MDMA: Un Desafío para Uruguay

Revisión Bibliográfica Narrativa

Integrantes: Sebastián Bonorino Ángela de Angulo Orestes Martínez Victoria Rizzo Denise Saint Bois María Noel Sención

Orientadoras: Dra. Alba Negrin, Dra. Carolina Juanena.

Ciclo de Metodología Científica II-2018. Grupo 6.

ÍNDICE

Resumen	**3**
Introducción	**3**
Metodología	**6**
Toxicocinética y mecanismo de acción	**6**
Clínica	**8**
Diagnostico	**11**
Tratamiento	**11**
Estrategias de Salud Pública	**14**
Resultados	**16**
Discusión	**23**
Conclusión	**24**
Bibliografía	**25**
Anexos	**31**

RESUMEN

El uso de nuevas drogas de síntesis ha experimentado un incremento en los últimos años, y con él las consultas dadas por sus efectos sobre la salud del usuario. En nuestro país y en el mundo su consumo se asocia a la población joven de clase social media o alta, económicamente activa, principalmente en fiestas de música electrónica. El objetivo de este trabajo es profundizar en la presentación clínica y terapéutica en la intoxicación por esta sustancia. Los efectos del MDMA se deben a su acción serotoninérgica, noradrenérgicas y dopaminérgica, provocando múltiples manifestaciones clínicas. La sintomatología por intoxicación es variada afectando diferentes sistemas debiendo prestar principal atención a la hipertermia y a la hiponatremia. Los métodos diagnósticos involucran análisis de laboratorio positivos para MDMA o sus metabolitos. El abordaje del paciente en urgencia es un desafío dado que la composición de lo que se consume varía enormemente, evidenciándose cambios en el MDMA, siendo su dosis por comprimido cada vez más alta o por cambios en los procesos de síntesis creándose otros derivados anfetamínicos con perfiles de toxicidad más peligrosos o desconocidos. El tratamiento consiste en medidas de sostén para el control de los síntomas. Los fármacos más utilizados para abarcar la mayoría de los síntomas generados por la intoxicación de éxtasis son los benzodiacepinas. Existen diferentes estrategias de salud pública para la prevención que abarcan desde la información y educación de los usuarios para lograr una adecuada percepción de los riesgos hasta las acciones tendientes a la reducción de daños.

PALABRAS CLAVE

MDMA, éxtasis, intoxicación.

INTRODUCCIÓN - DROGAS DE DISEÑO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define droga como: “toda sustancia que, introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce una alteración del natural funcionamiento del sistema nervioso central del individuo y es, además, susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas” [(1).] Se debe tener en cuenta que depende de la legislación y el marco cultural, el que una droga, que también puede ser un fármaco de uso terapéutico, sea considerada legal o ilegal [(2).] Gossop define en 1996 a las sustancias psicoactivas como “cualquier sustancia química de origen natural o sintético que puede ser usada mayormente con propósitos no médicos para alterar la percepción, el estado de ánimo u otros estados de conciencia” [(3).] Este es el sentido en que se usa la palabra *droga*s en nuestro país.

Se llaman drogas de síntesis o drogas de diseño a aquellas sustancias psicoactivas de origen sintético (creadas en un laboratorio), y que tienen como finalidad el uso recreativo [2,3,4]. Existe una gran variedad de drogas de diseño que se pueden clasificar en diferentes grupos, dentro de los cuales encontramos el grupo constituido por los derivados de las anfetaminas también llamados Estimulantes Tipo Anfetaminicos (ETA) que incluye éxtasis, anfetaminas y metanfetamina. El *3,4 - metilenodioximetanfetamina* (MDMA) (**Figura 1**), coloquialmente conocido como éxtasis, es uno de los más consumidos y extendidos globalmente, como es el caso de Uruguay [5]. Por esto, enfocaremos la revisión en esta droga. El nombre que se le da a esta droga deriva de la sensación de éxtasis, definida por primera vez por Bleuer en 1924 como la sensación de "*ver los cielos más claramente junto con sus ángeles mientras se escucha música celestial, se experimentan olores y sabores asombrosos y se siente un indistinguible deleite por colores sexuales que impregnan todo tu cuerpo*" [7,8].

Históricamente el MDMA o éxtasis fue sintetizado como una droga aislada accidentalmente por la compañía alemana E. Merk en 1912, más adelante en 1914 se intentó implementarla como un supresor del apetito sin éxito por presentar múltiples efectos adversos [5,9,10]. En la década del sesenta se volvió a sintetizar (Shulgin), en los ochenta algunos psicoterapeutas las utilizaban a bajas dosis para facilitar la comunicación con sus pacientes. Entre las décadas del setenta y ochenta se extendió el uso recreativo de MDMA en EEUU, principalmente dentro de la población universitaria donde se la conoció por diversos nombres como XTC, Adams, M&M entre otros [5,10,11]. Popularmente se asocia su consumo a fiestas de música electrónica [6,8,12,13,14]. Existen tres tratados de Naciones Unidas que conforman el marco legal internacional del régimen de control mundial de las drogas. Estos son: la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, enmendada por el Protocolo de 1972; el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, y la Convención contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988. El objetivo de éstos es establecer medidas de control aplicables a nivel internacional con el fin de garantizar la disponibilidad de sustancias psicoactivas para fines médicos y científicos, y prevenir su desvío hacia canales ilegales, Los ETA fueron prohibidas en Reino Unido en 1971, en EEUU en 1985, siendo incluidas en ese año en los tratados de fiscalización internacional de drogas. Uruguay, suscribió diversos tratados internacionales de lucha contra el uso de drogas desde la década del treinta, hasta la actualidad, por lo cual el MDMA es también ilegal en Uruguay. En nuestro país, el decreto ley 14.294 del 1974 regula uso y comercialización, de sustancias psicotrópicas ilícitas y medicación psicotrópica [15].

En la actualidad el consumo de drogas de síntesis ha ido en aumento tanto a nivel mundial

como nacional, lo cual, debido al prohibicionismo predominante en la legislación internacional, determina una constante búsqueda y producción de nuevas moléculas que no estén reguladas, es decir que no sean ilícitas, [8]. Esto acarrea problemas sanitarios, ya que para eludir la prohibición manteniendo los efectos psicotrópicos, el riesgo toxicológico se torna muy alto. En este escenario la investigación y la protocolización de tratamientos están severamente limitadas, al no conocerse el agente. También es un problema social, ya que la población expuesta en su mayoría es joven y económicamente activa [6,13,14,16,17]. En la bibliografía internacional se cita que los consumidores habituales de drogas de síntesis son mayoritariamente jóvenes entre 16 y 24 años, lo que coincide con la epidemiologia nacional [4,8,14,18]. A través de ellas buscan un elemento facilitador de la comunicación y de la sociabilidad, lo que llevan a un consumo experimental o a un uso ocasional, o habitual, relacionado con ambientes lúdicos- festivos [4,6,10]. El costo de estas drogas es elevado en todo el mundo.

En Uruguay, según la sexta Encuesta de Hogares sobre consumo de drogas 2016, un 2 % de la población consumió ETA alguna vez en la vida (correspondería a unas 35.000 personas) y el 0,4 % lo hizo en los últimos 12 meses. Dentro de este grupo de sustancias el MDMA es el más importante. El 1,4 % de la población declara haber consumido éxtasis alguna vez en la vida La percepción de riesgo del consumo de éxtasis es alta a nivel nacional [18,19]. La edad promedio de inicio son 21 años. En cuanto al perfil de los usuarios se trata de varones, de Montevideo y menores de 36 años policonsumidores y pertenece a segmentos socioeconómicos medios y altos de la sociedad. Son personas en búsqueda activa de nuevas sensaciones y estímulos psicológicos [20].

Las manifestaciones clínicas que provoca el consumo de MDMA son múltiples. Esto puede deberse a varios motivos: el mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, las pastillas de éxtasis contienen dosis variables de la droga además de adulterantes y la frecuencia alta del policonsumo [21,22].

Como mencionado anteriormente, nuestro trabajo busca responder a la necesidad de profundizar en la fisiopatología y terapéutica de la intoxicación aguda por NPS, con énfasis en MDMA, ya que es ésta la droga más frecuentemente hallada en nuestro medio.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica narrativa respecto al consumo del MDMA, la epidemiología nacional, aspectos clínicos tanto agudos como crónicos y abordaje terapéutico de la intoxicación aguda.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio secundario que en este caso se trata de una revisión bibliográfica narrativa, sobre una de las drogas de síntesis más utilizadas en el mundo y en nuestro país, el MDMA (éxtasis). Se ubicó brevemente el origen histórico de las drogas de síntesis y su evolución en el tiempo, se referencio su importancia mundial y nacional, se comentó sobre su mecanismo de acción en el organismo humano, para luego centrarnos en los posibles efectos adversos de su consumo y el manejo terapéutico de las intoxicaciones agudas. Por último, se tratan las estrategias de salud pública que existen para reducir el impacto negativo del MDMA en la salud de los usuarios.

