

# La hemoperfusión en el tratamiento de las intoxicaciones graves por drogas

F. ORTEGA SUAREZ \*, F. LIAÑO \*, A. YAÑEZ \*\*, E. GAGO \*, M. BAÑOS \*, A. TORRES \*, R. MARIN \*, M. J. MARTINEZ \*\*\*, F. TABOADA \*\* y J. ALVAREZ GRANDE \*.

\* Servicio de Nefrología. \*\* Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos y \*\*\* Servicio de Análisis Clínicos. Ciudad Sanitaria Nuestra Señora de Covadonga. Oviedo.

## RESUMEN

La eficacia de la hemoperfusión (HP) en el tratamiento de los enfermos intoxicados graves frente a otras terapéuticas viene siendo motivo de debate en los últimos tiempos. Con objeto de estudiar su utilidad en nuestro medio se inició un estudio en enfermos con intoxicaciones graves tratados con HP y medidas que mantenían sus funciones vitales (permeabilidad de la vía aérea, ventilación mecánica, corrección de la hipotensión), así como lavado gástrico, alcalinización de la orina y diuresis forzadas.

La hemoperfusión con cartuchos de carbón activado o con la resina Amberlita fue efectiva, ya que el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue similar al previamente encontrado para los intoxicados graves; las complicaciones secundarias a la intoxicación no fueron muy frecuentes y ninguno de nuestros enfermos falleció. Sin embargo, se observaron otras complicaciones debidas al procedimiento extracorpóreo.

**Palabras clave:** Hemoperfusión. Intoxicación medicamentosa.

## SUMMARY

The benefit of hemoperfusion in the treatment of severe intoxications is under discussion. To analyze its indications we compared the results in patients treated with this procedure versus a supportive management (insurance of airway patency, mechanical ventilation, correction of hypotension, gastric lavage, alkalization of the urine, increase of urinary flow).

Hemoperfusion with charcoal or Amberlite resin cartridges was effective. Mean stay in the intensive care unit was similar in hemoperfused patients and in conservatively treated patients. The five patients who were hemoperfused had few complications and no mortality. However side effects of the extracorporeal procedure (thrombocytopenia, hypotension, ...) and increased costs were observed.

**Key words:** Hemoperfusion. Drug intoxication.

## INTRODUCCION

La hemoperfusión (HP) es un procedimiento basado en una circulación extracorpórea, en el que la sangre pasa a través de una sustancia absorbente, carbón activo o resina de poliestireno. La absorción producida libera a la sangre de toxinas urémicas, en el caso de ser utilizada en la insuficiencia renal<sup>1-4</sup>, o de diversas drogas en las intoxicaciones exógenas.

Introducida y utilizada por primera vez en 1964 por YATZIDIS y cols.<sup>1,6</sup>, no se empleó hasta 1977 de forma habitual en clínica humana<sup>6</sup>, ya que previamente no pu-

do extenderse su uso por la disminución importante de plaquetas y los frecuentes embolismos de gránulos de carbón a distintos órganos que dicha técnica provocaba<sup>7,8</sup>.

Posteriormente se revistieron los gránulos de carbón para evitar su embolización y se empezó a utilizar en clínica una resina de poliestireno, XAD-4 Amberlita®, que se demostró también eficaz en la absorción de drogas<sup>9</sup>.

Tras una rápida generalización de su uso, probablemente abusivo, empezaron a aparecer críticas que iban desde un total rechazo como tratamiento en la intoxica-

ción por drogas<sup>10,11</sup>, relegando el procedimiento a un lugar experimental, hasta opiniones más medidas que sentaban unas indicaciones precisas para la HP en las intoxicaciones graves<sup>12-14</sup>. La elección de medidas conservadoras (diuresis forzada, alcalinización de la orina, soporte de las necesidades vitales y lavado gástrico) u otras más invasivas, como la diálisis peritoneal, la hemodiálisis, o incluso la HP, se han utilizado en nuestro país<sup>16-18</sup>. Sin embargo, no ha habido una evaluación comparativa de los distintos procedimientos en los enfermos intoxicados por drogas.

