bebidas alcohólicas de alta graduación durante el fin de semana (2 a 3 por semana). • Embriaguez en episodios aislados (cada tres meses). | <ul style="list-style-type: none"> • Abuso de alcohol diario. • Estado de embriaguez sistemático. |
| Cannabis | <ul style="list-style-type: none"> • Consumo apareado entre el grupo expuesto y no expuesto a la MDMA en el que se tolera el consumo de otras drogas. | |
| Cocaína y LSD | <ul style="list-style-type: none"> • Consumo ocasional. | <ul style="list-style-type: none"> • Más de una vez en los últimos 6 meses, no siendo la MDMA la principal sustancia objeto de abuso. |

Tabla 3.5. Criterios de exclusión del estudio.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. No cumplir los criterios de inclusión. 2. Historia de abuso o dependencia de fármacos u otras drogas exceptuando el uso de la MDMA y la nicotina, o consumo habitual de fármacos psicoactivos, según criterios de referencia fijados por el DSM-IV. 3. Sujetos en tratamiento con psicotropos (antipsicóticos, antidepresivos y benzodiazepinas) durante largos períodos de tiempo antes de su inclusión en el estudio. No se excluyeron aquellos sujetos diagnosticados de patología psiquiátrica durante el estudio y que recibieron tratamiento durante el mismo. 4. El presentar trastornos cognitivos, psiquiátricos, neurológicos o médicos graves al inicio del estudio que pudieran interferir en las evaluaciones previstas. |
|---|

3.2. Descripción de las muestras

3.2.1. Estudio 1: toxicidad a largo plazo por consumo de éxtasis sobre la función cognitiva

Para este estudio sobre la evaluación de los efectos neurotóxicos a largo plazo derivados del uso del éxtasis sobre el rendimiento cognitivo, se reclutaron inicialmente 117 voluntarios, tanto de sexo masculino como femenino. Los sujetos fueron clasificados en tres grupos: éxtasis, cannabis o controles, en función del patrón de consumo referido por ellos mismos. De éstos, 37 eran policonsumidores de éxtasis, 23 eran consumidores de cannabis y 34 no eran consumidores de drogas ilegales. Veintitrés voluntarios no pudieron ser incluidos en el estudio debido a que su patrón de consumo no se ajustaba a los criterios de inclusión establecidos. Por tanto la muestra al inicio del estudio quedó constituida por 94 sujetos.

Todos los sujetos fueron sometidos a un período de seguimiento de 2 años. Durante este tiempo, se procedió a reclasificar a los individuos entre los tres grupos (éxtasis, cannabis o controles) en función de los cambios experimentados en su patrón de consumo. Al cabo de 2 años, 60 sujetos permanecieron en el estudio: 22 policonsumidores de éxtasis, 13 consumidores de cannabis y 25 controles no consumidores de drogas ilegales. En cuanto al resto de la muestra, 25 sujetos abandonaron el estudio simplemente por pérdida de interés en el mismo y 9 fueron excluidos debido a cambios relevantes en su patrón de consumo: dejaron de consumir la sustancia principal en función de la cual estaban clasificados (éxtasis o cannabis) o pasaron a consumir otras drogas en mayor proporción (en el caso de consumidores de éxtasis, otras drogas psicoestimulantes en mayor medida que la MDMA). No se observaron diferencias significativas en cuanto a variables de interés como la edad, género, nivel educativo o patrón de consumo de drogas entre los sujetos que permanecieron en el estudio y aquellos que lo abandonaron de forma voluntaria.

3.2.2. Estudio 2: toxicidad a medio plazo por uso de éxtasis sobre la cognición y P300.

Para el estudio de los efectos neurotóxicos a medio plazo inducidos por el uso del éxtasis sobre la actividad eléctrica cerebral, valorado mediante potenciales evocados P300 y de su relación con el rendimiento cognitivo, se seleccionaron inicialmente 53 voluntarios, tanto de sexo masculino como femenino. Todos los sujetos fueron seleccionados de forma aleatoria a partir de la muestra correspondiente al Estudio 1. Se procedió de esta forma pues ambos estudios formaban parte de un proyecto de investigación común: el estudio ENTE, por la estrecha relación existente entre los objetivos de ambos trabajos y el hecho de que el Estudio 1 se estaba llevando a cabo en ese mismo momento. Por tanto, los participantes ya habían sido previamente clasificados en tres grupos en función de su patrón de consumo. La distribución entre los tres grupos quedó constituida de la siguiente forma: 15 policonsumidores de éxtasis, 14 consumidores de cannabis y 24 no consumidores de drogas ilegales.

La muestra de 53 voluntarios inicialmente seleccionados para participar en la exploración neurofisiológica, quedó finalmente reducida a 49 sujetos. Esta pérdida de sujetos responde a dos motivos. Por una parte, 2 sujetos (1 del grupo éxtasis y otro del grupo cannabis) debieron ser excluidos al inicio del estudio debido a problemas capilares (peinado tipo "rasta") lo que entrañaba importantes dificultades a la hora de recoger toda la serie de potenciales electroencefalográficos. Por otro lado, 2 sujetos del grupo control fueron excluidos durante la primera evaluación debido a alteraciones clínicamente relevantes en sus potenciales evocados somatosensoriales: una mujer presentaba el síndrome Arnold-Chiari y un hombre presentaba epilepsia rolándica de la infancia. En consecuencia, 49 sujetos iniciaron el estudio neurofisiológico agrupados según su patrón de consumo: 14 policonsumidores de éxtasis, 13 consumidores de cannabis y 22 controles no consumidores de drogas ilegales.

Después de un año de seguimiento, 41 participantes finalizaron el estudio: 11 policonsumidores de éxtasis (3 perdidos), 9 consumidores de cannabis (4 perdidos) y 21 controles (1 perdido), disponiendo cada uno de ellos de una batería completa de tests neuropsicológicos y potenciales neurofisiológicos. Los 8 sujetos restantes abandonaron el estudio por pérdida de interés en el mismo, no acudiendo durante la segunda evaluación, es decir, a los 12 meses desde el inicio del estudio (t5). La pérdida de sujetos al final del estudio no fue considerable, por lo que no se espera un impacto significativo tanto en las medidas cognitivas como neurofisiológicas recogidas en el conjunto de esta muestra.

3.3. Diseño del estudio

Se desarrolló un estudio longitudinal mediante el seguimiento de una muestra de policonsumidores jóvenes con uso recreativo de éxtasis durante un período de 3 años naturales, dividido en dos períodos diferenciados: 24 y 12 meses. Este grupo fue evaluado en paralelo con un grupo de consumidores exclusivos de cannabis y un grupo de sujetos control no consumidores de drogas ilegales. El diseño contó con 5 evaluaciones distribuidas a lo largo de diferentes períodos de tiempo (Tabla 3.6). Los resultados que se presentan en el Estudio 1 corresponden al estudio longitudinal de dos años sobre los efectos del éxtasis sobre el rendimiento cognitivo de la citada muestra, mientras que los resultados del Estudio 2 corresponden a los efectos cognitivos y neurofisiológicos de esta sustancia durante el último año de seguimiento.

Tabla 3.6. Cronología de las evaluaciones realizadas a lo largo de 3 años naturales en los tres grupos de sujetos, repartidas en dos períodos de seguimiento: 24 meses para el Estudio 1 y 12 meses para el Estudio 2.

| | <u>EVALUACIONES PRACTICADAS</u> | <u>CURSO TEMPORAL DEL SEGUIMIENTO</u> |
|---|--|--|
| Estudio 1 (n=60) ^b | Evaluación neuropsicológica <ul style="list-style-type: none"> • atención • memoria • funciones ejecutivas • velocidad de procesamiento | Período: 2003 - 2004 (t1): 1ª evaluación: medida basal (t2): 2ª evaluación: a los 6 meses (t3): 3ª evaluación: a los 12 meses (t4): 4ª evaluación: a los 24 meses |
| Estudio 2 (n=41) ^b | Evaluación neuropsicológica + neurofisiológica <ul style="list-style-type: none"> • rendimiento cognitivo • potenciales evocados cognitivos, tipo P300 | Período: 2005 (t4): 4ª evaluación: medida basal ^a (t5): 5ª evaluación: a los 12 meses |

^a (t4): momento temporal que se corresponde con la evaluación final al cabo de 24 meses del Estudio 1 y coincide con el inicio (evaluación basal) del Estudio 2. ^b (n): número de sujetos que finalizaron el estudio.

Una vez en la Unidad y tras firmar un consentimiento informado conforme su participación en el estudio ENTE era voluntaria, todos los sujetos seleccionados se sometieron a una batería completa de pruebas y entrevistas a lo largo de dos sesiones. La batería completa del estudio ENTE comprendía las siguientes exploraciones: evaluación médica estándar (historia clínica, exploración física general, tests bioquímicos rutinarios y electrocardiograma), historia toxicológica, exploración psiquiátrica, recogida de muestras biológicas y controles analíticos de drogas en orina y cabello, exploración neuropsicológica y neurofisiológica. Después de completar la batería de pruebas, cada sujeto recibía una recompensa económica por su participación.

A continuación se detallan sólo aquellas exploraciones más relevantes para los dos estudios que se presentan en esta tesis.

3.3.1. Entrevista sobre el consumo de sustancias

Se recogió la historia de consumo de drogas a lo largo de la vida de cada uno de los participantes, así como información más exhaustiva sobre el uso de sustancias durante el último año. Esta información sirvió para clasificar a cada sujeto según el patrón de consumo descrito por él mismo en uno de los grupos posibles:

- Grupo control: no consumidor de drogas ilegales.
- Grupo cannabis: consumidor de cannabis pero no de otras drogas ilegales.
- Grupo éxtasis: consumidor de éxtasis con posibilidad de consumo moderado de otras drogas ilegales (Tabla 3.4).
- Grupo de indefinidos: cuando el consumo descrito por el sujeto no se adecua a ninguno de los grupos anteriores.

3.3.2. Recogida de muestras en orina y cabello

Se verificó mediante controles analíticos en orina y cabello el consumo de éxtasis y otras drogas de abuso en todos los participantes del estudio. Si bien el período de abstinencia no estaba estrictamente delimitado, se requirió a los sujetos que se abstuvieran de consumir cualquier tipo de droga en las 72 horas previas a cada exploración (lo que incluye la valoración neuropsicológica y neurofisiológica), así como durante el transcurso de las mismas. Para controlar su cumplimiento, antes de cada evaluación, se sometió a cada uno de los participantes a un control analítico con el objeto de detectar en orina el uso reciente de aquellas drogas de consumo más habitual: éxtasis, cocaína, cannabis, anfetaminas y metanfetaminas. Estos controles se realizaron mediante técnicas de inmunoensayo estandarizadas (CEDIA, Microgenics). Aquellos sujetos sospechosos de estar bajo los efectos agudos de cualquier droga de abuso fueron excluidos. De esta forma se pretendió controlar la presencia de efectos agudos por consumo reciente de sustancias que pudieran interferir en los resultados.

También se llevaron a cabo análisis en muestras de cabello mediante técnicas cromatográficas y de segmentación para estas mismas drogas, con el objeto de verificar la historia de consumo referida por los sujetos y a su vez monitorizar mensualmente el uso de estas sustancias a lo largo de ambas investigaciones. Este procedimiento permitió una clasificación más fiable de los sujetos en los tres subgrupos (éxtasis/cannabis, cannabis y control) según el patrón de consumo referido por ellos mismos.

3.3.3. Estudio 1 y 2. Valoración de las funciones cognitivas

Con la finalidad de detectar y medir cambios a lo largo del tiempo en las capacidades cognitivas de los consumidores de éxtasis, se construyó una batería de tests que fuera sensible a esas alteraciones. El objetivo de ambos estudios fue evaluar principalmente aquellos ámbitos cognitivos: memoria y funciones ejecutivas, en los que estudios previos refieren haber observado alteraciones sutiles en consumidores de la MDMA en comparación a grupos control (Kalechstein et al., 2007; Zakzanis et al., 2007).

Se proyectó el seguimiento de los 94 sujetos incluidos en el Estudio 1 mediante cuatro valoraciones neuropsicológicas a lo largo de dos años, obteniendo medidas sobre el rendimiento cognitivo de los sujetos a nivel basal (t1), a los seis meses (t2), al año (t3) y a los dos años (t4). Para el Estudio 2, los 49 sujetos incluidos en el estudio fueron sometidos a dos valoraciones, es decir, al inicio (t4) y al año de seguimiento (t5). Destacar que tanto la exploración final del Estudio 1 (t4) como la evaluación basal del Estudio 2 (t4) coinciden en el tiempo, si bien los resultados de ambas valoraciones corresponden a las distintas muestras que integran cada uno de los estudios.

El tiempo aproximado de cada evaluación neuropsicológica osciló alrededor de 90 minutos. No hubo pausa a lo largo de la administración de las distintas pruebas, salvo muy raras excepciones, por lo que la evaluación completa se concentró en una sola sesión. La batería de tests fue administrada por neuropsicólogos, siguiendo los criterios estandarizados marcados por cada prueba con el objeto de asegurar la fiabilidad y validez de los datos. El orden de administración de las distintas pruebas se mantuvo fijo. Los sujetos fueron evaluados en una sala que reunía las condiciones ambientales adecuadas para la evaluación. La batería neuropsicológica administrada en ambos estudios fue idéntica.

Batería neuropsicológica. Descripción y diseño

Como ya se ha mencionado, la batería de tests se diseñó seleccionando aquellas pruebas capaces de detectar variaciones sutiles en el rendimiento cognitivo de los consumidores de éxtasis. Todos los instrumentos incluidos en la batería de exploración neuropsicológica han demostrado una alta sensibilidad para captar este tipo de alteraciones en diversos estudios previos. La selección de instrumentos figura a continuación (Tabla 3.7). La batería empleada se compuso de una sola prueba computerizada y tests de papel y lápiz. El protocolo utilizado en la recogida de datos ha sido incluido en el anexo.

A continuación se detalla la selección de tests agrupados por ámbitos cognitivos.

Tabla 3.7. Batería neuropsicológica y orden de administración de las pruebas.

| PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA | |
|---|--|
| ÍNDICE DE PRUEBAS Y ORDEN DE APLICACIÓN | |
| Atención | |
| California Computerized Assessment Package (CALCAP) (Miller, 1990). | |
| Tiempo de reacción simple, tiempo de reacción por elección de dígitos, tiempo de reacción secuencial. | |
| Memoria | |
| Subtest Cubos de Corsi (WAIS-III) (Wechsler, 1997a). | |
| Subtest de Secuenciación Número-Letra (WMS-III) (Wechsler, 1997b). | |
| Test de aprendizaje verbal California (CVLT-II) (Delis y cols, 2000). | |
| Figura Compleja de Rey (ROCFT) (Osterrieth, 1994; Rey, 1941, 1959). | |
| Funciones ejecutivas | |
| Fluencia Verbal semántica (Benton et al., 1983; Ramier y Hécaen, 1970, 1977). | |
| Test de la Torre de Londres (TOL) (Shallice, 1982). | |
| Velocidad de procesamiento | |
| Test de Símbolo-Dígito (SDMT) (Smith, 1973). | |
| Inteligencia premórbida | |
| Subtest de Vocabulario (Subtest del WAIS-III) (Wechsler, 1997a, 1999). | |

Estimador de inteligencia premórbida

Subtest de Vocabulario. *Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos III. WAIS-III, versión española* (Wechsler, 1997^a, 1999). La posibilidad de diferencias preexistentes entre los sujetos en cuanto al nivel de inteligencia premórbida es una de las variables de confusión que puede enmascarar los resultados. Para controlar la existencia de diferencias significativas entre los grupos en cuanto a esta variable, se utilizó el subtest de vocabulario de la Escala de Inteligencia para Adultos III, en versión española (Wechsler, 1999). En esta prueba se requiere a los sujetos que aporten la definición más precisa de una serie de 33 palabras ordenadas de menor a mayor dificultad. La precisión del conocimiento léxico provee una buena estimación del cociente de inteligencia general premórbido.

Atención

California Computerized Assessment Package (CALCAP) (Miller, 1990). Prueba informatizada autoadministrable que evalúa tiempos de reacción, atención sostenida y velocidad de procesamiento mediante diferentes tareas verbales y no verbales. La versión estándar de la prueba consiste en una serie de diez medidas de reacción simple y de elección. El sujeto debe seguir las consignas que aparecen en pantalla al inicio de cada prueba y responder pulsando la barra espaciadora tan rápido como sea posible a medida que se le presentan los estímulos. Cada tarea viene precedida por un ensayo de práctica. Para este protocolo se utilizó la siguiente selección de pruebas incluidas en la versión estándar: medida basal de tiempo de reacción simple (TR simple) atención sostenida (TR por elección de dígitos) y atención dividida (TR2 secuencial). En la primera prueba, el sujeto debe responder tan pronto aparece un estímulo en pantalla. En la segunda prueba, debe responder sólo cuando vea un número concreto, por ejemplo "7". En la última prueba el sujeto debe presionar la barra espaciadora sólo cuando aparezcan en pantalla dos números correlativos en orden creciente, por ejemplo "3" seguido del "4"

Memoria y aprendizaje

Cubos de Corsi. Corsi Block-Tapping subtest. Escala de Inteligencia Weschler para Adultos III. WAIS-III, (Weschler, 1997a). Los sujetos deben recordar y reproducir una secuencia de localizaciones espaciales que el examinador ha realizado previamente frente a ellos, tocando una serie de cubos dispuestos sobre un tablero. La cara que queda visible al examinador está numerada para facilitar la realización de la secuencia que el sujeto debe reproducir. El examinado debe reproducir la misma secuencia, primero en orden directo y posteriormente en orden inverso. El número de elementos de la serie se incrementa en función de la buena ejecución del sujeto. El resultado obtenido en la secuencia directa aporta una medida del span atencional visuoespacial del sujeto, mientras que la secuencia inversa es predominantemente una medida de memoria de trabajo visual.

Secuenciación Número-Letra. Letter Number Sequencing subtest. Escala de Memoria Wechsler III. WMS-III, (Weschler, 1997b). Los sujetos deben escuchar atentamente una serie de números y letras presentados de forma aleatoria. Acto seguido deben repetir la serie de nuevo pero reordenado los elementos según el siguiente criterio: primero deben recitar los números ordenados de forma creciente seguido por las letras ordenadas alfabéticamente. El número de elementos que compone la serie va en aumento en función de la ejecución positiva del sujeto. Puntuaciones altas en esta prueba aportan una buena medida del span de memoria de trabajo verbal.

Test de aprendizaje verbal California (CVLT-II). *California Verbal Learning Test II* (Delis y cols, 2000). La prueba consiste en una lista de 16 palabras (lista A) que se presenta oralmente al examinado durante cinco ensayos consecutivos. Después de cada ensayo, el sujeto debe repetir tantas palabras como recuerde de la lista. Posteriormente, se le presenta oralmente una lista de interferencia y se requiere de nuevo al sujeto que evoque la lista de palabras original (lista A) de forma libre y de forma inducida mediante una pista semántica. Después de 20 minutos, se requiere de nuevo la evocación libre e inducida de la lista de palabras inicial (lista A). La última tarea consiste en el reconocimiento de la lista original de palabras de entre una lista más amplia. Esta prueba evalúa diferentes aspectos de la memoria verbal episódica, aportando medidas de aprendizaje total, recuerdo inmediato, recuerdo diferido y reconocimiento entre otras.

Figura Compleja de Rey (ROCFT). *Test de copie d'une figure complexe* (Osterrieth, 1944 ; Rey, 1941, 1959). La tarea consiste en la copia sobre el papel de una figura compleja abstracta y su posterior reproducción mediante recuerdo libre, tras un intervalo de tiempo de 3 y 30 minutos respectivamente. Esta prueba aporta puntuaciones de memoria inmediata y diferida como medidas de la capacidad de memoria visuoespacial.

Funciones ejecutivas

Evocación categorial semántica de animales. *Test de fluence verbale* (Benton et al., 1983 ; Ramier y Hécaen, 1970, 1977). Se pide a los sujetos que generen el mayor número de palabras posibles en 1 minuto siguiendo un criterio semántico dado por el examinador, en este caso que pertenezcan a la categoría específica de "animales". A más puntuación en esta prueba, mayor fluencia verbal.

Test de la Torre de Londres (TOL). *Tower of London* (Shallice, 1982). Esta prueba requiere que el sujeto mueva tres bolas de colores sobre una base con tres palos a distinta altura, con el objeto de reproducir una configuración o modelo que muestra el examinador. La prueba consta de dos juegos de bolas: una para el examinador y otra para el examinado. El examinador dispondrá las bolas sobre una base siguiendo una configuración predeterminada y distinta para cada uno de los ítems. El sujeto debe tratar de reproducir el mismo diseño que le presenta el examinador, ciñéndose estrictamente a unas normas que restringen su libertad de movimientos y realizando el menor número de movimientos en el menor tiempo posible. La prueba provee puntuaciones de tiempo de planificación (latencia), tiempo de solución del problema y número total de movimientos necesarios para completar la configuración. Estas puntuaciones aportan una buena medida de la capacidad de planificación del sujeto.

Velocidad de procesamiento

Test de Símbolo-Dígito (SDMT). *Symbol Digit Modalities Test* (Smith, 1973). La prueba consiste en una hoja de respuesta en la que figuran una serie de diseños geométricos sin significado (símbolos) presentados de forma aleatoria. Debajo de cada símbolo aparece una casilla en blanco que debe ser rellenada por el examinado. Esta tarea requiere la conversión de cada símbolo en una respuesta numérica escrita en forma de números arábigos. Las respuestas deben seguir la correspondencia símbolo-número que aparece en el modelo en la parte superior de la hoja de respuesta. La prueba está sujeta a un límite de tiempo de 90 segundos. Esta tarea implica la integración de funciones ejecutivas, visual y motora, aportando una buena medida de la velocidad de procesamiento cognitivo.

3.3.4. Estudio 2. Estimulación y registro de potenciales evocados auditivos (P300)

En este apartado se describe como se llevó a cabo el registro de potenciales evocados auditivos, tipo P300, en la muestra de voluntarios de este estudio. Para detectar cambios en la actividad bioeléctrica cerebral asociada a las alteraciones cognitivas observadas en los consumidores de éxtasis, se utilizó la onda P300, como correlato neurofisiológico del procesamiento cognitivo y por su estrecha vinculación con la capacidad mnésica y atencional. Por tanto, se pensó que este potencial podría constituir una medida sensible frente al potencial neurotóxico de la MDMA.

Cabe mencionar que el estudio neurofisiológico original integrado en el estudio ENTE, incluye la valoración de una serie más amplia de potenciales además de cognitivos tipo P300, como aparecen en esta memoria. Otros potenciales recogidos en la exploración neurofisiológica fueron la acomodación del reflejo de parpadeo, reflejos de larga latencia y potenciales evocados somestésicos. Los resultados correspondientes a estos tres potenciales no figuran en esta tesis, pues su análisis no es el objeto del presente estudio.

Se proyectó el seguimiento de los 49 sujetos incluidos en el Estudio 2 mediante cuatro valoraciones (dos neuropsicológicas y dos neurofisiológicas) a lo largo de un período de 12 meses, obteniendo medidas sobre el rendimiento cognitivo y la activación cerebral de los sujetos a nivel basal (t4) y al año (t5). El procedimiento seguido para la valoración neuropsicológica ha sido expuesto previamente en el apartado anterior (apartado 3.3.3).

Una vez finalizada la valoración neuropsicológica, se programaba la evaluación neurofisiológica para su realización en el Servicio de Neurofisiología del Hospital del Mar.

Todos los sujetos participaron en 2 evaluaciones neurofisiológicas de 4 horas aproximadas de duración cada una, divididas en dos sesiones de 3 y 1 hora respectivamente, en las que se recogió el protocolo completo de potenciales.

El registro de la actividad electroencefalográfica se realizó en un montaje monopolar con casco de 32 electrodos de superficie. La colocación de los electrodos siguió el Sistema Internacional 10#20. La impedancia se mantuvo por debajo de 10 K Ω . Para el registro electroencefalográfico se utilizaron como referencia ambas orejas. En la obtención y procesamiento de los registros, se empleó el sistema de amplificadores y filtros ajustados a una ganancia de 30,000, con un paso de banda entre 0,1-100 Hz y 30 Hz. Se utilizó el sistema de rechazo de artefactos. El registro se realizó en una sala adecuada con bajo nivel de iluminación y libre de ruido ambiental. Los sujetos se mantuvieron sentados en un sillón reclinable durante las pruebas. El registro de la onda P300 se obtuvo mediante promediación de la señal. Se recogieron los dos parámetros principales de la onda P300: latencia y amplitud en sus valores medios, según el pico de máxima amplitud, ya fuera a nivel topográfico central o parietal. Los parámetros de la onda P300 fueron identificados de forma manual principalmente en base al rango de la latencia, pero también teniendo en cuenta su amplitud.

Se elicitaban en todos los sujetos potenciales evocados auditivos (P300), con la aplicación de un paradigma *oddball* activo, que consistió en una tarea de atención sostenida de discriminación simple entre dos estímulos. Los estímulos auditivos consistieron en dos tonos distintos: un tono frecuente y otro infrecuente o *target* (*burst* y *pips* respectivamente) a una intensidad de 90dB cada uno. Los sujetos debían memorizar y contar los estímulos infrecuentes aleatorios, intercalados en una serie de estímulos frecuentes. Ambos oídos fueron estimulados de forma simultánea. Se instruyó a los sujetos para que escuchasen atentamente las secuencias de estímulos y apretasen un botón cada vez que detectasen un estímulo *target* o infrecuente. Todos los sujetos presentaban una audición normal. Se realizaron dos ensayos consecutivos de cada serie de estímulos. Durante la ejecución de ambos ensayos se registró la actividad eléctrica cerebral de 1000 milisegundos (ms) consecutiva al estímulo y se escogió de entre ambos ensayos el mejor valor de latencia para cada sujeto.

3.4. Análisis estadístico

3.4.1. Estudio 1: toxicidad a largo plazo por consumo de éxtasis sobre la función cognitiva

Al inicio del estudio, se compararon los tres grupos de sujetos (éxtasis, cannabis y control) en cuanto a las características sociodemográficas y de consumo de drogas mediante la aplicación de la prueba F para variables cuantitativas y chi-cuadrado (χ^2) para variables categóricas. La comprobación de posibles cambios en los hábitos de consumo de drogas en cada uno de los grupos a lo largo de los 24 meses de seguimiento se efectuó mediante la prueba t para datos apareados. Se procedió a comparar los resultados neuropsicológicos entre los tres grupos mediante los modelos ANCOVA (Análisis de Covarianza), ajustando por las variables género e inteligencia premórbida. En estos modelos, se realizaron comparaciones *post hoc* entre los tres grupos (de dos en dos grupos), aplicando el ajuste de Sidak para comparaciones múltiples (Hochberg y Tamhane, 1987). Aunque se hace referencia a los grupos éxtasis, cannabis y control, hay que tener presente que los individuos del grupo éxtasis también consumen cannabis.

A nivel basal también se procedió a estudiar con más detenimiento la importancia del consumo de éxtasis a lo largo de la vida. A nivel univariante, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para medir la asociación lineal entre el consumo-vida de éxtasis (número total de pastillas consumidas) y los rendimientos en las pruebas neuropsicológicas. A nivel multivariante, se compararon tres grupos: consumidores severos de éxtasis (más de 100 pastillas consumidas), consumidores moderados (de 1 a 100 pastillas consumidas) y un tercer grupo no consumidor de éxtasis formado por los sujetos control y consumidores de cannabis. El análisis se llevó a cabo mediante modelos ANCOVA (análisis de Covarianza) ajustando por las variables género, inteligencia premórbida y consumo-vida de cannabis (número de porros acumulados).

Para el análisis longitudinal de los resultados neuropsicológicos, se comparó únicamente el grupo éxtasis con el grupo control. Se procedió a excluir al grupo cannabis de este análisis debido a que no se observaron diferencias significativas entre este grupo y el grupo control en la evaluación basal. Los modelos lineales mixtos utilizados para este fin se ajustaron por las variables género, inteligencia premórbida y “momento de la evaluación” (evaluación basal, a los 6 meses, a los 12 meses y a los 24 meses), tratando esta última variable como categórica. Además se tuvo en cuenta una posible interacción entre el grupo y el momento de la evaluación para comprobar posibles tendencias a lo largo del tiempo entre los dos grupos. En caso de que dicha interacción no fuera significativa, se excluyó del modelo con el objeto de reducir el número de parámetros y

simplificar el análisis. Para los análisis longitudinales, se consideraron solamente los datos de todos aquellos individuos del grupo éxtasis y control que acudieron a cada una de las cuatro evaluaciones (t1, t2, t3 y t4). Se escogió una matriz diagonal como matriz de covarianza para modelizar la estructura de la correlación entre las medidas repetidas.

El análisis longitudinal sobre la intensidad del consumo de éxtasis a lo largo de la vida y su impacto sobre el rendimiento cognitivo se llevó a cabo mediante modelos mixtos, comparando de nuevo los grupos control, consumidores moderados y consumidores severos de éxtasis, ajustando por las variables género, inteligencia premórbida, momento de la evaluación y consumo-vida de cannabis. A su vez, se empleó un modelo longitudinal para estudiar el efecto de la edad en el inicio del consumo de cannabis (menor o igual a 15 años de edad versus mayor de 15 años) sobre el rendimiento cognitivo. Para este análisis sólo se incluyeron a los consumidores de cannabis, por tanto los grupos éxtasis y cannabis, ajustando de nuevo los resultados por las variables antes mencionadas. En todos los análisis, los resultados eran considerados estadísticamente significativos si el valor de p era inferior a 0,05 ($p < 0.05$).

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 14.0 para PC. Un total de 15 variables procedentes de las diversas pruebas neuropsicológicas fueron sometidas a análisis. Éstas se detallan a continuación:

Atención

- **CalCAP – Tiempo de Reacción:** promedio del tiempo de reacción de todos los ensayos de esta prueba. Medida basal que se expresa en milisegundos (ms).
- **CalCAP - TR elección dígitos:** promedio de la velocidad de respuesta para el procesamiento de dígitos. La medida se expresa en milisegundos (ms).
- **CalCAP - TR2 Secuencial:** tiempo de respuesta promedio para el procesamiento de números en orden secuencial. Esta prueba mide atención dividida. La medida se expresa en milisegundos (ms).

Memoria de trabajo

- **Cubos de Corsi (span visual inverso):** suma del total de ensayos correctamente realizados en la modalidad de span inverso (réplica de la secuencia de movimientos pero de forma inversa). El rango de puntuación va de 0 a 16.
- **Secuenciación Número-Letra:** suma del total de ensayos correctamente realizados en esta prueba. El rango de puntuación va de 0 a 21.

Memoria episódica

- CVLT-Total A1-A5 aprendizaje: suma del total de palabras de la lista A recordadas mediante recuerdo libre en los 5 ensayos consecutivos de aprendizaje. Proporciona una estimación de la curva de aprendizaje del sujeto. El rango de puntuación va de 0 a 80.
- CVLT - Recuerdo inmediato: cantidad de palabras correctamente evocadas mediante recuerdo libre de la lista original (lista A) y posterior al recuerdo de la lista de interferencia. El rango de puntuación va de 0 a 16.
- CVLT - Recuerdo diferido: cantidad de palabras recordadas de la lista A mediante recuerdo libre 20 minutos después del haber solicitado el recuerdo inmediato. El rango de puntuación va de 0 a 16.
- CVLT - Total Reconocimiento: cantidad de palabras correctamente reconocidas como procedentes de la lista original. El rango de puntuación va de 0 a 16.
- ROCFT - Recuerdo inmediato: medida de la exactitud en la reproducción del dibujo generado mediante recuerdo libre, 3 minutos después de la copia del mismo. El rango de puntuaciones va de 0 al 36.
- ROCFT - Recuerdo diferido: medida de la exactitud en la reproducción del dibujo generado mediante recuerdo libre, 30 minutos después de la copia del mismo. El rango de puntuaciones va de 0 al 36.

Funciones ejecutivas

- Fluencia verbal semántica: número total de palabras correctamente generadas de acuerdo con la categoría semántica “animales” durante un tiempo límite de 1 minuto.
- ToL - Total Movimientos: suma del número total de movimientos realizados en cada uno de los ítems solucionados que componen esta prueba. El rango de puntuación va de 0 a 216 (un máximo de 18 movimientos por ítem).
- ToL - Latencia: suma del total de tiempo invertido antes de realizar el primer movimiento en cada uno de los ítems solucionados de esta prueba. La medida se expresa en segundos (s).
-

Velocidad de procesamiento

- SDMT-Total correcto: suma de los ítems correctamente sustituidos según la correspondencia símbolo-número del modelo y realizados durante el intervalo de 90 segundos. El rango de puntuación va de 0 a 110.

3.4.2. Estudio 2: toxicidad a medio plazo por uso de éxtasis sobre la cognición y P300

Se procedió a comparar los tres grupos de sujetos (éxtasis, cannabis y control) al inicio del estudio en cuanto a características sociodemográficas y hábitos de consumo de drogas mediante la prueba F para variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher para variables discretas. Mediante la prueba t para datos apareados se comprobaron posibles cambios en los hábitos de consumo de drogas en cada uno de los grupos entre el inicio y final del estudio (12 meses). La comparación entre los diferentes grupos a nivel basal (t_4) en cuanto a rendimientos neuropsicológicos y principales parámetros de la onda P300 (amplitud y latencia) se efectuó mediante los modelos ANCOVA (análisis de Covarianza) ajustando por las variables género e inteligencia premórbida. Posteriormente se realizó el ajuste de los resultados por consumo-vida de cannabis.

Se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman para medir la asociación lineal entre el consumo-vida de éxtasis (número total de pastillas consumidas a lo largo de la vida) y de cannabis (número total de porros consumidos) con los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas y principales parámetros de la onda P300. En este estudio no se analizó de forma multivariante los efectos cognitivos derivados de la intensidad del uso del éxtasis a lo largo de la vida, debido al reducido número de sujetos que integraba cada una de las posibles categorías de consumo-vida (severos y moderados). En caso contrario, la potencia estadística y validez de los resultados hubiera sido dudosa. De nuevo cabe tener en cuenta que aunque existen tres grupos diferenciados (éxtasis, cannabis y controles), los individuos del grupo éxtasis también consumen cannabis.

Se realizaron análisis longitudinales de los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas y parámetros de la onda P300 aplicando modelos lineales mixtos. Además de las variables contempladas por los modelos ANCOVA, los modelos lineales mixtos incluyeron la variable “momento de la evaluación” (evaluación basal y a los 12 meses) tratándola de forma categórica. En aquellos casos en que se encontraron diferencias significativas, se realizaron comparaciones *post hoc* de dos en dos grupos (éxtasis, cannabis, control) mediante el test de Tukey para medidas repetidas.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 15.0 para PC y R, concretamente las librerías ‘nlme’ (Pineiro et al., 2007) y ‘multicomp’ (Hothorn et al., 2007). En todos los análisis, los resultados fueron considerados estadísticamente significativos si el valor de p era inferior a 0,05 ($p < 0.05$). Debido al reducido tamaño muestral, los valores de p no fueron corregidos por comparaciones múltiples.

Un total de 17 variables fueron sometidas a análisis estadístico. Las variables neuropsicológicas analizadas han sido detalladas previamente en el Estudio 1 (apartado 3.4.1) por lo que no se expondrán de nuevo. Dos nuevas variables correspondientes a los parámetros principales de la onda P300: latencia y amplitud, fueron incluidas en el análisis. Estas se detallan a continuación:

Potencial evocado P300:

- Latencia (LP300): es el tiempo de aparición de la respuesta cerebral tras el estímulo. Se considera latencia el intervalo de tiempo hasta el pico de máxima amplitud de la onda P300. La unidad de medida se expresa en milisegundos (ms).
- Amplitud (AP300): es el valor del voltaje eléctrico generado por la actividad cerebral de la onda P300. Se mide desde la línea isoeletrica (de base) hasta la máxima deflexión del potencial. La unidad de medida se expresa en microvoltios (μV).



RESULTADOS

4. Resultados

En este apartado se presentan los resultados obtenidos en las distintas variables de ambos estudios (Estudio 1 y Estudio 2). Las variables se agrupan en dos bloques: resultados de los tests neuropsicológicos (CalCAP: Tiempo de reacción, CalCAP: TR elección de dígitos, CalCAP: TR2 Secuencial, Cubos de Corsi span visual inverso, Secuenciación número letra, CVLT: Total A1-A5 aprendizaje, CVLT: Recuerdo inmediato, CVLT: Recuerdo diferido, CVLT: Total reconocimiento, ROCFT: Recuerdo inmediato, ROCFT: Recuerdo diferido, Fluencia verbal semántica, Tol: Total Movimientos, Tol: Latencia, SDMT: Total correcto) y resultados de la exploración neurofisiológica (AP300, LP300).

Los resultados de cada estudio se presentarán por separado, lo que simplifica la exposición. La presentación no se realiza de forma conjunta, ya que a pesar de la estrecha relación existente entre los objetivos de ambos estudios, estos difieren en cuanto a algunas características del diseño y análisis estadístico de los datos.

Los resultados correspondientes a las distintas variables se presentarán organizados en tablas y figuras agrupadas según ámbitos de interés, expresadas en forma de medias, desviación estándar, valor de significación (p) y correlaciones de Pearson o Spearman (r).

Características de la presentación

En las tablas y figuras las diferencias significativas se señalarán con un asterisco (*), mientras que aquellos valores cercanos al grado de significación se señalarán con un signo más (+).

En las tablas, la existencia de diferencias significativas entre los grupos se clarificará mediante el uso de letras (a,b,c,d), las cuales figurarán junto al signo asterisco, e irán acompañadas de una breve explicación al pie de la tabla correspondiente.

4.1. Estudio 1: Toxicidad a largo plazo por consumo de éxtasis sobre la función cognitiva en humanos

4.1.1. Características demográficas de los participantes

En la Tabla 4.1 se presentan las principales características demográficas de la muestra al inicio del estudio. La muestra de 94 sujetos se compone por un 38,3% de hombres y un 61,70% de mujeres. No se observan diferencias significativas en cuanto al género ($p=0,091$), si bien el grupo éxtasis concentra un mayor número de hombres (51,4%), mientras que en el grupo control se observa una mayor proporción de mujeres (73,5%). En cuanto a la edad de los participantes, se observan diferencias significativas entre los grupos ($p=0,029$), siendo la media de edad en el grupo éxtasis ligeramente superior con 23.6 años (DE=3,5), en comparación al grupo cannabis (22 años, DE=1,9) y al grupo control (22 años, DE=2,6).

A nivel sociolaboral, la muestra se compone principalmente de estudiantes (74,4%) y en menor medida de sujetos laboralmente activos (18,1%) o en situación de desempleo (6,4%). No se observan diferencias significativas entre los grupos respecto al estatus sociolaboral ($p=0,244$) o el nivel educativo (reflejado mediante la variable años de escolaridad) ($p=0,406$). Sin embargo, a pesar de que los grupos prácticamente no difieren en cuanto a esta última variable, sí se observan diferencias en cuanto a la consecución de estudios superiores ($p=0,004$). La proporción de individuos con titulación universitaria o cursando estudios universitarios al inicio del estudio es significativamente menor entre los consumidores de éxtasis (67,6%) en comparación al grupo cannabis (87%) y el grupo control (97,1%). A nivel de estatus sociolaboral, el grupo control es el que concentra un mayor número de estudiantes (85,3%), mientras que en el grupo éxtasis se observa un mayor número de sujetos empleados (27%) y en situación de desempleo (10,8%).

El grado de inteligencia premórbido queda reflejado mediante las puntuaciones escalares del subtest de Vocabulario (WAIS III). Los resultados obtenidos en esta prueba por aquellos sujetos que permanecieron a lo largo de todo el estudio, muestran diferencias significativas entre los grupos, tanto al inicio del estudio ($p=0,017$) como al final del mismo ($p=0,007$). En ambos períodos, el grupo éxtasis obtiene resultados significativamente más pobres en comparación a los grupos cannabis y control.

Tabla 4.1. Principales características sociodemográficas de la muestra del Estudio 1.

| | Éxtasis (n=37) | Cannabis (n=23) | Control (n=34) | F (gl) ^a | p |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|--------|
| Edad | 23,6 (3,5) | 22,0 (1,9) | 22,0 (2,6) | 3,689 (2, 91) | 0,029* |
| Hombres | 19 (51,4%) | 8 (34,8%) | 9 (26,5%) | | 0,091 |
| Años de escolaridad | 14,7 (2,8) | 14,3 (2,6) | 15,2 (1,7) | 0,911 (2, 91) | 0,406 |
| Estudios universitarios^b | 25 (67,6%) | 20 (87,0%) | 33 (97,1%) | | 0,004* |
| Situación laboral | | | | | 0,244 |
| Estudiante | 23 (62,2%) | 18 (78,3%) | 29 (85,3%) | | |
| Empleado | 10 (27,0%) | 4 (17,3%) | 4 (11,8%) | | |
| En el paro | 4 (10,8%) | 1 (4,4%) | 1 (2,9%) | | |
| Vocabulario WAIS-III | | | | | |
| Al Inicio del estudio | 11,1 (2,2) ^c | 12,4 (2,3) ^c | 12,6 (2,3) ^c | 4,288 (2, 91) | 0,017* |
| Después de 24 meses ^d | 12,5 (2,6) | 13,5 (2,0) | 14,6 (2,1) | 5,510 (2, 56) | 0,007* |

Los resultados se presentan mediante medias (desviación estándar) para las variables cuantitativas y mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas (%) para las variables categóricas. El valor de significación de *p* se obtiene mediante la prueba F (aplicado a edad, años de escolaridad, WAIS-III) o X^2 para el resto de variables. ^a Valor de F (grados de libertad); solo en el caso de la prueba F. ^b Incluye estudiantes en curso. ^c Resultados sólo de la muestra que permaneció desde el inicio (t1) hasta el final del estudio (t4) a los 24 meses de seguimiento (n=59): consumidores de éxtasis, 12,0 (1,9); consumidores de cannabis, 12,4 (2,4); controles, 12,2 (1,7); *p* (prueba F): 0,849, ^d Resultados de la muestra al final del estudio: éxtasis, n=20; cannabis, n=13; controles, n=26.

4.1.2. Patrón de consumo de los participantes

La Tabla 4.2 refleja el patrón de consumo de la muestra al inicio del estudio. Esta tabla recoge datos relativos a los parámetros de cantidad (consumo-vida, consumo diario, consumo en número de veces durante los últimos seis meses) y cronicidad (edad de inicio en el consumo, años de consumo) para las drogas de mayor uso: alcohol, tabaco, cannabis y éxtasis, entre los participantes de la muestra.

Al inicio del estudio, el grupo éxtasis muestra como promedio un consumo-vida de 206 pastillas (DE=228,3) durante una media de 5,5 años (DE=3,4), habiéndose iniciado en el consumo a la edad de 18,1 años (DE=3,5). La frecuencia del consumo durante los 6 meses previos al inicio del estudio fue de 10,5 días (DE=10,8). Si comparamos los grupos éxtasis y cannabis respecto al consumo de cannabis, observamos que la edad de inicio es muy similar entre los dos grupos (*p*=0,26), si bien los años de consumo (*p*=0,02) y el consumo total de porros a lo largo de la vida (*p*=0,01) son significativamente mayores en el grupo éxtasis. Además, la frecuencia de consumo en los últimos 6 meses previos a la evaluación también es significativamente mayor en el grupo éxtasis (*p*=0,006), lo que contribuye a explicar el mayor consumo-vida en número de porros que presenta este grupo (*p*=0,01) en comparación al grupo cannabis. Respecto al consumo de alcohol,

existen diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la edad de inicio y la frecuencia de consumo (días de ingesta en los últimos 6 meses previos a la evaluación) ($p < 0,001$). Los sujetos del grupo control se inician de forma más tardía en el consumo, con una media de edad de 16,4 años ($DE=1,4$) en comparación a los grupos éxtasis y cannabis con 14,5 ($DE=2,2$) y 15,1 años ($DE=1,3$) respectivamente y a su vez son los que consumen con menor frecuencia ($p=0,004$). En cuanto al consumo de tabaco, el grupo éxtasis concentra de forma significativa un mayor número de fumadores, éstos se inician en el consumo a una edad más temprana con 14,8 años de promedio ($p=0,006$) y presentan un mayor consumo diario de cigarrillos ($p=0,043$).

Tabla 4.2. Patrón de consumo al inicio del estudio en la muestra del Estudio 1.

| | Éxtasis (n=37) | Cannabis (n=23) | Control (n=34) | F (gl) ^a | p |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| Alcohol | | | | | |
| Edad de inicio en el consumo | 14,5 (2,2) | 15,1 (1,3) | 16,4 (1,4) | 9,483 (2, 83) | <0,001 ^{*b} |
| Duración consumo (años) | 9,0 (3,1) | 6,6 (1,7) | 5,3 (2,4) | 16,234(2, 83) | <0,001 ^{*c} |
| Consumo últimos 6 meses (días) | 46,9 (40,8) | 46,7 (38,3) | 19,9 (14,7) | 5,944 (2, 83) | 0,004 ^{*b} |
| Tabaco | | | | | |
| Fumadores en activo | 27 (73,0%) | 12 (52,2%) | 8 (23,5%) | | <0,001 ^{*c} |
| Edad de inicio en el consumo | 14,8 (1,7) | 16,8 (3,1) | 17,0 (1,6) | 5,646 (2, 44) | 0,006 ^{*c} |
| Duración consumo (años) | 7,9 (3,6) | 5,5 (2,8) | 4,8 (1,6) | 4,453 (2, 44) | 0,017 ^{*c} |
| Consumo diario (num. cigarrillos) | 11,7(6,1) | 7,3 (6,5) | 6,8 (4,5) | 3,391 (2, 44) | 0,043 ^{*c} |
| Cannabis | | | | | |
| Edad de inicio en el consumo | 16,0 (2,2) | 16,6 (1,8) | | -1,147 (1, 58) | 0,26 |
| Duración consumo (años) | 7,4 (2,7) | 5,6 (2,7) | | 2,504 (1, 58) | 0,02 ^{*d} |
| Consumo-vida (num. porros) | 4368 (4510) | 1670 (2845) | | 2,565 (1, 58) | 0,01 ^{*d} |
| Consumo últimos 6 meses (días) | 128,7 (68,5) | 76,0 (69,8) | | 2,836 (1, 58) | 0,006 ^{*d} |
| Éxtasis | | | | | |
| Edad de inicio en el consumo | 18,1 (3,5) | | | | |
| Duración consumo (años) | 5,5 (3,4) | | | | |
| Consumo-vida (núm. pastillas) | 206 (228,3) | | | | |
| Consumo últimos 6 meses (días) | 10,5 (10,8) | | | | |

Los resultados se presentan mediante medias (desviación estándar). Los valores de significación de p se obtienen mediante la prueba t o la prueba F . ^a Valor de F (grados de libertad); sólo en el caso de la prueba F . La proporción de fumadores en activo se compara mediante X^2 . ^b Diferencias significativas entre el grupo control respecto a los grupos éxtasis y cannabis. ^c Diferencias significativas entre el grupo éxtasis respecto a los grupos cannabis y control. ^d Diferencias significativas entre el grupo éxtasis y el grupo cannabis.

Debido a que el grupo éxtasis no está constituido por consumidores exclusivos de esta sustancia, se recogió información sobre el consumo de otras drogas. Antes de su inclusión en el estudio, de los 37 sujetos que integraban este grupo, 34 (91,9%) reconocían haber consumido cocaína al menos una vez, 27 (73%) metanfetamina (o *speed*); 26 (70,3%) LSD; 8 (21,6%) ketamina; 5 (13,5%) GHB (*éxtasis líquido*), 6 (16,2%) sedantes y 1 (2,7%) heroína. Ningún sujeto del grupo cannabis o el grupo control reconoció haber consumido estas drogas con anterioridad.

Después de 24 meses de seguimiento, 25 sujetos abandonaron el estudio y 9 fueron excluidos debido a cambios relevantes en su patrón de consumo de drogas, lo que significó realizar un nuevo análisis sobre las características más relevantes de consumo. El cambio más notable fue un descenso en la frecuencia de consumo de éxtasis como de cannabis en los últimos 6 meses por el grupo éxtasis y cannabis respectivamente. El grupo éxtasis, integrado finalmente por 22 sujetos, muestra de promedio un consumo-vida de 170,7 (DE=137,4) pastillas de MDMA y menor frecuencia del consumo de esta sustancia en los últimos 6 meses. El descenso en la frecuencia del consumo es significativo ($p=0,02$) si se comparan los 5,7 días (DE=2,8) referidos después de 24 meses con los 10,5 días (DE=10,8) referidos al inicio del estudio. El grupo cannabis, finalmente constituido por 13 sujetos también experimenta un decremento en la frecuencia del consumo de cannabis, con valores cercanos al grado de significación ($p=0,57$), con una frecuencia de uso de 56 días después de 24 meses versus 76 días referidos al inicio del estudio. No hay variaciones significativas respecto al consumo de tabaco o alcohol por parte de los grupos cannabis o control ($p>0,05$).

