



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tratamiento de las intoxicaciones por tóxicos dializables.

Parreño Buedo D, Charco Roca LM.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Resumen

Decidir qué modalidad de terapia extracorpórea (TE) es la más apropiada para eliminar de forma aguda una determinada sustancia requiere de una buena comprensión de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del fármaco, además de un conocimiento práctico de las TE; particularidades técnicas, ventajas y limitaciones. La presente revisión tiene como objetivo sintetizar los conocimientos sobre las diferentes TE y su utilidad en las intoxicaciones agudas, junto con una descripción de las características de las sustancias potencialmente dializables. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Medline con la siguiente estrategia: (Intoxication OR poisons OR overdose) AND (extracorporeal therapy OR extracorporeal treatment OR hemodialysis OR hemofiltration OR haemodialysis OR CRRT). Se completó la búsqueda de información revisando las publicaciones del grupo de trabajo EXTRIP.

Introducción



Decidir qué modalidad de terapia extracorpórea (TE) es la más apropiada para eliminar de forma aguda una determinada sustancia requiere de una buena comprensión de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del fármaco, además de un conocimiento práctico de las TE; particularidades técnicas, ventajas y limitaciones. La presente revisión tiene como objetivo sintetizar los conocimientos sobre las diferentes TE y su utilidad en las intoxicaciones agudas, junto con una descripción de las características de las sustancias potencialmente dializables. Se realizó una búsqueda bibliográfica

en Pubmed y Medline con la siguiente estrategia: (Intoxication OR poisons OR overdose) AND (extracorporeal therapy OR extracorporeal treatment OR hemodialysis OR hemofiltration OR haemodialysis OR CRRT). Se completó la búsqueda de información revisando las publicaciones del grupo de trabajo EXTRIP.

Las sustancias tóxicas son aquellas que proceden de la naturaleza o derivados de productos químicos que pueden representar riesgo para la salud de acuerdo al mecanismo de acción, dosis letal, vía administrada y metabolismo dentro del organismo humano; bien sea en intoxicaciones accidentales o voluntarias (1).

El uso de las terapias extracorpóreas (TE) para tratar las intoxicaciones agudas se remonta a principios del siglo XX, concretamente al año 1923, cuando se llevó a cabo el primer experimento in vivo exitoso con hemodiálisis, demostrándose la eliminación de salicilatos en animales intoxicados (2).

Actualmente, y a pesar de que disponemos de TE muy sofisticadas, su indicación en el tratamiento de intoxicaciones agudas sigue siendo discutible; existen relativamente pocas sustancias tóxicas susceptibles de ser depuradas con TE y dentro de las mismas, las intoxicaciones agudas rara vez lo requieren.

Las TE por indicación de intoxicación acaban siendo necesarias en tan sólo el 0,1% de los cuadros, y quedan reservadas para el pequeño subconjunto de pacientes que presentan una intoxicación potencialmente mortal (alteraciones cardiocirculatorias severas), ingreso prolongado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (p. Ej. barbitúricos), que generen secuelas permanentes (p. Ej. metanol), o que se desarrollen disfunción multiorgánica a pesar de las medidas de apoyo estándar (3).

La bibliografía pone de manifiesto que hasta 1983 el uso de TE para las intoxicaciones fue anecdótico. Desde entonces la hemodiálisis ha sido la técnica más empleada, seguida de la hemofiltración. De entre las sustancias tóxicas que con mayor frecuencia han sido eliminadas de manera extracorpórea destacan los casos de metanol, etilenglicol, litio y salicilatos (4).

Decidir qué modalidad de TE es la más apropiada para eliminar de forma aguda una determinada sustancia requiere de una buena comprensión de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del fármaco; además de un conocimiento práctico de las TE, particularidades técnicas, ventajas y limitaciones (5).

La presente revisión tiene como objetivo sintetizar los conocimientos sobre los tipos disponibles de TE y su utilidad en las intoxicaciones agudas,

junto con una descripción de las características fisicoquímicas y farmacocinéticas de las sustancias potencialmente dializables. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Medline con la siguiente estrategia: (Intoxication OR poisons OR overdose) AND (extracorporeal therapy OR extracorporeal treatment OR hemodialysis OR hemofiltration OR haemodialysis OR CRRT). Se completó la búsqueda de información revisando las publicaciones que el grupo de trabajo EXTRIP proporciona en <http://www.extrip-workgroup.org/recommendations>.

Terapias extracorpóreas para intoxicaciones agudas

Las TE representan un grupo heterogéneo de tratamientos destinados a promover la eliminación de sustancias endógenas o exógenas, apoyando o reemplazando temporalmente un fracaso orgánico (Tabla 1). (Adjunta al final de texto)

Son tratamientos cada vez más utilizados en las UCI, siendo su indicación más frecuente en cuadros de insuficiencia renal. En el caso de las intoxicaciones agudas la HDI sigue siendo la terapia más utilizada, seguida de HFI y HDFI. La HP, TPE, SLED y TRRC pueden tener un papel en casos seleccionados, mientras que se requieren más estudios para la diálisis con albúmina (6).

1. Hemodiálisis Intermitente (HDI)

Los principios físicos para la eliminación de sustancias se basan en el proceso de difusión, durante el cual los solutos se mueven a través de una membrana semipermeable desde el lado de mayor concentración al lado de menor concentración. Permite una buena depuración de toxinas de bajo peso molecular y una rápida corrección

de las anomalías electrolíticas y ácido-base, así como la eliminación del exceso de líquido con ultrafiltración.

Su capacidad para tratar trastornos metabólicos concomitantes y la posibilidad de depuración de un amplio espectro de fármacos (7), son probablemente las principales razones por las que sigue siendo el tratamiento de elección para la mayoría de las intoxicaciones.

Las características ideales de los fármacos que se eliminan por diálisis son un bajo volumen de distribución (VD), un bajo porcentaje de unión a proteínas y un peso molecular (PM) por debajo del límite de la membrana de diálisis, determinado por sus poros. Durante las últimas tres décadas, las mejoras importantes en la composición de los dializadores han permitido que moléculas más grandes y fármacos altamente unidos a proteínas, como la carbamazepina y la fenitoína puedan ser eliminados con esta terapia (Tabla 2). (Adjunta al final de texto)

2. Hemofiltración (HFI) y hemodiafiltración intermitentes (HDFI)

La HFI es una técnica que se basa únicamente en la convección que implica el movimiento de solvente y solutos de acuerdo con un gradiente de presión (arrastre de solvente). Su combinación con difusión da lugar a la terapia de hemodiafiltración intermitente (HDFI).

La eficacia de la convección depende principalmente del tamaño de los poros de las membranas del dializador y presenta propiedades de eliminación similares a las de HDI con respecto al volumen de distribución y el porcentaje de unión a proteínas. Sin embargo, HFI e HDFI permiten un punto de corte molecular más alto de forma muy eficiente.

Estas modalidades son muy atractivas para cuadros de intoxicación, pero los informes sobre su uso en pacientes intoxicados siguen siendo limitados debido a sus mayores requisitos técnicos y menor disponibilidad (8).

3. Terapias de reemplazo renal continuo (TRRC)

Las TRRC se realizan en la UCI y están indicadas para pacientes inestables hemodinámicamente que no tolerarían tratamientos intermitentes.

Las TRRC comprenden varias modalidades (Tabla 1). Todos los principios relacionados con la difusión y la convección mencionados anteriormente para las terapias intermitentes son aplicables a las técnicas continuas, excepto que los flujos de sangre y efluentes (que incluyen dializado y ultrafiltrado) suelen ser más bajos que durante tratamientos intermitentes. Por lo tanto, el aclaramiento será menor durante un período de tiempo similar. Por ejemplo, los aclaramientos de metanol generalmente se limitan a menos de 50 ml / minuto con TRRC, mientras que pueden superar los 200 ml / minuto con HDI.

4. Diálisis sostenida de baja eficiencia (SLED)

La SLED es una técnica híbrida que proporciona un tratamiento prolongado y utiliza tanto el flujo reducido de dializado (QD) como de sangre (QS). Es una modalidad reservada para pacientes hemodinámicamente inestables y se diferencia de TRRC en tres aspectos clave (7):

- La duración de la terapia de SLED es más corta, varía de 6 a 12 horas diarias.

– La tasa de flujo de dializado es más alto. Para tratamientos de 8 horas o menos, los parámetros típicos son un QS de 200 a 300 ml / minuto y un QD de 300 ml / minuto. Para tratamientos de más de 8 horas, se utilizan tasas QS y QD de 100-200 ml / minuto.

