

CASOS CLINICOS

Intoxicación grave por teofilina. Tratamiento con hemoperfusión con carbón activado

G. Martín Reyes, M. A. Frutos Sanz, P. Aranda Lara, M. Cabello Díaz, A. Valera Cortés, B. Ramos Frendo, G. Quesada *, R. Utrera ** y E. López de Novales

Servicio de Nefrología. *Unidad de Cuidados Intensivos. **Servicio de Farmacia. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

Se presenta un caso de intoxicación grave y voluntaria por teofilina y su respuesta al tratamiento con hemoperfusión mediante cartuchos de carbón activado.

Los aclaramientos de teofilina conseguidos oscilaron entre 92 y 144 ml/min., descendiendo las concentraciones plasmáticas de teofilina desde 44 ng/ml. (dosis letal por encima de 40 ng/ml.) a 7,4 ng/ml. al final de la tercera sesión de hemoperfusión, con fracciones de extracción superiores al 70 %.

Con la hemoperfusión de cuatro horas de duración y flujo sanguíneo de 200 ml/min. no se consiguió saturar la capacidad de absorción del cartucho, por lo que pensamos que la hemoperfusión es un procedimiento adecuado en la intoxicación grave por teofilina.

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

SEVERE THEOPHYLINE INTOXICATION TREATED WITH CHARCOAL HEMOPERFUSION

SUMMARY

A case of severe, nonaccidental theophylline intoxication, that was successfully treated with charcoal hemoperfusion, is reported. The patient, a 70 year old woman with a history of chronic asthma. Ischemic heart disease and sequelae of stroke, was admitted in the emergency ward after the ingestion of 36 tablets of 250 gm slow-release theophylline. Seizure, arrhythmia and arterial hypotension were present and led to coma. The serum levels of theophylline before hemoperfusion

Correspondencia: Dr. G. Martín Reyes.
Servicio de Nefrología.
Hospital Regional Carlos Haya.
Camino de Antequera, s/n.
29010 Málaga.

Recibido: 3-XII-85.
En forma definitiva: 28-I-86.
Aceptado: 5-II-86.

were 44 ng/ml. (lethal levels above 40 ng/ml.) and were reduced to 7.4 ng/ml. at the end of the third hemoperfusion session. Clearance of theophylline was between 92 and 144 ml/min. with an extraction fraction of 70 %. We did not see a rebound phenomenon between sessions. The hematocrit, platelets, glucose, plasma electrolytes and other biochemical parameters did not show any significant abnormalities.

After a four hour hemoperfusion session the adsorption capacity of the charcoal filter was not saturated.

We conclude that charcoal hemoperfusion is a useful and safe therapeutic procedure in cases of theophylline intoxication.

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

Introducción

La intoxicación masiva por teofilina es una situación grave que puede poner en peligro la vida del sujeto intoxicado. Se manifiesta por afectación del sistema cardiocirculatorio y neurológico, con arritmias, convulsiones y colapso circulatorio, y su gravedad está en relación directa con los niveles tóxicos de la droga¹⁻³.

La hemoperfusión con resinas o carbón activado es una técnica aceptada por los principales hospitales como un procedimiento rutinario en algunas intoxicaciones severas por drogas⁴. Su uso en la intoxicación por teofilina ha sido referida tanto en adultos⁵⁻⁷, como en niños⁸.

El objeto de la presente comunicación es valorar el tratamiento de hemoperfusión con carbón activado en un caso de intoxicación masiva y voluntaria por teofilina.

Caso clínico

Enferma de setenta años, con antecedentes de asma bronquial, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral que dejó como secuela hemiparesia derecha. La paciente estaba en tratamiento con nifedipina, teofilina y ansiolíticos. Ingresó en el Servicio de Urgencias tras haber ingerido de forma voluntaria 36 comprimidos de Theolair® (250 mg.). En el momento de su ingreso la enferma estaba consciente, orientada, con TA 130/60 mmHg., frecuencia cardíaca 110 latidos/min., rítmica. Se le realizó un lavado gástrico, apareciendo abundantes restos de medicamentos, y se administró por vía oral carbón activado y laxantes; recibiendo además oxigenoterapia y soluciones cristaloides. Cuatro horas después de su ingreso presentó extrasístoles ventriculares, que se controlaron con digital y

amiodarona. Posteriormente, hipotensión arterial, sudoración profusa, entrando progresivamente en coma, sin respuesta a estímulos. Una hora después recuperó nivel de conciencia, obedeciendo órdenes y presentando taquiarritmia, alternando ritmo sinusal con fibrilación auricular. A las siete horas de su ingreso presentó varias crisis convulsivas, que se trataron con diazepam. Los niveles de teofilina en sangre eran de 44 ng/ml.