Se utilizaron varias fuentes de información para realizar esta revisión bibliográfica narrativa, con el fin de describir la situación de esta droga en el mundo y en nuestro país. Dentro de estas fuentes consultadas tenemos: libros, materiales proporcionado por el Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina, bases de datos toxicológicas internacionales pertenecientes al CIAT (Dpto. de Toxicología) tal como el TOXINZ (MR), páginas web institucionales como la OMS, MSP o Junta Nacional de Drogas, notas periodísticas de diarios nacionales y múltiples artículos científicos. Para acceder a estos últimos consultamos los buscadores: Timbó, Pubmed, Scielo y Google Académico. Los términos utilizados para la búsqueda fueron: Nuevas drogas de síntesis, estimulantes, éxtasis, MDMA, epidemiología, mecanismo de acción, farmacocinética, manifestaciones clínicas del MDMA, clínica aguda, subaguda y crónica del MDMA, intoxicación aguda, tratamiento de la intoxicación por MDMA, diagnostico, formas de detección, neurotoxicidad, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad del MDMA, MDMA en Uruguay. Todos estos términos fueron buscados en idioma español e inglés. Encontrándose un total de ochenta y cuatro artículos de los cuales utilizamos cuarenta y tres datados entre 1937 y 2017, en idioma español, portugués e inglés.

TOXICOCINÉTICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La toxicocinética y toxicodinamia del MDMA se conocen poco, dada la dificultad para realizar estudios por razones éticas y legales [23,24]. El éxtasis es rápidamente absorbido cuando se consume por vía oral, siendo esta la vía más frecuente de uso ya sea en comprimidos o cápsulas. Otra forma de presentación son los cristales, que pueden usarse por vía inhalatoria o, dada su alta solubilidad por vía intravenosa [2,9,10,25]. El contenido de MDMA en cristales incautados en Uruguay en el año 2018 por la Dirección General de Represión al Tráfico Ilícito de Drogas del Ministerio del Interior, es de entre 80 a 90%. La dosis reportada como recreativa se encuentra entre 50 y 150 mg

[1,7,8,9,22]. Dado que es una sustancia ilegal y que carece de controles farmacotécnicos, y de controles de calidad, el contenido de las diversas presentaciones es variable, no presentando exclusivamente MDMA, por ende, esto genera mayor variabilidad en sus efectos agudos, alterando también el perfil de toxicidad [26]. La composición de los comprimidos de MDMA, y la pureza de los cristales varía entre los diferentes países [13,27]. Estudios realizados en España han podido demostrar que la gran mayoría de las pastillas de éxtasis además de contener MDMA, contienen moléculas de anfetamina, MDMA, LSD, metanfetaminas, paracetamol, cocaína, ketamina, antidepresivos, ansiolítico, antibiótico, entre otras, incluso algunas moléculas no identificables [10,13,21,23,24,28]. La concentración de MDMA varía según la presentación, usualmente los cristales tienen mayor proporción que las pastillas [13].

Sus efectos comienzan a ser percibidos entre los 30 y 60 minutos post ingesta, alcanzando un máximo a los 90 minutos y permaneciendo durante 2 a 6 horas. Su vida media en el plasma es de aproximadamente 6 a 9 horas, alcanzando su pico en torno a las 2 horas y detectándose a bajos niveles hasta 24 horas de consumido [9,10,21,24,29]. Los aumentos en la dosis de MDMA se correlacionan directamente con aumento de la concentración plasmática. Varios trabajos plantean 8mg/L como límite para el valor plasmático por encima del cual se diagnostica intoxicación grave, con las potenciales complicaciones que se discuten más adelante [5]. El nivel de sobredosis de MDMA no está establecido, se estima que la dosis letal se encuentra entre 20 y 200 mg/kg, por lo que no se recomienda consumir más de 250mg (2-3 pastillas) [4]. La molécula es capaz de atravesar con facilidad las membranas biológicas incluida la barrera hematoencefálica [5,21]. El metabolismo de esta sustancia ha sido estudiado principalmente en ratas, donde se ha evidenciado que presenta metabolismo hepático y cinética de orden cero, siendo la principal enzima involucrada la CYP2D6, perteneciente al complejo citocromo P450. De su acción deriva la presencia de diversos metabolitos de los cuales el principal es el MDA, con distintos perfiles de toxicidad [5,24,28,29]. La eliminación de MDMA y sus metabolitos es renal, en donde la mayor parte se excreta sin metabolizar [9,10,21,29].

La administración de MDMA determina una respuesta que puede dividirse en efectos a corto plazo observables en las primeras 24 hrs. y a largo plazo, que se podrán extender por doce meses (10,26). Se considera que los efectos a corto plazo están relacionados con la estimulación serotoninérgica, en tanto que los efectos a largo plazo están más bien ligados a la neurotoxicidad serotoninérgica por depleción de serotonina [10,26].

Los efectos psicoactivos del éxtasis se deben a su acción en las vías serotoninérgica, noradrenérgica y dopaminérgica en el sistema nervioso central; aumentando la liberación e inhibiendo la recaptación de los diferentes neurotransmisores e interfiriendo en la acción

degradadora de las monoamino oxidasas [1,8,19,20,21,27]. Principalmente afecta el sistema serotoninérgico debido a que actúa sobre las Proteínas Recaptadoras de Serotonina (5-HT), aumentando así la liberación de serotonina. Se postula que se estimulan directamente los receptores de la misma, inhibiendo su recaptación. Se cree que esto aumentaría secundariamente la actividad dopaminérgica [24,28,31]. Todos estos procesos y otros que no se conocen aún en detalle, son los que determinan las alteraciones del comportamiento, del estado de ánimo y del estado emocional en el consumidor.

En el post consumo inmediato puede verse una disminución del ánimo vinculada con el agotamiento de las reservas de 5-HT, consecuencia de su sobreestimulación. Recuperar el funcionamiento normal de los sistemas puede requerir varios días, tiempo necesario para sintetizar los neurotransmisores. Se piensa que el mecanismo de acción previamente descrito deteriora a largo plazo a las neuronas involucradas y acarrea efectos adversos emocionales y cognitivos con el consumo crónico [11,23,32]. Se ha demostrado mediante investigación animal que tanto la MDMA como sus metabolitos (MDA) producen un daño selectivo en los axones neuronales productores de serotonina, no teniéndose suficiente evidencia aún en los seres humanos, aunque cada vez más se cree en la neurotoxicidad de esta sustancia en el sistema serotoninérgico del cerebro humano [10,24,31,33,34]. Esto ha quedado demostrado al observarse que los usuarios habituales presentan menor cantidad de transportadores de serotonina en relación a pacientes controles. El mecanismo exacto de disfunción serotoninérgica aún se desconoce, aunque se plantea que las acciones tóxicas de la MDMA estarían mediadas por procesos metabólicos, ya que sus metabolitos demostraron ser neurotóxicos. También se ha planteado que ciertos procesos oxidativos influyen en su neurotoxicidad, como consecuencia de la hiperactividad de la serotonina y dopamina [24,34].

CLÍNICA

Los síntomas y signos secundarios al consumo de MDMA se pueden diferenciar según el momento de aparición de los mismos en agudos, subagudos y crónicos [23]. Las manifestaciones clínicas se presentan en diferentes sistemas del organismo observándose a nivel neurológico, cardiovascular, gastrointestinal, muscular, metabólico, renal y pulmonar [9,11,23,35]. Se pueden dividir en efectos deseados (o buscados) y no deseados o intoxicación por MDMA [25]. Dentro de los efectos deseados comprenden una gama que va desde efectos estimulantes y efectos perturbadores los más conocidos son aumento de la empatía, euforia, distorsión e intensificación de la percepción sensorial, sensación de energía física y psicológica, aumento de la autoestima y sensación de cercanía con los pares [8,9,10,23,34].

En la intoxicación por MDMA las manifestaciones neurológicas abarcan alteración de la conciencia, midriasis, nistagmo, psicosis, crisis de pánico, agitación, trastornos de la memoria, hiperreflexia, alucinaciones, hemorragia intracraneana o subaracnoidea, trombosis de los senos venosos cerebrales, convulsiones y coma [5,9,10,11,21,27,34,35].