– El SLED se puede administrar utilizando el mismo equipo que el HDI estándar, lo que alivia cargas técnicas asociadas a las TRRC.

El aclaramiento de solutos pequeños entre las TRRC y la SLED es similar. El aclaramiento de solutos medianos y grandes es mayor con TRRC, probablemente debido a mayor tiempo de tratamiento y al aclaramiento convectivo adicional proporcionado por TRRC.

Hay literatura muy limitada sobre el uso de SLED en intoxicaciones.

5. Hemoperfusión (HP)

La HP es un tratamiento basado en la absorción. La sangre del paciente circula por una columna de polvo de carbón activo o resinas recubierta para extraer los solutos.

Esta terapia ha estado históricamente reservada para el tratamiento de intoxicaciones agudas. Se popularizó en la década de 1970 después de que varios experimentos in vivo y con animales demostraran su eficacia (9). Su uso ha ido disminuyendo en los últimos años debido al desarrollo tecnológico en TRRC que demuestran una capacidad mejorada para eliminar tóxicos con menores costes y tasas de complicación.

La mayoría de las complicaciones de esta terapia son derivadas de la adsorción no específica de componentes biológicos en la columna de hemoperfusión. Las reacciones adversas

notificadas con más frecuencia son trombocitopenia, leucopenia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipoglucemia y disminución del fibrinógeno.

Actualmente sigue siendo un alternativa interesante y válida, particularmente para fármacos con un bajo volumen de distribución y gran unión a proteínas.

6. Intercambio de líquido cefalorraquídeo

Esta técnica queda reservada para ocasiones puntuales. Son candidatos los pacientes con síntomas neurológicos potencialmente mortales debido a intoxicaciones, especialmente secundarias a errores tras la administración intratecal de fármacos.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se drena pasivamente a través de un catéter ventricular y se reemplaza por una solución estéril que contiene albúmina y cloruro sódico, en el espacio subaracnoideo a nivel lumbar. La mayoría de los casos notificados son tratamientos para intoxicaciones por metotrexato y el aclaramiento calculado ha sido prometedor (8).

7. Intercambio de plasma terapéutico (TPE o plasmaféresis)

El TPE implica la separación extracorpórea del plasma de los componentes celulares de la sangre, ya sea por centrifugación o filtración. El plasma se desecha o se intercambia por una solución estéril (albúmina, plasma fresco congelado) y se devuelve al paciente junto con los glóbulos. La eficacia del procedimiento la indica la cantidad de proteína plasmática depurada por unidad de plasma intercambiado.

La capacidad de limpieza del TPE depende del número de volumen

intercambiado. En caso de intoxicación, las directrices de la Sociedad Estadounidense de Aféresis (ASFA) (10) recomiendan un volumen de intercambio de entre uno y dos volúmenes plasmáticos totales por día hasta que los síntomas clínicos hayan disminuido y la liberación de toxina de los tejidos ya no sea significativa.

Debido a que la TPE puede eliminar todas las sustancias del plasma, incluidas las proteínas, es particularmente adecuada para eliminar tóxicos muy grandes y/o muy unidos a proteínas (Tabla 2).

La mayoría de los fármacos presentan un bajo o mediano peso molecular por lo que TPE se utiliza con poca frecuencia en intoxicaciones agudas (Tabla 2). De hecho, no existen indicaciones clínicas bien establecidas para el uso de TPE en el tratamiento del paciente intoxicado, aunque presenta cierto respaldo en intoxicaciones específicas como: hongo Amanita Phalloides, tiroxina, vincristina y cisplatino.

8. Transfusión de intercambio o exanguinotransfusión

La exanguinotransfusión es un procedimiento de aféresis terapéutica en el que los glóbulos rojos del paciente se separan de otros componentes sanguíneos y se reemplazan con glóbulos rojos de donantes sanos. Los procedimientos automatizados permiten un intercambio volumétrico preciso y una predicción de la concentración de hemoglobina posterior al tratamiento.

La indicación habitual de exanguinotransfusión es reducir un factor patógeno asociado con el eritrocito (p. Ej., Células falciformes, parásitos en paludismo grave, etc.) y en cuadros de hemólisis grave (Tabla 2).

En intoxicaciones agudas rara vez ha sido utilizada, pero se ha descrito en casos de tóxicos altamente unidos a eritrocitos como ciclosporina o tacrolimus y para tratar la metahemoglobinemia inducida por una exposición tóxica (p. Ej., Propranolol, anilina, dapsona y nitrito de sodio).

La exanguinotransfusión tiene la ventaja de ser más sencilla de utilizar en los lactantes y se ha probado en esa población en casos de intoxicaciones por salicilatos, teofilina y barbitúricos (6).

9. Dispositivos de asistencia hepática extracorpórea (ELAD)

Los ELAD están diseñados para reemplazar la función hepática en casos de hepatitis fulminante o cirrosis severa, a menudo como un puente hacia el trasplante de hígado. Los ELAD incluyen el sistema de recirculación de adsorbente molecular (MARS), el sistema Prometheus® y diálisis de albúmina de un solo paso (SPAD) (Tabla 1).

La SPAD es similar a TRRC, pero utiliza un dializado con albúmina.

El MARS utiliza una membrana impermeable a la albúmina, a través de la cual la fracción libre de las toxinas se difunde al circuito secundario, donde el dializado mejorado con albúmina se recicla después de pasar por un filtro de diálisis, una resina y un cartucho de carbón.

El sistema Prometheus® utiliza un filtro de polisulfona permeable a la albúmina. La albúmina y sus toxinas unidas se difunden al circuito secundario, donde las toxinas unidas a la albúmina se eliminan a través de dos absorbentes.

Estas terapias de diálisis con albúmina tienen la ventaja teórica de mejorar la

eliminación de fármacos unidos a proteínas. Se han utilizado para el tratamiento de la intoxicación con diversos grados de éxito, aunque debido a su disponibilidad limitada, alto coste y efectividad impredecible su papel en las intoxicaciones no está claro en la actualidad.

10. Soporte vital extracorpóreo (ECLS)

La insuficiencia respiratoria y cardiovascular es una complicación potencial de las intoxicaciones y la principal causa de mortalidad. Los avances tecnológicos de la última década han dado lugar a la aparición del soporte vital extracorpóreo (ECLS) entre los que se incluyen varios tipos (Tabla 1).

En el tratamiento de intoxicaciones, la ECMO es la terapia más utilizada. Hay dos tipos principales de ECMO, ECMO venovenosa (VV-ECMO), que solo proporciona apoyo pulmonar, y ECMO venoarterial (VA-ECMO), que proporciona apoyo pulmonar y circulatorio.

Aunque la ECMO no puede facilitar la eliminación del tóxico, se utiliza como puente para la recuperación en el paciente clínicamente refractario con insuficiencia cardiovascular y / o pulmonar que no responde a las terapias médicas convencionales.

Dada su complejidad técnica y el riesgo de complicaciones, que incluyen sangrado, accidente cerebrovascular y hemorragia intracraneal, debe reservarse para pacientes muy graves refractarios a tratamientos convencionales y con alto riesgo de muerte (8).

Características físicoquímicas y farmacocinéticas de una sustancia dializable

Las características físicoquímicas y farmacocinéticas que más influyen a la hora de aplicar TE son el peso molecular, la fijación a proteínas plasmáticas, la hidrofilia, la lipofilia y el Volumen de distribución (VD). La sustancia dializable ideal sería aquella molécula pequeña, con bajo volumen de distribución, baja unión a proteínas, con una difusión rápida del tejido al plasma y un bajo aclaramiento endógeno (11) (Tabla 3).

CRITERIOS GENERALES PARA LA DEPURACIÓN EXTRARRENAL

1. CAPACIDAD LESIVA DEL TÓXICO

Intoxicación irresoluble (riesgo de secuelas/mortalidad) o de muy lenta resolución con otros tratamientos.

2. CRITERIOS TOXICOCINÉTICOS

- Hidrosolubilidad/liposolubilidad
- Unión a proteínas plasmáticas
- Peso molecular (inferior a 70.000 D)
- Bajo volumen de distribución (inferior a 1 L/Kg)
- Elevada transferencia intercompartimental

3. CRITERIOS ANALÍTICOS

Determinación de la concentración de tóxicos en muestras biológicas

Tabla 3. Principios generales para indicar una terapia extracorpórea de sustitución renal en casos de intoxicación.

