

Intoxicaciones por antiepatarrales

F.J. Nuñez Rodríguez

INTRODUCCIÓN

Los fármacos incluidos dentro del grupo de los antiepatarrales, aunque en la mayoría de las ocasiones no tienen acreditada su efectividad terapéutica, son ampliamente utilizados con o sin prescripción médica, para el tratamiento sintomático de los procesos de vías respiratorias, constituyendo según el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría de la AEP, su ingesta accidental, la segunda causa de intoxicación en niños menores de 4 años en nuestro país. En más de la mitad de los casos, son preparados con más de un principio activo, fundamentalmente sustancias adrenérgicas y antihistamínicos.

Según The American Association of Poison Control Centers (AAPCC), estos preparados provocan en aquel país, 27 muertes por año en menores de 6 años y 61 en adolescentes entre 13 y 19 años, siendo entre estos últimos, el 46% ingestas voluntarias con intención de suicidio. Puede resultar interesante conocer que el dextrometorfano ha sido utilizado como droga «recreacional» entre los adolescentes.

AGENTES IMPLICADOS

Los componentes básicos de estos preparados son:

1. Antihistamínicos
2. Descongestivos
3. Antitusígenos
4. Mucolíticos-Expectorantes

Antihistamínicos

Mecanismo de acción: Compiten con la histamina por los receptores H1, pero dado que la histamina no es un importante mediador en los

procesos catarrales, su efecto descongestivo se desarrolla fundamentalmente por sus propiedades anticolinérgicas (a través de la inhibición de los efectos muscarínicos de la acetilcolina).

Se clasifican en antagonistas de primera generación (Alimemazina, clemastina, dexclorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina, ketotifeno, mepiramina, oxatomida, prometazina, ciproheptadina, etc.), y segunda generación (Astemizol, cetirizina, ebastina, loratadina, mequitazina, terfenadina...), según pasen o no la barrera hematocefálica y causen o no sedación.

Farmacocinética: En general se absorben bien tras la ingestión, dando metabolitos activos tras su biotransformación hepática. Sus efectos aparecen entre 15 y 30 minutos siendo plenos a la hora. Su pico en plasma aparece entre 1 y 5 horas. La dosis tóxica, generalmente, suele ser, cuatro veces la dosis terapéutica.

Efecto tóxico: Los de primera generación: Inicialmente somnolencia, reacciones lentas y manifestaciones anticolinérgicas como sequedad de mucosas, retención urinaria, taquicardia y rubor, pudiendo aparecer en función de la dosis, psicosis o alucinaciones, distonías, convulsiones y coma. Ocasionalmente provocan arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QTc

Los de segunda generación muestran su toxicidad causando fundamentalmente trastornos graves del ritmo cardíaco, como arritmias ventriculares y prolongación del QT.

Descongestivos

Entre ellos se incluyen la fenilpropanolamina, efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, epinefrina, norepinefrina y las mismas anfetaminas. Un subgrupo lo constituyen las imidazolininas como nafazolina, oximetazolina y tetrahidrozolina, que son empleadas como vasoconstrictores tópicos, pero que pueden causar efectos sistémicos. Todos ellos tienen efectos secundarios incluso a dosis terapéuticas.

Se absorben rápidamente en tracto gastrointestinal (excepto la fenilefrina que tiene una absorción irregular y tiene su primer paso metabólico en hígado) y alcanzan alta concentración en SNC.

Mecanismo de acción: Fármacos agonistas alfa y beta adrenérgicos muy potentes, que producen vasoconstricción y sequedad de mucosas, lo que motiva su uso como «descongestionantes» sistémicos y locales.

Efectos tóxicos: *Fenilpropanolamina:* Agonista alfa-adrenérgico. Vida media 3,1 horas. Su toxicidad comienza a dosis de 6-10 mg/kg. La sobre-

dosis se manifiesta por HTA, bajo gasto cardiaco, arritmias con predominio de bradicardia (cuando se combina con antihistamínicos causa taquicardia). Pueden aparecer ansiedad, agitación, conducta psicótica, alucinaciones y convulsiones. La encefalopatía hipertensiva, puede causar infartos cerebrales y/o hemorragia cerebral que puede ser la causa de la muerte. Otras alteraciones pueden ser la miocardiopatía con disritmia ventricular y edema pulmonar.

Efedrina y *Pseudoefedrina* son agonistas alfa y beta adrenérgicos. Vida media de la pseudoefedrina 2,6 horas. Su toxicidad se expresa con irritabilidad, diaforesis, cefalea, HTA, conducta psicótica y alucinaciones. Como en el caso de la fenilpropanolamina, la muerte suele ser secundaria a hemorragia cerebral.

