

El tratamiento de las intoxicaciones agudas causadas por carbamazepina, digoxina y ácido acetilsalicílico, mediante la administración de dosis repetidas de carbón activado.

Miguel Angel Montoya-Cabrera,¹ Patricia Escalante-Galindo,² Juan Manuel Saucedo-García,² Luis Miguel Márquez-Enriquez,³ Héctor González-Cabello,⁴ Everardo Flores-Alvarez¹

Resumen

Se informa de doce pacientes pediátricos intoxicados en forma aguda, cuatro con carbamazepina, cuatro con digoxina y cuatro más con ácido acetilsalicílico. El tratamiento, además de las medidas generales de sostén y sintomáticas, consistió en la administración de dosis múltiples de carbón activado (superficie de adsorción aproximada de 950 m²/g), y un catártico salino al inicio, a la mitad y al final del tratamiento, cuya duración total fue de 24 a 36 horas. El procedimiento se consideró eficaz, pues además de la mejoría clínica de los pacientes, concomitantemente redujo las cifras plasmáticas de los fármacos responsables. Las cifras promediadas iniciales de carbamazepina fueron de 21.64 µg/ml y las finales de 0.9 µg/ml, con un descenso neto de 95.8% (p = 0.05). La digoxina de 5.14 y 1.1 ng/ml, con descenso de 78.6% (p = 0.05), y finalmente, el ácido acetilsalicílico, cifra de 418.5 y 57.5 µg/ml respectivamente, con descenso de 86.3% (p = 0.05). Estos resultados sugieren el papel del carbón activado en la depuración sistemática de los fármacos estudiados.

Palabras clave: Intoxicaciones agudas, depuración, medicamentos, dosis múltiples, carbón activado.

Summary

Twelve pediatric patients with acute poisonings caused by carbamazepine, digoxin and acetylsalicylic acid were treated with multiple doses of activated charcoal combined with a saline cathartic (adsorption surface of activated charcoal nearly 950 m²/g). This procedure was effective to shorten the plasmatic levels of the drugs, besides the clinical improvement of the poisoned patients. The average initial and final levels of the drugs were: carbamazepine 21.64 and 0.9 µg/ml (lowering 95.81%, p = 0.05), digoxin 5.14 and 1.1 ng/ml (lowering 78.6%, p = 0.05) and acetylsalicylic acid 418.5 and 57.5 µg/ml, respectively, (lowering 86.3%, p = 0.05). These results suggested the usefulness of activated charcoal in the clearance of the four overdosed drugs.

Key words: Acute poisonings-drug clearance-multiple doses activated charcoal.

¹ Departamento de Urgencias y Toxicología

² Departamento de Salud Mental

³ Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

⁴ Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS).

Introducción

Hay evidencias del uso medicinal del carbón en medicina desde la era hipocrática, pero no es sino hasta el siglo pasado, que autores como Bertrand y Tourey, demuestran fehacientemente su eficacia como antídoto de diversas intoxicaciones. Ya en este siglo, en la década de los 40, Anderson establece su mecanismo de acción por medio de sus propiedades adsorbentes.^{1,2} A partir de entonces, en su forma de carbón activado, se convirtió en un tratamiento común de las intoxicaciones. Para tal fin se administraba al final del lavado gástrico y era extraído 30 a 60 minutos después, por medio de la misma sonda nasogástrica, con los residuos del tóxico que hubieran quedado en el estómago.³ Dadas sus propiedades físico-químicas como adsorbente potente de numerosas moléculas, algunos autores como Chang, Yatzidis y Winchester, desarrollaron técnicas complejas, como la hemoperfusión a través de cartuchos de carbón activado, para tratar algunas intoxicaciones graves difíciles de resolver con tratamientos conservadores.⁴⁻⁷

En años recientes, diversos estudios han informado acerca de una mayor efectividad del carbón activado cuando se administra en dosis múltiples, sin extraerlo, para dar lugar a su eliminación natural a través del orificio anal. Las columnas de carbón actúan a lo largo del tubo digestivo adsorbiendo no sólo el tóxico remanente, sino lo que es más importante, los metabolitos activos, frecuentemente más tóxicos que el compuesto original, que resultan de la biotransformación de éste, y que al ser reabsorbidos en el círculo enterohepático, son los responsables de que persista la intoxicación. Numerosos fármacos, químicos diversos y toxinas biológicas, son susceptibles de ser depurados por este procedimiento.⁸⁻¹⁴ En su ejecución es sencillo, seguro, no invasivo, de bajo costo y sólo excepcionalmente causa efectos secundarios indeseables.