Con las Técnicas de depuración renal (TDR), el aclaramiento de los fármacos depende del tipo de extracción que se realice: difusión o convección. También depende de los procesos de adsorción y de adhesión a la membrana semipermeable que se utilice.

La eficiencia de las distintas TDR en la extracción de fármacos ordenadas de mayor a menor sería la siguiente: HDFVVC > HFVVC > HDI.

Fármacos como salicilatos, litio, ácido valproico, metanol y etilenglicol se consideran “tóxicos clásicos” para los que las TE son un tratamiento fundamental.

1. Peso Molecular (PM)

El PM de una sustancia influye en su eliminación mediante TE.

La HDI y HDVVC, basadas en la difusión, son las modalidades con mayores limitaciones en lo que a PM respecta. Los primeros dializadores eliminaban sustancias con PM de hasta 500 Da. Sin embargo, los dializadores sintéticos nuevos son más porosos y de alto flujo permitiendo la eliminación significativa de moléculas más grandes.

Por ejemplo, el aclaramiento de vancomicina (PM = 1448 Da) por hemodiálisis fue casi nulo en la década de 1960, aumentando a 100-150 ml/min en la actualidad. Los dializadores de alto corte introducidos recientemente son aún más porosos (corte = 45.000 Da) y actualmente se están estudiando para eliminar las cadenas ligeras en el mieloma múltiple.

En comparación, la HFI y la HFVVC, basadas en la convección, pueden eliminar moléculas de 40000 Da o más. Incluso la pérdida de albúmina (PM = 66.000 Da) ocurre con algunos filtros. La adición de difusión a la convección (HDFI y HDFVVC) no altera el límite molecular de la convección a cuando se usa de manera individual (11).

Para las técnicas de adsorción, como la HP, la eficacia de la técnica disminuye cuando el PM es superior a 5000-10 000 Da. Sin embargo, con la diálisis con albúmina, son posibles umbrales mayores.

La TPE y la exanguinotransfusión tienen las menores restricciones en

cuanto al tamaño, ya que fármacos con 1.000.000 de Da, incluidos los que están completamente unidos a proteínas, pueden eliminarse fácilmente (13). Ejemplos de sustancias depurables son el rituximab (PM = 145.000) e inmunoglobulinas como IgM (PM = 925.000).

La gran mayoría de los tóxicos tienen un PM en el rango de 100 a 1000 Da y, por lo tanto, son susceptibles de ser eliminados por HDI, asumiendo que la unión a proteínas, el aclaramiento endógeno y el volumen de distribución no son limitantes. Para moléculas más grandes, se puede considerar adicionar la técnica convectiva o usar TPE.

2. Volumen de distribución (VD). Hidrofilicidad y lipofilicidad.

El VD es un volumen teórico que representa la cantidad de sustancia presente en el plasma frente a otros espacios. Las TE sólo eliminan sustancias del compartimento intravascular por lo que el volumen de distribución es el mayor determinante de la eliminación.

Las toxinas hidrófilas (polares) se distribuyen principalmente en el agua corporal total, presentando un VD pequeño (0,6 L/kg) y siendo fácilmente eliminadas mediante TE, mientras que las toxinas lipófilas (no polares) se distribuyen por los tejidos extravasculares, especialmente el tejido adiposo, lo que producen altos VD >1-2 L/kg, no siendo susceptibles de eliminación extracorpórea.

El inicio precoz de terapias extracorpóreas en sustancias con un gran VD, durante las fases de absorción y distribución, es beneficioso porque promueve una mayor eliminación ya que en esas fases la mayor parte del fármaco se encuentra a nivel intravascular.

3. Redistribución, Difusión del tejido al plasma. Efecto rebote (10).

Es importante saber si el tóxico presenta una cinética multicompartimental, en particular cuando hay una transferencia intercompartimental lenta, desde los tejidos al espacio intravascular.

Aunque la mayoría de las sustancias dializables se mueven con relativa rapidez del tejido al plasma, ciertas toxinas presentan un tránsito más lento, ralentizando la redistribución desde los compartimentos periféricos al central, lo que lleva al fenómeno de “rebote”, en el que los niveles plasmáticos de una sustancia determinada aumentan horas después de finalizar el tratamiento extracorpóreo. Si bien el rebote no siempre puede conducir a un deterioro clínico, la concentración sérica debe monitorizarse de cerca porque puede indicar la necesidad de un segundo tratamiento.

El litio es el ejemplo más conocido, aunque otros (metformina, metotrexato, vancomicina, etc.) también pueden mostrar efecto rebote tras la extracción extracorpórea.

3.1. Unión a proteínas.

La albúmina es la proteína más abundante y es la responsable de la mayoría de las uniones no específicas de fármacos. Debido a que el complejo albúmina-fármaco es grande ($> 67\ 000$ Da), no puede difundir a través de la mayoría de los filtros de diálisis y hemofiltros. Solo la forma libre y no unida del tóxico en el plasma puede eliminarse mediante técnicas de difusión o convección. Por estas razones, las sustancias que tienen una unión a proteínas (PB) del 80% o más generalmente no se consideran susceptibles de ser eliminadas por hemodiálisis o hemofiltración.

Hay varias excepciones a este principio (11):

1. Ciertos fármacos, como los salicilatos y el ácido valproico, presentan una unión saturable en caso de sobredosis. La fracción libre aumenta a medida que aumenta su concentración sérica, lo que aumenta la gravedad de la intoxicación ya que la fracción libre ejerce toxicidad; sin embargo, también facilita la eliminación por TE.

2. Algunos fármacos muestran poca o ninguna unión saturable en condiciones de sobredosis, como carbamacepina (PB = 75%) y fenitoína (PB = 90%). A pesar de esto, los informes muestran que se eliminan relativamente bien mediante técnicas de difusión y convección. Estas observaciones sugieren que las TE eliminan continuamente el fármaco libre (no unido), sometiendo a una disociación rápida del fármaco unido a albúmina a su forma libre, para mantener el equilibrio.

3. Los nuevos dializadores y hemofiltros con valores de corte de PM más altos desarrollados para condiciones clínicas específicas como el mieloma múltiple, pueden eliminar los complejos fármaco-proteína. Sin embargo, actualmente no se dispone de suficiente evidencia para valorar su eficacia en caso de intoxicación.

Las técnicas basadas en la adsorción (HP) se consideraban más eficientes para eliminar complejos proteína-fármaco que HF o HD, ya que el adsorbente (ya sea resina o carbón) compite con la albúmina. Sin embargo, tras las importantes mejoras que han sufrido las TDR, fármacos que tradicionalmente se eliminaban mediante HP (teofilina, carbamacepina) hoy en día se eliminan mediante HDI.

Las técnicas de diálisis con albúmina, como MARS y SPAD, también

eliminan indirectamente el fármaco unido a proteínas mediante la unión competitiva a la albúmina exógena en el dializado enriquecido. Actualmente, la evidencia que respalda la eficacia de estas técnicas para eliminar fármacos altamente unidos a proteínas es limitada.

La TPE y la exanguinotransfusión también son capaces de eliminar los complejos de albúmina-fármaco. Aunque el aclaramiento que se puede obtener mediante el intercambio plasmático es relativamente bajo, en muchos casos, es probable que sea la única opción práctica para los fármacos que se unen en más del 90% a proteínas, como el cisplatino y la levotiroxina.

3.2. Eliminación endógena

Para justificar la utilización de TE en cuadros de intoxicación aguda es requisito fundamental que, como mínimo, dichas técnicas aumenten significativamente la eliminación corporal total de tóxico.

El aclaramiento extracorpóreo generalmente se limita a 400 ml / minuto, que representa el flujo sanguíneo máximo que se puede lograr mediante HDI (Figura 1).

$$Cl_{total} = Cl_{renal} + Cl_{hepático} + Cl_{por\ intervenciones\ terapéuticas}$$

$$Cl_{renal} (ml/min) = \frac{(ml\ de\ orina\ por\ minuto) \times (concentración\ urinaria\ del\ tóxico)}{(concentración\ en\ sangre\ del\ tóxico)}$$

Para los fármacos que se someten a un aclaramiento enzimático extenso y rápido (p. Ej., Hepático), el aclaramiento endógeno puede exceder los 2000 ml / minuto (p. Ej., Labetalol, cocaína, verapamilo, tolueno), por lo que la contribución de TE para tales fármacos será menor.

Un criterio que puede indicar que las TE pueden aumentar significativamente

el aclaramiento es que el aclaramiento endógeno sea inferior a 4 ml / minuto / kg.