Imidazolinas (nafazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina) agonistas alfa-adrenérgicas. En dosis tóxica producen alucinaciones, sedación o agitación y convulsiones. Se ha comunicado la oclusión de la arteria central de la retina después del uso de gotas oftálmicas, así como bradicardia e hipotensión.

Antitusígenos

Con actividad opioide como codeína, dihidrocodeína, morfina o metadona; o sin ella como noscapina, dextrometorfan, cloperastina, folcodina, dimemorfan, levopropoxifeno, oxolamina...

Entre los que tienen actividad opioide el prototipo es la codeína, que produce síntomas con dosis de 1 mg/kg y parada respiratoria con 5 mg/kg. La triada diagnóstica consiste en depresión del sensorio, respiración superficial y pupilas puntiformes. También pueden causar convulsiones.

Entre los que no tienen actividad opioide está el dextrometorfano, que con frecuencia está implicado en las intoxicaciones.

Mecanismo de acción: Actividad agonista en la transmisión serotoninica, inhibiendo la recaptación de serotonina en las sinapsis y causando un potencial síndrome serotoninico sobre todo si se asocia a IMAOs. Tras su paso hepático se transforma en su metabolito activo, el dextrorfano. Esta reacción depende del sistema de enzimas relacionadas con el citocromo P-450, que se hereda con patrón autosómico recesivo, siendo el 6% de nuestra población metabolizadores lentos, en los que la concentración plasmática, puede alcanzar niveles hasta 20 veces superior. La determinación de los niveles en sangre, no tiene valor al no existir correlación entre los niveles en sangre y los efectos clínicos.

Efecto tóxico: Parece que los efectos tóxicos aparecen a dosis 10 veces superior a la terapéutica (dosis recomendada en niños de 2 a 5 años, es de 1 mg/kg/día). La mayor expresividad clínica, se produce en SNC como ataxia, alteración de la conducta, psicosis con alucinaciones, episodios de distonía, hipertonía e hiperexcitabilidad, confusión e incluso se han descrito convulsiones con diversos grados de disminución del nivel de conciencia. A nivel ocular, puede producir miosis o paradójicamente midriasis por parálisis del cuerpo ciliar del iris. La frecuente aparición de nistagmo bidireccional se atribuye al bloqueo de los canales del calcio NMDA. En caso de muerte, es por depresión respiratoria central.

Mucolíticos

Fármacos que disminuyen la viscosidad de las secreciones respiratorias. Los principales:

- **Acetilcisteína:** Su mecanismo de acción es romper los puentes disulfuro de la glicoproteínas. Utilizado también como antídoto en la intoxicación por paracetamol.
Tras la absorción intestinal, alcanza su pico de concentración en 60 minutos. Su semivida es de 3 a 6 horas. Se elimina por vía renal en un 30% en forma de metabolitos, principalmente de cisteína y cistina. Su sobredosis puede producir alteraciones gastrointestinales, náuseas, vómitos, diarreas y epigastralgias.
- **Carbocisteína:** Mecanismo de acción poco claro. Se absorbe rápidamente por vía oral. El pico de concentración máxima se obtiene en unas 2 horas. Vida media plasmática de 1,33 horas. Eliminación en forma inalterada o como metabolitos glucurónico-conjugados. No reacciones adversas importantes. La sobredosis puede producir reacciones de hipersensibilidad, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos diarreas, cefaleas, hemorragias gastrointestinales.
- **Ambroxol:** Derivado de la bromexina. Mecanismo de actuación desconocido. Absorción rápida y casi completa. Concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 3 horas. Vida plasmática de 7 a 12 horas. Se conjuga en el hígado y se elimina por el riñón en el 90%. No se conocen síntomas de sobredosificación.

Los expectorantes aumentan el volumen de las secreciones. Los principales: Yoduro de potasio, cloruro de amonio, el jarabe de ipeca y el guayacol.

La sobredosis puede dar lugar a irritación digestiva (náuseas, vómi-

tos, diarreas, dolor abdominal), intranquilidad, temblor, convulsiones y pérdida de conciencia.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Análisis de sangre u orina

Determinación de tóxicos en sangre u orina: sólo tiene indicación si desconocemos la composición del producto ingerido, o si conociéndolo el paciente presenta manifestaciones que no se corresponden con las esperadas en función del tóxico ingerido. La determinación de las concentraciones de los componentes de los productos antiepilepticos, no sirve de ayuda en el manejo del paciente.

Determinación en plasma de la CK: ante la sospecha de rhabdomiólisis secundaria a la combinación de antihistamínicos-descongestivos que contengan fenilpropanolamina, pseudoefedrina o efedrina.

Determinación de mioglobina: puede ser positiva si existe una rhabdomiólisis.

