

Tratamiento con hemoperfusión prolongada en la intoxicación aguda por carbamazepina

R. Peces¹, S. Azorín¹, C. Peces², R. Selgas¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ² Área de Tecnologías de la Información, SESCAM. Toledo. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica

Nefrología 2010;30(1):127-30

RESUMEN

La intoxicación aguda por carbamazepina en los intentos autolíticos es un problema clínico bastante común que puede dar lugar a coma, depresión respiratoria, arritmias, inestabilidad hemodinámica y muerte. El fármaco tiene un peso molecular relativamente elevado, un volumen de distribución moderadamente grande y una intensa fijación a las proteínas. En caso de sobredosis, estas características farmacocinéticas hacen su eliminación extracorpórea difícil, por lo que la experiencia publicada con hemoperfusión o hemodiálisis presenta resultados variables. Se presenta un caso de intoxicación aguda por carbamazepina que fue tratado exitosamente con medidas de soporte general y una sesión de hemoperfusión con carbón activado. Esta técnica produjo una extracción considerable del fármaco, mejorando rápidamente los signos clínicos de intoxicación. Basados en la experiencia con esta paciente y en la revisión de otros casos publicados, concluimos que en la intoxicación aguda por carbamazepina el tratamiento precoz con hemoperfusión prolongada debe considerarse de elección.

Palabras clave: Hemodiálisis. Hemoperfusión. Intento de suicidio. Intoxicación por carbamazepina.

INTRODUCCIÓN

La carbamazepina se utiliza en el tratamiento de la epilepsia, en los dolores neuropáticos, en determinados trastornos afectivos y en la profilaxis de la migraña. La intoxicación por carbamazepina, en los intentos de suicidio, es un problema clínico relativamente común que puede dar lugar a

Extended hemoperfusion in the treatment of acute carbamazepine intoxication

ABSTRACT

Carbamazepine is used in the treatment of epilepsy, and also prescribed in neuralgic pain syndromes, and certain affective disorders. Carbamazepine intoxication with suicide attempt is a relatively common clinical problem that can result in coma, respiratory depression, arrhythmia, hemodynamic instability and death. The drug's relatively high molecular weight, elevated volume of distribution and intense protein-binding render it difficult to extracorporeal removal, but published experience with hemoperfusion or hemodialysis present variable results. We describe a case report involving carbamazepine intoxication who was successfully treated with charcoal hemoperfusion. With this treatment the half-life of carbamazepine was reduced with rapid lowering of carbamazepine levels and clinical improvement. Based on our experience in this patient and a review of previously reported cases, extended charcoal hemoperfusion should be considered for serious carbamazepine intoxication because free as well as bound drug fractions are eliminated via this technique.

Key words: Hemodialysis. Hemoperfusion. Carbamazepine intoxication. Suicide attempt.

coma, depresión respiratoria, arritmias, inestabilidad hemodinámica y muerte^{1,2}. En caso de sobredosis, el peso molecular relativamente elevado, el volumen de distribución moderadamente grande y la alta fijación a las proteínas hacen su eliminación extracorpórea difícil. Por ello, la experiencia publicada con el empleo de hemoperfusión o hemodiálisis presenta resultados muy variables³⁻¹⁶. Se describe una paciente con intoxicación aguda por carbamazepina que fue tratada con éxito con hemoperfusión prolongada. Este caso sirve para ilustrar que la hemoperfusión prolongada con carbón activado resulta efectiva para disminuir con rapidez los niveles circulantes en casos de intoxicación aguda por car-

Correspondencia: Ramón Peces Serrano
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.
cpeces@varnet.com