Por otro lado, si el fármaco tiene una vida media muy corta (p. Ej., <2 horas), sus efectos tóxicos probablemente serán de corta duración, por lo que las TE probablemente no alterarán el curso natural de la intoxicación. Los ejemplos clínicos donde esto es relevante incluyen cocaína, muchos agonistas beta-adrenérgicos e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Deben plantearse las TE como opción terapéutica en aquellos pacientes con signos graves de intoxicación que no mejoran clínicamente tras un tratamiento conservador, valorando las complicaciones asociadas a estas terapias.

Para que una TE sea efectiva los fármacos deben cumplir ciertas condiciones:

- El efecto del tóxico debe estar relacionado con su concentración plasmática.
- Una cantidad significativa del tóxico debe permanecer en el plasma o presentar un rápido equilibrio de distribución con éste.
- La cantidad de tóxico extraído por la técnica debe ser superior a los mecanismos endógenos de biotransformación y excreción.
- La sustancia a depurar debe cumplir determinados criterios toxicocinéticos; elevada hidrosolubilidad, baja unión a proteínas plasmáticas, un PM adecuado para la técnica seleccionada, un bajo volumen de distribución (inferior a 1 L/Kg) y una elevada transferencia intercompartimental.

Como resultado del notable aumento de la industria química en los últimos años, la posibilidad de que ocurra una intoxicación aguda ya sea accidental o voluntaria, crece de forma vertiginosa en nuestros días.

Es frecuente recibir en los Servicios de Emergencias a pacientes en quienes se sospecha algún tipo de intoxicación y otros en quienes los antecedentes de intoxicación son obvios. Dependiendo de la clínica o las potenciales complicaciones estos pacientes pueden ser candidatos a ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

El manejo del paciente intoxicado agudo se basa en seis puntos (1) (Tabla 1). Aunque las maniobras de estabilización inicial son el pilar fundamental en el tratamiento del paciente intoxicado, las terapias extracorpóreas (TE) juegan un papel crucial, si no esencial, en un subconjunto de intoxicaciones para prevenir o revertir una toxicidad grave.

PUNTOS CLAVE DE MANEJO DEL PACIENTE CON INTOXICACIÓN AGUDA																							
1. Resucitación y estabilización: A-B-C-D																							
2. Historia y examen físico - ¿Qué? ¿Cuánto? ¿Cómo? ¿Cuándo? ¿Dónde? ¿Antecedentes? ¿Embarazada? - Identificación de toxidromas: > Colinérgico > Anticolinérgico > Simpaticomimético > Por opiáceo sedante, etanol																							
3. Métodos de descontaminación: gastrointestinal, dérmica u ocular.																							
4. Pruebas complementarias / laboratorio > Generales: anión gap, gas arterial, electrolitos, ECG, etc. > Toxicológicos: contenido plasmático, orina, sangre, saliva y cabello.																							
5. Métodos de eliminación del tóxico: eliminar un tóxico una vez absorbido. > Hemodilúis y relacionados: eliminación directa y corrección de alteraciones iónicas/metabólicas. > Alcanización urinaria: bases o ácidos débiles, el tóxico pasa a su forma ionizada por lo que no es absorbido a nivel de túbulo eliminándose en orina.																							
6. Antídotos																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>TÓXICO</th> <th>ANTÍDOTO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Paracetamol</td> <td>Acetilcisteína</td> </tr> <tr> <td>Organofosforado</td> <td>Atropina y pralidoxima</td> </tr> <tr> <td>Catecolaminas</td> <td>Alcaprina</td> </tr> <tr> <td>Isocianuros</td> <td>Vitamina K</td> </tr> <tr> <td>Glucocorticoides</td> <td>Etiopiridol</td> </tr> <tr> <td>AMARIL</td> <td>Fusarizol</td> </tr> <tr> <td>Benzodiazepinas</td> <td>Naloxona</td> </tr> <tr> <td>Opiáceos</td> <td>Dimenagril</td> </tr> <tr> <td>Mercuro, arsénico</td> <td>Penicilamina</td> </tr> <tr> <td>Mercurio, plomo</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	TÓXICO	ANTÍDOTO	Paracetamol	Acetilcisteína	Organofosforado	Atropina y pralidoxima	Catecolaminas	Alcaprina	Isocianuros	Vitamina K	Glucocorticoides	Etiopiridol	AMARIL	Fusarizol	Benzodiazepinas	Naloxona	Opiáceos	Dimenagril	Mercuro, arsénico	Penicilamina	Mercurio, plomo		
TÓXICO	ANTÍDOTO																						
Paracetamol	Acetilcisteína																						
Organofosforado	Atropina y pralidoxima																						
Catecolaminas	Alcaprina																						
Isocianuros	Vitamina K																						
Glucocorticoides	Etiopiridol																						
AMARIL	Fusarizol																						
Benzodiazepinas	Naloxona																						
Opiáceos	Dimenagril																						
Mercuro, arsénico	Penicilamina																						
Mercurio, plomo																							

Tabla 4. Puntos clave de manejo del paciente intoxicado agudo.

El grupo de trabajo EXTRIP desarrolló una metodología detallada de cómo actuar en este subconjunto de intoxicaciones formado, hasta la fecha,

por 13 fármacos susceptibles para ser tratadas con dichas técnicas (2).

La presente revisión tiene como objetivo describir aspectos relacionados con el tratamiento de las intoxicaciones agudas, tratando inclusive aspectos farmacológicos y básicos que presentan este tipo de sustancias tóxicas. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Medline con la siguiente estrategia: (Intoxication OR poisons OR overdose) AND (extracorporeal therapy OR extracorporeal treatment OR hemodialysis OR hemofiltration OR haemodialysis OR CRRT). Se completó la búsqueda de información revisando las publicaciones que el grupo de trabajo EXTRIP proporciona en <http://www.extrip-workgroup.org/recommendations>.

Tóxicos frecuentes en las intoxicaciones agudas y aproximación a su manejo

Las Tablas 5 y 6 resumen la potencial dializabilidad de los tóxicos basada en sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas.

	Peso Molecular (Da)	Volumen de distribución (L/kg)	Unión a Proteínas	Dializabilidad
ACETAMINOFEN	151,2	0,8-1	25%	Moderada
BARIUMICOS Tenoxiclorato	232	0,25-1,2	20-60%	Moderada
CARBAMAZEPINA	236	0,8-1,4	75%	Moderada
LITIO	7	0,7-0,9	0%	Alta
METFORMINA	166	1-5	0%	Moderada
METANOL		0,6-0,8	0%	Alta
FENTONIA	252	0,6-0,8	90%	Moderada
SALICILATOS	180	0,2-0,5	90% (30% saturable)	Moderada
TEOFILINA	180	0,5	50%	Alta
TALIO	204	3-10	0%	Baja
ÁCIDO VALPROICO	144	0,1-0,5	94% (15% saturable)	Moderada en sobredosis
DIOSINA	781	6,1	25-30%	Baja
TRICICLICOS	200-400	5-40	90	Baja

Tabla 5: Potencial dializabilidad basada en sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de los principales tóxicos dializables.

	HDI	HP	TRRC	OTRAS
ACETAMINOFEN	++	*	*	Exanguinotransfusión en neonatos
BARBITURICOS fenobarbital	++	*	*	
CARBAMAZEPINA	++	*		
LITIO	++		*	
METFORMINA	++		*	
METANOL	++		*	
FENITOINA	++	*		
SALICILATOS	++	*	*	Exanguinotransfusión en neonatos
TEOFILINA	++	*	*	
TALIO	++	*		HF
ACIDO VALPROICO	++	*	*	
DIGOXINA				
TRICICLICOS				

TABLA 6. Terapias indicadas según el fármaco (++ primera indicación, + segunda indicación). Abreviaturas: HDI; hemodiálisis intermitente, HP; hemoperfusión, TRRC; terapia de reemplazo renal continua, HF; hemofiltración.

1. Acetaminofeno (Paracetamol).

El acetaminofeno es el analgésico más comúnmente utilizado a nivel mundial desde que se introdujo en el año 1955 y es la causa principal de insuficiencia hepática aguda fulminante inducida por fármacos.

El paracetamol es moderadamente dializable; presenta un peso molecular (PM) pequeño de 151Da, baja unión a proteínas 10-30% y un volumen de distribución 0,9-1,0 L/kg.