Determinación de los niveles de salicilatos o paracetamol, si forman parte de la composición del producto.

Estudios radiológicos

Solo tienen utilidad en los casos de severa depresión respiratoria, o del SNC, para descartar edema pulmonar o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto.

Otras pruebas

Electrocardiograma indicado especialmente si hay bradicardia o taquicardia.

Se debe recordar que los antihistamínicos pueden causar un QTc prolongado o anomalías en el complejo QRS o del segmento ST-T.

TRATAMIENTO

Como norma general, los pacientes que han ingerido dosis inferiores a 3 veces la dosis máxima diaria, pueden ser observados en domicilio.

Si hay síntomas, o la dosis es superior a 4 veces la máxima diaria, el paciente debe ser observado al menos 4-6 horas. Si son preparados de absorción lenta pueden requerir periodos más largos de observación.

Si el paciente ha ingerido menos de 10 mg/kg de dextrometorfano puede ser observado en casa.

Si la ingestión ha sido intencionada debe ser ingresado y valorado en centro psiquiátrico.

Medidas generales

- Asegurarse de la correcta permeabilidad de la vía aérea, la respiración y la circulación.
- Monitorizar al paciente y coger una vía venosa si el paciente presenta clínica.
- Administrar oxígeno, naloxona y glucosa, si se observa una inexplicada disminución del nivel de conciencia.
- Hacer las determinaciones analíticas apropiadas y realizar ECG.
- Ponerse en contacto con el Centro Nacional de Toxicología.

Medidas de descontaminación intestinal

Carbón activado

Es la principal actuación descontaminante del tracto gastrointestinal. Su efectividad la muestra si se da en la primera hora tras la ingestión del tóxico. (Nivel de evidencia II- Grado de recomendación B).

Inducción del vómito con jarabe de ipecacuana

Ha demostrado su efectividad si se da dentro de la primera media hora. (Nivel de evidencia II- Grado de recomendación B). Tiene efecto sedativo que puede dificultar la observación del paciente. Expresamente contraindicado si hay depresión del SNC, convulsiones, intoxicación por opiáceos, o situación de potencial riesgo de aspiración.

Lavado gástrico

Practicado en la primera hora tras la ingesta, disminuye significativamente la absorción del tóxico. (Nivel de evidencia II- Grado de recomendación B).

Tratamiento específico en este grupo de tóxicos

Tratamiento de la depresión respiratoria y del SNC tras la sobredosis de opiáceos

Naloxona: Niños 0,01 mg/kg/dosis IV (máximo 2 mg). Si no hay res-

puesta, 0,1 mg/kg IV. Adolescentes: 0,4 a 2 mg/dosis. Perfusión continua: 0,04-0,16 mg/kg/hora.

Si no revierte valorar posible hipoglucemia.

Tratamiento del Síndrome Serotoninico

(Temblor, confusión, incoordinación, agitación, hiperreflexia, ataxia, diaforesis, fiebre, rigidez, mioclonias, castaño de dientes, delirio, etc.).

Debemos tratar cada síntoma de forma individualizada:

- La fiebre se tratará con medidas físicas, desvistiendo al paciente y manteniendo su piel húmeda.
- Si está agitado con importante actividad muscular, podemos utilizar diazepam.
- La ciproheptadina es un antagonista no específico de la 5-hidroxi-triptamina que puede ser útil en el tratamiento del síndrome serotoninico. Se presenta en preparación oral. En adulto se ha utilizado a dosis de 4 mg/dosis VO.
- El propranolol puede aportar beneficios como antagonista de los receptores 5HT_{1A}.

Tratamiento de las reacciones distónicas

Difenhidramina a dosis de 1 mg/kg cada 2 minutos con un máximo de 5 mg/kg por día, salvo que las reacciones distónicas hayan sido causadas por antihistamínicos.

Si las reacciones distónicas están causadas por antihistamínicos, utilizar diazepam a dosis de 0,1-0,3 mg/kg por vía oral o iv.

Las convulsiones, pueden ser tratadas con lorazepam a dosis de 0,05-0,1 mg/kg cada 5 minutos si fuera necesario. Controlar la hipotensión, la posible depresión respiratoria y tener preparado el equipo de intubación.

Tratamiento de otras alteraciones

En la intoxicación por imidazolininas utilizadas tópicamente como gotas oftálmicas, o nasales, hacer lavado ocular, (no se recomienda la nasal porque puede causar estimulación vagal) y dar carbón activado, dado el efecto sistémico con presencia de metabolitos en circulación enterohepática.

La HTA y la taquicardia requieren tratamiento con propranolol a la dosis de 10-20 microgramos/kg, iv; Las manifestaciones neurológicas con diazepam 0,1-0,3 mg/kg, iv.