Basados en estos antecedentes se decidió utilizar la administración de dosis múltiples de carbón activado para el tratamiento de intoxicaciones agudas en pacientes pediátricos. Este trabajo informa los resultados obtenidos en doce pacientes que evolucionaban con intoxicaciones causadas por sobredosis de medicamentos: cuatro por carbama-

zepina (CBZ), cuatro por digoxina (DGX) y cuatro más por ácido acetilsalicílico (AAS).

Material y métodos

Pacientes

Los doce pacientes motivo de este informe, fueron llevados al hospital para su atención médica. La sintomatología, iniciada dentro de las primeras 24 horas que siguieron a la sobredosis, aunada a las alteraciones de laboratorio y gabinete (i.e. ECG en los intoxicados por digoxina) y las cifras elevadas en sangre del agente sospechoso, permitieron establecer el diagnóstico de intoxicación aguda acorde con los criterios previamente establecidos.¹⁵ El cuadro I resume las características generales de la población estudiada, los fármacos responsables y las situaciones en que ocurrieron las intoxicaciones.

Además del tratamiento general, sintomático y de sostén, a todos los pacientes se les colocó una sonda nasogástrica de calibre adecuado a su edad, para la administración del carbón activado y el catártico salino. El carbón activado empleado se obtiene de la pirólisis de varios materiales orgánicos: madera, pulpa, hueso, almidón, lactosa, sucrosa y cáscara de coco. Se "activa", para incrementar su capacidad de adsorción, fragmentando sus gránulos al someterlos a corrientes de aire o vapor de agua calentadas a temperaturas elevadas (600-900°C). La superficie de adsorción del carbón activado estándar disponible es de 950m²/g.¹⁶

El carbón activado se diluyó en solución salina normal a la dosis de 1g/kg de peso corporal y se administró a través de la sonda nasogástrica; la dosis se repitió cada cuatro horas por un mínimo de 24 horas. Para mantener una peristalsis adecuada y prevenir la constipación acentuada que pudiera producir el carbón activado, se agregó como catártico el sulfato de magnesio, también a la dosis de 1 g/kg, al inicio, la mitad y final del tratamiento.

Como indicadores para evaluar la efectividad del procedimiento en la depuración de los fármacos responsables, se procedió a la cuantificación de éstos en muestras de sangre venosa, tomadas a las 0.0, 12, 24 y en algunos casos 36 horas, corres-

Cuadro II. Sintomatología predominante en los 12 pacientes estudiados.

Paciente	Fármaco	Sintomatología
1	CBZ	Vómito, cefalea, nistagmus, ataxia, estupor, taquicardia, hipertensión arterial
2	CBZ	Estupor, nistagmus, ataxia, movimientos involuntarios, taquicardia sinusal
3	CBZ	Vómitos, coma, dificultad respiratoria, hipotermia, hipotonía, hiporreflexia, taquicardia, hipertensión arterial
4	CBZ	Vómitos, ataxia, nistagmus, sopor, hiperreflexia
5	DGX	Irritabilidad, vómitos: ECG: bradicardia sinusal, desniveles ST
6	DGX	Irritabilidad, vómitos: ECG: bradicardia sinusal
7	DGX	Irritabilidad, vómitos: ECG: bloqueo AV
8	DGX	Irritabilidad, vómitos, paro cardiorrespiratorio; ECG: bradicardia sinusal, fibrilación ventricular
9	AAS	Irritabilidad, polipnea, acidosis metabólica, hipoglucemia
10	AAS	Irritabilidad, rechazo del alimento, polipnea, palidez, acidosis metabólica.
11	AAS	Vómitos, sangrado digestivo, debilidad muscular, fiebre, hiperglucemia, TP-TPT alargados.
12	AAS	Vómitos, dolor epigástrico, debilidad muscular, polipnea, TP-TPT alargados

TP = Tiempo de protombina

TPT = Tiempo parcial de tromboplastina.

Cuadro III. Concentraciones plasmáticas de los fármacos durante la administración de carbón activado.