El pilar fundamental del tratamiento y el único necesario en la mayoría de las intoxicaciones es su antídoto altamente eficaz: La N-acetilcisteína (NAC). Sin embargo, en casos de intoxicación aguda grave con signos de disfunción mitocondrial (acidosis metabólica y alteración del estado mental) previos al inicio del fallo hepático, dicho antídoto no es suficiente a pesar de su ingesta precoz durante las primeras 8 horas (3).

El grupo de trabajo EXTRIP recomienda TE de manera adyuvante al tratamiento con NAC en casos como:

– Casos graves de intoxicación por Acetaminofén, con signos de insuficiencia mitocondrial temprana

como coma, concentración elevada de lactato y acidosis metabólica.

– Concentraciones plasmáticas superiores a 1000mg/L (6620 μ mol / L) a pesar de inicio de NAC.

– Signos de insuficiencia mitocondrial, concentraciones superiores a 700 mg / L (4630 μ mol / L) y no se administra NAC (por falta de disponibilidad de dicho antídoto o alergia documentada del mismo).

– Signos de insuficiencia mitocondrial, concentraciones superiores a 900 mg/L (5969 μ mol / L) a pesar de inicio de NAC.

La hemodiálisis intermitente (HDI) es la modalidad de primera elección. Hemoperfusión (HP) intermitente o terapia de reemplazo renal continua (TRRC) son válidas como segunda opción. La exanguinotransfusión es una alternativa adecuada en neonatos.

El NAC es eliminado por técnicas extracorpóreas por lo que su dosis debe aumentarse durante la aplicación de las mismas.

La finalización de las TE se recomienda cuando existe una mejoría clínica sostenida evidente. El grupo EXTRIP prefirió criterios clínicos frente a guiarse por la concentración plasmática.

2. Barbitúricos (4).

Estos fármacos se dividen en dos grupos:

– De acción corta; se unen en un alto porcentaje a proteínas y son más solubles en lípidos, tienen un rápido inicio de acción con menor duración y son metabolizados casi exclusivamente en el hígado.

– De acción larga; se acumulan muy poco en tejidos (tienen un volumen de distribución pequeño), son menos solubles en lípidos y se excretan como fármacos activos por los riñones. En consecuencia, son más susceptibles de ser eliminados por TE.

El barbitúrico que con mayor frecuencia se asocia a casos de intoxicación aguda es el fenobarbital. Su rango terapéutico como anticonvulsivante es de 10-25 mg/L, concentraciones séricas de 50mg/L pueden inducir coma y superiores a 80mg/L pueden ser letales.

Para el tratamiento de la intoxicación por barbitúricos las medidas de apoyo son lo prioritario y además se deben proporcionar tratamientos que ayuden a acelerar la eliminación como (dosis múltiples de carbón activo) que deben usarse antes y durante las TE.

El grupo EXTRIP recomienda TE en casos de intoxicaciones por barbitúricos de acción prolongada cuando se presente uno o más de los siguientes:

- Coma.
- Shock refractario a fluidoterapia.
- Persistencia de toxicidad a pesar de tratamiento con carbón activo.
- Persistencia de concentración sérica elevada a pesar de tratamiento con carbón activo.
- Depresión respiratoria que precisa de ventilación mecánica.

La muerte por intoxicación por barbitúricos se limita principalmente a pacientes en coma con depresión respiratoria y/o shock asociados, siendo más probable en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica previa.

Por ello las TE deben iniciarse lo antes posible, durante las primeras 24 horas tras la exposición, para evitar un coma prolongado: La HDI es la modalidad indicada. HP y TRRC son alternativas aceptables en adultos en caso de no disponer de HDI.

La finalización de la técnica está indicada cuando la mejoría clínica es evidente y la terapia no debe ser interrumpida hasta observar dicha mejoría. Se deben monitorizar las concentraciones séricas para valorar la eficacia del tratamiento pero no para determinar el momento de la interrupción.

3. Carbamazepina (5).

Aunque ocurre en raras ocasiones, una intoxicación aguda puede causar efectos clínicos graves, sobre todo con dosis superiores de 40 mg/L (169 μ mol / L). Dado que las concentraciones séricas de carbamazepina están disponibles en la mayoría de los centros en, tiempos relativamente rápidos, su monitorización es un factor relevante para guiar las decisiones del tratamiento.

El fármaco es moderadamente dializable: Es una molécula pequeña (PM de 236 Da), altamente unida a proteínas, tanto albúmina como glicoproteína alfa-1 en un 70-80%, porcentaje que no disminuye en sobredosis. Es altamente lipofílica distribuyéndose rápida y extensamente, con un gran volumen de distribución 0,8 a 1,4L/Kg.

La mayoría de intoxicaciones por carbamazepina se tratan con medidas de apoyo y dosis múltiples de carbón activo (DMCA). Sin embargo, aunque acelera la eliminación del fármaco el efecto suele ser incompleto y a menudo limitado por causas clínicas asociadas a esta intoxicación, como íleo paralítico.

Por ello el grupo de trabajo EXTRIP recomienda la aplicación TE en los siguientes casos:

- Convulsiones no controladas,
- Arritmias potencialmente mortales.
- Coma prolongado o depresión respiratoria.
- Persistencia de toxicidad significativa a pesar de medidas de apoyo y DMCA.

También se recomienda continuar con DMCA a la vez que se aplican TE ya que su efecto sobre la eliminación es aditivo, siempre y cuando las vías respiratorias estén protegidas.

La modalidad más empleada de TE en este contexto ha sido la HP intermitente. Sin embargo actualmente dada las mejoras tecnológicas, es la HDI la que se recomienda como primera opción. La finalización del tratamiento está indicada cuando exista una mejora clínica evidente y mantenida y, cuando la concentración plasmática se encuentre por debajo de 10 mg/L. Tras finalizar las TE, se deben continuar controlando las concentraciones séricas de carbamazepina por posible efecto rebote.

4. Litio (6).

El estrecho rango terapéutico del litio lo convierte en un fármaco de difícil manejo, con abundantes efectos adversos y alta frecuencia de intoxicaciones.

La dosis terapéutica es 0,6-1,2 mEq/L, se cataloga como toxicidad leve 1,5-2,5 mEq/L, moderada 2,5-3,5 mEq/L y severa 3,5-5 mEq/L.

El litio es altamente dializable: Presenta un bajo PM, baja depuración endógena, baja unión a proteínas y un bajo volumen de distribución 0,5 L/kg inicialmente, aumentando con el tiempo a 0,7-0,9 L/kg. La distribución a los tejidos lo hace siguiendo un modelo multicompartmental con retraso en la difusión del compartimento extracelular al intracelular.

Como medidas de apoyo deben iniciarse la fluidoterapia, lavado gástrico e irrigación de todo el intestino con polietilenglicol (el carbón activo no absorbe el litio). Pero dadas sus propiedades farmacocinéticas, el tratamiento más eficiente ante una intoxicación grave por litio es la HDI ya que, lo reduce a un ritmo superior al aclaramiento endógeno eliminándolo rápidamente del sistema nervioso central. La HDI debe mantenerse un mínimo de 6 horas si no se dispone de la medición de concentración de litio.

Las TRRC también son una alternativa en caso de no disponer de HDI o en casos de efecto rebote, como terapia prolongada adicional una vez finalizado el primer tratamiento con HDI.

Se recomiendan TE cuando:

- Función renal alterada y concentración de Litio es de 4 mEq/L.
- Bajo nivel de conciencia, convulsiones o arritmias potencialmente mortales.
- Si se desea reducir la concentración de litio a 1 mEq/L en menos de 36 horas.

Se recomienda el cese de TE cuando la concentración de Litio es 1 mEq/L o la mejoría clínica es evidente.

Tras la finalización de TE, se debe observar al paciente durante un mínimo

de 12 horas, por el frecuente efecto rebote que puede ocurrir tanto por redistribución como por absorción desde tracto gastrointestinal.

5. Metformina.

La intoxicación aguda por metformina presenta una mortalidad de hasta el 30% debido, en la mayoría de las ocasiones, por cuadros de acidosis láctica asociada a metformina (MALA); definida como concentraciones de lactato superiores a 5mmol/L y pH arterial menor a 7,35 con exposición previa a metformina.

Son varios los tratamientos aplicados en caso de intoxicación aguda, en particular terapias extracorpóreas como hemodiálisis y hemofiltración. De hecho, una reciente revisión señala que la intoxicación por metformina, fue la causa toxicológica más común donde se aplicaron TE (7).