El presente trabajo fue realizado para intentar establecer en nuestro medio el valor de la HP, utilizada en 7 ocasiones en 5 enfermos. Los enfermos fueron seleccionados con criterios estrictos, ya que, según la literatura más reciente, sólo ante la máxima gravedad de un intoxicado por drogas puede establecerse la utilidad de la HP frente a otros métodos<sup>13,19</sup>. Así pues, la HP parece descartada en las intoxicaciones leves o, por lo menos, no graves<sup>12-14,19</sup>.

En nuestro estudio utilizamos cartuchos de carbón activado, así como de Amberlita, lo cual se justifica porque ciertas drogas, como los antidepresivos tricíclicos, tienen un volumen de distribución en el organismo muy grande y, por tanto, no resultan bien depurados por la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y ni siquiera por la HP con carbón activo<sup>20,21</sup>, aunque la HP con Amberlita parece ser muy eficaz<sup>22-24</sup>.

### MATERIAL Y METODOS

Este trabajo se llevó a cabo desde el 1 de enero de 1979 al 31 de agosto de 1980 con todos aquellos pacientes afectos de una intoxicación grave por drogas. Se consideró intoxicación grave aquella en la que además del coma grado IV, según ARIEFF y cols.<sup>25</sup>, concurrían uno o más de los factores siguientes: 1) Depresión del centro respiratorio, que obligaba a intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica. 2) Caída de la tensión arterial de más de 20 mm. de Hg. sobre la tensión sistólica previa o cifras tensionales inferiores a 100 mg. de Hg. de tensión sistólica. 3) Concentración plasmática de barbitúricos, medida por el método de Goldbaum, en el que se lleva a cabo una primera extracción con cloroformo y luego un espectro en ultravioleta a diferente pH<sup>26</sup>, superior a 4 % de mg. Estos criterios de gravedad son los reseñados habitualmente en la literatura<sup>12,19,22</sup>. Por otra parte, los pacientes debían tener una función renal normal (creatinina plasmática  $\leq 1,2$  md/dl.), así como hepática (transaminasas y bilirrubina total normales), y tener una edad inferior a los 40 años para ser incluidos en el estudio.

No se tuvo en cuenta el tipo de droga responsable de la intoxicación, ya que en ocasiones no se llegó a conocer en absoluto y en otras los datos referidos por el enfermo o los familiares no eran fiables.

La HP se realizó con el sistema XR 010 de Extracorporeal® (Extracorporeal Medical Specialities Inc.) (Fig. 1), modificado por nosotros para adaptarlo a la bomba Roller de un riñón artificial RSP de Travenol®, haciendo pasar la sangre a través de un serpentín sumergido en el cánister para evitar la hipotermia de los pacientes. Se utilizó un flujo de sangre de 200 a 300 ml/min. con cartuchos de resina de Amberlita XAD-4®, en unas ocasiones, y de carbón activado (Hemodetoxicador B-D-Life Support

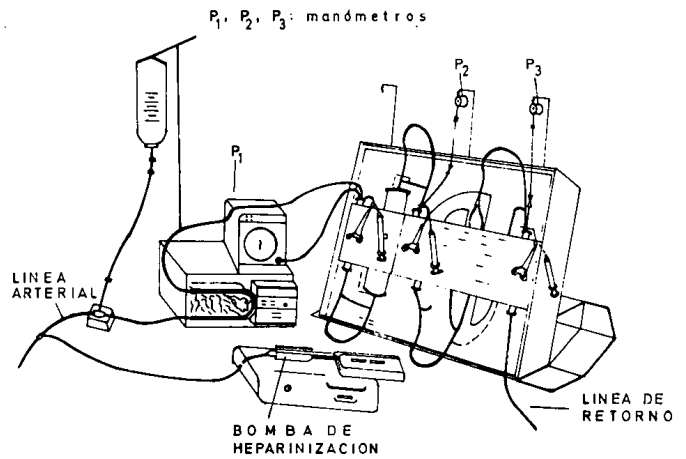


Fig. 1.—Esquema de la hemoperfusión XR 004 (Amberlita)®.

