

REPORTE DE CASO

Uso de emulsiones lipídicas en el tratamiento exitoso de un caso de intoxicación por difenhidramina

Use of lipid emulsions in the successful treatment of a case of diphenhydramine poisoning / Uso de emulsões lipídicas no sucesso do tratamento de um caso de intoxicação por difenidramina

Fecha de recibido:
24 de octubre de 2021.

Fecha de aprobación:
23 de marzo de 2022.

Nancy Y. Angulo¹, Paula A. Castaño Arias¹, Ana María Parada Pérez²

RESUMEN

La difenhidramina tiene efectos antihistamínico anti-H1 específico y antimuscarínico que pueden ocasionar un desenlace fatal según la dosis total ingerida. Se reporta un caso de intoxicación por difenhidramina tratado de forma exitosa con emulsiones lipídicas a pesar de ingesta de dosis letal. Se presenta el caso de un paciente de 19 años que ingresó por intoxicación por difenhidramina a dosis de 25 mg/kg (1.5 g) después del tiempo de descontaminación, con toxidrome anticolinérgico, con neurotoxicidad, cardiotoxicidad (QRS y QT prolongados) y sin respuesta al enfoque inicial, se iniciaron emulsiones lipídicas y, a su vez, se logró alta temprana por evolución clínica favorable y resolución de la prolongación del intervalo QTc y del cuadro anticolinérgico. La emulsión lipídica es una opción terapéutica para disminuir la morbimortalidad y la estancia hospitalaria por contrarrestar la cardiotoxicidad y neurotoxicidad producidas por moléculas lipofílicas como la difenhidramina.

Palabras clave: emulsiones lipídicas; emulsiones grasas intravenosas; intoxicación por difenhidramina; toxicidad; antimuscarínico.

ABSTRACT

Diphenhydramine has specific anti-H1 antihistamine and antimuscarinic effects that can be fatal depending on the total dose ingested. A case of diphenhydramine poisoning successfully treated with lipid emulsions despite ingesting a lethal dose is presented. We present the case of a 19-year-old patient who was admitted for diphenhydramine intoxication at a dose of 25 mg/kg (1.5 g) after the decontamination time, with anticholinergic toxidrome, with neurotoxicity, cardiotoxicity (prolonged QRS and QT) and without response to initial approach. Lipid emulsions were started and, in turn, early discharge was achieved due to favorable clinical evolution and resolution of the prolongation of the QTc interval and the anticholinergic symptoms. Lipid emulsion is a therapeutic option to reduce morbidity and mortality and hospital stay by counteracting cardiotoxicity and neurotoxicity produced by lipophilic molecules such as diphenhydramine.

Keywords: lipid emulsions; intravenous fat emulsions; diphenhydramine poisoning; toxicity; antimuscarinic

RESUMO

A difenidramina tem efeitos anti-histamínicos e antimuscarínicos anti-H1 específicos que podem ser fatais dependendo da dose total ingerida. Relata-se um caso de intoxicação por difenidramina tratada com sucesso com emulsões lipídicas apesar da ingestão de uma dose letal. Apresentamos o caso de uma paciente de 19 anos que foi internada por intoxicação por difenidramina na dose de 25 mg/kg (1,5 g) após o tempo de descontaminação, com toxina anticolinérgica, neurotoxicidade, cardiotoxicidade (QS e QT prolongados) e sem resposta na abordagem inicial, iniciaram-se emulsões lipídicas e,

Forma de citar este artículo:

Angulo NY, Castaño PA, Parada AM. Uso de emulsiones lipídicas en el tratamiento exitoso de un caso de intoxicación por difenhidramina. Med UPB. 2022;41(2):157-160. DOI:10.18566/medupb.v41n2.a08

- ¹ Toxicología clínica y farmacovigilancia, IPS Universitaria. Medellín, Colombia.
- ² Sección de medicina de urgencias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia: Nancy Y. Angulo. Correo electrónico: yaneth81@hotmail.com

por sua vez, obteve-se alta precoce devido à evolução clínica favorável e resolução do prolongamento do intervalo QTc e dos sintomas anticolinérgicos. A emulsão lipídica é uma opção terapêutica para reduzir a morbimortalidade e o tempo de internação por neutralizar a cardiotoxicidade e a neurotoxicidade produzidas por moléculas lipofílicas como a difenhidramina.

Palavras-chave: emulsões lipídicas; emulsões de gordura intravenosas; envenenamento por difenhidramina; toxicidade; antimuscarínico.

