

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU METOCLOPRAMID LA COPIL

V. Lușu*, Otilia Bălănescu*, V.V. Lușu*, N. Gafton*, Magdalena Barbu*, Elena Gherguș**

REZUMAT

Patologia medicamentoasă sau sindroamele terapeutice înregistrează în ultimele decenii cifre crescânde ale morbidității și chiar mortalității. Automedicația, supradozarea medicamentelor, utilizarea medicamentelor în scop de suicid și reacțiile adverse sunt cele 4 mari repere ale acestei patologii.

Autorii prezintă 3 cazuri de intoxicație acută cu metoclopramid la copil care se înscriu în trei din situațiile de mai sus: tentativă de suicid, supradozare terapeutică și răspuns particular la preparat, a căror notă comună au fost manifestările neurologice sub forma distoniei de tip extrapiramidal cu afectarea ușoară a stării de conștiință în două cazuri și evoluție favorabilă sub terapie convențională.

Cuvinte cheie: metoclopramid, intoxicație, copii

Utilizarea largă a medicamentelor cu sau fără prescripție medicală ca și varietatea bogată a acestora, au condus în ultimele decenii la o adevărată patologie medicamentoasă sau sindroame terapeutice, cu referire în special la supradozaj, automedicație și reacții adverse (8). Morbiditatea crescândă determinată de această patologie, dar mai ales mortalitatea, l-a făcut pe Comte (citad de 8) să considere accidentele terapeutice ca cea de-a 4-a nenorocire socială ce contribuie la creșterea mortalității, alături de bolile cardiovasculare, accidentele de circulație și cancer. Ingestia voluntară a medicamentelor în scop suicidal, automedicația, prescripția eronată, ca și răspunsul individual la medicament, sunt situații în care mai ales efectele adverse ale diverselor preparate farmaceutice se manifestă, realizând tablouri clinice dramatice, adeseori întâlnite în practica curentă (2, 3, 4). În cadrul acestora, metoclopramidul, a cărui utilizare în patologia digestivă pediatrică este destul de largă, ocupă un loc aparte. Întrucât ne-am confruntat cu trei situații distincte în utilizarea acestui preparat în patologia pediatrică am considerat utilă prezentarea lor.

Cazul I. Pacienta C.A. în vârstă de 11 ani se internează în Secția de Pediatrie pe data de 8 sept. 1998, FO. 21830 pentru somnolență, tulburări de echilibru, hipertonie generalizată cu devierea capului și globilor oculari spre stânga, trismus. Din anamneză se reține faptul că în urmă cu 12 ore copilul ingera în scop suicidal mai multe tipuri de medicamente, între care 17 tablete de metoclopramid alături de calciu lactic, vipleș și tetraciclină. Cu 2 ore înaintea internării, mama copilului observă prezența tulburărilor de echilibru, hipertonie cu devierea laterală a capului, bradilalie,

ABSTRACT

Metoclopramid intoxication in the child

The Therapeutic Syndromes or pathology related with medicines are increasing in the last decades on both aspects: morbidity and even mortality. Taking medicines without medical prescription, using them in the suicid attempt, overdosage and adverse reactions are the four main parameters of these pathology. The authors describes 3 cases of metoclopramid intoxication in the child which illustrated three of such situations: suicid attempt, overdosage and peculiar answer to metoclopramid. The clinical picture had as a common feature neurologic manifestation consisting of dystonic extrapyramidal reaction, consciosness being affected but in high doses. All cases had a good evolution under conventional therapy.

Key word: metoclopramid, intoxication, child.

incoerență în exprimare, somnolență. La internare, în afara celor descrise mai sus se notează: hiperreactivitate osteotendinoasă, tremurături intenționale, tendința la opistotonus, dezorientare temporospațială, răspunsuri incoerente la stimulii verbali puternici și incoerența în exprimare. Examenul clinic al celorlalte aparate și sisteme oferă relații normale. Necunoscându-le la internare tipurile de medicamente ingerate se instituie o perfuzie pentru forțarea diurezei cu manitol 20%, glucoza 10% și electrozi (3 litri/24 h), furosemid, hemisuccinat de hidrocortizon, vit. B6, fenobarbital 100 mg i.m. La 6 ore de la internare copilul prezintă semne de ameliorare cu diminuarea hipertoniiei, trismusului și tremurărilor, cu menținerea însă a hiperreactivității osteotendinoase, bradilaliei și stării confuzionale care se remit complet la 24 ore de la începerea tratamentului. Probele de laborator efectuate în urgență au fost în limitele normalului. La originea tentativei suicidale a fost o stare conflictuală în familie. Se externează vindecat după 4 zile de spitalizare.