Systems®) (Fig. 2), en otras. El acceso vascular se hizo mediante técnica de doble Shaldon venoso. Se monitorizaron cada 15 minutos la tensión arterial, el pulso, la temperatura y la presión de las líneas arterial y venosa para evitar la elevación excesiva de las mismas, trasunto de coagulación del sistema. Se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de plaquetas, tanto de la línea arterial como de la venosa, a los 15, 30, 45, 60, 120, 190, 240, 300 y 360 minutos.

La HP se suspendió en cuanto se empezaba a despertar el paciente o se producía un descenso de sus plaquetas en cifras inferiores a 50.000 mm<sup>3</sup>.

Los 6 pacientes fueron hemoperfundidos en 7 ocasiones (uno lo fue por tres veces consecutivas en el mismo ingreso). Todos los pacientes sufrieron a su ingreso un lavado de estómago y diuresis forzadas superiores a 3000 ml/día durante su estancia en la UCI.

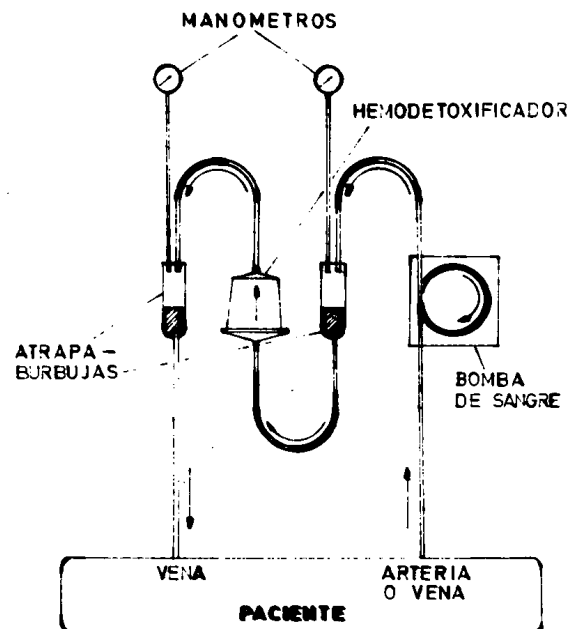


Fig. 2.—Sistema de hemoperfusión BD Hemodetoxicador®.

### RESULTADOS

La tabla I representa los datos clínicos de los 6 enfermos que fueron hemoperfundidos. Dos eran varones y 3 hembras, de edades comprendidas entre los 20 y los 37 años (media  $\pm$  DB = 26,6  $\pm$  6,28 años). Los motivos de

TABLA I

## DATOS CLINICOS Y MOTIVO DE INCLUSION EN EL ESTUDIO

Paciente núm.	Edad, sexo	Motivo inclusión	Días de estancia en UCI
1. F. A. M. ...	30 (V)	Coma ↓ TA, VM	3
2. M. S. M. L.	20 (H)	Coma, VM	2,25
3. C. H. D. ..	37 (V)	Coma, VM	3
4. M. F. D. ..	25 (H)	Coma ↓ TA	1,5
5. A. M. A. ..	21 (H)	Coma ↓ TA, VM	8
X - DS	26,6±6,28		3,55±2,29

VM: Ventilación mecánica. TA: Tensión arterial.

inclusión en el grupo, además del coma, son el que 4 tuvieron que ser conectados a un respirador (VM) y en 3 hubo hipotensión. Los días de estancia en la UCI oscilaron entre 1,5 y 8 ( $\bar{x} \pm DS = 3,65 \pm 2,29$ ).