Dieciocho horas después de la ingesta de la medicación se instauró tratamiento con hemoperfusión. Se realizaron tres sesiones de hemoperfusión, la primera de ellas de dos horas de duración y las otras dos de cuatro horas cada una. Las sesiones de hemoperfusión se realizaron con cartucho Adsorba 300 C (Gambro), con un contenido de 300 g. de gránulos de carbón activado revestido de celulosa, con una superficie de absorción de 300.000 m². Los cartuchos se cebaron con 50 ml. de glucosa al 5 % y 2.000 c.c. de salino (ClNa 0,9 %). En el último frasco de 500 c.c. de salino se disolvieron 50 c.c. de albúmina humana al 10 % con objeto de disminuir las complicaciones del procedimiento por mejoría de la biocompatibilidad⁸. El cartucho se dejó en reposo media hora después del cebado. Se canalizó la vena femoral derecha con técnica de Seldinger y catéteres de Shaldon. Se administraron 5.000 UI de heparina sódica como dosis de entrada para la anticoagulación del circuito y se añadieron dosis adecuadas de heparina para mantener un tiempo de coagulación mayor de treinta minutos. El tiempo de coagulación de la sangre aferente fue medido a intervalos de media hora.

Se midieron los niveles de teofilina por enzimoimmunoensayo⁹ a la entrada y salida del cartucho en el momento cero, sesenta, ciento veinte, ciento ochenta y doscientos cuarenta minutos, así como hematocrito, leucocitos, plaquetas, calcio, glucosa, sodio, potasio y proteínas totales. Se calcularon

Tabla I. Fracción de extracción y aclaramiento de teofilina

Tiempo Min.	Niveles Art.	ng/ml. Ven.	FE %	Aclar. ml/min.	FS ml/min.
1.ª H.					
0	44				200
60	44	6	86,37	101,9	200
120	39,5	8,6	78,23	92,31	200
2.ª H.					
0	44				200
60	33,6	4,6	86,31	122,5	200
120	30,4	6,9	77,31	109,78	200
180	27,0	6,6	75,56	107,29	200
240	23,7	5,2	78,06	111,41	200
3.ª H.					
0	16,9	0	100,00	144,00	200
60	13,9	2,1	84,90	118,26	200
120	11,0	2,1	80,91	113,27	200
180	8,3	2,1	74,70	104,58	200
240	7,4	2,1	71,67	100,33	200

FE = fracción de extracción. Aclar. = aclaramiento de teofilina. FS = flujo sanguíneo. Min = minuto. Art. = entrada al cartucho. Ven = salida del cartucho. H. = hemoperfusión (1.ª, 2.ª, 3.ª).

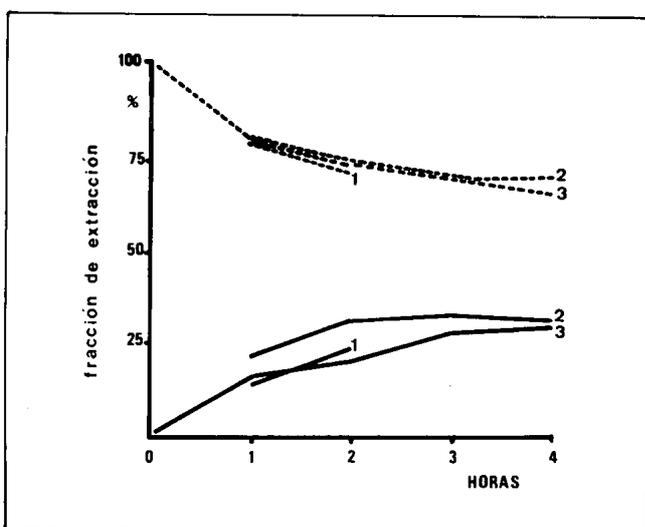


Fig. 1.—Representa la fracción de extracción en porcentaje con líneas discontinuas en las tres sesiones de hemoperfusión y con líneas continuas el porcentaje de las concentraciones venosas respecto de las arteriales.

la fracción de extracción y aclaramiento de teofilina, cuyos resultados se muestran en la tabla I y en las figuras 1 y 2. Los resultados de los niveles de teofilina fueron recibidos veinticuatro horas después de cada sesión.

La paciente cursó con distrés respiratorio, y aunque sobrevivió, quedó con daño cerebral permanente.