INTRODUCCIÓN

El uso de los antihistamínicos se remonta desde su origen en 1950 hasta la fecha y su consumo es cada vez más prevalente, especialmente, por la dispensación a la población general sin ningún tipo de restricción. El antihistamínico más distribuido es la difenhidramina, tanto que del 2005 al 2016, la tasa de exposición intencional a difenhidramina aumentó de 3.65 a 5.98 por cada 100 000 habitantes en EE. UU (aumento relativo del 63%) para todos edades, con exposiciones intencionales a difenhidramina con un aumento del 218% (2.20-6.98 por 100 000 habitantes) entre los de 10 a 14 años, y el 175% (0.18-0.39 por 100 000 habitantes) para mayores de 65 años de acuerdo a estudio de Nemanich¹ con un aumento de las tasas de intentos de suicidio de 143% en esta edad.

La difenhidramina tiene efectos anti-H1 específico y antimuscarínico que ocasiona desenlace fatal según la dosis total ingerida^{2,3}, entre las medidas de tratamiento inicial para la intoxicación por antihistamínicos se ha descrito el uso de terapias de soporte y el enfoque del síndrome anticolinérgico bajo adecuada monitorización³.

Si bien la mortalidad en intoxicación por difenhidramina como único agente es rara, sí se presenta de forma regular, 20 casos de intoxicaciones por difenhidramina en 10 años (2000-2010) revisadas en autopsias⁴. Sin embargo, en niños hay más cantidad de reportes de mortalidad⁵.

En pacientes con intoxicación severa por difenhidramina se han reportado prolongación del QTc⁶, convulsiones y arritmias por bloqueo de canales de sodio y aunque ya hay algunos reportes de uso de emulsiones lipídicas. Este manejo no es habitual entre las estrategias de atención, es por ello que reportamos este caso, para poner de manifiesto que se debe considerar el uso de emulsiones lipídicas en intoxicación por difenhidramina que presente neurotoxicidad o cardiotoxicidad, que no respondan o tengan contraindicación al manejo inicial, así como en casos de difícil tratamiento, ante la ausencia del manejo de primera línea y ante dosis potencialmente letales⁷.

El caso que se presenta fue tratado de forma exitosa con emulsiones lipídicas a pesar de ingesta de dosis letal⁸.

CASO CLÍNICO

Paciente de 19 años sin antecedentes de importancia que ingresa al servicio de urgencias cinco horas después de la ingesta de 30 capsulas de 50 mg de difenhidramina (25 mg/kg), con intención suicida por una discusión con su pareja sentimental.

En la evaluación inicial se evidenció agitada, con pupilas midriáticas no reactivas a la luz, xerostomía y eritema facial. Dentro de las ayudas diagnósticas solicitadas se evidenció en el electrocardiograma de 12 derivadas con taquicardia (120 lpm) un intervalo QT corregido (QTc), prolongado (540mseg) y patrón de bloqueo de canales de sodio (R prominente en aVR (4mm) y un complejo QRS >100mseg).

Ante este cuadro clínico por la agitación se iniciaron benzodiazepinas (midazolam 6 mg intravenoso, dosis única, con posterior lorazepam 2 mg vía oral cada 8 horas) (no se iniciaron antipsicóticos por tener QTc prolongado en el momento); por el QTc prolongado se inició sulfato de magnesio 2 gr intravenoso cada 8 horas por un día, y por los cambios de bloqueo de canales de sodio se indicó bicarbonato de sodio 1m Eq/kg (60 mEQ diluido en 240 ml de DAD5% para pasar en 2 horas).

Dada la evidencia de cardiotoxicidad y neurotoxicidad, la dosis total ingerida de difenhidramina de 1.5 gr (25 mg/kg), la cual se considera letal, se decidió suministrar emulsiones lipídicas. El esquema empleado de emulsión lipídica al 20% (Lipofundin) fue una dosificación convencional de 1.5 ml/kg en bolo y 0.25 ml/Kg/min (15 ml/kg/hora) que, ajustado para el peso de la paciente, consistía en 90 ml en bolo y 900 ml para una hora, con buena tolerancia y sin presentar efectos adversos asociados.

Unas seis horas después del tratamiento inicial es revalorada y se evidencia persistencia de síntomas anticolinérgicos con marcada psicosis, sin respuesta a las benzodiazepinas, por lo que se administra olanzapina 10 mg intramuscular en dosis única. Se pasa sonda vesical por retención urinaria (efecto anticolinérgico) y se realiza vigilancia en unidad de cuidado crítico por riesgo de arritmias y agitación.