Las complicaciones vienen expuestas en la tabla II: 2 pacientes no tuvieron complicaciones (40 % del total). La mayoría de la patología complicada de estos pacientes parece previa al tratamiento, ya que fundamentalmente corresponde a broncoaspiraciones seguidas en ocasiones de condensación pulmonar y, por tanto, adquiridas antes o al tiempo de su ingreso en el hospital. La patología sobreañadida, es decir, la que no se presentó como consecuencia de la broncoaspiración, fue sólo un hemotórax en la paciente 5, provocado probablemente por múltiples intentos de punción de la vena subclavia y agravada, como veremos más adelante, por la propia HP.

Hay que destacar que no hubo mortalidad ni tampoco secuelas. Ya fue mencionado que 4 pacientes fueron hemoperfundidos una sola vez y el 5.º lo fue en tres ocasiones en el mismo ingreso. El motivo de la reiteración del procedimiento depurador se debió a los sucesivos empeoramientos, con nueva entrada en coma del paciente. De estas 7 HP, 4 se hicieron con Amberlita y 3 con carbón activado (ver tabla III), sin criterio de selección especial. Las complicaciones propias de la HP fueron por orden de frecuencia (tabla IV): descenso de plaquetas en las 7 HP, 2 hipotermias, una hipotensión, una hemorragia a distintos niveles y una coagulación de las líneas de ambos sistemas arterial y venoso. En la tabla V se pueden observar las distintas complicaciones por enfermo: 3 HP sólo se vieron complicadas por plaquetopenia, otras 3, además de la trombopenia, presentaron alguna otra complicación, como hipotermia, coagulación del sistema y manifestaciones hemorrágicas generalizadas, respectivamente, y en una última hubo también hipotensión e hipotermia. Todas estas complicaciones fueron de escasa importancia, excepto en la paciente 5, que presentó hemorragias difusas con agravamiento de un hemotórax previo en relación con un descenso de plaquetas de 305.000/mm<sup>3</sup> a 33.000.

En la figura 3 se observa la disminución de plaquetas en todas las HP. En 4 este descenso no fue muy llama-

TABLA II

## COMPLICACIONES PROPIAS DE LA INTOXICACION

Paciente núm.	Complicación
1. F. A. M. ....	Ba.
2. M. S. M. L. ....	Ba, neumonía.
3. C. H. D. ....	—
4. M. F. D. ....	—
5. A. M. A. ....	Hemotórax, neumonía.

Ba: broncoaspiración.

TABLA III

## CARACTERISTICAS DE LAS HEMOPERFUSIONES: TIPO DE CARTUCHO Y DURACION DE LAS MISMAS

Núm. de HP	Paciente núm.	Tipo de cartucho	Duración de HP en horas
1	1. F. A. M. ...	A	6
2	2. F. A. M. ...	CA	1
3	1. F. A. M. ...	CA	2
4	2. M. S. M. L.	A	1
5	3. C. H. D. ..	CA	3,5
6	4. M. F. D. ..	A	3
7	5. A. M. A. ..	A	2

X±DS: 2,64±1,62

A: Amberlita. CA: Carbón activo.

TABLA IV

## COMPLICACIONES PROPIAS DE LA HEMOPERFUSION

Tipo de complicación	Núm. de HP complicadas/total HP
Descenso de plaquetas .....	7/7
Hipotermia .....	2/7
Hipotensión .....	1/7
Hemorragias difusas .....	1/7
Coagulación de líneas .....	1/7

vo, lo que hace que el descenso global para el total de las HP no fuera estadísticamente significativo (test de la t de Student para muestras pareadas) (ver tabla V). Tampoco fue estadísticamente significativa la diferencia en el descenso de plaquetas entre las HP con Amberlita (45 % de descenso  $\pm 28,66$ ) y con carbón activado (44,66 %  $\pm 28,57$ ).