Intoxicación por antihistamínicos

En intoxicaciones graves en las que no cede la convulsión, existe depresión respiratoria o coma, u otros síntomas anticolinérgicos que interfieren en el mantenimiento del estado general, se tratará con fisostigmina*: Dosis 0,01-0,03 mg/kg/dosis, puede repetirse después de 15-30 min, hasta un máximo total de 2 mg. Contraindicada en broncoespasmo, tratamiento con antidepresivos tricíclicos, obstrucción vesical o intestinal, bloqueo cardíaco o reciente administración de succinilcolina. Pueden ocurrir convulsiones, asistolia, crisis colinérgicas; si se producen administrar atropina 0,5 mg IV por cada 1 mg de fisostigmina.

Tratamiento de las arritmias cardíacas

Debe tratarse con el fármaco adecuado al tipo de arritmia presente (en el caso de arritmias ventriculares o prolongación del QT el propafenolol y la isoprenalina han mostrado su utilidad).

En las intoxicaciones por difenhidramina el bicarbonato* puede ser eficaz en el tratamiento de las alteraciones del QRS.

**En estas situaciones es recomendable consensuar el tratamiento con el Centro Nacional de Toxicología.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Chalumeau M, Cheron G, Assathiany R, et al. Mucolytic agent for acute respiratory tract infections in infants: a pharmacoepidemiologic problem? Archives de Pediatrie 2002 Nov;9(11):1128-36.
2. Chin C, Choy M. Cardiomyopathy induced by phenylpropanolamina. Journal of Pediatrics 1993 Nov;123(5):825-7.
3. Green R, Grierson R, Sitar DS, Tenenbein M. How long after drug ingestion is activated charcoal still effective?. Journal of Toxicology-Clinical Toxicology 2001;39(6):601-5.
4. Green R, Grierson R, Sitar DS, Tenenbein M. Gastric lavage for liquid poisons. Annals of Emergency Medicine 2000 May;35(5):435-9.
5. Grupo de trabajo de intoxicaciones. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. AEP. Intoxicación accidental infantil por anticatarrales y antitusivos. [Http://www.seup.org/seup/grupos_trabajo/intoxicaciones//viii_reunion_seup/resumen_comunicación2.htm](http://www.seup.org/seup/grupos_trabajo/intoxicaciones//viii_reunion_seup/resumen_comunicación2.htm). (visita 28/3/03).
6. Hoppu K, Tikanoja T, Tapanainen P, et al. Accidental astemizole overdose in young children. Lancet 1991 Aug;338(8766):538-40.
7. Iglesias Platas I, Fernández Santervas Y, Luaces Cubells C y cols. An Esp Pediatr 2002;57(5):488-500.

8. Casado Flores J, Serrano A. Urgencias y Tratamiento del Niño Grave. Año 2000:512-525.
9. Jennifer Krawczyk MD, Anne Rutkowski ND. Toxicity, Cough and cold Preparation. <http://www.emedicine.com/ped/topic2717.htm> (visita 25/3/03).
10. Intoxicaciones por medicamentos. <http://www.drscope.com/privados/pac/pediatrica/pal3/medica.html>.
11. Joseph MM, King WD. Dystonic reaction following recommended use of a cold syrup. *Annals of Emergency Medicine* 1995 Dec;26(6):749-51.
12. Jumbelic MI, Hanzlick R, Cohle S. Alkylamine antihistamine toxicity and review of Pediatric Toxicology Registry of the National Association of Medical Examiners. Report4: Alkylamines. *American Journal of Forensic Medicine & Pathology* 1977 Mar;18(1):65-9.
13. Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the Serotonin Syndrome with Cyproheptadine. *The New England Journal of Medicine* 1944 Oc;331(15):1021-22.
14. Manoguerra AS, Krenzelok EP. Rapid emesis from high-dose ipecac syrup in adults and children intoxicated with antiemetics or other drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1978 Nov;35(11):1360-2.
15. Saincher A, Sitar DS, Tenenbein M. Efficacy of ipecac during the first hour after drug ingestion in human volunteers. *Journal of Toxicology- Clinical Toxicology*. 1997;35(6):609-15.
16. Simons FE, Gu X, Watson WT, Simons KJ. Pharmacokinetics of the orally administered decongestants pseudoephedrine and phenylpropranolamine in children. *Journal of Pediatrics* 1996 Nov;129(5):729-34.
17. Tenenbein M. Continuous naloxone infusion for opiate poisoning in infancy. *Journal of Pediatrics* 1984 Oct;105(4):645-8.
18. Warden CR, Diekema DS, Robertson WO. Dystonic reaction associated with dextrometorphan ingestion in a toddler. *Pediatric Emergency Care* 1997 Jun;13(3):214-5.