Respecto a la información recogida sobre el uso de otras drogas, los 22 sujetos del grupo éxtasis que permanecieron en el estudio referían el siguiente consumo de otras drogas durante los últimos 12 meses de seguimiento del estudio: al menos en una ocasión 17 sujetos (78,3%) habían consumido cocaína, 16 (73,9%) metanfetamina (*speed*), 2 (8,7%) LSD, 5 (21,7%) ketamina, 5 (21,7%) GHB, 5 (21,7%) sedantes y 4 (17,4%) heroína. Ningún sujeto del grupo cannabis o del grupo control había consumido alguna de estas drogas durante el período de duración del estudio.

4.1.3. Resultados neurocognitivos

4.1.3.1 Análisis transversal de los resultados obtenidos en la evaluación basal

La Tabla 4.3 muestra el análisis transversal correspondiente a los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas por los tres grupos: éxtasis, cannabis y control. Al inicio del estudio, los rendimientos en los tres grupos se sitúan en baremos de normalidad de acuerdo con los datos normativos publicados para todas variables analizadas. Independientemente de la ausencia de déficit clínicamente relevantes, los resultados obtenidos mediante modelos ANCOVA (análisis de Covarianza) muestran diferencias significativas en una sola variable: fluencia verbal semántica ($p=0,014$). Las comparaciones *post hoc* realizadas entre los grupos (de dos en dos grupos) muestran que los consumidores de éxtasis obtienen rendimientos significativamente menores (23,2, DE=3,5) en comparación al grupo control (27,2, DE=5,6). No se observan diferencias significativas entre el grupo éxtasis y el grupo cannabis (Figura 4.1).

Tabla 4.3. Rendimientos neuropsicológicos obtenidos por los tres grupos en la evaluación basal (t1)

| Evaluación basal (t1) | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Éxtasis (n=37) | Cannabis (n=23) | Controles (n=34) | F (gl) ^a | p |
| Atención | | | | | |
| CalCAP: Tiempo de reacción | 328,6 (58,7) | 334,6 (73,5) | 350,2 (93,2) | 0,666 (2) | 0,516 |
| CalCAP: TR elección dígitos | 385,6 (42,4) | 386,9 (46,9) | 395,6 (33) | 0,546 (2) | 0,581 |
| CalCAP: TR2 secuencial | 545,8 (94,9) | 549,2 (110,7) | 568,4 (91,4) | 0,315 (2) | 0,731 |
| Memoria de trabajo | | | | | |
| Cubos Corsi span visual inverso | 8,4 (1,9) | 9,4 (1,5) | 9,3 (1,1) | 2,576 (2) | 0,082+ |
| Secuenciación número letra | 12,2 (2,7) | 11,7 (1,8) | 12,6 (2,4) | 1,438 (2) | 0,243 |
| Memoria episódica | | | | | |
| CVLT: Total A1-A5 aprendizaje | 54,7 (9,4) | 59,3 (7,6) | 57,9 (8,6) | 0,565 (2) | 0,571 |
| CVLT: Recuerdo inmediato | 12 (2,9) | 12,7 (2,8) | 12,8 (2,4) | 0,005 (2) | 0,995 |
| CVLT: Recuerdo diferido | 12,5 (2,4) | 13,4 (2,7) | 13,2 (2,5) | 0,165 (2) | 0,848 |
| CVLT: Total reconocimiento | 15,4 (0,9) | 15 (1,2) | 15 (1,2) | 1,902 (2) | 0,155 |
| ROCFT: Recuerdo inmediato | 22,1 (5,7) | 23,9 (4,7) | 23,3 (4,5) | 0,480 (2) | 0,620 |
| ROCFT: Recuerdo diferido | 22,2 (5,5) | 23,7 (4,5) | 22,6 (3,7) | 0,448 (2) | 0,640 |
| Funciones ejecutivas | | | | | |
| Fluencia verbal semántica | 23,2 (3,5) | 26,2 (6,4) | 27,2 (5,6) | 4,449 (2) | 0,014 ^{ab} |
| ToL: Total movimientos | 88 (17,7) | 78,9 (11,1) | 83,5 (15,4) | 1,777 (2) | 0,175 |
| ToL: Latencia | 33,8 (15,3) | 40,1 (18,1) | 36,1 (20,0) | 0,520 (2) | 0,596 |
| Velocidad de procesamiento | | | | | |
| SDMT: Total correcto | 57,8 (11,7) | 64,5 (10,3) | 63,9 (10,7) | 1,964 (2) | 0,146 |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Los resultados se presentan como media (desviación estándar). Los valores de significación de p se obtienen mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA), ajustando los resultados por género e inteligencia premórbida. ^a Valor de F (grados de libertad); sólo en el caso de la prueba F. ^b Diferencias significativas entre el grupo control y el grupo éxtasis. No se observan diferencias significativas entre el grupo éxtasis y el grupo cannabis.

Se estudió la posible relación dosis-respuesta entre el consumo-vida de éxtasis y su impacto en el rendimiento cognitivo mediante análisis univariados. El coeficiente de correlación de Pearson mostró la existencia de una asociación significativa entre el número total de pastillas consumidas a lo largo de la vida y los ámbitos de memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento mental. En concreto, se obtuvieron correlaciones significativas, relativamente débiles, entre el consumo-vida de éxtasis y el rendimiento en memoria episódica visual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y planificación (Tabla 4.4).

En todos los casos, la dirección de la correlación sugiere una asociación entre un mayor consumo de pastillas de éxtasis a lo largo de la vida y un menor rendimiento en pruebas de memoria, planificación y velocidad de procesamiento. Concretamente, los análisis mostraron correlaciones significativas negativas entre el consumo de éxtasis y las siguientes variables: memoria episódica inmediata ($r=-0,430$, $p=0,008$) y diferida ($r=-0,517$

Tabla 4.4. Coeficiente de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre el consumo-vida de éxtasis y cannabis (referido hasta el inicio del estudio) y los rendimientos en las pruebas neuropsicológicas.

| Coeficiente de correlación de Pearson - Evaluación basal (t1) | | | | |
|--|-----------------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| | Consumo-vida Éxtasis | | Consumo-vida Cannabis | |
| | Pearson (r) n=37 | p n=37 | Pearson (r) n=60 | p n=60 |
| Atención | | | | |
| CalCAP: Tiempo de reacción | 0,236 | 0,159 | -0,036 | 0,732 |
| CalCAP: TR elección dígitos | 0,060 | 0,723 | -0,098 | 0,348 |
| CalCAP: TR2 secuencial | 0,099 | 0,558 | 0,016 | 0,879 |
| Memoria de trabajo | | | | |
| Cubos Corsi span visual inverso | -0,352 | 0,033* | -0,119 | 0,252 |
| Secuenciación número letra | -0,393 | 0,016* | -0,038 | 0,715 |
| Memoria episódica | | | | |
| CVLT: Total A1-A5 aprendizaje | -0,244 | 0,145 | -0,258 | 0,012* |
| CVLT: Recuerdo inmediato | -0,126 | 0,458 | -0,284 | 0,006** |
| CVLT: Recuerdo diferido | -0,234 | 0,163 | -0,143 | 0,168 |
| CVLT: Total reconocimiento | 0,085 | 0,616 | -0,072 | 0,490 |
| ROCFT: Recuerdo inmediato | -0,430 | 0,008** | -0,066 | 0,527 |
| ROCFT: Recuerdo diferido | -0,517 | 0,001** | -0,102 | 0,330 |
| Funciones ejecutivas | | | | |
| Fluencia verbal semántica | -0,163 | 0,336 | -0,108 | 0,300 |
| ToL: Total movimientos | 0,428 | 0,008** | 0,168 | 0,106 |
| ToL: Latencia | -0,168 | 0,321 | -0,116 | 0,267 |
| Velocidad de procesamiento | | | | |
| SDMT: Total correcto | -0,375 | 0,022* | -0,259 | 0,012* |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Para efectuar los análisis con el consumo-vida de éxtasis se utilizó al grupo éxtasis ($n=37$) mientras que para la realización de los análisis con el consumo-vida de cannabis se utilizaron los grupos éxtasis y cannabis ($n=60$).

$p=0,001$) de modalidad visual, memoria de trabajo para información visual ($r=-0,352$, $p=0,033$) y verbal ($r=-0,393$, $p=0,016$) y velocidad de procesamiento mental que aparece como única variable relacionada tanto con el consumo de éxtasis ($r=-0,375$, $p=0,022$) como con el consumo de cannabis ($r=-0,259$, $p=0,012$). Los análisis también mostraron una asociación positiva significativa entre el consumo de éxtasis y la capacidad ejecutiva de planificación (ToL: número de movimientos; $r=0,428$, $p=0,008$), lo que de nuevo sería indicativo de una menor eficiencia en esta capacidad asociado a un mayor uso del éxtasis a lo largo de la vida.

También se estudió esta misma relación dosis-respuesta entre el consumo-vida de cannabis y el rendimiento en pruebas cognitivas (Tabla 4.4). El análisis univariado mostró varias asociaciones significativas, aunque de nuevo débiles, entre el número total de porros consumidos a lo largo de la vida y variables de memoria episódica y el estimador de inteligencia premórbida. Se encontraron correlaciones significativas negativas para las variables mnésicas de aprendizaje ($r=-0,258$, $p=0,012$) y recuerdo inmediato ($r=-0,284$, $p=0,006$) de información verbal. Se observó esta misma relación respecto a la prueba de vocabulario del WAIS ($r=-0,310$, $p=0,002$). El hecho de que la dirección de las correlaciones sea inversa, indica que el consumo prolongado de cannabis a lo largo del tiempo influye negativamente sobre la capacidad mnésica verbal y predice menores rendimientos en la prueba estimativa de inteligencia premórbida.

Finalmente se exploró la relación entre la intensidad del consumo-vida de éxtasis y el rendimiento en las distintas pruebas cognitivas, con el objeto de comprobar si existían diferencias entre consumidores severos y moderados. Para ello, se aplicó nuevamente un análisis de covarianza (ANCOVA) ajustando por las variables género e inteligencia premórbida, categorizando la muestra en función del consumo-vida en tres grupos: consumidores severos (> 100 pastillas), consumidores moderados (de 1 a 100 pastillas) y no consumidores de éxtasis. Los resultados se exponen en la Tabla 4.5. Este análisis confirmó como los consumidores severos obtienen de forma significativa un menor rendimiento en velocidad de procesamiento mental ($p=0,033$) y memoria de trabajo visual ($p<0,024$) en comparación a no consumidores, así como un menor rendimiento en memoria episódica visual para recuerdo diferido en comparación a consumidores moderados de éxtasis ($p<0,001$). Por otra parte, los consumidores severos también muestran diferencias en el recuerdo inmediato de información visual ($p<0,001$) en comparación a consumidores moderados de éxtasis y no consumidores. Estos resultados sugieren una estrecha relación entre una menor capacidad mnésica, ejecutiva y velocidad de procesamiento mental y el consumo muy intenso de éxtasis a lo largo de la vida.

Tabla 4.5. Evaluación basal: rendimientos cognitivos en función de la intensidad del consumo de éxtasis. Resultados ajustados por el consumo-vida de cannabis (*).

| | Evaluación basal (t1) | | | |
|-----------------------------------|--|------------------------|----------------|------------------------------------|
| | Intensidad del consumo-vida de éxtasis | | p ^a | p ^{(*) a,b} (ajustado) |
| | Más de 100 pastillas (n=20) | 1—100 pastillas (n=17) | | |
| Atención | | | | |
| CaCAP: Tiempo de reacción | 342,9 (66,4) | 311,7 (44,3) | 343,9 (85,5) | 0,287 |
| CaCAP: TR elección dígitos | 392,1 (31,4) | 377,9 (52,5) | 392,1 (39,0) | 0,379 |
| CaCAP: TR2 secuencial | 573,8 (83,6) | 512,9 (99,1) | 560,7 (99,1) | 0,072+ |
| Memoria de trabajo | | | | |
| Cubos Corsi span visual inverso | 8,0 (2,3) | 8,9 (1,4) | 9,3 (1,3) | 0,024* ^c |
| Secuenciación número letra | 12,0 (2,4) | 12,5 (3,0) | 12,2 (2,2) | 0,449 |
| Memoria episódica | | | | |
| CVLT: Total A1-A5 aprendizaje | 52,6 (9,3) | 57,2 (9,1) | 58,5 (8,1) | 0,406 |
| CVLT: Recuerdo inmediato | 11,5 (2,6) | 12,7 (3,1) | 12,8 (2,6) | 0,471 |
| CVLT: Recuerdo diferido | 11,9 (2,3) | 13,2 (2,5) | 13,2 (2,6) | 0,312 |
| CVLT: Total reconocimiento | 15,4 (1,0) | 15,4 (0,9) | 15,0 (1,2) | 0,232 |
| ROCF1: Recuerdo inmediato | 19,1 (5,7) | 25,5 (3,5) | 23,5 (4,6) | <0,001*** ^d |
| ROCF1: Recuerdo diferido | 19,5 (5,4) | 25,4 (3,7) | 23,1 (4,1) | <0,001*** ^e |
| Funciones ejecutivas | | | | |
| Fluencia verbal semántica | 23,5 (3,8) | 22,9 (3,2) | 26,8 (5,9) | 0,003* ^f |
| ToL: Total movimientos | 92,2 (18,7) | 83,1 (5,6) | 81,6 (13,9) | 0,205 |
| ToL: Latencia | 31,9 (12,2) | 36,1 (8,5) | 37,7 (19,2) | 0,758 |
| Velocidad de procesamiento | | | | |
| SDMT: Total correcto | 54,1 (9,7) | 62,2 (12,7) | 64,1 (10,5) | 0,033* ^c |

* p< 0,05; **p< 0,01; ***p<0,001

Los resultados se presentan como media (desviación estándar).^a Los valores de significación de p se obtienen mediante un modelo ANCOVA, ajustando los resultados por género e inteligencia premórbida. El grupo no consumidor está compuesto por los grupos cannabis y control.
^b Los resultados han sido ajustados por el consumo-vida de cannabis (número de porros acumulados).^c Diferencias significativas entre consumidores severos de éxtasis y no consumidores.^d Diferencias significativas entre consumidores severos de éxtasis respecto a consumidores moderados y no consumidores.^e Diferencias significativas entre consumidores de éxtasis severos y moderados. Diferencias significativas entre consumidores de éxtasis y no consumidores.^f Diferencias significativas entre consumidores de éxtasis severos y moderados.

Tabla 4.6. Rendimientos neuropsicológicos en función de la intensidad del consumo-vida de éxtasis.

| Evaluación basal (t1) | |
|-----------------------------------|--|
| | Cannabis Edad de inicio <15 años ^a <i>p</i> |
| Atención | |
| CalCAP: Tiempo de reacción | 0,07+ |
| CalCAP: TR elección dígitos | 0,15 |
| CalCAP: TR2 secuencial | 0,09+ |
| Memoria de trabajo | |
| Cubos Corsi span visual inverso | 0,70 |
| Secuenciación número letra | 0,24 |
| Memoria episódica | |
| CVLT: Total A1-A5 aprendizaje | 0,31 |
| CVLT: Recuerdo inmediato | 0,52 |
| CVLT: Recuerdo diferido | 0,50 |
| CVLT: Total reconocimiento | 0,27 |
| ROCFT: Recuerdo inmediato | 0,23 |
| ROCFT: Recuerdo diferido | 0,37 |
| Funciones ejecutivas | |
| Fluencia verbal semántica | 0,62 |
| ToL: Total movimientos | 0,21 |
| ToL: Latencia | 0,82 |
| Velocidad de procesamiento | |
| SDMT: Total correcto | 0,01* |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Los valores de significación de p se obtienen mediante modelos ANCOVA. ^a Excluye al grupo control.

Se comprobó esta misma relación respecto al consumo de cannabis (Tabla 4.5). Los resultados muestran un efecto significativo del consumo-vida sobre el rendimiento cognitivo, ya que al ajustar los resultados por esta variable quedan eliminadas varias de las diferencias antes observables entre los grupos, concretamente en memoria de trabajo y fluencia semántica, lo que sugiere la contribución del consumo de cannabis sobre estas capacidades. Otra de las relaciones estudiadas fue la influencia de la edad de inicio en el consumo de cannabis sobre el rendimiento cognitivo (Tabla 4.6). Para este nuevo análisis se excluyó al grupo control y se categorizó la muestra en dos grupos en función de la edad de inicio en el consumo: menor y mayor de 15 años. Los resultados muestran que los sujetos con una edad de inicio más temprana, inferior a 15 años, obtienen rendimientos significativamente más pobres en velocidad de procesamiento mental ($p=0,01$) y presentan una menor capacidad atencional (tiempo de reacción, $p=0,07$) en comparación a aquellos sujetos que iniciaron el consumo de forma más tardía.

4.1.3.2. Análisis longitudinal desde la evaluación basal (t1) hasta los 24 meses (t4)

En la Tabla 4.7 figuran los resultados correspondientes al análisis longitudinal de los grupos éxtasis y control en las diferentes pruebas neuropsicológicas. Se procedió a excluir al grupo cannabis del análisis debido a la ausencia de diferencias significativas entre este grupo y el grupo control a nivel basal. Al cabo de 2 años, los resultados obtenidos por los grupos éxtasis y control siguen manteniéndose en baremos de normalidad para todas las variables analizadas. A pesar de ello, los consumidores de éxtasis siguen presentando un rendimiento más pobre en la mayoría de pruebas cognitivas.

Independientemente del rango de normalidad en el que se sitúan las puntuaciones, los modelos lineales mixtos confirman la persistencia de diferencias significativas a lo largo del tiempo entre los grupos éxtasis y control en fluencia semántica ($p=0,018$), así como en memoria de trabajo visual ($p=0,017$) y velocidad de procesamiento mental ($p=0,043$). En la Figura 4.2 puede apreciarse la evolución de los dos grupos en estas tres variables a lo largo de 2 años de seguimiento. Cabe mencionar que no se observaron diferencias significativas tanto en el grupo éxtasis como en el grupo control en cuanto a rendimiento cognitivo, entre aquellos sujetos que permanecieron a lo largo de todo el estudio y aquellos que se perdieron durante el período de seguimiento.

Por otro lado, ambos grupos experimentaron una mejora global en capacidad atencional, velocidad de procesamiento, planificación y memoria episódica a lo largo de los 24 meses de duración del estudio. Concretamente, los análisis indican un efecto positivo significativo de la variable tiempo sobre la atención sostenida y dividida (TR por elección de dígitos y TR2 secuencial; $p<0,001$), velocidad de procesamiento ($p<0,001$), los componentes ejecutivos de planificación y latencia ($p<0,001$) y memoria episódica visual tanto para recuerdo inmediato como diferido ($p<0,001$). Estos resultados no figuran en las tablas. Las puntuaciones medias obtenidas en estas variables experimentaron una mejora significativa a lo largo del período de seguimiento.

Se exploró de nuevo la relación entre la intensidad del consumo-vida de éxtasis y el rendimiento cognitivo en las distintas pruebas a lo largo del tiempo. El análisis se efectuó mediante modelos lineales mixtos ajustando por género, inteligencia premórbida y momento de la evaluación (basal, 6, 12 y 24 meses). Se categorizaron los grupos en función del consumo-vida en consumidores severos (más de 100 pastillas), consumidores moderados (de 1 a 100 pastillas) y no consumidores de éxtasis. Posteriormente se ajustaron los resultados por consumo de cannabis vida. En el análisis longitudinal se

incluyeron los datos disponibles de todos aquellos individuos que habían finalizado las 4 evaluaciones (t1, t2, t3 y t4). Los resultados se exponen en la Tabla 4.8. Al igual que en la evaluación basal, el análisis volvió a confirmar como después de 2 años, los consumidores de éxtasis en comparación a no consumidores de esta sustancia, obtienen rendimientos significativamente más pobres en tareas de fluencia verbal ($p=0,05$). Además se constata de nuevo como los consumidores severos obtienen un menor nivel de ejecución (aunque no significativo) en memoria de trabajo ($p=0,082$) en comparación a no consumidores; también en memoria inmediata para información visual ($p=0,089$) en comparación a consumidores moderados de éxtasis y no consumidores. Sin embargo, una vez ajustados los resultados por el consumo-vida de cannabis, la totalidad de estas diferencias dejan de ser significativas (Tabla 4.9). Este resultado vuelve a sugerir una contribución efectiva del consumo acumulativo de cannabis a lo largo de la vida sobre el rendimiento cognitivo, concretamente sobre la función ejecutiva y la capacidad mnésica a lo largo del tiempo.

Finalmente se abordó de nuevo mediante un análisis longitudinal, la asociación entre la edad de inicio en el consumo de cannabis y el rendimiento en las pruebas cognitivas a lo largo del período de seguimiento (Tabla 4.10). El análisis muestra una vez más que aquellos sujetos con una edad de inicio más temprana en el uso de esta sustancia (menor o igual a 15 años de edad), obtienen rendimientos significativamente más pobres en memoria de trabajo visual ($p=0,032$), memoria episódica inmediata para información verbal ($p=0,05$) y velocidad de procesamiento mental ($p=0,009$) en comparación a aquellos sujetos que iniciaron el consumo de forma más tardía. A su vez, los datos muestran una menor capacidad atencional en estos sujetos, con rendimientos muy cercanos al grado de significación (TR tiempo de reacción; $p=0,076$, y TR2 Secuencial; $p=0,08$). Estos resultados indican de nuevo la contribución del consumo acumulativo de cannabis sobre el funcionamiento cognitivo a lo largo del tiempo.

Tabla 4.7. Resultados en las pruebas neuropsicológicas a lo largo del tiempo en consumidores de éxtasis y controles no consumidores de drogas.

| | Rendimientos neuropsicológicos | | | | | p ^b |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| | Evaluación basal (t1) | | Evaluación a los 24 meses (t4) | | F (gl) ^a | |
| | Éxtasis (n=22) | Controles (n=26) | Éxtasis (n=22) | Controles (n=26) | | |
| Atención | | | | | | |
| CalCAP: Tiempo de reacción | 330,2 (59,3) | 346,1 (87,3) | 355,9 (63,9) | 319,7 (49,6) | 1,782 (1) | 0,189 |
| CalCAP: TR elección dígitos | 385,5 (36,2) | 390,2 (31,7) | 417,3 (50,3) | 399,0 (42,7) | 0,084 (1) | 0,774 |
| CalCAP: TR2 secuencial | 543,7 (94,0) | 579,0 (89,3) | 542,4 (103,6) | 510,9 (98,9) | 0,778 (1) | 0,383 |
| Memoria de trabajo | | | | | | |
| Cubos Corsi span visual inverso | 8,6 (1,6) | 9,3 (1,1) | 8,3 (1,1) | 8,9 (1,6) | 6,178 (1) | 0,017 ^{*c} |
| Secuenciación número letra | 12,4 (2,4) | 12,7 (2,3) | 12,4 (2,4) | 12,7 (1,9) | 0,472 (1) | 0,496 |
| Memoria episódica | | | | | | |
| CVLT: Total A1-A5 aprendizaje | 56,8 (8,2) | 57,3 (8,4) | 55,2 (9,6) | 61,0 (8,3) | 1,608 (1) | 0,211 |
| CVLT: Recuerdo inmediato | 12,7 (2,7) | 12,8 (2,3) | 13,2 (2,9) | 13,7 (2,2) | 0,345 (1) | 0,560 |
| CVLT: Recuerdo diferido | 13,3 (2,0) | 13,0 (2,6) | 12,6 (3,9) | 14,2 (2,0) | 0,092 (1) | 0,764 |
| CVLT: Total reconocimiento | 15,4 (1,0) | 15,0 (1,1) | 14,8 (1,5) | 15,6 (0,8) | 0,804 (1) | 0,375 |
| ROCFT: Recuerdo inmediato | 23,1 (3,4) | 22,9 (4,7) | 26,0 (4,1) | 27,5 (4,7) | 0,506 (1) | 0,481 |
| ROCFT: Recuerdo diferido | 23,6 (3,7) | 22,6 (3,9) | 25,3 (4,7) | 26,5 (4,0) | 0,051 (1) | 0,822 |
| Funciones ejecutivas | | | | | | |
| Fluencia verbal semántica | 23,7 (3,6) | 27,7 (5,9) | 25,0 (5,0) | 27,6 (5,6) | 6,096 (1) | 0,018 ^{*c} |
| Tol: Total movimientos | 86,6 (17,7) | 84,6 (16,5) | 72,6 (14,0) | 71,9 (12,4) | 0,000 (1) | 0,995 |
| Tol: Latencia | 33,2 (14,4) | 36,4 (18,4) | 45,2 (20,9) | 50,2 (23,2) | 0,747 (1) | 0,393 |
| Velocidad de procesamiento | | | | | | |
| SDMT: Total correcto | 57,7 (11,5) | 63,5 (11,2) | 64,5 (14,4) | 70,4 (10,0) | 4,325 (1) | 0,043 ^{*c} |

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Los resultados se presentan como media (desviación estándar). ^aValor de F (grados de libertad); sólo en el caso de la prueba F. ^bLos valores de significación de p se obtienen a partir de modelos lineales mixtos, e incluyen todos los datos desde la evaluación basal hasta los 24 meses, ajustando los resultados por género, inteligencia premórbida y momento de la evaluación (basal, a los 6 meses, a los 12 meses y a los 24 meses). ^cDiferencias significativas entre consumidores de éxtasis y controles no consumidores de sustancias de abuso.

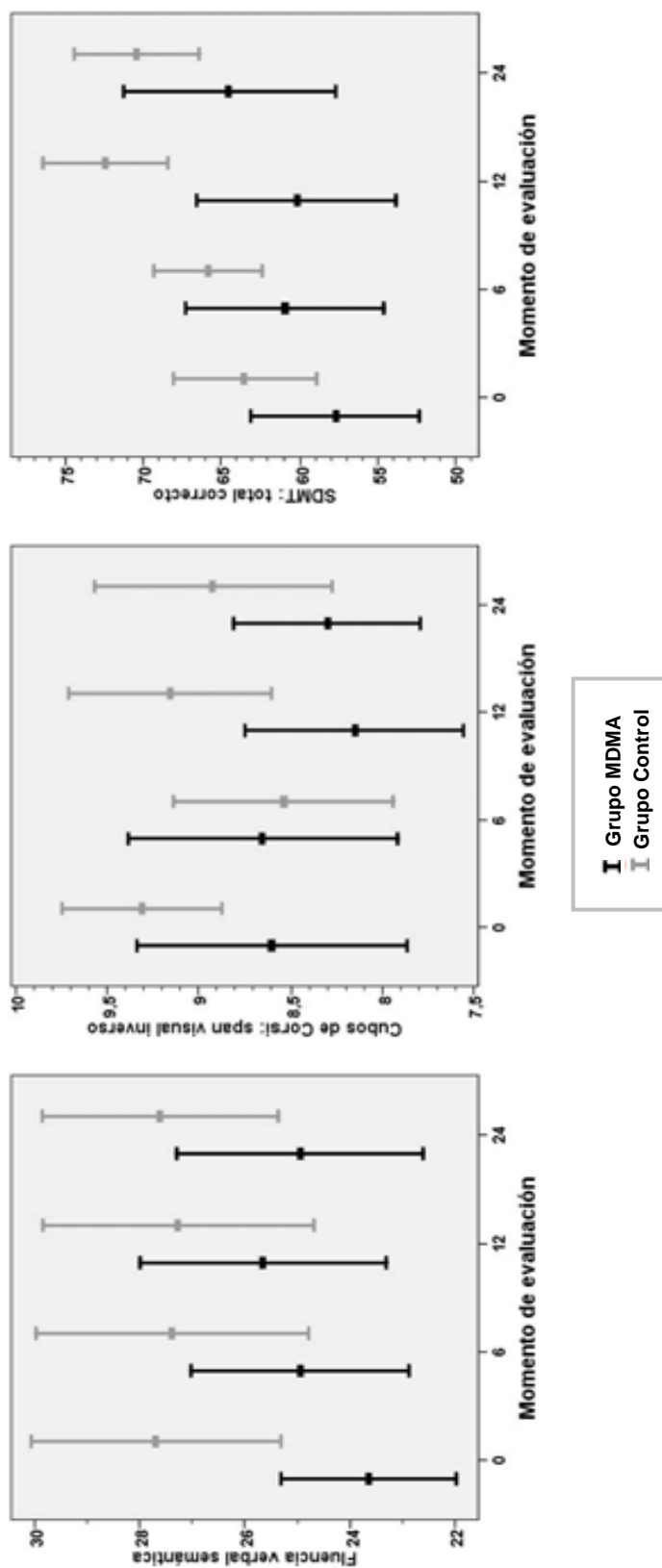


Figura 4.2. Evolución de los grupos éxtasis y control en las variables fluencia verbal semántica, memoria de trabajo visual y velocidad de procesamiento mental a lo largo de los 2 años de seguimiento del estudio. La figura muestra el intervalo de confianza (I.C) al 95% de la puntuación media en cada evaluación.

Tabla 4.8. Análisis longitudinal de los rendimientos cognitivos en función de la intensidad del consumo-vida de éxtasis. Comprende las 4 evaluaciones llevadas a cabo durante 24 meses (de t1a t4).

| | Rendimientos neuropsicológicos en función del consumo-vida de MDMA | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|------------------------|----------------------|--|----------------------|-----------------|---------------|--------------------|
| | Evaluación basal (t1) | | | Seguimiento hasta los 24 meses (t1,t2,t3,t4) | | | | |
| | Más de 100 pastillas (n=20) | 1—100 pastillas (n=17) | No consumidor (n=57) | p ^a | Más de 100 pastillas | 1—100 pastillas | No consumidor | p ^b |
| Atención | | | | | | | | |
| CalCAP: Tiempo de reacción | 342,9 (66,4) | 311,7 (44,3) | 343,9 (85,5) | 0,234 | 356,1 (73,6) | 335,9 (64,9) | 343,6 (88,9) | 0,756 |
| CalCAP: TR elección dígitos | 392,1 (31,4) | 377,9 (52,5) | 392,1 (39,0) | 0,348 | 412,1 (48,5) | 392,6 (42,0) | 396,1 (41,2) | 0,346 |
| CalCAP: TR2 secuencial | 573,8 (83,6) | 512,9 (99,1) | 560,7 (99,1) | 0,067+ | 569,8 (87,7) | 528,7 (101,8) | 534,7 (105,7) | 0,145 |
| Memoria de trabajo | | | | | | | | |
| Cubos Corsi span visual inverso | 8,0 (2,3) | 8,9 (1,4) | 9,3 (1,3) | 0,024 ^c | 8,3 (1,7) | 8,6 (1,4) | 9,0 (1,3) | 0,082 ^c |
| Secuenciación número letra | 12,0 (2,4) | 12,5 (3,0) | 12,2 (2,2) | 0,449 | 12,1 (2,2) | 12,8 (2,6) | 12,3 (2,2) | 0,950 |
| Memoria episódica | | | | | | | | |
| CVL T: Total A1-A5 aprendizaje | 52,6 (9,3) | 57,2 (9,1) | 58,5 (8,1) | 0,406 | 54,1 (10,3) | 56,3 (9,9) | 60,7 (9,8) | 0,322 |
| CVL T: Recuerdo inmediato | 11,5 (2,6) | 12,7 (3,1) | 12,8 (2,6) | 0,471 | 12,1 (2,9) | 12,7 (2,8) | 13,6 (2,2) | 0,798 |
| CVL T: Recuerdo diferido | 11,9 (2,3) | 13,2 (2,5) | 13,2 (2,6) | 0,312 | 12,1 (3,2) | 13,1 (2,6) | 13,9 (2,2) | 0,420 |
| CVL T: Total reconocimiento | 15,4 (1,0) | 15,4 (0,9) | 15,0 (1,2) | 0,232 | 15,1 (1,3) | 15,5 (0,9) | 15,4 (1,0) | 0,312 |
| ROCF T: Recuerdo inmediato | 19,1 (5,7) | 25,5 (3,5) | 23,5 (4,6) | <0,001 ^{***d} | 22,3 (5,2) | 26,3 (3,6) | 25,7 (4,7) | 0,089 ^d |
| ROCF T: Recuerdo diferido | 19,5 (5,4) | 25,4 (3,7) | 23,1 (4,1) | <0,001 ^{***e} | 22,4 (5,3) | 26,1 (4,0) | 25,4 (4,5) | 0,120 |
| Funciones ejecutivas | | | | | | | | |
| Fluencia verbal semántica | 23,5 (3,8) | 22,9 (3,2) | 26,8 (5,9) | 0,003 ^f | 24,3 (4,5) | 24,3 (4,7) | 27,3 (5,8) | 0,05 ^f |
| ToL: Total movimientos | 92,2 (18,7) | 83,1 (15,6) | 81,6 (13,9) | 0,205 | 80,8 (17,8) | 76,6 (14,5) | 76,3 (13,9) | 0,261 |
| ToL: Latencia | 31,9 (12,2) | 36,1 (18,5) | 37,7 (19,2) | 0,758 | 38,2 (18,1) | 43,6 (21,6) | 45,0 (24,5) | 0,403 |
| Velocidad de procesamiento | | | | | | | | |
| SDMT: Total correcto | 54,1 (9,7) | 62,2 (12,7) | 64,1 (10,5) | 0,033 ^{*c} | 57,7 (9,8) | 64,7 (16,0) | 67,9 (10,6) | 0,147 |

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Los resultados se presentan como media (desviación estándar). ^a Los valores de significación de p se obtienen mediante modelos ANCOVA, ajustando los resultados por género e inteligencia premórbida. ^b Los valores de significación de p se obtienen mediante modelos lineales mixtos, ajustando por género, inteligencia premórbida y momento de la evaluación. ^c Diferencias significativas entre consumidores severos de éxtasis y no consumidores. ^d Diferencias significativas entre consumidores severos de éxtasis respecto a consumidores moderados y no consumidores. ^e Diferencias significativas entre consumidores de éxtasis severos y moderados. ^f Diferencias significativas entre consumidores de éxtasis y no consumidores.

Tabla 4.9. Análisis longitudinal de los rendimientos cognitivos en función de la intensidad del consumo-vida de éxtasis, ajustados por el consumo-vida de cannabis. Comprende las 4 evaluaciones llevadas a cabo durante 24 meses (de t1 a t4).

| | Rendimientos neuropsicológicos en función del consumo-vida de MDMA | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|------------------------|----------------------|--|----------------------|-----------------|---------------|----------------|
| | Evaluación basal (t1) | | | Seguimiento hasta los 24 meses (t1,t2,t3,t4) | | | | |
| | Más de 100 pastillas (n=20) | 1—100 pastillas (n=17) | No consumidor (n=57) | p ^a | Más de 100 pastillas | 1—100 pastillas | No consumidor | p ^b |
| Atención | | | | | | | | |
| CalCAP: Tiempo de reacción | 342,9 (66,4) | 311,7 (44,3) | 343,9 (85,5) | 0,287 | 356,1 (73,6) | 335,9 (64,9) | 343,6 (88,9) | 0,682 |
| CalCAP: TR elección dígitos | 392,1 (31,49) | 377,9 (52,5) | 392,1 (39,0) | 0,379 | 412,1 (48,5) | 392,6 (42,0) | 396,1 (41,2) | 0,124 |
| CalCAP: TR2 secuencial | 573,8 (83,6) | 512,9 (99,1) | 560,7 (99,1) | 0,072+ | 569,8 (87,7) | 528,7 (101,8) | 534,7 (105,7) | 0,319 |
| Memoria de trabajo | | | | | | | | |
| Cubos Corsi span visual inverso | 8,0 (2,3) | 8,9 (1,4) | 9,3 (1,3) | 0,123 | 8,3 (1,7) | 8,6 (1,4) | 9,0 (1,3) | 0,515 |
| Secuenciación número letra | 12,0 (2,4) | 12,5 (3,0) | 12,2 (2,2) | 0,141 | 12,1 (2,2) | 12,8 (2,6) | 12,3 (2,2) | 0,525 |
| Memoria episódica | | | | | | | | |
| CVL T: Total A1-A5 aprendizaje | 52,6 (9,3) | 57,2 (9,1) | 58,5 (8,1) | 0,127 | 54,1 (10,3) | 56,3 (9,9) | 60,7 (9,8) | 0,534 |
| CVL T: Recuerdo inmediato | 11,5 (2,6) | 12,7 (3,1) | 12,8 (2,6) | 0,397 | 12,1 (2,9) | 12,7 (2,8) | 13,6 (2,2) | 0,957 |
| CVL T: Recuerdo diferido | 11,9 (2,3) | 13,2 (2,5) | 13,2 (2,6) | 0,296 | 12,1 (3,2) | 13,1 (2,6) | 13,9 (2,2) | 0,751 |
| CVL T: Total reconocimiento | 15,4 (1,0) | 15,4 (0,9) | 15,0 (1,2) | 0,185 | 15,1 (1,3) | 15,5 (0,9) | 15,4 (1,0) | 0,407 |
| ROCF T: Recuerdo inmediato | 19,1 (5,7) | 25,5 (3,5) | 23,5 (4,6) | <0,001*** ^d | 22,3 (5,2) | 26,3 (3,6) | 25,7 (4,7) | 0,173 |
| ROCF T: Recuerdo diferido | 19,5 (5,4) | 25,4 (3,7) | 23,1 (4,1) | <0,001*** ^e | 22,4 (5,3) | 26,1 (4,0) | 25,4 (4,5) | 0,198 |
| Funciones ejecutivas | | | | | | | | |
| Fluencia verbal semántica | 23,5 (3,8) | 22,9 (3,2) | 26,8 (5,9) | 0,688 | 24,3 (4,5) | 24,3 (4,7) | 27,3 (5,8) | 0,283 |
| ToL: Total movimientos | 92,2 (18,7) | 83,1 (15,6) | 81,6 (13,9) | 0,108 | 80,8 (17,8) | 76,6 (14,5) | 76,3 (13,9) | 0,355 |
| ToL: Latencia | 31,9 (12,2) | 36,1 (18,5) | 37,7 (19,2) | 0,356 | 38,2 (18,1) | 43,6 (21,6) | 45,0 (24,5) | 0,526 |
| Velocidad de procesamiento | | | | | | | | |
| SDMT: Total correcto | 54,1 (9,7) | 62,2 (12,7) | 64,1 (10,5) | 0,053* ^c | 57,7 (9,8) | 64,7 (16,0) | 67,9 (10,6) | 0,726 |

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Los resultados se presentan como media (desviación estándar). ^a Los valores de significación de p se obtienen mediante modelos ANCOVA ajustando los resultados por género, inteligencia premórbida y consumo-vida de cannabis. ^b Los valores de significación de p se obtienen mediante modelos mixtos ajustando por género, inteligencia premórbida, momento de la evaluación (basal, 6, 12 y 24 meses) y consumo-vida de cannabis (número de porros acumulados a lo largo del tiempo). ^c Diferencias significativas entre consumidores severos de éxtasis y no consumidores. ^d Diferencias significativas entre consumidores severos de éxtasis respecto a consumidores moderados y no consumidores. ^e Diferencias significativas entre consumidores de éxtasis severos y moderados. Diferencias significativas entre consumidores de éxtasis y no consumidores.

Tabla 4.10. Rendimientos cognitivos en función de variables de consumo de éxtasis y de cannabis.

| Análisis longitudinal a los 24 meses (t1,t2,t3,t4) | |
|---|--|
| | Cannabis Edad de inicio <15 años ^a p |
| Atención | |
| CalCAP: Tiempo de reacción | 0,07+ |
| CalCAP: TR elección dígitos | 0,29 |
| CalCAP: TR2 secuencial | 0,08+ |
| Memoria de trabajo | |
| Cubos Corsi span visual inverso | 0,03* |
| Secuenciación número letra | 0,23 |
| Memoria episódica | |
| CVLT: Total A1-A5 aprendizaje | 0,29 |
| CVLT: Recuerdo inmediato | 0,05* |
| CVLT: Recuerdo diferido | 0,18 |
| CVLT: Total reconocimiento | 0,71 |
| ROCFT: Recuerdo inmediato | 0,99 |
| ROCFT: Recuerdo diferido | 0,82 |
| Funciones ejecutivas | |
| Fluencia verbal semántica | 0,38 |
| ToL: Total movimientos | 0,30 |
| ToL: Latencia | 0,34 |
| Velocidad de procesamiento | |
| SDMT: Total correcto | 0,009** |
| * p< 0,05; **p< 0,01; ***p<0,001 | |

Los valores de significación de p se obtienen mediante modelos lineales mixtos, e incluyen todos los datos desde la evaluación basal hasta los 24 meses. Los resultados han sido ajustados por género, inteligencia premórbida, momento de la evaluación y consumo-vida de cannabis. ^a Excluye al grupo control.

4.2. Estudio 2. Toxicidad a medio plazo por consumo de éxtasis sobre la función cognitiva y la actividad eléctrica cerebral (P300) en humanos

4.2.1. Características demográficas de los participantes

Las principales características demográficas de la muestra aparecen reflejadas en la Tabla 4.11. No se observan diferencias significativas en cuanto a la edad ($p=0,636$) o el género ($p=0,808$) entre los tres grupos de participantes. La media de edad es ligeramente superior en los consumidores de éxtasis con 25,2 años ($DE=3,3$) y cannabis con 25,1 ($DE=2,9$) en comparación al grupo control (24,3 años, $DE=3,0$). Respecto al género, el grupo éxtasis concentra un mayor número de hombres (42,9%) mientras que en el grupo control se observa un mayor número de mujeres (68,20%).

Tampoco se observan diferencias significativas en cuanto al nivel educativo, reflejado mediante la variable años de escolaridad ($p=0,268$), si bien la proporción de individuos con titulación universitaria o cursando estudios superiores es significativamente menor ($p=0,015$) entre los consumidores de éxtasis (71,4%) en comparación al grupo cannabis (75%) y al grupo control (100%). Respecto al estatus sociolaboral, sí se observan diferencias significativas entre los grupos ($p=0,022$). El grupo éxtasis concentra un menor porcentaje de sujetos cursando estudios en la actualidad (14,3%) y una mayor proporción de sujetos laboralmente activos (64,3%) o en situación de desempleo (21,7%) en comparación al grupo control. Por el contrario, en el grupo control se observa una mayor proporción de estudiantes (63,6%) y un menor porcentaje de sujetos empleados (27,3%) o en paro laboral (9,1%).

En cuanto al grado de inteligencia premórbida reflejado mediante las puntuaciones en el subtest de Vocabulario (WAIS III), se observan diferencias significativas al inicio del estudio entre los consumidores de éxtasis y el grupo control ($p=0,017$), si bien estas diferencias no persisten al final del estudio ($p=0,4$), por tanto al año de seguimiento.

Tabla 4.11. Principales características demográficas de la muestra del Estudio 2.

| | Éxtasis (n=14) | Cannabis (n=13) | Control (n=22) | F (gl) ^a | p |
|--|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| Edad | 25,2 (3,3) | 25,1 (2,9) | 24,3 (3,0) | 0,458 (2, 46) | 0,636 |
| Hombres | 6 (42,9%) | 5 (38,5%) | 7 (31,8%) | | 0,808 |
| Años de escolaridad | 15,4 (3,1) | 16,2 (2,1) | 16,8 (2,0) | 1,359 (2, 41) | 0,268 |
| Estudios universitarios^b | 10 (71,4%) | 9 (75,0%) | 22 (100%) | | 0,015* |
| Situación laboral | | | | | 0,022* |
| Estudiante | 2 (14,3%) | 6 (50,0%) | 14 (63,6%) | | |
| Empleado | 9 (64,3%) | 6 (50,0%) | 6 (27,3%) | | |
| En el paro | 3 (21,7%) | | 2 (9,1%) | | |
| Prueba Vocabulario WAIS-III^c | | | | | |
| Al inicio del estudio | 12,2 (2,3) | 13,9 (2,7) | 14,7 (2,3) | 4,485 (2, 46) | 0,017* ^c |
| Después de 12 meses | 12,1 (2,6) | 12,1 (3,0) | 13,2 (2,3) | 0,941 (2, 38) | 0,4 ^c |

Los resultados se presentan mediante medias (frecuencias absolutas y frecuencias relativas (%)) para las variables categóricas. El valor de significación de p se obtiene mediante la prueba F (aplicado a edad, años de escolaridad, WAIS-III) y X^2 para el resto de variables. ^a Valor de F (grados de libertad); sólo en el caso de la prueba F. ^b Incluye estudiantes en curso. ^c Resultados de los sujetos que permanecieron desde el inicio (t4) hasta el final del estudio (n=41); muestra: éxtasis, n= 11; cannabis, n= 9; controles, n= 21.

4.2.2. Patrón de consumo de los participantes

La Tabla 4.12 refleja el patrón de consumo de esta muestra al inicio del estudio. Esta tabla recoge datos relativos a los parámetros de cantidad (consumo acumulado vida, consumo diario, uso en número de veces durante los últimos seis meses) y cronicidad (edad de inicio en el consumo, años de consumo) para las drogas: alcohol, tabaco, cannabis y éxtasis.

Tabla 4.12. Patrón de consumo al inicio del estudio en la muestra del Estudio 2.

| | Éxtasis (n=14) | Cannabis (n=13) | Control (n=22) | F (gl) ^a | p |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| Alcohol | | | | | |
| Edad de inicio en el consumo | 14,8 (3,5) | 15,2 (1,2) | 16,5 (1,4) | 2,333 (2) | 0,111 |
| Duración del consumo (años) | 10,2 (2,7) | 8,6 (2,4) | 7,9 (2,9) | 2,608 (2) | 0,087 |
| Consumo últimos 6 meses (días) | 63,0 (43,6) | 41,0 (54,4) | 22,2 (15,6) | 4,438 (2) | 0,019 ^b |
| Tabaco | | | | | |
| Fumadores en activo | 12 (85,7%) | 5 (38,5%) | 7 (31,8%) | | 0,005 ^c |
| Edad de inicio en el consumo | 14,3 (1,7) | 15,0 (2,2) | 18,3 (1,0) | 7,834 (2) | 0,005 ^d |
| Duración del consumo (años) | 9,4 (2,4) | 10,3 (2,6) | 7,3 (1,9) | 1,805 (2) | 0,201 |
| Cigarrillos consumidos por día | 9,7 (7,7) | 7,1 (8,1) | 3,6 (3,2) | 1,774 (2) | 0,194 |
| Cannabis | | | | | |
| Edad de inicio en el consumo | 16,2 (3,1) | 17,0 (1,3) | | 0,577 (1) | 0,457 |
| Duración del consumo (años) | 8,8 (2,0) | 7,0 (2,6) | | 3,363 (1) | 0,082 |
| Consumo-vida (num. porros) | 5539 (5420) | 2332 (4093) | | 2,005 (1) | 0,176 |
| Consumo últimos 6 meses (días) | 109,0 (78,6) | 44,6 (65,3) | | 4,119 (1) | 0,057 ⁺ |
| Consumo diario (num. porros) | 1,7 (1,1) | 1,1 (1,1) | | 2,026 (1) | 0,167 |
| Éxtasis | | | | | |
| Edad de inicio en el consumo | 18,0 (4,0) | | | | |
| Duración del consumo (años) | 7,0 (2,4) | | | | |
| Consumo-vida (número pastillas) | 207,4 (151,0) | | | | |
| Consumo últimos 6 meses (días) | 6,8 (3,7) | | | | |

Los resultados se presentan mediante medias (desviación estándar). Los valores de significación de *p* se obtienen mediante la prueba *t* o la prueba *F*. La proporción de fumadores en activo se compara mediante χ^2 . ^aValor de *F* (grados de libertad); solo en el caso de la prueba *F*. ^bDiferencias significativas entre el grupo éxtasis y el grupo control. ^cDiferencias significativas entre el grupo éxtasis y los grupos cannabis y control. ^dLa edad de inicio en el consumo es significativamente mayor en el grupo control.

Al inicio del estudio, el grupo éxtasis muestra de promedio un consumo-vida de éxtasis de 207,4 pastillas (DE=151) a lo largo de 7 años (DE=2,4) habiendo iniciado el consumo a la edad de 18 años (DE=4). La frecuencia de consumo de éxtasis es de 6,8 días (DE=3,7) durante los 6 meses previos a la primera evaluación. En cuanto al consumo de cannabis, no se aprecian diferencias significativas entre el grupo éxtasis y el grupo cannabis, a

pesar que el grupo éxtasis presenta un consumo más prolongado a lo largo del tiempo y un mayor consumo diario en número de porros. La edad de inicio para el consumo de cannabis es muy similar entre ambos grupos, si bien de nuevo el grupo éxtasis es más precoz en el uso de esta sustancia. En cuanto a la frecuencia del consumo cannabis, se observan diferencias entre el grupo éxtasis y cannabis muy cercanas al grado de significación ($p=0,057$), con 109 (DE=78,6) días de consumo por parte del grupo éxtasis en comparación a los 44,6 (DE=65,3) días referidos por el grupo cannabis. Por lo que hace referencia al consumo de alcohol, no hay diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la edad de inicio ($p=0,11$) o los años de consumo a lo largo de la vida ($p=0,8$). Sí se observa en el grupo control una menor frecuencia de uso en comparación al grupo éxtasis en los 6 meses previos a la primera evaluación ($p=0,019$). Respecto al consumo de tabaco, el grupo éxtasis concentra de forma significativa la mayor proporción de fumadores activos ($p=0,005$) los cuales se inician en el consumo a una edad más temprana, con 14,3 años (DE=1,7) en comparación a los otros dos grupos ($p=0,005$).