caso clínico

bamazepina en los que esté indicado el empleo de técnicas extracorpóreas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 27 años diagnosticada de trastorno de la personalidad cuyo tratamiento de base consistía en carbamazepina 400 mg/día, venlafaxina 75 mg/día, lorazepam 5 mg/día y clorazepato dipotásico 15 mg/día. La paciente ingresó por intento de suicidio tras ingerir una cantidad indeterminada de carbamazepina. Cuando llegó a Urgencias, habían pasado unas cinco horas, aproximadamente, desde la ingesta del fármaco. La paciente estaba consciente con un Glasgow 7, pupilas midriáticas, con ligera somnolencia y desorientación. Se infundieron 1.500 ml de suero salino isotónico y 1.500 ml de suero glucosado al 5%. La presión arterial fue de 123/65 mmHg, la frecuencia cardíaca de 90 latidos/min y la diuresis de 150-200 ml/h. Tras varios lavados gástricos con carbón activado, el nivel de carbamazepina en el suero fue de 31,2 µg/ml a las cinco horas de la ingesta del fármaco. Otros datos de laboratorio mostraron: hematocrito 37%, hemoglobina 13 g/dl, leucocitos 12.800/mm³, plaquetas 225.000/mm³, glucosa 80 mg/dl, urea 33 mg/dl, creatinina 0,96 mg/dl, Na 138 mmol/l, K 3,6 mmol/l, Cl 104 mmol/l, bicarbonato 20,8 mmol/l, calcio total 8,9 mg/dl, proteínas totales 7,5 g/dl, GOT 18 UI/l, GPT 37 UI/l, actividad de protrombina 110%, INR 0,9. ECG normal. La paciente fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos para ser monitorizada, y unas tres horas después de su ingreso se inició hemoperfusión utilizando un cartucho de carbón activado (Adsorba 300 C, Gambro, Hechingen, Germany) con un flujo sanguíneo de 180 ml/min. El nivel de carbamazepina prehemoperfusión fue de 19,5 µg/ml. Durante las cinco horas que duró la hemoperfusión y tras ella se mantuvo hemodinámicamente estable y con diuresis de 150 ml/h. El nivel de carbamazepina poshemoperfusión fue de 7,8 µg/ml, y ocho horas más tarde 3,9 µg/ml. Veinticuatro horas después, la paciente fue dada de alta para seguir controles en Psiquiatría.

MÉTODOS

Los niveles de carbamazepina en suero se determinaron mediante un inmunoensayo de polarización fluorescente (Abbott). Se analizaron las muestras obtenidas al ingreso, pre y poshemoperfusión, así como horas después de finalizado el tratamiento. El rango terapéutico de carbamazepina es de 4 a 12 µg/ml. Para determinar los parámetros farmacocinéticos específicos, se utilizaron las concentraciones séricas de carbamazepina, y mediante el empleo de ecuaciones estándar se calcularon la tasa constante de eliminación (K_{el}) y la vida media de la carbamazepina ($T_{1/2}$) antes, durante y después de la hemoperfusión: $K_{el} (h^{-1}) = 1/\text{tiempo} * \ln (C1/C2)$; $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$, donde «tiempo» es el número de horas entre las concentraciones de carbamazepina «C1» y «C2». Se calculó la tasa de eliminación (RR) utilizando la fórmula: $RR = 100 \times (1 - C2/C1)$.

DISCUSIÓN

La distribución y el metabolismo de la carbamazepina es complejo. La carbamazepina tiene un peso molecular de 236 Daltons. Tras su administración oral se absorbe lentamente (70-95%), observándose el pico plasmático máximo entre 2 y 18 horas, se une fuertemente a las proteínas (80-85%) y su volumen de distribución es 1-2 l/kg, siendo su eliminación fundamentalmente hepática mediante el sistema citocromo P450 (CYP3A4) y sólo un 1-3% renal. La vida media de eliminación del fármaco es de 12 a 20 horas, pero tras una sobredosis puede prolongarse hasta 55 horas¹⁵.

La intoxicación por carbamazepina puede dar lugar a coma, depresión respiratoria, arritmias, inestabilidad hemodinámica y muerte. La mortalidad puede llegar a ser de hasta el 13% de los casos². Teniendo en cuenta los niveles circulantes de carbamazepina, la intoxicación se puede clasificar en cuatro estadios: recaída potencialmente catastrófica con niveles <11 µg/ml, aturdimiento y ataxia a niveles de 11-15 µg/ml, combatividad y alucinaciones a niveles de 15-25 µg/ml, y convulsiones y coma a niveles >25 µg/ml⁸.