Paciente	Fármaco	Concentraciones plasmáticas			
		O.OH	12 h	24 h	36 h
1	CBZ	29.44	16.03	6.42	1.96
2	CBZ	12.82	4.64	0.0	-
3	CBZ	16.32	7.16	1.55	-
4	CBZ	28.00	1.8	0.0	-
5	DGX	6.4	3.6	2.8	1.7
6	DGX	3.0	2.3	0.0	-
7	DGX	3.16	2.5	1.8	-
8	DGX	8.0	3.0	0.0	-
9	AAS	360	260	30	-
10	AAS	354	42	0.0	-
11	ASS	410	295	180	-
12	AAS	550	153	20	-

CBZ = Carbamazepina en ug/mL

DGX = Digoxina en ng/mL

AAS = Ácido acetilsalicílico en ug/mL

Discusión

La administración de dosis repetidas de carbón activado y catártico salino, mostró ser un procedimiento eficaz para el tratamiento de tres intoxicaciones agudas comunes en la edad pediátrica. El descenso de las cifras plasmáticas de los fármacos involucrados, aunado a la mejoría clínica de los pacientes, sugieren una depuración rápida de las sobredosis de los tres fármacos estudiados. Es importante destacar que en el paciente 5, el antídoto fue efectivo, aun cuando la sobredosis de digoxina ocurrió por administración endovenosa. Esto se explica porque una porción clínicamente significativa del medicamento sufre circulación entero-hepática no obstante su administración parenteral, además de la formación de un metabolito activo en el propio intestino el cual, al ser adsorbido por el carbón activado, evita su absorción y ulterior paso a la circulación general.^{18,19}

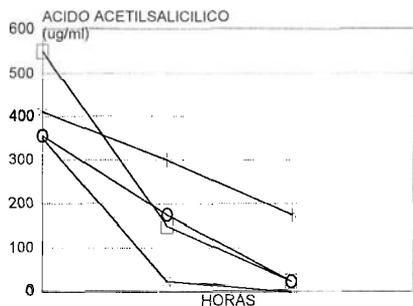
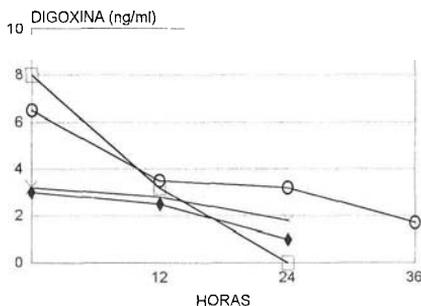
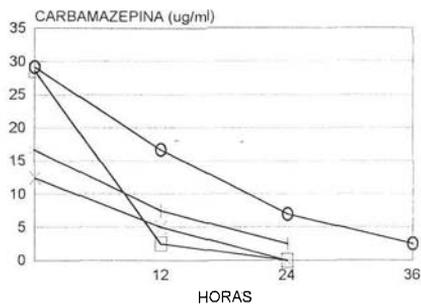


Figura 1. Cifras plasmáticas de carbamazepina, digoxina, ácido acetilsalicílico, durante el tiempo que duró la administración de las dosis múltiples de carbón activado en los doce pacientes intoxicados.

La aparente falta de correlación entre los niveles plasmáticos bajos de CBZ y la mejoría tardía de la paciente 1, puede atribuirse a un efecto adicional del metabolito principal de este fármaco, el 10-11-epóxido, mismo que posee propiedades anti-convulsivantes y una vida media superior a la del principio activo, particularmente en casos de sobredosis.²⁰

El único efecto indeseable fue la constipación acentuada en un paciente a quien por error no se le administró el sulfato de magnesio. Existe al menos un informe en el que se cometió este mismo error, causando obstrucción intestinal en un paciente, que requirió cirugía para su solución.

Algunos autores han recomendado la mezcla de carbón activado con soluciones hiperosmolares en todas las dosis (sorbitol, manitol). La catarsis acentuada que resulta de esta mezcla, ha dado lugar a hipernatremia grave, motivo por el cual esta práctica no es recomendable.^{22,23} En algunas intoxicaciones agudas causadas por medicamentos que retardan el vaciamiento gástrico, como los anticolinérgicos y los antidepresores tricíclicos, puede ocurrir vómito del carbón y broncoaspiración al momento de retirar la sonda nasogástrica,²⁴ por lo que el médico debe prever esta eventualidad. Siguiendo los lineamientos citados en este trabajo, es posible prevenir o al menos minimizar, los posibles efectos indeseables del carbón activado.