Al día siguiente se suspendieron las benzodiacepinas y se inicia quetiapina 50 mg por vía oral durante dos días, con evolución clínica favorable, la resolución de prolongación del intervalo QTc evidenciada tras la finalización de emulsiones lipídicas y la resolución del toxidrome anticolinérgico inicial. Se favoreció un alta hospitalaria temprana y de manera segura posterior al enfoque interdisciplinario requerido (psiquiatría, psicología y demás profesionales que intervinieron en el cuidado).

DISCUSIÓN

La difenhidramina es un antihistamínico anti H1 de venta libre, usada comúnmente en el tratamiento de reacciones alérgicas, en el tratamiento sintomático de la rinoфаринgitis y como hipnótico. Al ser antihistamínico de primera generación pasa a sistema nervioso central y a dosis terapéutica puede dar más efecto sedante, frente a los antihistamínicos de segunda generación⁹.

La difenhidramina además tiene efecto anticolinérgico (antimuscarínico) que explica muchos de los efectos adversos (boca seca, retención urinaria, estreñimiento) a dosis terapéuticas y explica el toxidrome anticolinérgico en dosis tóxicas (pupilas midriáticas, eritema facial, xerostomía, taquicardia, agitación, abolición del peristaltismo, rubicundez e hipertermia). Tiene también efecto bloqueador de canales de sodio y de potasio, con efectos tóxicos potencialmente mortales en intoxicación, arritmias y convulsiones^{3,6}.

Se ha tratado de establecer, por medio de estudios retrospectivos y prospectivos, la relación entre la dosis ingerida y las manifestaciones clínicas en contexto de intoxicación. En particular, hay un umbral de dosis de 1 gr para la aparición de síntomas severos como delirium o psicosis, convulsiones, arritmias y coma¹⁰. Sin embargo, con dosis de 500 mg se pueden presentar síntomas menores y moderados, prolongaciones del complejo QRS y el intervalo QTc en casos con factores de riesgo cardiovascular, por lo cual las dosis de 500 mg requieren monitorización electrocardiográfica continua⁹. De acuerdo con la literatura, la dosis letal de difenhidramina es de 25 mg/kg⁸.

En el caso presentado, la paciente manifestó hallazgos compatibles con un toxidrome anticolinérgico y tenía cardiotoxicidad evidenciada por prolongación, tanto en la fase de despolarización como repolarización cardíaca (complejo QRS e intervalo QTc). La evidencia de cardiotoxicidad persistente, a pesar de las medidas iniciales como el sulfato de magnesio y el bicarbonato de sodio, sumada a la alta dosis ingerida (1.5 gr), motivaron la decisión del dar emulsiones lipídicas como una manera de mitigar la toxicidad.

Aunque las emulsiones lipídicas fueron inicialmente utilizadas para tratar la toxicidad cardiovascular y neurológica por anestésicos locales, su beneficio se ha extendido a otras sustancias y a manifestaciones menos graves en relación con las características químicas del xenobiótico ingerido¹¹. La emulsión lipídica podría actuar como una “trampa” para las moléculas lipofílicas como la difenhidramina, apartándolas de los canales de sodio y así favorecer su metabolismo y depuración; todo lo cual, resolvería el bloqueo de los canales de sodio y mejoraría el retardo en la conducción intraventricular¹².

Se ha descrito el uso exitoso de emulsiones tanto en modelos animales como en reportes de casos con dosis letales. Por ejemplo, en el caso de una paciente de 24 años que ingirió una dosis total de 18 gramos, con desarrollo de cuadro de inestabilidad hemodinámica, hipotensión y deterioro neurocognitivo asociado a cambios electrocardiográficos consistentes en bloqueo AV de primera grado y prolongación del intervalo QTc que persistían pese al manejo con bicarbonato de sodio y sulfato de magnesio. Los tratantes optaron por el suministro de emulsiones lipídicas en infusión al 20%, con subsecuente retorno a ritmo sinusal, acortamiento del intervalo QTc y, por ende, alta segura tras la resolución de los síntomas¹³.