Debido a que el grupo éxtasis está formado por policonsumidores de otras sustancias, se recogió información sobre el uso de otras drogas. De los 14 sujetos del grupo éxtasis que integran la muestra, antes del inicio del estudio, 8 (57,1%) reconocían haber consumido cocaína al menos una vez, 8 (57,1%) metanfetamina (*speed*); 2 (14,3%) LSD; 5 (35,7%) ketamina; 4 (28,6%) GHB (*éxtasis líquido*), 2 (14,3%) sedantes y 2 (14,3%) heroína. Ningún sujeto del grupo cannabis o el grupo control reconoció haber consumido estas drogas con anterioridad.

Es importante remarcar que prácticamente no se observaron diferencias significativas respecto a la evolución del consumo en los tres grupos a lo largo del estudio. Los grupos éxtasis y cannabis no experimentaron ningún cambio relevante en cuanto al patrón de consumo de éxtasis, cannabis, tabaco o alcohol referido al inicio y al final del estudio. El único cambio significativo observado se centra en el consumo de alcohol por parte del grupo control. Este grupo mostró un incremento en la frecuencia de consumo de alcohol, que pasó de 22,2 días versus 44,33 días de consumo en los seis meses previos al final del estudio ($p=0,05$). Al cabo de un año, los 11 sujetos del grupo éxtasis que permanecieron en el estudio referían el siguiente consumo de otras drogas durante los 12 meses de seguimiento del estudio: al menos en una ocasión 6 sujetos (54,5%) habían consumido cocaína, 6 (54,5%) metanfetamina (*speed*), 1 (9,1%) LSD, 2 (18,2%) ketamina, 4 (36,4%) GHB, 1 (9,1%) sedantes y 2 (18,2%) heroína. Ningún sujeto del grupo cannabis o del grupo control había consumido alguna de estas drogas durante los 12 meses de seguimiento del estudio.

4.2.3. Comparación de las muestras del Estudio 1 y Estudio 2

Como ya hemos mencionado anteriormente, debido a que ambos estudios forman parte de un proyecto de investigación común, el estudio ENTE, y debido a la estrecha relación existente entre los objetivos de ambos trabajos, se procedió a seleccionar la muestra del Estudio 2 a partir de la muestra del Estudio 1. En consecuencia, cabe esperar que las muestras de ambos estudios que aquí se presentan, compartan características sociodemográficas y de consumo, lo que facilita la extrapolación de los resultados entre ambos trabajos.

La comparación de ambas muestras en cuanto a variables sociodemográficas y de consumo, refleja proporciones similares entre los tres grupos. Respecto al estatus sociolaboral, figura en ambas muestras un mayor número de trabajadores en activo entre los consumidores de éxtasis en comparación a los otros dos grupos, si bien esta diferencia se acrecienta significativamente al cabo de dos años. Si analizamos la consecución de estudios superiores, observamos que las diferencias significativas entre el grupo éxtasis respecto a consumidores de cannabis y controles se mantienen en ambas muestras. En cuanto al nivel de inteligencia premórbido, las diferencias observadas entre los grupos se mantienen en la muestra del Estudio 1 pero no en el Estudio 2. A pesar de esta discrepancia, el rango de puntuaciones obtenidas a los dos años de seguimiento (t_4), las cuales corresponden al final del Estudio 1 e inicio del Estudio 2 (t_4), se mantienen en niveles de normalidad en los tres grupos: nivel alto para los grupos cannabis y control, nivel medio-alto para el grupo éxtasis. Estas diferencias preexistentes no son clínicamente relevantes y por tanto difícilmente pueden contribuir a la explicación de los posibles resultados.

En cuanto al patrón de consumo de drogas ilegales, los cambios más significativos se observan en la frecuencia de uso del éxtasis y del cannabis en los últimos 6 meses previos al final del Estudio 1, es decir entre los 18 y 24 meses de seguimiento. Por una parte, se observa en el grupo éxtasis un descenso en el número de días de consumo de la MDMA y del cánnabis (esta última en menor medida), mientras que entre los consumidores de cannabis se aprecia un uso más frecuente del cannabis.

Ya que en ambas muestras el rango de valores en el que se sitúan las diferentes variables sociodemográficas y de consumo es muy similar, y que la variabilidad observada responde en gran medida al seguimiento longitudinal de una muestra común durante un período natural de 3 años, cabe esperar que los resultados obtenidos en ambos estudios sean fácilmente extrapolables.

4.2.4. Resultados neurocognitivos

4.2.4.1. Análisis transversal y longitudinal

La Tabla 4.13 muestra los rendimientos obtenidos por los tres grupos en las pruebas neuropsicológicas. Los análisis realizados mediante los modelos ANCOVA no muestran diferencias significativas entre los grupos en la evaluación basal. Sin embargo, a pesar de que las puntuaciones en los tres grupos se sitúan en baremos de normalidad según datos normativos, se observa en el grupo éxtasis un nivel de ejecución más pobre, aunque no estadísticamente significativo en comparación al grupo cannabis y control en variables de atención, memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento.

Después de un año de seguimiento, las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se mantienen dentro del rango de la normalidad, si bien se sigue apreciando de forma global un nivel de ejecución más pobre en el grupo éxtasis. El análisis longitudinal (modelos lineales mixtos) muestra diferencias significativas entre los grupos en cuanto al rendimiento cognitivo al cabo de 1 año. Las comparaciones *post hoc* realizadas entre los grupos indican la existencia de diferencias significativas entre los consumidores de éxtasis y el grupo control para las variables de fluencia verbal semántica ($p=0,021$), reconocimiento verbal ($p=0,018$) y velocidad de procesamiento mental ($p=0,048$). Las diferencias en la variable recuerdo diferido para información verbal también se encuentran muy cercanas al grado de significación ($p=0,055$). En todas las capacidades previamente enumeradas, los consumidores de éxtasis presentan un rendimiento cognitivo significativamente más pobre en comparación al grupo control no consumidor de drogas de abuso. Por otra parte, los análisis longitudinales no revelan diferencias entre el grupo éxtasis y el grupo cannabis en cuanto a funcionamiento cognitivo, ni tampoco entre consumidores de cannabis y el grupo control. Al ajustar los resultados por el consumo-vida de cannabis estas diferencias dejan de ser significativas ($p>0,05$) lo que sugiere la contribución de esta sustancia sobre los efectos observados.

Se exploró la relación entre funciones cognitivas y variables de consumo tanto de éxtasis como de cannabis (consumo-vida y frecuencia de consumo) mediante análisis univariados (coeficiente de correlación de Spearman). Los análisis mostraron una única correlación significativa entre el consumo-vida de éxtasis y el rendimiento en la tarea mnésica de reconocimiento verbal ($r=-0,766$, $p=0,027$). La dirección inversa de esta correlación indica que el mayor consumo acumulativo de pastillas de éxtasis a lo largo de la vida se asocia con menores rendimientos mnésicos en tareas de reconocimiento verbal. No se observaron correlaciones significativas ligadas al consumo de cannabis.

Tabla 4.13 Resultados neuropsicológicos obtenidos por los tres grupos.

| | Grupos en función del consumo | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------|--|--------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| | Evaluación basal (t4) | | | | | | Seguimiento a 12 meses (t4,t5) | | | | | |
| | Éxtasis (n=14) | Cannabis (n=13) | Controles (n=22) | F (gl) ^a | p | | Éxtasis (n=11) | Cannabis (n=9) | Controles (n=21) | F (gl) ^a | p | |
| Atención | | | | | | | | | | | | |
| CaICAP: Tiempo de reacción | 349,3 (59,3) | 318,7 (51,2) | 323,0 (50,2) | 0,591 (2) | 0,559 | | 345,5 (72,2) | 331,4 (45,2) | 336,6 (49,2) | 0,787 (2) | 0,462 | |
| CaICAP: TR elección dígitos | 421,9 (53,9) | 389,8 (32,1) | 396,5 (39,6) | 1,862 (2) | 0,169 | | 414,8 (52,9) | 387,0 (43,0) | 402,4 (37,0) | 1,669 (2) | 0,201 | |
| CaICAP: TR2 secuencial | 564,6 (90,3) | 509,0 (116,3) | 507,1 (95,0) | 0,873 (2) | 0,426 | | 559,8 (82,8) | 495,1 (98,4) | 507,3 (118,8) | 1,710 (2) | 0,194 | |
| Memoria de trabajo | | | | | | | | | | | | |
| Cubos Corsi span visual inverso | 8,8 (0,8) | 8,4 (1,2) | 9,1 (1,5) | 0,627 (2) | 0,539 | | 8,9 (1,1) | 9,8 (1,8) | 9,4 (1,3) | 0,446 (2) | 0,643 | |
| Secuenciación número letra | 12,8 (1,9) | 12,2 (1,6) | 12,7 (1,8) | 0,362 (2) | 0,698 | | 13,5 (4,1) | 12,1 (1,5) | 13,2 (2,5) | 0,377 (2) | 0,688 | |
| Memoria episódica | | | | | | | | | | | | |
| C.VLT: Total A1-A5 aprendizaje | 57,5 (7,7) | 58,0 (8,7) | 61,6 (7,1) | 0,347 (2) | 0,710 | | 61,9 (6,9) | 63,8 (5,8) | 64,9 (6,6) | 0,620 (2) | 0,543 | |
| C.VLT: Recuerdo inmediato | 13,4 (2,1) | 13,7 (1,1) | 13,8 (1,9) | 0,026 (2) | 0,974 | | 13,4 (2,3) | 15,3 (1,0) | 14,9 (1,6) | 1,369 (2) | 0,266 | |
| C.VLT: Recuerdo diferido | 11,9 (4,8) | 14,2 (1,4) | 14,3 (1,5) | 1,887 (2) | 0,168 | | 14,2 (2,3) | 15,6 (0,5) | 15,2 (1,4) | 3,122 (2) | 0,055+ | |
| C.VLT: Total reconocimiento | 15,2 (1,0) | 15,1 (1,4) | 15,7 (0,7) | 1,018 (2) | 0,372 | | 15,0 (1,2) | 15,8 (0,5) | 15,9 (0,2) | 4,431 (2) | 0,018* ^b | |
| ROCF: Recuerdo inmediato | 24,2 (5,4) | 25,4 (4,7) | 28,1 (4,2) | 1,319 (2) | 0,279 | | 25,7 (3,4) | 28,5 (2,2) | 27,2 (4,6) | 1,657 (2) | 0,204 | |
| ROCF: Recuerdo diferido | 23,9 (5,6) | 26,9 (4,4) | 27,1 (3,8) | 0,797 (2) | 0,458 | | 25,2 (2,4) | 28,3 (4,1) | 26,8 (5,0) | 2,086 (2) | 0,138 | |
| Funciones ejecutivas | | | | | | | | | | | | |
| Fluencia verbal semántica | 23,9 (6,2) | 27,3 (5,4) | 27,7 (5,5) | 0,958 (2) | 0,393 | | 22,8 (4,8) | 24,9 (5,0) | 28,6 (5,2) | 4,259 (2) | 0,021* ^b | |
| ToL: Total movimientos | 66,3 (7,1) | 74,9 (9,3) | 70,6 (11,1) | 2,128 (2) | 0,133 | | 64,6 (6,5) | 64,0 (5,7) | 64,9 (9,9) | 2,222 (2) | 0,122 | |
| ToL: Latencia | 53,0 (25,4) | 49,4 (26,2) | 52,4 (24,2) | 0,122 (2) | 0,886 | | 79,8 (29,0) | 72,0 (28,7) | 58,7 (34,1) | 0,079 (2) | 0,924 | |
| Velocidad de procesamiento | | | | | | | | | | | | |
| SDMT: Total correcto | 64,8 (12,8) | 70,6 (13,1) | 72,3 (8,6) | 0,253 (2) | 0,778 | | 64,5 (8,9) | 71,4 (13,9) | 75,0 (8,3) | 3,287 (2) | 0,048* ^b | |
| Potencial cognitivo P300 | | | | | | | | | | | | |
| LP300: Latencia P300 | 306,8 (18,8) | 306,3 (20,5) | 301,4 (18,7) | 0,928 (2) | 0,404 | | 311,6 (15,0) | 308,8 (20,4) | 306,0 (20,4) | 0,353 (2) | 0,705 | |
| AP300: Amplitud P300 | 8,1 (2,4) | 9,5 (2,7) | 10,3 (2,5) | 1,155 (2) | 0,325 | | 8,8 (2,7) | 10,1 (2,8) | 9,9 (3,1) | 0,755 (2) | 0,477 | |

* p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

Los resultados se presentan como puntuaciones medias (desviación estándar). Los valores de p se obtienen de modelos ANCOVA (evaluación basal) ajustando por género e inteligencia premórbida y de modelos lineales mixtos (desde el nivel basal hasta los 12 meses de seguimiento) ajustando por género, inteligencia premórbida y momento de la evaluación (basal y a los 12 meses). ^aValor del estadístico F (grados de libertad). ^bDiferencias significativas entre consumidores de éxtasis y controles. Las diferencias entre consumidores de cannabis versus consumidores de éxtasis y controles no son significativas (p > 0,25 en todos los casos).

4.2.5. Resultados neurofisiológicos

4.2.5.1. Análisis transversal y longitudinal de los potenciales evocados (P300)

Los modelos de regresión no mostraron diferencias significativas entre los grupos en las medidas de latencia o amplitud de la onda P300, tanto a nivel basal (t4) como a los 12 meses de seguimiento (t5). Al igual que se observó en los resultados neuropsicológicos, las medidas recogidas en los tres grupos para los dos parámetros principales del potencial P300 se sitúan en el rango de la normalidad.

4.2.5.2. Análisis correlacional entre parámetros de la onda P300 y rendimientos cognitivos y variables de consumo de éxtasis y cannabis

En primer lugar, se exploró la relación entre funciones cognitivas y componentes principales del potencial P300 en el grupo consumidor de éxtasis mediante análisis univariante (coeficiente de correlación de Spearman). En segundo lugar, se estudió la relación entre los parámetros principales de la onda P300 y el consumo de éxtasis y cannabis, también mediante análisis correlacional. En este caso, se utilizó al grupo éxtasis para el primer análisis y los grupos éxtasis y cannabis para el segundo análisis, ya que ambos son consumidores de cannabis.

Los resultados de los análisis realizados en consumidores de éxtasis sobre los parámetros de la onda P300 y funciones cognitivas, mostraron correlaciones significativas con la latencia del potencial, pero no con la amplitud. Se encontraron asociaciones relativamente fuertes a nivel basal entre la latencia de la onda P300 y las capacidades cognitivas de memoria de trabajo verbal, fluencia semántica, atención dividida y reconocimiento verbal. En concreto, se obtuvieron correlaciones negativas entre la latencia del potencial y memoria de trabajo verbal ($r=-0,674$, $p=0,016$) y fluencia semántica ($r=-0,629$, $p=0,028$), así como correlaciones positivas entre este parámetro y atención dividida ($r=0,732$, $p=0,007$) y reconocimiento de información verbal ($r=0,657$, $p=0,039$), ambas mostrando una dirección contraintuitiva. Por tanto, estos resultados sugieren una asociación entre una mayor rapidez de procesamiento neural y mejor rendimiento en funciones ejecutivas, mientras que una ralentización del tiempo de procesamiento neural se asociaría con una mayor eficiencia en tareas que implican atención dividida y memoria de reconocimiento. No se encontraron correlaciones significativas a los 12 meses de seguimiento del estudio.

Los análisis univariantes realizados entre el consumo de éxtasis y parámetros de la onda P300 no mostraron ninguna asociación significativa tanto en la evaluación basal (t4) como al año de seguimiento (t5) (Tabla 4.14). Por otro lado, sí se encontraron correlaciones significativas entre el consumo-vida de cannabis y la latencia de la onda P300, a nivel basal ($r=-0,464$, $p=0,003$) y muy cercanas al grado de significación a los 12 meses de seguimiento ($r=-0,322$, $p=0,052$). Sin embargo, la dirección de estas correlaciones es inversa a lo que cabría esperar, sugiriendo una asociación entre el consumo acumulativo de cannabis de forma prolongada a lo largo de la vida y una mejora en la velocidad de procesamiento neural. Independientemente de este resultado, a nivel basal también se observó una correlación muy próxima al grado de significación entre el consumo-vida de cannabis y la amplitud del potencial ($r=-0,301$, $p=0,059$), relacionando un mayor consumo-vida de cannabis con una menor extensión de la actividad neural sobre la corteza cerebral en el transcurso del procesamiento cognitivo.

Tabla 4.14. Coeficiente de correlación de Spearman para estudiar la relación existente entre los parámetros principales de la onda P300 y el consumo-vida de éxtasis y cannabis.

| Análisis correlacional de las variables neurofisiológicas y consumo | | | | | | | | |
|---|------------------|---------|--------|--------|---------------------------|---------|--------|--------|
| | Evaluación basal | | | | Evaluación a los 12 meses | | | |
| | LP300 | | AP300 | | LP300 | | AP300 | |
| | (r) | p | (r) | p | (r) | p | (r) | p |
| Éxtasis: consumo-vida (t4-t5) | 0,142 | 0,715 | -0,301 | 0,431 | -0,084 | 0,844 | -0,619 | 0,102 |
| Cannabis: consumo-vida (t4-t5) | -0,464 | 0,003** | -0,301 | 0,059+ | -0,322 | -0,052+ | -0,306 | 0,065+ |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Para los análisis se utilizaron aquellos sujetos que permanecieron en el estudio desde el inicio hasta el final del año de seguimiento, por tanto 4º y 5º evaluación (t4 y t5). El análisis sobre el consumo-vida de éxtasis se efectuó sólo con el grupo éxtasis ($n=9$) mientras que para los análisis sobre el consumo de cannabis se utilizaron los grupos éxtasis y cannabis ($n=40$).



DISCUSIÓN

5. Discusión

Este trabajo de investigación basa su originalidad en estudiar los efectos a medio y largo plazo inducidos por el uso del éxtasis sobre el funcionamiento cerebral en una muestra de policonsumidores jóvenes, mediante la exploración de dos ámbitos funcionales distintos: la cognición y la actividad eléctrica cerebral, y ejerciendo un mayor control sobre el consumo de otras drogas en comparación a estudios previos. El propósito de este trabajo es determinar la neurotoxicidad del éxtasis como factor de riesgo en la aparición de alteraciones cognitivas y cambios electrofisiológicos cerebrales en humanos.

Las variables a estudio se clasificaron en dos grupos. En primer lugar se discutirán los resultados neuropsicológicos (rendimientos en pruebas de atención, memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento mental), y en segundo lugar la respuesta neurofisiológica medida a través del potencial evocado auditivo P300 (latencia y amplitud) y su relación con las variables cognitivas y de consumo.

Se desarrollará una discusión global sobre los resultados más relevantes hallados en ambos estudios, así como su comparación con los resultados obtenidos en otras investigaciones similares. Por último se discutirá la contribución del consumo concomitante de cannabis en los efectos observados. En el anexo de esta memoria figuran los dos artículos recientemente publicados sobre cada una de las dos investigaciones que figuran en esta tesis, que pueden consultarse para una discusión más detallada sobre los resultados concretos obtenidos en cada uno de estos trabajos.

5.1. Efectos del consumo de éxtasis sobre la función cognitiva

En la actualidad no existen pruebas concluyentes sobre los efectos neurotóxicos del éxtasis en humanos, a pesar de que numerosas investigaciones asocian consistentemente un consumo elevado y prolongado de esta sustancia con alteraciones cognitivas, conductuales, electrofisiológicas, inmunológicas y mayor incidencia psicopatológica (Daumann et al., 2006b; Croft et al., 2001a; Kalechstein et al., 2007; Morgan, 2002; Pacifici et al., 2007; Parrott, 2006; Tuchtenhagen et al., 2000; Zakzanis et al., 2007). En función de estas consideraciones, uno de los objetivos principales de esta tesis fue examinar mediante un estudio longitudinal, la influencia del consumo prolongado de éxtasis sobre la función cognitiva y aportar así nuevos datos sobre su toxicidad. Para ello, se analizaron los rendimientos obtenidos en pruebas cognitivas en los ámbitos de

memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento y su relación con variables de consumo. El presente apartado se centrará en discutir los resultados obtenidos por los tres grupos en las diferentes pruebas neuropsicológicas y el alcance de los mismos.

En ambos estudios de esta memoria se evidencia que los rendimientos obtenidos por los tres grupos en las diversas pruebas neuropsicológicas se sitúan en baremos de normalidad, tanto a medio como a largo plazo. Independientemente de la ausencia de alteraciones cognitivas clínicamente relevantes en ninguno de los tres grupos a lo largo del tiempo, es importante destacar que en ambos trabajos los consumidores de éxtasis obtienen rendimientos significativamente más pobres en diversas pruebas neuropsicológicas en comparación al grupo control, pero no respecto al grupo cannabis. Estas diferencias entre ambos grupos se constatan tanto en la evaluación basal como a lo largo de los dos períodos de seguimiento: 12 meses para el Estudio 2 y 24 meses para el Estudio 1. En el Estudio 1, a nivel basal, el grupo éxtasis obtiene menores rendimientos en fluencia semántica. A medio plazo, es decir tras un año de seguimiento, en el Estudio 2, que cuenta con una muestra sensiblemente menor, se observa la existencia de déficit significativos en fluencia verbal, reconocimiento verbal y velocidad de procesamiento mental, mientras que los resultados en memoria episódica para el recuerdo diferido de información verbal quedan muy cercanos del grado de significación. A largo plazo, es decir al cabo de dos años y en una muestra mayor (Estudio 1) se evidencian de nuevo alteraciones en la función ejecutiva, concretamente en las capacidades de fluencia semántica, memoria de trabajo visual y también velocidad de procesamiento mental. En ambos estudios, estas diferencias se mantienen de forma significativa una vez ajustados los resultados por las variables género e inteligencia premórbida. Más aún, al inicio de ambos estudios se evidencia una estrecha relación entre el consumo acumulativo de éxtasis a lo largo de la vida (expresado en número de pastillas) y un detrimento de la memoria episódica (recuerdo inmediato, diferido, reconocimiento), la función ejecutiva (memoria de trabajo, planificación) y la velocidad de procesamiento mental. Estos resultados son congruentes con los hallazgos de que los consumidores severos de éxtasis (ingesta de más de 100 pastillas a lo largo de la vida) presentan de forma adicional rendimientos significativamente menores en pruebas visuales de memoria (inmediata y diferida) además de ejecutivas (memoria de trabajo) y velocidad de procesamiento en comparación a consumidores moderados y/o no consumidores. Estas diferencias siguen siendo significativas al ajustar los resultados por el consumo de cannabis a excepción de la memoria de trabajo. A los 24 meses de seguimiento, los consumidores severos siguen presentando déficit en memoria episódica y operativa, las cuales dejan de ser significativas al realizar el ajuste por el consumo de cannabis-vida.

5.1.1 Convergencia entre resultados cognitivos de los Estudios 1 y 2 y estudios previos

Los resultados neuropsicológicos presentados en esta memoria apoyan aquellos estudios que ponen de manifiesto la existencia de déficit cognitivos en consumidores de éxtasis en comparación a controles no consumidores de drogas de abuso (Bolla et al., 1998; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Morgan et al., 2002; Quednow et al., 2006, 2007; Rodgers et al., 2003), pero no respecto a consumidores de cannabis. Por tanto, se suman a la evidencia aportada por estos trabajos previos que demuestran una influencia significativa del consumo prolongado del éxtasis o de la interacción éxtasis/cannabis sobre el rendimiento cognitivo en policonsumidores de MDMA. Dos resultados avalan esta afirmación. En primer lugar, los rendimientos más pobres obtenidos por el grupo éxtasis en comparación al grupo control, sugieren que dichos déficit obedecen al consumo de la MDMA o a los efectos del éxtasis modulados por el uso concomitante del cannabis, ya que si dichas alteraciones fueran únicamente atribuibles al uso del éxtasis, deberían esperarse diferencias entre los grupos MDMA y cannabis. En segundo lugar, la ausencia de diferencias significativas entre los grupos éxtasis y cannabis indicaría de nuevo que los déficit observados en el grupo MDMA podrían obedecer a efectos interactivos éxtasis/cannabis. En consecuencia, los resultados presentados en esta memoria no serían congruentes con aquellos estudios previos que refieren alteraciones significativas en consumidores de éxtasis y consumidores de cannabis en comparación a sujetos control no consumidores de drogas ilegales, o que atribuyen principalmente al uso del cannabis las alteraciones cognitivas observadas en policonsumidores de éxtasis (Croft et al., 2001b; Dafters et al., 2004; Lamers et al., 2006; Montgomery y Fisk, 2007; Simon y Mattick, 2002). Se concluye que los resultados aquí presentados confirman parcialmente la hipótesis de partida, ya que los policonsumidores de éxtasis presentan una menor capacidad cognitiva en comparación a sujetos control no consumidores de drogas de abuso, pero no respecto a consumidores de cannabis, y sustentan la afirmación de que el éxtasis o los efectos producidos por la interacción éxtasis/cannabis explicarían las alteraciones cognitivas observadas en este grupo de policonsumidores.

El amplio espectro de déficit cognitivos presentes en esta muestra de policonsumidores de éxtasis en comparación a sujetos control libres de drogas concuerda con las alteraciones referidas por un amplio número de estudios previos. Ambos trabajos que aquí se presentan aportan nuevos indicios a favor del impacto negativo que ejerce el éxtasis sobre la capacidad mnésica. Por una parte el consumo de éxtasis se relaciona con la aparición de déficit en recuerdo inmediato, diferido y reconocimiento. Estudios previos informan sobre estos mismos déficit en sujetos consumidores (Dafters et al., 2004; Fox et al., 2002; McCardle et al., 2004; Morgan et al., 2002; Rodgers, 2000;

Thomasius et al., 2003), atribuidos a dificultades en los procesos de consolidación y estrategias de evocación de información. Al igual que en trabajos previos, se observan asociaciones dosis-respuesta entre el consumo acumulado de éxtasis a lo largo de la vida (en número de pastillas) y la afectación del rendimiento mnésico (Bolla et al., 1998, Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000, 2003; Quednow et al., 2006). En el Estudio 1, tanto un patrón de uso severo de éxtasis como un alto consumo-vida predicen menores rendimientos en memoria visual en tareas de recuerdo inmediato como diferido. A su vez, el Estudio 2 sugiere que el consumo-vida incide sobre el reconocimiento verbal. Independientemente de la función mnésica, ambos estudios también muestran que el consumo habitual de éxtasis se asocia con alteraciones de la función ejecutiva. Coincidiendo con diversos trabajos anteriores, los consumidores de éxtasis presentan menores rendimientos en memoria de trabajo visual (Fisk et al., 2004b; Montgomery et al., 2005, Verdejo-García et al., 2005; Wareing et al., 2004a,b) y fluencia verbal (Montgomery et al., 2005; Bhattachary y Powell, 2001). De nuevo se observa que un patrón de uso severo se asocia con un mayor déficit en estas capacidades, mientras que un alto consumo-vida predice menores rendimientos en planificación y memoria de trabajo. Estos déficit responden tanto a dificultades en los procesos de actualización y manipulación de información en memoria como a un uso ineficiente de las estrategias de búsqueda y acceso de información en memoria remota. El déficit en velocidad de procesamiento mental observado en esta muestra de consumidores también había sido descrito previamente por Croft *et al.*, (2001b) y Wareing *et al.*, (2007).

5.1.2. Consumo crónico de éxtasis y curso de las alteraciones cognitivas a largo plazo

Otro de los objetivos de esta tesis fue investigar el curso de las alteraciones cognitivas asociadas al consumo crónico de éxtasis a lo largo del tiempo. En relación con esta cuestión, ambos trabajos concuerdan en demostrar déficit persistentes a medio y/o largo plazo concretamente en reconocimiento verbal, memoria de trabajo visual, fluencia semántica y velocidad de procesamiento mental, ya que los bajos rendimientos obtenidos en estas pruebas se mantienen de forma estable a lo largo del tiempo. A pesar de las limitaciones inherentes al menor tamaño muestral de uno de los dos estudios, los resultados de ambos trabajos son consistentes con los hallazgos mostrados por varias investigaciones recientes que apuntan en la misma dirección (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005; Reneman et al., 2006a; Thomasius et al., 2006) y no parecen reflejar la existencia de un decremento progresivo asociado al uso continuado de la MDMA como se desprende de otras investigaciones (Zakzanis y Young 2001; Zakzanis y Campbell 2006). Después de dos años de seguimiento, los consumidores de éxtasis siguen mostrando un patrón estable de alteraciones leves en comparación al grupo control, a pesar del

decremento significativo en la frecuencia de uso del éxtasis en últimos 6 meses. Por tanto, un decremento en el consumo reciente de éxtasis no conlleva en este caso una mejora de la función cognitiva, ya que dichas alteraciones se mantienen de forma persistente a largo plazo en consumidores crónicos con un uso habitual de esta sustancia. Destacar por otra parte, que no puede descartarse la existencia de otros déficit en los consumidores de éxtasis debido a la menor potencia estadística de los análisis, producto de un menor tamaño muestral al cabo de 2 años, ni tampoco puede rechazarse la posibilidad de diferencias preexistentes en el grupo éxtasis en cuanto a capacidades cognitivas, como razón explicativa de las alteraciones observadas en este grupo. Algunos autores sugieren que el carácter meramente subclínico de los déficit cognitivos ligados al uso severo y prolongado de esta sustancia, podría responder a la acción moduladora que ejerce la serotonina sobre otros neurotransmisores y neuromoduladores con una función claramente relevante sobre la cognición (Gouzoulis-Mayfrank y Daumann, 2006).

5.1.3. Convergencia entre resultados de los Estudios 1 y 2 y estudios de neuroimagen

Varios indicios de anomalías estructurales y funcionales en consumidores de éxtasis aportados por estudios recientes de neuroimagen guardan relación con las alteraciones mostradas por esta muestra de policonsumidores y contribuyen a explicar el perfil de déficit fronto-temporal que básicamente presentan (Fox et al., 2002; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2003). Como hallazgos estructurales cabe citar el menor volumen de sustancia gris observado en extensas regiones del cortex frontal, temporal y cíngulo anterior en sujetos consumidores (Cowan et al., 2003). Los hallazgos funcionales son más numerosos. Entre ellos destacan la menor disponibilidad de transportadores de serotonina a nivel cortical y subcortical en consumidores habituales (McCann et al., 1998; 2005; Buchert et al., 2004; Reneman et al., 2001a; Semple et al., 1999); la disminución del metabolismo cerebral en condiciones basales en amplias regiones frontales y subcorticales (Obrocki et al., 1999, 2002; Buchert et al., 2001); y patrones disfuncionales de activación en extensas áreas corticales e hipocampo durante la realización de tareas de memoria de trabajo y memoria episódica (Daumann et al., 2003b; 2005, Jacobsen et al., 2004; Moeller et al., 2004). También existen indicios de patrones de activación cerebral disfuncional persistentes en consumidores habituales (Daumann et al., 2004a), lo que apoyaría el curso estable de los déficit cognitivos presentes en los policonsumidores evaluados en este trabajo.

Es conocida la intervención de los circuitos fronto-subcorticales en el funcionamiento ejecutivo y su implicación en procesos mnésicos de recuperación y almacenamiento de la información. Por otra parte, se conoce la existencia de una amplia distribución de

receptores serotoninérgicos en estructuras fronto-subcorticales (ganglios basales, estriado, hipocampo, área septal y amígdala) y el papel modulador que desempeña la serotonina en las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales en estos circuitos (Tekin y Cummings, 2002). También existen evidencias de la implicación de este neurotransmisor en el procesamiento cognitivo general y en particular relacionado con la función mnésica y ejecutiva (Harvey, 2003; Meneses, 1999; Pérez-García y Meneses, 2008; Robbins, 2000; Wingen et al., 2007). Por tanto, sería esperable que cambios en la función serotoninérgica en estas vías diera lugar a las alteraciones mnésicas y ejecutivas compatibles con un perfil cognitivo fronto-temporal.

En resumen, las alteraciones cognitivas presentes en esta muestra de policonsumidores de éxtasis responden en mayor medida a un perfil fronto-temporal aunque con manifestaciones de tipo subcortical (velocidad de procesamiento mental), lo que confirmaría en gran parte la hipótesis de partida sobre el patrón de déficit cognitivos presente en este grupo. Independientemente del patrón cognitivo de afectación, los hallazgos de neuroimagen antes citados son consistentes con los déficit neuropsicológicos observados en esta muestra y contribuyen a demostrar el poder neurotóxico del uso continuado de esta sustancia sobre la función serotoninérgica cerebral y sobre la cognición.

5.1.4. Implicaciones del uso del éxtasis sobre el desarrollo profesional y socioeducativo

Otra cuestión importante a abordar es el impacto funcional que implican estos déficit cognitivos en la vida diaria de estos jóvenes consumidores. No hay que olvidar que la muestra se compone de voluntarios sanos y jóvenes, que refieren un funcionamiento adecuado en su vida cotidiana, por lo que no es lógico esperar una repercusión clínicamente relevante sobre su capacidad funcional. A pesar de esta realidad, cabe la posibilidad de que incluso déficit subclínicos en ciertas capacidades “clave” como la memoria, la función ejecutiva o la velocidad de procesamiento mental puedan tener un impacto destacable en el desarrollo social, educativo y profesional de estos sujetos. Por ejemplo, varios estudios recientes muestran que a pesar de la sutileza de estas alteraciones, los consumidores de éxtasis manifiestan dificultades relevantes tanto en el razonamiento social como emocional, menor logro académico y ocupacional, problemas financieros y mayores dificultades de relación en su vida cotidiana. En algunos de estos trabajos son los propios consumidores quienes refieren ser conscientes estas dificultades, mientras que en otros, la información se obtiene a través de la comparación con otros grupos de policonsumidores (Topp et al., 1999, Singer et al., 2004; Reay et al., 2006).

En cuanto a los datos sociodemográficos de las muestras estudiadas en esta tesis, se observa que el grupo de consumidores de éxtasis presenta menor cociente intelectual premórbido y menor porcentaje de sujetos con estudios superiores en comparación a consumidores de cannabis y controles no consumidores de drogas de abuso. Por el contrario, en el ámbito laboral, el grupo éxtasis concentra un mayor número de sujetos activos, tanto en situación de empleo como de paro laboral. Estos datos concuerdan con los estudios antes citados, pues indican diferencias significativas entre consumidores y no consumidores de éxtasis en el entorno sociolaboral. Estas diferencias podrían reflejar el impacto sutil de los déficit cognitivos subclínicos que presentan estos policonsumidores, lo que podría dar lugar a una menor flexibilidad y capacidad de adaptación por parte de éstos para hacer frente a las demandas de un entorno cambiante y exigente. No obstante, cabe también la posibilidad que éstas diferencias respondan al uso concomitante de otras drogas o a diferencias preexistentes en este grupo en cuanto a rasgos de personalidad y cognición.

5.2. Efectos del consumo de éxtasis sobre la actividad eléctrica cerebral (P300)

Otro de los objetivos principales de esta tesis ha sido investigar la existencia de cambios neurofisiológicos en la actividad eléctrica cerebral, concomitantes a las alteraciones cognitivas relacionados con el uso prolongado de éxtasis. Para ello, el análisis se ha centrado en la respuesta del potencial evocado P300 en base a las pruebas de un estrecho vínculo entre este índice neurobiológico y los procesos de memoria, el consumo de éxtasis y su impacto sobre el rendimiento mnésico. Por tanto, se exploró la relación existente entre este potencial, el rendimiento cognitivo y el consumo-vida de éxtasis y de cannabis. A continuación se desarrollará una discusión global sobre los resultados más relevantes y su comparación con los obtenidos en otras investigaciones similares.

En primer lugar, en este estudio se destaca el hecho de que los resultados neurofisiológicos obtenidos por los tres grupos se sitúan en el rango de la normalidad a lo largo de un año de seguimiento. Por otro lado, los consumidores de éxtasis presentan una menor amplitud y una mayor latencia de la onda P300 en comparación al grupo control, si bien estas diferencias no son clínicamente ni estadísticamente significativas. Estos resultados se mantienen de forma estable durante los 12 meses de duración del estudio, lo que ponen de manifiesto que al menos a medio plazo, un patrón de activación cerebral similar y dentro de la normalidad subyace a todos los grupos. En consecuencia, los resultados que aquí se presentan son congruentes con los datos obtenidos por

Gamma *et al.*, (2005) quienes constatan la ausencia de afectación clínicamente relevante asociada al uso del éxtasis sobre este índice neurofisiológico, a pesar de observar cambios perceptibles aunque no estadísticamente significativos de prolongada latencia y menor amplitud en estos consumidores. Por tanto, los resultados de esta tesis contrastarían con los aportados por Casco *et al.*, (2005) y Mejías *et al.*, (2005), quienes refieren respectivamente una menor amplitud y una mayor latencia en los consumidores de éxtasis. Este hallazgo refuta la hipótesis inicial de este trabajo en la que se esperaba encontrar un patrón de actividad eléctrica cerebral alterado en los policonsumidores de éxtasis en comparación a los grupos cannabis y control. Por otro lado se confirma la hipótesis de que este patrón se mantiene de forma estable a medio plazo. Las discrepancias entre estudios pueden obedecer a diferencias relacionadas con el diseño los mismos: condición de abstinencia versus consumo activo, el control ejercido durante el período de abstinencia (controles analíticos de drogas o ausencia de los mismos), duración del mismo y a las tareas experimentales utilizadas en la generación de los potenciales (tareas de atención sostenida de discriminación entre estímulos versus tareas complejas de inhibición de respuestas automáticas y procesamiento emocional que requieren la puesta en juego de múltiples mecanismos cognitivos que pueden incidir en la respuesta de la onda P300). Dos aspectos destacables de este estudio neurofisiológico y que representan una ventaja respecto a los trabajos anteriores son la incorporación de un período controlado de abstinencia y la inclusión de un grupo control constituido por consumidores de cannabis. Ambos factores han permitido aportar datos más fiables respecto a la contribución del éxtasis en los cambios detectados y a evitar en parte inferencias erróneas atribuibles al consumo concomitante de otras drogas.

Varias hipótesis contribuirían a explicar la divergencia entre alteraciones cognitivas y normalidad neurofisiológica observada en esta muestra de policonsumidores de éxtasis. En primer lugar, los resultados sugieren que el sustrato cerebral muestra diferente vulnerabilidad frente al potencial neurotóxico de la MDMA, siendo la función cognitiva más susceptible de afectación en comparación a la actividad eléctrica ante un mismo grado de exposición. Esta afirmación se sustenta en que las pruebas más consistentes sobre la neurotoxicidad del éxtasis en humanos recaen a día de hoy en sus efectos sobre la cognición y en particular sobre la memoria (Kalechstein *et al.*, 2007; Zakzanis *et al.*, 2007), mientras que las evidencias neurofisiológicas y su relación con esta sustancia son más escasos (Croft *et al.*, 2001a; Daumann *et al.*, 2006). Una segunda lectura podría sugerir que la onda P300 no es una medida lo bastante sensible para detectar cambios bioeléctricos sutiles en consumidores de éxtasis con alteraciones cognitivas subclínicas, lo que no apoyaría los datos aportados por Casco *et al.*, (2005) y Mejías *et al.*, (2005).

5.2.1 Relación entre parámetros P300 y ámbitos cognitivos en consumidores de éxtasis

En cuanto a la relación existente entre los parámetros del potencial P300 y ámbitos cognitivos específicos en consumidores de éxtasis, los análisis mostraron correlaciones significativas relativamente altas ($r > 0,6$) entre la latencia (LP300) y memoria de trabajo verbal, fluencia semántica, reconocimiento y atención dividida. En cuanto a estas dos últimas variables, la asociación muestra una dirección contraintuitiva a la que cabría esperar. No se encontró ninguna asociación significativa con la amplitud (AP300) en dicho grupo. Estos resultados confirman la hipótesis inicial en la que se esperaba encontrar una relación entre la onda P300 y su principal correlato cognitivo: la capacidad mnésica, independientemente del sentido de dicha asociación. De estos resultados también se deduce una estrecha relación entre la latencia del componente P300 y la capacidad atencional y ejecutiva en los consumidores de éxtasis. La ausencia de asociaciones significativas con la amplitud, obedece probablemente a la amplia variabilidad inter e intraindividual que presenta este parámetro entre la población general.

En el Estudio 2, los análisis correlacionales muestran una asociación entre el comportamiento de la latencia y algunos déficit cognitivos que presentan los consumidores de éxtasis, concretamente fluencia semántica y reconocimiento verbal. Se considera a la latencia como un parámetro de eficiencia cognitiva, directamente relacionado con la velocidad de procesamiento mental (Knott, et al., 2004; Hansell et al., 2005; Polich y Criado, 2006; Polich, 2007). Los policonsumidores de éxtasis no muestran una alteración significativa de la latencia, aunque sí una tendencia muy discreta a un mayor enlentecimiento a lo largo del tiempo. Cabe la posibilidad de que a pesar de los valores de normalidad registrados en este parámetro por los policonsumidores de éxtasis, pueda existir un vínculo entre la velocidad de procesamiento neural y la menor eficiencia en el procesamiento cognitivo que presenta este grupo en comparación a sujetos control. Una discreta lentificación de la latencia, entendida como una medida de velocidad de procesamiento neural necesaria para detectar un estímulo relevante, podría conducir a un funcionamiento más ineficiente de algunos subprocesos implicados en la capacidad mnésica y la función ejecutiva. Es importante destacar que este parámetro mostró una asociación con el consumo acumulativo de cannabis a lo largo de la vida pero no con el uso del éxtasis. En cuanto a su correlato cognitivo, Croft *et al.*, (2001b) observaron una menor velocidad de procesamiento mental en consumidores de éxtasis en comparación a sujetos control relacionada con el uso del éxtasis. Este hallazgo fue replicado en la evaluación basal del Estudio 1 que aquí se presenta. Curiosamente, también en el Estudio 1 se constató además la influencia del uso del cannabis sobre esta variable cognitiva: tanto el consumo-vida como una edad de inicio muy temprana en el uso de

esta sustancia (antes de los 15 años) predecían menores rendimientos en velocidad de procesamiento mental. Del conjunto de estos datos se deduce una estrecha relación entre la velocidad de procesamiento neural, la velocidad de procesamiento mental y el consumo de éxtasis y cannabis. Esta relación podría contribuir de alguna forma a explicar la menor eficiencia cognitiva que presentan los policonsumidores de éxtasis y el por qué de ciertos déficit vinculados al uso de la MDMA o a la interacción éxtasis/cannabis.

5.2.2. Alcance del consumo-vida de éxtasis y de cannabis sobre la respuesta de la P300

Finalmente, se exploró la relación existente entre el potencial P300 y el consumo-vida de éxtasis y cannabis. Al igual que Gamma *et al.*, (2005), los resultados de este trabajo no muestran asociación alguna entre el consumo acumulativo de éxtasis y los parámetros de la P300, lo cual sugiere de nuevo que la MDMA no juega un papel sustancial en la respuesta de este potencial. Por el contrario, se evidencia que el consumo prolongado de cannabis incide de alguna forma relevante sobre la latencia, a pesar de que la relación entre ambas variables es paradójica: a mayor consumo-vida de cannabis, mayor rapidez en el procesamiento neural.

Independientemente de cual sea la naturaleza de la relación existente entre el uso del cannabis y el potencial P300, los resultados del Estudio 2 ponen de manifiesto que el consumo prolongado de esta sustancia no constituye un factor significativamente negativo en la respuesta de este índice en esta muestra de policonsumidores de éxtasis, debido a la ausencia de diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control o de un efecto clínicamente relevante en la actividad eléctrica cerebral de ambos grupos consumidores de cannabis (grupos éxtasis y cannabis). En relación con los efectos neurotóxicos derivados del uso de la MDMA sobre la actividad eléctrica cerebral, es preciso tener en cuenta los datos aportados por otra serie de estudios neurofisiológicos los cuales apuntan en otra dirección. Estudios realizados mediante potenciales evocados de larga latencia (análisis de los dipolos), muestran en policonsumidores de éxtasis un aumento de la amplitud del componente N1/P2 ante una mayor intensidad de la estimulación auditiva, lo que se considera una prueba indirecta de disfunción serotoninérgica probablemente atribuible al uso de la MDMA (Tuchtenhagen *et al.*, 2000; Croft *et al.*, 2001; Daumann *et al.*, 2006). Por el momento, no existen evidencias concluyentes respecto a los efectos neurotóxicos inducidos por el consumo de éxtasis sobre la actividad eléctrica cerebral ni tampoco sobre la cognición, por lo que la respuesta a esta cuestión sigue abierta a debate. Se espera que la realización de un mayor número de estudios futuros puedan establecer de forma consistente los correlatos neurofisiológicos ligados al consumo de éxtasis.

5.3. El papel del uso concomitante del cannabis en policonsumidores de éxtasis

Un segundo objetivo de esta investigación fue analizar la contribución del éxtasis y del cannabis en los rendimientos cognitivos y en la respuesta neurofisiológica de esta muestra de policonsumidores de éxtasis. Como ya se ha expuesto al inicio de esta discusión, los resultados de ambos estudios sustentan que el consumo de éxtasis o la interacción éxtasis/cannabis induciría los déficit subclínicos observados, mientras que el cannabis por si solo no podría explicar estas alteraciones, ya que en el grupo cannabis el uso exclusivo de esta sustancia no ha inducido de forma significativa un menor rendimiento cognitivo en comparación al grupo control o el grupo éxtasis.

En referencia a la contribución del cannabis, los resultados de ambos estudios demuestran que el uso continuado de esta sustancia muestra una disociación de efectos sobre el sustrato cerebral: por una parte incide significativamente sobre el rendimiento cognitivo pero por otra no induce efectos considerables sobre la actividad bioeléctrica cerebral registrada a través del potencial evocado P300. El alcance de ambas investigaciones no permite aportar información más concluyente sobre la naturaleza que subyace a esta disociación.

En primer lugar, este trabajo aporta nuevos indicios de los efectos negativos derivados del uso precoz del cannabis (es decir antes de los 15 años de edad) sobre la cognición, en concreto sobre la atención, la memoria episódica (recuerdo inmediato), la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento mental. Es decir, aquellos sujetos que iniciaron el consumo de esta sustancia antes de los 15 años o a esa edad, presentan rendimientos cognitivos más pobres en estas capacidades. Este efecto adverso del cannabis producido por una exposición temprana ya había sido descrito previamente por Ehrenreich *et al.*, (1999), Pope *et al.*, (2003) y Schneider, (2008) entre otros. Los efectos neurotóxicos inducidos sobre un sistema cerebral todavía inmaduro contribuirían a explicar el origen de posibles alteraciones cognitivas subclínicas anteriores al consumo de MDMA en consumidores de éxtasis, así como su probable implicación en la aparición de déficit futuros, sutiles aunque persistentes a lo largo de la vida en estos individuos. En segundo lugar, puede afirmarse que la neurotoxicidad inducida por el uso del cannabis no supone un impacto clínicamente ni estadísticamente relevante sobre la actividad bioeléctrica cerebral registrada mediante este potencial en estos dos grupos de consumidores de drogas, independientemente del vínculo existente entre el uso acumulado de esta sustancia y el parámetro de latencia, o de la explicación que responde a dicha relación.

5.3.1. La interacción éxtasis/cannabis ejerce efectos solapados sobre la cognición

Los resultados expuestos en esta memoria indican que los déficit subclínicos observados en los policonsumidores de éxtasis obedecen a la interacción éxtasis/cannabis, dando lugar a efectos solapados sobre la cognición. Dos indicios avalan esta afirmación: por una parte las correlaciones observadas entre el consumo-vida de cannabis y el rendimiento cognitivo en diversas capacidades; por otro lado la pérdida de significación estadística respecto a los déficit cognitivos que muestran tanto el grupo éxtasis en comparación al grupo control como los consumidores severos de éxtasis en comparación a consumidores moderados y no consumidores al ajustar los resultados por el uso de cannabis.

El análisis correlacional apunta hacia una doble influencia de la interacción éxtasis/cannabis sobre la velocidad de procesamiento mental, mientras que para el resto de capacidades se constata una disociación de efectos entre ambas sustancias. Los resultados predicen que el consumo-vida de éxtasis ejerce un mayor impacto sobre la cognición en términos relativos ya que sus efectos inciden sobre un mayor número de capacidades: tanto ejecutivas (memoria de trabajo y planificación) como mnésicas (recuerdo inmediato y diferido de información visual). Por el contrario, la influencia del cannabis se circunscribe a la memoria verbal, concretamente a los procesos de aprendizaje y recuerdo inmediato. En todos los casos la dirección de estas correlaciones muestra que un mayor consumo de ambas sustancias implica un menor rendimiento en estas capacidades. Si bien no hay pruebas concluyentes de la mayor vulnerabilidad de ciertas funciones cognitivas frente a una u otra sustancia, varios estudios previos muestran una influencia significativa del consumo de cannabis sobre la capacidad mnésica en consumidores de éxtasis, concretamente en recuerdo inmediato, diferido y capacidad de aprendizaje (Croft et al., 2001; Dafters et al., 2004; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Simon y Mattick, 2002). Por el momento los estudios publicados no refieren asociaciones dosis-respuesta entre el rendimiento mnésico o ejecutivo y el grado de exposición al cannabis en policonsumidores de éxtasis.