Es un tóxico moderadamente dializable: Tiene un bajo PM (165 Da) y no se une a proteínas. El factor limitante para su eliminación mediante TE es su gran VD de 1 a 5 L/kg con amplia distribución intracelular incluidos los eritrocitos; sin embargo, se ha comprobado que en casos de insuficiencia renal o intoxicación este VD disminuye.

La concentración plasmática letal es mayor 50mg/mL y la dosis tóxica se considera cuando se administran más de 5 gramos.

Se recomienda el uso de TE debido a la alta mortalidad asociada a MALA ya que las opciones de tratamiento se limitan a medidas de apoyo y perfusión de bicarbonato. Se debe iniciar TE cuando los niveles de lactato sean superiores a 2 mmol/L, $\text{pH} \leq 7$ y las medidas de apoyo fracasen. También se sugieren en casos de inestabilidad hemodinámica, insuficiencia renal,

insuficiencia hepática y disminución del nivel de conciencia.

La técnica inicial que se recomienda es la HDI. Las TRRC también están indicadas en caso de no disponer de HDI, pero aplicando dosis superiores a las utilizadas en cuadros de insuficiencia renal aguda.

Dado que la metformina no se une a proteínas plasmáticas, la HP, dispositivos de asistencia hepática o intercambio de plasma no ofrecen ninguna ventaja y no están indicados.

La finalización de las TE está indicada cuando la concentración sérica de lactato es inferior a 3mmol/L y pH superior a 7,35. Debido a la naturaleza impredecible del rebote, se debe monitorizar de cerca el estado ácido-base, especialmente para determinar si se inicia de nuevo la terapia o no.

6. Metanol (8).

La intoxicación por metanol puede producir alteraciones visuales, trastornos motores y cognitivos, con una mortalidad de hasta el 40% si no se aplican las medidas adecuadas.

Se metaboliza por la enzima alcohol deshidrogenasa hepática (ADH) a formaldehído y luego a ácido fórmico, considerado el principal compuesto tóxico. Antídotos, como el etanol y fomepizol, son inhibidores competitivos de la ADH y previenen la biotransformación tóxica y progresión de la toxicidad.

Es un tóxico altamente dializable. Tiene un bajo VD de 0,77 L/kg, y tanto el metanol como el ácido fórmico se eliminan fácilmente mediante TE. Los beneficios clínicos de dichas terapias incluyen la prevención de la toxicidad (mejoran las alteraciones bioquímicas,

eliminan metanol) y facilitan reversión de la neurotoxicidad.

Se debe comenzar de manera precoz con TE en casos de intoxicación grave por metanol, que está determinada por:

- Coma, convulsiones, déficits visuales.
- Acidosis metabólica con $\text{pH} \leq 7,15$
- Acidosis metabólica persistente a pesar de antídotos y medidas de apoyo.
- Anión gap (AG) >24 mmol/L. Un AG de 20 mmol/L es aproximadamente igual a una concentración de ácido fórmico sérico de 5 mmol/L (200 mg/L), que se ha sugerido que es la concentración tóxica mínima (19).
- Concentración sérica de metanol superior a 700mg/L (en terapia con fomepizol); más de 600mg/L en terapia con etanol; superior a 500mg/L en ausencia de bloqueador de ADH.
- En el contexto de la función renal alterada.

La HDI es la modalidad de elección. Las TRRC son alternativas aceptables en caso de no disponer de HDI. Debe evitarse la anticoagulación sistémica porque es posible que la administración de anticoagulantes pueda aumentar el desarrollo o la gravedad de hemorragia intracraneal.

Se debe continuar el tratamiento con antídoto durante las TE, teniendo en cuenta que dicho antídoto es eliminado por las TE por lo que las dosis de mantenimiento deben ser al menos duplicadas. El tratamiento puede finalizar cuando la concentración de

metanol es <200 mg/L o 6.2 mmol/L y presenta mejoría clínica.

7. Fenitoína (9).

La intoxicación aguda por fenitoína se caracteriza por efectos cerebelosos y vestibulares; en casos de intoxicación grave puede resultar en coma y depresión respiratoria.

Es moderadamente dializable. Presenta un bajo PM (252 Da), VD pequeño (0.6 a 0.8 L/kg), pero se une ampliamente a proteínas (90%, porcentaje que permanece sin cambios en casos de sobredosis pero que disminuye levemente en casos de insuficiencia renal, hipoalbuminemia y desnutrición).

En caso de intoxicación aguda, los síntomas potencialmente mortales son poco frecuentes y generalmente se resuelven por completo con el tratamiento de apoyo adecuado. No existen antídotos para revertir los efectos tóxicos de la fenitoína y el uso de carbón activado en dosis múltiples sigue siendo controvertido.

Dada su elevada unión a proteínas, la HP y el recambio plasmático han sido las TE más indicadas en las últimas décadas. Actualmente, debido a las mejoras tecnológicas, es la HDI la terapia recomendada como primera opción, dejando a la anteriores como alternativas.

Las indicaciones para aplicar TE se basan únicamente en los síntomas clínicos:

- Coma prolongado.
- Ataxia incapacitante prolongada.
- No se recomiendan TE ante una sospecha de fenitoína ingerida.

– No se recomienda TE basándose únicamente en la concentración sérica de fenitoína.

La finalización de las técnicas está indicada cuando la mejoría clínica es evidente. Se debe monitorizar tanto el estado clínico como las concentraciones séricas de fenitoína durante al menos 24 horas, por el riesgo de efecto rebote y la posible necesidad de continuar con TE.

8. Salicilatos (10).

El término “salicilatos” se refiere a todas las formas, la mayoría ácido acetilsalicílico (aspirina) y salicilato de metilo. Actualmente las intoxicaciones agudas por salicilatos siguen siendo una causa importante de muerte en todo el mundo.

Son sustancias moderadamente dializables: PM de 180 Da, se unen ampliamente a la albúmina (90%) pero es un proceso saturable y puede disminuir al 30% tras una sobredosis y tienen un bajo VD (0,2 L / kg).

Los pilares del tratamiento en caso de intoxicación son los cuidados de apoyo, descontaminación gastrointestinal, reposición de volumen intravascular y administración de bicarbonato.

Queda reservado el tratamiento con TE para:

– Casos graves de alteración del estado mental: las TE son los únicos procedimientos que reducen rápidamente la carga de salicilato circulante de manera eficiente, corrigiendo la acidemia y por tanto, disminuyendo la entrada del fármaco al sistema nervioso central. Las TE reducen la carga de fármaco previniendo el desarrollo de edema cerebral.

– Concentración superior a 7,2 mmol/L (100mg/dL), 6,5 mmol/L (90 mg/dL) en pacientes con insuficiencia renal crónica, incluso 5,8 mmol/L (80 mg / dL) en casos de insuficiencia renal aguda; en ausencia de síntomas clínicos.

– Si el pH sanguíneo $\leq 7,20$: incluso la acidosis leve es causa de intoxicación grave, independientemente de si es metabólica o respiratoria.

– Hipoxemia que precisa de oxigenoterapia: El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una manifestación clínica característica de la intoxicación aguda grave por salicilatos. El grupo de trabajo EXTRIP lo considera indicación independiente para tratamiento con terapias extracorpóreas.

– Si el tratamiento de apoyo fracasa (bicarbonato, fluidoterapia, etc.).

La modalidad indicada es HDI. La HP y las TRRC son alternativas aceptables en caso de no disponer de HDI. La exanguinotrasfusión queda reservada para neonatos.

La finalización de TE está indicada cuando persiste una mejoría clínica evidente, las concentraciones séricas son inferiores a 1,4 mmol/L (19 mg/dL) o la TE ha sido aplicada durante al menos de 4 a 6 horas (en caso de que las concentraciones séricas no estén disponibles). La posibilidad de efecto rebote, ya sea por absorción o redistribución, se debe tener presente.

Se recomienda continuar con bicarbonato intravenoso entre las sesiones de TE, ello promueve la alcalosis (minimiza la entrada de salicilato en el sistema nervioso central) y alcalinización urinaria (reduce la reabsorción tubular renal y aumenta la excreción del fármaco con pH urinario de 7,5-8).

9. Teofilina (11).

La teofilina (1,3-dimetilxantina) es un compuesto de metilxantina, similar a la cafeína (1,3,7-trimetilxantina). Utilizada para el tratamiento del broncoespasmo, apnea neonatal, letargo y pérdida de peso.

Es un fármaco fácilmente dializable; Molécula pequeña (180 Da), con modesta unión a proteínas 40-60% (aún menor en lactantes y cirróticos), bajo volumen de distribución 0,5 L/kg y un bajo aclaramiento endógeno 40 a 60 ml/min.