A nivel cardiovascular las alteraciones descriptas son palpitaciones, taquicardia, hipertensión arterial o incluso hipotensión refleja, vasculitis, miocardiopatía isquémica, coagulación intravascular diseminada o arritmias cardíacas [5,11,23,35,36].

En relación a los efectos gastrointestinales las náuseas y vómitos son los más frecuentes [9,21,25]. Se han reportado casos de insuficiencia hepática o hepatitis aguda fulminante que, aunque no son comunes, pueden dar cuadros graves que pueden atribuirse a la susceptibilidad individual, a la hipertermia severa, al consumo combinado con otras drogas y a la capacidad hepatotóxica del MDMA además de a los adulterantes que compongan el comprimido o cápsula [5,11,32,36,37].

A nivel muscular se da un aumento en el tono, mioclonías, temblores, trismo, bruxismo secundario, que puede durar hasta 48 horas y rabdomiólisis [2,10,11,35]. La intensidad de ésta es variable a dosis similares pudiendo causar insuficiencia renal aguda por mioglobinuria o necrosis tubular [9].

La insuficiencia renal aguda en estos cuadros es de etiología multifactorial influyendo en su aparición la deshidratación, la nefrotoxicidad directa de la droga y la rabdomiólisis anteriormente mencionada. La creatina-fosfocinasa (CPK) puede elevarse significativamente, llegando a valores mayores de 100.000 U/L [38]. Las hormonas que ven aumentados sus niveles sanguíneos post-consumo de MDMA son el cortisol, la prolactina, hormona antidrenocorticotrópica (ACTH), hidroepiandrosterona y la hormona antidiurética (ADH) [5,9,11]. El aumento de esta última genera síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o vasopresina (SIADH), que contribuye a la aparición de hiponatremia por dilución [35,39,40]. Otras alteraciones metabólicas que se pueden dar son: acidosis, hipoglucemia e hipertermia [27,35,36,39].

Por último, aunque poco frecuentes y relacionadas a cuadros graves pueden darse complicaciones a nivel pulmonar como edema, atelectasias o hipertensión pulmonar [11,17,35,40].

Muchas de estas manifestaciones se ven exacerbadas por la temperatura ambiental alta que suele ser común en las fiestas con congregaciones importantes de personas, la actividad física intensa, con la ingesta intempestiva de bebidas hipotónicas, entre otras. Adicionando estos a los efectos agudos mencionados se genera una retroalimentación entre los mismos empeorando el cuadro y generando complicaciones dentro de las que se destacan por su frecuencia, la deshidratación (hipernatremia), la hipertermia y la hiponatremia por dilución [5,8,10,17,31]. **(Figura 2).**

En cuanto a la hipertermia la temperatura corporal puede llegar a superar los 40-43º C, siendo uno de los principales efectos de la toxicidad aguda del MDMA. Primariamente hay una desregulación a nivel hipotalámico del núcleo responsable de la termorregulación; esto sumado a la alta temperatura ambiental, la actividad física intensa y el aumento del tono muscular genera que la temperatura corporal aumente aún más, empeorando la rabdomiólisis que será la responsable de causar insuficiencia renal aguda y precediendo en muchos casos a la coagulación intravascular diseminada [5,11,21,38]. A las condiciones anteriores se le asocia un síndrome de secreción inadecuado de ADH el cual contribuye a la instalación y agravamiento de la hiponatremia por dilución [4,11,17,38]. En estos cuadros la natremia es menor de 130 mEq/l llegando a valores menores de 100 mEq/l [38,40]. Es más frecuente en mujeres jóvenes que consumieron por primera vez MDMA [38,40].

Tanto la hipertermia como la hiponatremia pueden desencadenar la muerte del individuo. Otras complicaciones fatales descriptas son: el síndrome serotoninérgico severo, arritmias cardíacas, edema cerebral, insuficiencia hepática, insuficiencia renal severa, rabdomiólisis masiva, falla multiorgánica, entre otros [9,17,21,27,35,36,38].

Los efectos subagudos o residuales aparecen luego de la cesación de los efectos agudos presentando una duración de hasta dos semanas. Algunos síntomas que pueden experimentar los usuarios son: insomnio, mareos, depresión, ataques de ira, psicosis, ***flashbacks***, trastornos de la memoria, bruxismo secundario, fatiga, dolores musculares, náuseas, sensación de frio, ataques de ansiedad o pánico, pérdida de peso, etc. Estas manifestaciones, al igual que las agudas, pueden variar de un individuo a otro [2,9,23,39].

Los efectos a largo plazo por consumo de MDMA no están claramente definidos ya que existe escasa evidencia de los mismos. Se dan principalmente a nivel neurológico, aunque otras consecuencias crónicas sugeridas son anemia aplásica, afectación cardíaca y complicaciones secuelares de efectos agudos [2,9,11,23,41,42]. En seres humanos se ha logrado asociar esta exposición con alteraciones cognitivas y psicológicas, pero no hay evidencia suficiente para afirmar su irreversibilidad [2,5,32,33,43]. Las alteraciones registradas hasta el momento actual son: disminución de aprendizaje, dificultad para realizar tareas complejas, falta de concentración, alteraciones de la memoria verbal y visual. Algunos estudios plantean que las alteraciones en la memoria se relacionan con una reducción del ácido 5-hodroxi-indol, un metabolito de la serotonina en el líquido céfalo raquídeo, comprobándose en algunos pacientes que la duración de este efecto permanece hasta 2 semanas después de abandonar el consumo [4,28,29,30,39,40].

El consumo regular de MDMA se ha relacionado con la expresión de patologías psiquiátricas como la psicosis crónica, depresión, ansiedad, desorden obsesivo compulsivo,

trastornos alimenticios y alteraciones del sueño [4,5,9,11,25,32,34]. Los efectos crónicos cardiovasculares que se presumen son miocardiopatía hipertrófica, alteraciones valvulares y aceleración de arterioesclerosis debido a un efecto cardiotóxico directo [25,41]. Algunos usuarios pueden desarrollar síndrome de la articulación temporomandibular, dolor miofacial o erosión dental en las piezas posteriores como consecuencia del trismo y el bruxismo secundario causados por su consumo crónico, sin embargo, para confirmar esta relación es necesario encontrar más evidencias y aclarar el rol de otras drogas en su aparición [2,5,9].

Se ha comprobado que el comportamiento del usuario y el ambiente influye significativamente en la aparición de efectos graves [10,41]. En cuanto a las complicaciones crónicas se presume que están más predispuestos los usuarios que consumen dosis altas y de forma regular por un tiempo prolongado [11].

DIAGNÓSTICO

La intoxicación por MDMA se sospecha por la clínica ya descrita y se confirma mediante la detección de la sustancia o derivados en orina, contenido gástrico, suero, pelo y uñas [26,27,28,].

El método más difundido y estandarizado es la detección en orina, siendo las técnicas empleadas la cromatografía, espectrofotometría y ionización [23]. estos métodos permiten el diagnóstico dentro de las primeras 72 horas aproximadamente, aunque se han elaborado métodos que extienden esta ventana hasta la primer semana post consumo en orina, y hasta 3 meses en pelo y uñas [46,47]. La evaluación del contenido gástrico es de utilidad en el post consumo inmediato vía oral. Además de pesquisar la presencia de MDMA, es necesario determinar la presencia de otros tóxicos como cocaína, alcohol, derivados anfetamínicos, ketamina y otros, ya que pueden alterar la presentación clínica, el tratamiento y el pronóstico del paciente [42].

TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación aguda debido al consumo de MDMA es variable y depende de los síntomas y de la etapa en que el paciente se encuentre, así como de su gravedad.

Esto se debe a que, como anteriormente se hizo referencia, las alteraciones pueden variar según la dosis ingerida, los adulterantes presentes, la asociación con otras drogas de abuso, y el ambiente al que está sometido. No existe un antídoto específico para esta sustancia, por lo que el tratamiento se basa en el sostén de las funciones vitales y las complicaciones que se presenten. [10,23,25,48,49].

El manejo inicial para la intoxicación aguda por MDMA puede comenzar a nivel prehospitalario, o en el hospital con la evaluación de la vía aérea, la ventilación, la circulación, el

estado neurológico (ABCD) y la temperatura del paciente. Esto permite detectar trastornos que puedan causar la muerte inminente del individuo y realizar una valoración general [35,49]. Concomitantemente, debe monitorizarse la presión arterial (PA), la actividad cardíaca por electrocardiografía, saturación de oxígeno, diuresis, medio interno y temperatura de forma constante para detectar complicaciones y cambios evolutivos [35,42].