Cazul 2. Copilul O.M. în vârstă de 4 ani se internează în Secția de Boli Infecțioase pe 3 sept. 1998 cu suspiciunea de meningită. La internare copilul prezintă stare de comă gr. I., contractură generalizată, tremurături ale extremităților, vărsături, semne de iritație meningeală. Istoricul afecțiunii arată debutul cu 2 zile în urmă a unei afecțiuni digestive cu dureri abdominale, grețuri și vărsături motive pentru care i se recomandă un tratament ce include 3 tablete metoclopramid/zi, copilul totalizând până la internare 5 tb. (50 mg). Antecedentele personale și heredocolaterale sunt nesemnificative sub aspect neurologic.

*Dr. Valeriu Lușu, Dr. Otilia Bălănescu, Dr. Valeriu V. Lușu, Dr. Narcis Gafton, Dr. Magdalena Barbu - Secția Pediatrie - Spitalul Județean Vaslui, șef secție Dr. Valeriu Lușu

** Dr. Elena Gherguș - Șef secție la Secția Boli Infecțioase

Suspiciunea de meningită a fost infirmată de examenul citochimic al lichidului cefalorahidian, iar din probele de laborator efectuate reținem un nivel al calcemiei la limita inferioară a normalului. Ca atitudine terapeutică, s-a instituit perfuzie cu manitol 20%, glucoză 10% și electroliți, furosemid, vitamine. Evoluție favorabilă cu remisiune completă a simptomelor în 24 ore de la internare.

Cazul 3. Copilul I.A. de 8 ani se internează în Secția de Pediatrie pe data de 26 septembrie 1998 cu F.O. 23147 pentru stare de contractură tonică a musculaturii cefei cu torticolis drept, devierea globilor oculari spre dreapta, hipertonie generalizată. Din anamneză se reține faptul că de 2 săptămâni copilul acuză dureri abdominale însoțite de vărsături, anorexie, stare de rău. Este internat în Secția de Boli Infecțioase cu suspiciunea de hepatită virală. În cadrul schemei terapeutice aplicate primește și metoclopramid pentru sistarea vărsăturilor, totalizând 3 tablete (30 mg) în 24 ore, ceea ce reprezintă 0,88 mg/kg. La 12 ore de la ultima administrare se instalează o stare de hipertonie generalizată cu contractură a mușchilor cefei, torticolis drept, devierea globilor oculari spre dreapta, cefalee. Se suspectează o reacție distonică la metoclopramid, este transferat în Secția Pediatrie unde se instituie o perfuzie pentru forțare a diurezei cu glucoza 10% și electroliți, furosemid, vitamine, se administrează diazepam pentru combaterea hipertoniilor și contracturilor musculare. Probele de laborator efectuate în urgență au fost în parametrii normalului. La 24 ore se consemnează remisiunea completă a manifestărilor neurologice și se externează vindecat după 5 zile de spitalizare.

Discuții

Metoclopramidul face parte din grupa antivomitivelor cu acțiune centrală motiv pentru care are o largă utilizare, vărsătura ca simptom fiind întâlnită extrem de frecvent în patologia digestivă și extradiactivă (7). Alături de acțiunea centrală, îndeosebi asupra centrilor bulbari, hipotalamusului și sistemului reticulat activator ascendent, metoclopramidul are și acțiune periferică, influențând tonusul vegetativ mai ales în sfera digestivă, realizând prin aceasta așa zisul efect prokinetic asupra stomacului, duodenului, căilor biliare, esofagului și motilității gastrointestinale în general, fără a influența secrețiile gastrice, duodenale, biliare sau pancreatice. În acest context crește tonusul sfincterului esofagian inferior, favorizează golirea stomacului prin stimularea peristalticii gastrice (1, 5, 6, 7) și relaxarea sfincterului piloric, normalizează funcția motorie a tubului digestiv realizând astfel efecte antispastice. Datorită acestor acțiuni este frecvent utilizat în patologia pediatrică în afecțiuni ca: reflux gastroesofagian, esofagita de reflux, vărsături cronice de cauză digestivă sau extradiactivă, spasm piloric, dispepsii funcționale, colici abdominale (5). Debutul acțiunii este în funcție de calea de administrare a preparatului (1 - 3 min. pentru calea i.v., 10 - 15 min pentru calea i.m. și 15 - 30 min. pentru calea orală), durata acțiunii maxime este de 1 - 2 ore. Semivita preparatului este de 2,5 - 5 ore cu excepția insuficienței renale unde poate atinge 15 ore (6). Circulă în sânge legat de proteine în proporție de numai 13 - 22%, iar eliminarea se face pe cale renală în proporție de 80% (1/2 nemodificat și 1/2 metabolizat în ficat prin glicurono și sulfoconjugare) în 24 ore de la administrare,