En el tratamiento de la sobredosis de carbamazepina se han utilizado diversas técnicas de eliminación extracorpóreas, tales como hemoperfusión, hemodiálisis, combinación de ambas, hemodiafiltración continua e incluso plasmaféresis³⁻²¹. Sin embargo, desde los años 80 la técnica más frecuentemente utilizada ha sido la hemoperfusión con carbón activado, que en algunos pacientes intoxicados ha permitido reducir los niveles circulantes de carbamazepina en un 25-50%, al cabo de unas 3-4 horas de tratamiento⁶⁻⁸. En otros casos tratados con hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad, los niveles circulantes de carbamazepina se redujeron un 25-27% en 3-4 horas^{10,11}. En un caso reciente tratado durante cuatro horas con hemodiálisis, la reducción del nivel de carbamazepina fue mayor del 50%⁹. En otro estudio, el uso combinado de hemodiálisis y hemoperfusión resultó en una reducción de los niveles séricos del 50%¹⁴. La paradójica eficacia de la hemodiálisis en eliminar el fármaco, a pesar de su intensa fijación a las proteínas, se ha tratado de explicar por la existencia de una elevada tasa de disociación de su unión a las proteínas que tendría lugar en los flujos contracorriente a través de los poros de la membrana del dializador¹³. En unos pocos casos en los que se realizó plasmaféresis, los resultados fueron dispares¹⁹⁻²¹. La hemodiálisis continua de albúmina ha sido otra opción terapéutica en la que la $T_{1/2}$ de eliminación resultó ser de 4,5 horas¹⁷. Por otra parte, cuando se utilizó hemoperfusión con carbón activado y hemofiltración de alto flujo, la $T_{1/2}$ de eliminación varió entre cuatro y ocho horas. Por todo ello, es evidente que se necesitan estudios en grupos más amplios de pacientes para validar la eficacia de las distintas técnicas de depuración extrarrenal. Otras técnicas como MARS y Prometheus también podrían ser de utilidad.

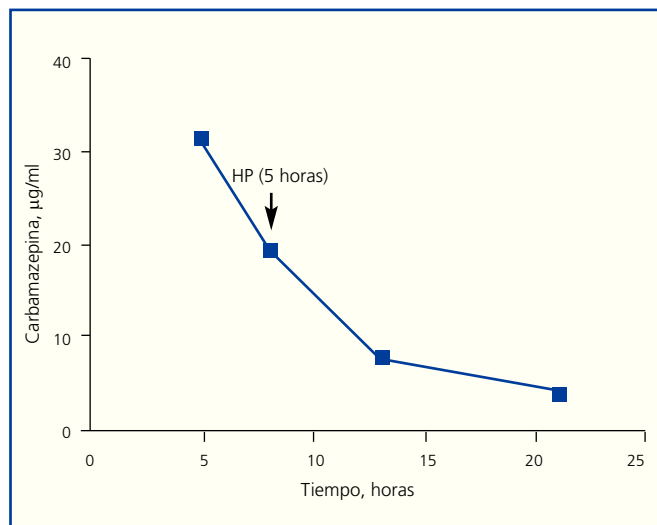


Figura 1. Evolución de los niveles de carbamazepina tras la ingesta, antes, durante y tras el tratamiento con hemoperfusión. Niveles terapéuticos 4-12 µg/ml.

A juzgar por los niveles iniciales de carbamazepina, nuestra paciente presentó una intoxicación grave. En ella, el tiempo transcurrido desde la ingesta del fármaco (unas cinco horas) pudo permitir la eliminación de alguna cantidad del mismo mediante el lavado gastrointestinal y, probablemente, su adsorción por el carbón activado administrado

por la sonda nasogástrica. Con cinco horas de hemoperfusión el nivel sérico de carbamazepina descendió un 60%, y en las siguientes ocho horas, sólo con diuresis forzada, los niveles se mantuvieron en el rango terapéutico sin que se produjera efecto rebote (figura 1). La $T_{1/2}$ esperada de alrededor de 20 horas quedó reducida a 3,8 horas durante la hemoperfusión (tabla 1). En esta paciente, la $T_{1/2}$ de la carbamazepina durante la hemoperfusión fue mucho menor que en los casos previamente comunicados donde se realizaron estudios toxicocinéticos^{6,7}. Por lo tanto, en este caso la hemoperfusión produjo una extracción considerable de la carbamazepina circulante, probablemente debido a su tiempo prolongado, ya que según se ha estimado el cartucho se satura a las siete horas⁵. Tras la hemoperfusión, cuando sólo contaba la eliminación endógena (hepática y renal), el aclaramiento espontáneo de la carbamazepina originó una $T_{1/2}$ de eliminación de ocho horas. El curso hospitalario únicamente se complicó por trombocitopenia transitoria, consecuencia de la técnica, quedando resuelto el cuadro clínico en 24 horas.

En conclusión, además de las medidas de soporte general, que deben incluir el lavado gástrico con carbón activado y la diuresis forzada que pueden eliminar una cantidad de fármaco libre, la hemoperfusión precoz resulta efectiva para disminuir con rapidez los niveles circulantes de carbamazepina, en los casos de intoxicación aguda en los que esté indicado el empleo de técnicas extracorpóreas.