Otra prueba del papel cosustancial que juega el cannabis en el rendimiento cognitivo, es la pérdida de significación estadística respecto a algunos déficit presentes en los policonsumidores de éxtasis, al incorporar el consumo-vida de esta sustancia en los modelos ANCOVA y lineales mixtos (longitudinales). En el Estudio 1 se observa que algunas de las alteraciones que presentan los consumidores severos de éxtasis, concretamente en funciones ejecutivas (fluencia verbal y memoria de trabajo), dejan de ser significativas a nivel basal. A los 24 meses, el resto de alteraciones presentes en este grupo (memoria y velocidad de procesamiento) pierden completamente toda significación

estadística al corregir los rendimientos por el consumo de esta sustancia. En el Estudio 2 se aplicó esta misma corrección al conjunto de la muestra, observando resultados idénticos al final del período de seguimiento (12 meses). Rodgers *et al.*, (2003) también refieren efectos diferenciados entre ambas sustancias sobre la memoria prospectiva en el día a día de estos sujetos. En el citado estudio, después de ajustar los modelos ANCOVA por esta variable, se observó que el uso del cannabis se asociaba con problemas de memoria a corto plazo mientras que el consumo de éxtasis predecía en mayor medida alteraciones a largo plazo. Volviendo al trabajo que aquí se presenta, los cambios experimentados en el patrón de uso del éxtasis y cannabis por ambos grupos consumidores contribuirían a explicar esta pérdida de significación en el Estudio 1 pero no en el Estudio 2. Un descenso significativo en la frecuencia de consumo de éxtasis y cannabis por los grupos éxtasis y cannabis respectivamente en los últimos 6 meses, explicaría el menor peso relativo del éxtasis en favor del cannabis en los rendimientos cognitivos al final del Estudio 1. Hay que tener en cuenta que: a) el grupo éxtasis presenta un consumo más severo de cannabis que el propio grupo cannabis; b) que el uso de esta sustancia no desciende de forma significativa en el grupo éxtasis al final del período de seguimiento. Por último, mencionar que la ausencia de diferencias significativas entre los consumidores de cannabis y los otros dos grupos (éxtasis y controles) sugiere que la contribución del éxtasis es al menos igual de relevante que la del cannabis sobre las alteraciones cognitivas halladas en los sujetos policonsumidores, de lo contrario no se hubieran observado diferencias entre los grupos éxtasis y control durante ambos estudios. En caso contrario, si sólo los efectos del cannabis y no los del éxtasis fueran relevantes, deberían esperarse diferencias significativas entre los grupos cannabis y éxtasis/cannabis con el grupo control. Sólo así podría afirmarse que los déficit cognitivos responden enteramente al consumo del cannabis. Por tanto, los resultados de esta memoria se suman a la evidencia aportada por estudios previos de que el menor rendimiento cognitivo demostrado por los consumidores de éxtasis se atribuye al uso concomitante de ambas sustancias (Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2000; Rodgers, 2000; Rodgers *et al.*, 2003). La consecuencia que se desprende es que el consumo de cannabis también incide de forma relevante en los déficit observados en policonsumidores de éxtasis.

De hecho, estudios previos en animales indican que el consumo conjunto de éxtasis/cannabis puede dar lugar a efectos interactivos o sinérgicos entre ambas drogas (Sala y Braida, 2005). Más aun, se ha sugerido que el uso concomitante de cannabis puede atenuar la neurotoxicidad atribuida al éxtasis debido a las propiedades antioxidantes e hipotérmicas de los cannabinoides. No obstante, los efectos

neuroprotectores parecen ser sólo parciales, las dosis protectoras parecen ser mucho mayores que las que se consumen de forma recreativa y los efectos protectores son todavía desconocidos en animales con tolerancia a los cannabinoides y por tanto también lo son en consumidores habituales de cannabis (Morley et al., 2004). Volviendo al tema de la cognición en humanos, se desconoce en la actualidad si este efecto podría ser plausible en policonsumidores de éxtasis (González et al., 2004; Gouzoulis-Mayfrank y Daumann, 2006a), ya que podría contribuir a explicar el curso estable de las alteraciones cognitivas que presentan a lo largo del tiempo. A favor de esta hipótesis están los hallazgos de estudios realizados mediante PET y SPECT que muestran como el impacto neurotóxico observado en policonsumidores de éxtasis/cannabis es en la mayoría de los casos menor que el que predicen los estudios experimentales con animales que siguen tratamientos puros de MDMA (Parrott et al., 2007). Además, estudios recientes con consumidores *puros* de éxtasis muestran en estos sujetos rendimientos cognitivos significativamente inferiores en comparación a policonsumidores de éxtasis/cannabis (Halpern et al., 2004; Yip y Lee, 2005). No obstante, también se han publicado pruebas en contra (Fisk et al., 2006; González et al., 2004). Los resultados hallados en los Estudios 1 y 2 expuestos en esta tesis no permiten afirmar o rechazar esta hipótesis, ya que el diseño de ambos estudios no permite aportar datos concluyentes a este respecto. En cualquier caso, lo que sí se infiere de este trabajo de investigación es que el uso concomitante de cannabis contribuye a la aparición de alteraciones cognitivas en consumidores de éxtasis, e interactúa como una importante variable de confusión enmascarando los efectos inducidos por esta sustancia. La naturaleza de la interacción éxtasis/cannabis es una cuestión clave todavía pendiente por clarificar.

En resumen, los resultados de ambos estudios comprendidos en esta memoria aportan nuevas pruebas de que el uso exclusivo de cannabis no produce un impacto clínicamente significativo sobre el rendimiento cognitivo ni sobre la actividad eléctrica cerebral (P300) en los consumidores puros de cannabis. Por el contrario, su uso combinado con éxtasis ejerce un efecto significativo sobre la cognición pero no sobre la actividad eléctrica cerebral. Independientemente de cual sea la naturaleza de la interacción entre ambas sustancias, la relevancia clínica de sus efectos sobre la cognición es discreta pero no por ello despreciable, ya que los policonsumidores de éxtasis manifiestan alteraciones, aunque éstas son de carácter subclínico.

5.4. Ventajas y aportaciones de ambos estudios (Estudio 1 y 2)

Los dos estudios que integran esta memoria presentan algunos aspectos destacables desde el punto de vista del diseño. En primer lugar, la exploración combinada de dos niveles del funcionamiento cerebral, cognitivo y neurofisiológico, unido a una perspectiva longitudinal, han permitido aportar pruebas consistentes de la diferente susceptibilidad que muestra el funcionamiento cerebral frente a los efectos neurotóxicos de la MDMA a medio y largo plazo. En segundo lugar, la exploración de la relación existente entre variables cognitivas y parámetros de la onda P300 en consumidores de éxtasis es un aspecto novedoso que puede contribuir a un mayor conocimiento de los correlatos neurofisiológicos y cognitivos ligados al uso de esta sustancia y de los cambios inducidos por el uso de la MDMA. En tercer lugar, el control ejercido sobre el período de abstinencia mediante controles analíticos en orina y cabello supuso una serie de ventajas: permitió una clasificación más acertada de los consumidores de acuerdo con su patrón de consumo, una valoración representativa de los efectos residuales o crónicos a través del cribado de los efectos subagudos y agudos, un seguimiento exhaustivo del consumo concomitante de otras drogas y por tanto la obtención de datos más fiables sobre la contribución real del consumo de éxtasis en los rendimientos neuropsicológicos y la respuesta neurofisiológica. Por último, la inclusión de un grupo consumidor de cannabis ha permitido controlar uno de los principales sesgos inherentes a este perfil de policonsumidores: la contribución del uso del cannabis sobre los efectos observados. La implementación de estas dos medidas de control de las cuales carecen algunos trabajos previos, especialmente los estudios neurofisiológicos (P300), ha constituido una herramienta metodológica capital para la obtención de los resultados de ambos estudios.

Otro aspecto importante a valorar es la aplicación práctica de los hallazgos de este trabajo de investigación. A mi juicio, éstos pueden ser relevantes en la medida en que ratifican y se suman a la evidencia ya existente en la literatura de que el consumo de éxtasis induce efectos neurotóxicos sobre el sustrato cerebral y de que el uso concomitante de cannabis también influye decisivamente sobre las alteraciones observadas en estos consumidores. Por tanto, este trabajo representa una fuente de información más que puede ayudar a los consumidores a tomar conciencia de que el uso del éxtasis no es totalmente inocuo, debido a la presencia de alteraciones cognitivas leves aunque subclínicas y de la estabilidad y persistencia de estos déficit a lo largo del tiempo con el uso intenso y prolongado de esta sustancia. Como ya se ha mencionado anteriormente, todavía se desconocen los efectos derivados del uso del éxtasis a muy largo plazo y de su repercusión a nivel cerebral en edades avanzadas.

5.5. Limitaciones de ambos estudios y sugerencias para futuras investigaciones

Ambos estudios se vieron condicionados por las limitaciones propias de este tipo de investigaciones: ausencia de información fidedigna sobre variables relevantes de consumo (dosis ingerida, frecuencia de uso y consumo-vida), el policonsumo inherente a los consumidores de éxtasis y la posibilidad de diferencias preexistentes entre los grupos en cuanto a rendimiento cognitivo o activación cerebral previas al inicio del consumo de sustancias. A este respecto cabe remarcar que las diferencias observadas en cuanto a inteligencia premórbida entre los consumidores de éxtasis versus los grupos cannabis y control difícilmente podrían explicar las alteraciones cognitivas detectadas en el primer grupo. Dos razones lo explican: las diferencias entre cocientes no son clínicamente relevantes (CI en grado medio para el grupo éxtasis y grado medio-alto para el grupo cannabis y control), y debido a que estos déficit siguen siendo estadísticamente significativos después de ajustar los rendimientos cognitivos por esta variable. Por otra parte, dos limitaciones a tener en cuenta en la interpretación conjunta de los resultados de ambos trabajos son el menor tamaño muestral utilizado del Estudio 2 y el hecho de no haber podido realizar un seguimiento longitudinal conjunto de las variables cognitivas y neurofisiológicas durante 24 meses sobre la muestra completa utilizada en el Estudio 1. Un diseño longitudinal aporta ventajas pero también algún que otro inconveniente, como es la rápida evolución del patrón de consumo de los participantes a lo largo del período de seguimiento. Este hecho implica un cambio constante del grupo experimental debido a la redistribución de los sujetos en los grupos consumidores en función de las variaciones en el uso de sustancias. También supone un menor tamaño muestral a lo largo del estudio si los criterios de inclusión para los grupos consumidores son muy exigentes, lo que resta potencia estadística a los análisis y dificulta aún más la atribución de causalidad a los déficit observados al consumo de éxtasis. Por último, un período mínimo de abstinencia de 72 horas podría haber sido insuficiente para excluir efectos subagudos inducidos por el uso del cannabis. De todas formas, todos los grupos estuvieron sometidos al mismo período de abstinencia.

En cuanto a posibles sugerencias para estudios futuros, sería interesante poder realizar estudios prospectivos con amplios períodos de seguimiento (por ejemplo entre 5 y 10 años) en muestras de potenciales consumidores (Gouzoulis-Mayfrank y Daumann, 2006). Estos permitirían abordar de forma más fiable la relación como la atribución de causalidad entre el uso del éxtasis y los cambios detectados en diversas variables de interés: neurotoxicidad relacionada con etapas clave del neurodesarrollo, consumo progresivo de un mayor número de sustancias (efectos interactivos) y la aparición de

manifestaciones cognitivas, psiquiátricas o neurofisiológicas, curso de las alteraciones asociado a cambios en el patrón de consumo, reversibilidad o no de las alteraciones en sujetos abstinentes o la repercusión funcional en diversos ámbitos de la vida diaria. En relación con la valoración de este último aspecto, sería interesante incluir otro tipo de indicadores que aportaran información relevante sobre formación, ocupación y productividad laboral en las muestras evaluadas. Los datos deberían hacer referencia al nivel educativo adquirido, tasas de ocupación, desempleo y actividad, temporalidad y precariedad laboral o bajas laborales entre otros. Estas medidas permitirían analizar las implicaciones funcionales que se derivan del consumo del éxtasis a largo plazo en los niveles más exigentes de la esfera social, profesional y educativa que corresponden por edad y etapa vital a estos jóvenes policonsumidores, comparando sus logros con los obtenidos por sujetos control. Quizá de esta forma podría evaluarse el verdadero impacto funcional de esta sustancia, más allá de la magnitud subclínica que se constata en la capacidad cognitiva y de cual es la relación existente entre ambas. Por otro lado, sería necesario un mayor control del policonsumo mediante la inclusión de un mayor número de grupos control de aquellas sustancias de abuso que presentan un consumo más habitual, y a ser posible con una intensidad de uso homogéneo entre sujetos. De esta forma podría atribuirse de forma fiable a cada sustancia su contribución sobre los cambios detectados. En relación con los estudios de potenciales evocados, sería interesante explorar el comportamiento de la onda P300 en sujetos control y sujetos consumidores con déficit cognitivos subclínicos, mediante nuevos paradigmas experimentales que requiriesen un procesamiento cognitivo complejo mnésico y/o ejecutivo, con el fin de obtener un mayor conocimiento sobre los correlatos neurofisiológicos del éxtasis y su relación con el rendimiento cognitivo normal y sus alteraciones. De la misma forma, sería útil incorporar técnicas de neuroimagen durante las exploraciones neurofisiológicas y neuropsicológicas en estos consumidores. Ello permitiría establecer inferencias más fiables sobre la relación existente entre el funcionamiento cerebral, la respuesta neurofisiológica, la localización de procesos cognitivos y la existencia de déficit concretos asociados al consumo del éxtasis.



CONCLUSIONES

6. Conclusiones

1. Los consumidores habituales de éxtasis muestran déficit cognitivos subclínicos en comparación al grupo control, pero no respecto al grupo cannabis, en los ámbitos de memoria episódica (reconocimiento verbal), funciones ejecutivas (fluencia semántica, memoria de trabajo visual) y velocidad de procesamiento. El consumo severo de éxtasis (consumo acumulado de más de 100 pastillas) se asocia además con un peor rendimiento en pruebas visuales de memoria episódica (recuerdo inmediato y diferido), memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Por otro lado, un consumo intenso acumulado de éxtasis a lo largo de la vida predice menores rendimientos en memoria episódica, funciones ejecutivas (memoria de trabajo y planificación) y velocidad de procesamiento mental. No puede descartarse que estas alteraciones obedezcan a diferencias cognitivas preexistentes entre los grupos previas al uso de sustancias. En cuanto a la actividad electroencefalográfica registrada mediante el potencial evocado P300, los consumidores de éxtasis muestran un patrón de actividad cerebral dentro de la normalidad y similar a los consumidores de cannabis y sujetos control. Este hallazgo refuta parcialmente la hipótesis inicial en la que se esperaba encontrar menores rendimientos cognitivos y alteraciones en los valores de latencia y amplitud del potencial evocado P300 en los policonsumidores de éxtasis.
2. Los policonsumidores de éxtasis presentan en mayor medida alteraciones cognitivas mnésico-ejecutivas compatibles con un perfil topográfico fronto-temporal, aunque en combinación con ciertas alteraciones de tipo subcortical.
3. A medio y/o largo plazo (1 y 2 años), los consumidores recreativos de éxtasis muestran alteraciones cognitivas persistentes de carácter subclínico en memoria episódica, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento mental en comparación a sujetos control no consumidores de drogas de abuso. Concretamente los déficit se centran en reconocimiento verbal, memoria de trabajo visual, fluencia semántica y velocidad de procesamiento. Estas alteraciones presentan un curso estable a medio y largo plazo, pues no se observa un decremento progresivo de los rendimientos tras uno o dos años de seguimiento. En cuanto al registro de la actividad eléctrica cerebral a medio plazo, los valores de latencia y amplitud del potencial evocado P300 en los consumidores de éxtasis y en los otros dos grupos muestran un patrón estable con valores dentro de la normalidad. Se concluye por tanto que un patrón de activación cerebral similar y sin alteraciones clínicamente relevantes subyace a los tres grupos.

4. La existencia de asociaciones significativas entre la latencia de la onda P300 y el rendimiento en tareas verbales de reconocimiento y memoria de trabajo en los consumidores de éxtasis confirma la hipótesis inicial en la que se esperaba encontrar una relación significativa entre este potencial evocado y la función mnésica. Por otra parte también se constatan en este grupo asociaciones entre la latencia, la función ejecutiva (fluencia verbal) y la atención compleja. Estas relaciones no son siempre intuitivas. El conjunto de estos resultados sugiere un posible vínculo entre la velocidad de procesamiento neural y la menor eficiencia cognitiva mostrada por este grupo.
5. Los déficit cognitivos subclínicos que presentan los policonsumidores de éxtasis están estrechamente relacionados: a) con una exposición habitual y prolongada al éxtasis; b) con los efectos interactivos derivados del uso combinado éxtasis/cannabis, lo que da lugar a efectos solapados sobre la cognición. Estas afirmaciones se basan en que: el consumo-vida de cannabis contribuye a explicar los déficit observados en el grupo éxtasis en memoria episódica, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento mental; que a mayor consumo-vida de ambas sustancias menor capacidad mnésica y menor velocidad de procesamiento mental en este grupo; que una edad de inicio precoz en el uso del cannabis (antes o igual a 15 años) predice menor velocidad de procesamiento mental en los consumidores de éxtasis y de cannabis. En cuanto a los parámetros de la onda P300, se constata que la latencia se relaciona estrechamente con el uso del cannabis pero no con el uso del éxtasis mediante una asociación paradójica: a mayor consumo-vida de cannabis, mayor velocidad de procesamiento neural. Estos resultados: a) se suman a la evidencia aportada por algunos estudios previos que demuestran una influencia significativa del cannabis en los déficit cognitivos presentes en los policonsumidores de éxtasis; b) pero no aportan datos sobre la naturaleza de la interacción entre ambas sustancias.
6. Los resultados de este trabajo son útiles en la medida que ratifican los hallazgos obtenidos por investigaciones previas de que el aparente estatus de sustancia inocua y relativamente segura de la que goza el éxtasis entre los jóvenes es falsa. Los resultados que aquí se exponen aportan nuevos indicios de que su uso habitual y prolongado en el tiempo, especialmente en cantidades elevadas y en combinación con el cannabis, induce efectos negativos sobre la cognición en forma de alteraciones discretas de magnitud subclínica, las cuales persisten con un curso estable a medio y largo plazo. Estas manifestaciones cognitivas probablemente responden a los efectos neurotóxicos inducidos no sólo por el éxtasis, sino por la interacción éxtasis/cannabis sobre el sustrato cerebral.



BIBLIOGRAFÍA

7. Bibliografía

Asociación Médica Mundial (AMM). World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects; 2008. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (consulta 25-11-2008)

Baldo JV, Schwartz S, Wilkins D, Dronkers NF. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006; 12(6):896-900.

Benton A L, Hamsher K, Sivan AB. *Multilingual aphasia examination*. Third edition, Iowa City, IA: AJA Associates; 1983.

Bhattachary S, Powell JH. (2001). Recreational use of 3-4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or "ecstasy": evidence for cognitive impairment. *Psychol Med.* 2001; 31(4): 647-58.

Bolla KI, McCann UD, Ricaurte GA. Memory impairment in abstinent MDMA ("MDMA") users. *Neurology.* 1998; 51(6):1532-7.

Bor D, Duncan J, Lee AC, Parr A, Owen AM. Frontal lobe involvement in spatial span: converging studies of normal and impaired function. *Neuropsychologia.* 2006; 44(2):229-37.

Bouso JC, Doblin R, Farré M, Alcázar MA, Gómez-Jarabo G. MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *J Psychoactive Drugs.* 2008;40(3):225-36.

Buchert R, Obrocki J, Thomasius R, Väterlein O, Petersen K, Jenicke L, et al. Long-term effects of 'ecstasy' abuse on the human brain studied by FDG PET. *Nucl Med Commun.* 2001;22(8):889-97.

Buchert R, Thomasius R, Nebeling B, Petersen K, Obrocki J, Jenicke L, et al. Long-term effects of "ecstasy" use on serotonin transporters of the brain investigated by PET. *J Nucl Med.* 2003; 44(3):375-84

Buchert R, Thomasius R, Petersen K, Wilke F, Obrocki J, Nebeling B, et al. Reversibility of ecstasy-induced reduction in serotonin transporter availability in polydrug ecstasy users. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33(2):188-99.

Buchert R, Thomasius R, Wilke F, Petersen K, Nebeling B, Obrocki J, et al. A voxel-based PET investigation of the long-term effects of "Ecstasy" consumption on brain serotonin transporters. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(7):1181-9

Camí J, Farré M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A, San L, de la Torre R. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20(4):455-66.

Casco C, Forcella M, Beretta G, Grieco A, Campana G. Long-term effects of MDMA (ecstasy) on the human central nervous system revealed by visual evoked potentials. *Addict Biol*. 2005; 10(2):187-95.

Chang L, Ernst T, Grob CS, Poland RE. Cerebral (1)H MRS alterations in recreational 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(4):521-6

Collette F, Van der Linden M. Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002; 26(2):105-25. Review.

Commins, D.L., Vosmer, G., Virus, R.M., Woolverton, W.L., Schuster, C.R., y Seiden, L.S. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987; 241(1):338-45.

Cowan RL. Neuroimaging research in human MDMA users: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;189(4):539-56. Review.

Cowan RL, Lyoo IK, Sung SM, Ahn KH, Kim MJ, Hwang J, et al. Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend*. 2003;72(3):225-35

Croft RJ, Klugman A, Baldeweg T, Gruzelier JH. Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA ("ecstasy") users. *Am J Psychiatry*. 2001a; 158(10):1687-92.

Croft RJ, Mackay AJ, Mills AT, Gruzelier JG. The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001b; 153(3):373-9.

Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993; 50(8):873-80. Review.

Dafters RI, Hoshi R, Talbot AC. Contribution of cannabis and MDMA ("ecstasy") to cognitive changes in long-term polydrug users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 173(3-4):405-10.

Daumann J, Fimm B, Willmes K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Cerebral activation in abstinent ecstasy (MDMA) users during a working memory task: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003a; 16(3):479-87.

Daumann J, Fischermann T, Heekeren K, Henke K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Memory-related hippocampal dysfunction in poly-drug ecstasy (3,4-methylenedioxy-methamphetamine) users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;180(4):607-11.

Daumann J Jr, Fischermann T, Heekeren K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Neural mechanisms of working memory in ecstasy (MDMA) users who continue or discontinue ecstasy and amphetamine use: evidence from an 18-month longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2004a; 56(5):349-55

Daumann J, Fischermann T, Pilatus U, Thron A, Moeller-Hartmann W, Gouzoulis-Mayfrank E. Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. *Neurosci Lett*. 2004b; 362(2):113-6.

Daumann J, Schnitker R, Weidemann J, Schnell K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Neural correlates of working memory in pure and polyvalent ecstasy (MDMA) users. *Neuroreport*. 2003b;14(15):1983-7.

Daumann J, Till B, Fischermann T, Rezk M, Gouzoulis-Mayfrank E. Intensity dependence of auditory evoked dipole source activity in polydrug ecstasy users: evidence from an 18 months longitudinal study. *J Psychopharmacol*. 2006; 20(2):236-44.

de la Torre R, Farré M. Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): the limitations of scaling from animals to humans. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25(10):505-8. Review.

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (Delegación del Gobierno, PNSD). Guía sobre drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/guiaDrogas.pdf (consulta: 28-09-2007)

Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., y Ober, B.A. California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II). Manual. San Antonio, Texas: Psychological Corporation; 2000.

Doblin R. A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA. *J Psychoactive Drugs*. 2002;34(2):185-94. Review

Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;142(3):295-301.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual Report on the state of the drugs problem in Europe 2008; 2008. www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2008 (consulta 06-11-2008)

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual Report on the state of the drugs problem in Europe 2007; 2007a. www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index31211EN.html?action=list&type=PUBLICATIONS&SERIES_PUB=w36 (consulta: 28-09-2007).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2007 National Report (2006 data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point (EMCDDA). "SPAIN". New Development, Trends and in-depth information on selected issues; 2007b. www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index61189EN.html (consulta 28-09-2007)

Fischer C, Hatzidimitriou G, Wlos J, Katz J, Ricaurte G. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *J Neurosci*. 1995;15(8):5476-85.

Fisk JE, Montgomery C, Murphy P, Wareing M. Evidence for executive deficits among users of MDMA (Ecstasy). *Br J Psychol*. 2004; 95(Pt 4):457-66.

Fisk JE, Montgomery C, Wareing M, Murphy PN. Reasoning deficits in ecstasy (MDMA) polydrug users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 181(3):550-9.

Fisk JE, Sharp CA. Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting, and access. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004; 26(7):874-90

Fox HC, McLean A, Turner JJ, Parrott AC, Rogers R, Sahakian BJ. Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA ("ecstasy") polydrug users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;162(2):203-14.

Gamma A, Brandeis D, Brandeis R, Vollenweider FX. The P3 in 'ecstasy' polydrug users during response inhibition and execution. *J Psychopharmacol*. 2005;19(5):504-12.

Gamella JF, Alvarez A. *Las rutas del éxtasis*. Barcelona: Ariel; 1999.

González R, Rippeth JD, Carey CL, Heaton RK, Moore DJ, Schweinsburg BC, et al. Neurocognitive performance of methamphetamine users discordant for history of marijuana exposure. *Drug Alcohol Depend*. 2004; 76(2):181-90.

Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *J Psychopharmacol*. 2006a; 20(2):188-93. Review.

Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction*. 2006b;101(3):348-61. Review.

Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Tuchtenhagen F, Pelz S, Becker S, Kunert HJ, et al. Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(6):719-25.

Gouzoulis-Mayfrank E, Fischermann T, Rezk M, Thimm B, Hensen G, Daumann J. Memory performance in polyvalent MDMA (ecstasy) users who continue or discontinue MDMA use. *Drug Alcohol Depend*. 2005; 78(3):317-23.

Gouzoulis-Mayfrank E, Thimm B, Rezk M, Hensen G, Daumann J. Memory impairment suggests hippocampal dysfunction in abstinent ecstasy users. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27(5):819-27.

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.

Halpern JH, Pope HG Jr, Sherwood AR, Barry S, Hudson JI, Yurgelun-Todd D. Residual neuropsychological effects of illicit 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in individuals with minimal exposure to other drugs. *Drug Alcohol Depend.* 2004; 75(2):135-47.

Hansell NK, Wright MJ, Luciano M, Geffen GM, Geffen LB, Martin NG. Genetic covariation between event-related potential (ERP) and behavioral non-ERP measures of working-memory, processing speed, and IQ. *Behav Genet.* 2005; 35(6):695-706. Review.

Hansenne M. Le potentiel évoqué cognitive P300 (I): aspects théorique et psychobiologique. *Neurophysiol Clin.* 2000; 30(4):191-210. Review.

Hanson KL, Luciana M. Neurocognitive function in users of MDMA: the importance of clinically significant patterns of use. *Psychol Med.* 2004; 34(2):229-46.

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.* 1999;19(12):5096-107.

Heffernan TM, Jarvis H, Rodgers J, Scholey AB, Ling J. Prospective memory, everyday cognitive failure and central executive function in recreational users of Ecstasy. *Hum Psychopharmacol.* 2001;16(8):607-612.

Hegerl U, Juckel G. Identifying psychiatric patients with serotonergic dysfunctions by event-related potentials. *World J Biol Psychiatry.* 2000;1(2):112-8. Review.

Hochberg Y, Tamhane A. *Multiple Comparison Procedures.* New York: John Wiley and Sons; 1987.

Horn H, Syed N, Lanfermann H, Maurer K, Dierks T. Cerebral networks linked to the event-related potential P300. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003; 253(3):154-9.

Hothorn T, Bretz F, Westfall P, with contributions by Richard M. Heiberger. multcomp: Simultaneous Inference for General Linear Hypotheses. R package version 0.992-6; 2007.

Iacono WG, Carlson SR, Malone SM, McGue M. P3 event-related potential amplitude and the risk for disinhibitory disorders in adolescent boys. Arch Gen Psychiatry. 2002; 59(8):750-7.

Iacono WG, McGue M. Association between P3 event-related brain potential amplitude and adolescent problem behavior. Psychophysiology. 2006; 43(5):465-9.

Infante C, Barrio G, Martín E. Tendencias, características y problemas asociados al consumo de drogas recreativas en España. En: Bobes J., Sáiz P.A. Monografía Drogas Recreativas - Revista Adicciones; 2003. www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/otras.htm (consulta: 17-07-2008)

Jacobsen LK, Mencil WE, Pugh KR, Skudlarski P, Krystal JH. Preliminary evidence of hippocampal dysfunction in adolescent MDMA ("ecstasy") users: possible relationship to neurotoxic effects. Psychopharmacology (Berl). 2004; 173(3-4):383-90.

Jager G, de Win MM, van der Tweel I, Schilt T, Kahn RS, van den Brink W, et al. Assessment of cognitive brain function in ecstasy users and contributions of other drugs of abuse: results from an fMRI study. Neuropsychopharmacology. 2008; 33(2):247-58.

Jager G, de Win MM, Vervaeke HK, Schilt T, Kahn RS, van den Brink W, et al. Incidental use of ecstasy: no evidence for harmful effects on cognitive brain function in a prospective fMRI study. Psychopharmacology (Berl). 2007; 193(3):403-14.

Kalechstein AD, De La Garza R 2nd, Mahoney JJ 3rd, Fantegrossi WE, Newton TF. MDMA use and neurocognition: a meta-analytic review. Psychopharmacology (Berl). 2007;189(4):531-7.

Knott V, Millar A, Dulude L, Bradford L, Alwahhabi F, Lau T, et al. Event-related potentials in young and elderly adults during a visual spatial working memory task. Clin EEG Neurosci. 2004; 35(4):185-92.

Krystal JH, Price LH, Opsahl C, Ricaurte GA, Heninger GR. Chronic 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function? *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1992; 18(3):331-41.

Lamers CT, Bechara A, Rizzo M, Ramaekers JG. Cognitive function and mood in MDMA/THC users, THC users and non-drug using controls. *J Psychopharmacol*. 2006; 20(2):302-11.

Lew R, Sabol KE, Chou C, Vosmer GL, Richards J, Seiden LS. Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part II: Radioligand binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 276(2):855-65.

Linden DE. The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*. 2005;11(6):563-76. Review.

Lorenzo P, Lizasoain I. Características farmacológicas de las drogas recreativas (MDMA y otras anfetaminas, Ketamina, GHB, LSD y otros alucinógenos). En: Bobes J., Sáiz P.A. *Monografía Drogas Recreativas - Revista Adicciones*; 2003.

www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/otras.htm (consulta: 17-07-2008)

Lyles J, Cadet JL. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) neurotoxicity: cellular and molecular mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003; 42(2):155-68.

McCann UD, Ricaurte GA. Lasting neuropsychiatric sequelae of (+-)methylenedioxy-methamphetamine ('ecstasy') in recreational users. *J Clin Psychopharmacol*. 1991; 11(5):302-5.

McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*. 1998; 352(9138):1433-7

McCann UD, Szabo Z, Seckin E, Rosenblatt P, Mathews WB, Ravert HT, et al. Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [¹¹C]McN5652 and [¹¹C]DASB. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(9):1741-50.

McCann UD, Szabo Z, Vranesic M, Palermo M, Mathews WB, Ravert HT, et al. Positron emission tomographic studies of brain dopamine and serotonin transporters in abstinent (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") users: relationship to cognitive performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 200(3):439-50.

McCardle K, Luebbers S, Carter JD, Croft RJ, Stough C. Chronic MDMA (ecstasy) use, cognition and mood. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 173(3-4):434-9.

Medina KL, Shear PK, Corcoran K Ecstasy (MDMA) exposure and neuropsychological functioning: a polydrug perspective. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11(6):753-65.

Mejias S, Rossignol M, Debatisse D, Streel E, Servais L, Guérit JM, Philippot P, Campanella S. Event-related potentials (ERPs) in ecstasy (MDMA) users during a visual oddball task. *Biol Psychol*. 2005; 69(3):333-52.

Meneses A. 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23(8):1111-25. Review.

Miller, E. California Computerized Assessment Battery (CALCAP). Manual. Los Angeles: Norland Software; 1990.

Miller J. Discreteness and continuity in models of human information processing. *Acta Psychol (Amst)*. 1990;74(2-3):297-318

Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol*. 2000; 41(1):49-100.

Moeller FG, Steinberg JL, Dougherty DM, Narayana PA, Kramer LA, Renshaw PF. Functional MRI study of working memory in MDMA users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;177(1-2):185-94.

Montgomery C, Fisk JE. Ecstasy-related deficits in the updating component of executive processes. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(6):495-511.

Montgomery C, Fisk JE, Newcombe R, Murphy PN. The differential effects of ecstasy/polydrug use on executive components: shifting, inhibition, updating and access to semantic memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;182(2):262-76

Morgan MJ. Recreational use of "ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology*. 1998;19(4):252-64.

Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;152(3):230-48. Review.

Morgan MJ, Impallomeni LC, Pirona A, Rogers RD. Elevated impulsivity and impaired decision-making in abstinent Ecstasy (MDMA) users compared to polydrug and drug-naïve controls. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(7):1562-73.

Morgan MJ, McFie L, Fleetwood H, Robinson JA. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Jan;159(3):294-303.

Morley KC, Li KM, Hunt GE, Mallet PE, McGregor IS. Cannabinoids prevent the acute hyperthermia and partially protect against the 5-HT depleting effects of MDMA ("Ecstasy") in rats. *Neuropharmacology*. 2004; 46(7):954-65.

Nebel K, Wiese H, Stude P, de Greiff A, Diener HC, Keidel M. On the neural basis of focused and divided attention. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;25(3):760-76.

Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, Poudevida S, Abanades S, Pichini S, et al. Combined immunomodulating properties of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and cannabis in humans. *Addiction*. 2007;102(6):931-6.

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*. 1999;175:186-8.

Obrocki J, Schmoldt A, Buchert R, Andresen B, Petersen K, Thomasius R. Specific neurotoxicity of chronic use of ecstasy. *Toxicol Lett*. 2002;127(1-3):285-97.

Ojeda E, Martínez J, Castellano M, Pérez B, Sabater A, Cervera G. Complicaciones físicas del consumo de drogas recreativas. En: Bobes J., Sáiz P.A. Monografía Drogas Recreativas - Revista Adicciones; 2003. www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/otras.htm (consulta: 17-07-2008)

Osterrieth, P.A. Le test de copie d'une figure complexe. Archives de Psychologie. 1944; 30: 206-356.

Otto MW, Bruder GE, Fava M, Delis DC, Quitkin FM, Rosenbaum JF. Norms for depressed patients for the California verbal learning test: associations with depression severity and self-report of cognitive difficulties. Arch Clin Neuropsychol. 1994;9(1):81-8.

Parrott AC. Human psychopharmacology of Ecstasy (MDMA): a review of 15 years of empirical research. Hum Psychopharmacol. 2001;16(8):557-577.

Parrott AC. MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. J Psychopharmacol. 2006a; 20(2):147-63. Review.

Parrott AC, Lees A, Garnham NJ, Jones M, Wesnes K. Cognitive performance in recreational users of MDMA of 'ecstasy': evidence for memory deficits. J Psychopharmacol. 1998;12(1):79-83.

Parrott AC, Milani RM, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Cannabis and Ecstasy/MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): an analysis of their neuropsychobiological interactions in recreational users. J Neural Transm. 2007; 114(8):959-68.

Parrott AC, Rodgers J, Buchanan T, Ling J, Heffernan T, Scholey AB. Dancing hot on Ecstasy: physical activity and thermal comfort ratings are associated with the memory and other psychobiological problems reported by recreational MDMA users. Hum Psychopharmacol. 2006b; 21(5):285-98.

Patrick CJ, Bernat EM, Malone SM, Iacono WG, Krueger RF, McGue M. P300 amplitude as an indicator of externalizing in adolescent males. Psychophysiology. 2006; 43(1):84-92

Pérez-García G, Meneses A. Memory formation, amnesia, improved memory and reversed amnesia: 5-HT role. Behav Brain Res. 2008;195(1):17-29.

Pinheiro, J., Bates, D., DebRoy, S. y Sarkar, D. the R Core team. nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R package version 3.1-86; 2007.

Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118(10):2128-48.

Polich J, Criado JR. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol.* 2006; 60(2):172-85.

Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend.* 2003; 69(3):303-10.

Quednow BB, Jessen F, Kuhn KU, Maier W, Daum I, Wagner M. Memory deficits in abstinent MDMA (ecstasy) users: neuropsychological evidence of frontal dysfunction. *J Psychopharmacol.* 2006; 20(3):373-84.

Quednow BB, Kühn KU, Hoppe C, Westheide J, Maier W, Daum I, Wagner M. Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl).* 2007;189(4):517-30.

Ramier AM, Hécaen H. Role Respectif des atteintes frontales et de la latéralisation lésionnelle dans les déficits de la fluence verbal. *Rev Neurol (Paris).* 1970;123(1):17-22.

Ramier AM, Hécaen H. Les déficits au test de "fluence verbale" chez les sujets gauchers avec lésions hémisphériques unilatérales. *Rev Neurol (Paris).* 1977; 133(10): 571–74.

Reay JL, Hamilton C, Kennedy DO, Scholey AB. MDMA polydrug users show process-specific central executive impairments coupled with impaired social and emotional judgement processes. *J Psychopharmacol.* 2006; 20(3):385-8.

Rendell PG, Gray TJ, Henry JD, Tolan A. Prospective memory impairment in "ecstasy" (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;194(4): 497-504.

Reneman L, Booij J, de Bruin K, Reitsma JB, de Wolff FA, Gunning WB, et al. Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet.* 2001a; 358(9296):1864-9.

Reneman L, Majoie CB, Flick H, den Heeten GJ. Reduced N-acetylaspartate levels in the frontal cortex of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) users: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23(2):231-7

Reneman L, Majoie CB, Schmand B, van den Brink W, den Heeten GJ. Prefrontal N-acetylaspartate is strongly associated with memory performance in (abstinent) ecstasy users: preliminary report. *Biol Psychiatry.* 2001b; 50(7):550-4

Reneman L, Schilt T, de Win MM, Booij J, Schmand B, van den Brink W, et al. Memory function and serotonin transporter promoter gene polymorphism in ecstasy (MDMA) users. *J Psychopharmacol.* 2006a; 20(3):389-99.

Reneman L, de Win MM, van den Brink W, Booij J, den Heeten GJ. Neuroimaging findings with MDMA/ecstasy: technical aspects, conceptual issues and future prospects. *J Psychopharmacol.* 2006b;20(2):164-75. Review.

Rey, A. Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Paris : les éditions du Centre de Psychologie Appliquée; 1959.

Ricaurte G, Bryan G, Strauss L, Seiden L, Schuster C. Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. *Science.* 1985; 229(4717): 986–988.

Ricaurte GA, DeLanney LE, Wiener SG, Irwin I, Langston JW. 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid reflects serotonergic damage induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine in CNS of non-human primates. *Brain Res.* 1988a; 474(2):359-63.

Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA, DeLanney LE, Irwin I, Molliver ME, Langston JW. (+/-) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. *JAMA.* 1988b; 260(1):51-5.

Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB. Lasting effects of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992a;261(2):616-22.

Ricaurte GA, McCann UD. Neurotoxic amphetamine analogues: effects in monkeys and implications for humans. *Ann N Y Acad Sci.* 1992b;648:371-82. Review

Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology*. 2000; 42(1):5-10. Review.

Robbins TW. Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Exp Brain Res*. 2000;133(1):130-8. Review.

Rodgers J. Cognitive performance amongst recreational users of "ecstasy". *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;151(1):19-24.

Rodgers J, Buchanan T, Scholey AB, Heffernan TM, Ling J, Parrott AC. Patterns of drug use and the influence of gender on self-reports of memory ability in ecstasy users: a web-based study. *J Psychopharmacol*. 2003;17(4):389-96.

Sabol KE, Lew R, Richards JB, Vosmer GL, Seiden LS. Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part I: Synaptosomal uptake and tissue concentrations. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 276(2):846-54.

Sáiz PA, García-Portilla P, Paredes B, Bobes J. Evolución histórica del uso y abuso de MDMA. En: Bobes J., Sáiz P.A. *Monografía Drogas Recreativas - Revista Adicciones*; 2003. www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/otras.htm (consulta: 17-07-2008)

Sala M, Braidá D. Endocannabinoids and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) interaction. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(2):407-16. Review

Scheffel U, Szabo Z, Mathews WB, Finley PA, Dannals RF, Ravert HT, et al. In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity--a positron emission tomography study in the living baboon brain. *Synapse*. 1998;29(2):183-92.

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.

Schneider M. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol*. 2008; 13(2):253-63. Review.

Schilt T, de Win MM, Koeter M, Jager G, Korf DJ, van den Brink W, et al. Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(6):728-36.

Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE, Johnstone EC. Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. *Br J Psychiatry*. 1999;175:63-9.

Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1982; 298(1089):199-209.

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.

Simon NG, Mattick RP. The impact of regular ecstasy use on memory function. *Addiction*. 2002;97(12):1523-9.

Singer LT, Linares TJ, Ntiri S, Henry R, Minnes S. Psychosocial profiles of older adolescent MDMA users. *Drug Alcohol Depend*. 2004;74(3):245-52.

Smith, A. Symbol Digit Modalities Test. Manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 1973.

Solowij N, Michie PT, Fox AM. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry*. 1995; 37(10):731-9.

Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Picton TW, Binns MA, Macdonald R, Borowiec A, Katz DI. Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia*. 2005; 43(3):396-417.

Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*. 2002; 53(2):647-54. Review.

Thomasius R, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Zapletalova P, Wartberg L, Nebeling B, Schmoldt A. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 167(1):85-96.

Thomasius R, Zapletalova P, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Wartberg L, et al. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *J Psychopharmacol.* 2006; 20(2):211-25. Review

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):105-15.

Tuchtenhagen F, Daumann J, Norra C, Gobbelé R, Becker S, Pelz S, Sass H, Buchner H, Gouzoulis-Mayfrank E. High intensity dependence of auditory evoked dipole source activity indicates decreased serotonergic activity in abstinent ecstasy (MDMA) users. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 22(6):608-17.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2008 World Drug Report; 2008. www.unodc.org/unodc/en/frontpage/unodc-launches-2008-world-drug-report.html (consulta 06-11-2008).

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2007 World Drug Report; 2007. www.unodc.un.or.th/ (consulta 06-11-2008)

Verbaten MN. Specific memory deficits in ecstasy users? The results of a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol.* 2003;18(4):281-90.

Verdejo-García AJ, López-Torrecillas F, Aguilar de Arcos F, Pérez-García M. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addict Behav.* 2005; 30(1):89-101.

Verdejo-García A, Pérez-García M, Sánchez-Barrera M, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M. Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis . *Rev Neurol.* 2007; 44(7):432-9. Review.

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):507-17.

Verkes RJ, Gijsman HJ, Pieters MS, Schoemaker RC, de Visser S, Kuijpers M, Pennings EJ, de Bruin D, Van de Wijngaart G, Van Gerven JM, Cohen AF. Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 153(2):196-202.

von Geusau NA, Stalenhoef P, Huizinga M, Snel J, Ridderinkhof KR. Impaired executive function in male MDMA ("ecstasy") users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 175(3):331-41

Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2003; 3(4):255-74. Review.

Wareing M, Fisk JE, Montgomery C, Murphy PN, Chandler MD. Information processing speed in ecstasy (MDMA) users. *Hum Psychopharmacol*. 2007; 22(2):81-8.

Wareing M, Fisk JE, Murphy PN. Working memory deficits in current and previous users of MDMA ('ecstasy'). *Br J Psychol*. 2000; 91 (Pt 2):181-8.

Wareing M, Fisk JE, Murphy P, Montgomery C. Verbal working memory deficits in current and previous users of MDMA. *Hum Psychopharmacol*. 2004a;19(4):225-34.

Wareing M, Murphy PN, Fisk JE. Visuospatial memory impairments in users of MDMA ('ecstasy'). *Psychopharmacology (Berl)*. 2004b; 173(3-4):391-7.

Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio, Texas: Psychological Corporation; 1997a.

Wechsler, D. Wechsler Memory Scale. San Antonio, Texas: Psychological Corporation; 1997b.

Wechsler, D. WAIS III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual técnico. Madrid: TEA Ediciones; 1999.

Wingen M, Kuypers KP, Ramaekers JG. Selective verbal and spatial memory impairment after 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor blockade in healthy volunteers pre-treated with an SSRI. *J Psychopharmacol*. 2007;21(5):477-85.

Winstock AR, Griffiths P, Stewart D. Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 64(1):9-17.

Yip JT, Lee TM. Effect of ecstasy use on neuropsychological function: a study in Hong Kong. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 179(3):620-8.

Yoon HH, Iacono WG, Malone SM, McGue M. Using the brain P300 response to identify novel phenotypes reflecting genetic vulnerability for adolescent substance misuse. *Addict Behav.* 2006; 31(6):1067-87.

Zakzanis KK, Campbell Z. Memory impairment in now abstinent MDMA users and continued users: a longitudinal follow-up. *Neurology*. 2006; 66(5):740-1.

Zakzanis KK, Campbell Z, Jovanovski D. The neuropsychology of ecstasy (MDMA) use: a quantitative review. *Hum Psychopharmacol.* 2007; 22(7):427-35.

Zakzanis KK, Young DA. Memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users: a longitudinal investigation. *Neurology*. 2001; 56(7):966-9.



ANEXOS

ANEXO I

Artículos publicados

Journal of Psychopharmacology

<http://jop.sagepub.com>

Cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: a two-year follow-up study

S. de Sola Llopis, M. Miguelez-Pan, J. Peña-Casanova, S. Poudevida, M. Farré, R. Pacifici, P. Böhm, S. Abanades, A.

Verdejo García, K. Langohr, P. Zuccaro and R. de la Torre

J Psychopharmacol 2008; 22; 498 originally published online Jan 21, 2008;

DOI: 10.1177/0269881107081545

The online version of this article can be found at:
<http://jop.sagepub.com/cgi/content/abstract/22/5/498>

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

On behalf of:



British Association for Psychopharmacology

Additional services and information for *Journal of Psychopharmacology* can be found at:

Email Alerts: <http://jop.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://jop.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissions: <http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>

Citations (this article cites 65 articles hosted on the SAGE Journals Online and HighWire Press platforms):
<http://jop.sagepub.com/cgi/content/refs/22/5/498>

Cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: a two-year follow-up study

Journal of Psychopharmacology
22(5) (2008) 498–510
© 2008 British Association
for Psychopharmacology
ISSN 0269-8811
SAGE Publications
Los Angeles, London,
New Delhi and Singapore
10.1177/0269881107081545

S de Sola Llopis *Behavioral Neurology and Dementia Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain.*

M Miguelez-Pan *Behavioral Neurology and Dementia Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain.*

J Peña-Casanova *Behavioral Neurology and Dementia Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain.*

S Poudevida *Human Pharmacology and Clinical Neurosciences Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain.*

M Farré *Human Pharmacology and Clinical Neurosciences Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, and Universitat Autònoma de Barcelona (UDIMAS), Barcelona, Spain.*

R Pacifici *Drug Control and Evaluation Department, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy.*

P Böhm *Behavioral Neurology and Dementia Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain.*

S Abanades *Human Pharmacology and Clinical Neurosciences Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, and Universitat Autònoma de Barcelona (UDIMAS), Barcelona, Spain.*

A Verdejo García *Human Pharmacology and Clinical Neurosciences Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain.*

K Langohr *Human Pharmacology and Clinical Neurosciences Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, and Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, Spain.*

P Zuccaro *Drug Control and Evaluation Department, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy.*

R de la Torre *Human Pharmacology and Clinical Neurosciences Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, and Universitat Pompeu Fabra (CEXS-UPF), Barcelona, Spain.*

Abstract

There is important preclinical evidence of long lasting neurotoxic and selective effects of ecstasy MDMA on serotonin systems in non-human primates. In humans long-term recreational use of ecstasy has been mainly associated with learning and memory impairments. The aim of the present study was to investigate the neuropsychological profile associated with ecstasy use within recreational polydrug users, and describe the cognitive changes related to maintained or variable ecstasy use along a two years period. We administered cognitive measures of attention, executive functions, memory and learning to three groups of participants: 37 current polydrug users with regular consumption of ecstasy and cannabis, 23 current cannabis users and 34 non-users free of illicit drugs. Four cognitive assessments were conducted during two years. At baseline, ecstasy polydrug users showed significantly poorer performance than cannabis users and non-drug using controls in a

measure of semantic word fluency. When ecstasy users were classified according to lifetime use of ecstasy, the more severe users (more than 100 tablets) showed additional deficits on episodic memory. After two years ecstasy users showed persistent deficits on verbal fluency, working memory and processing speed. These findings should be interpreted with caution, since the possibility of premorbid group differences cannot be entirely excluded. Our findings support that ecstasy use, or ecstasy/cannabis synergic effects, are responsible for the sub-clinical deficits observed in ecstasy polydrug users, and provides additional evidence for long-term cognitive impairment owing to ecstasy consumption in the context of polydrug use.