## COMENTARIOS

La diuresis forzada alcalinizando la orina, la diálisis peritoneal y la hemodiálisis, tienen una eficacia en la depuración de tóxicos exógenos, siempre que éstos no estén muy ligados a las proteínas, tengan una hidrosolubilidad alta y su dializancia sea aceptable<sup>27</sup>. Si estas condiciones no existen, el método teórico de depuración es el de la HP, que puede obviar estos inconvenientes. Por esta razón, la HP extrae de la sangre de los pacientes en mayores cantidades la glutetimida; es de 2 a 4 veces superior que la hemodiálisis para los barbitúricos y unas tres veces mejor para el acetaminofén y, sobre todo, la

TABLA V

## COMPLICACIONES PROPIAS DE CADA HEMOPERFUSION

Paciente núm.	Núm. de HP	Plaquetas/mm <sup>3</sup> antes HP	Plaquetas/mm <sup>3</sup> después HP	% de descenso	Complicaciones
1. F. A. M. ...	1	170.000	90.000	47	Hipotermia
1. F. A. M. ...	2	110.000	74.000	33	Coagulación sistemas
1. F. A. M. ...	3	59.000	49.000	17	—
2. M. S. M. L.	4	131.000	87.000	34	↓ TA, hipotermia
3. C. D. H. ...	5	282.000	46.000	84	—
4. M. F. D. ...	6	167.000	150.000	10	—
5. A. M. A. ...	7	305.000	33.000	89	Hemorragias
		X±DS 174.857±82.855	X±DS 75.571±36.398	X±DS 44,86±28,62	

TA = Tensión arterial.

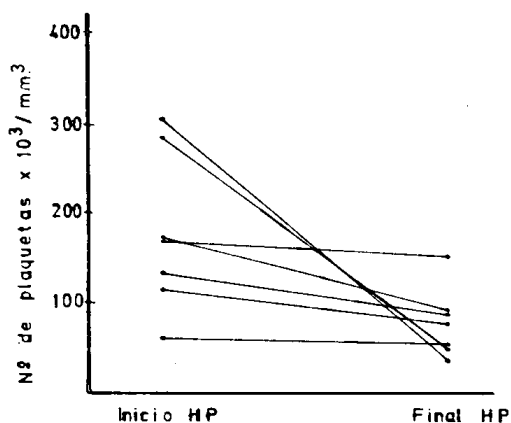


Fig. 3.—Descenso de plaquetas de cada hemoperfusión.

digoxina y otros digitálicos<sup>8,28-31</sup>. Frente a estas ventajas, la HP plantea varios problemas, como la disminución de plaquetas, la hipotensión, la hipotermia, la hipocalcemia, la necesidad de mayores dosis de anticoagulantes que las hemodiálisis y el ser más cara que cualquier otro procedimiento<sup>22,32</sup>.

En la UCI de nuestro hospital, desde su puesta en funcionamiento a mediados de 1975 hasta el 31 de agosto de 1980, ha habido un total de 92 ingresos por intoxicación por drogas que corresponden a 86 pacientes. De ellos, 23 (25 %) cumplían los criterios de intoxicación grave<sup>12,19,22</sup>, lo que coincide con la incidencia referida en la literatura<sup>10,11</sup>. Aunque la mortalidad en los 92 episodios de envenenamiento fue nula, aparecieron complicaciones en 43 ingresos (46,7 %). Si consideramos únicamente el grupo de 45 pacientes ingresados en coma, 35 de ellos tuvieron alguna complicación (80 %) (trabajo en preparación)<sup>33</sup>. Los datos de otros autores son: mortalidad del 1 % de todos los intoxicados<sup>6,12</sup> y del 34 % en los comas<sup>25</sup>, hasta un 9,7 %<sup>10</sup>.