Tabla 1. Farmacocinética de la carbamazepina antes, durante y tras la hemoperfusión

Período	K(h ⁻¹)	T _{1/2} (horas)	Tiempo (horas)	RR (%)
Antes de la hemoperfusión	0,156/h	4,4	3	37,5
Durante la hemoperfusión	0,183/h	3,8	5	60
Tras la hemoperfusión	0,086/h	8	8	50

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carbamazepine: Drug information. Version 16.1. UpToDate Inc. Wllesley, USA, 2008.
2. Schmidt S, Schmitz-Buhl M. Signs and symptoms of carbamazepine overdose. *J Neurol* 1995;242:169-73.
3. Groot G, Heijst ANP, Maes RAA. Charcoal hemoperfusion in the treatment of two cases of acute carbamazepine poisoning. *Clin Toxicol* 1984;24:349-62.
4. Desphande G, Meert KL, Valentini RP. Repeat charcoal haemoperfusion treatments in life threatening carbamazepine overdose. *Pediatr Nephrol* 1999;13:775-7.
5. Cameron RJ, Hungerford P, Dawson AH. Efficacy of charcoal hemoperfusion in massive carbamazepine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:507-12.
6. Kolacinski, Winnicka R, Lopacinski B, Kolacinska M. Carbamazepine CR-clinical picture of intoxication: the kinetics of extracorporeal elimination. *Przegl Lek* 2005;62:482-5.
7. Martín-Echevarría E, De Arriba G, Pereira-Juliá A, Albaya A. Acute carbamazepine intoxication treated with haemoperfusion. *Rev Clin Esp* 2006;206:300.
8. Unei H, Ikeda H, Murakami T, Tanigawa K, Kihira K. Detoxication treatment for carbamazepine and lithium overdose. *Yakugaku Zasshi* 2008;128:165-70.

9. Chetty M, Sarkar P, Aggarwal A, Sakhuja V. Carbamazepine poisoning: Treatment with haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:220-1.
10. Tapolyai M, Campbell M, Dailey K, Udvari-Nagy S. Hemodialysis is as effective as hemoperfusion for drug removal in carbamazepine poisoning. *Nephron* 2002;90:213-5.
11. Kielstein JT, Schwarz A, Arnavaz A, Sehlberg O, Emrich HM, Fliser D. High-flux hemodialysis--an effective alternative to hemoperfusion in the treatment of carbamazepine intoxication. *Clin Nephrol* 2002;57:484-6.
12. Schuerer DJ, Brophy PD, Maxvold NJ, Kudelka T, Bunchman TE. High-efficiency dialysis for carbamazepine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:321-3.
13. Koh KH, Tan HH. High-flux hemodialysis treatment as treatment for carbamazepine intoxication. *Med J Malaysia* 2006;61:109-11.
14. Bock E, Keller F, Heitz J, Heinmeyer G. Treatment of carbamazepine poisoning by combined haemodialysis/haemoperfusion. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27:490-2.
15. Bek K, Koçak S, Özkaya O, Yilmaz Y, Aydın ÖF, Tasdöven ÇS. Carbamazepine poisoning managed with haemodialysis and haemoperfusion in three adolescents. *Nephrology* 2007;12:33-5.
16. Pilapil M, Petersen J. Efficacy of hemodialysis and charcoal hemoperfusion in carbamazepine overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:342-3.
17. Askenazi DJ, Goldstein SL, Chang IF, Elenberg E, Feig DI. Management of a severe carbamazepine overdose using albumin enhanced continuous venovenous hemodialysis. *Pediatrics* 2004;113:406-9.
18. Yildiz TS, Toprak DG, Arisoy ES, Solak M, Toker K. Continuous venovenous hemodiafiltration to treat controlled-release carbamazepine overdose in a pediatric patient. *Paediatr Anaesth* 2006;16:1176-8.
19. Kale PB, Thomson PA, Provenzano R, Higgins MJ. Evaluation of plasmapheresis in the treatment of an acute overdose of carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1993;27:866-70.
20. Duzova A, Baskin E, Usta Y, Ozen S. Carbamazepine poisoning: Treatment with plasma exchange. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:175-7.
21. Shankar R, Dileep, Chacko J, Ballal HS. Acute carbamazepine intoxication-- is plasma exchange useful? *Indian J Nephrol* 2005;15:248-9.