Keywords

cognitive impairment, cannabis, ecstasy, MDMA

Corresponding author: Rafael de la Torre, PhD, Human Pharmacology and Clinical Neurosciences Research Group, Neuropsychopharmacology Program, IMIM-Hospital del Mar, Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain. Email: rtorre@imim.es

Introduction

MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy is a ring-substituted amphetamine and currently one of the most popular recreational synthetic drugs in Europe and the USA (Parrott, 2001). The word 'ecstasy' rather than MDMA has been adopted throughout the manuscript when referring both to acute and long lasting effects, as the latter term implies the administration of a pharmaceutically pure drug when in fact subjects are consuming street ecstasy that may or may not contain any MDMA. Ecstasy has a distinct pharmacological profile from classical hallucinogens and stimulants that led some researchers to propose ecstasy as a probe of a new drug class: entactogens. These drugs have specifically the ability to induce empathy (Morgan, 2000). Acute psychological positive effects induced by ecstasy include euphoria, feelings of intimacy, heightened arousal, self-confidence, increased sensory sensitivity and openness to new ideas (Cami, 2000). Onset of rebound effects appears within 24–48h after ingestion and includes fatigue, anhedonia, irritability, low mood, rebound midweek depression, concentration and memory difficulties (Morgan, 2000). In comparison to other illicit drugs, ecstasy shows few indications of physical dependence or drug craving (Parrott, 2001).

There is preclinical evidence of the neurotoxic and selective effects induced by ecstasy on serotonin systems in a great variety of mammalian species (Green *et al.*, 2003). These consist in a long-lasting degeneration of serotonergic axons, and decreases in brain 5-HT and 5-HIAA concentrations in several regions of the forebrain, including neocortex, hippocampus, caudate nucleus, putamen and thalamic nuclei. Because there is empirical evidence for neural damage after high and repeated dosing in animals (Ricaurte *et al.*, 2000), there is concern that the cumulative doses ingested by moderate recreational users over a long period of time could induce similar neurotoxic effects. Accordingly, initial studies in humans have demonstrated that ecstasy use is associated with selective decrements in 5-HIAA concentration (Bolla *et al.*, 1998) and serotonin transporters (SERT) availability (Buchert *et al.*, 2003; Reneman *et al.*, 2000; Semple *et al.*, 1999; Thomasius *et al.*, 2003) and with blunted neuroendocrine response to 5HT-agonist challenges (Verkes *et al.*, 2001). However, a recent study has shown that the reduced SERT can be restored in abstinence (Thomasius *et al.*, 2006) and more research is needed to set this issue.

The neurodegeneration of the serotonergic system may have subtle but important long-term effects on cognition and mood. In agreement with this notion, several studies have revealed residual neurocognitive deficits in recreational and long-term users of ecstasy. Available evidence indicates that long-term ecstasy use is mainly associated with deficits in memory and executive functions. On the one hand, several studies have detected a relatively selective profile of memory impairment (sparing other cognitive functions) in current and abstinent users of ecstasy (Bolla *et al.*, 1998; Morgan *et al.*, 2002; Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2000, 2003; Rodgers J 2000; Fox *et al.*, 2002; McCardle *et al.*, 2004; Medina *et al.*, 2005). Furthermore, most of these studies have shown dose-related cumulative effects of lifetime ecstasy exposure on memory performance. Therefore, it has been proposed that ecstasy use is associated with specific damage to the medial temporal lobes and the hippocampus

(Fox *et al.*, 2002; Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2003). On the other hand, a number of studies have pointed out specific effects of ecstasy use on executive functions. However, executive functions are not a unitary construct (Miyake *et al.*, 2000) and recent evidence indicates that ecstasy use can be associated with impairment of some executive processes, while others remain unaffected. Specifically, long-term users of ecstasy usually present prominent deficits in the processes of working memory (Verkes *et al.*, 2001; Fisk *et al.*, 2004; Wareing *et al.*, 2000, 2004a, 2004b; Montgomery *et al.*, 2005; Reay *et al.*, 2006), categorization and organization of mnemonic material (Fisk *et al.*, 2005; Quednow *et al.*, 2006a) and verbal fluency (Bhattachary and Powell, 2001; Hefferman *et al.*, 2001; Fox *et al.*, 2002; Montgomery *et al.*, 2005). These deficits have been associated with prefrontal cortex dysfunction. To a lesser extent, deficits of attention and speed of processing have been as well associated with long-term ecstasy use (Croft *et al.*, 2001; Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2001; Hanson and Luciana 2004). Thus, delimitation of the neurocognitive correlates of ecstasy use is still an open question with relevant implications for the clinical and social impact of these deficits.

Moreover, little is known about the persistence of ecstasy induced neurocognitive deficits in the long-term, to the point that at present we cannot predict the extent of the impact of regular use of ecstasy on the middle-age of the average ecstasy user. Cross-sectional studies indicate that memory and executive functions deficits are persistent even after abstinence periods ranging from three to 11 months (Morgan 1998; Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2000, 2003; Wareing *et al.*, 2000, 2004a, 2004b). However, longitudinal designs are more appropriate to grasp the evolving nature of these deficits in groups of ecstasy users who continue or discontinue drug use. Along these lines, Zakzanis and Young (2001) demonstrated a significant decline of memory functioning after one year follow-up in ecstasy users who continued using the drug. In contrast, Thomasius *et al.*, (2006) found that memory disturbances remained stable (failed to improve but they did not deteriorate either) despite recovery of SERT availability in both current and former ecstasy users after more than two years' follow-up. Similarly, Gouzoulis-Mayfrank *et al.* (2005) compared two groups of ecstasy users who continued versus stopped using the drug over the course of 18 months and found that memory deficits were quite stable in both groups. Despite stability of behavioural measures, a recent neuroimaging study revealed that ecstasy users who continue consumption tend to present abnormal patterns of parietal activation (when compared with ecstasy users who quitted) during performance on a working memory task (Daumann *et al.*, 2004a). In view of conflicting results, more research is needed to clarify this issue.

Another relevant challenge in the investigation of the neurocognitive correlates of ecstasy use is that of delimitation of the effects associated with other co-abused substances, mainly cannabis. Because the majority of ecstasy users are also heavy users of cannabis, both substances could have interactive effects (aggregated or protective) on neurocognitive performance (Gouzoulis-Mayfrank and Daumann, 2006). Along these lines, several studies have investigated the differential effects of both substances by comparing groups of combined ecstasy/cannabis users with cannabis users and drug-naïve controls. These studies have yielded conflicting outcomes.

On the one hand, several studies have proposed that the neurocognitive deficits of ecstasy polysubstance users are mainly associated with concurrent cannabis use (Croft *et al.*, 2001; Simon and Mattick 2002; Dafters *et al.*, 2004; Lamers *et al.*, 2006). On the other hand, recent studies have revealed greater neurocognitive impairment in memory and executive functions in ecstasy/cannabis users when compared with cannabis users (Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2000; Rodgers 2000; McCardle *et al.*, 2004; Quednow *et al.*, 2006b). The latter finding clearly points to ecstasy induced selective impairments after controlling for cannabis co-abuse. Several factors associated with history of drug use and patterns of consumption may be associated with variability of results. Ecstasy studies are subject to numerous methodological problems: inadequate sampling and verification of drug histories, varying degrees of control for the possible influence of other illicit drugs and lack of baseline data concerning premorbid levels of functioning (Morgan 2000). Most previous studies have failed to fully control for these variables.

The main aims of this study were: (i) to examine the neurocognitive profile associated with long-term use of ecstasy in a sample of Spanish recreational polysubstance users; (ii) to examine differential effects of combined ecstasy/cannabis use, with regard to cannabis use alone on neurocognitive performance; and (iii) to assess changes in neurocognitive performance in ecstasy users due to variability of drug use over the course of two years. According to existing evidence, we hypothesize that: (i) ecstasy/cannabis polysubstance users will present a neurocognitive profile consistent with fronto-temporal dysfunction; (ii) ecstasy/cannabis polysubstance users will present greater neurocognitive deficits than cannabis users and drug naive controls; and (iii) neurocognitive deficits will remain stable or decline over the course of two years in the ecstasy polysubstance users.

Methods

Participants

One-hundred seventeen participants were recruited, of whom 37 were ecstasy polydrug users, 23 were cannabis users and 34 were non-users. Other 23 participants were excluded from the present study because their drug use patterns did not match inclusion criteria. All participants were healthy, self-reporting an adequate functioning within their social and professional context, and were comparable in terms of years of education and socioeconomic status. As for drug users, subjects were not seeking for drug abuse treatment. Participants were recruited through several sources: 'word of mouth' notices in the local area, advertisement in the local university and advertisement in a local NGO (Energy Control) specialized in providing harm reduction guidelines among drug users. All were screened in a telephone interview to determine drug history. Subjects with neurological, relevant medical disease and current psychiatric histories were excluded.

As for the different groups, other exclusion criteria were applied: for cannabis group, current history of regular use of other illegal psychotropic drugs with the exception of cannabis during last year, as well as past use of illegal drugs for more than five occasions; and for non-users current history of use of any illegal drugs

during the past year and past use of illegal drugs in more than five occasions. Alcohol and nicotine were allowed. As for the ecstasy group, because it was impossible to recruit exclusive ecstasy users, it was decided to include ecstasy consumers with moderate use of other illicit drugs, being ecstasy the main psychostimulant drugs abused.

Test procedure

This study was approved by and conducted in accordance with the local ethics committee (CEIC-IMAS). Upon arrival to the research centre (IMIM, Institut Municipal d'Investigació Mèdica), subjects were informed of the ensuing protocol and gave their written informed consent before participating in the study.

Testing consisted of drug history, medical checking, drug screens, biochemical analyses, psychiatric and neuropsychological assessments. After completing testing, all subjects were economically compensated for their participation. All participants underwent a neuropsychological assessment session of 90 minutes. They completed all tasks in a quiet comfortable room. Several evaluations were carried out during two years: baseline measures at study onset, and after 6, 12 and 24 months. For the aims of this study, we will mainly report results obtained at baseline (t1) and after 24 months (t4). During this time period, subjects were reclassified among the three groups according to changes in their pattern of drug use. From the 94 subjects that started the study, after 24 months 60 participants remained in the study: 22 ecstasy polydrug users, 13 cannabis users and 25 non-users. Other 25 subjects left the study. No statistically significant age, gender, level of education and pattern of drug use differences were found between subjects who finished the follow-up period and those that dropped-out within each group.

Abstinence period was not strictly delimited, although all participants were requested to observe a 72 h abstinence period. Owing to this fact, urine drug screens were carried out by immunoassay (CEDIA, Microgenics) in all subjects prior to neuropsychological testing in order to avoid acute effects. Drug classes screened for included: cannabis, ecstasy, cocaine and amphetamine/methamphetamine. Drug screens were performed also in hair samples by segmental analysis (last month, previous six months and last year) for the same drug classes in order to verify self-reported drug consumption history. This procedure allowed us to reliably classify participants into the different subgroups according to the pattern of drug use (ecstasy/cannabis versus cannabis).

Neuropsychological tests

Premorbid intelligence estimation *Vocabulary subtest* (from the WAIS-III, Spanish version, Wechsler, 1997). Subjects are required to provide definitions to 33 words with increasing difficulty. The accuracy of word knowledge provides a good estimation of premorbid IQ and the test was used to control for pre-existing differences in general cognitive capacity between groups, which could be clinically relevant.

Attention measures *California Computerized Assessment Package CALCAP* (Miller, 1990). We used a selection of subtests included in the standard version, which consisted of a series of

simple and choice reaction time measures administered by a computer. All tasks are designed to be self-explanatory. Several cognitive domains were assessed: basal measure of reaction time (simple RT), recognition memory (choice RT-digits) and divided attention (sequential RT2).

Executive functions *Tower of London (TOL)*. (Shallice, 1982). This test requires the movement of three different coloured balls across three different size pegs in order to duplicate a goal configuration. Movements must follow strict rules. Scores for planning time (latency), solution time and total number of moves needed to complete the configuration are obtained, providing a good measure of planning ability.

Word fluency (Ramier, 1970, 1977; Benton and Hamsher, 1983). Subjects are asked to generate as many words as possible in one minute belonging to the specified category of 'animals'. High scores indicate greater verbal fluency.

Symbol Digit Modalities Test (Smith, 1973). This task involves the conversion of meaningless geometric designs into written Arabic number responses within 90 seconds. Answers must follow the correspondence shown in a visual key. The test involves the integration of visual, motor and executive functions and provides a good measure of processing speed.

Memory and learning *California Verbal Learning Test II* (Delis *et al.*, 2000). The test consists on a list of 16 words, which is read out to the examinee in five occasions. Following, the subject must repeat as many words as remembered each time. Following, the subject is required a short-term recall after interference list in a free and cued recall trial. After 20 minutes a free and cued recall are requested again. Last task consists in the recognition of the original list among another extensive list words. Measures of total learning, immediate and delayed recall and recognition are obtained.

Rey complex figure test (Rey, 1941). This test involves a copy trial of a complex figure stimulus, followed by a three minute immediate recall and a 30 minute delayed recall, where subjects are requested to redraw the memorized complex stimulus. Scores in immediate and delayed recalls provide a good measure of visuo-spatial memory performance.

Corsi block tapping subtest (from the WAIS-III, Wechsler, 1997). Subjects must memorize and reproduce a sequence of spatial locations demonstrated by the examiner. Examinee has to touch the prearranged wooden blocks first in the same order, and backwards later on. Length of the sequence increases with the subject's success. Direct sequence measures attention span, whereas backward sequence is predominantly a measure of visual working memory span.

Letter number sequencing subtest (from the Wechsler Memory Scale III, Wechsler, 1997). Subjects are required to listen to a series of numbers and letters with randomized presentation, then repeat them back, giving numbers first following numerical order and after letters alphabetically arranged. The length of the series increases with the subject's success. Higher scores provide a good measure of verbal working memory span.

Statistical analyses

The comparison of the three groups (Ecstasy, Cannabis and Control) with respect to socio-demographic characteristics and drug consumption at baseline was carried out by means of one-way ANOVA (F -test) for continuous variables and the χ^2 -test for categorical variables, respectively. The t -test for paired observations was applied in order to check whether drug consumption habits changed significantly between baseline and the last evaluation after 24 months within each group. To compare the neuropsychological test results among the three groups at baseline, ANCOVA models were used adjusting for gender and premorbid intelligence.

Given the fact that neuropsychological test scores at baseline did not differ significantly between the cannabis group and controls, longitudinal analyses for these variables were carried out for ecstasy users and controls only. The linear mixed models used adjusted for sex, premorbid intelligence and evaluation month (baseline, 6, 12 and 24 months) treating the latter variable as a factor. A possible group per time interaction was considered in order to check for possible differences in time trends between the two groups. Whenever this interaction was non-significant, it was removed from the model in order to reduce the number of the model parameters. Longitudinal analyses included only those ecstasy/cannabis and control subjects who showed up at all four evaluations, and diagonal matrices were chosen to model the covariance structure of the repeated measures. The same type of model was used to examine the effect of age at first cannabis consumption (15 years and younger/ older than 15 years). For this aim, models included all subjects from the ecstasy/cannabis and cannabis group.

At baseline, we also had a closer look at the importance of lifetime consumption of ecstasy. Pearson's correlation coefficient was used to measure the linear association between lifetime ecstasy consumption (measured in tablets) and neuropsychological test results. At a multivariate level, three groups were compared: controls, moderate users (1 through 100 ecstasy tablets), and heavy users (more than 100 tablets). The ANCOVA models applied included gender and premorbid intelligence as further covariates.

Results were considered statistically significant whenever $P < 0.05$. In all ANCOVA models, post hoc pairwise comparisons between categories of drug consumption were carried out using the Sidak adjustment for multiple comparisons (Hochberg and Tamhane, 1987).

Even though we talk of the ecstasy, cannabis, and control group, we are aware of the fact that subjects of the first group did also consume cannabis.

Results

Demographic and drug use data

Sociodemographics of the participants are provided in Table 1. No significant differences were observed regarding years of education and employment status. Mean age in the ecstasy group was significantly higher ($P = 0.029$) than in the other two groups (23.6 versus 22 years). The proportion of individuals with a university degree or

Table 1 Sociodemographic characteristics at baseline

| | Ecstasy (<i>n</i> = 37) | Cannabis (<i>n</i> = 23) | Control (<i>n</i> = 34) | <i>P</i> -value |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------|
| Age | 23.6 (3.5) | 22.0 (1.9) | 22.0 (2.6) | 0.029 |
| Males | 19 (51.4%) | 8 (34.8%) | 9 (26.5%) | 0.091 |
| Years of education | 14.7 (2.8) | 14.3 (2.6) | 15.2 (1.7) | 0.406 |
| University degree ^a | 25 (67.6%) | 20 (87%) | 33 (97.1%) | 0.004 |
| Employment status | | | | 0.244 |
| Student | 23 (62.2%) | 18 (78.3%) | 29 (85.3%) | |
| Employed | 10 (27%) | 4 (17.3%) | 4 (11.8%) | |
| Unemployed | 4 (10.8%) | 1 (4.4%) | 1 (2.9%) | |
| Vocabulary WAIS-III (Index score) | | | | |
| Baseline | 11.1 (2.2) ^b | 12.4 (2.3) ^b | 12.6 (2.3) ^b | 0.017 |
| After 24 months ^c | 12.5 (2.6) | 13.5 (2.0) | 14.6 (2.1) | 0.007 |

Results are presented as mean (standard deviation) for continuous variables and absolute frequency (relative frequency) for categorical variables.

P-values result from either *F*-test (continuous variables) or χ^2 -test.

^aIncluding students.

^bScores among subjects with follow-up to 24 months: ecstasy, 12.0 (1.9); cannabis, 12.4 (2.4); control, 12.2 (1.7); *P*-value (*F*-test): 0.849.

^c*n* = 20 (ecstasy); *n* = 13 (cannabis); *n* = 26 (control).

studying at university was lower in the ecstasy group (67.6%) than in the control (97.1%) and cannabis (87%) groups ($P = 0.004$). Scores on the Vocabulary test (WAIS III index score) were worse in the ecstasy group ($P = 0.017$) at baseline and this group difference persisted after 24 months. Concerning gender, the proportion of males was higher in the ecstasy group (19 out of 37); however, there were no significant differences between groups.

In Table 2, drug use patterns are shown, considering alcohol, tobacco, cannabis and ecstasy consumption. At baseline, the ecstasy group shows a mean total ecstasy lifetime consumption of 206 tablets (SD = 228.3) over 5.5 years on average (SD = 3.4), having started first use at the age of 18.1 (SD = 3.5). Mean frequency of consumption during the six months prior to testing was 10.5 days (SD = 10.8). Concerning alcohol consumption, on average, controls were significantly older ($P < 0.001$) at onset of alcohol use, in comparison to subjects from both other groups. In addition, frequency of consumption (days of use during the last six months prior to the evaluation) was lower ($P < 0.001$). There were more smokers in the ecstasy group ($P < 0.001$), the age of onset of use was younger ($P < 0.006$) and the number of cigarettes smoked higher ($P < 0.04$) when compared with the other two groups. Comparing ecstasy and cannabis groups in terms of cannabis consumption, a higher use was observed in the ecstasy group during the last six months ($P = 0.006$). The age at onset of use was very similar ($P = 0.26$) between both groups, but since the mean age in ecstasy users was higher, a longer mean lifetime consumption of cannabis was observed in ecstasy users at baseline ($P < 0.01$). In addition, ecstasy users showed a more frequent consumption of cannabis, which is translated in a higher mean number of joints

during lifetime than the cannabis group ($P = 0.01$). In addition, among ecstasy users, consumption of other drugs was recorded (but is not presented in Table 2): 34 (91.9%) subjects had used at least once cocaine; 27 (73.0%) speed; 26 (70.3%) LSD; 8 (21.6%) ketamine; 5 (13.5%) GHB and one (2.7%) heroin. Among the cannabis and control group, no one had used these drugs before.

Drug consumption over time

After 24 months, the 20 ecstasy users left in the study showed a decrease in the ecstasy frequency of use (5.7 versus 12.4 days during the past six months, $P = 0.02$), and similar patterns of cannabis ($P = 0.82$), tobacco ($P = 0.60$) and alcohol consumption ($P = 0.46$). Concerning tobacco and alcohol consumption, the same was observed among the subjects in the cannabis and control group ($P > 0.2$ in all cases), whereas the decrease of cannabis consumption among the cannabis group (56.0 versus 75.0 days during the past six months) was borderline significant ($P = 0.057$).

Neurocognitive performance: cross sectional analysis at baseline

The results of the neuropsychological tests at baseline in the three groups are shown in Table 3. All groups performed within the normal range in baseline scores according to published tests norms. However, ANCOVA models revealed significant overall group differences with respect to semantic word fluency ($P = 0.014$). Post hoc analyses in this measure revealed that the ecstasy group performed at a significant lower level than non-users.

Table 2 Drug use characteristics at baseline

| | Ecstasy (<i>n</i> = 37) | Cannabis (<i>n</i> = 23) | Control (<i>n</i> = 34) | <i>P</i> -value |
|---|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------|
| Alcohol | | | | |
| Age at onset of use | 14.5 (2.2) | 15.1 (1.3) | 16.4 (1.4) | <0.001 |
| Duration of use (years) | 9.0 (3.1) | 6.6 (1.7) | 5.3 (2.4) | <0.001 |
| Total use in the last 6 months (days) | 46.9 (40.8) | 46.7 (38.3) | 19.9 (14.7) | 0.004 |
| Tobacco | | | | |
| Current smokers | 27 (73.0%) | 12 (52.2%) | 8 (23.5%) | <0.001 |
| Age at onset of use | 14.8 (1.7) | 16.8 (3.1) | 17.0 (1.6) | 0.006 |
| Duration of use (years) | 7.9 (3.6) | 5.5 (2.8) | 4.8 (1.6) | 0.017 |
| Cigarettes per day | 11.7 (6.1) | 7.3 (6.5) | 6.8 (4.5) | 0.043 |
| Cannabis | | | | |
| Age at onset of use | 16 (2.2) | 16.6 (1.8) | | 0.26 |
| Duration of use (years) | 7.4 (2.7) | 5.6 (2.7) | | 0.02 |
| Total lifetime use (joints) | 4368 (4510) | 1670 (2845) | | 0.01 |
| Total use in the last 6 months (days) | 128.7 (68.5) | 76 (69.8) | | 0.006 |
| Ecstasy | | | | |
| Age at onset of use | 18.1 (3.5) | | | |
| Duration of use (years) | 5.5 (3.4) | | | |
| Total lifetime consumption (tablets) | 206 (228.3) | | | |
| Total consumption in the last 6 months (days) | 10.5 (10.8) | | | |

Results are presented as mean (standard deviation).

P-values result from either *t*-or *F*-test. Proportions of current smokers are compared with the χ^2 -test.

Table 3 Neuropsychological test scores at baseline

| | Ecstasy (<i>n</i> = 37) | Cannabis (<i>n</i> = 23) | Control (<i>n</i> = 34) | <i>P</i> -value |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| Attention | | | | |
| CalCAP: simple RT | 328.6 (58.7) | 334.6 (73.5) | 350.2 (93.2) | 0.516 |
| CalCAP: choice RT –Digits | 385.6 (42.4) | 386.9 (46.9) | 395.6 (33.0) | 0.581 |
| CalCAP: sequential RT2 | 545.8 (94.9) | 549.2 (110.7) | 568.4 (91.4) | 0.731 |
| Working Memory | | | | |
| Corsi Block Visual Span Backwards | 8.4 (1.9) | 9.4 (1.5) | 9.3 (1.1) | 0.082 |
| Letter Number sequencing | 12.2 (2.7) | 11.7 (1.8) | 12.6 (2.4) | 0.243 |
| Memory | | | | |
| CVLT: Total A1-A5 | 54.7 (9.4) | 59.3 (7.6) | 57.9 (8.6) | 0.571 |
| CVLT: Immediate recall | 12 (2.9) | 12.7 (2.8) | 12.8 (2.4) | 0.995 |
| CVLT: Delayed recall | 12.5 (2.4) | 13.4 (2.7) | 13.2 (2.5) | 0.848 |
| CVLT: Total Recognition | 15.4 (0.9) | 15 (1.2) | 15 (1.2) | 0.155 |
| ROCFT: Immediate recall | 22.1 (5.7) | 23.9 (4.7) | 23.3 (4.5) | 0.620 |
| ROCFT: Delayed recall | 22.2 (5.5) | 23.7 (4.5) | 22.6 (3.7) | 0.640 |
| Executive functions | | | | |
| Semantic word fluency | 23.2 (3.5) | 26.2 (6.4) | 27.2 (5.6) | 0.014 ^a |
| ToL: Total Movements | 88 (17.7) | 78.9 (11.1) | 83.5 (15.4) | 0.175 |
| ToL: Initiation Time | 33.8 (15.3) | 40.1 (18.1) | 36.1 (20.0) | 0.596 |
| Mental processing speed | | | | |
| SDMT: Total correct | 57.8 (11.7) | 64.5 (10.3) | 63.9 (10.7) | 0.146 |

Results are presented as mean (standard deviation).

P-values result from ANCOVA models adjusting for gender and premorbid intelligence.

^aSignificant differences between ecstasy and control group.

Univariate correlation analyses (Pearson) revealed a significant association between lifetime ecstasy use and performance on measures of working memory, visual memory, information processing speed as well as planning. That is, the higher lifetime ecstasy consumption, the lower achievement in the mentioned cognitive results. In particular, significant negative correlations were found for immediate visual memory ($r = -0.430$, $P = 0.008$) and delayed recall ($r = -0.517$, $P = 0.001$), working memory for visual ($r = -0.352$, $P = 0.033$) and verbal information ($r = -0.393$, $P = 0.016$) and for information processing speed ($r = -0.375$, $P = 0.022$). Furthermore, a significant positive association was found for planning ability and ecstasy use (ToL: total number of movements $r = 0.428$, $P = 0.008$).

Moreover, the baseline scores of heavy and moderate ecstasy users as well as controls were compared, adjusting for gender and premorbid intelligence. This analysis not only confirmed the difference between controls and ecstasy users with respect to Semantic Word Fluency described before, but also showed the following differences (not presented in tables): Concerning working memory (Corsi blocks) and mental processing speed (SDMT: total correct), results were significantly worse in heavy ecstasy users compared with non-users ($P = 0.024$ and $P = 0.033$, respectively); regarding the Rey Complex Figure Test, heavy ecstasy users obtained

significantly worse results than both other groups with respect to immediate recall ($P < 0.001$), as well as significantly worse results than moderate ecstasy users with respect to delayed recall ($P < 0.001$).

Longitudinal analysis: from baseline to 24 months

The results of the longitudinal analysis are shown in Table 4. After two years of follow-up, scores among all three groups remained within the normal range. A global improvement over time was observed in several functions: attention (Choice reaction time and sequential reaction time), processing speed (SDMT: total of correct answers), planning ability (Tower of London), and memory variables (Rey Complex Figure Test).

In addition, the differences between the control group and ecstasy users with respect to working memory (Corsi Blocks; $P = 0.017$), Semantic Word Fluency ($P = 0.018$) and processing speed (Total of correct answers; $P = 0.043$) persisted over time and were found to be statistically significant; Figure 1 shows the evolution over time in both groups for each of these three variables. In both groups, comparisons of baseline test results between the ones lost to follow-up and those who remained in the study did not show any significant differences.

Table 4 Neuropsychological test scores over time in MDMA consumers and Controls

| | Baseline evaluation | | After 24 months | | P-value ^a |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Ecstasy ($n = 20$) | Control ($n = 26$) | Ecstasy ($n = 20$) | Control ($n = 26$) | |
| Attention | | | | | |
| CalCAP: Simple RT | 330.2 (59.3) | 346.1 (87.3) | 355.9 (63.9) | 319.7 (49.6) | 0.189 |
| CalCAP: Choice RT -Digits | 385.5 (36.2) | 390.2 (31.7) | 417.3 (50.3) | 399.0 (42.7) | 0.774 |
| CalCAP: Sequential RT2 | 543.7 (94.0) | 579.0 (89.3) | 542.4 (103.6) | 510.9 (98.9) | 0.383 |
| Working Memory | | | | | |
| Corsi Block Visual Span Backwards | 8.6 (1.6) | 9.3 (1.1) | 8.3 (1.1) | 8.9 (1.6) | 0.017 |
| Letter Number Sequencing | 12.4 (2.4) | 12.7 (2.3) | 12.4 (2.4) | 12.7 (1.9) | 0.496 |
| Memory | | | | | |
| CVLT: Total A1-A5 | 56.8 (8.2) | 57.3 (8.4) | 55.2 (9.6) | 61.0 (8.3) | 0.211 |
| CVLT: Immediate recall | 12.7 (2.7) | 12.8 (2.3) | 13.2 (2.6) | 13.7 (2.2) | 0.560 |
| CVLT: Delayed recall | 13.3 (2.0) | 13.0 (2.6) | 12.6 (3.9) | 14.2 (2.0) | 0.764 |
| CVLT: Total Recognition | 15.4 (1.0) | 15.0 (1.1) | 14.8 (1.5) | 15.6 (0.8) | 0.375 |
| ROCFT: Immediate recall | 23.1 (3.4) | 22.9 (4.7) | 26.0 (4.1) | 27.5 (4.7) | 0.481 |
| ROCFT: Delayed recall | 23.6 (3.7) | 22.6 (3.9) | 25.3 (4.7) | 26.5 (4.0) | 0.822 |
| Executive Functions | | | | | |
| Semantic Word Fluency | 23.7 (3.6) | 27.7 (5.9) | 25.0 (5.0) | 27.6 (5.6) | 0.018 |
| ToL: Total Movements | 86.6 (17.7) | 84.6 (16.5) | 72.6 (14.0) | 71.9 (12.4) | 0.995 |
| ToL: Initiation Time | 33.2 (14.4) | 36.4 (18.4) | 45.2 (20.9) | 50.2 (23.2) | 0.393 |
| Mental processing speed | | | | | |
| SDMT: Total correct | 57.7 (11.5) | 63.5 (11.2) | 64.5 (14.4) | 70.4 (10.0) | 0.043 |

Results are presented as mean (standard deviation).

^aP-values are obtained from linear mixed models including all data from baseline until the 4th evaluation, and adjusting for gender and premorbid intelligence.

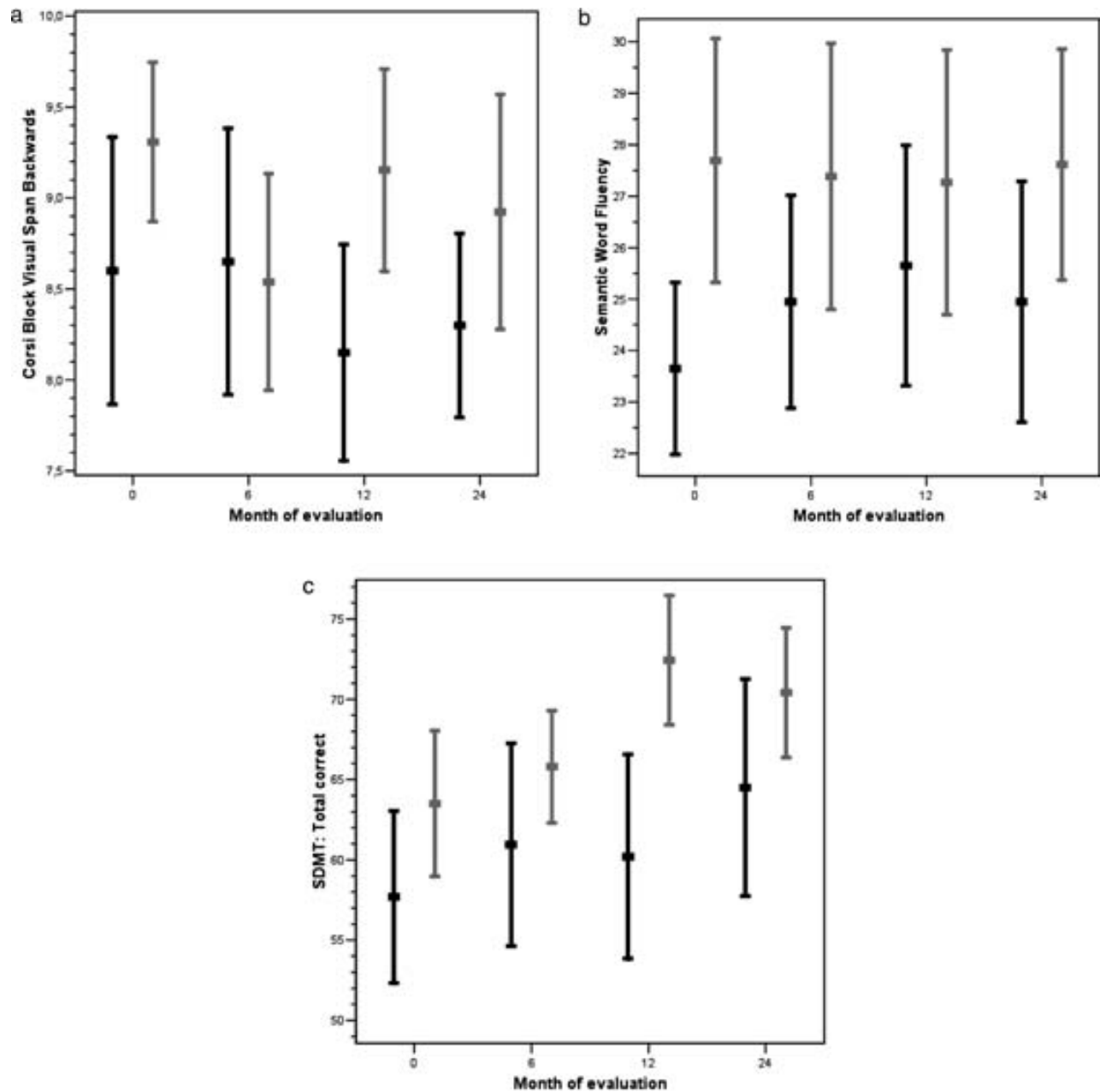


Figure 1 Longitudinal analysis of ecstasy users and control group for working memory, executive functions, and processing speed: a) Corsi Block Visual Span Backwards. b) Semantic Word Fluency, and c) SDMT: Total correct. Figures show 95% confidence intervals of the mean scores at each evaluation. Grey lines: control group; black lines: ecstasy group.

The longitudinal models to check the effect of age at onset of cannabis consumption, revealed worse performance of those with age of onset less or equal to 15 years with respect to working memory (Corsi blocks; $P = 0.032$); the worse results regarding attention (simple reaction time) of the same group were borderline significant ($P = 0.076$); results are not shown in tables.

Discussion

The main aims of this study were: (1) to examine the neurocognitive profile associated with long-term use of ecstasy in current users of this substance, as compared with cannabis users and non-drug using controls; and (2) to investigate the long-term effects of

continued use of ecstasy on cognition over a period of two years. At baseline assessment, ecstasy/cannabis users showed specific deficits in the domain of semantic word fluency. When we classified ecstasy polydrug users according to their lifetime consumption of ecstasy, we found additional deficits of visual episodic memory, visual working memory and processing speed in the more severe users (more than 100 tablets). Furthermore, lifetime ecstasy use was negatively correlated with performance on tests of working memory, episodic memory, planning and processing speed, thus the heavier use the poorer cognition. Although ecstasy/cannabis users presented lower estimated premorbid intelligence, group differences remained significant after adjusting for this variable. At two years follow-up assessment, ecstasy polydrug users showed significantly poorer performance than non-drug using controls on measures of word fluency, working memory, and processing speed. Although both ecstasy polydrug users and controls showed improved performance after two years (probably reflecting learning effects), ecstasy polydrug users performed consistently worse than controls in these domains across the four assessments.

Overall, results from cross-sectional, correlational and longitudinal analyses in this sample are consistent with extensive evidence that indicates that ecstasy use is associated with deficits on memory and executive functions. Previous studies had demonstrated that ecstasy users tend to present poorer performance on several measures of verbal and visual episodic memory (Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2000; Rodgers, 2000; Fox *et al.*, 2002; Thomasius *et al.*, 2003). Additionally, several studies have shown that extent of lifetime use of ecstasy is specifically related to memory performance and not to other cognitive processes (Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2003). These studies are consistent with our findings that demonstrated that the more severe users of ecstasy showed specific impairments in immediate and delayed episodic memory retrieval. These behavioural results are further supported by neuroimaging findings. For example, one recent MR spectroscopy study showed decreased levels of the neuronal marker N-acetylaspartate in the hippocampus (but not the neocortex) in ecstasy users (Daumann *et al.*, 2004b); and one functional imaging study using specific 5HT-binding radioligands detected decreased levels of SERT also in the hippocampus (McCann *et al.*, 2005). Along the same lines, in a functional imaging study, Daumann *et al.* (2005) detected significant reductions in the hippocampal activity of ecstasy users during the retrieval phase of an episodic memory task.

Additionally, results showed impaired performance of ecstasy users on different aspects of executive functions. At baseline evaluation, ecstasy users showed specific deficits on semantic word fluency. In addition, the more severe users also showed impaired performance on measures of visual episodic memory, visual working memory and processing speed. Furthermore, longitudinal analyses demonstrated persistent deficits of fluency, visual working memory and speed. A number of previous studies had observed similar deficits on verbal and visual working memory (Wareing *et al.*, 2000, 2004a, 2004b; Verkes *et al.*, 2001; Fisk *et al.*, 2004) and fluency (Bhattachary and Powell, 2001; Hefferman *et al.*, 2001; Fox *et al.*, 2002; Montgomery *et al.*, 2005) in samples of ecstasy users. Furthermore, dose-related cumulative use of ecstasy has been related to poorer working memory performance in polysubstance

users (Verdejo-García *et al.*, 2005). Recent investigations using structural equation models have proposed that executive functions can be fractionated into four relatively independent components: updating (working memory), access (ability to temporarily activate information from long-term memory), inhibition (ability to suppress prepotent responses) and shifting (related to mental flexibility and set shifting skills) (Miyake *et al.*, 2000; Fisk and Sharp, 2004). It has been proposed that ecstasy use is specifically associated with impaired performance on tests, which tax the updating, and access components, but not on tests of inhibition or shifting. For example, Montgomery *et al.* (2005) observed that ecstasy users were selectively impaired on low-level tasks of working memory and verbal fluency, but not on tasks of inhibition and shifting. Our results provide further support to this notion. Brain lesion and imaging studies have shown that an important neural correlate of both working memory and fluency skills is the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (Wendt and Risberg, 2001; Collette and Van der Linden, 2002; Bor *et al.*, 2006). Interestingly, imaging studies have detected significant reductions of serotonin transporter availability at the level of the DLPFC in ecstasy users (McCann *et al.*, 2005). Additionally, functional imaging studies have detected abnormal activation of the DLPFC and the superior frontal gyrus in ecstasy users during performance on a specific task of working memory (Moeller *et al.*, 2004). Interestingly, our results seem to suggest asymmetrical effects of ecstasy on visual versus verbal memory, whereas most previous studies had reported verbal deficits. This effect may be related to sub-acute effects of ecstasy use (as opposed to abstinence-related effects on verbal memory), or to a higher exposure to ecstasy in the users included in our sample. Nonetheless, deficits in visuo-spatial working memory had been as well previously reported in ecstasy users (Verkes *et al.*, 2001; Wareing *et al.*, 2004a, 2005).

Thus, according to our results, the neurocognitive profile of this group of polysubstance ecstasy users is consistent with alterations in the DLPFC, medial temporal lobes and the hippocampus. These are neural regions richly interconnected, and they probably interact in the execution of complex processes, such as working memory, access and retrieval of contents from long-term memory and the organization/ categorization of mnemonic material (Montgomery *et al.*, 2005; Quednow *et al.*, 2006a). Additionally, recent studies in frontal lesion patients indicate that processing speed can be importantly involved in the operations of these and other related executive processes (Stuss *et al.*, 2005).

A related aim of our study was to examine the differential contributions of ecstasy and cannabis to neurocognitive performance in ecstasy polysubstance users. Our results showed that performance of ecstasy/cannabis users only differed significantly from that of cannabis users on a measure of verbal fluency. However, correlational analyses also showed dose-related effects of ecstasy use on memory, working-memory and planning skills. Therefore, our results provide partial support to previous evidence showing that ecstasy misuse contributes to cognitive impairment even after controlling for cannabis co-abuse (Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2000; Rodgers, 2000; Fisk *et al.*, 2004; McCardle *et al.*, 2004; Wareing *et al.*, 2004ab). Similar to our results, most of these studies have shown that specific deficits of working memory, long-term episodic

memory (delayed recall) and executive functions in combined ecstasy/cannabis users are closely related to ecstasy and not cannabis use. However, an important contribution of cannabis consumption to the sub-clinical impairment observed in our ecstasy sample is the age at onset of use. The effects of cannabis use before 15 years old seem to be persistent over lifetime, specifically on measures of attention and verbal working memory. This enhancing effect of early exposure on neurotoxicity had been previously observed in cannabis users (Ehrenreich *et al.*, 1999; Pope *et al.*, 2003). Therefore, negative effects of an early start at cannabis use raise an important concern for its possible contribution to future impairment in young users, in addition to the effects of concomitant use of other illicit drugs.

However, our findings do not fully agree with previous evidence indicating that cannabis use can account for the bulk of the neurocognitive deficits revealed in ecstasy polysubstance users (Croft *et al.*, 2001; Simon and Mattick, 2002; Lamers *et al.*, 2006). In light of our findings, the poorer performance of severe ecstasy users, as compared with cannabis users and non-drug using controls, supports the notion that ecstasy or ecstasy/cannabis combined effects (but not cannabis alone) are responsible for the observed deficits. Moreover, the close correspondence between ecstasy lifetime use and poorer performance in the domains of memory and executive function support this notion. Several variables can account for discrepancy of findings between this and the above-mentioned studies. One relevant variable is severity of ecstasy use. Overall, studies, which have reported prominent neurocognitive effects of cannabis, have been conducted in samples of relatively mild ecstasy users, as opposed to the severe pattern of use that characterized ecstasy polysubstance users in this sample. A second relevant variable is a strict assignment and matching of participants included in the subgroups of ecstasy/cannabis and cannabis users. In this study, we were able to confirm self-reported information about drug use with biochemical analyses able to precisely detect this use. This has not been a common practice among studies of ecstasy neurocognitive deficits, and thus constitutes a relevant methodological tool to better classify users according to their pattern of consumption, providing more reliable findings. Our findings neither supports the hypothesis that cannabis use may attenuate substantially the effects produced by ecstasy itself (i.e., protective effects) (Croft *et al.*, 2001; Gonzalez *et al.*, 2004).

A third aim of this study was to investigate persistence or change in neurocognitive deficits over a period of two years of continued substance use. Results at two years follow-up showed that ecstasy polydrug users still performed poorer than controls in several cognitive measures including working memory, fluency and processing speed. It is important to note that time related analyses (repeated-measures comparisons between baseline and follow-up) showed overall improvement in all three groups after 24 months. This improved performance can be partly explained owing to learning effects, as participants underwent four assessment sessions during this period. In future studies, we plan to use parallel versions of neurocognitive measures to control for these effects. However, despite improved performance, ecstasy polydrug consistently showed decreased performance in several measures across the four assessments. We also assessed the possible relationship between the

decrease of ecstasy use and the reversibility of the negative effects. An average decrease in recent ecstasy consumption (last six months before testing) is noticed after two years ($P = 0.02$). This is a common incidental finding in longitudinal studies of ecstasy recreational users (Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2005; Thomasius *et al.*, 2006). Previous longitudinal studies had reported absence of significant neurocognitive changes over time (Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2005; Thomasius *et al.*, 2006) or modest declines (Zakzanis and Young, 2001). Persistence of working memory, fluency and speed deficits in our study also points in the direction of ecstasy long-lasting stable but subtle deficits. Unfortunately, the lack of other significant differences between groups could respond to reduced statistical power owing to a smaller ecstasy sample after 24 months. Therefore, we cannot conclude that a decrease in ecstasy use can contribute to partial improvement of the overall cognitive function, but we can state that sub-clinical impairment is still persistent after two years. Nonetheless, alternative explanations such as pre-existing differences between the groups cannot be completely ruled out in spite of the longitudinal design. In any case, this persisting impairment may have increasing negative impact as a function of aging. It is likely that young current users of ecstasy may well compensate for these subtle deficits, but stability of these deficits over the years may compromise daily functioning in the long-term. For example, a recent study has shown that despite minimal executive function deterioration, ecstasy users manifest relevant deficits in social and emotional aspects of daily life (Reay *et al.*, 2006).

There are a number of methodological problems in the present study which apply to all ecstasy research in humans. Objective doses, frequency of use or lifelong consumption were retrospectively self-reported by the participants. No clear cut off point in the abstinence period was another important weakness. An average minimum period of 72h since last intake of any illicit drug is unlikely to have avoided residual effects; nevertheless, both user groups experienced similar abstinence periods. Another drawback of this study is that we could not completely exclude possible pre-existing group differences in the areas of semantic word fluency, information processing speed, memory and working memory. Polydrug use also contributes to confound ecstasy effects on cognitive performance. Another main problem with polydrug users is that pattern of drug consumption evolves very quickly along the study, which means a change of the experimental drug use characteristics. That makes it even more difficult to conclude causality and affects statistical significance owing to a smaller sample size if inclusion criteria for the ecstasy group are very restrictive. An additional limitation was that healthy controls and cannabis users had higher IQ compared with ecstasy users. However, these pre-existing differences were not clinically relevant and thus non-sufficient to explain the poorer performance of the ecstasy group. In support of this, all participants performed between high (cannabis and non-users) and high-normal (ecstasy group) IQ ranges. Plus, contribution of ecstasy use to cognitive performance remained significant when IQ was statistically controlled. Possible directions for future research on long-term ecstasy effects could focus on older participants with extensive histories of ecstasy use. Longitudinal studies could include wider follow-up periods with current ecstasy users who intend to become abstinent, in order to compare in the future

abstinent subjects with consumers who have not succeeded in quitting drug use (see Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, 2005). This design could contribute to clarify worsening, persistency or reversibility of long-term chronic effects. Another interesting direction for future research would be to assess, in addition to the neuropsychological data, the socioeconomic implications of ecstasy (unemployment rates and costs, educational achievement, etc.) in subjects with cognitive impairment due to ecstasy/polydrug use.

Acknowledgements

Funding/Support: This study was supported in part by Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS-00/00777) and Plan Nacional Sobre Drogas (INT/2012/2002) Spain. The project “Neurotossicità a Lungo Termine dell’Ecstasy” from Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy, and Generalitat de Catalunya (2001SGR00407, SGR 2005).