Discusión

La evolución de este caso demuestra que la hemo-

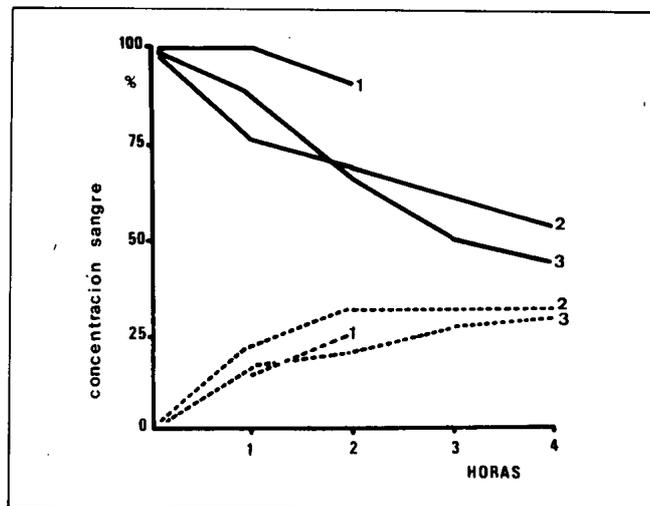


Fig. 2.—Se observa el porcentaje de las concentraciones arteriales (líneas continuas) y de las venosas (líneas discontinuas) en las tres sesiones de hemoperfusión.

perfusión es un procedimiento efectivo en la extracción de teofilina desde la sangre. Los niveles inmediatos antes de la primera hemoperfusión fueron de 44 ng/ml., siendo considerados unos niveles potencialmente letales por encima de 40 ng/ml.⁸

El Theolair es una teofilina de liberación lenta, alcanzándose el 80 % de la absorción a las ocho horas y el 100 % a las veinticuatro horas⁹. Las enfermedades pulmonares o cardíacas, como la de la enferma que presentamos, o enfermedades hepáticas y obesidad disminuyen el aclaramiento de la droga¹¹⁻¹⁵. En estas situaciones el aclaramiento de teofilina es de 24-33 ml/kg/h., en contraste a los 64 ml/kg/h. en el sujeto normal¹². Además, elevadas concentraciones de la droga en plasma disminuyen el aclaramiento de la droga^{16,17}.

La enferma fue tratada inicialmente con carbón activado vía oral, ya que está demostrada su efectividad para doblar el aclaramiento de teofilina¹⁸. Resulta, pues, un tratamiento rápido, fácil y eficaz de la intoxicación por teofilina¹⁹ en pequeños hospitales y en situaciones críticas en tanto se prepara la hemoperfusión en hospitales que dispongan de esta última técnica.

La primera hemoperfusión se comenzó a las dieciocho horas de la ingesta y se suspendió dos horas después de su comienzo, debido a inestabilidad vascular de la enferma y por suponer, según datos bibliográficos, que el cartucho estuviera saturado⁵. Los resultados de los análisis de los niveles de teofilina post e intrahemoperfusión sólo se pudieron conocer a la mañana siguiente de la hemoperfusión, objetivándose que la saturación del cartucho no se había producido y los aclaramientos de teofilina se habían mantenido por encima de los 100 ml/min. (tabla I), lo que significaba un aclaramiento cinco veces supe-

rior al que se podía esperar en una paciente con enfermedad pulmonar y cardíaca^{11, 12}. Por tanto, se procedió a una segunda hemoperfusión de cuatro horas de duración, con lo que se consiguió descender los niveles de teofilina en sangre a valores casi dentro del rango terapéutico¹⁰, y al tercer día, una nueva hemoperfusión fue realizada, ya que podía esperarse un fenómeno de rebote, cosa que no ocurrió (nivel en sangre = 16 ng/ml.), volviéndose a comprobar que el aclaramiento de la droga se mantenía a niveles prácticamente constantes durante toda la hemoperfusión (tabla I). El fenómeno de rebote puede deberse a un mayor aclaramiento desde el compartimiento vascular que la transferencia desde los tejidos periféricos a dicho compartimiento durante la hemoperfusión⁵.

Estimamos que la saturación del cartucho va a depender de las características del mismo y los niveles de teofilina o dosis absorbida. Con un nivel elevado de teofilina por encima del rango letal, puede mantenerse una hemoperfusión efectiva de cuatro horas con un cartucho de las características descritas y sin llegar a la saturación. La situación ideal sería poder disponer de los niveles de teofilina a la cabecera del enfermo, para poder determinar el aclaramiento de teofilina, los niveles de saturación del cartucho y la conveniencia de su recambio.

Durante las hemoperfusiones no hubo complicaciones en cuanto al descenso del número de plaquetas, leucocitos o alteraciones de la coagulación^{20,21}. Las plaquetas en nuestro caso descendieron un 30-40 %, y en ningún momento se situaron por debajo de 50.000/mm³, cifra que se asocia con complicaciones²². Fundamentalmente el descenso se produjo en las dos primeras horas, con estabilización o incluso recuperación en las horas subsiguientes. No se observó modificación significativa del hematócrito ni de los leucocitos, proteínas totales, glucosa e iones. El calcio descendió del primero al segundo día y se mantuvo en niveles bajos a pesar del tratamiento con compuestos de calcio.

