

Reacción adversa por pseudoefedrina

G. López Lois, J.A. Gómez Carrasco y E. García de Frías

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid. España.

Aportamos el caso de una niña de 7 años de edad que presentó un episodio de mioclonías y temblores de pocas horas de duración tras haber ingerido una cantidad no bien determinada de un preparado que contenía antihistamínico y pseudoefedrina. Queremos destacar la potencial toxicidad de la pseudoefedrina, comercializada en asociación con antihistamínicos y que se vende como fármaco para aliviar el resfriado común y la obstrucción nasal. Dichos productos se consideran medicamentos para tratar síntomas a menudo banales, por lo que pensamos que la población y, con menos frecuencia, los profesionales, pueden infravalorar la potencial toxicidad de los fármacos que los componen.

Palabras clave:

Intoxicación. Seudoeferdrina. Mioclonía.

ADVERSE REACTION OF PSEUDOEPHEDRINE

We present a case of a 7 years old girl who developed an episode of myoclonic movements and tremors after being medicated with a not well quantified amount of a pseudoephedrine/antihistamine combination. We want to highlight the potencial toxicity of pseudoephedrine, usually administered as part of cold-syrup preparations which are used for symptomatic treatment of upper respiratory tract cough and congestion associated with the common cold and allergic rhinitis. Although these products are generally considered to be safe either by physicians and parents, we can't underestimate the potencial adverse events and toxic effects that can occur when administering these medications.

Key words:

Poisoning. Pseudoephedrine. Myoclonic movements.

INTRODUCCIÓN

El propósito de la presente nota clínica es renovar una alerta respecto a un fármaco con efectos tóxicos no despreciables y que se encuentra incluido en productos indicados como anticatarrales, incluso de venta libre en farmacias. No hemos encontrado en ANALES ESPAÑOLES DE

PEDIATRÍA ningún caso comunicado de reacción adversa a la pseudoefedrina, por lo que nos hemos decidido a exponer nuestro caso que consideramos ilustrativo.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de una niña de 7 años que fue traída por sus padres al servicio de urgencias de nuestro hospital porque desde 3 h antes presentaba movimientos involuntarios, que los padres describieron como "espasmos musculares", no rítmicos y que fundamentalmente afectaban al hemicuerpo derecho, aunque ocasionalmente también al lado izquierdo. La paciente refería sensación de "pinchazo" en los grupos musculares afectados. Se encontraba afebril, no tenía cefalea y no había sufrido ningún traumatismo previo. Dos horas antes de comenzar con el proceso se le había administrado una dosis de 5 ml, según aseguraba la familia, de Polaramine®. *A posteriori* se aclaró que el producto farmacológico había sido Polaramine Expectorante®. El fármaco le había sido administrado para aliviar las molestias de una presunta quemadura solar.

La niña no tenía antecedentes patológicos de interés. El padre relataba haber tenido epilepsia en los primeros 10 años de vida, sin problemas neurológicos desde entonces. En la exploración inicial la paciente mostraba unas constantes vitales normales, estaba consciente, aparentaba estar asustada, pero colaboraba en la exploración. Se observaron movimientos involuntarios, inconstantes, no rítmicos que remedaban mioclonías o "estremecimientos" y que afectaban predominantemente al hemicuerpo derecho. La exploración de pares craneales, los reflejos osteotendinosos, la fuerza, el tono muscular y la sensibilidad eran normales. No existían alteraciones de la coordinación ni del equilibrio, ni otros signos cerebelosos. El resto de la exploración física por órganos y sistemas fue normal.

A su llegada a urgencias y con la sospecha de que se trataba de mioclonías de carácter comicial se administraron 12 mg de diazepam intravenoso, a pesar de lo cual y aún con la niña dormida, continuaban los movimientos,

Correspondencia: Dr. J.A. Gómez Carrasco.
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Ctra. de Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid. España.
Correo electrónico: joseangel.gomez@uah.es

Recibido en julio de 2004.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2004.

si bien de menor intensidad. La exploración analítica inicial, que incluyó hemograma, bioquímica sérica, gasometría y examen de líquido cefalorraquídeo fue totalmente normal. Se realizó una tomografía computarizada craneal que fue asimismo normal.

En la hora siguiente y tras despertar, los movimientos anormales se fueron espaciando en el tiempo y disminuyeron de intensidad, incluso ocasionalmente los podía ir controlando de forma voluntaria, sobre todo si se la mantenía distraída. Al cabo de 2 h prácticamente habían desaparecido. Queda hospitalizada durante 24 h en las que se practicó un electroencefalograma que fue normal. Fue dada de alta con el diagnóstico de "episodio paroxístico de movimientos anormales", pendiente de recibir información de tóxicos en orina.