References

- Benton A L, Hamsher K, Sivan A B (1983) Multilingual aphasia examination. third edition, Iowa City, IA: AJA Associates
- Bhattachary S, Powell J H (2001) Recreational use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or “ecstasy”: evidence for cognitive impairment. *Psychol Med* 31: 647–658
- Bolla K I, McCann U D, Ricaurte G A (1998) Memory impairment in abstinent MDMA (“MDMA”) users. *Neurology* 51: 1532–1537
- Bor D, Duncan J, Lee A C, Parr A, Owen A M (2006) Frontal lobe involvement in spatial span: converging studies of normal and impaired function. *Neuropsychologia* 44: 229–237
- Buchert R, Thomasius R, Nebeling B, Petersen K, Obrocki J, Jenicke L, Wilke F, Wartberg L, Zapletalova P, Clausen M (2003) Long-term effects of “ecstasy” use on serotonin transporters of the brain investigated by PET. *J Nucl Med* 44: 375–384
- Cami J, Farre M, Mas M, Roset P N, Poudevida S, Mas A, San L, de la Torre R (2000) Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”): psychomotor performance and subjective effects. *J Clin Psychopharmacol* 20: 455–466
- Collette F, Van der Linden M (2002) Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 26: 105–125
- Commins D L, Vosmer G, Virus R M, Woolverton W L, Schuster C R, Seiden L S (1987) Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 241: 338–345
- Croft R J, Mackay A J, Mills A T D, Gruzelier J G H (2001) The relative contribution of MDMA and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology* 153: 373–379
- Dafters R I, Hoshi R, Talbot A C (2004) Contribution of cannabis and MDMA (“ecstasy”) to cognitive changes in long-term polydrug users. *Psychopharmacology* 173: 405–410
- Daumann J, Fischermann T, Heekeren K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E (2004) Neural mechanisms of working memory in ecstasy (MDMA) users who continue or discontinue ecstasy and amphetamine use: evidence from an 18-month longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 56: 349–355
- Daumann J, Fischermann T, Pilatus U, Thron A, Moeller-Hartman W, Gouzoulis-Mayfrank E (2004) Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. *Neurosci Lett* 362: 113–116
- Daumann J, Fischermann T, Heekeren K, Henke K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E (2005) Memory-related hippocampal dysfunction in poly-drug ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) users. *Psychopharmacology* 180: 607–611
- Ehrenreich H, Rinn T, Kunert H J, Moeller M R, Poser W, Schilling L, Gigerenzer G, Hoehle M R (1999) Specific attentional disfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 142: 295–301
- Fisk J E, Sharp C A (2004) Age-related impairments in executive functioning: updating, inhibition, shifting and access. *J Clin Exp Neuropsychol* 26: 874–890
- Fisk J E, Montgomery C, Murphy P, Wareing M (2004) Evidence for executive deficits among users of MDMA (Ecstasy). *Br J Psychol* 95: 457–466
- Fisk J E, Montgomery C, Wareing M, Murphy P (2005) Reasoning deficits in ecstasy (MDMA) polydrug users. *Psychopharmacology* 181: 550–559
- Fox H C, McLean A, Turner J J, Parrott A C, Rodgers R, Sahakian B J (2002) Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction drug-free MDMA (“MDMA”) polydrug users. *Psychopharmacology* 162: 203–214
- Gonzalez R, Vassileva J, Bechara A, Grbesic S, Sworowski L, Novak R M, Nunnally G, Martin E M (2004) Neurocognitive performance of methamphetamine users discordant for history of marijuana exposure. *Drug Alcohol Depend* 76: 181–190
- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Tuchtenhagen F, Pelz S, Becker S, Kunert H-J, Fimm B, Sass H (2000) Impaired cognitive performance in drug-free recreational MDMA (MDMA) users. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 719–725
- Gouzoulis-Mayfrank (2000)
- Gouzoulis-Mayfrank E, Thimm B, Rezk M, Hensen G, Daumann J (2003) Memory impairment suggests hippocampal dysfunction in abstinent MDMA users. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 27: 819–827
- Gouzoulis-Mayfrank E, Fischermann T, Rezk M, Thimm B, Hensen G, Daumann J (2005) Memory performance in polyvalent MDMA (ecstasy) users who continue or discontinue MDMA use. *Drug Alcohol Depend* 78: 317–323
- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J (2006) The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *J Psychopharmacol* 20: 188–193
- Green A R, Mehan A O, Elliott J M, O’Shea E, Colado M I (2003) The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “MDMA”). *Pharmacol Rev* 55: 463–508
- Hanson K L, Luciana M (2004) Neurocognitive function in users of MDMA: the importance of clinically significant patterns of use. *Psychol Med* 34: 229–246
- Hatzidimitriou G, McCann U D, Ricaurte G A (1999) Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (\pm) 3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci* 19: 5096–5107
- Hefferman T M, Jarvis H, Rodgers J, Scholey A B, Ling J (2001) Prospective memory, everyday cognitive failure and central executive function in recreational users of ecstasy. *Hum Psychopharmacol* 16: 607–612
- Hochberg Y, Tamhane A (1987) Multiple Comparison Procedures. John Wiley and Sons

- Lamers C T J, Bechara A, Rizzo M, Ramaekers J G (2006) Cognitive function and mood in MDMA/THC users, TJC users and non-drug using controls. *J Psychopharmacol* 20: 302–311
- McCann U D, Szabo Z, Seckin E, Rosenblatt P, Mathews W B, Ravert H T, Dannals R F, Ricaurte G A (2005) Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [¹¹C]McN5652 and [¹¹C]DASB. *Neuropsychopharmacology* 30: 1741–1750
- McCardle K, Luebbers S, Carter J D, Croft R J, Stough C (2004) Chronic MDMA (ecstasy) use, cognition and mood. *Psychopharmacology* 173: 434–439
- Medina K L, Shear P K, Corcoran K (2005) Ecstasy (MDMA) exposure and neuropsychological functioning: a polydrug perspective. *J Int Neuropsychol Soc* 11: 753–765
- Miller J (1990) Discreteness and continuity in models of human information processing. *Acta Psychol (Amst)* 74: 297–318
- Miyake A, Friedman N P, Emerson M J, Witzky A H, Howerther A (2000) The unity and diversity of executive function and their contribution to complex frontal lobe tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol* 41: 49–100
- Moeller, Steinberg J L, Dougherty D M, Narayana P A, Kramer L A, Renshaw P F (2004) Functional MRI study of working memory in MDMA users. *Psychopharmacology* 177: 185–194
- Montgomery C, Fisk J E, Newcombe R, Murphy P N (2005) The differential effects of ecstasy/polydrug use on executive components: shifting, inhibition, updating and access to semantic memory. *Psychopharmacology* 182: 262–276
- Morgan M J (1998) Recreational use of MDMA (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology* 19: 252–264
- Morgan M J, McFie L, Fleetwood L H, Robinson J A (2002) Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology (Berl)* 159: 294–303
- Morgan M J (2000) MDMA (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology* 141: 30–36
- Otto M W, Bruder G E, Fava M, Delis D C, Quitkin F M, Rosenbaum J F (1994) Norms for depressed patients for the California verbal learning test: associations with depression severity and self-report of cognitive difficulties. *Arch Clin Neuropsychol* 9: 81–88
- Parrott A C (2001) Human psychopharmacology of MDMA (MDMA): a review of 15 years empirical research. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 16: 557–577
- Pope H G, Gruber A J, Hudson J I, Cohane G, Huestis M A, Yurgelun-Todd D (2003) Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 69: 303–310
- Quednow B B, Jessen F, Kuhn K U, Maier W, Daum I, Wagner M (2006) (a) Memory deficits in abstinent MDMA (ecstasy) users: neuropsychological evidence of frontal dysfunction. *J Psychopharmacol* 20: 373–384
- Quednow B B, Kuhn K U, Hoppe C, Westheide J, Maier W, Wagner M (2006) (b) Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA (“Ecstasy”). *Psychopharmacology* 20: 1–14
- Ramier A M, Hecaen H (1970) Respective roles of frontal lesions and lesion lateralization in “verbal fluency” deficiencies. *Rev Neurol* 123: 17–22
- Ramier A M, Hecaen H (1977) Deficit in the “verbal fluency” test in left-handed subject with unilateral hemispheric lesions. *Rev Neurol* 133: 571–574
- Reay J L, Hamilton C, Kennedy D O, Scholey A B (2006) MDMA polydrug users show process-specific central executive impairments coupled with impaired social and emotional judgment processes. *J Psychopharmacol* 20: 385–388
- Reneman L, Booij J, Schmand B, Van den Brink W, Gunning B (2000) Memory disturbances in ecstasy users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology* 148: 322–324
- Ricaurte G A, Forno L S, Wilson M A, DeLanney L E, Irwin I, Moliver M E, Langston J W (1988) (\pm) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. *JAMA* 260: 51–55
- Ricaurte G A, Yuan J, McCann U D (2000) (\pm)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “MDMA”)-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology* 42: 5–10
- Rodgers J (2000) Cognitive performance amongst recreational users of MDMA. *Psychopharmacology* 151: 19–24
- Simple D M, Ebmeier K P, Glubus M F, Ó Carroll R F, Johnsione F C (1999) Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA (“ecstasy”) users. *Br J Psychiatry* 175: 63–69
- Shallice T (1982) Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 25: 298: 199–209
- Simon N G, Mattick R P (2002) The impact of regular ecstasy use on memory function. *Addiction* 97: 1523–1529
- Smith R A (1982) Symbol Digit Modalities Test (SDMT): manual (revised). Los Angeles: Western Psychological Services
- Stuss D T, Alexander M P, Shallice T, Picton T W, Binns M A, Macdonald R, Borowiec A, Katz D I (2005) Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia* 43: 396–417
- Thomasius R, Peterson K, Buchert R, Andresen B, Zapletalova P, Wartberg L, Nebeling B, Schmoltd A (2003) Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology* 167: 85–96
- Thomasius R, Zapletalova P, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Wartberg L, Nebeling B, Schmoltd A (2006) Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *J Psychopharmacol* 20: 211–225
- Twitchell G R, Davis M R, Kalechstein A D, Newton T F (2001) Neurocognitive impairment in MDMA users [Abstract]. MDMA/Ecstasy research: advances, challenges and future directions. Bethesda, MD
- Verbaten M N (2003) Specific memory deficits in ecstasy users? The results of a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 18: 281–290
- Verdejo-García A J, Lopez-Tordecillas F, Aguilar de Arcos F, Perez García M (2005) Differential effects of MDMA, cocaine and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in poly-substance users: a multiple regression analysis. *Addict Behav* 30: 89–101
- Verkes R J, Gijsman H J, Pieters M S M, Schoemaker R C, Visser S, Kuijpers M, Pennings J M, Bruin D, Van de Wijngaart G, Van Gerven J M A, Cohen A F (2001) Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology* 153: 196–202
- von Geusau N A, Staelenhoef P, Huizinga M, Snel J, Ridderinkhof K R (2004) Impaired executive function in male MDMA (“MDMA”) users. *Psychopharmacology* 175: 331–341
- Wareing M, Fisk J E, Murphy P N (2000) Working memory deficits in current and previous users of MDMA (“MDMA”). *Br J Psychol* 91: 181–188
- Wareing M, Fisk J E, Murphy P N, Montgomery C (2004) Verbal working memory deficits in current and previous users of MDMA. *Human Psychopharmacol* 19: 225–234 (a)
- Wareing M, Murphy P N, Fisk J E (2004) Visuospatial memory impairments in users of MDMA (“MDMA”). *Psychopharmacology* 173: 391–397 (b)

- Wareing M, Fisk J E, Murphy P N, Montgomery C (2005) Visuo-spatial working memory deficits in current and former users of MDMA ("ecstasy"). *Hum Psychopharmacol* 20: 115–123
- Wechsler D (1997) WAIS-III & WMS-III technical manual. San Antonio: The Psychological Corporation
- Wendt P E, Risberg J (2001) Ethanol reduces rCBF activation of left dorsolateral prefrontal cortex during a verbal fluency task. *Brain Lang* 77: 197–215
- Zakzanis K K, Young D A (2001) Executive function in abstinent MDMA ("ecstasy") users. *Med Sci Monit* 7: 1292–1298

Auditory event-related potentials (P3) and cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: evidence from a 12-month longitudinal study

Susana de Sola · Thais Tarancón ·
Jordi Peña-Casanova · Josep María Espadaler ·
Klaus Langohr · Sandra Poudevida · Magí Farré ·
Antonio Verdejo-García · Rafael de la Torre

Received: 1 February 2008 / Accepted: 28 May 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract

Rationale There is important preclinical evidence of the long-lasting neurotoxic and selective effects of ecstasy (MDMA) on serotonin systems in nonhuman primates. In humans, long-term recreational use of ecstasy has been mainly associated with memory impairment.

Objective The first aim of our study was to evaluate the cognitive and electrophysiological long-term alterations associated with lifetime ecstasy use within a sample of ecstasy polydrug users along a 1-year follow-up. Our second aim was to explore the relationship between specific

cognitive functions and P300 (P3) event-related potentials (ERPs) in ecstasy users.

Materials and methods We conducted auditory P3 latency and amplitude and administered a battery of cognitive tests to three groups of subjects: 14 current ecstasy polydrug users, 13 current cannabis users, and 22 controls free of illicit drugs in two evaluations during 1 year.

Results We found significant differences between ecstasy users and controls on cognitive measures of word fluency, processing speed, and memory recognition after 1-year follow-up. We found no significant differences between ecstasy and cannabis users or cannabis users and controls

S. de Sola · J. Peña-Casanova (✉)
Behavioral Neurology and Dementia Section,
Neurology Department, Hospital del Mar,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Passeig Marítim, 25–29,
08003 Barcelona, Spain
e-mail: jpcasanova@imas.imim.es

S. de Sola · T. Tarancón · J. Peña-Casanova · J. M. Espadaler ·
K. Langohr · M. Farré · A. Verdejo-García · R. de la Torre
Neuropsychopharmacology Programme,
Institut Municipal d'Investigació Mèdica,
Parc de Recerca Biomèdica,
Barcelona, Spain

T. Tarancón · J. M. Espadaler
Neurophysiology Section, Neurology Department,
Hospital del Mar,
Barcelona, Spain

K. Langohr · S. Poudevida · M. Farré · A. Verdejo-García ·
R. de la Torre
Unitat de Recerca en Farmacologia,
Institut Municipal d'Investigació Mèdica,
Barcelona, Spain

M. Farré
UDIMAS, Universitat Autònoma de Barcelona,
Bellaterra, Spain

R. de la Torre
CEXS, Universitat Pompeu Fabra,
Barcelona, Spain

K. Langohr
Departament d'Estadística i Investigació Operativa,
Universitat Politècnica de Catalunya,
Barcelona, Spain

A. Verdejo-García
Institute of Neuroscience, Universidad de Granada,
Granada, Spain

on cognitive tests. Lifetime ecstasy use was associated with poorer memory recognition. No group differences were shown on P3 latency or amplitude. Significant correlations emerged between P3 latency and cannabis lifetime use (higher cannabis use was related to faster latency, showing a paradoxical effect) but not with ecstasy exposure.

Conclusions Our findings provide evidence of mild long-term cognitive deficits among ecstasy polydrug users. Both ecstasy use and the dynamic interaction between ecstasy and cannabis effects may account for these deficits. No significant P3 alterations were found in ecstasy users.

Keywords Cognitive impairment · Cannabis · Ecstasy · MDMA · P300 · Event-related potentials · ERP

Introduction

Ecstasy or 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is a ring-substituted amphetamine derivative, structurally related to the hallucinogenic compound mescaline, which has been tentatively classified as entactogen drug for its main psychoactive profile that distinguishes it from classical hallucinogens and stimulants (Green et al. 2003). Ecstasy and other amphetamine type stimulants are nowadays the second most commonly used illicit drugs after cannabis (OEDT Annual Report 2007; UNODC 2007). Epidemiological surveys refer that almost 8.6 million people have taken ecstasy at least once in their life with Europe accounting approximately for 36% of all ecstasy users worldwide (UNODC 2007). The popularity of ecstasy use may be explained by its highly desirable psychological and behavioral effects, which include loss of inhibitions, euphoric state, reduced anxiety, and emotional openness and empathy (Morgan 2000). Frequent long-term effects related to prolonged ingestion are the development of tolerance, impaired concentration, depression, and increased openness to others (Verheyden et al. 2003).

MDMA affects peripheral and central nervous system functions acting mainly on the serotonergic system, blocking 5-HT reuptake, inducing 5-HT release, and to lesser extent, also causing DA and NE release (Lyles and Cadet 2003). Animal studies evidence that MDMA is neurotoxic (Green et al. 2003) and can induce persistent alterations in the brain serotonin system when given in high doses. In nonhuman primates, sensitivity to its neurotoxic effects has shown to be more pronounced, resulting in higher rates of 5-HT depletion with smaller doses of MDMA, lower 5-HT levels, reduced serotonergic axon density, and persisting abnormal reinnervation patterns for as long as 7 years posttreatment (Hatzidimitriou et al. 1999; Scheffel et al. 1998). Up to date, the generation of free radicals by MDMA metabolites, in addition to the associated oxidative

stress and membrane damage, has been pointed as the possible causal agents for long-term MDMA-induced neurodegeneration (Green et al. 2003). Considering the important limitations of the applicability of animal studies to humans (de la Torre and Farre 2004), a relevant question is whether similar changes may occur in humans and their potential impact on cognition. There is growing consensus that MDMA might be selectively neurotoxic to serotonergic modulation in humans (Morgan 2000; Parrott 2006): studies have shown reduced cerebrospinal fluid 5-HIAA levels, significant decrease in 5-HT binding, and altered cerebral glucose metabolism in MDMA users compared to nonusers (Green et al. 2003; Lyles and Cadet 2003; McCann et al. 2005), and there is limited evidence of partial recovery of these alterations (Thomasius et al. 2006).

Neuropsychological studies have revealed a broad range of cognitive deficits associated with MDMA use, including attention, learning, memory, and executive function alterations (Kalechstein et al. 2007; Lamers et al. 2006; Reneman et al. 2006; Zakzanis et al. 2007). Furthermore, most of these studies have demonstrated dose-related cumulative effects of lifetime ecstasy use on cognitive functioning (Morgan 2000; Parrott 2006). In an attempt to assess the durability of these alterations, recent longitudinal studies have observed that ecstasy use-related deficits are persistent but do not deteriorate further with time (Gouzoulis-Mayfrank et al. 2005; Reneman et al. 2006; Thomasius et al. 2006). Furthermore, there is mixed evidence of partial recovery or stability of deficits after prolonged ecstasy abstinence (i.e., the pattern is different across different cases), whereas continuation of ecstasy use is associated with further deterioration of memory functioning (Zakzanis and Campbell 2006).

The observed cognitive deficits are likely related to alterations in other neurobiological indices, such as electrophysiological activity. Several electrophysiological studies have been conducted in ecstasy users attempting to find sensitive measures of central serotonin dysfunction. Studies on dipole source analysis have reported that ecstasy users, compared to controls, have increased intensity dependence of the tangential N1/P2 source activity with higher stimulus intensity (Tuchtenhagen et al. 2000; Croft et al. 2001a). Furthermore, there is an association between the intensity dependence of the auditory-evoked potentials and several measures of ecstasy use (Croft et al. 2001a; Daumann et al. 2006), although it is unclear if this association is stable across time (Daumann et al. 2006). Other electrophysiological measures such as P300 (P3), which has been extensively studied in research on substance use could also be impaired. P3 is considered a measure of cortical activity on complex processing and is normally assessed by means of its two main components: amplitude (μV) and latency (ms), although other subcomponents have also been

proposed (Polich 2007). The P3 is believed to underlie the neural mechanisms required to switch the mental set to make appropriate responses to changing demands. In this complex process, attention and memory interaction seem to play a key role. P3 amplitude has been associated with memory function and with efficient allocation of attentional resources during information processing. On the other hand, P3 latency is considered a measure of stimulus evaluation speed and has been associated with mental processing speed (for review, see Linden 2005; Polich 2007). Research has linked a broad network of brain regions to the P3 generation (Horn et al. 2003; Linden 2005) and there is evidence that P3 components reflect indirect modulating effects from dopamine, acetylcholine, noradrenaline, or serotonin neuromodulators (Hansenne 2000; Polich and Criado 2006).

The P3 component has shown functional significance in a range of substance use disorders, and it has been proposed as a biological marker predisposing to substance use disorders and externalizing psychopathology during adolescence (Iacono et al. 2002; Iacono and McGue 2006; Yoon et al. 2006). However, to date, only few studies have attempted to assess the proposed neurotoxic effects of ecstasy use using P3 brain event-related potentials (Casco et al. 2005; Gamma et al. 2005; Mejias et al. 2005). Casco et al. (2005) found smaller P3 amplitude in heavy and moderate ecstasy users. Furthermore, Mejias et al. (2005) observed longer P3 latencies in MDMA heavy users when detecting target stimuli; the larger latencies were associated with lower levels of cognitive processing. In contrast with previous studies, Gamma et al. (2005) concluded that similar neuroelectric mechanisms were observed in ecstasy polydrug users compared to drug controls after adjusting for relevant confounds, failing to show disturbed brain functioning in MDMA users. Overall, the available evidence is mixed, tentatively suggesting that ecstasy use effects are associated with subtle but significant neuroelectric changes in humans. Nevertheless, these could reflect preexisting traits that might predispose to drug use (Gouzoulis-Mayfrank and Daumann 2006). In this study, we aimed to investigate if the P3 component is specifically associated with ecstasy use and with cognitive deficits linked to ecstasy use. We believe that the P3 may be specifically associated with ecstasy use in light of the evidence of the neuromodulatory effects of ecstasy on serotonin neural function and its dose-related association with memory and attention deficits (i.e., the main cognitive correlates of the P3).

This study compared current ecstasy polydrug users, current cannabis users (both with high–moderate drug use), and drug-naïve controls on cognitive performance and ERP P3 over a period of 12 months. The cannabis group was included because MDMA users very frequently coabuse

cannabis, which also have important effects on cognition and electrophysiological activity (Solowij et al. 1995). The neuropsychological battery included tests measuring attention, memory, executive function, and processing speed. P3 response was elicited using an auditory oddball paradigm and was assessed by means of its two main components: latency and amplitude. The aim of this study was to find neuropsychological and electrophysiological evidence related with recreational long-term ecstasy use over the course of 1 year. In addition, we attempted to explore the relationship between P3 main components with specific cognitive domains and lifetime MDMA consumption in the ecstasy group. Based on previous findings, we hypothesized that: (1) Ecstasy polydrug users would have poorer neurocognitive performance compared to cannabis users and drug-free controls; (2) Ecstasy polydrug users would have longer P3 latency and/or reduced P3 amplitude compared to cannabis users and drug-free controls; (3) Cognitive performance and P3 response within the ecstasy group would remain stable or deteriorate over the course of 1 year; (4) Significant associations would emerge between P3 indices and memory function in ecstasy polydrug users.

Materials and methods

Participants

Forty-nine participants were recruited: 14 ecstasy polydrug users, 13 cannabis users, and 22 drug-naïve controls. All subjects were selected randomly from an ongoing 2-year follow-up study whose results are reported elsewhere (de Sola et al., in press). All participants were healthy, self-reporting an adequate functioning within their social and professional context, and were comparable in terms of years of education and socioeconomic status. As for drug users, subjects were not seeking for drug abuse treatment.

Participants were recruited through several sources: ‘word of mouth’ notices in the local area, advertisement in the local university, and advertisement in a local NGO (Energy Control) specialized in providing harm reduction guidelines among drug users. All participants were screened in a telephone interview to determine drug history. Subjects with neurological, relevant medical disease, and current psychiatric histories were excluded.

Inclusion criteria for the ecstasy group were: current ecstasy use with a minimum intake of more than five occasions during lifetime and at least one occasion during the last year. For the cannabis group, inclusion criteria were daily cannabis use or having used cannabis more than 25 times during lifetime. A number of exclusion criteria were applied on the different groups. For the cannabis group, current history of regular use of other illegal psychotropic

drugs during the last year, as well as past use of illegal drugs for more than five occasions. For nonusers, current history of use of any illegal drugs during the past year and past use of illegal drugs in more than five occasions. Alcohol and nicotine were allowed. As for the ecstasy group, because it was impossible to recruit exclusive ecstasy users, it was decided to include ecstasy users with moderate use of other illicit drugs, being ecstasy the main psychostimulant drug abused.

Test procedure

This study was approved by and conducted in accordance with the local ethics committee (CEIC-IMAS) and with the ethical standards laid down in the Declaration of Helsinki. Upon arrival to the research center (Institut Municipal d'Investigació Mèdica [IMIM]), subjects were informed of the ensuing protocol and gave their written informed consent before participating in the study.

Testing consisted of drug history, medical checking, drug screens, biochemical analyses, psychiatric, neuropsychological, and neurophysiological assessments. After completing testing, all subjects were economically compensated with 150 euros for their participation. All participants underwent a neuropsychological assessment session of 90 min. They completed all tasks in a quiet comfortable room. Two neuropsychological evaluations were carried during the 12-month follow-up period: the baseline cognitive testing (t1) and a follow-up assessment 12 months later (t2). After completing the neuropsychological testing, participants got an appointment for the ERP assessment. The electrophysiological study included the following measures in addition to ERPs: blink reflex and accommodation, which will be reported elsewhere. In the current ERP study, two electrophysiological evaluations were carried during the 12-month follow-up period: baseline measures at ERP study onset (t1) and 12 months later (t2). Fifty-three subjects were initially recruited for the ERP study. All subjects had normal audition. From this initial sample, ERPs could not be recorded in two subjects (one from the ecstasy group and one from the cannabis group) due to capillary problems (dreadlocks hair style), whereas two controls were excluded from the first evaluation (t1) due to relevant clinical abnormalities in their somatosensory-evoked potentials. From the 49 subjects that started the ERP study (14 MDMA, 13 cannabis, and 22 drug-naïve controls), after 12 months, 41 participants remained in the study: 11 ecstasy polydrug users (three drop-outs), nine cannabis users (four drop-outs), and 21 nonusers (one drop-out). These eight subjects left the study because they lost their interest and missed the follow-up assessment. The loss of the follow-up examination of these participants is not expected to have a significant impact on cognitive and ERP results since the number of subjects lost to follow-up was small.

Abstinence period was not strictly delimited, although all participants were requested to observe a minimum 72 h abstinence period. Due to this fact, urine drug screens were carried out by immunoassay (CEDIA, Microgenics) in all subjects prior to neurophysiological and neuropsychological testing in order to avoid acute effects. Drug classes screened included: cannabis, ecstasy, cocaine, and amphetamine/methamphetamine. Drug screens were performed also in hair samples by segmental analysis (last month and previous 6 months) for the same drug classes in order to verify self-reported drug consumption history following methods previously published (Pichini et al. 2006; Pujadas et al. 2003). This procedure allowed us to reliably classify participants into the different subgroups according to the pattern of drug use (ecstasy/cannabis vs. cannabis).

Neuropsychological tests

Premorbid intelligence estimation

Vocabulary subtest (from the WAIS-III, Spanish version; Wechsler 1997a) Subjects are required to provide definitions to 33 words with increasing difficulty. The accuracy of word knowledge provides a good estimation of premorbid IQ, and the test was used to control for preexisting differences in general cognitive capacity between groups which could be clinically relevant.

Attention measures

California computerized assessment package (CalCAP; Miller 1990) We used a selection of subtests included in the standard version, which consisted of a series of simple and choice reaction time measures administered by a computer. All tasks are designed to be self-explanatory. Several cognitive domains were assessed: basal measure of reaction time (simple RT), recognition memory (choice RT-digits), and divided attention (sequential RT2).

Executive functions

Tower of London (TOL; Shallice 1982) This test requires the movement of three different colored balls across three different size pegs in order to duplicate a goal configuration. Movements must follow strict rules. Scores for planning time (latency), solution time, and total number of moves needed to complete the configuration are obtained, providing a good measure of planning ability.

Word fluency (Ramier and Hécaen 1970; Benton and Hamsher 1976) Subjects are asked to generate as many words as

possible in 1 min belonging to the specified category of “animals.” High scores indicate greater verbal fluency.

Symbol digit modalities test (Smith 1973) This task involves the conversion of meaningless geometric designs into written Arabic number responses within 90 s. Answers must follow the correspondence shown in a visual key. The test involves the integration of visual, motor, and executive functions and provides a good measure of processing speed.

Memory and learning

California verbal learning test II (Delis et al. 2000) The test consists on a list of 16 words which is read out to the examinee in five occasions. Then the subject must repeat as many words as remembered each time and is required a short-term recall after interference list in a free and cued recall trial. After 20 min, a free and cued recall is requested again. Last task consists in the recognition of the original list among another extensive list words. Measures of total learning, immediate and delayed recall, and recognition are obtained.

Rey complex figure test (Rey 1941, 1959) This test involves a copy trial of a complex figure stimulus, followed by a 3-min immediate recall and a 30-min delayed recall where subjects are requested to redraw the memorized complex stimulus. Scores in immediate and delayed recalls provide a good measure of visuospatial memory performance.

Corsi block tapping subtest (from the WAIS-III, Wechsler 1997b) Subjects must memorize and reproduce a sequence of spatial locations demonstrated by the examiner. The examinee has to touch the prearranged wooden blocks first in the same order, and backwards later on. The length of the sequence increases with the subject’s success. Direct sequence measures attention span, while backward sequence is predominantly a measure of visual working memory span.

Letter number sequencing subtest (from the Wechsler Memory Scale III, Wechsler 1997b) Subjects are required to listen to a series of numbers and letters with randomized presentation, then repeat them back, giving numbers first following numerical order, and afterwards letters alphabetically arranged. The length of the series increases with the subject’s success. Higher scores provide a good measure of verbal working memory span.

ERP recordings, stimulation, and procedure

ERPs were recorded with 32 electrodes EEG International System mounted in an electrode Quick-Cap. Electrode

placement followed the standard 10#20 International System locations and impedance was kept below 10 K. Recordings were made with a linked ear lobe reference. Amplification parameters were: gain of 30,000, band-pass of 0.1–100 Hz, and low pass filter of 30 Hz. Artifact rejection was performed. Subjects were seated in a comfortable upright chair in a dedicated room with a constant low level of illumination and environmental noise. P300 ERPs (or p3b component) were obtained by averaging the signal. Two grand average ERP P3 components were assessed: P3 latency and P3 amplitude (according to its maximum topographical peak amplitude, central or parietal). P300 component was not only manually identified mainly on the basis of its latency range but also according to its amplitude.

ERPs were evoked using an auditory oddball paradigm, which consisted of a simple discrimination task involving sustained attention by means of two different stimulus: a frequent standard tone and an infrequent “target” one (tone burst and tone pips, respectively) of 90 dB each. Both ears were simultaneously stimulated. Subjects had to memorize and count the infrequent stimuli (target) in two consecutive different runs with ERPs being recorded each time in order to obtain the best latency value from each participant.

Statistical analysis

The comparison of the three groups (ecstasy, cannabis, and control) with respect to the sociodemographic characteristics and drug consumption at baseline was carried out by means of one-way analysis of variance (*F* test) for continuous variables and Fisher’s exact test for categorical variables. To check whether drug consumption at baseline and after 12 months differed significantly, the *t* test for paired observations was applied. To compare the neuropsychological test results and the P3 components (amplitude and latency) among these groups at baseline (t1), analysis of covariance (ANCOVA) models were used adjusting for gender and premorbid intelligence. Spearman’s correlation coefficient was used to measure the association between lifetime drug consumption, neuropsychological test results, and P3 components.

Longitudinal analyses were performed for all tests scores using the linear mixed model, which accounted for the introduced dependency among the data due to repeated measures at baseline and after 12 months. Additionally to the variables considered in the ANCOVA models, the linear mixed models included the variable ‘time of evaluation’ (baseline and 12 months). In those cases where significant differences were found, post hoc pairwise comparisons between categories of drug consumption were carried out using the Tukey test for repeated measures.

Statistical analyses were performed using the statistical software packages SPSS, version 15.0, and R, in particular,

the R libraries ‘nlme’ (Pinheiro et al. 2007) and ‘multcomp’ (Hothorn et al. 2007). Test results were considered to be statistically significant if the resulting p value was less than 0.05. Due to the limited sample size, p values were not corrected for multiple comparisons.

No drug group segmentation in lifetime consumption categories was applied due to the small sample size of both ecstasy and cannabis group. This would have compromised the statistical power and hence the validity of any result. Even though we talk of the ecstasy, cannabis, and control group, we are aware of the fact that the subjects of the first group also consumed cannabis.

Results

Demographic and drug use data

Sociodemographics of the participants are provided in Table 1. No significant differences were observed regarding age or gender among the three groups. There were no significant differences concerning years of education, although the proportion of individuals with a university degree or studying at a university was significantly lower in the ecstasy group (71.4%) compared to the cannabis (75.0%) and control (100%) groups ($p=0.015$). Significant differences emerged for employment status ($p=0.022$) with ecstasy group showing a minor rate of students (14.3%) and a mayor percentage of employed (64.3%) and unemployed (21.7%) compared to the controls (with 63.6%, 27.3%, and 9.1%, respectively). Scores on the vocabulary test (WAIS-III) were worse in the ecstasy group ($p=0.017$) at baseline, although this group difference did not persist after 12 months ($p=0.4$).

Table 2 displays the drug use patterns from participants, including alcohol, tobacco, cannabis, and ecstasy consump-

tion. At baseline, the ecstasy group showed a mean total ecstasy lifetime consumption of 207.4 tablets ($SD=151.0$) and of 7.0 ($SD=2.4$) in terms of years on average, having started first use at the age of 18.0 ($SD=4.0$). The mean frequency of consumption during the 6 months prior to baseline testing was 6.8 days ($SD=3.7$). Concerning alcohol consumption, on average, controls showed a significant less frequency of consumption prior to baseline evaluation (days of use in the last 6 months) in comparison to ecstasy users ($p=0.019$). Groups did not differ significantly in terms of age at onset of alcohol use or duration of use in years. As for smoking, there were more current smokers in the ecstasy group ($p=0.005$) and again ecstasy users showed an earlier age of onset of use at 14.3 years ($SD=1.7$; $p=0.005$) than the other two groups. Comparing ecstasy and cannabis users in terms of cannabis consumption, no significant differences emerged between the groups although the ecstasy group showed a longer duration of use in years and higher daily consumption. The age at onset of use was also very similar between both groups. Frequency of cannabis use in days during the last 6 months was borderline significant ($p=0.057$), despite ecstasy users showing a more frequent consumption of cannabis with 109.0 days ($SD=78.6$) than the cannabis group with an average of 44.6 days ($SD=65.3$).

The consumption of other drugs was recorded but not presented in Table 2. Among the 14 ecstasy users, previous to baseline evaluation, 8 (57.1%) subjects had used cocaine at least once, 8 (57.1%) speed, 2 (14.3%) LSD, 5 (35.7%) ketamine, 4 (28.6%) GHB, 2 (14.3%) sedatives, and 2 (14.3%) heroin. As for the cannabis and control groups, no one had used these drugs before.

No significant changes were observed in drug consumption patterns in both user groups after 12 months compared to baseline intake. That is, no statistical changes emerged in the 11 ecstasy users and nine cannabis users that remained

Table 1 Sociodemographic characteristics at baseline

| | Ecstasy ($n=14$) | Cannabis ($n=13$) | Control ($n=22$) | F (df) ^a | p value |
|--|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|
| Age | 25.2 (3.3) | 25.1 (2.9) | 24.3 (3.0) | 0.458 (2) | 0.636 |
| Males, n (%) | 6 (42.9) | 5 (38.5) | 7 (31.8) | | 0.808 |
| Years of education | 15.4 (3.1) | 16.2 (2.1) | 16.8 (2.0) | 1.359 (2) | 0.268 |
| University degree ^b , n (%) | 10 (71.4) | 9 (75.0) | 22 (100) | | 0.015 |
| Employment status, n (%) | | | | | 0.022 |
| Student | 2 (14.3) | 6 (50.0) | 14 (63.6) | | |
| Employed | 9 (64.3) | 6 (50.0) | 6 (27.3) | | |
| Unemployed | 3 (21.7) | | 2 (9.1) | | |
| Vocabulary WAIS-III (index score) | 12.2 (2.3) | 13.9 (2.7) | 14.7 (2.3) | 4.485 (2) | 0.017 ^c |

Results are presented as the mean (standard deviation) for continuous variables and absolute frequency (relative frequency) for categorical variables. p values result from either F test (age, years of education, WAIS-III) or Fisher’s exact test

^a Value of F statistic (degrees of freedom); only in case of F test

^b Including students

^c Significant differences between MDMA users and control subjects

Table 2 Drug use characteristics at baseline

| | Ecstasy (<i>n</i> =14) | Cannabis (<i>n</i> =13) | Control (<i>n</i> =22) | <i>F</i> (<i>df</i>) ^a | <i>p</i> value |
|---|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Alcohol | | | | | |
| Age at onset of use | 14.8 (3.5) | 15.2 (1.2) | 16.5 (1.4) | 2.333 (2) | 0.111 |
| Duration of use (years) | 10.2 (2.7) | 8.6 (2.4) | 7.9 (2.9) | 2.608 (2) | 0.087 |
| Total use in the last 6 months (days) | 63.0 (43.6) | 41.0 (54.4) | 22.2 (15.6) | 4.438 (2) | 0.019 ^b |
| Tobacco | | | | | |
| Current smokers, <i>n</i> (%) | 12 (85.7) | 5 (38.5) | 7 (31.8) | | 0.005 |
| Age at onset of use | 14.3 (1.7) | 15.0 (2.2) | 18.3 (1.0) | 7.834 (2) | 0.005 ^c |
| Duration of use (years) | 9.4 (2.4) | 10.3 (2.6) | 7.3 (1.9) | 1.805 (2) | 0.201 |
| Cigarettes per day | 9.7 (7.7) | 7.1 (8.1) | 3.6 (3.2) | 1.774 (2) | 0.194 |
| Cannabis | | | | | |
| Age at onset of use | 16.2 (3.1) | 17.0 (1.3) | | 0.577 (1) | 0.457 |
| Duration of use (years) | 8.8 (2.0) | 7.0 (2.6) | | 3.363 (1) | 0.082 |
| Total use in the last 6 months (days) | 109.0 (78.6) | 44.6 (65.3) | | 4.119 (1) | 0.057 |
| Joints per day | 1.7 (1.1) | 1.1 (1.1) | | 2.026 (1) | 0.167 |
| Ecstasy | | | | | |
| Age at onset of use | 18.0 (4.0) | | | | |
| Duration of use (years) | 7.0 (2.4) | | | | |
| Lifetime consumption (tablets) | 207.4 (151.0) | | | | |
| Total consumption in the last 6 months (days) | 6.8 (3.7) | | | | |

Results are presented as the mean (standard deviation). *p* values result from either *t* or *F* test. Proportions of current smokers are compared by means of Fisher's exact test

^a Value of *F*/*t* statistic (degrees of freedom); only in the case of *F*/*t* test

^b Significant differences among ecstasy users and control subjects

^c Age at onset significantly higher among control subjects

in the study concerning ecstasy, cannabis, tobacco, and alcohol consumption. Only the control group showed a significant change with an increase in the alcohol frequency of use (22.83 vs. 44.33 days during the past 6 months) between baseline and 12-month follow-up ($p=0.05$). At the 12-month follow-up, reported consumption of other drugs during the 1-year interval was the following: among the 11 ecstasy users, 6 (54.5%) subjects had used cocaine at least once, 6 (54.5%) speed, 1 (9.1%) LSD, 2 (18.2%) ketamine, 4 (36.4%) GHB, 1 (9.1%) sedatives, and 2 (18.2%) heroin. As for both other groups, no one had used these drugs during the 12 months.

Neurocognitive performance: cross-sectional and longitudinal analysis

The results of the neuropsychological tests for the groups are shown in Table 3. ANCOVA revealed no significant overall group differences at baseline with respect to neuropsychological performance. All three groups performed within the normal range at baseline according to published tests norms, although ecstasy users showed poorer results compared to cannabis and control groups in measures of attention, memory, and executive functions, but did not differ at a significant level.

The results of the longitudinal analysis are also shown in Table 3. After 1 year of follow-up, scores among all three

groups remained within the normal range. However, an overall trend to poorer cognitive functioning is observed in ecstasy users. Linear mixed models revealed significant overall group differences in neuropsychological performance. Pairwise comparisons indicate that these differences are found between ecstasy users and controls but not between ecstasy and cannabis groups. Ecstasy users showed significantly poorer results than drug-naïve controls with respect to semantic word fluency ($p=0.021$), verbal memory recognition ($p=0.018$), and information processing speed ($p=0.048$). Differences were also observed in verbal memory delayed recall, although this variable failed to reach statistical significance ($p=0.055$).

Univariate correlation analyses were carried out between cognitive measures with ecstasy and cannabis intake (lifetime consumption and recent frequency of use) in order to explore a link between these variables. Only a negative correlation emerged between lifetime ecstasy use with performance in verbal memory recognition ($p=0.027$) but not with cannabis exposure, suggesting a poorer performance in verbal recognition associated to lifetime intake of ecstasy tablets.

Electrophysiological P3 measures: cross-sectional and longitudinal analysis

The regression models applied did not reveal significant overall group differences for P3 amplitude or P3 latency,

Table 3 Neuropsychological test scores as a function of drug consumption group

| | Drug consumption group | | | | | |
|-----------------------------------|------------------------|---------------|--------------|-------------------------------------|----------------|-----------|
| | Baseline evaluation | | | Follow-up evaluation | | |
| | Ecstasy | Cannabis | Nonusers | <i>F</i> (<i>df</i>) ^a | <i>p</i> value | |
| Attention | | | | | | |
| CalCAP: simple RT | 349.3 (59.3) | 318.7 (51.2) | 323.0 (50.2) | 0.591 (2) | 0.559 | 0.787 (2) |
| CalCAP: choice RT-digits | 421.9 (53.9) | 389.8 (32.1) | 396.5 (39.6) | 1.862 (2) | 0.169 | 1.669 (2) |
| CalCAP: sequential RT2 | 564.6 (90.3) | 509.0 (116.3) | 507.1 (95.0) | 0.873 (2) | 0.426 | 1.710 (2) |
| Working memory | | | | | | |
| Corsi block visual span backwards | 8.8 (0.8) | 8.4 (1.2) | 9.1 (1.5) | 0.627 (2) | 0.539 | 0.446 (2) |
| Letter number sequencing | 12.8 (1.9) | 12.2 (1.6) | 12.7 (1.8) | 0.362 (2) | 0.698 | 0.377 (2) |
| Memory | | | | | | |
| CVLT: total A1-A5 | 57.5 (7.7) | 58.0 (8.7) | 61.6 (7.1) | 0.347 (2) | 0.710 | 0.620 (2) |
| CVLT: immediate recall | 13.4 (2.1) | 13.7 (1.1) | 13.8 (1.9) | 0.026 (2) | 0.974 | 1.369 (2) |
| CVLT: delayed recall | 11.9 (4.8) | 14.2 (1.4) | 14.3 (1.5) | 1.887 (2) | 0.168 | 3.122 (2) |
| CVLT: total recognition | 15.2 (1.0) | 15.1 (1.4) | 15.7 (0.7) | 1.018 (2) | 0.372 | 4.431 (2) |
| ROCFIT: immediate recall | 24.2 (5.4) | 25.4 (4.7) | 28.1 (4.2) | 1.319 (2) | 0.279 | 1.657 (2) |
| ROCFIT: delayed recall | 23.9 (5.6) | 26.9 (4.4) | 27.1 (3.8) | 0.797 (2) | 0.458 | 2.086 (2) |
| Executive functions | | | | | | |
| Semantic word fluency | 23.9 (6.2) | 27.3 (5.4) | 27.7 (5.5) | 0.958 (2) | 0.393 | 4.259 (2) |
| ToL: total movements | 66.3 (7.1) | 74.9 (9.3) | 70.6 (11.1) | 2.128 (2) | 0.133 | 2.222 (2) |
| ToL: initiation time | 53.0 (25.4) | 49.4 (26.2) | 52.4 (24.2) | 0.122 (2) | 0.886 | 0.079 (2) |
| Mental processing speed | | | | | | |
| SDMT: total correct | 64.8 (12.8) | 70.6 (13.1) | 72.3 (8.6) | 0.253 (2) | 0.778 | 3.287 (2) |
| SDMT: total incorrect | 0.8 (1.1) | 0.7 (1.3) | 0.5 (1.1) | 0.078 (2) | 0.925 | 1.022 (2) |
| P300 | | | | | | |
| LP300 | 306.8 (18.8) | 306.3 (20.5) | 301.4 (18.7) | 0.928 (2) | 0.404 | 0.353 (2) |
| AP300 | 8.1 (2.4) | 9.5 (2.7) | 10.3 (2.5) | 1.155 (2) | 0.325 | 0.755 (2) |

Results are presented as the mean (standard deviation). *p* values result from ANCOVA models (baseline evaluation) adjusting for gender and premorbid intelligence and linear mixed models (baseline until follow-up) adjusting for gender, evaluation time (baseline, follow-up), and premorbid intelligence, respectively

^a Value of *F* statistic (degrees of freedom)

^b Significant differences between ecstasy users and control subjects ($p=0.008$ [CVLT: total recognition]; $p=0.01$ [semantic word fluency] and $p=0.05$ [SDMT]); differences between the cannabis group and both MDMA users and controls are not significant ($p>0.25$ in all cases)

neither at baseline nor after 12 months of follow-up study. In accordance with the neuropsychological findings, all three groups had indices within the normal range for both P3 components.

Correlation of electrophysiological measures with neurocognitive measures: baseline and follow-up

First, univariate correlation analyses were carried out within ecstasy users to assess the relationship between the P3 main components and neurocognitive functions in this group. Second, we conducted correlation analyses between the P3 main components and ecstasy and cannabis lifetime intake to explore the link between these variables. Here, we used the ecstasy group for the ecstasy use–P3 correlations and both the ecstasy and cannabis groups for the cannabis use–P3 correlations.

Analyses between P3 main components and cognitive functions in ecstasy users revealed significant links with P3 latency but not with amplitude. Quite strong associations were found at baseline between P3 latency and verbal working memory, word fluency, divided attention, and verbal memory recognition. Negative correlations emerged between P3 latency and verbal working memory ($r = -0.674$, $p = 0.016$) and semantic word fluency ($r = -0.629$, $p = 0.028$), whereas positive associations were found with divided attention ($r = 0.732$, $p = 0.007$) and memory recognition for verbal information ($r = 0.657$, $p = 0.039$), both in the unexpected direction. Therefore, improved neural processing speed would be related to a higher achievement in executive functions, whereas increased processing timing would be associated with higher efficiency in divided attention and memory recognition. After 12 months of follow-up, no significant correlations were found.

Univariate correlation analyses carried out between drug use and P3 response failed to reveal significant associations between ecstasy consumption and P3 main components at baseline or after 12 months. Despite this fact, significant associations were found for lifetime cannabis use and P3 latency at baseline ($r = -0.464$, $p = 0.003$) and with borderline significance for the follow-up period ($r = -0.322$, $p = 0.052$). These associations emerged with an unexpected trend, relating greater long-term cannabis exposure with improved neural processing speed. Nonetheless, a marginally significant correlation between P3 amplitude and cannabis use was also observed at baseline ($r = -0.301$, $p = 0.059$), linking higher lifetime cannabis use with lower P3 amplitude.

Discussion

The aims of the study were (1) to assess changes in cognition and P3 response in current ecstasy polydrug

users, current cannabis users, and drug-naïve controls over the course of 1 year and (2) to explore the associations between P3 indices, cognitive performance, and lifetime ecstasy use. Results showed significant differences between ecstasy users and drug-free controls on neurocognitive measures of semantic word fluency, processing speed, and verbal memory recognition at 1-year follow-up. These results remained significant after statistically controlling for gender and premorbid intelligence. Furthermore, lifetime ecstasy use was negatively correlated with performance in verbal memory recognition. However, we found no significant differences between the ecstasy and cannabis groups, so that the observed effects cannot be entirely attributed to ecstasy use. Ecstasy polydrug users showed longer P3 latency and reduced P3 amplitude than both other groups, remaining stable along the whole study, but these differences were negligible and nonsignificant. According to the second aim of the study, significant correlations were found within the ecstasy group for P3 latency with working memory, memory recognition, word fluency, and divided attention. We found no correlations between P3 amplitude and cognition in ecstasy users. P3 main components were related to cannabis cumulative use but not to ecstasy consumption.

These results are consistent with extensive evidence of poorer cognitive performance in tests of processing speed, memory, and executive functions associated with heavy ecstasy use. Impaired recognition and delayed recall are among the more common memory deficits reported in ecstasy users (Quednow et al. 2006) with lifetime use being significantly associated with poorer verbal memory performance (Parrott 2006). Moreover, long-term prospective memory problems are also self-reported by heavy and moderate ecstasy users related with the extent of ecstasy use (Rodgers et al. 2003) and with nondrug factors such as prolonged dancing or overheat self-perception (Parrott et al. 2006). In addition, word fluency and syllogistic reasoning deficits indicate that ecstasy polydrug use is associated with impaired higher-order executive functioning, particularly related to poorer access to long-term memory (Fox et al. 2002; Montgomery et al. 2005) and working memory processes (Fisk et al. 2005), respectively. Slower processing speed in ecstasy users has been also reported in previous studies (Croft et al. 2001b; Wareing et al. 2007) with negative implications over several executive functions. This latter deficit has been more closely related to MDMA use than cannabis intake (Croft et al. 2001b). The fact that no significant group effect was found at baseline (t1) may well respond to the reduced sample size, since our previous study in a larger sample of 94 participants (de Sola et al., in press) showed fluency deficits in ecstasy users at baseline. In this previous study, we also showed that ecstasy users performed poorer than controls on tests of word fluency,

working memory, and processing speed at 2-year follow-up. Furthermore, there was a significant association between ecstasy lifetime use and episodic memory, which was also observed in the present study. Although we are aware that the limited sample size is an important limitation of this study, results from both studies agree to demonstrate subtle cognitive deficits in ecstasy users that remain static or further deteriorate with time. The fact that cognitive alterations were observable after 1 and 2 years in our two studies is consistent with previous findings, indicating that cognitive alterations tend to persist (Gouzoulis-Mayfrank et al. 2005; Reneman et al. 2006; Thomasius et al. 2006) or further deteriorate across time (Zakzanis and Young 2001; Zakzanis and Campbell 2006). However, we should note that these alterations were subtle and subclinical, since ecstasy users performed all tests within the normal range.

P3 ERPs elicited in all three groups fell within the normal range across the whole study, although ecstasy polydrug users showed a nonsignificant pattern of reduced P3 amplitude and increased latency when compared with the control groups. Thus, the present findings failed to reflect neurotoxic changes induced by prolonged recreational ecstasy use on this neurophysiological index. These results are consistent with those of Gamma et al. (2005) who failed to show significant P3 differences between ecstasy users and drug-free controls after covarying for relevant confounding variables (age, education, and cannabis use), which were also controlled in the present study. However, our results stand in contrast with those of Casco et al. (2005) who found reduced P3 amplitude in ecstasy users and Mejias et al. (2005) who found delayed latencies for the P3b component in their ecstasy group. Several differences related to the ecstasy group characteristics and task design could account for discrepancies between both studies. Noteworthy, Casco et al. examined ecstasy users abstinent for at least 6 months, whereas Mejias et al. assessed a mixed group including participants that were actually taking the drug and participants abstinent for an undetermined period of time. In contrast, the present study analyzed performance in current users with minimum controlled abstinence duration of 72 h. Furthermore, we tried to account for polydrug use incorporating a cannabis control group and to carefully assess cooccurring drug use using detailed toxicological analyses, which is an asset contributing to supply more reliable data about the role of ecstasy use. Thus, our results are more representative of nonacute residual or long-term effects of ecstasy polydrug use. Furthermore, the type of task used was markedly different among these three studies. Casco et al. used a visual attention discrimination task and found robust effects for the frontal and especially the occipital waves, which were not recorded in the present study. In contrast, Mejias et al. used a more ecologically sound visual test containing

emotional facial expressions, which may introduce factors related to emotional appraisal in the P3 evaluation. Nonetheless, more studies are warranted to consistently establish the electrophysiological correlates of ecstasy use. Specifically, although the oddball task is a sound index of attentional orientation, it would be interesting to further explore ERP components during memory or executive function tasks that are impaired at the cognitive level.