En casos de consumo reciente por vía oral, 1-2 horas aproximadamente, algunos autores recomiendan la realización de lavado gástrico mediante sonda nasogástrica y la administración de carbón activado, aunque su eficacia está condicionada por el tiempo transcurrido desde la ingesta. [10,23,25,35,42]. No se recomienda inducir el vómito por el riesgo de desencadenar una convulsión y de aspiración de la vía aérea [10,23,35]. Está contraindicado el uso de jarabe de ipecacuana también por riesgo de convulsión [25], y además no está disponible en nuestro medio.

La excitación psicomotriz puede dificultar el manejo de estos pacientes por lo que es primordial su control. La puesta en práctica de la sedación por la palabra da buenos resultados y debe tenerse presente la necesidad de administrar medicación. Los benzodiacepinas son los fármacos de primera línea para este fin; ya que reducen la excitación, la frecuencia cardíaca, la PA y la temperatura. Las opciones más utilizadas son diazepam, lorazepam, midazolam y clonazepam [9,10,23,25,35,45,49]. El diazepam i/v es de elección en caso de crisis comiciales debido a su rápida acción, además de presentar una vida media mayor que el midazolam. En caso de que las mismas persistan puede agregarse fenobarbital o propofol y, como última medida, utilizar bloqueadores neuromusculares, requiriéndose de una monitorización electroencefalográfica y anestesia general [35]. En otras situaciones la vía de administración de preferencia es la vía oral o sublingual [35] ya que admite grandes dosis, y es bien aceptada por el paciente. Las dosis iniciales de estos fármacos son a titular, llegando a lograr el control de la sintomatología. Se comienza gradualmente y se va aumentando la dosis Se inicia con diazepam 5 mg, midazolam 5-10 mg y lorazepam 2 mg i/v debiendo realizarse una reevaluación de la respuesta cada 10 min, pudiendo agregar más dosis hasta llegar a la sedación adecuada [10,35]. No deben usarse las butirofenonas como el haloperidol o el droperidol, están contraindicadas en las intoxicaciones por MDMA u otros estimulantes del grupo de ETA o cocaína, dado que causan un significativo potencial para la generación de efectos adversos. Entre los efectos adversos más destacados se encuentran la prolongación del intervalo QT dosis dependiente, disminución del umbral de convulsión y distonías, así como agravación irreversible de la hipertermia. [25,35].

La hipertermia es una de las manifestaciones grave de la intoxicación por MDMA ya que conlleva otras complicaciones como la rabdomiólisis, la insuficiencia renal, la falla hepática, la

coagulopatía intravascular diseminada, entre otras [9]. Por esta razón, la temperatura debe de ser uno de los parámetros fisiológicos más importantes a controlar durante toda la atención al paciente siendo fundamental el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento agresivo para regular la temperatura corporal [35]. La temperatura rectal es la más fehaciente. El manejo de la hipertermia se logra, también, mediante el uso de benzodiacepinas y medidas físicas como el uso de hielo y baños de inmersión en agua fría. Pueden utilizarse también antagonistas serotoninérgicos como la ketaserina o metisergida. Si no se logra un manejo exitoso pueden requerirse bloqueadores neuromusculares como el dantroleno para reducir la termogénesis muscular [9,23,25,35].

De desarrollarse un cuadro de rabdomiólisis, su manejo se basa en una hidratación adecuada y un mantenimiento de la diuresis. Es discutida la implementación de la alcalinización de la orina mediante la administración de bicarbonato, con el fin de prevenir el depósito de mioglobina a nivel renal, debido a que puede alterar el clearence renal del MDMA [9,23,25,35].

En cuanto a la corrección del estado hidroelectrolítico debe hacerse luego de contar con el ionograma. La hiponatremia, de ser leve y sin síntomas evidentes, en muchos casos solo con la restricción de líquidos puede revertirse [23]. En casos de hiponatremia severa, menor a 120 mEq/l con sintomatología asociada, se administrará inicialmente un bolo de suero salino hipertónico al 3% de 100-200ml, monitorizando la repuesta pudiendo ser necesaria más de una infusión [38]. Se debe tener en cuenta que debe mantenerse una monitorización permanente del estado hidroelectrolítico [9,42].

En caso de que el paciente se encuentre en coma, que presente riesgo de broncoaspiración o cualquier otra alteración que pueda comprometer la vía aérea o la ventilación, puede ser necesario establecer una vía aérea definitiva mediante la intubación orotraqueal, con aporte de oxígeno adecuado a los requerimientos del individuo [35].

Las alteraciones cardiovasculares que pueden presentarse más comúnmente en cuadros agudos son las arritmias, hipertensión arterial o hipotensión refleja. En el caso de la taquicardia sinusal aislada sin compromiso hemodinámico, no se requiere un tratamiento específico siendo suficientes para su control la administración de benzodiacepinas, la reposición de volumen y/ la regulación de la temperatura en caso de ser necesarias. De presentarse taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, bloqueo auriculoventricular, prolongación del QT va a ser necesario comenzar con un soporte vital cardiovascular avanzado pudiendo incluir según la situación la administración de antiarrítmicos, cardioversión y desfibrilación [35].

De existir hipertensión arterial moderada sin repercusiones, igual que en la taquicardia sinusal, puede ser suficiente el tratamiento con benzodiacepinas. Para el manejo de la hipertensión

severa existen referencias de varios fármacos, entre ellos la nicardipina, la fentolamina, el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, que actúan disminuyendo el vasoespasmo y promoviendo la vasodilatación [23,35,49]. El uso de betabloqueantes como el propanolol está contraindicado porque pueden provocar vasoconstricción coronaria y/o empeorar la hipertermia [9,25]. De presentarse hipotensión se tratará la misma con aporte de volumen con solución salina normal o de Ringer lactato. De no revertir la situación con aporte de cristaloides pueden requerirse agentes vasopresores [35].

Para el control del síndrome serotoninérgico grave se utilizan benzodiacepinas, bloqueadores neuromusculares y se requiere de intubación orotraqueal y asistencia ventilatoria mecánica [9].

Existen reportes de la realización de trasplantes hepáticos en casos de hepatitis aguda fulminante [37,50].

En caso de falla multiorgánica y coagulación intravascular diseminada puede requerirse hemodiálisis [9].

Están formalmente contraindicados en la intoxicación por MDMA el uso de inhibidores de la receptación de 5-HT, como los antidepresivos tricíclicos, la fluoxetina o el citalopram, ya que potencian el cuadro agudo [23].

En suma, el tratamiento de la intoxicación aguda por consumo de MDMA se basa en medidas de soporte que incluyen fluidoterapia, reposición electrolítica, administración de benzodiacepinas y el manejo eventual de otras complicaciones que se presenten [35,38,45,51].

ESTRATEGIAS DE SALUD PÚBLICA

En la actualidad se apunta al desarrollo de programas preventivos, donde se promueve el no consumo de drogas de ningún tipo. Si hay decisión de consumo deben usarse “programas de reducción de daños”, que se basan principalmente en la prevención mediante la educación tanto de los usuarios de drogas, como del personal de salud y la población en general. Sumado a esto, se busca trabajar sobre medidas que permitan la regularización de las condiciones ambientales de los lugares habituales de consumo; ya que la influencia de factores ambientales específicos favorece la aparición de complicaciones graves, sobretodo de hipertermia [14,50]. Algunas de las intervenciones que se pueden realizar comprenden la monitorización de la temperatura ambiental, la calidad del aire, la presencia de espacios para descanso, el fácil acceso al agua fresca en baños y también brindar bebidas hipertónicas, [14,23,50]. Debe cuidarse especialmente la ingesta de productos líquidos que puedan contener “cristales “disueltos.

Con respecto a la educación, importa sobre todo difundir los potenciales riesgos del uso de MDMA. Para los usuarios se aconseja el uso de ropa liviana, descansar periódicamente, ingerir bebidas hipertónicas sin superar el litro por hora, masticar goma de mascar para evitar bruxismo y trismo, comenzar el consumo de MDMA con dosis bajas y esperar la aparición de los efectos, consumir con personas de confianza, no cambiar el distribuidor y no asociar otras drogas.

En cuanto al personal de salud, se debe formar para poder reconocer los síntomas y signos característicos de la intoxicación aguda, así como conocer sus potenciales complicaciones, con el fin de establecer una estrategia de tratamiento precoz y adecuado [(26).]

Es recomendable realizar un seguimiento de los pacientes que consultan en urgencia por cuadros de intoxicación aguda, ya que un porcentaje importante de ellos reconsulta en el futuro por problemas vinculados al consumo de derivados del MDMA u otras sustancias. En un estudio español publicado en el 2010 un 14% de 498 casos de consultas por este motivo, reconsultaron a los 3 años [(21).]