Existen autores que propugnan métodos extraordinarios, como la HP, por lo menos en el tratamiento de los intoxicados graves, en vista de la importante mortalidad que éstos presentan<sup>12,14</sup> y que nosotros no hemos encontrado, y otros contrarios a su utilización, ya que sus resultados son aceptables con medidas conservadoras<sup>10,11</sup>. En nuestro medio el problema de

comparación entre ambos tipos de procedimiento viene dificultado por no existir mortalidad, lo que contrasta, como ya hemos señalado, con las cifras de 1-2 % de exitus en las intoxicaciones<sup>6,11,12,34</sup>. Con objeto de comprobar la eficacia del tratamiento de la HP en pacientes graves, sometidos también a medidas conservadoras, que no incluían la diálisis peritoneal ni la hemodiálisis, se realizó el presente estudio en base a los días de estancia en la UCI y a las complicaciones, secundarias o no, a la intoxicación.

La estancia en la UCI fue similar en este grupo hemoperfundido a la estancia media previamente encontrada por nosotros para intoxicados graves, ya que aunque los pacientes salieron antes del coma con la HP, el resto de los problemas iniciales de ingreso o las complicaciones, así como las propias repercusiones del procedimiento extracorpóreo, compensaron esta ventaja. Así pues, una consecuencia de una estancia media similar es que el coste adicional que la HP supone lógicamente encarece el tratamiento de los intoxicados. No hemos comparado la estancia posterior.

La frecuencia y gravedad de las complicaciones debidas a la intoxicación parece demostrar una diferencia no significativa a favor del grupo de pacientes hemoperfundidos, que presentaron una incidencia del 60 %, frente al 80 % de los 23 intoxicados graves vistos en la UCI. Es llamativa, por otra parte, la frecuencia de aparición de las complicaciones pulmonares en todos los intoxicados graves, hemoperfundidos o no, probablemente secundarias a broncoaspiraciones. Parece evidente que el curso más o menos tormentoso de estos pacientes viene ya marcado desde su ingreso, puesto que la broncoaspiración se produce en el domicilio del enfermo o en el intervalo que tardan en ser trasladados del Servicio de Urgencias a la UCI. Una vez más parece que estas pequeñas diferencias en las complicaciones entre hemoperfundidos y el resto de los intoxicados tratados convencionalmente no son debidas al efecto beneficioso de la HP, sino a determinantes previos e independientes de nuestra terapéutica. Otros autores encuentran explicación similar para la mayoría de las complicaciones sufridas por estos enfermos<sup>11</sup>.

A pesar de seleccionar sólo a los intoxicados graves para su tratamiento con la HP, suspender el procedimiento lo más precozmente posible (despertar del coma o descenso del número de plaquetas a 50.000/mm<sup>3</sup> o menos) y administrar la mínima dosis posible de heparina, hubo complicaciones en relación con esta técnica. Todas estas complicaciones, sin embargo, fueron de escasa importancia y fácilmente corregibles (2 hipotermias, una hipotensión pasajera, una coagulación del sistema), excepto en un caso, en que aparecieron hemorragias difusas y provocaron, o al menos aumentaron, el hemotórax causado por una punción previa de la vena subclavia. Esta última complicación hay que ponerla en relación con un descenso de plaquetas del 89 %, llegando a 33.000/mm<sup>3</sup>. Esta grave complicación tal vez no se hubiera producido de no haber superado el límite de 50.000/mm<sup>3</sup> que previamente habíamos establecido como seguro.

Una disminución en la cifra de plaquetas tras la HP se produjo en todos los casos, como está reseñado ampliamente en la literatura<sup>10,11,17,18,22-24</sup>, aunque, en general, no fue muy significativa. Hubo, no obstante, enfermos que presentaron muy importantes descensos en el número de plaquetas, que no se pueden poner en relación con la duración de la HP ni con el tipo de cartucho utilizado, por lo que es imprevisible saber en qué enfermos la disminución va a ser considerable (ver tablas III y V). No encontramos ventajas de uno a otro tipo de HP, con Amberlita o con carbón activado, si bien nuestro número de muestras es muy reducido y no permite obtener conclusiones sobre la eficacia de los distintos cartuchos. Es necesaria una monitorización de la cifra sanguínea de plaquetas, sobre todo al principio de la HP, dado lo imprevisible de su descenso.