ceea ce presupune acumulări mai ales în tratamente prelungite sau cu doze înalte (6). Mecanismele de acțiune ale medicamentului nu sunt suficient de bine precizate, dar se pare că în bună parte sunt asemănătoare fenotiazinelor (îndeosebi piperazinalchililor) judecând prin prisma efectelor principale și secundare. În acest sens inhibarea fosforilării oxidative, diminuarea utilizării ATP-ului, intervenția în mecanismul de eliberare a acetilcolinei, blocarea receptorilor dopaminergici și chiar influențarea (în sensul creșterii) a endorfinelor par a fi mecanismelor implicate. Un argument în favoarea acestor ultime modalități de acțiune ar fi contracararea efectelor secundare, îndeosebi distonice, prin utilizarea anticolinergicilor și difenhidraminei ca antidot în asemenea situații (2).

Cu privire la efectele secundare ale metoclopramidului, acestea sunt produse prin activitatea antagonică asupra receptorilor dopaminergici (5), realizând tablouri diskinetice de tip extrapiramidal constând în: hipertonie cu tremurături fine ale extremităților, contractura musculaturii feței cu trismus, opistotonus cu poziții bizare ale capului și umerilor, crize oculogire prin afectarea musculaturii externe a globilor oculari, protruzia ritmică a limbii, tulburări de vorbire de tip bulbar (1, 5, 6). Aceste manifestări pot apărea la doze ce depășesc la vârsta pediatrică 1 mg/kg corp, la aproximativ 36 ore de la debutul tratamentului și dispar în cele mai multe cazuri la 24 ore după sistarea administrării medicamentului (6). Intensitatea manifestărilor depinde de doză, vârsta pacientului și starea fiziologică a organismului. În acest sens, interferarea căilor de metabolizare și eliminare, starea de hidratare a organismului ca și răspunsul particular la medicament sunt hotărâtoare (5, 6).

Cazurile prezentate de noi vizează 3 aspecte diferite întâlnite în practica curentă și anume: 1) ingestia medicamentului ca tentativă de suicid; 2) supradozarea preparatului prin necunoașterea posologiei și 3) răspunsul particular la preparat. În primul caz doza ingerată a fost de 17 tablete (170 mg), ceea ce corespunde unei doze de 5,7 mg/kg corp. Motivația gestului a fost o stare conflictuală în familie, iar modalitatea de punere în practică este tipică tentativei suicidale la copil (3). În cel de-al doilea caz doza totală a fost de 50 mg în 36 ore (aproximativ 2,5 mg/kg/zi, doză ce depășește de 5 ori posologia normală a preparatului). Evoluția celui de-al treilea caz este tipică pentru răspunsul individual, particular la preparat, doză administrată în 24 ore fiind de 0,88 mg/kg cu puțin peste recomandările uzuale de 0,5 mg/kg/zi. Răspunsul particular la această doză a fost favorizat și de starea precară de hidratare a organismului prin vărsături și aport lichidian limitat ceea ce a putut conduce la acumularea medicamentului în organism. Nota comună pentru cazurile prezentate a constituit-o violența manifestărilor neurologice, dominate fiind hipertonia cu stare de rigiditate, opistotonus și poziția anormală a capului, mișcările oculogire, trismus, tremurături ale extremităților, tulburări de vorbire. Starea de conștiență a fost afectată în primele două cazuri în care doza utilizată era mare.