Ya que no existe un antídoto específico, las terapias de apoyo son el pilar fundamental del tratamiento, entre ellas el DMCA.

Las TE se recomiendan en:

- Casos de intoxicación grave: convulsiones, arritmias mortales, inestabilidad hemodinámica, rhabdomiólisis y alteraciones severas electrolíticas.
- Concentraciones superiores a 100mg/L (555 mmol/L). En menores de 6 meses o más de 60 años y exposición crónica, el límite es 50mg/L (278 mmol / L).

La HDI es la modalidad recomendada actualmente, dejando en segundo lugar a la HP y las TRRC. La exanguinotransfusión es una alternativa adecuada para neonatos.

Se debe continuar con tratamiento con DMCA a la vez que se aplican TE ya que mejora la eliminación del fármaco y previene la absorción de la fórmula de liberación continua.

La finalización de la TE se recomienda cuando las concentraciones plasmáticas son menores a 15 mg/L (83 mmol / L).

Puede haber un efecto rebote en cuyo caso estaría indicado un nuevo ciclo de TE.

10. Talio (12).

Las sales de talio se usaban antiguamente como agentes medicinales (para la tiña) y raticidas. Actualmente, el talio se utiliza en la fabricación de lentes ópticas, termómetros de frío extremo e iluminación eléctrica.

Las investigaciones epidemiológicas estiman que la dosis oral potencialmente mortal es de 0,6 a 8 mg/kg. Las pequeñas cantidades utilizadas para el contraste radiactivo (10 mg) no representan una amenaza para la salud humana.

El talio es ligeramente dializable; pese a que no presenta unión a proteínas y tiene un bajo PM el factor limitante para ser eliminado mediante TE es su gran VD y una difusión intercompartimental lenta, con frecuente efecto rebote tras su depuración.

Aplicadas de manera precoz, tras la ingesta del fármaco, las TE parecen más eficaces que las vías endógenas para eliminar el talio pero, una vez completada la distribución a los tejidos, es poco probable que dichas técnicas sean efectivas.

Dado que el Talio es altamente tóxico y puede causar morbilidad grave y mortalidad con ingesta bajas (6mg/kg) y al no existir alternativas terapéuticas eficaces, sí se recomienda el uso de TE de manera precoz, antes de que se desarrolle un daño irreversible, cuando se sospeche mínima exposición al Talio o, suponiendo que las concentraciones de Talio estén disponibles; si es >1mg/L.

El grupo EXTRIP recomienda que durante la aplicación de TE también se

deben aplicar medidas capaces de mejorar la eliminación del fármaco, como la administración de azul de prusia o DMCA.

Se recomienda de manera inicial HDI, la HP intermitente o hemofiltración (HF) son alternativas. Tras la sesión inicial, se aconseja técnicas continuas de mantenimiento para evitar efecto rebote.

En cuanto a la duración del tratamiento, se propuso un límite empírico de 72 horas pero, debido al efecto rebote y gran volumen de distribución del talio, algunos miembros del grupo de trabajo propusieron que se individualizara en función de historia clínica, síntomas, concentración de Talio (si está disponible en laboratorio) y complicaciones de la TE.

11. Ácido valproico (13).

La sobredosis por ácido valproico es un trastorno toxicológico común. La mayoría de los pacientes tienen un curso clínico benigno y una buena evolución.

Concentraciones séricas entre 50 y 100 mg / L (350 – 700 μ mol / L) se consideran terapéuticas. Con intoxicaciones leves, alrededor de 200mg/kg, se produce depresión del SNC pero ingestas superiores a 400mg/kg se asocia coma, depresión respiratoria, edema cerebral e inestabilidad hemodinámica.

Es moderadamente dializable en caso de sobredosis: bajo PM (144 Da), pequeño VD (0,1-0,5 L/kg) y bajo aclaramiento endógeno. Pero tiene una alta unión a proteínas a dosis terapéuticas, hasta un 94%. Esta unión es saturable en casos de uremia y sobredosis, disminuyendo a un 15% y aumentando la fracción libre de fármaco.

La mayoría de los episodios de intoxicación aguda por ácido valproico se resuelven con medidas de apoyo y lavado gástrico con dosis única de carbón activo (dosis múltiples no se recomiendan).

Se propone la L-carnitina como antídoto, recomendándose en casos de intoxicación grave y encefalopatía hiperamonémica, aunque presenta poca evidencia clínica y su aplicación es limitada.

El grupo EXTRIP recomienda TE, especialmente HDI por su gran capacidad para corregir la acidosis y eliminar el amonio. La HP y TRRC serían alternativas válidas en caso de no disponer de HDI.

Las TE estarían indicadas cuando:

- Concentración sérica de ácido valproico 1300 m /L (9000 μ mol/L).
- Edema cerebral o inestabilidad hemodinámica.
- Coma o depresión respiratoria que requiere ventilación.
- Hiperamonemia.
- $\text{pH} \leq 7,10$.

Las TE deben continuarse hasta que la mejoría clínica sea evidente o hasta que la concentración sérica de ácido valproico se encuentre entre 50 y 100 mg/L (350 – 700 μ mol/L).

12. Digoxina y Antidepresivos tricíclicos (ATC).

Para estos fármacos, los efectos adversos de la TE superan cualquier beneficio y, por lo tanto, las recomendaciones del grupo EXTRIP son no aplicar dichas terapias.

Sin embargo estudios recientes indican que el empleo de TE en intoxicaciones por fármacos ligeramente dializables, en los que no estarían indicadas como digoxina, ATC, metadona; son cada vez más utilizadas, no ya con la finalidad de eliminación de toxinas si no como soporte ante una insuficiencia orgánica.

La digoxina es ligeramente dializable (14). El factor limitante para aplicar TE es su gran VD (6.2 ± 2.6 L / kg), encontrándose grandes concentraciones de este fármaco en el corazón y riñón, siendo el músculo esquelético la mayor reserva corporal. El masivo efecto rebote que acontece tras TE es otro factor limitante. Dada la eficacia del tratamiento con fragmentos de anticuerpos antidigoxina (Fab), los cuales revierten los efectos tóxicos de los glucósidos cardiacos en menos de 4h en el 75% de los pacientes, las recomendaciones actuales son la no aplicación TE.

El tratamiento de los pacientes intoxicados con ATC incluye las medidas de soporte y tratar las convulsiones con benzodiazepinas. El bicarbonato de sodio combina el efecto de la carga de sodio y la alcalosis y sigue siendo la terapia de elección, especialmente para pacientes que presentan convulsiones, hipotensión que no responde a los líquidos o hallazgos típicos del ECG (arritmia ventricular, QRS > 100 ms, ondas R prominentes en aVR). Su dializabilidad es pobre: A pesar de tener un peso molecular pequeño (200-400 Da), su gran VD es un factor limitante a la hora de aplicar TE ya que, cualquier disminución de concentración plasmática tendrá un efecto insignificante en las reservas corporales totales, con el consiguiente efecto rebote (15).

Conclusiones

A pesar de que son numerosas las dificultades para realizar estudios con evidencia en el campo de las terapias extracorpóreas en intoxicaciones agudas; grupos de trabajo como EXTRIP continúan ampliando y desarrollando la literatura relevante al respecto y es probable que en los próximos años aumente el uso de estas técnicas, tanto para la eliminación de toxinas como para terapias de apoyo tras una intoxicación aguda.