En Uruguay a través del Observatorio Uruguayo de Drogas (dependiente de la Junta Nacional de Drogas), cuenta con un Sistema de Alerta Temprana (SAT). Los procesos básicos del Sistema epidemiológico de Alerta Temprana sobre el consumo de drogas incluyen la búsqueda activa de información y organización de datos, su análisis e interpretación. El propósito de este Sistema es detectar tempranamente la aparición y el consumo de drogas emergentes, así como los nuevos usos o patrones de las ya existentes. A partir de ello, interesa alertar a la comunidad en general y a las autoridades sanitarias, en particular, para controlar y prevenir los daños que dichas cuestiones pudieran provocar a nivel de la Salud Pública. Es por ello que está integrado por diversos actores los cuales comunican al sistema, así como la difusión y utilización de la misma orientada a la intervención en el ámbito de la Salud Pública. que detecta nuevas drogas y nuevas formas de consumo, el SAT debe facilitar la recolección, análisis, intercambio y devolución – con **valor agregado** – de información de alta calidad, confiable, exacta, acabada y necesaria para la ejecución eficiente y rápida de las funciones de las agencias colaboradoras que trabajan en el área de las drogas.

El análisis de las diferentes formas de presentación de MDMA que llegan al país y que son detectadas por este sistema, es de vital importancia para saber qué tipos de presentaciones están distribuidas en nuestro medio, que grado de pureza y qué tipo de adulterantes tienen, así como las características clínicas de las intoxicaciones, o el análisis forense, lo que permite que los prestadores de salud sepan *"intervenir rápido y oportunamente" para "reducir daños, riesgos y contraindicaciones con* respuestas efectivas" [(52,53,54,56,57).] En el año 2017 se detectaron diversas

pastillas vendidas en el mercado como éxtasis, si bien el componente mayoritario era MDMA, contenían diversos adulterantes como MDA, MDEA, metilendioxytolueno, piperonylmethylketone y efredina [56,57].

Existen Organizaciones no gubernamentales Internacionales o asociaciones de usuarios que tienen páginas web o donde funcionan foros y se brinda información sobre drogas y las modalidades de consumo menos riesgoso, tales como como "Energy Control", Argenpills,

En nuestro país, la información procedente de estos foros no integra la información oficial que se brinda en el Sistema de Alerta Temprana (56). Para ello se usan informaciones de situaciones clínicas notificadas por médicos del CIAT, de incautaciones realizadas por prefectura, policía y aduanas, así como análisis de productos incautados también se utilizan alertas de otros países de la región o alertas internacionales. [53,54,55].

Las estrategias mencionadas ponen énfasis en disminuir las complicaciones y mejorar el tratamiento de la intoxicación aguda por MDMA, sin embargo, cabe mencionar que el riesgo no desaparece. La única manera de que se evite totalmente el riesgo de efectos adversos es evitar el consumo.

RESULTADOS

AUTOR PPAL. REVISTA. AÑO.	**PAÌS.**	**TIPO DE ESTUDIO/PUBLICACIÒN**	**HALLAZGOS.**
1.Gob. La Rioja. Infodrogas. 2018.	Argentina.	Página web.	Definición de droga según la OMS.
2.Muñoz López D. Int. J. Odontostomat. 2015.	Chile.	Revisión Bibliográfica.	Marco teórico**.**
3.A. Lapetina MIDES. 2014.	Uruguay.	Página web.	Definición de drogas de síntesis según Gossop.
4. H. P. P. Rev. Toxicol. 2003.	España.	Revisión Bibliográfica**.**	Definición de drogas de síntesis y de MDMA. Aspectos históricos. Perfil de consumidor.
5. M.I Colado.	España.	Revisión Bibliográfica**.**	Definición de drogas de

Trastornos adictivos. 2008.			síntesis. MDMA.
6. Burillo-Putze G. Anales Sis. San.Navarra. 2011.	España.	Revisión Bibliográfica**.**	Definición de drogas de síntesis. Escenario del consumo. Perfil del consumidor. Aspectos terapéuticos de hiponatremia.
7. E. W. Anderson. J. Neurol. Psychiatry. 1937.	Inglaterra.	Ensayo Clínico.	Primera definición de Éxtasis.
8. LA Ferrari. Rev Cienc e Investig. 2016.	Argentina.	Revisión Bibliográfica**.**	Definición MDMA. Circunstancia de consumo. Aspectos clínicos. Estrategias de salud pública.
9. Xavier Caroline Adisson Carvalho. Rev Psiquiatr. Clin. 2008.	Brasil.	Revisión Sistemática**.**	Aspectos históricos. Toxicocinética/dinamia. Mecanismo de acción. Aspectos clínicos y terapéuticos.
10. Fergiolo M. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2003.	Brasil.	Revisión Bibliográfica**.**	Aspectos históricos. Definición MDMA. Perfil del consumidor. Toxicocinética. Mecanismo de acción. Aspectos clínicos y terapéuticos.
11. Cole JC. Pharmacol Ther. 2003.	Inglaterra.	Revisión Bibliográfica**.**	Aspectos históricos. Toxicocinética/dinamia. Mecanismo de acción. Aspectos clínicos.

12. Osorio JH. Biosalud. 2013	Colombia.	Revisión Bibliográfica**.**	Asociación de consumo de MDMA con fiestas electrónicas
13. Edland-Gryt M Int. J. Drug Policy. 2017	Noruega.	Revisión Bibliográfica**.**	Asociación de consumo de MDMA con fiestas electrónicas y perfil del consumidor.
14. Suárez H. Rossal M. Viajes Sintéticos. 2015.	Uruguay.	Libro.	Circunstancia de consumo. Perfil del consumidor. Estrategias de salud pública.
15. IMPO. Reg Nac Leyes. 1974	Uruguay.	Decreto Ley N° 14294**.**	Aspectos legales.
16. Naciones Unidas. Convention on Psychotropic Substances. 1971	Austria.	Convención.	Problemática social. Perfil de consumidor. Mecanismo de acción. Aspectos terapéuticos.
17. Astrid Haaland, The American Journal of Emergency MedicineMD. 2017	Estados Unidos.	Caso clínico.	Perfil del consumidor. Mecanismo de acción. Aspectos clínicos.
18. Ramírez J, Keuroglian L, Suárez H. Obs uruguayo Drog Junta Nac Drog. 2016	Uruguay.	Encuesta.	Perfil de consumidor en Uruguay. Mecanismo de acción.
19. De León N.	Uruguay.	Póster.	Situación clínica y

Acta Toxicológica Argentina 2016 24(spl): 7-52			epidemiológica de consulta en el CIAT en Uruguay.
20. Sáiz Martínez PA. Adicciones. 2001	España.	Estudio Epidemiológico.	Definición de drogas de síntesis, perfil del consumidor.
21. Galicia M. Rev Clin Esp. 2010.	España.	Estudio clínico epidemiológico retrospectivo.	Composición de pastillas de MDMA, perfil del consumidor. Toxicocinética. Aspectos clínicos. Estrategias de Salud Pública.
22. Sanjurjo E. Med Clin (Barc). 2004.	España.	Serie de casos.	Perfil del consumidor, escenario de consumo. Aspectos clínicos y terapéuticos.
23. Ferigolo M. Rev. Saúde Pública. 1998	Brasil.	Revisión Bibliográfica.	Marco legal. Composición de pastillas. Mecanismo de acción. Técnicas de diagnóstico. Aspectos clínicos y terapéuticos, Estrategias de Salud Pública.
24. Molero Chamizo A. Rev Neurol. 2005	España.	Revisión bibliográfica.	Marco legal. Composición de pastillas. Toxicocinética. Mecanismo de acción.
25. Nogué Xarau	España.	Revisión Bibliográfica.	Toxicocinética.

S. FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2002			Aspectos clínicos y terapéuticos.
26. Pereira de Almeida S. Rev Panam de Salud Pública. 2000	Brasil.	Revisión Bibliográfica.	Composición de pastillas y perfil de toxicidad. Mecanismo de acción. Estrategias de Salud Pública. Figura 1.
27. ONUDD. Terminology and information on drugs. 2003.	Estados Unidos.	Libro.	Toxicocinética. Mecanismo de acción. Composición molecular. Aspectos clínicos.
28. Parrott AC. Pharmacol Biochem Behav. 2002.	Inglaterra.	Revisión Bibliográfica.	Composición de las pastillas. Toxicocinética. Mecanismo de acción.
29. Gainza I. An Sist Sanit Navar. 2003	España.	Revisión Bibliográfica.	Toxicocinética.
30. Fuentes R. Rev Chil Cir. 2016	Chile.	Revisión Bibliográfica.	Mecanismo de acción. Aspectos clínicos
31. Roberts CA. Neurosci Biobehav Rev. 2017.	Inglaterra.	Revisión Bibliográfica.	Mecanismo de acción. Aspectos clínicos.
32. Parrott AC. Drug and Alcohol Depend. 2000	Inglaterra.	Estudio de casos y controles.	Mecanismo de acción. Aspectos clínicos.
33. Kish SJ.	Canadá.	Ensayo clínico.	Toxicocinética.