Another related aim of the study was to explore the relationship between P3 cortical activity and specific cognitive domains in ecstasy users. Significant associations emerged between P3 latency and working memory, verbal memory recognition, word fluency, and attention with a quite strong power of association. No association was found with P3 amplitude. Several studies support the negative relationship between P3 latency and cognitive performance, reporting faster P3 latency in the prefrontal cortex related to better working memory (Hansell et al. 2005) or increasing P3 latency linked to normal ageing and slow down of cognitive processing (Knott et al. 2004). Therefore, P3 latency as a measure of cognitive efficiency and mental processing speed (Polich and Criado 2006; Polich 2007) would improve memory subprocesses such as short maintenance and updating and may account for a major efficiency in this domain. This notion could certainly be made extensive to the association relating P3 latency with word fluency due to the finding that probably faster neural processing timing (required to evaluate a target stimuli) may enhance other interconnected processes such as access to long-term memory storage. Consistent with this view, working memory, semantic word fluency, and P3 latency would be related measures. In contrast, association between P3 latency with memory recognition emerged but not with the expected trend (faster latency was associated with poorer recognition). This finding is counterintuitive and may reflect a statistical artifact. Otherwise, this could tentatively explain the poorer memory recognition of the ecstasy group. In that case, it would reflect poorer cognitive efficiency associated with increased neural processing speed that leads to inaccurate endorsement of false alarms (a “lure” effect). Divided attention was also found to be positively associated with increased processing timing in ecstasy group. Again, this finding could respond to the engagement of compensatory attentional processes that could slow down mental processing speed. Overall, the relationships shown between P3 latency, memory, attention, and executive functions could partly respond to the widespread distribution of brain areas involved both in P3 generation (Wager and Smith 2003; Nebel et al. 2005; Baldo et al. 2006) and these cognitive abilities. As such, the latter associations may tentatively suggest that these specific cognitive domains and P3 ERPs could be mediated by common neural substrates.

We found no correlation between the P3 main components and lifetime ecstasy use, similar to Gamma et al. (2005). In contrast, correlation analyses highlighted the contribution of cannabis long-term cumulative consumption (number of joints) to P3 latency, although the direction of the relationship was unexpected: higher use, faster latency. This finding indicates that cannabis use is not an overriding negative factor for P3 integrity in this sample of ecstasy and cannabis users. In fact, previous studies indicate that the co-use of cannabis and ecstasy may result in dynamic or synergistic effects of both drugs. It has been suggested that cannabis co-use may attenuate ecstasy-related neurotoxicity due to cannabinoids' antioxidant and hypothermic properties. This hypothesis is supported by the fact that the degree of "neurotoxicity" observed in ecstasy polydrug users in PET and SPECT studies is often weaker than that predicted by animal studies with pure MDMA treatment (Parrott et al. 2007). Nevertheless, neuroprotective effects appear to be only partial; protective doses seem much higher than recreational doses and protective effects are still unknown in cannabinoid-tolerant animals and, therefore, in frequent cannabis users (Sala and Braida 2005). Turning back to cognition, the majority of studies report that co-use of both drugs contributes to cognitive impairment, although the nature of this association remains unclear (Parrott et al. 2007). More research is thus warranted to clarify this issue.

Besides the mentioned methodological limitations, there are further factors inherent to this field of research in humans which allow alternative explanations of our findings, such as inaccurate retrospective self-reports of ecstasy use or uncertainties related to the precise chemical composition of ecstasy tablets. Reduced arousal and restlessness associated with ecstasy user's lifestyle and heavy cannabis use withdrawal can also affect cognitive and ERP measures. In this sense, the 72-h abstinence period could have not, being in certain cases, long enough to rule out residual effects of the substances used. Moreover, our study is retrospective, therefore, we cannot rule out the possibility of premorbid group differences in intellectual skills or cognitive and brain functioning. However, IQ cannot explain the poorer cognitive performance reported in ecstasy users, since differences with healthy controls were not clinically relevant and became nonsignificant at the end of the study, and group differences remained significant after adjusting for this variable. Possible directions for future research on long-term ecstasy effects could focus on prospective designs with large cohorts of young nonusers belonging to risk groups of drug abuse, during wide life periods (Gouzoulis-Mayfrank and Daumann 2006). This kind of study would supply more reliable data on several key issues: the neurotoxic impact on developmental stages, behavioral and cognitive changes associated to drug history, drug interactions, probable trend of chronic impairment or

reversibility in case of abstinence, and functional impact on every daily life.

In conclusion, our results demonstrate several cognitive subclinical deficits in chronic ecstasy polydrug users than drug-naïve controls after 1 year relating to memory, executive functions, and information processing speed. Findings remain significant after adjusting for gender and IQ. Cognitive deficits show a stable but not progressive trend after 12 months in ecstasy users. The three groups did not differ significantly in P3 response, suggesting no impairment in neuroelectric brain activation in ecstasy users. This finding was further supported by the fact that P3 response remained stable and within the normal range along the whole study period, although ecstasy users showed consistently poorer latency and amplitude. Ecstasy cumulative use was related to lower performance in memory recognition whereas cannabis consumption was linked to P3 latency. The overall findings may be explained by ecstasy or ecstasy/cannabis-induced neurotoxic impairment on cognitive function, but not in brain activation, although preexisting cognitive differences cannot be ruled out. The present group differences seem to have limited consequences insofar as poorer cognitive performance by ecstasy users suggests subclinical impairment due to the fact that the results keep within standard norms and because neuroelectric brain activation is similar in all three groups with measures standing within the normal range.

Acknowledgements This study was supported in part by Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS-00/00777) and Plan Nacional Sobre Drogas (INT/2012/2002) Spain, the project "Neurotossicità a Lungo Termine dell' Ecstasy" from Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy, and Generalitat de Catalunya (2001SGR00407, SGR 2005).

Conflict of interests The authors declare the absence of conflicts of interest.

References

- Baldo JV, Schwartz S, Wilkins D, Dronkers NF (2006) Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc* 12:896–900
- Benton AL, Hamsler K deS (1976) *Multilingual Aphasia Examination: Manual of instruction*. Iowa City: University of Iowa
- Casco C, Forcella M, Beretta G, Grieco A, Campana G (2005) Long-term effects of MDMA (ecstasy) on the human central nervous system revealed by visual evoked potentials. *Addict Biol* 10:187–195
- Croft RJ, Klugman A, Baldeweg T, Gruzeliier JG (2001a) Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA ("Ecstasy") users. *Am J Psychiatr* 158:1687–1692
- Croft RJ, Mackay AJ, Mills AT, Gruzeliier JG (2001b) The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology* 153:373–379
- Daumann J, Till B, Fischermann T, Rezk M, Gouzoulis-Mayfrank E (2006) Intensity dependence of auditory evoked dipole source activity in polydrug ecstasy users: evidence from an 18 months longitudinal study. *J Psychopharmacol* 20:236–244

- de la Torre R, Farre M (2004) Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): the limitations of scaling from animals to humans. *Trends Pharmacol Sci* 25:505–508
- Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA (2000) *California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II)*. San Antonio: Psychological Corporation
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2007) *OEDT Annual Report- The State of the Drugs Problem in Europe*, pp. 48–55
- Fox HC, McLean A, Turner JJ, Parrott AC, Rogers R, Sahakian BJ (2002) Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA (“ecstasy”) polydrug users. *Psychopharmacology* 162:203–214
- Gamma A, Brandeis D, Brandeis R, Vollenweider FX (2005) The P3 in ‘ecstasy’ polydrug users during response inhibition and execution. *J Psychopharmacol* 19:504–512
- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J (2006) Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction* 101:348–361
- Gouzoulis-Mayfrank E, Fischermann T, Rezk M, Thimm B, Hensen G, Daumann J (2005) Memory performance in polyvalent MDMA (ecstasy) users who continue or discontinue MDMA use. *Drug Alcohol Depend* 78:317–323
- Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O’Shea E, Colado MI (2003) The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, “ecstasy”). *Pharmacol Rev* 55:463–508
- Fisk JE, Montgomery C, Wareing M, Murphy PN (2005) Reasoning deficits in ecstasy (MDMA) polydrug users. *Psychopharmacology* 181:550–559
- Hansell NK, Wright MJ, Luciano M, Geffen GM, Geffen LB, Martin NG (2005) Genetic covariation between event-related potential (ERP) and behavioral non-ERP measures of working-memory, processing speed, and IQ. *Behav Genet* 35:695–706
- Hansenne M (2000) The p300 cognitive event-related potential. I. theoretical and psychobiologic perspectives. *Neurophysiol Clin* 30:191–210
- Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA (1999) Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/–) 3,4-methylenedioxyamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci* 19:5096–5107
- Horn H, Syed N, Lanfermann H, Maurer K, Dierks T (2003) Cerebral networks linked to the event-related potential P300. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253:154–159
- Hothorn T, Bretz F, Westfall P with contributions by Richard M. Heiberger (2007) *multcomp: simultaneous inference for general linear hypotheses*. R package version 0.992-6.
- Iacono WG, McGue M (2006) Association between P3 event-related brain potential amplitude and adolescent problem behavior. *Psychophysiology* 43:465–469
- Iacono WG, Carlson SR, Malone SM, McGue M (2002) P3 event-related potential amplitude and the risk for disinhibitory disorders in adolescent boys. *Arch Gen Psychiatry* 59:750–757
- Kalechstein AD, De La Garza R 2nd, Mahoney JJ 3rd, Fantegrossi WE, Newton TF (2007) MDMA use and neurocognition: a meta-analytic review. *Psychopharmacology* 189:531–537
- Knott V, Millar A, Dulude L, Bradford L, Alwahabi F, Lau T, Shea C, Wiens A (2004) Event-related potentials in young and elderly adults during a visual spatial working memory task. *Clin EEG Neurosci* 35:185–192
- Lamers CT, Bechara A, Rizzo M, Ramaekers JG (2006) Cognitive function and mood in MDMA/THC users, THC users and non-drug using controls. *J Psychopharmacol* 20:302–311
- Linden DE (2005) The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neurosci* 11:563–576
- Lyles J, Cadet JL (2003) Methylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy) neurotoxicity: cellular and molecular mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 42:155–168
- McCann UD, Szabo Z, Seckin E, Rosenblatt P, Mathews WB, Ravert HT, Dannals RF, Ricaurte GA (2005) Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [11C]McN5652 and [11C]DASB. *Neuropsychopharmacology* 30:1741–1750
- Mejias S, Rossignol M, Debatisse D, Strel E, Servais L, Guerit JM, Philippot P, Campanella S (2005) Event-related potentials (ERPs) in ecstasy (MDMA) users during a visual oddball task. *Biol Psychol* 69:333–352
- Miller EN (1990) *California Computerized Assessment Battery (Cal-CAP): Manual*. Los Angeles: Norland Software
- Montgomery C, Fisk JE, Newcombe R, Murphy PN (2005) The differential effects of ecstasy/polydrug use on executive components: shifting, inhibition, updating and access to semantic memory. *Psychopharmacology* 182:262–276
- Morgan MJ (2000) Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology* 152:230–248
- Nebel K, Wiese H, Stude P, de Greiff A, Diener HC, Keidel M (2005) On the neural basis of focused and divided attention. *Brain Res Cogn Brain Res* 25:760–776
- Parrott AC (2006) MDMA in humans: factors which affect the neurophysiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *J Psychopharmacol* 20:147–163
- Parrott AC, Rodgers J, Buchanan T, Ling J, Heffernan T, Scholey AB (2006) Dancing hot on Ecstasy: physical activity and thermal comfort ratings are associated with the memory and other psychobiological problems reported by recreational MDMA users. *Hum Psychopharmacol* 21:285–298
- Parrott AC, Milani RM, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J (2007) Cannabis and ecstasy/MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine): an analysis of their neurophysiological interactions in recreational users. *J Neural Transm* 114:959–968
- Pichini S, Poudevida S, Pujadas M, Menoyo E, Pacifici R, Farré M, de la Torre R (2006) Assessment of chronic exposure to MDMA in a group of consumers by segmental hair analysis. *Ther Drug Monit* 28:106–109
- Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D the R Core team (2007) *nlme: linear and nonlinear mixed effects models*. R package version 3.1-86
- Polich J (2007) Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 118:2128–2148
- Polich J, Criado JR (2006) Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol* 60:172–185
- Pujadas M, Pichini S, Poudevida S, Menoyo E, Zuccaro P, Farré M, de la Torre R (2003) Development and validation of a gas chromatography-mass spectrometry assay for hair analysis of amphetamine, methamphetamine and methylenedioxy derivatives. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 798:249–255
- Quednow BB, Jessen F, Kuhn KU, Maier W, Daum I, Wagner M (2006) Memory deficits in abstinent MDMA (ecstasy) users: neuropsychological evidence of frontal dysfunction. *J Psychopharmacol* 20:373–384
- Ramier AM, Hécaen H (1970) Rôle respectif des atteintes frontales et de la latéralisation lésionnelle dans les déficits de la fluence verbale. *Revue Neurologique* 123:17–22
- Reneman L, Schilt T, de Win MM, Booij J, Schmand B, van den Brink W, Bakker O (2006) Memory function and serotonin transporter promoter gene polymorphism in ecstasy (MDMA) users. *J Psychopharmacol* 20:389–399
- Rey A (1941) L’examen psychologique dans le cas d’encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* 28:286–340
- Rey A (1959) Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Les éditions du Centre de Psychologie appliqué. Paris

- Rodgers J, Buchanan T, Scholey AB, Heffernan TM, Ling J, Parrott AC (2003) Patterns of drug use and the influence of gender on self-reports of memory ability in ecstasy users: a web-based study. *J Psychopharmacol* 17:389–396
- Sala M, Braida D (2005) Endocannabinoids and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) interaction. *Pharmacol Biochem Behav* 81:407–416
- Scheffel U, Szabo Z, Mathews WB, Finley PA, Dannals RF, Ravert HT, Szabo K, Yuan J, Ricaurte GA (1998) In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity—a positron emission tomography study in the living baboon brain. *Synapse* 29:183–192
- Shallice T (1982) Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 298:199–209
- Smith A (1973) Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual. Los Angeles: Western Psychological Services
- Solowij N, Michie PT, Fox AM (1995) Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry* 37:731–739
- Thomasius R, Zaplova P, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Wartberg L, Nebeling B, Schmoltdt A (2006) Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *J Psychopharmacol* 20:211–225
- Tuchtenhagen F, Daumann J, Norra C, Gobbelé R, Becker S, Pelz S, Sass H, Buchner H, Gouzoulis-Mayfrank E (2000) High intensity dependence of auditory evoked dipole source activity indicates decreased serotonergic activity in abstinent ecstasy (MDMA) users. *Neuropsychopharmacology* 22:608–617
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2006) World Drug Report 1:143–152
- Verheyden SL, Henry JA, Curran HV (2003) Acute, sub-acute and long-term subjective consequences of ‘ecstasy’ (MDMA) consumption in 430 regular users. *Hum Psychopharmacol* 18:507–517
- Wager TD, Smith EE (2003) Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:255–274
- Wareing M, Fisk JE, Montgomery C, Murphy PN, Chandler MD (2007) Information processing speed in ecstasy (MDMA) users. *Hum Psychopharmacol* 22:81–88
- Wechsler D (1977a) Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio: The Psychological Corporation
- Wechsler D (1977b) Wechsler Memory Scale. Third edition manual. San Antonio: The Psychological Corporation
- Yoon HH, Iacono WG, Malone SM, McGue M (2006) Using the brain P300 response to identify novel phenotypes reflecting genetic vulnerability for adolescent substance misuse. *Addict Behav* 31:1067–1087
- Zakzanis KK, Young DA (2001) Memory impairment in abstinent MDMA (“ecstasy”) users: a longitudinal investigation. *Neurology* 56:966–969
- Zakzanis KK, Campbell Z (2006) Memory impairment in now abstinent MDMA users and continued users: a longitudinal follow-up. *Neurology* 66:740–741
- Zakzanis KK, Campbell Z, Jovanovski D (2007) The neuropsychology of ecstasy (MDMA) use: a quantitative review. *Hum Psychopharmacol* 22:427–435

ANEXO II

Protocolo de evaluación neuropsicológica

**EVALUACIÓN DE LA MDMA (“EXTASIS”) EN UNA POBLACIÓN DE CONSUMIDORES
HABITUALES**

PROTOCOLO DE VALORACIÓN NEUROPSICOLOGICA II

(Valoración 5)

Indice de pruebas y orden de aplicación

Subpruebas del *CALCap*

Cubos de Corsi (subtest del WMS-III; directo e inverso)

Symbol Digit Modalities Test (SDMT). (Test de símbolo-dígito)

Torre de Londres

California Verbal Learning Test II (recuerdo libre inmediato y a corto plazo; *cued-recall* a corto plazo)

Figura compleja de Rey. (Copia)

Letter Number Sequencing (subtest del WMS-III).

Figura compleja de Rey (memoria inmediata)

Subtest de Vocabulario del WAIS-III

California Verbal Learning Test II (recuerdo libre largo plazo; *cued-recall* a largo plazo, reconocimiento)

Fluencia verbal semántica (3 categorías) y fonológica (P, FAS y letra excluida)

Figura compleja de Rey (memoria diferida)

Test conductual de memoria Rivermead (RBMT)

VARIABLES DEL SUJETO ESTUDIO ENTE

| | |
|----------------------|----------------|
| Nº identificación: | Nº evaluación: |
| Iniciales: | Edad: |
| Fecha de nacimiento: | Sexo: |
| Años de escolaridad: | Nivel escolar: |

VARIABLES ESENCIALES DE LA EVALUACIÓN

Evaluator: _____

Fecha de administración: _____

Hora de inicio: _____

Fecha de finalización: _____

COMENTARIOS

Dominant hand: _____

Simple RT – Dominant Hand:

| | |
|----|--|
| RT | |
|----|--|

Choice Reaction Time – Digits:

| | |
|------------------------|--|
| Mean RT | |
| True Positives (X/15) | |
| False Positives (X/85) | |
| A' Score | |

Sequential Reaction Time 1:

| | |
|------------------------|--|
| Mean RT | |
| True Positives (X/20) | |
| False Positives (X/80) | |
| A' Score | |

Sequential Reaction Time 2:

| | |
|------------------------|--|
| Mean RT | |
| True Positives (X/20) | |
| False Positives (X/80) | |
| A' Score | |

Language Discrimination:

| | |
|------------------------|--|
| Mean RT | |
| True Positives (X/24) | |
| False Positives (X/96) | |
| A' Score | |

Form Discrimination:

| | |
|------------------------|--|
| Mean RT | |
| True Positives (X/20) | |
| False Positives (X/80) | |
| A' Score | |

Difference Scores

| | |
|-------------------------------------|--|
| Choice RT- Sequential RT1 | |
| Choice RT - Sequential RT2 | |
| Choice RT - Language Discrimination | |
| Choice RT – Form Discrimination | |

Nombre:..... Fecha: HC: Escolaridad: Edad:

SPAN VISUAL DIRECTO

| Ítem | Ensayo | Respuesta | |
|------|----------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. | Ensayo 1 | 3 - 10 | |
| | Ensayo 2 | 7 - 4 | |
| 2. | Ensayo 1 | 1 - 9 - 3 | |
| | Ensayo 2 | 8 - 2 - 7 | |
| 3. | Ensayo 1 | 4 - 9 - 1 - 6 | |
| | Ensayo 2 | 10 - 6 - 2 - 7 | |
| 4. | Ensayo 1 | 6 - 5 - 1 - 4 - 8 | |
| | Ensayo 2 | 5 - 7 - 9 - 8 - 2 | |
| 5. | Ensayo 1 | 4 - 1 - 9 - 3 - 8 - 10 | |
| | Ensayo 2 | 9 - 2 - 6 - 7 - 3 - 5 | |
| 6. | Ensayo 1 | 10 - 1 - 6 - 4 - 8 - 5 - 7 | |
| | Ensayo 2 | 2 - 6 - 3 - 8 - 2 - 10 - 1 | |
| 7. | Ensayo 1 | 7 - 3 - 10 - 5 - 7 - 8 - 4 - 9 | |
| | Ensayo 2 | 6 - 9 - 3 - 2 - 1 - 7 - 10 - 5 | |
| 8. | Ensayo 1 | 5 - 8 - 4 - 10 - 7 - 3 - 1 - 9 - 6 | |
| | Ensayo 2 | 8 - 2 - 6 - 1 - 10 - 3 - 7 - 4 - 9 | |
| | | Item max | Puntuación directa (0-16) |

SPAN VISUAL INVERSO

| Ítem | Ensayo | Respuesta | |
|------|----------|---|--------------------------------------|
| 1. | Ensayo 1 | 7 - 4 (4-7) | |
| | Ensayo 2 | 3 - 10 (10-3) | |
| 2. | Ensayo 1 | 8 - 2 - 7 (7-2-8) | |
| | Ensayo 2 | 1 - 9 - 3 (3-9-1) | |
| 3. | Ensayo 1 | 10 - 6 - 2 - 7 (7-2-6-10) | |
| | Ensayo 2 | 4 - 9 - 1 - 6 (6-1-9-4) | |
| 4. | Ensayo 1 | 5 - 7 - 9 - 8 - 2 (2-8-9-7-5) | |
| | Ensayo 2 | 6 - 5 - 1 - 4 - 8 (8-4-1-5-6) | |
| 5. | Ensayo 1 | 9 - 2 - 6 - 7 - 3 - 5 (5-3-7-6-2-9) | |
| | Ensayo 2 | 4 - 1 - 9 - 3 - 8 - 10 (10-8-3-9-1-4) | |
| 6. | Ensayo 1 | 2 - 6 - 3 - 8 - 2 - 10 - 1 (1-10-2-8-3-6-2) | |
| | Ensayo 2 | 10 - 1 - 6 - 4 - 8 - 5 - 7 (7-5-8-4-6-1-10) | |
| 7. | Ensayo 1 | 6 - 9 - 3 - 2 - 1 - 7 - 10 - 5 (5-10-7-1-2-3-9-6) | |
| | Ensayo 2 | 7 - 3 - 10 - 5 - 7 - 8 - 4 - 9 (9-4-8-7-5-10-3-7) | |
| 8. | Ensayo 1 | 8 - 2 - 6 - 1 - 10 - 3 - 7 - 4 - 9 (9-4-7-3-10-1-6-2-8) | |
| | Ensayo 2 | 5 - 8 - 4 - 10 - 7 - 3 - 1 - 9 - 6 (6-9-1-3-7-10-4-8-5) | |
| | | Item max | Puntuación inversa (0-16) |

Puntuación total (Suma de puntuación directa e inversa (0-32))

Tiempo límite de la prueba: 90 segundos

Instrucciones: Pedir al sujeto que realice los ítems de práctica sustituyendo los símbolos por números. Los ítems de práctica quedan fuera de tiempo. Una vez realizados los ítems de prueba, el sujeto deberá completar el máximo número de casillas en 90 segundos.

Puntuación: será el número de sustituciones correctas en el intervalo de 90 segundos, y no incluirá las sustituciones que se hagan durante la práctica. También se debe anotar el número de errores.

El evaluador deberá asegurarse de que el sujeto ha entendido la tarea. Cualquier error cometido en las 10 primeras casillas de práctica deberá ser señalado por el evaluador de forma inmediata y corregido por el paciente. Si el sujeto no ha entendido la tarea se le vuelve a explicar la tarea con nuevos ejemplos hasta que lo haya entendido.

“Ahora, cuando yo diga “Adelante”, escribirá los números como lo ha venido haciendo y tan rápidamente como pueda, hasta que yo diga “Alto”. Cuando llegue al final de la primera línea, continúe rápidamente con la siguiente sin detenerse y así sucesivamente. Si comete un error no lo borre, simplemente escriba la respuesta correcta encima del error. No se salte ninguna casilla y trabaje tan rápidamente como pueda. ¿Esta listo? Adelante”.

| | |
|--|--|
| Puntuación total (0-110): suma aciertos - errores | |
| Errores (0-110): | |
| Puntuación total correcto (0-110): puntuación total - errores | |

KEY

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (| ÷ | ┌ | Γ | ┐ | > | + |) | ÷ |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (| ┐ | ÷ | (| ┌ | > | ÷ | Γ | (| > | ÷ | (| > | (| ÷ |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Γ | > | (| ÷ | ┐ | > | ┌ | Γ | (| ÷ | > | ÷ | Γ | ┌ |) |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Γ | ┐ | + |) | (| ┌ | + | Γ |) | ┐ | ÷ | ÷ | ┌ | Γ | + |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ÷ | Γ | ┐ | (| > | Γ | (| ┐ | > | + | ÷ |) | ┌ | > | Γ |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ÷ | ┐ |) | ┌ | > | + | Γ | ┐ | ÷ | ┌ | + | ÷ | ÷ |) | (|
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| > | ÷ | + | ÷ | ┌ | > | Γ | ÷ | (| + | ÷ | ┐ | > |) | Γ |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ÷ |) | + | ÷ | ┌ | + |) | ┐ | (| ÷ | ÷ | (| Γ | ┌ | > |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ┐ | ÷ | (| > | Γ | ÷ | (| > | ÷ | + | ┌ | ┐ | Γ |) | ÷ |
| | | | | | | | | | | | | | | |

Nombre: Fecha: HC: Escolaridad: Edad:

EJECUCIÓN

Se colocan las dos tablas, una delante del sujeto y otra delante del examinador, de tal forma que el palo más pequeño de cada tabla quede a la izquierda, visto por el examinador.

Instrucciones: **“Aquí tengo dos tablas con tres palos cada una. Los palos tienen diferentes medidas. También tengo tres bolas de diferentes colores (mostrar), una amarilla (Am), una roja (R) y una azul (A). Todas las bolas tienen un agujero en el medio para que se puedan colocar en los diferentes palos.”**

“En este ejercicio se trata de que vd. consiga el diseño que construiré en mi tabla en su tabla con los MÍNIMOS movimientos posibles. Su diseño inicial siempre será diferente al mío. Hay algunas normas que debe respetar mientras intenta conseguir que sus bolas queden en la misma posición que las mías:

1. **En el palo más pequeño (1) sólo puede haber una bola, en el palo medio (2) puede haber hasta un máximo de dos bolas y sólo en el palo más largo (3) puede haber las tres bolas juntas.**
2. **Al mover las bolas NUNCA puede quedarse una bola ni en la mano, ni sobre la mesa para mover otra. Siempre que coja una bola debe moverla a otro palo.**

“Recuerde que es más importante hacer los diferentes ejercicios con los MÍNIMOS movimientos posibles que lo más rápido posible. Puede pensar antes de empezar para optimizar sus movimientos.”

Se recogen las siguientes variables:

- *Tiempo latencia:* Tiempo que transcurre desde la posición de los dos diseños hasta que el sujeto mueve la primera bola.
- *Movimientos:* Nº de movimientos que el sujeto requiere para lograr el diseño del examinador. Se permiten hasta 18 movimientos. Se recomienda la anotación del palo al que mueve la bola y su color (p. ej.: 2Am sería un movimiento de la bola amarilla del palo pequeño o grande al palo medio).
- *Tiempo total:* Latencia + tiempo que tarda el sujeto en conseguir el diseño de examinador.

| ÍTEMS | | TIEMPO LATENCIA | MOVIMIENTOS | TIEMPO TOTAL |
|-------|----|-----------------|-------------|--------------|
| 1 | N | | | |
| 2 | I+ | | | |
| 3 | I- | | | |
| 4 | N | | | |
| 5 | N | | | |
| 6 | I- | | | |
| 7 | N | | | |
| 8 | I+ | | | |
| 9 | N | | | |
| 10 | I+ | | | |
| 11 | N | | | |
| 12 | I- | | | |

TABLA DE RESUMEN DE PUNTUACIONES

Tipos:

N = Normal (sin guía previa por el modelo)

I + = Imitación positiva (siguiendo la inferencia del modelo del examinador se puede solucionar el ítem con los mínimos movimientos requeridos)

I - = Imitación negativa (siguiendo la inferencia del modelo del examinador no se puede solucionar el ítem con los mínimos movimientos requeridos)

Nº de movimientos:

Movimientos mínimos requeridos para solucionar el ítem.

PD = Puntuación directa

PT = puntuación tipificada siguiendo un baremo brasileño no publicado.

$$PT = \{(\bar{X} - PD) \div Sd\} \times 10 + 50$$

PT: Media = 50; Sd = 10

| ÍTEM | TIPO | Nº MIN MOV | TIEMPO TOTAL | TIEMPO LATENCIA | Nº MOV. SUJ. |
|--------------|------------|------------|---|---|---|
| 1 | N | 3 | | | |
| 5 | N | 3 | | | |
| 11 | N | 3 | | | |
| MEDIA | N | 3 | PD= $\bar{X} = 16.23$ PT= Sd= 24.10 | PD= $\bar{X} = 7.474$ PT= Sd= 9.524 | PD= $\bar{X} = 3.07$ PT= Sd= 0.13 |
| 4 | N | 5 | | | |
| 7 | N | 5 | | | |
| 9 | N | 5 | | | |
| MEDIA | N | 5 | PD= $\bar{X} = 33.66$ PT= Sd= 37.51 | PD= $\bar{X} = 10.30$ PT= Sd= 10.96 | PD= $\bar{X} = 6.58$ PT= Sd= 1.61 |
| 2 | I + | 5 | | | |
| 8 | I + | 5 | | | |
| 10 | I + | 5 | | | |
| MEDIA | I + | 5 | PD= $\bar{X} = 21.99$ PT= Sd= 13.64 | PD= $\bar{X} = 8.72$ PT= Sd= 9.59 | PD= $\bar{X} = 6.23$ PT= Sd= 2.11 |
| 3 | I - | 5 | | | |
| 6 | I - | 5 | | | |
| 12 | I - | 5 | | | |
| MEDIA | I - | 5 | PD= $\bar{X} = 26.81$ PT= Sd= 22.80 | PD= $\bar{X} = 10.76$ PT= Sd= 20.84 | PD= $\bar{X} = 7.14$ PT= Sd= 2.12 |

Nombre:..... Fecha: HC: Escolaridad: Edad:

TABLA RESUMEN DE PUNTUACIONES

| | Total | | Total |
|---|--------------|---|--------------|
| Ensayo 1: Recuerdo Libre Correctos | | Recuerdo Libre a Largo Plazo Correctos | |
| Ensayo 2: Recuerdo Libre Correctos | | Recuerdo Inducido a Largo Plazo Correctos | |
| Ensayo 3: Recuerdo Libre Correctos | | Recuerdo Libre (Inmediato y Diferido, todos los tipos) Intrusiones | |
| Ensayo 4: Recuerdo Libre Correctos | | Recuerdo Inducido (todos los tipos) Intrusiones | |
| Ensayo 5: Recuerdo Libre Correctos | | (Todos los ensayos de Recuerdo, todos los tipos) Total Intrusiones | |
| Ensayos 1-5: Recuerdo Libre Correctos | | (Todos los ensayos de Recuerdo) Total Repeticiones | |
| Lista B: Recuerdo Libre Correctos | | Reconocimiento Sí/No a Largo Plazo Aciertos | |
| Recuerdo Libre a Corto Plazo Correctos | | Reconocimiento Sí/No a Largo Plazo Falsos Positivos | |
| Recuerdo Inducido a Corto Plazo Correctos | | Reconocimiento por Elección Forzada Número de aciertos | |

Lista A: Recuerdo libre inmediato.

Ensayo 1: *Le voy a leer una lista de palabras. Escuche atentamente porque, cuando yo termine, le voy a pedir que me diga todas las palabras que pueda. Las puede decir en cualquier orden, pero dígame tantas como recuerde. ¿Preparado?*

Ensayos 2, 3, 4 y 5: *Voy a leer otra vez la misma lista, como antes, dígame tantas palabras como recuerde, en cualquier orden, incluyendo palabras que ya me haya dicho anteriormente. Anotar todas y cada una de las respuestas, incluyendo intrusiones y perseveraciones*

| Lista A | | Ensayo 1 | | Tipo resp. | Ensayo 2 | | Tipo resp. | |
|--------------------|----|------------|----------|--------------------|--------------------|----------|--------------------|------------|
| TREN | 1 | | | | 1 | | | |
| JUDÍAS | 2 | | | | 2 | | | |
| CABALLO | 3 | | | | 3 | | | |
| ARMARIO | 4 | | | | 4 | | | |
| BERENJENAS | 5 | | | | 5 | | | |
| CARRO | 6 | | | | 6 | | | |
| LIBRERÍA | 7 | | | | 7 | | | |
| LOBO | 8 | | | | 8 | | | |
| BARCO | 9 | | | | 9 | | | |
| LÁMPARA | 10 | | | | 10 | | | |
| GUISANTES | 11 | | | | 11 | | | |
| TORO | 12 | | | | 12 | | | |
| SOFÁ | 13 | | | | 13 | | | |
| AUTOBÚS | 14 | | | | 14 | | | |
| OSO | 15 | | | | 15 | | | |
| TOMATE | 16 | | | | 16 | | | |
| | 17 | | | | 17 | | | |
| | 18 | | | | 18 | | | |
| | 19 | | | | 19 | | | |
| | 20 | | | | 20 | | | |
| Total Correctos | | C | | | Total Correctos | C | | |
| Total Repeticiones | | R | | | Total Repeticiones | R | | |
| Total Intrusiones | | I | | | Total Intrusiones | I | | |
| Ensayo 3 | | Tipo resp. | Ensayo 4 | | Tipo resp. | Ensayo 5 | | Tipo resp. |
| 1 | | | 1 | | | 1 | | |
| 2 | | | 2 | | | 2 | | |
| 3 | | | 3 | | | 3 | | |
| 4 | | | 4 | | | 4 | | |
| 5 | | | 5 | | | 5 | | |
| 6 | | | 6 | | | 6 | | |
| 7 | | | 7 | | | 7 | | |
| 8 | | | 8 | | | 8 | | |
| 9 | | | 9 | | | 9 | | |
| 10 | | | 10 | | | 10 | | |
| 11 | | | 11 | | | 11 | | |
| 12 | | | 12 | | | 12 | | |
| 13 | | | 13 | | | 13 | | |
| 14 | | | 14 | | | 14 | | |
| 15 | | | 15 | | | 15 | | |
| 16 | | | 16 | | | 16 | | |
| 17 | | | 17 | | | 17 | | |
| 18 | | | 18 | | | 18 | | |
| 19 | | | 19 | | | 19 | | |
| 20 | | | 20 | | | 20 | | |
| Total Correctos | | C | | Total Correctos | C | | Total Correctos | C |
| Total Repeticiones | | R | | Total Repeticiones | R | | Total Repeticiones | R |
| Total Intrusiones | | I | | Total Intrusiones | I | | Total Intrusiones | I |

Lista B: Recuerdo libre inmediato.

Ahora voy a leerle una segunda lista de palabras. Cuando acabe, quiero que me diga tantas palabras como recuerde de esta segunda lista, en cualquier orden. No me diga palabras de la primera lista, sólo de la segunda.

| | Lista B | Ensayo B | | Tipo resp. |
|--|-------------------|--------------------|---|------------|
| | | TROMPETA | 1 | |
| | COL | 2 | | |
| | GALLINA | 3 | | |
| | BAÑO | 4 | | |
| | PIMIENTO | 5 | | |
| | ACORDEÓN | 6 | | |
| | DESPACHO | 7 | | |
| | MONO | 8 | | |
| | SAXÓFON | 9 | | |
| | PASILLO | 10 | | |
| | ESPÁRRAGOS | 11 | | |
| | SERPIENTE | 12 | | |
| | TERRAZA | 13 | | |
| | TAMBOR | 14 | | |
| | ELEFANTE | 15 | | |
| | ZANAHORIA | 16 | | |
| | | 17 | | |
| | | 18 | | |
| | | 19 | | |
| | | 20 | | |
| | | Total Correctos | C | |
| | | Total Repeticiones | R | |
| | | Total Intrusiones | I | |

Lista A: Recuerdo libre diferido a corto plazo.

Ahora quiero que me diga todas las palabras que pueda de la primera lista, la que le he leído varias veces. No me diga palabras de la segunda lista, sólo de la primera. ¡Adelante! Anotar las respuestas del sujeto, incluyendo intrusiones y perseveraciones.

| | Lista A | Tipo resp. |
|--|--------------------|------------|
| | | 1 |
| | 2 | |
| | 3 | |
| | 4 | |
| | 5 | |
| | 6 | |
| | 7 | |
| | 8 | |
| | 9 | |
| | 10 | |
| | 11 | |
| | 12 | |
| | 13 | |
| | 14 | |
| | 15 | |
| | 16 | |
| | 17 | |
| | 18 | |
| | 19 | |
| | 20 | |
| | Total Correctos | C |
| | Total Repeticiones | R |
| | Total Intrusiones | I |

Lista A: Recuerdo inducido a corto plazo.

- *Dígame todas las palabras de la primera lista que sean artículos de mobiliario*
- *Dígame todas las palabras de la primera lista que sean verduras*
- *Dígame todas las palabras de la primera lista que sean medios de transporte*
- *Dígame todas las palabras de la primera lista que sean animales*

| Artículos de mobiliario | | Tipo resp. | Verduras | | Tipo resp. |
|--------------------------|--|------------|-----------------------------|--|------------|
| 1 | | | 1 | | |
| 2 | | | 2 | | |
| 3 | | | 3 | | |
| 4 | | | 4 | | |
| 5 | | | 5 | | |
| 6 | | | 6 | | |
| 7 | | | 7 | | |
| 8 | | | 8 | | |
| Medios de transporte | | Tipo resp. | Animales | | Tipo resp. |
| 1 | | | 1 | | |
| 2 | | | 2 | | |
| 3 | | | 3 | | |
| 4 | | | 4 | | |
| 5 | | | 5 | | |
| 6 | | | 6 | | |
| 7 | | | 7 | | |
| 8 | | | 8 | | |
| Total Correctos C | | | Total Repeticiones R | | |
| | | | Total Intrusiones I | | |

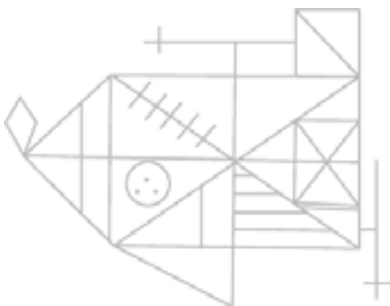
COPIA

Entregue al sujeto las dos hojas siguientes. La primera contiene la figura compleja de Rey y la segunda sirve para que la copie.

Hora de finalización: _____

Tipo de construcción:

Tiempo empleado:

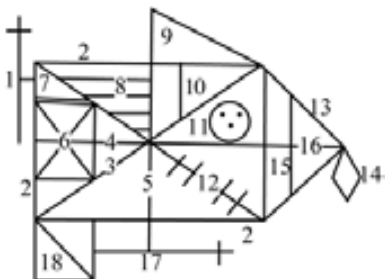


Tipo de construcción

- I. Construcción sobre el armazón.
- II. Detalles englobados en un armazón.
- III. Contorno general.
- IV. Yuxtaposición de detalles.
- V. Detalles sobre un fondo confuso.
- VI. Reducción a un esquema familiar.
- VII. Garabatos.

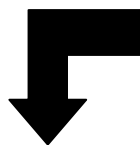
Utilizar colores o números sobre la figura invertida según el orden seguido por el sujeto o bien dibujar la figura al mismo tiempo que éste, si el tipo de construcción así lo requiere.

Anotar el orden de los colores utilizados en la corrección:

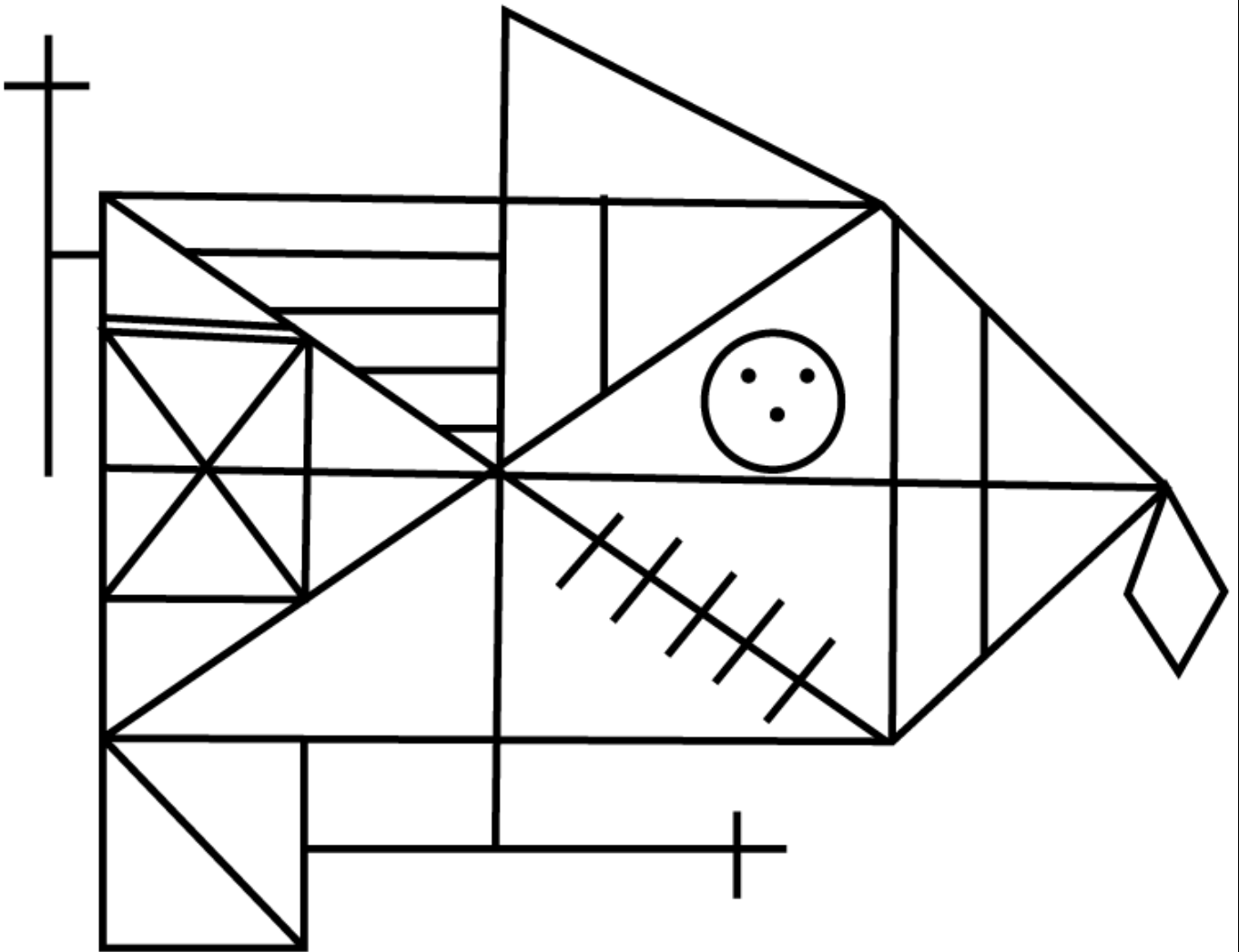


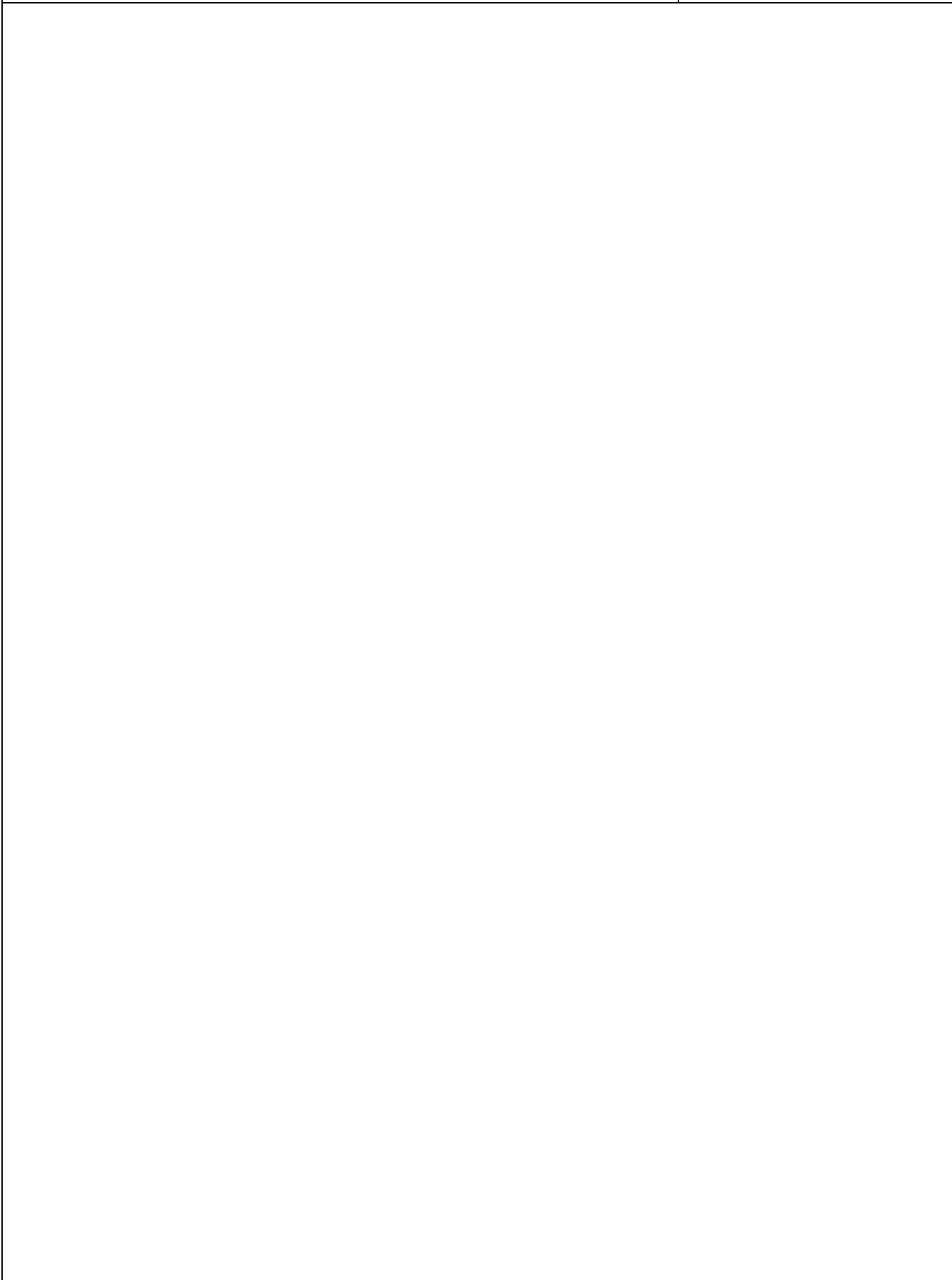
Criterios de exactitud

- 2. Correcto, bien situado.
- 1. Correcto, mal situado.
- 1. Deformado/incompleto, reconocible, bien situado.
- 0.5. Deformado/incompleto, reconocible, mal situado.
- 0. Irreconocible ó ausente.



| | | | | | | | | | | | | | | | | | Elemento | | TOTAL exactitud copia: <input type="text"/> | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----------|--|---|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | | | |
| 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | |
| 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |





| | |
|--|--|
| INSTITUT MUNICIPAL D'ASSISTÈNCIA SANITARIA HOSPITAL DEL MAR NEUROLOGIA DE LA CONDUCTA-NEUROPSICOLOGIA | LETRAS Y NUMEROS (WMS-III) Wechsler, 1997 |
|--|--|

| | | Instrucciones: Aplicar siempre los tres intentos de cada elemento Regla de interrupción: Fallo en tres ensayos de un ítem | |
|-----------------|---------------|--|------------------------------------|
| Ítem | Ensayo | | |
| 1. | Ensayo 1 | L - 2 (2 - L) | |
| | Ensayo 2 | 6 - P (6 - P) | |
| | Ensayo 3 | B - 5 (5 - B) | |
| 2. | Ensayo 1 | F - 7 - L (7 - F - L) | |
| | Ensayo 2 | R - 4 - D (4 - D - R) | |
| | Ensayo 3 | H - 1 - 8 (1 - 8 - H) | |
| 3. | Ensayo 1 | T - 9 - A - 3 (3 - 9 - A - T) | |
| | Ensayo 2 | V - 1 - J - 5 (1 - 5 - J - V) | |
| | Ensayo 3 | 7 - N - 4 - L (4 - 7 - L - N) | |
| 4. | Ensayo 1 | 8 - D - 6 - G - 1 (1 - 6 - 8 - D - G) | |
| | Ensayo 2 | K - 2 - C - 7 - S (2 - 7 - C - K - S) | |
| | Ensayo 3 | 5 - P - 3 - Y - 9 (3 - 5 - 9 - P - Y) | |
| 5. | Ensayo 1 | M - 4 - E - 7 - Q - 2 (2 - 4 - 7 - E - M - Q) | |
| | Ensayo 2 | W - 8 - H - 5 - F - 3 (3 - 5 - 8 - F - H - W) | |
| | Ensayo 3 | 6 - G - 9 - A - 2 - S (2 - 6 - 9 - A - G - S) | |
| 6. | Ensayo 1 | R - 3 - B - 4 - Z - 1 - C (1 - 3 - 4 - B - C - R - Z) | |
| | Ensayo 2 | 5 - T - 9 - J - 2 - X - 7 (2 - 5 - 7 - 9 - J - T - X) | |
| | Ensayo 3 | E - 1 - H - 8 - R - 4 - D (1 - 4 - 8 - D - E - H - R) | |
| 7. | Ensayo 1 | 5 - H - 9 - S - 2 - N - 6 - A (2 - 5 - 6 - 9 - A - H - N - S) | |
| | Ensayo 2 | D - 1 - R - 9 - B - 4 - K - 3 (1 - 3 - 4 - 9 - B - D - K - R) | |
| | Ensayo 3 | 7 - M - 2 - T - 6 - F - 1 - Z (1 - 2 - 6 - 7 - F - M - T - Z) | |
| Item max | | | Puntuación total (0-21) |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Puntuación total (0-21): | |
| Puntuación escalar (0-19): | |

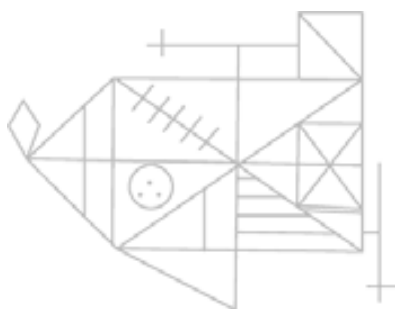
MEMORIA INMEDIATA

Entregue al sujeto las hojas siguientes para que dibuje de memoria la figura compleja de Rey. Deben haber pasado al menos 3 minutos desde la copia.