Ca atitudine terapeutică, nedispunând de antidot (difenhidramina sau benzotropina), am aplicat principiile generale de tratament în intoxicațiile acute care urmăresc înlăturarea toxicului și combaterea efectelor generate de prezența acestuia în circulație. Accelerarea eliminării toxicului prin diureza osmotică a fost salutară mai ales că aproximativ 80% din medicament circulă ca atare în sânge. Intensitatea manifestărilor neurologice a impus ameliorarea

acestora prin utilizarea diazepamului sau fenobarbitalului.

Evoluția a fost bună în toate cazurile remisiunea completă obținându-se în 24 ore de la instituirea tratamentului.

Concluzii

1. Au fost prezentate 3 cazuri de intoxicație cu metoclopramid, în care modalitatea de producere a fost tentativa de suicid, supradozarea terapeutică și răspunsul particular la preparat.

2. Tulburările neurologice de tip distonic au fost comune tuturor cazurilor, starea de conștiință fiind afectată numai la doze mari.

3. Aplicarea principiilor generale de tratament în intoxicațiile acute au fost benefice în toate cazurile.

BIBLIOGRAFIE

1. **Data Sheet Compendium 88 - 89:** Data Pharm. Public, Ltd. London, 140 - 143
2. **Lupu V., Gheragosian G.:** Reacție distonică severă în intoxicația acută cu torecan, *Pediatria, Buc.* 1989, 3, 277 - 280.
3. **Lupu V., Barbu M., Lupu V.V. și col.:** Aspecte particulare în tentativa de suicid la copil, *Pediatria, Buc.* 1998, 3, 280 - 283
4. **Mogoș Gh.:** Intoxicațiile acute, *Ed. Med. Buc.* 1981, 99 - 117
5. **Nelson Textbook of Pediatrics:** W.B. Saunders Comp. 1996, 2071
6. **Pharmaceutical Products:** Pharmacia & Upjohn AB International, *Stockholm*, 1997, 235 - 237
7. **Rizescu R.D. și col.:** Agenda Medicală, 1998, Buc. 760
8. **Rîndașu E.G.:** Iatrogenozele, *Ed. Med.* 1981, 158 - 175

CONFERINȚA NAȚIONALĂ DE LANSARE A COMBIVIR® Abordări terapeutice moderne în infecția HIV/SIDA

GlaxoWellcome, București, 12 februarie, 1999

În sala de conferințe a hotelului **Crown Plaza**, a avut loc lansarea chimioterapicului antiretroviral COMBIVIR® al prestigioasei firme GlaxoWellcome.

Combivir®, sub formă de tabletă, conține lamivudină 150 mg (Epivir®), în asociere cu zidovudină 300 mg (Retrovir®). Marele avantaj al combinației este administrarea orală a numai 2 comprimate/zi (față de 8 până la 12 cpr. cu componentele luate separat.

După cuvântul introductiv rostit de Michael Arthur și de către dr. Mihaela Ianosev, director și, respectiv, director medical ai reprezentanței GW, au urmat comunicări științifice.

Prof. **B. Gazzard** de la Chelsea Westminster Hospital din Londra a prezentat lucrarea „Abordări moderne în terapia antiretrovirală. Experiența britanică cu Combivir în terapia infecției HIV/SIDA.

Dr. **Elisabeta Otilia Benea** (Spitalul clinic de Boli Infecțioase „Colentina“, moderatorul conferinței) a susținut tema: „Management-ul pacientului cu HIV/SIDA, experiența cu Combivir în Spitalul Colentina“.

Dr. **Mariana Mărdărescu**, de la același spital, a înfățișat „Situția infecției HIV/SIDA în România în contextul epidemiei mondiale și tendințe evolutive“.

Dr. **C. Florea** (director „Arie terapeutică HIV/SIDA“ în firma GW a comunicat „Combivir în România“.

Dr. **D. Duiculescu** (Spit. dr. Victor Babeș de boli infecțioase și tropicale) a prezentat o „Propunere de implementare a sistemului de inițiere și urmărire a terapiei antiretrovirale“.

Au urmat întrebări și discuții la care au participat prof. Gazzard (Anglia), comunicatorii, precum și medicii din București și din provincie (din Centre universitare și șefi de secție din spitale județene).

Lucrările Conferinței au avut un înalt nivel științific; s-au tras concluzii valoroase în lupta anti-SIDA.

Prof. dr. MIRCEA ANGELESCU