Brain. 2010.			Mecanismo de acción. Aspectos clínicos.
34. Virani S. Cureus. 2018.	Estados Unidos.	Caso clínico.	Toxicocinética. Mecanismo de acción. Aspectos clínicos.
35. Holstege CP. Emergency Medicine Clinics of North America. 2008	Estados Unidos.	Revisión Bibliográfica.	Aspectos clínicos y terapéuticos. Diagnóstico.
36. Lang J. Rom J Leg Med. 2016.	Rumania.	Caso clínico.	Aspectos clínicos.
37. Brauer RB. Transpl Int. 1997	Alemania.	Caso clínico.	Aspectos clínicos y terapéuticos. Diagnóstico.
38. Pendergraft WF. Clin J Am Soc Nephrol. 2014	Estados Unidos.	Revisión Bibliográfica.	Aspectos clínicos y terapéuticos. Diagnóstico.
39.Carrera P, Case Rep Emerg Med. 2015	Estados Unidos.	Caso clínico.	Aspectos clínicos. Diagnóstico.
40. Aramendi. Med Intensiva. 2010.	Uruguay.	Caso clínico.	Aspectos clínicos y terapéuticos.
41. Patel MM. Resuscitation. 2005	Bélgica.	Caso clínico.	Aspectos clínicos.
42. Lloret J. Trastor Adict .2006	España.	Caso clínico.	Aspectos clínicos. Diagnóstico.
43. Ruis C. Ham I	Holanda.	Caso clínico.	Aspectos clínicos.

Van Der. 2016.			
44. Young MB. Psychopharmacology. 2017.	Estados Unidos.	Revisión Bibliográfica.	Aspectos clínicos.
45. Galicia M. Emergencias. 2014	España.	Revisión Bibliográfica.	Aspectos terapéuticos.
46. Chèze M, Forensic Sci Int. 2007.	Francia.	Revisión Bibliográfica.	Diagnóstico.
47. Madry MM. Anal Bioanal Chem. 2016	Suiza.	Análisis clínico.	Diagnóstico.
48. Brew I. Br J Gen Pract. 2016.	Inglaterra.	Revisión Bibliográfica.	Aspectos terapéuticos.
49. Romero PD. Progr. Formac. Méd. Conti. Acredit. 2015.	España.	Revisión Bibliográfica.	Aspectos terapéuticos.
50. Sáiz Martínez PA. Rev. Adicciones. 2006.	España.	Revisión Bibliográfica.	Aspectos terapéuticos. Estrategias de salud pública.
51. Pourmand A. Hum Exp Toxicol. 2014.	Estados Unidos.	Revisión Bibliográfica.	Aspectos terapéuticos.
52. Garat G. La diaria. 2018.	Uruguay	Artículo periodístico.	Estrategias de salud pública. Sistema de alertas tempranas.
53. Garat G. La diaria. 2018.	Uruguay	Artículo periodístico.	Estrategias de salud pública. Sistema de alertas tempranas.
54. Uruguay, P.	Uruguay	Artículo periodístico.	Estrategias de salud

Secr Nac Drog. 2018.			pública. Sistema de alertas tempranas.
55. El País. 2018.	Uruguay.	Artículo periodístico.	Estrategias de salud pública. Sistema de alertas tempranas.
56. SATdrogas. Secr Nac Drog. 2017.	Uruguay.	Boletín IV.	Estrategias de salud pública. Sistema de alertas tempranas.
57. SATdrogas. Secr Nac Drog. 2016.	Uruguay.	Boletín III.	Estrategias de salud pública. Sistema de alertas tempranas.
58. SATdrogas. Secr Nac Drog. 2015.	Uruguay.	Boletín I.	Estrategias de salud pública. Sistema de alertas tempranas.
59. SATdrogas. Secr Nac Drog. 2018.	Uruguay.	Boletín V.	Estrategias de salud pública. Sistema de alertas tempranas.
60. Balanzó X. Med Integral. 2002	España.	Revisión Bibliográfica.	Figuras. Toxicocinética. Mecanismo de acción. Aspectos clínicos.

DISCUSIÓN

Las fuentes consultadas en este trabajo provienen de diversos países, la mayoría pertenecientes al hemisferio norte, siendo España el país de donde más revisiones bibliográficas y estudios se incluyeron. Se revisaron trabajos que datan del año 1937 hasta el presente año, la mayoría de los cuales abarcan los últimos 10 años.

La mayoría de la bibliografía encontrada y utilizada aparece en idioma español, otra gran parte en inglés y algunos en portugués. Se encuentran disponibles en distintas revistas internacionales, predominando artículos de tipo revisión bibliográfica y análisis clínicos.

Como limitaciones encontramos la escasa información, catorce artículos, procedentes de la región y de Uruguay; el haber accedido únicamente a trabajos de forma gratuita, lo que pudo haber disminuido en gran medida la cantidad de artículos empleados. Por último, el hecho de que se trate

de un trabajo sobre una sustancia ilegal con múltiples efectos adversos, lo que limita la realización de investigaciones en humanos.

Sobre el mecanismo de acción, en los diversos estudios analizados se encontró que la sustancia actúa sobre las vías serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas, resultando en las manifestaciones clínicas ya descritas. Además, los distintos autores coincidieron en la existencia de neurotoxicidad serotoninérgica asociada al consumo crónico.

En cuanto a la clínica, en todas las fuentes consultadas se describen múltiples manifestaciones clínicas y complicaciones que pueden presentarse ante un cuadro de intoxicación aguda. En relación con las complicaciones graves, todos concordaron en que son poco frecuentes, pero que pueden llegar a comprometer la vida del individuo.

En cuanto al tratamiento, no existe un antídoto específico para la intoxicación por MDMA. Todos los autores indicaban que el objetivo principal para su tratamiento es el control sintomático adecuado, siendo las benzodiacepinas los fármacos fundamentales, ya que logran controlar varias de las alteraciones, además de las neurológicas. En algunos casos es necesario realizar soporte vital y tratamiento específico para las complicaciones.

Algunas fuentes de información hacen énfasis en el seguimiento del tratamiento a futuro de los pacientes que consultan en emergencia por cuadros de intoxicación aguda, lo cual es de importancia para evitar que esto se repita a futuro.

Finalmente, cabe destacar la concordancia en la información disponible en todas las fuentes consultadas, lo que aporta solidez a la presente revisión.

CONCLUSIÓN

Es necesario realizar series de análisis de casos nacionales, considerando que se centraran en los moderados y graves que requieren consulta médica. Los cambios en los patrones de uso pueden ser una limitante a estos estudios.

El consumo de MDMA es un problema de salud pública ya que puede producir efectos adversos que abarcan desde síntomas menores hasta la muerte, siendo difíciles de prever y abordar terapéuticamente. Los mismos se explican por un síndrome de hiperfunción serotoninérgico, dopaminérgico y noradrenérgico en conjunto con las condiciones de consumo. La población joven y económicamente activa es la más implicada en el uso de esta droga. En nuestro medio, hay una asociación entre el aumento de la cantidad de fiestas de música electrónica, donde es más habitual el consumo de estas sustancias, y los casos de intoxicación aguda por la misma. La totalidad de casos de muertes por los que previamente se consultó al CIAT en Uruguay involucró

principalmente pacientes de sexo femenino, mientras el consumo se haya concentrado en la población de sexo masculino.

La bibliografía referida a la temática proviene mayoritariamente de países del hemisferio norte, la cual es amplia y completa en cuanto la toxicocinética y mecanismo de acción del MDMA, y en lo referido a aspectos clínicos como sintomatología, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación. Sin embargo, la mayor parte de la información se ve direccionada hacia las características químicas, investigación en animales, revisiones históricas o varios reportes de casos, solo destacando escasamente aspectos sobre los perfiles de riesgo, factores protectores o de riesgo. La información sobre la situación en nuestro país es un tanto incompleta como poco consistente por lo que urge ahondar en la temática.