Las recomendaciones del empleo de emulsiones lipídicas intravenosa están basadas en estudios animales y experiencias clínicas. El grupo de trabajo de emulsiones lipídicas, reunido a 2016, estableció una recomendación concertada de expertos para indicar el uso de emulsiones en intoxicación por difenhidramina en casos de toxicidad amenazante para la vida, con condiciones en las que el manejo convencional haya fallado, pero no hacen una recomendación explícita respecto al esquema de dosificación conocido hasta el momento. Hay un reporte de intoxicación severa por difenhidramina con dosis de 2-2.5 gr con hipotensión, convulsiones y taquicardia de complejos anchos sin respuesta al bicarbonato de sodio, con buena respuesta a la administración de emulsiones lipídicas al 20%¹⁴.

El citado reporte es como el caso de la paciente presentada por nuestro grupo, en el cual la dosis ingerida fue alta y las manifestaciones de cardiotoxicidad persistían a pesar del manejo convencional con bicarbonato de sodio en infusión y dosis repetidas de sulfato de magnesio. Las emulsiones lipídicas favorecieron el metabolismo de la sustancia y la abolición del bloqueo persistente de canales de sodio que podrían haber derivado en un desenlace fatal; lo cual, sustenta el beneficio clínico de las emulsiones lipídicas, más allá de los casos de toxicidad por anestésicos locales.

En conclusión, se deberían tener en cuenta las emulsiones lipídicas al 20% en pacientes con intoxicación

a dosis letal por difenhidramina (>25 mg/kg) con cardiotoxicidad (QTc prolongado- QRS ensanchado) o neurotoxicidad (convulsiones), en pacientes que no respondan o cuando no esté disponible la opción inicial de sulfato de magnesio (para manejo de QT prolongado), bicarbonato de sodio (bloqueo de canales de sodio y convulsiones) y soporte, siempre revisando que no haya contraindicaciones (pancreatitis aguda), antecedente de alergia a los componentes de las emulsiones lipídicas

(huevo), con la dosis administrada en bolo (1.5 ml/kg) seguido por infusión por una hora de 15 ml/kg.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Nemanich A, Liebelt E, Sabbatini AK. Increased rates of diphenhydramine overdose, abuse, and misuse in the United States, 2005–2016. *Clinical Toxicology*. 2021; 59(11):1002-1008.
2. Borowy CS, Mukherji P. Antihistamine Toxicity. [Updated 2021 Mar 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
3. Gosselin S. Antihistamines and decongestants. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 11e. New York, NY: McGraw-Hill; 2019.
4. Eckes L, Tsokos M, Herre S, Gapert R, Hartwig S. Toxicological identification of diphenhydramine (DPH) in suicide. *Forensic Science, Medicine, And Pathology*, 2013; 9(2):145–153.
5. Baker AM, Johnson DG, Levisky JA, Hearn WL, Moore KA, Levine B, et al. Fatal diphenhydramine intoxication in infants. *Journal of Forensic Sciences*, 2003; 48(2):425–428.
6. Campleman SL, Brent J, Pizon AF, Shulman J, Wax P, Manini AF, et al. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clinical Toxicology*. 2020; 58(12):1326–1334.
7. Abdelmalek D, Schwarz ES, Sampson C. Life-threatening diphenhydramine toxicity presenting with seizures and a wide complex tachycardia improved with intravenous fat emulsion. *Am J Ther*. 2014;21(6):542–544.
8. Church MK, Maurer M. Antihistamines. *Chemical Immunology and Allergy*, 2014.
9. Radovanovic D, Meier PJ, Guirguis M, Lorent JP, Kupferschmidt H. Dose-dependent toxicity of diphenhydramine overdose. *Hum Exp Toxicol*. 2000; 19(9):489-95.
10. Barreto A, Santos J, Capitão A, Eusébio R, Pinheiro E, Machado A, et al. Assessment of diphenhydramine toxicity - Is its mode of action conserved between human and zebrafish? *Environ Int*. 2022; 164:107263.
11. Paneta M, Waring WS. Literature review of the evidence on intravenous administration of lipids in drug-induced cardiotoxicity, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019; 7:591-602.
12. Cherukuri SV, Purvis AW, Tosto ST, Velayati A. IV Lipid emulsion infusion in the treatment of severe diphenhydramine overdose. *Am J Case Rep*. 2019; 20:758-763.
13. Gosselin S, Lotte CG, Hoegberg RS, Hoffman AG, Stork CM, Simon HL, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clinical Toxicology*. 2016; 54(10):899-923.
14. Abdi A, Rose E, Levine M. Diphenhydramine Overdose with intraventricular conduction delay treated with hypertonic sodium bicarbonate and IV lipid emulsion. *Western Journal of Emergency Medicine: Integrating Emergency Care with Population Health*. 2014; 15(7):2014.8.23407.