Pasadas algunas semanas recibimos el resultado de tóxicos en orina, en el que se encuentra: paracetamol, 8,5 µg/ml; pseudoefedrina, 13,5 µg/ml; nourseudoefedrina, 0,4 µg/ml. No se logró aclarar con la familia el origen del paracetamol. Pensamos que el episodio de movimientos anormales se debió a la pseudoefedrina contenida en el jarabe de Polaramine Expectorante®, debido en primer lugar a la relación temporal entre la administración de pseudoefedrina y la aparición de los síntomas. En segundo lugar a que existen casos descritos de trastornos del movimiento (disonía, discinesia facial) asociados con este compuesto. En tercer lugar, tras ser dada de alta, la paciente fue seguida durante un año sin haber presentando otros episodios similares, ni otra anomalía neurológica. Por último, el hecho de no haber encontrado en el examen toxicológico más fármacos que los descritos previamente apoya la idea de causalidad expuesta. Aunque el Polaramine Expectorante® cuenta en su composición con dexclorfeniramina (antihistamínico anti-H₁) y guai-fenesina, en dosis terapéuticas los bloqueadores H₁ tienen efectos secundarios, raramente serios, pero posibles; siendo el más frecuente la sedación, y mucho menos frecuentes mareos, acufeno, cansancio, incoordinación, fatiga, visión borrosa, diplopía, euforia, intranquilidad, in-

somnio y temblores. Otros efectos secundarios más raros son de la esfera gastrointestinal, efectos atropínicos, o mediados por hipersensibilidad.

COMENTARIOS

La pseudoefedrina es un agente adrenérgico, descongestivo y simpaticomimético, que con frecuencia es utilizado temporalmente para aliviar la obstrucción nasal debido al resfriado común, la alergia o la sinusitis. Entre sus reacciones adversas se encuentran los efectos cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones y arritmias), los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (nerviosismo, excitabilidad, vértigo, insomnio, dolor de cabeza, alucinaciones y convulsiones), gastrointestinales (náuseas y vómitos) y musculares (debilidad y temblor). Posee efectos aditivos con otros simpaticomiméticos, fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos, lo cual potencia su efecto presor.

Se trata de un fármaco que actúa directamente estimulando el receptor α -adrenérgico de las mucosas respiratorias, induciendo vasoconstricción. También estimula los receptores β -adrenérgicos causando relajación bronquial y aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica. La duración de sus efectos puede llegar a ser de 4 a 6 h. Su metabolismo es hepático, eliminándose en el 55-75% sin modificar en la orina.

La dosificación que se recomienda en pediatría es de 4 mg/kg/día en los menores de 2 años; 15 mg/6 h entre los 2 y 5 años; 30 mg/6 h entre los 6 y 12 años y de 60 mg/6 h. De entre los preparados existentes en el mercado español (tabla 1), ninguno se recomienda en menores de 12 años, excepto las formas en jarabe, y en ningún caso en menores de un año.

En la literatura médica hay pocos casos descritos de intoxicación por pseudoefedrina, la mayoría de ellos notificados en Estados Unidos. Esta frecuencia es aún menor cuando nuestra búsqueda se restringe a pacientes en edad pediátrica. La mayor parte de los artículos encontrados hacen referencia a dos puntos: en primer lugar describen los principales efectos adversos de la pseudo-

TABLA 1. Algunos preparados con pseudoefedrina clorhidrato o sulfato comercializados en España y citados en la edición electrónica del Vademécum Internacional

Producto farmacológico	Indicado en niños	Pseudoefedrina sulfato	Pseudoefedrina clorhidrato	Dextrometorfano	Cetirizina	Ebastina	Azatadina	Clorfeniramina
Atiramin*	No < 1	30**	—	—	—	—	1	—
Atiramin grageas	No < 12	120	—	—	—	—	1	—
Rinobactil	No en < 12	—	120	—	—	10	—	—
Rinoebastel	No en < 12	—	120	—	—	10	—	—
Stopcold	No en < 12	—	120	—	5	—	—	—
Vincitos forte	No en niños	—	60	30	—	—	—	—
Vincigrip sobres	No < 12	—	30	—	—	—	—	4

*Preparado en jarabe.