Es importante señalar que el objetivo principal de administrar este antidoto es el de depurar los tóxicos circulantes, pero que de ninguna manera sustituye a las medidas generales, de sostén y sintomática, que se deben llevar a cabo de manera simultánea. Por lo demás, el tratamiento propuesto, al menos en los tres medicamentos estudiados, es eficaz, seguro, no invasivo y de bajo costo. Su campo de aplicación es muy amplio ya que se puede emplear en intoxicaciones causadas por agentes que se biotransformen en el hígado o en el intestino y que tanto ellos como sus metabolitos activos, entren en la circulación entero-hepática.

Referencias

- 1 Holt LE, Holz PH. The pack bottle: A consideration in the treatment of poisoning children. *J Pediatr* 1963; 63: 306

2. **Lee DC, Roberto JR.** Use of oral activated charcoal in medical toxicology. En: Hoffman RS, Goldfrank LR (editors). *Critical care toxicology*. New York, Churchill Livingstone, 1991:43.
3. **Comstock EG, Bionsauben EV, Rosen P, y cols.** Assessment of the efficacy of activated charcoal following gastric lavage in acute drug emergencies. *Clin Toxicol* 1982;19:146.
4. **Chang TMS, Coffey JF, Barre P y cols.** Micro-capsule artificial kidney treatment of patients with acute drug intoxication. *Can Med Assoc J* 1973;108:429.
5. **Yatzidis H.** A convenient haemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxications. Its use as artificial kidney. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 1964;1:83.
6. **Winchester JF, Gelfand MC, Knepshild JH y cols.** Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs-update. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977;23:762.
7. **Gelfand MC, Winchester JF.** Hemoperfusion in drug overdosage: a technique when conservative management is not sufficient. *Clin Toxicol* 1980;17:583.
8. **Levy G.** Gastrointestinal clearance of drugs with activated charcoal. *N Engl J Med* 1982;307: 676.
9. **Watson WA.** Factors influencing the clinical efficacy of activated charcoal. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:160m.
10. **Hillman RJ, Prescott LF.** Treatment of salicylate poisoning with repeated oral charcoal. *Br Med J* 1985;291:1472.
11. **Veerman M, Espejo MG, Christopher MA y cols.** Use of activated charcoal to reduce elevated serum phenobarbital concentration in a neonate. *Clin Toxicol* 1991;29:53.
12. **Boldy D, Heath A, Ruddock S y cols.** Activated charcoal for carbamazepine poisoning. *Lancet* 1982;1:1027.
13. **Burkhardt KK, Metcalf S, Shurnas E y cols.** Exchange transfusion and multiple dose activated charcoal following vancomycin overdose. *Clin Toxicol* 1992;30:285.
14. **Ohning BL, Reed MD, Blumer JL.** Continuous nasogastric administration of activated charcoal for the treatment of theophylline intoxication. *Ped Pharmacol* 1986;5:241.
15. **Montoya CMA.** *Toxicología clínica*. México, Méndez Cervantes Editor, 1992:43.
16. **Haddad LM, Roberts JR.** A general approach to the emergency management of poisoning. En: Haddad LM, Winchester JF (editors). *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Second edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990:16.
17. **Leaverton PE.** *A review of biostatistics*. Second edition. Boston, Little Brown & Company, 1978:53.
18. **Lalonde RL, Desphande R, Hamilton PP y cols.** Acceleration of digoxin clearance by activated charcoal. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:367.
19. **Clark DB, Kalman SM.** Dihydrodigoxin: A common metabolite of digoxin in man. *Drg Metab Disp*. 1974;2:148.
20. **Tibbals J.** Acute toxic reaction to carbamazepine. Clinical effects and serum concentrations. *J Pediatr* 1992; 121:295.
21. **Atrinson SW, Young Y, Trotter GA.** Treatment with activated charcoal complicated by gastrointestinal obstruction requiring surgery. *Brit Med J* 1992; 305:563.
22. **Fayley TA.** Severe hypernatremic dehydration after use of an activated charcoal-sorbitol solution. *J Pediatr* 1986;109:719.