Nuestro país cuenta con un Sistema de Alertas Tempranas cuyo objeto es detectar precozmente el consumo de nuevas drogas o nuevas modalidades de consumo generando entre ellos alertas hacia la comunidad y a las autoridades sanitarias tratando de controlar y prevenir los daños para la salud pública. Las únicas herramientas que pueden prevenir efectivamente las complicaciones más graves son la educación a la población, los controles de las condiciones de los lugares típicos de consumo y el análisis del producto incautado.

Al concluir este trabajo, destacamos el significativo aumento del consumo de MDMA en los últimos años dentro de la población uruguaya, la desinformación de la población sobre sus riesgos y el escaso conocimiento de los equipos de salud para su abordaje integral fuera de la intoxicación aguda.

BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Qué son las drogas? [Internet]. Infodrogas.org. 2018. Disponible en: https://www.infodrogas.org/drogas/que-son-las-drogas?showall=1 [consultado el 23 mayo 2018].
2. Muñoz López D, Bugueño Valdebenito IM, <Romo Ormazábal F, Garrido-Urrutia C. Bruxismo Secundario al Consumo Recreacional de éxtasis: Revisión de la Literatura^ies. Int j odontostomatol [Internet]. 2015;9(2):213–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200006 [consultado el 23 mayo 2018].
3. Lapetina A. Herramientas teórico-prácticas para comprender e intervenir sobre los usos de drogas [Internet]. http://www.mides.gub.uy/. 2014. Available from: https://www.google.com.uy/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.mides.gub.uy/27350/capacitacion-dngt-9-julio-2014-final-transversalidad-y-herramientas-para-el-abordaje-de-

situaciones-complejas---sustancias psicoactivas&ved=2ahUKEwjLqpPT_PndAhWOnJAKHeXYBBoQFjAAegQIBBAB&usg=AOvVaw1MthLTTc [consultado el 13 octubre 2018]

4. H PP, Rubio C, Re M, Hardisson A. Toxicología de las drogas de síntesis. Rev Toxicol [Internet]. 2003;20(1):182–6. Available from: http://www.redalyc.org/html/919/91920304/%0Ahttp://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91920108 [consultado el 7 setiembre 2018]
5. Colado MI. Extasis (MDMA) y drogas de diseno: estructura, farmacologìa, mecanismos de accion y efectos en el ser humano. Trastor Adict. 2008;10(3):175–82.
6. Burillo-Putze G, Climent B, Echarte JL, Munné P, Miró Ó, Puiguriguer J, et al. Drogas emergentes (I): Las «smart drugs». An Sist Sanit Navar. 2011;34(2):263–74.
7. E. W. Anderson. J. Neurol. Psychiatry. Disorders INA. a Clinical Study of States of " Ecstasy " Occurring in Affective Disorders. 1937;(1929):80–99.
8. Ferrari LA. Nuevas Drogas De Diseño Psicoactivas (Nps) Estado Actual Del Conocimiento. Rev Cienc e Investig. 2016;66.
9. Xavier CAC, Lobo PLD, Fonteles MMDF, De Vasconcelos SMM, Viana GSDB, De Sousa FCF. Êxtase (MDMA): Efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. Rev Psiquiatr Clin. 2008;35(3):96–103.
10. Ferigolo M, Machado AGDS, Oliveira NB, Barros HMT. Ecstasy intoxication: the toxicological basis for treatment. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo [Internet]. 2003;58(6):332–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14762493 [consultado el 3 agosto 2018]
11. Cole JC, Sumnall HR. Altered states: The clinical effects of Ecstasy. Pharmacol Ther. 2003;98(1):35–58.
12. Osorio J-H. Implicaciones Metabólicas Y Clínicas de Algunas Drogas de Diseño. Biosalud. 2013;12(2):110–7.
13. Edland-Gryt M, Sandberg S, Pedersen W. From ecstasy to MDMA: Recreational drug use, symbolic boundaries, and drug trends. Int J Drug Policy [Internet]. 2017;50:1–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.07.030 [consultado el 16 junio 2018]
14. Suárez H. Rossal M. Viajes Sintéticos. Estudios sobre uso de drogas de síntesis en el Uruguay contemporáneo. Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, Universidad de la República. Uruguay. 2015.

15. IMPO. Decreto Ley N° 14294. LEY DE ESTUPEFACIENTES. LISTAS I Y II DE LA CONVENCION UNICA DE NUEVA YORK. LISTA I SOBRE SUSTANCIAS SICOTROPICAS VIENA. MEDIDAS CONTRA EL COMERCIO ILICITO DE DROGAS. Montevideo.: Registro Nacional de Leyes y Decretos; 1974 p. 1135.
16. UNITED NATIONS. Convention on Psychotropic Substances [Internet]. Final Act of the United Conference for the Adoption of a Protocol on Psychotropic Substances. 1971. 1-28 p. Available from: https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf%5Cnhttp://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf [consultado el 5 julio 2018]
17. Haaland A, Warman E, Pushkar I, Likourezos A, Friedman MS. Isolated non-cardiogenic pulmonary edema — A rare complication of MDMA toxicity. Am J Emerg Med [Internet]. 2017;35(9): 1385.e3-1385.e6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.06.040 [consultado el 5 julio 2018]
18. Ramírez J, Keuroglian L, Suárez H. VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas, 2016. Informe de investigación. Obs uruguayo Drog Junta Nac Drog. 2016;
19. de León D, Sasis N, Negrin A, Laborde A. Intoxicación por Nuevas Sustancias Psicoactivas New Psicotropic substances poisoning. 2016;34(8):371378.
20. Sáiz Martínez PA, González García-Portilla MP, Paredes Ojanguren B, Delgado González JM, López Rodríguez JL, Martínez Barrondo S, et al. Consumo de MDMA (éxtasis) en estudiantes de secundaria. Adicciones. 2001;13(2):159–71.
21. Galicia M, Nogu S, Sanjurjo E, Mir O. Consultas urgentes derivadas del consumo de xtasis (3,4-metilenodioximetanfetamina) y derivados anfetamnicos: perfil epidemiolgico, clnico y evolutivo. Rev Clin Esp. 2010;210(8):371–8.
22. Sanjurjo E, Nogué S, Miró Ó, Munné P. Análisis de las consultas generadas por el consumo de éxtasis en un servicio de urgencias. Med Clin (Barc) [Internet]. 2004;123(3):90–2. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74422-X
23. Ferigolo M, Medeiros F, Barros H, et al. "Êxtase": revisão farmacológica. 1998;32(5).
24. Molero A, Chamizo. 3.4-metilenidioximetanfetamina (éxtasis): efectos emocionales y cognitivos a latgo plazo y depleción serotoninérgica. 34-metilenidioximetanfetamina efectos Emoc y Cogn a latgo plazo y depleción serotoninérgica. 2005;41(2):108–14.
25. Nogué Xarau S. Aspectos clínicos y terapéuticos de la intoxicación o sobredosis por "éxtasis" (MDMA), "éxtasis líquido" (GHB) y "super-K" (ketamina). FMC - Form Médica Contin en Atención Primaria [Internet]. 2002;9(7):524–9. Available from:

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113420720275617X [consultado el 28 setiembre 2018]

26. Almeida SP De, Silva MTA. Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3-4 metilenodioximetanfetamina): revisão da literatura. Rev Panam Salud Pública. 2000;8(6):393–402. [consultado el 15 mayo 2018]

27. ONUDD. Terminology and information on drugs [Internet]. 3º Edición. New York, USA; 2003. 1-80 p. Available from: http://www.unodc.org/pdf/publications/report_2003-09-01_1.pdf [consultado el 12 octubre 2018]

28. Parrott AC. Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. Pharmacol Biochem Behav. 2002;71(4):837–44.

29. Gainza I, Nogué S, Martínez Velasco C, Hoffman RS, Burillo-Putze G, Dueñas A, et al. Intoxicación por drogas. An Sist Sanit Navar. 2003;26(SUPPL. 1):99–128.

30. Fuentes R, Medina P, Nazar C. Consideraciones perioperatorias en pacientes consumidores de drogas ilícitas de uso frecuente. Rev Chil Cir. 2016;68(5):384–9.

31. Roberts CA, Quednow BB, Montgomery C, Parrott AC. MDMA and brain activity during neurocognitive performance: An overview of neuroimaging studies with abstinent 'Ecstasy' users. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2018;84(December 2016):470–82. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.015

32. Parrott AC, Sisk E, Turner JJD. Psychobiological problems in heavy "ecstasy" (MDMA) polydrug users. Drug Alcohol Depend. 2000;60(1):105–10.

33. Kish SJ, Lerch J, Furukawa Y, Tong J, McCluskey T, Wilkins D, et al. Decreased cerebral cortical serotonin transporter binding in ecstasy users: A positron emission tomography/[11C]DASB and structural brain imaging study. Brain. 2010;133(6):1779–97.