**Las dosis están expresadas en mg por unidad o en mg por 5 ml cuando se trata de jarabe o suspensión.

Vademécum Internacional. Disponible en: http://vademecum.medicom.es/paginas_html/FramesetPrincipal.asp [consultado el 2 diciembre 2004].

efedrina¹⁻⁵ (ya detallados previamente y a los que se pueden añadir trastornos del movimiento como la distonía y discinesia faciales)⁶. Otros casos se centran en los preparados disponibles en cuya composición se encuentra la seudofedrina: fármacos (principalmente “descongestivos”) y suplementos dietéticos⁷ (p. ej., EPHEDRA, hierba natural que contiene efedrina y seudofedrina, ampliamente consumida en Estados Unidos como suplemento energético y método para perder peso).

Es escasa la información acerca de las concentraciones en sangre y orina que se correlacionan con los efectos tóxicos de la seudofedrina en niños. No se ha encontrado ninguna referencia a las concentraciones en orina de dicho compuesto en pacientes con datos de sobredosificación, y en tan sólo en un artículo⁸ se presentan concentraciones plasmáticas en un rango entre 0,07 mg/l y 13 mg/l (media de 3,55 mg/l) en una serie de 15 pacientes pediátricos fallecidos por causa inicialmente no atribuible a intoxicación farmacológica. Repetto y Repetto⁹ del Instituto Nacional de Toxicología, constatan que, en la utilización terapéutica de estos productos, el rango encontrado es de 5-50 mg/l para la fenilpropanolamina y del 4-50 mg/l para la seudofedrina. No aportan concentraciones urinarias en situaciones de toxicidad, si bien encuentran una concentración urinaria de 100 mg/l de seudofedrina en un caso mortal. Chester et al¹⁰, en adultos voluntarios sanos a quienes administran ambos productos en dosis terapéuticas durante 36 h, obtienen concentraciones urinarias medias de 112,1 y 148,5 mg/l de fenilpropanolamina y seudofedrina, respectivamente, sin haber observado efectos tóxicos destacables, salvo leve estimulación del SNC. Afirman que estas concentraciones están por encima de las consideradas dopantes por el Comité Olímpico Internacional, que actualmente son de 25 mg/l.

Variaciones en la edad de los pacientes, métodos analíticos, obtención de muestras, interacciones farmacológicas, vías de administración, etc., dificultan la interpretación de los resultados obtenidos en diferentes estudios. No obstante, creemos poder afirmar que las concentraciones urinarias en nuestra niña están relacionadas con una dosificación en rango terapéutico. Las manifestacio-

nes clínicas de nuestra paciente pueden estar más relacionadas con un efecto idiosincrático, es decir, con una susceptibilidad anormal al fármaco, que con un efecto tóxico, ya que, como es bien sabido, algunos efectos adversos de la seudofedrina (temblor, insomnio, ansiedad), se describen en pacientes que han recibido dosis en rango terapéutico.

Se pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios para intentar establecer las concentraciones tóxicas y letales de ciertos fármacos de uso habitual y no restringido en niños. Llamamos la atención sobre la posibilidad de efectos adversos de dichos productos aun en su empleo en márgenes terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pentel P. Toxicity of over-the-counter stimulants. *JAMA*. 1984; 252:1898-903.
2. Adverse events associated with ephedrine-containing products—Texas, December 1993-September 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:689-93.
3. Hanzlick R. National Association of Medical Examiner's Pediatric Toxicology (PedTox) Registry. *Toxicology*. 1996;107:153-8.
4. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL 3rd, Berkeley R, Krenzelok EP. Dextromethorphan- and pseudoephedrine-induced agitated psychosis and ataxia: Case report. *J Emerg Med*. 1999; 17:285-8.
5. Sauder KL, Brady WJ Jr, Hennes H. Visual hallucinations in a toddler: Accidental ingestion of a sympathomimetic over-the-counter nasal decongestant. *Am J Emerg Med*. 1997;15:521-6.
6. Nairn S, Díaz J. Cold-syrup induced movement disorder. *Pediatr Emerg Care*. 2001;17:191-2.
7. Grandjean AC, Ruud JS. Dietary supplements and athletics. *Curr Opin Orthop*. 2002;13:122-7.
8. Hanzlick R. National Association of Medical Examiner's Pediatric Toxicology (PedTox) Registry. Report 3. Case submission summary and data for acetaminophen, benzene, carboxyhemoglobin, dextromethorphan, ethanol, phenobarbital, and pseudoephedrine. *Am J Forensic Med Pathol*. 1995;16:270.
9. Repetto M, Repetto M. Therapeutic, toxic, and lethal concentrations of 73 drugs affecting respiratory system in human fluids. *Clin Toxicol*. 1998;36:287-93.
10. Chester N, Mottram DR, Reilly T, Powell M. Elimination of ephedrine in urine following multiple dosing. The consequences for athletes, in relation to doping control. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57:62-7.