La desfavorable evolución clínica de la enferma descrita puede estar en relación con sus antecedentes previos, que le colocan en una situación de alto riesgo, en la mayor duración del coma, ya que, como Winchester y cols. han demostrado, el curso fatal estaba frecuentemente relacionado con las complicaciones pulmonares y éstas con la duración del coma³. Además, el retraso en el tratamiento es un factor importante en la evolución posterior, dado que, cuando aparecen convulsiones, la mortalidad se eleva al 50 %¹ y no hay pruebas de que la disminución de las concentraciones de teofilina comporten beneficio clínico alguno²³.

En conclusión, creemos que la hemoperfusión es un tratamiento útil en la intoxicación grave por teofilina, debiendo ser instaurada precozmente. Las sesio-

nes de hemoperfusión se pueden prolongar al menos cuatro horas, obteniéndose un aclaramiento superior a los 100 ml/min.

Bibliografía

1. Zwillich CW, Sutton FD Jr, Neff TA, Cohn WM, Matthey RA y Weinberger MM: Theophylline-induced seizures in adults; correlation with serum concentration. *Ann Intern Med* 82:784-787, 1975.
2. Pfafsky KM y Ogilvie RI: Dosage of theophylline in bronchial asthma. *N Engl J Med* 292:1218-1222, 1975.
3. Winchester JF, Gelfand MC, Kneppshield JH y Schreiner GE: Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs-update. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:762-809, 1977.
4. Chang TMS: Hemoperfusion alone and in series with ultrafiltration or dialysis for uremia, poisoning and liver failure. *Kidney Inter* 10:S-305, 1976.
5. Russo EM: Management of theophylline intoxication with charcoal-column hemoperfusion. *N Engl J Med* 300:24-26, 1979.
6. Ehlers MS, Zaske DE y Samchuck RJ: Massive theophylline overdose: Rapid elimination by charcoal hemoperfusion. *JA-MA* 240:474-475, 1978.
7. Lawyer C, Aitchinson J, Sutton J y Bennett W: Treatment of Theophylline neurotoxicity with resin-hemoperfusion. *Ann Intern Med* 88:516-517, 1978.
8. Chang TMS, Espinosa-Meléndez E, Francoeuer TE y Eade NR: Albumin-Collodion Activated Charcoal Hemoperfusion in the treatment of severe theophylline intoxication in a 3 year-old patient. *Pediatrics* 65:811-814, 1980.
9. Gushaw JB, Hu MW, Sing P, Miller JC y Schneider RS: Homogeneous enzyme immunoassay for Theophylline in serum. *Clin Chem* 23:1144, 1977.
10. Weinberger M y Hendeless L: Slow release theophylline. Rationale and basis for product selection. *N Engl J Med* 380:760-764, 1983.
11. Hendeles L, Bighley L, Richardson RH, Hepler CD y Carmichael J: Frequent toxicity from i.v. aminophylline infusions on critically ill patients. *Drug Intell Clin Pharm* 11:12-18, 1977.
12. Gal P, Jusko WJ, Yurchack AM y cols: Theophylline disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 23:438-444, 1978.
13. Pfafsky KM, Sitar DS, Rangno RE y Ogilvie RI: Theophylline disposition in patients with hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 296:1495-1497, 1977.
14. Pfafsky KM, Sitar DS, Rangno RE y Ogilvie RE: Theophylline kinetic in acute pulmonary edema. *Clin Pharmacol Ther* 21:310-316, 1977.
15. Bukowsky M, Nakatsu K y Munt PW: Teophylline reassessed. *Ann Int Med* 101:63-73, 1984.
16. Van Dellen RG: Series on pharmacology in practice. 4: Theophylline practical application of new knowledge. *Mayo Clin Proc* 54:733-745, 1979.
17. Weinberger M y Ginchasky E: Dose-dependent kinetics of theophylline disposition in asthmatic children. *J Pediatr* 91:820-824, 1977.
18. Berlinger WG, Spector R, Goldberg MJ, Johnson GF, Quee CK y Betg MJ: Enhancement of Teophylline clearance by oral activated charcoal. *Clin Pharmacol Ther* 33:351-354, 1983.
19. True RJ, Berman JM y Mahutte CK: Treatment of teophylline toxicity with oral activated charcoal. *Crit Care Med* 12:113-114, 1984.
20. García Pérez JJ, Méndez ML, Redondo M, Hernández C, García F, Maceiras B y Hernández L: Tratamiento de la intoxicación medicamentosa grave con hemoperfusión a través de carbón activo y diálisis. *Rev Clin Esp* 156:413-418, 1980.
21. Dumont C y Rangno R: Argument against hemoperfusion in drug overdose. *I Am Med Ass* 242:164, 1979.