Hora de inicio: _____

Hora de finalización: _____

Tipo de construcción:

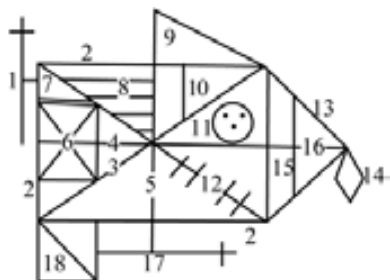


Tipo de construcción

- I. Construcción sobre el armazón.
- II. Detalles englobados en un armazón.
- III. Contorno general.
- IV. Yuxtaposición de detalles.
- V. Detalles sobre un fondo confuso.
- VI. Reducción a un esquema familiar.
- VII. Garabatos.

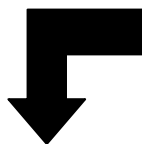
Utilizar colores o números sobre la figura invertida según el orden seguido por el sujeto o bien dibujar la figura al mismo tiempo que éste, si el tipo de construcción así lo requiere.

Anotar el orden de los colores utilizados en la corrección:



Criterios de exactitud

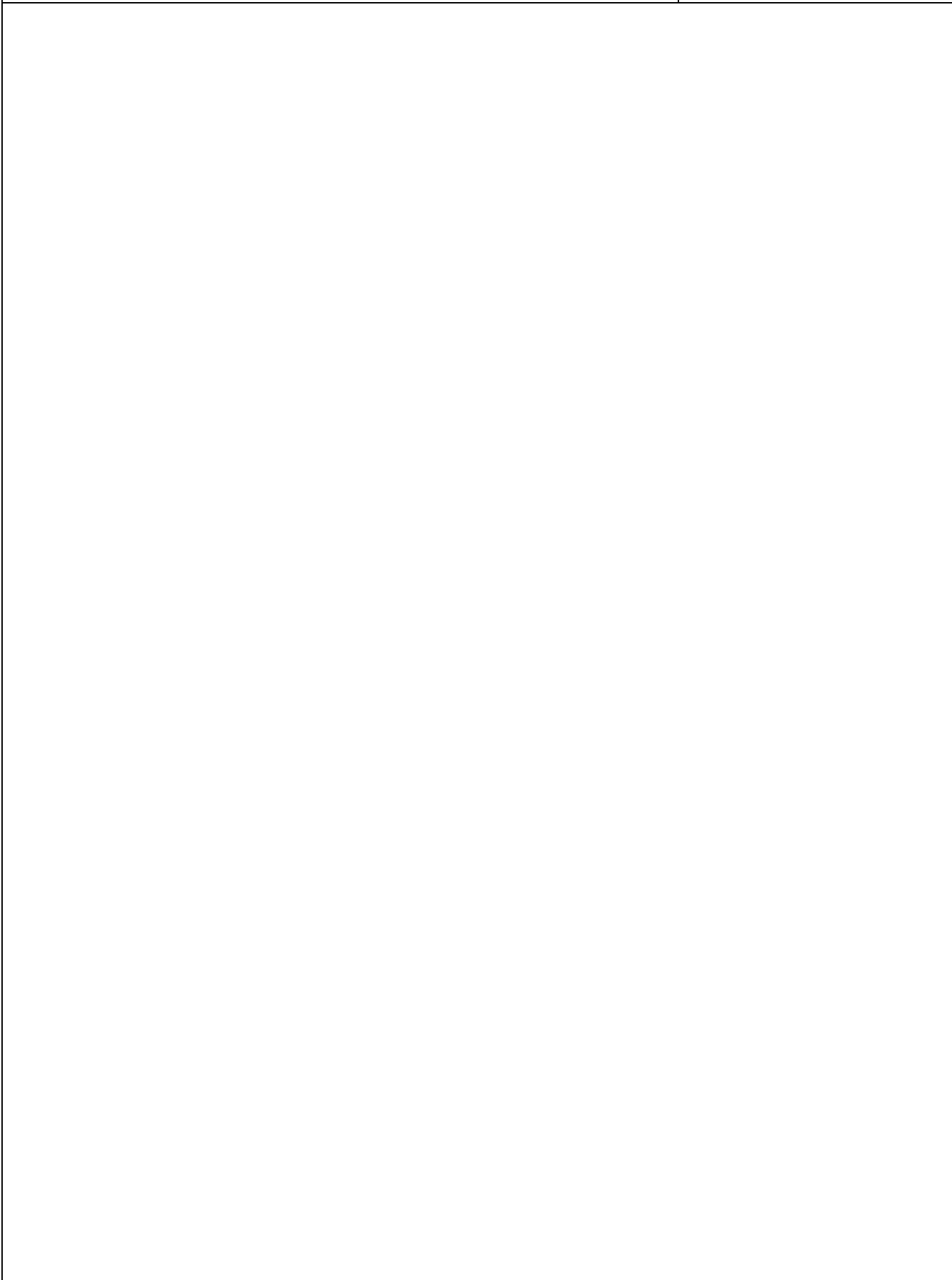
- 2. Correcto, bien situado.
- 1. Correcto, mal situado.
- 1. Deformado/incompleto, reconocible, bien situado.
- 0.5. Deformado/incompleto, reconocible, mal situado.
- 0. Irreconocible ó ausente.



Elemento

TOTAL exactitud mem.inmed.:

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



Retorno con 0 o 1 en elementos 4 o 5. Aplicar elementos 1 a 3 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos. Terminación después de 6 puntuaciones consecutivas de 0.

| Elemento | Respuesta | Puntuación 2,1 o 0 |
|--------------------|--|-------------------------------|
| 1-. Cama | | |
| 2-. Barco | | |
| 3-. Desayuno | | |
| 4-. Invierno | | |
| 5-. Reunir | | |
| 6-. Reparar | | |
| 7-. Ayer | | |
| 8-. Meditar | | |
| 9-. Consumir | | |
| 10-. Santuario | | |
| 11-. Impedir | | |
| 12-. Repugnancia | | |
| 13-. Rechazo | | |
| 14-. Confiar | | |
| 15-. Generar | | |
| 16-. Fortaleza | | |
| 17-. Evolucionar | | |
| 18-. Manada | | |
| 19-. Moroso | | |
| 20-. Sentencia | | |
| 21-. Perímetro | | |
| 22-. Compasión | | |
| 23-. Remordimiento | | |
| 24-. Peculiar | | |
| 25-. Designar | | |
| 26-. Reacio | | |
| 27-. Tangible | | |
| 28-. Plagiar | | |
| 29-. Distinción | | |
| 30-. Audaz | | |
| 31-. Épico | | |
| 32-. Panegírico | | |
| 33-. Ominoso | | |
| | Puntuación directa (máxima = 65) | |
| | Puntuación ajustada (máxima = 19) | |

Debe transcurrir un intervalo de aproximadamente 20 minutos antes de proceder a la siguiente indicación, sin advertir al sujeto que posteriormente se le solicitará de nuevo el recuerdo de alguna lista.

Lista A: Recuerdo libre a largo plazo.

Hace un rato le he leído dos listas diferentes de palabras: la primera lista se la he leído varias veces y la segunda sólo una. Dígame todas las palabras que pueda de la primera lista. No me diga palabras de la segunda, sólo de la primera. ¡Adelante!

| Lista A | | Tipo resp. |
|--------------------|---|------------|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 5 | | |
| 6 | | |
| 7 | | |
| 8 | | |
| 9 | | |
| 10 | | |
| 11 | | |
| 12 | | |
| 13 | | |
| 14 | | |
| 15 | | |
| 16 | | |
| 17 | | |
| 18 | | |
| 19 | | |
| 20 | | |
| Total Correctos | C | |
| Total Repeticiones | R | |
| Total Intrusiones | I | |

Lista A: Recuerdo inducido a largo plazo.

- *Dígame todas las palabras de la primera lista que sean artículos de mobiliario*
- *Dígame todas las palabras de la primera lista que sean verduras*
- *Dígame todas las palabras de la primera lista que sean medios de transporte*
- *Dígame todas las palabras de la primera lista que sean animales*

| Artículos de mobiliario | | Tipo resp. | Verduras | | Tipo resp. |
|--------------------------------|--|------------|-----------------------------|----------------------------|------------|
| 1 | | | 1 | | |
| 2 | | | 2 | | |
| 3 | | | 3 | | |
| 4 | | | 4 | | |
| 5 | | | 5 | | |
| 6 | | | 6 | | |
| 7 | | | 7 | | |
| 8 | | | 8 | | |
| Medios de transporte | | Tipo resp. | Animales | | Tipo resp. |
| 1 | | | 1 | | |
| 2 | | | 2 | | |
| 3 | | | 3 | | |
| 4 | | | 4 | | |
| 5 | | | 5 | | |
| 6 | | | 6 | | |
| 7 | | | 7 | | |
| 8 | | | 8 | | |
| Total Correctos C | | | Total Repeticiones R | | |
| | | | | Total Intrusiones I | |

| | |
|--|---|
| INSTITUT MUNICIPAL D'ASSISTÈNCIA SANITÀRIA HOSPITAL DEL MAR NEUROLOGIA DE LA CONDUCTA-NEUROPSICOLOGIA | CVLT II 6/6 (Delis et al., 2000) |
|--|---|

Lista A: Reconocimiento Sí/No a largo plazo.
 Ahora voy a leerle más palabras. Después de que lea cada una de ellas, ud. debe decir **SÍ**, si esa palabra era de la primera lista, o **No**, si no era de la primera lista.

| Ítem | Resp. | Tipo ítem | Ítem | Resp. | Tipo ítem | Ítem | Resp. | Tipo ítem | Ítem | Resp. | Tipo ítem |
|----------------|-------|-----------|------------------|-------|-----------|----------------|-------|-----------|-------------------|-------|-----------|
| Monedero | S N | NR | Trompeta | S N | CB | Perro | S N | PR | Pimiento | S N | CB |
| Autobús | S N | O | Toro | S N | O | Armario | S N | O | Librería | S N | O |
| Tambór | S N | NB | Tenedor | S N | NR | Cerillas | S N | NR | Berenjenas | S N | O |
| Col | S N | CB | Bicicleta | S N | PR | Judías | S N | O | Gato | S N | PR |
| Caballo | S N | O | Guisantes | S N | O | Saxofón | S N | NB | Cámara | S N | NR |
| Acelgas | S N | PR | Lámpara | S N | O | Tren | S N | O | Acordeón | S N | NB |
| Terraza | S N | B | Zanahoria | S N | CB | Serpiente | S N | CB | Barco | S N | O |
| Tomate | S N | O | Silla | S N | PR | Mesa | S N | PR | Elefante | S N | CB |
| Sofá | S N | O | Rosa | S N | NR | Espárragos | S N | CB | Café | S N | NR |
| Pulsera | S N | NR | Carro | S N | O | Carcasa | S N | NR | Lobo | S N | O |
| Coche | S N | PR | Mono | S N | CB | Pasillo | S N | NB | Coliflor | S N | PR |
| Gallina | S N | CB | Despacho | S N | NB | Oso | S N | O | Baño | S N | NB |

| | | | | |
|--------------------------|--|----------------------------------|--|--|
| Total de aciertos | | Total de Falsos Positivos | | |
|--------------------------|--|----------------------------------|--|--|

O = Objetivo
Distractores: **CB** = Compartido con lista B; **NB** = No compartido con lista B; **PR** = Prototípico; **NR** = No relacionado

Lista A: Reconocimiento por elección forzada (Opcional)
 Hace un rato, le he leído algunas listas de palabras, ¿recuerda?. Ahora voy a leerle algunos pares de palabras. Cuando haya leído las dos palabras, dígame cuál de ellas era de la primera lista, la que le he leído varias veces. Puede ser difícil recordar cuál era, pero aunque le cueste, trate de hacerlo lo mejor que pueda. ¿Preparado?
 ¿En la primera lista estaba..... o? Rodear la respuesta con un círculo.

| | Palabra 1 | Palabra 2 | Punt. 1 o 0 | Tipo distr. |
|--|--|-------------------|-------------|-------------|
| | Autobús | o Bandera | | C |
| | Pastel | o Sofá | | C |
| | Mayoría | o Toro | | A |
| | Guisantes | o Aspirina | | C |
| | Armario | o Silencio | | A |
| | Batidora | o Tren | | C |
| | Berenjenas | o Lógica | | A |
| | Fútbol | o Lobo | | C |
| | Instrucciones | o Librería | | A |
| | Oso | o Dirección | | A |
| | Manta | o Tomate | | C |
| | Barco | o Técnica | | A |
| | Altura | o Judías | | A |
| | Caballo | o Toalla | | C |
| | Sujeto | o Carro | | A |
| | Lámpara | o Manguera | | C |
| | Tipo de distractor: C = Concreto; A = Abstracto | | | |
| | Total aciertos | | | |
| | Puntuación de precisión: (...../16) X 100 =% | | | |

Nombres de animales (1 minuto)

(1^{er} cuarto)

.....
.....
.....
.....

(2^o cuarto)

.....
.....
.....

(3^{er} cuarto)

.....
.....
.....

(4^o cuarto)

.....
.....
.....

TOTAL

TOTAL EVOCACIÓN DE ANIMALES (1 minuto)

1^{er} cuarto + 2^o cuarto + 3^{er} cuarto + 4^o cuarto

Anotaciones:

.....
.....
.....
.....
.....

Nombre: Fecha: HC: Escolaridad: Edad:

Animales (1 minuto) (señalar cuartos con “/”)

.....

.....

.....

.....

Frutas y verduras (1 minuto) (señalar cuartos con “/”)

.....

.....

.....

.....

Herramientas (1 minuto) (señalar cuartos con “/”)

.....

.....

.....

.....

| | TOTAL |
|---|--------------|
| TOTAL EVOCACIÓN DE “ANIMALES” (1 minuto) 1 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 2 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 4 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> | |
| TOTAL EVOCACIÓN DE “FRUTAS & VERDURAS” (1 minuto) 1 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 2 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 4 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> | |
| TOTAL EVOCACIÓN DE “FRUTAS & VERDURAS” (1 minuto) 1 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 2 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 4 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> | |
| TOTAL EVOCACIÓN LÉXICO-SEMÁNTICA (3 minutos)..... | |

Nombre:..... Fecha: HC: Escolaridad: Edad:

Palabras iniciadas con “P” (3 minutos)

(1er. minuto) (señalar cuartos con “/”)

.....

.....

.....

.....

(2ndo. minuto)

.....

.....

.....

.....

(3er. minuto)

.....

.....

.....

.....

| | TOTAL |
|---|--------------|
| TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “P” (1er minuto) 1 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 2 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 4 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> | |
| TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “P” (2º minuto) 1 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 2 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 4 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> | |
| TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “P” (3er minuto) 1 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 2 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 4 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> | |
| TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “P” (3 minutos)..... | |

Nombre:..... Fecha: HC: Escolaridad: Edad:

Palabras iniciadas con “F” (1 minuto)
(señalar cuartos con “/”)

.....

.....

.....

.....

Palabras iniciadas con “A” (1 minuto)
(señalar cuartos con “/”)

.....

.....

.....

.....

Palabras iniciadas con “S” (1 minuto)
(señalar cuartos con “/”)

.....

.....

.....

.....

TOTAL

TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “F” (1er minuto)

1^{er} cuarto + 2^o cuarto + 3^{er} cuarto + 4^o cuarto

TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “A” (2º minuto)

1^{er} cuarto + 2^o cuarto + 3^{er} cuarto + 4^o cuarto

TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS CON “S” (3er minuto)

1^{er} cuarto + 2^o cuarto + 3^{er} cuarto + 4^o cuarto

TOTAL “FAS” (3 minutos).....

Nombre:..... Fecha: HC: Escolaridad: Edad:

Palabras que no contengan la "A" (1 minuto)

(señalar cuartos con "/>")

.....

.....

.....

.....

Palabras que no contengan la "E" (1 minuto)

(señalar cuartos con "/>")

.....

.....

.....

.....

Palabras que no contengan la "S" (1 minuto)

(señalar cuartos con "/>")

.....

.....

.....

.....

| | TOTAL |
|---|--------------|
| TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS SIN "A" (1er minuto) 1 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 2 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 4 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> | |
| TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS SIN "E" (2º minuto) 1 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 2 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 4 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> | |
| TOTAL EVOCACIÓN PALABRAS SIN "S" (3er minuto) 1 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 2 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 3 ^{er} cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> + 4 ^o cuarto <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> | |
| TOTAL SIN "EAS" (3 minutos)..... | |

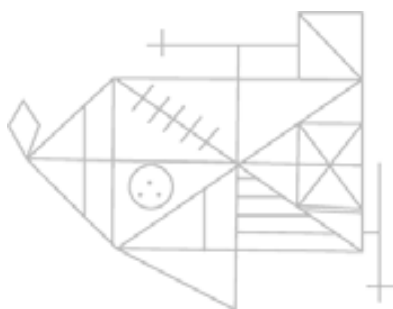
MEMORIA DIFERIDA

Entregue al sujeto la hoja siguiente para que dibuje de memoria la figura compleja de Rey. Deben haber pasado al menos 30 minutos desde la copia.

Hora de inicio: _____

Hora de finalización.: _____

Tipo de construcción:

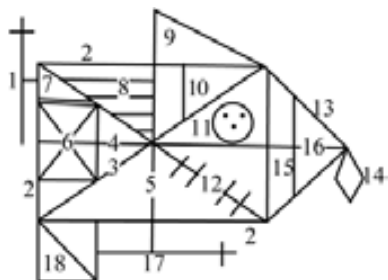


Tipo de construcción

- I. Construcción sobre el armazón.
- II. Detalles englobados en un armazón.
- III. Contorno general.
- IV. Yuxtaposición de detalles.
- V. Detalles sobre un fondo confuso.
- VI. Reducción a un esquema familiar.
- VII. Garabatos.

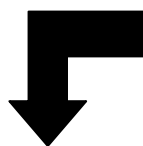
Utilizar colores o números sobre la figura invertida según el orden seguido por el sujeto o bien dibujar la figura al mismo tiempo que éste, si el tipo de construcción así lo requiere.

Anotar el orden de los colores utilizados en la corrección:

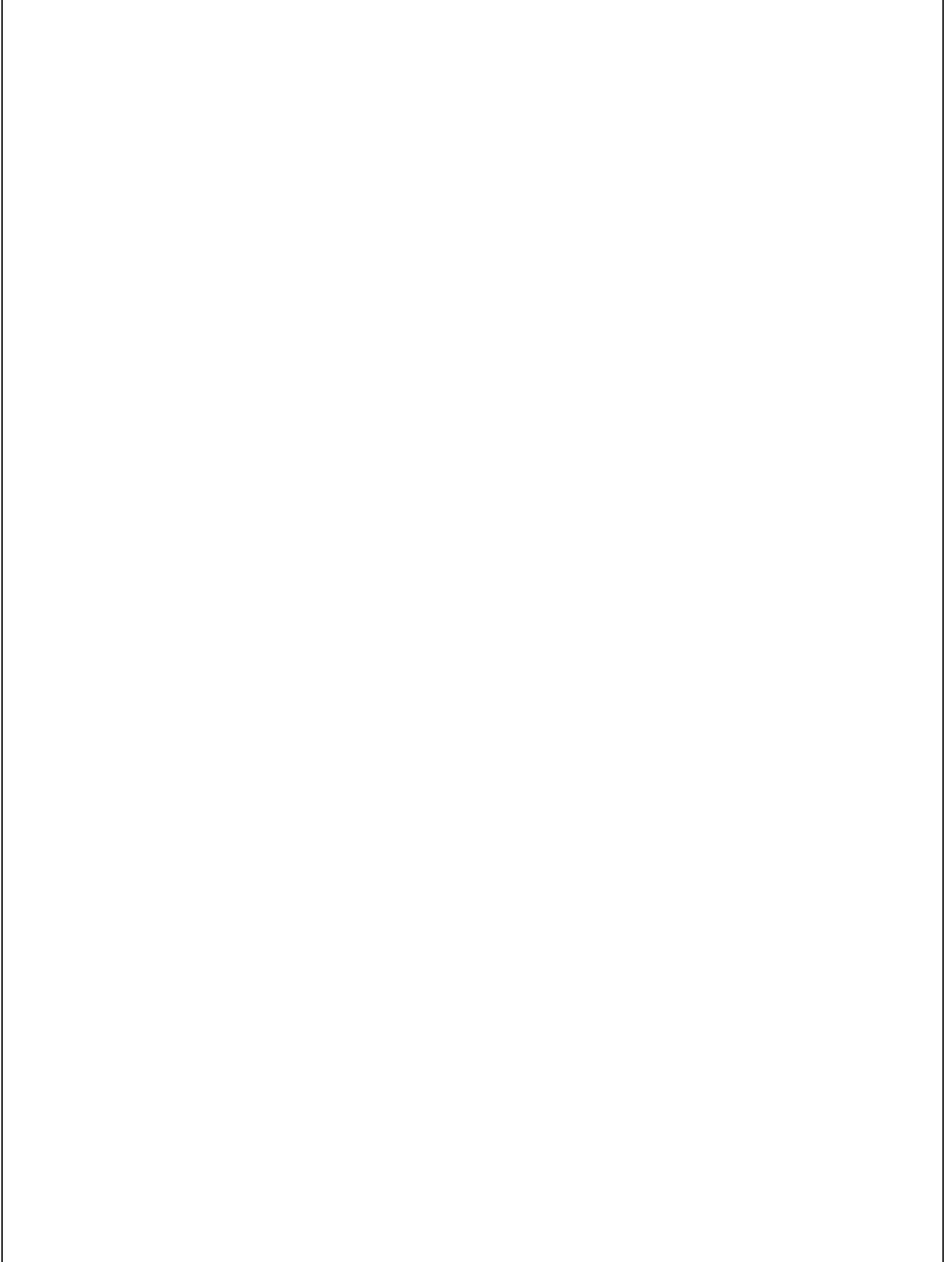


Criterios de exactitud

- 2. Correcto, bien situado.
- 1. Correcto, mal situado.
- 1. Deformado/incompleto, reconocible, bien situado.
- 0.5. Deformado/incompleto, reconocible, mal situado.
- 0. Irreconocible ó ausente.



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | Elemento | TOTAL exactitud mem. dif: | <input type="text"/> |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----------|---------------------------|----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | | | |
| 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | |
| 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |



RESUMEN DE LAS PUNTUACIONES

Figura compleja de Rey (copia): P. BRUTAS

| | |
|-------------------------------|----------------------|
| Tipo de construcción | <input type="text"/> |
| Tiempo empleado (en segundos) | <input type="text"/> |
| Exactitud (0-36) | <input type="text"/> |

Figura compleja de Rey (memoria inmediata): P. BRUTAS

| | |
|----------------------|----------------------|
| Tipo de construcción | <input type="text"/> |
| Exactitud (0-36) | <input type="text"/> |

Figura compleja de Rey (memoria diferida): P. BRUTAS

| | |
|----------------------|----------------------|
| Tipo de construcción | <input type="text"/> |
| Exactitud (0-36) | <input type="text"/> |

Figura compleja de Rey (reconocimiento):

| |
|--|
| Verdaderos positivos: suma de los ítems 2, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 19, 20, 22 y 24 rodeados |
| Falsos positivos: suma de los ítems 1, 3, 4, 6, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 21, y 23 rodeados |
| Verdaderos negativos: 12 menos el número de falsos positivos |
| Falsos negativos: 12 menos el número de verdaderos positivos |
| TOTAL reconocimiento (verdaderos positivos + verdaderos negativos) |

Observaciones:

Nombre..... Apellidos.....

Edad..... Escolaridad..... Fecha

Antes de empezar el test, asegúrese de disponer de todo el equipo necesario: cuaderno de estímulos y lámina de dibujos para la versión utilizada, avisador, sobre de mensaje y libro, y cronómetro.

Versión administrada
(rodear con un (círculo))

1

2

1 y 2: Nombres y Apellidos

Acción: presentar tres fotografías y los nombres y apellidos de las tres personas de los materiales del test.

3: Objetos personales

Acción: Esconder dos objetos personales del sujeto (según indicaciones del manual).

4: Citas

Acción: Mostrar y programar el avisador para que suene en 20 minutos y exponer las preguntas a realizar en su momento (según indicaciones del manual).

5: Reconocimiento de dibujos

Acción: Presentar la lámina grande de dibujos.

6: Historia (recuerdo inmediato)

Acción: Leer la historia pertinente a la versión administrada y pedir luego al sujeto su evocación.

Respuesta: Marcar cada una de las 21 "ideas" correcta o parcialmente recordadas.

Correctamente recordada | Parcialmente recordada

Versión 1

Versión 2

| Versión 1 | | | Versión 2 |
|---------------------------------|--|--|---|
| El sr. Antonio | | | Doscientos hombres, |
| Pérez, | | | en un astillero |
| guardia de seguridad, | | | de La Coruña, |
| recibió un disparo mortal | | | fueron a la huelga |
| el lunes, | | | esta mañana. |
| durante el atraco a un banco | | | Los hombres se manifestaron |
| en Valencia. | | | por desacuerdo |
| Los cuatro atracadores | | | respecto a 50 |
| llevaban máscaras | | | desempleos. |
| y uno de ellos llevaba | | | El empleado de la tienda, |
| una escopeta | | | el sr. Tomás |
| de cañones recortados. | | | Linares, |
| Los detectives de la policía | | | dijo a los periodistas: |
| estaban investigando | | | "¡Esto es un escándalo! |
| los relatos de los testigos | | | La empresa tiene libros de pedidos llenos |
| la pasada noche. | | | para los dos próximos años." |
| Un portavoz de la policía dijo: | | | Un portavoz de dirección dijo: |
| "Fue un hombre muy valiente. | | | "Esperamos iniciar |
| Fue a por | | | mañana |
| el atracador armado | | | nuevas negociaciones |
| y desató una terrible lucha." | | | desde dirección" |

Puntuación bruta:

Cada "idea" recordada literalmente o usando un sinónimo exacto = 1

Cada "idea" parcialmente recordada o usando un sinónimo aproximado = ½

Puntuación total bruta (máx. = 21)

Tabla de conversión a puntuaciones de perfil

Puntuación del perfil

| Nivel intelectual premórbido estimado | Puntuación del perfil | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|-----|-------|-------|-------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Inferior | 0 | 1 | 2-6 | 7-12 | 13-21 |
| Medio | 0-2 | 3-6 | 7-11 | 12-15 | 16-21 |
| Superior | 0-4 | 5-9 | 10-13 | 14-17 | 18-21 |

5: Reconocimiento de dibujos

Acción: presentar las láminas de dibujos de los materiales del test.

Respuesta: registrar las identificaciones correctas y el número de falsos positivos.

| Versión 1 | | Versión 2 | Registrar aquí los falsos positivos | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--|-------------------|---|----------|----------|----------|----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| caballo | | elefante | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| reloj | | rueda | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| cazo | | trompeta | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| raqueta | | moto | Puntuación bruta | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| libro | | árbol | Cada dibujo correctamente identificado = 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| camello | | avión | Restar el número de falsos positivos | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| tambor | | hacha | Total puntuación bruta (máx. = 20) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| cerdo | | botella | Tabla de conversión a puntuaciones de perfil | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| estrella | | pastel | Puntuación del perfil | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| taza | | regadera | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| mesa | | sombrero | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| pelota | | silla | Punt. Bruta | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | | | | | | | | | | |
| vaca | | papelera | | 0-7 | 8-11 | 12-15 | 16-19 | 20 | | | | | | | | | | | | |
| tetera | | manzana | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| tortuga | | cochecito de niño | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| conejo | | helicóptero | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| pipa | | radio-cassette | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| reloj de pulsera | | botón | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| autobús | | bicicleta | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| campana | | gallo | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

7: Reconocimiento de caras

Acción: presentar las caras de los materiales del test.

8: Recorrido (inmediato) y 9: Mensajes (inmediato)

Acción: Mostrar el recorrido, dejando el sobre del mensaje y el libro en las ubicaciones apropiadas, como se describe en los materiales del test (adaptar las instrucciones en función de la estancia si es necesario y anotar el recorrido realizado en la columna encabezada por "Versión propia").

Respuesta: Registrar el recorrido realizado por el sujeto y marcar las casillas de mensaje o libro según proceda.

| | Cogió el mensaje | Esponáneamente | | Tras recuerdo | |
|-------------------------------------|------------------|----------------|----------------------|---------------|--|
| | Cogió el libro | Esponáneamente | | Tras recuerdo | |
| Versión 1 | Versión 2 | Versión propia | Recorrido del sujeto | | |
| Silla 1 | Radiador | | | | |
| Puerta | Silla 1 | | | | |
| Silla 2 | Tablón de notas | | | | |
| Mensaje dejado en el lugar correcto | | | | | |
| Ventana | Mesa | | | | |
| Radiador | Puerta | | | | |
| Mesa | Silla 2 | | | | |
| Libro dejado en el lugar correcto | | | | | |
| Tablón de notas | Ventana | | | | |

Puntuación del recorrido. Puntuación bruta:

• Si el recorrido se completa correctamente = 15. Si el recorrido **no** se completa correctamente, calcular la puntuación bruta:

| | |
|---|---|
| | 1: puntuar 1 por cada localización correcta alcanzada independientemente del orden (máx. = 7) |
| | 2: puntuar 1 si el lugar de inicio fue correcto y 1 si el punto de finalización fue correcto (máx. = 2) |
| | 3: considerar cada paso según el siguiente y puntuar 1 si el orden de cada par aparece en algún punto de la lista correcta del recorrido (máx. 6) |
| | Nota 1: El último paso de la secuencia no se cuenta, ya que no existe un siguiente paso. Nota 2: Si un mismo par correcto se repite dos veces o más, sólo se contabilizará una vez. |
| - | 4: Restar 1 punto por cada paso incorrecto o repetido (ej., una ubicación totalmente distinta o la misma, alcanzada más de una vez). |
| | Puntuación bruta total (máx. = 15) |

| INSTITUT MUNICIPAL D'ASSISTENCIA SANITÀRIA HOSPITAL DEL MAR NEUROPSICOLOGIA-NEUROLOGIA DE LA CONDUCTA | | | | TEST CONDUCTUAL DE MEMORIA RIVERMEAD Wilson et al. (1999) | | |
|---|---|----------|-----------------------|---|------------|----------|
| Tabla de conversión a puntuaciones de perfil | | | Puntuación del perfil | | | |
| Versión | Edad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | < 30 años | 0-10 | 11-12 | 13 | 14 | 15 |
| | 30-50 años | 0-8 | 9-11 | 12-13 | 14 | 15 |
| | ≥ 51 años | 0-3 | 4-9 | 10-13 | 14 | 15 |
| 2 | < 30 años | 0-6 | 7-10 | 11-13 | 14 | 15 |
| | 30-50 años | 0-7 | 8-10 | 11-13 | 14 | 15 |
| | ≥ 51 años | 0-4 | 5-9 | 10-13 | 14 | 15 |
| Puntuación de los mensajes. Puntuación bruta: | | | | | | |
| | Cogió el mensaje espontáneamente = 2 / Con recuerdo = 1 | | | | | |
| | Cogió el libro espontáneamente = 2 / Con recuerdo = 1 | | | | | |
| | Dejó el mensaje en el lugar correcto = 1 | | | | | |
| | Dejó el libro en el lugar correcto = 1 | | | | | |
| Puntuación bruta total | | | | | (máx. = 6) | |
| Tabla de conversión a puntuaciones de perfil | | | Puntuación del perfil | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Puntuación bruta | | 0-2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7: Reconocimiento facial | | | | | | |
| Acción: Presentar las láminas de caras de los materiales del test. | | | | | | |
| Respuesta: Registrar las identificaciones correctas y el número de falsos positivos. | | | | | | |
| | Versión 1 | | Versión 2 | Registrar aquí los falsos positivos | | |
| | p.127 | | p.127 | | | |
| | p.131 | | p.131 | | | |
| | p.137 | | p.137 | | | |
| | p.139 | | p.139 | Puntuación bruta: | | |
| | p.141 | | p.145 | Cada fotografía correctamente identificada = 1 | | |
| | p.147 | | p.149 | Restar el número de falsos positivos - | | |
| | p.149 | | p.155 | Total puntuación bruta (máx. = 15) | | |
| | p.157 | | p.157 | | | |
| | p.159 | | p.159 | Tabla de conversión a puntuaciones de perfil | | |
| | p.165 | | p.165 | Puntuación del perfil | | |
| | p.169 | | p.167 | | | |
| | p.171 | | p.175 | Punt. Bruta | 0 | 1 |
| | p.177 | | p.177 | | 2 | 3 |
| | p.183 | | p.183 | | 4 | 5 |
| | p.185 | | p.185 | | | |
| 10: Orientación y 11: Día del mes | | | | | | |
| Acción: Formular las 13 preguntas descritas en los materiales del test. | | | | | | |
| Respuesta: Registrar las respuestas del sujeto a continuación. | | | | | | |
| Pregunta | Respuesta | | P.bruta | Consideraciones | | |
| 1. Año | | | | correcto = 1 punto | | |
| 2. Mes | | | | correcto = 1 punto | | |
| 3. Día semana | | | | correcto = 1 punto | | |
| 4. Hora | | | | correcto (media hora de margen) = 1 punto | | |
| 5. Día mes | | | | correcto = 2 puntos; error por un día = 1 punto | | |
| 6. Lugar | | | | nombre del centro correcto o nombre de la calle y número = 1. "Hospital" = 0. | | |
| 7. Ciudad/pueblo | | | | correcto = 1 punto | | |
| 8. Edad | | | | correcto = 1 punto | | |
| 9. Año nacimiento | | | | correcto = 1 punto | | |
| 10. Presidente gobierno | | | | nombre+apellido correctos= 1 sólo apellido: ½ | | |
| 11. Anterior presidente | | | | nombre+apellido correctos= 1 sólo apellido: ½ | | |
| 12. Rey | | | | nombre+apellido correctos= 1 sólo apellido: ½ | | |
| 13. Anterior Rey | | | | nombre+apellido correctos= 1 sólo apellido: ½ | | |
| Total puntuación bruta | | | | (máx. 14) | | |

| | |
|--|--|
| INSTITUT MUNICIPAL D'ASSISTENCIA SANITÀRIA HOSPITAL DEL MAR NEUROPSICOLOGIA-NEUROLOGIA DE LA CONDUCTA | TEST CONDUCTUAL DE MEMORIA RIVERMEAD <i>Wilson et al. (1999)</i> |
|--|--|

| Tabla de conversión a puntuaciones de perfil | Puntuación del perfil | | | | |
|--|-----------------------|--|--|--|--|
|--|-----------------------|--|--|--|--|

| | | | | | |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Punt. Bruta | 0-10 | 11 | 12 | 13 | 14 |

4: Citas

Acción: Mantener una conversación con el sujeto hasta que suene la alarma. Recordar al sujeto que debía preguntar algo si no realiza las des preguntas espontáneamente.

Respuesta:

| | | | | |
|-------------------------|-----------------|--|---------------|--|
| Pregunta 1 formulada... | Espontáneamente | | Tras recuerdo | |
| Pregunta 2 formulada... | Espontáneamente | | Tras recuerdo | |

Calcular la puntuación bruta según el siguiente criterio:

- Cada pregunta formulada espontáneamente = 2 puntos
- Cada pregunta formulada tras recuerdo = 1 punto
- El sujeto recuerda que debía decir o hacer dos cosas pero no recuerda cuáles = 2 puntos
- El sujeto recuerda que debía decir o hacer una cosa pero no recuerda qué = 1 punto

Puntuación total bruta (máx. 4)

Calcular más tarde la puntuación de perfil: añadir la puntuación bruta a la puntuación de "objetos personales".

6: Historia (recuerdo diferido)

Acción: Pedir al sujeto que relate de nuevo la historia antes explicada.

Respuesta: Marcar cada una de las 21 "ideas" correcta o parcialmente recordadas.

| | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Correctamente recordada | Parcialmente recordada |
|--------------------------------|-------------------------------|

| | | | | |
|------------------|---|---|--|------------------|
| Versión 1 | ↓ | ↓ | | Versión 2 |
|------------------|---|---|--|------------------|

| | | | | |
|---------------------------------|--|--|--|---|
| El sr. Antonio Pérez, | | | | Doscientos hombres, |
| guardia de seguridad, | | | | en un astillero |
| recibió un disparo mortal | | | | de La Coruña, |
| el lunes, | | | | fueron a la huelga |
| durante el atraco a un banco | | | | esta mañana. |
| en Valencia. | | | | Los hombres se manifestaron |
| Los cuatro atracadores | | | | por desacuerdo |
| llevaban máscaras | | | | respecto a 50 |
| y uno de ellos llevaba | | | | desempleos. |
| una escopeta | | | | El empleado de la tienda, |
| de cañones recortados. | | | | el sr. Tomás |
| Los detectives de la policía | | | | Linares, |
| estaban investigando | | | | dijo a los periodistas: |
| los relatos de los testigos | | | | "¡Esto es un escándalo! |
| la pasada noche. | | | | La empresa tiene libros de pedidos llenos |
| Un portavoz de la policía dijo: | | | | para los dos próximos años." |
| "Fue un hombre muy valiente. | | | | Un portavoz de dirección dijo: |
| Fue a por | | | | "Esperamos iniciar |
| el atracador armado | | | | mañana |
| y desató una terrible lucha." | | | | nuevas negociaciones |
| | | | | desde dirección" |

| | | |
|--------------------------|--|--|
| Puntuación bruta: | | Cada "idea" recordada literalmente o usando un sinónimo exacto = 1 |
| | | Cada "idea" parcialmente recordada o usando un sinónimo aproximado = ½ |
| - | | Restar 1 punto si el sujeto precisó una pista para el inicio |
| | | Puntuación total bruta (máx. = 21) |

| Tabla de conversión a puntuaciones de perfil | Puntuación del perfil | | | | |
|--|-----------------------|--|--|--|--|
|--|-----------------------|--|--|--|--|

| Nivel intelectual premórbido estimado | Puntuación del perfil | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Inferior | 0 | 1-2 | 3-6 | 7-10 | 11-21 |
| Medio | 0-1 | 2-5 | 6-10 | 11-14 | 15-21 |
| Superior | 0-3 | 4-7 | 8-12 | 13-15 | 16-21 |

| INSTITUT MUNICIPAL D'ASSISTENCIA SANITÀRIA HOSPITAL DEL MAR NEUROPSICOLOGIA-NEUROLOGIA DE LA CONDUCTA | | | | TEST CONDUCTUAL DE MEMORIA RIVERMEAD Wilson <i>et al.</i> (1999) | | | |
|--|--|---|-----------------------|--|-----------------------------|----------|--|
| 8: Recorrido (diferido) y 9: Mensajes (diferido) | | | | | | | |
| Acción: Pedir al sujeto que vuelva a realizar el recorrido anteriormente presentado. | | | | | | | |
| Respuesta: Registrar el recorrido realizado por el sujeto y señalar las casillas de mensaje y libro, según proceda. | | | | | | | |
| Cogió el mensaje | | Espontáneamente | | Tras recuerdo | | | |
| Cogió el libro | | Espontáneamente | | Tras recuerdo | | | |
| Versión 1 | Versión 2 | | Versión propia | | Recorrido del sujeto | | |
| Silla 1 | Radiador | | | | | | |
| Puerta | Silla 1 | | | | | | |
| Silla 2 | Tablón de notas | | | | | | |
| Mensaje dejado en el lugar correcto | | | | | | | |
| Ventana | Mesa | | | | | | |
| Radiador | Puerta | | | | | | |
| Mesa | Silla 2 | | | | | | |
| Libro dejado en el lugar correcto | | | | | | | |
| Tablón de notas | Ventana | | | | | | |
| Puntuación del recorrido. Puntuación bruta: | | | | | | | |
| • Si el recorrido se completa correctamente = 15. Si el recorrido no se completa correctamente, calcular la puntuación bruta: | | | | | | | |
| | | 1: puntuar 1 por cada localización correcta alcanzada independientemente del orden (máx. = 7) | | | | | |
| | | 2: puntuar 1 si el lugar de inicio fue correcto y 1 si el punto de finalización fue correcto (máx. = 2) | | | | | |
| | | 3: considerar cada paso según el siguiente y puntuar 1 si el orden de cada par aparece en algún punto de la lista correcta del recorrido (máx. 6) | | | | | |
| | | Nota 1: El último paso de la secuencia no se cuenta, ya que no existe un siguiente paso. | | | | | |
| | | Nota 2: Si un mismo par correcto se repite dos veces o más, sólo se contabilizará una vez. | | | | | |
| - | | 4: Restar 1 punto por cada paso incorrecto o repetido (ej., una ubicación totalmente distinta o la misma, alcanzada más de una vez). | | | | | |
| Puntuación bruta total | | | | | (máx. 15) | | |
| Tabla de conversión a puntuaciones de perfil | | | | Puntuación del perfil | | | |
| Versión | Edad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| 1 | < 30 años | 0-8 | 9-11 | 12-13 | 14 | 15 | |
| | 30-50 años | 0-6 | 7-10 | 11-13 | 14 | 15 | |
| | ≥ 51 años | 0-6 | 7-9 | 10-12 | 13 | 14-15 | |
| 2 | < 30 años | 0-3 | 4-10 | 11-13 | 14 | 15 | |
| | 30-50 años | 0-3 | 4-9 | 10-13 | 14 | 15 | |
| | ≥ 51 años | 0-6 | 7-9 | 10-11 | 12-13 | 14-15 | |
| Puntuación de los mensajes. Puntuación bruta: | | | | | | | |
| | | Cogió el mensaje espontáneamente = 2 / Con recuerdo = 1 | | | | | |
| | | Cogió el libro espontáneamente = 2 / Con recuerdo = 1 | | | | | |
| | | Dejó el mensaje en el lugar correcto = 1 | | | | | |
| | | Dejó el libro en el lugar correcto = 1 | | | | | |
| Puntuación bruta total | | | | | (máx. = 6) | | |
| Tabla de conversión a puntuaciones de perfil | | | | Puntuación del perfil | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Puntuación bruta | | 0-2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 1: Nombres y 2: Apellidos | | | | | | | |
| Acción: Volver a presentar las fotografías de las tres personas y solicitar los nombres de las mismas. | | | | | | | |
| Respuesta: | | | | | | | |
| Fotografía 1: Nombre recordado... | | espontáneamente | | tras ayuda | | | |
| Apellido recordado... | | espontáneamente | | tras ayuda | | | |
| Fotografía 2: Nombre recordado... | | espontáneamente | | tras ayuda | | | |
| Apellido recordado... | | espontáneamente | | tras ayuda | | | |
| Fotografía 3: Nombre recordado... | | espontáneamente | | tras ayuda | | | |
| Apellido recordado... | | espontáneamente | | tras ayuda | | | |
| Puntuación nombres: | Cada nombre recordado espontáneamente = 2 puntos | | | Total puntuación bruta | | (máx. 6) | |
| | Cada nombre recordado tras ayuda = 1 punto | | | | | | |

| INSTITUT MUNICIPAL D'ASSISTENCIA SANITÀRIA HOSPITAL DEL MAR NEUROPSICOLOGIA-NEUROLOGIA DE LA CONDUCTA | | | | TEST CONDUCTUAL DE MEMORIA RIVERMEAD Wilson <i>et al.</i> (1999) | | | | | |
|--|------------------|--|----------------------|---|--|-------|---------|-------|-------|
| Tabla de conversión de puntuaciones a perfil (nombres) | | | Puntuación de perfil | | | | | | |
| Nivel intelectual premórbido estimado | | Puntuación del perfil | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | |
| Inferior | | 0 | 1 | 2-3 | 4 | 5-6 | | | |
| Medio | | 0 | 1-2 | 3-4 | 5 | 6 | | | |
| Superior | | 0-1 | 2-3 | 4 | 5 | 6 | | | |
| Puntuación apellidos: | | Cada apellido recordado espontáneamente = 2 puntos Cada apellido recordado tras ayuda = 1 punto | | | Total puntuación bruta | | (máx.6) | | |
| Tabla de conversión de puntuaciones a perfil (apellidos) | | | Puntuación de perfil | | | | | | |
| Nivel intelectual premórbido estimado | | Puntuación del perfil | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | |
| Versión 1 | Inferior | 0 | 1 | 2-3 | 4 | 5-6 | | | |
| | Medio y superior | 0-1 | 2 | 3-4 | 5 | 6 | | | |
| Versión 2 | Inferior | 0 | 1 | 2-3 | 4-5 | 6 | | | |
| | Medio y superior | 0 | 1 | 2-4 | 5 | 6 | | | |
| 3: Objetos personales | | | | | | | | | |
| Acción: Esperar o preguntar (según proceda) para ver si el sujeto reclama sus pertenencias escondidas. | | | | | | | | | |
| Respuesta: | | Objeto personal 1 recordado... | espontáneamente | | tras ayuda | | | | |
| | | Objeto personal 2 recordado... | espontáneamente | | tras ayuda | | | | |
| | | Lugar 1 recordado... | espontáneamente | | tras ayuda | | | | |
| | | Lugar 2 recordado... | espontáneamente | | tras ayuda | | | | |
| Puntuación bruta: calcular según los siguientes criterios: | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cada objeto personal recordado espontáneamente = 2 • Cada objeto personal recordado tras ayuda = 1 • Cada lugar recordado espontáneamente = 2 • Cada lugar recordado tras ayuda = 1 | | | | | | | | | |
| Total puntuación bruta | | | | | (máx. = 8) | | | | |
| Tabla de conversión de puntuaciones a perfil | | | Puntuación de perfil | | | | | | |
| Nota: Sumar la Puntuación bruta de "Citas" a la Puntuación bruta de "Objetos personales" para obtener una Puntuación de perfil combinada. | | | | | | | | | |
| Puntuación bruta combinada | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | |
| | | 0-8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | |
| RESUMEN DE PUNTUACIONES | | | | | | | | | |
| Subtest | | Punt. Bruta | Punt. Perfil | Conversión de la suma de puntuaciones de perfil a una puntuación global de perfil | | | | | |
| 1. Nombres | | | | | | | | | |
| 2. Apellidos | | | | | | | | | |
| 3. Objetos personales | | | | | | | | | |
| 4. Citas | | | + | | | | | | |
| 5. Reconocimiento dibujos | | | | Total | 0-18 | 19-27 | 28-36 | 37-42 | 43-48 |
| 6. Historia (inmediato) | | | | | | | | | |
| 6. Historia (diferido) | | | | | | | | | |
| 7. Reconocimiento facial | | | | | | | | | |
| 8. Recorrido (inmediato) | | | | | | | | | |
| 8. Recorrido (diferido) | | | | | | | | | |
| 9. Mensajes (inmediato) | | | | | | | | | |
| 9. Mensajes (diferido) | | | | | | | | | |
| 10 y 11. Orientación y día del mes | | | | | | | | | |
| TOTALES | | | | | | | | | |
| | | máx=157 | máx=48 | | Conversión a puntuación global de perfil | | → | | |