En resumen, no parece, por nuestro estudio, que la HP deba ser actualmente un procedimiento de rutina, ni siquiera en el tratamiento de los enfermos muy graves. Pensamos que puede constituir una técnica reservada a grandes hospitales, que sumen un elevado número de ingresos por envenenamiento, propios o trasladados de otros centros, y que su utilización sea limitada a la experimentación o al tratamiento de determinados tóxicos muy difíciles de eliminar con otros procedimientos; por ejemplo, los digitálicos. Algunos de los aspectos que se deberían investigar son el estudio de la eficacia de la HP ante determinados tóxicos y la filiación de la subpoblación dentro de los intoxicados graves, que hipotéticamente se podrían beneficiar de la HP frente a otras medidas terapéuticas.

## BIBLIOGRAFIA

1. YATZIDIS, H. A.: «Convenient hemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxications. Its use as an artificial kidney». *Proc. Eur. Dial. Transplant. Ass.*, 1: 83, 1964.
2. WINCHESTER, J. F.; RATCLIFFE, J. G.; CARLYLE, E., y KENNEDY, A. C.: «Solute, amino acid and hormone changes with coated charcoal hemoperfusion in uremia». *Kidney Int.*, 14: 74, 1978.
3. GELFAND, M. C., y WINCHESTER, J. F.: «Hemoperfusion results in uremia». *Clin. Nephrol.*, 11: 107, 1979.
4. CHANG, T. M. S.: «Assessments of clinical trials of charcoal hemoperfusion in uremic patients». *Clin. Nephrol.*, 11: 111, 1979.
5. YATZIDIS, H.; VOUDICLARI, S., y OREOPOULOS, D., et al.: «Treatment of severe barbiturate poisoning». *Lancet*, 2: 216, 1965.
6. GELFAND, M. C.; WINCHESTER, J. F., y KNEPSHIELD, J. H., y cols.: «Charcoal hemoperfusion in severe drug overdose». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 23: 599, 1977.
7. HAGSTAM, K. E.; LARSSON, L. E., y THYSELL, H.: «Experimental studies on charcoal hemoperfusion in phenobarbital intoxication and uremia including histological findings». *Acta Med. Scand.*, 180: 593, 1966.
8. DEMYTTENARE, M. H.; MAHER, J. F., y SCHREINER, G. E.: «Hemoperfusion through a charcoal column for glutethimide poisoning». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 13: 190, 1967.
9. ROSENBAUM, J. L.; KRAMER, M. S., y RAJA, R.: «Resin hemoperfusion for acute drug intoxication». *Arch. Intern. Med.*, 136: 263, 1976.
10. DUMONT, C., y RANGNO, R.: «Argument against hemoperfusion in drug overdose». *J. Am. Med. Ass.*, 242: 1611, 1979.
11. LORCH, J. A., y GARELLA, S.: «Haemoperfusion to treat intoxications». *Ann. Intern. Med.*, 91: 301, 1979.
12. Editorial: «Haemoperfusion for acute intoxication with hypnotic drugs». *Lancet*, 2: 1116, 1979.
13. SORKIN, H. L.; WESTBY, G. R.; SORICELLI, R. R., y CLARK, J. E.: «Hemoperfusion for drug intoxication» (resumen). *Kidney Int.*, 14: 686, 1978.
14. WINCHESTER, J. F.; GELFAND, M. C.; KNEPSHIELD, J. H., y SCHREINER, G. E.: «Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs: update». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 23: 762, 1977.