Bibliografía

1. Wax, P. Historical principles and perspectives. En: Goldfrank, L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Edición 10. New York. McGraw Hill. 2015. p 55 – 81 ([PDF](#))
2. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis. Transactions of the Association of American Physicians, 1913. Transfus Sci. 1990;11:164-5. ([PubMed](#))
3. King JD, Kern MH, Jaar BG. Extracorporeal Removal of Poisons and Toxins. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Sep 6;14(9):1408-1415. ([PubMed](#))
4. Mardini J, Lavergne V, Roberts D, Ghannoum M. Case reports of extracorporeal treatments in poisoning: historical trends. Semin Dial. 2014 Jul-Aug;27(4):402-6. ([PubMed](#))
5. Jha VK, Padmaprakash KV. Extracorporeal Treatment in the Management of Acute Poisoning: What an Intensivist Should Know?. Indian J Crit Care Med. 2018 Dec;22(12):862-869. ([HTML](#))
6. Ouellet G, et al. Available Extracorporeal Treatments for Poisoning: Overview and Limitations. Semin Dial. 2014 Jul-Aug;27(4):342-9. ([HTML](#))
7. Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA: Extracorporeal removal of toxins. Kidney Int. 2008 74:1231-1233. ([HTML](#))

8. Bailey AR, Sathianathan VJ, Chiew AL, Paterson AD, Chan BS, Arora S: Comparison of intermittent haemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy and continuous renal replacement haemofiltration for lithium toxicity: a case report. *Crit Care Resusc* 2011; 13:120-122. ([PubMed](#))
9. Ghannoum M, et al. Hemoperfusion for the Treatment of Poisoning: Technology, Determinants of Poison Clearance, and Application in Clinical Practice. *Semin Dial.* 2014 Jul-Aug;27(4):350-61. ([HTML](#))
10. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for A. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25:83–177. ([PubMed](#))
11. Ghannoum M, Roberts DM, Hoffman RS, Ouellet G, Roy L, Decker BS, Bouchard J. A Stepwise Approach for the Management of Poisoning with Extracorporeal Treatments. *Semin Dial.* 2014 Jul-Aug;27(4):362-70. ([HTML](#))
12. Ford, Delaney. Initial Approach to the Poisoned Patient. En: *Ford's Clinical Toxicology*. Filadelfia, Saunders; 2001. p. 5-11. ([HTML](#))
13. Jha VK, Padmaprakash KV. Extracorporeal Treatment in the Management of Acute Poisoning: What an Intensivist Should Know?. *Indian J Crit Care Med.* 2018 Dec;22(12):862-869. ([PDF](#))
14. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD; EXTRIP workgroup. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical toxicology.* 2014; 52(8):856-67. ([PubMed](#))
15. Mactier R, Laliberte M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, et al; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(3): 347-358. ([HTML](#))
16. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, Vo TH, Coogan A, et al. EXTRIP workgroup. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52(10): 993-1004. ([PubMed](#))
17. Decker B, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, et al; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephro* 2015; 10(5):875-87. ([PubMed](#))
18. Calello D, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med.* 2015; 43(8):1716-30. ([HTML](#))
19. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, et al; EXTRIP workgroup. Recommendations for the Role of Extracorporeal Treatments in the Management of Acute Methanol Poisoning: A Systematic Review and Consensus Statement. *Critical Care Medicine* 2015; 43(2): 461-472. ([HTML](#))
20. Anseeuw K, Mowry JB, Burdman EA, Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, et al; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) Workgroup. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(2):187-97. ([PubMed](#))
21. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. EXTRIP Workgroup. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med.* 2015; 266(2):165-81. ([PubMed](#))
22. Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, Calello DP, Godin M, Lavergne V, et al; EXTRIP workgroup. Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53(4): 215-229. ([PubMed](#))
23. Ghannoum M, Nolin TD, Goldfarb DS, Roberts DM, Mactier R, Mowry JB, et al; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for thallium poisoning: recommendations from the

- EXTRIP Workgroup. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7(10):1682-1690. ([HTML](#))
24. Ghannoum M, Laliberté M, Nolin TD, MacTier R, Lavergne V, Hoffman RS, et al. EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin Toxicol (Phila) 2015; 53(5): 454-465. ([HTML](#))
25. Mowry JB, Burmann EA, Anseeuw K, Ayoub P, Ghannoum M, Hoffman RS, et al; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin Toxicol (Phila) 2016; 54(2):103-14. ([HTML](#))
26. Yates C, Galvao T, Sowinski KM, Mardini K, Botnaru T, Gosselin S, et al. EXTRIP workgroup. Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. Seminars in dialysis. 2014; 27(4):381-9. ([HTML](#))

Correspondencia al autor

Delia Parreño Buedo

delia0407@hotmail.com

Facultativo Especialista de Área de Anestesiología y Cuidados Intensivos.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Aceptado para el blog en marzo de 2021

ANEXO:

TERAPIAS DE DEPURACIÓN RENAL (TDR)	-Hemodiálisis intermitente (HDI)
	-Hemofiltración intermitente
	-(HFI)Hemodiafiltración intermitente
	(HDF)Diálisis sostenida de baja eficacia (SLED)
	*Diafiltración sostenida de baja eficiencia (SLED-f)
	-Diálisis peritoneal (DP)
	-Terapias continuas de reemplazo renal (TCRR):
	*Hemodilución venovenosa continua (HFVVC)
	*Hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC) *Hemodiafiltración venovenosa continua(HDFVVC)
	*Ultrafiltración lenta continua (SCUF)
OTRAS TERAPIAS	-Hemoperfusión (HP)Recambio plasmático terapéutico (TPE)
	-Recambio de líquido cefalorraquídeo
	-Exanguinotransfusión.
	-Dispositivos de asistencia hepática extracorpórea (ELAD)
	*Sistema de recirculación de adsorbente molecular (MARS)
	*Sistema Prometheus®
	*Diálisis de albúmina de un sólo paso (SPAD)
	-Soporte vital extracorpóreo (ECLS)
	*Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)
	*Derivación cardiopulmonar de emergencia (ECPB)
*Balón intraaórtico de contrapulsación (BCIA)	
*Dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI)	

Tabla 1. Tipos de terapias extracorpóreas.

	MECANISMO INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES Y RIESGOS	TÓXICOS
TDR difusión/ convección: *HDI *HFI *HDFI *HFVVC *HDVVC *HDFVVC	Difusión a través de membrana semipermeable. Tóxicos dializables con escasa unión proteínas. VD bajo. Moléculas hidrosolubles.	Inestabilidad Hemodinámica si técnicas intermitentes. Diátesis Hemorrágica. Complicaciones con los accesos vasculares.	*Salicilatos *Litio *Metrotexate *Teofilina *Procainamida *Bromo *Talio *Etanol *Metanol *Etilenglicol *Carbamazepina *Fenitoina *Acetaminofeno (Paracetamol) *Barbitúricos (acción prolongada) *Metformina *Ácido valproico
HP	Perfundir sangre a través de sustancia absorbente. Circulación extracorpórea. Tóxicos liposolubles, alto PM y unión a proteínas.	Hemólisis y trombopenia. Efectos adversos secundarios a la anticoagulación. No corrige alteraciones hidroelectrolíticas	*Barbitúricos (acción prolongada) *Metrotexate *Teofilina *A. phalloides *Paraquat *Acetaminofeno (Paracetamol) *Carbamacepinas *Fenitoina *Salicilatos *Talio *Ácido valproico
TPE o plasmaféresis	Extracción rápida de una gran cantidad de tóxico. Independencia de PM y unión a proteínas y lípidos	Técnica costosa. Hepatitis, sepsis, trastornos Hidroelectrolíticos. Hipotermia Edema pulmonar Toxicidad por citrato. Reacciones alérgicas.	*Tiroxina *Digoxina *Amanita Phalloides *Vincristina *Cisplatino *Respuesta inmune patológica
Exanguinotrasfusión	Sustitución de la sangre total o parcialmente.	Sepsis Hipotermia	*Metahemoglobina $\geq 40\%$. *Enfermedades asociadas al eritrocito (paludismo, anemia falciforme) *Hemólisis grave *Insuficiencia Hepática *Lactantes
Recambio de Líquido Cefalorraquídeo	Drenaje pasivo de LCR a través de un catéter ventricular y reemplazo por solución estéril con albúmina y cloruro sódico, en el espacio subaracnoideo a nivel lumbar.	Infecciones (meningitis) Cefaleas	Metotrexato
ELAD: MARSSistema Prometheus*SPAD	Detoxificación de sustancias ligadas a la albúmina y de sustancias hidrosolubles	Disponibilidad limitada Alto coste. Poca experiencia en intoxicaciones.	Reemplaza función hepática en casos de hepatitis fulminante, cirrosis severa. Puente hacia trasplante hepático.

Tabla 2. Terapias extracorpóreas. Abreviaturas: TDR; terapias de depuración renal, HDI; hemodiálisis intermitente, HFI; hemofiltración intermitente, HFVVC; hemofiltración venovenosa continua, HDVVC; hemodiálisis venovenosa continua, HDFVVC; hemodiafiltración venovenosa continua, HP; hemoperfusión, TPE; recambio plasmático terapéutico, VD; volumen de distribución, PM; peso molecular, ELAD; dispositivos de asistencia hepática extracorpórea, MARS; sistema de recirculación de absorbente molecular, SPAD; diálisis de albúmina de un solo paso, LCR; líquido cefalorraquídeo.