34. Virani S, Daya GN, Brainch N, Kotapati VP, Zaveri D, Ahmed S. Persistent Psychosis due to Single Dose of Ecstasy. Cureus [Internet]. 2018;10(7). Available from: https://www.cureus.com/articles/13618-persistent-psychosis-due-to-single-dose-of-ecstasy [consultado el 25 setiembre 2018]

35. Holstege CP, Dobmeier SG, Bechtel LK. Critical Care Toxicology. Vol. 26, Emergency Medicine Clinics of North America. 2008. 715-739 p.

36. Lang J, Dettmeyer R, Henn V, Birngruber CG, Veit F. Fatal Ecstasy-induced malignant hyperthermia with rhabdomyolysis. A case report. Rom J Leg Med. 2016;24(3):212–5.

37. Brauer RB, Heidecke CD, Nathrath W, Beckurts KT, Vorwald P, Zilker TR, et al. Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by the ingestion of ecstasy. Transpl Int [Internet]. 1997;10(3):229–33. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9163865 [consultado el 25 setiembre 2018]

38. Pendergraft WF, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(11):1996–2005.

39. Carrera P, Iyer VN. Profound hypoglycemia with ecstasy intoxication. Case Rep Emerg Med [Internet]. 2015; 2015:483153. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4322300&tool=pmcentrez&rendertype=abstract [consultado el 10 julio 2018]

40. Aramendi, Manzanares W. Encefalopatía hiponatrémica y muerte cerebral en la intoxicacio´n por éxtasis (3,4-metilendioximetanfetamina). Med Intensiva. 2010;34(9):633–4.

41.Patel MM, Belson MG, Wright D, Lu H, Heninger M, Miller MA. Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-related myocardial hypertrophy: An autopsy study. Resuscitation. 2005;66(2):197–202.

42. Lloret J. Intoxicación aguda por MDMA: manejo inicial en el servicio de urgencias. Trastor Adict [Internet]. 2006;8(1):6–13. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575097306751029 [consultado el 10 octubre 2018]

43. Ruis C, Postma A, Bouvy W, Ham I Van Der. Cognitive disorders after sporadic ecstasy use? A case report. 2016;4794(February):351–7.

44. Young MB, Norrholm SD, Khoury LM, Jovanovic T, Rauch SAM, Reiff CM, et al. Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). Psychopharmacology (Berl). 2017;234(19):2883–95.

45. Galicia M, Alonso JR, Nogué S. Intoxicaciones por drogas de abuso: Sustancias emergentes en el siglo XXI. Emergencias. 2014;26(6):472–80.

46. Chèze M, Deveaux M, Martin C, Lhermitte M, Pépin G. Simultaneous analysis of six amphetamines and analogues in hair, blood and urine by LC-ESI-MS/MS. Application to the determination of MDMA after low Ecstasy intake. Forensic Sci Int. 2007;170(2–3):100–4.

47. Madry MM, Steuer AE, Hysek CM, Liechti ME, Baumgartner MR, Kraemer T. Evaluation of drug incorporation into hair segments and nails by enantiomeric analysis following controlled single MDMA intakes. Anal Bioanal Chem. 2016;408(2):545–56.
48. Brew I. Novel psychoactive substances. Br J Gen Pract. 2016;66(644):125.
49. Romero PD, Alonso-Colmenares MG, Herranz JF, Pión MG. Intoxicaciones agudas por alcohol, otras drogas y fármacos psicoactivos. Med [Internet]. 2015;11(89):5314–23. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.10.016 [consultado el 10 octubre 2018]
50. Sáiz Martínez PA, González García M, Martínez Barrondo S, Bascarán Fernández MT, Bousoño García M BGJ. Aproximación terapéutica del uso-abuso de MDMA. Adicciones. 2006;12(2):167–75.
51. Pourmand A, Armstrong P, Mazer-Amirshahi M, Shokoohi H. The evolving high: New designer drugs of abuse. Hum Exp Toxicol. 2014;33(10):993–9.
52. Garat G. MDMA: “La penicilina del alma", una farmacología sin vigilancia. La diaria [Internet]. 2018; Available from: https://findesemana.ladiaria.com.uy/articulo/2018/3/mdma-la-penicilina-del-alma-una farmacologia-sin-vigilancia/ ;2018. [consultado en 12 octubre 2018]
53. Garat G. MDMA, la pastilla de la discordia. La diaria [Internet]. 2018; Available from: https://findesemana.ladiaria.com.uy/articulo/2018/3/mdma-la-pastilla-de-la-discordia/ 2018. [citado el 12 octubre 2018]
54. Uruguay, P. (2018). Salud Pública y Secretaría Nacional de Drogas advierten acerca de efectos nocivos para la salud provocados por las drogas sintéticas - Presidencia de la República. [online] Presidencia.gub.uy. Available at: https://presidencia.gub.uy/comunicacion/comunicacionnoticias/salud-drogas-sustancias-extasis-prevencion [Consultado el 13 oct. 2018]
55. El País (2018). Investigan muerte en fiesta "tecno." [online] Available at: https://www.elpais.com.uy/informacion/investigan-muerte-fiesta-tecno.html [consultado el 13 oct. 2018].
56. Boletín. nº IV_Junio 2017. SATdrogas_URUGUAY. Disponible en Biblioteca del CIAT-Dept Toxicología. Accedido el 20 de setiembre de 2018.
57. Boletín. nº III_Marzo 2016. SATdrogas_URUGUAY. Disponible en Biblioteca del CIAT-Dept Toxicología. Accedido el 20 de setiembre de 2018.
58. Boletín. nº I_Marzo 2015. SATdrogas_URUGUAY. Disponible en Biblioteca del CIAT-Dept Toxicología. Accedido el 20 de setiembre de 2018.

59. Boletín. nº V_Enero 2018. SATdrogas_URUGUAY. Disponible en Biblioteca del CIAT-Dept Toxicología. Accedido el 20 de setiembre de 2018.

60. Balanzó Fernandez X, Martínez Poveda R. Urgencias por drogas de síntesis. Med Integral. 2002; 39 (297-30)-

ANEXOS

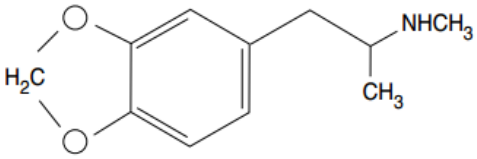

Figura 1: Estructura del 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA). Extraído de: Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3-4 metilenodioximetanfetamina): revisão da literatura [26].

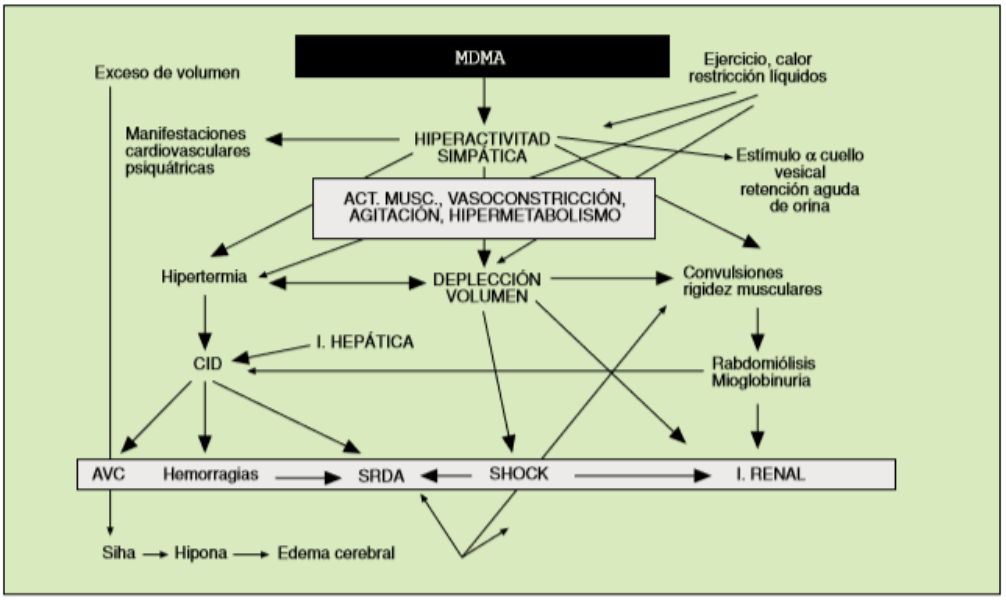

Figura 2: Patogenia de las complicaciones observadas en casos de intoxicación por MDMA. Extraído de: Urgencias por drogas de síntesis [60].