15. CODINA, S.; DEL CASTILLO, R., y BARTOLOME, J., y cols.: «Intoxicación aguda por barbitúricos y su tratamiento mediante hemodiálisis». *Rev. Clín. Esp.*, 152: 25, 1979.
16. DARNELL, A.; GARCIA, M.; SERGADA, E., y REVERT, L.: «Hemodiálisis de larga duración en la intoxicación barbitúrica». *Med. Clín.*, 75: 49, 1980.
17. GARCIA PEREZ, J. J.; REDONDO, M., y TORRES, A., y cols.: «Exitos de la hemoperfusión en un caso». *Rev. Clín. Esp.*, 149: 611, 1978.
18. GARCIA PEREZ, J. J.; MENDEZ, M. L., y REDONDO, M., y cols.: «Tratamiento de la intoxicación medicamentosa grave con hemoperfusión a través de carbón activo y diálisis». *Rev. Clín. Esp.*, 156: 413, 1980.
19. SCHREINER, G. E.: «Dialysis of Poisons and Drugs». *Annual Review. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 16: 544, 1978.
20. CROME, P.; HAMPEL, G.; VALE, J. A.; WIDDOP, B.; VOLANS, G. M., y SOULDING, R.: «Haemoperfusion in treatment of drug intoxication». *Br. Med. J.*, 1: 174, 1978.
21. IVERSEN, B. M.; WILLASSAN, Y., y BAKKE, O. M.: «Charcoal haemoperfusion in nortriptyline poisoning». *Lancet*, 1: 389, 1978.
22. PEDERSEN, R. S.: «Haemoperfusion in tricyclic antidepressant poisoning». *Lancet*, 1: 154, 1980.
23. PEDERSEN, R. S.; JORGENSEN, K. A.; OLESSEN, A. S., y CHRISTENSEN, K. N.: «Charcoal haemoperfusion and antidepressant overdose». *Lancet*, 1: 719, 1978.
24. TRAFFORD, J. A. P.; JONES, R. H.; EVANS, R.; SHARP, P.; SHARPSTONE, P., y COOK, J.: «Haemoperfusion with R 004 Amberlite resin for treating acute poisoning». *Br. Med. J.*, 2: 1453, 1977.
25. ARIEFF, A. I., y FRIEDMAN, E. A.: «Coma following non-narcotic drug overdose. Management of 208 adult patients». *Am. J. Med. Sci.*, 266: 405, 1973.
26. GOLDBAUM, L. R.: «Analytical determination of barbiturates». *Anal. Chem.*, 24: 1604, 1952.
27. Editorial: GELFAND, M. C.: «Hemoperfusion in drug overdose». *J. Am. Med. Ass.*, 240: 2761, 1978.
28. TOBIN, M.; CERRA, F., y STEINBACH, J., y cols.: «Haemoperfusion in digitalis intoxication». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 23: 730, 1977.
29. SMILEY, J. W.; MARCH, N. M., y DEL GUERCIO, E. T.: «Haemoperfusion in the management of digoxin toxicity». *J. Am. Med. Ass.*, 240: 2736, 1978.
30. GILFRICH, H. S.; KASPER, W.; MEINARTZ, T.; OKONEK, S., y BORK, R.: «Treatment of massive digitoxin overdose by charcoal haemoperfusion and cholestyramine». *Lancet*, 1: 605, 1978.
31. DISLER, T.: «Haemoperfusion in the management of digoxin toxic reaction». *J. Am. Med. Ass.*, 242: 1140, 1979.
32. CHANG, T. M. S.: «Microencapsulated adsorbent haemoperfusion for uremic intoxication and hepatic failure». *Kidney Int.*, 7 S: 387, 1975.
33. YAÑEZ, A.; ORTEGA, F., y TABOADA, F.: «Intoxicaciones agudas por drogas. Cinco años de experiencia». En preparación.
34. CLEMMENSEN, C., y NILSSON, E.: «Therapeutic trends in the treatment of barbiturate poisoning: the Scandinavian method». *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2: 220, 1961.