

RECAMBIOS PLASMÁTICOS EN INTOXICACIONES

Autores:

Saioa Zalba Marcos (Servicio Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario de Navarra-HUN)

María Luisa Antelo Caamaño (Banco de Sangre y Tejidos de Navarra- BSTN)

Miguel Ángel Pinillos Echeverría (BSTN - Consultor Toxicológico del HUN)

José Antonio García Erce (Banco de Sangre y Tejidos de Navarra)

INTRODUCCIÓN:

La sobredosis de fármacos y la intoxicación por setas u otros tóxicos (accidental, intencional o iatrogénica), es el resultado de la exposición a un agente en concentración suficiente para ser capaz de producir daño tisular o disfunción orgánica.

La ingestión, inhalación e inyección son las vías más comunes de exposición. La lista de sustancias potencialmente tóxicas son múltiples y diversas. El mecanismo de lesión del tejido u órgano varía de acuerdo con la naturaleza de la sustancia que lo ocasiona y a la vía de introducción en el organismo. Las sustancias pueden ser directamente tóxicas o pueden requerir la conversión enzimática a un metabolito activo lesivo.

El tratamiento inicial consiste en soporte, antídoto (si lo hubiera) y eliminación del tóxico. En ocasiones la eliminación del tóxico podrá llevarse a cabo mediante recambio plasmático terapéutico (RPT).¹

ELIMINACIÓN DEL TÓXICO YA ABSORBIDO:

La diuresis forzada alcalina se utiliza para acelerar la eliminación renal de sustancias ionizadas que no se adhieran fuertemente a las proteínas y la diuresis ácida no se utiliza, sin embargo, en ocasiones es preciso ir más allá, recurriendo a procedimientos extracorpóreos. Entre las técnicas de eliminación extracorpórea tenemos la hemodiálisis, la hemofiltración y el RPT.

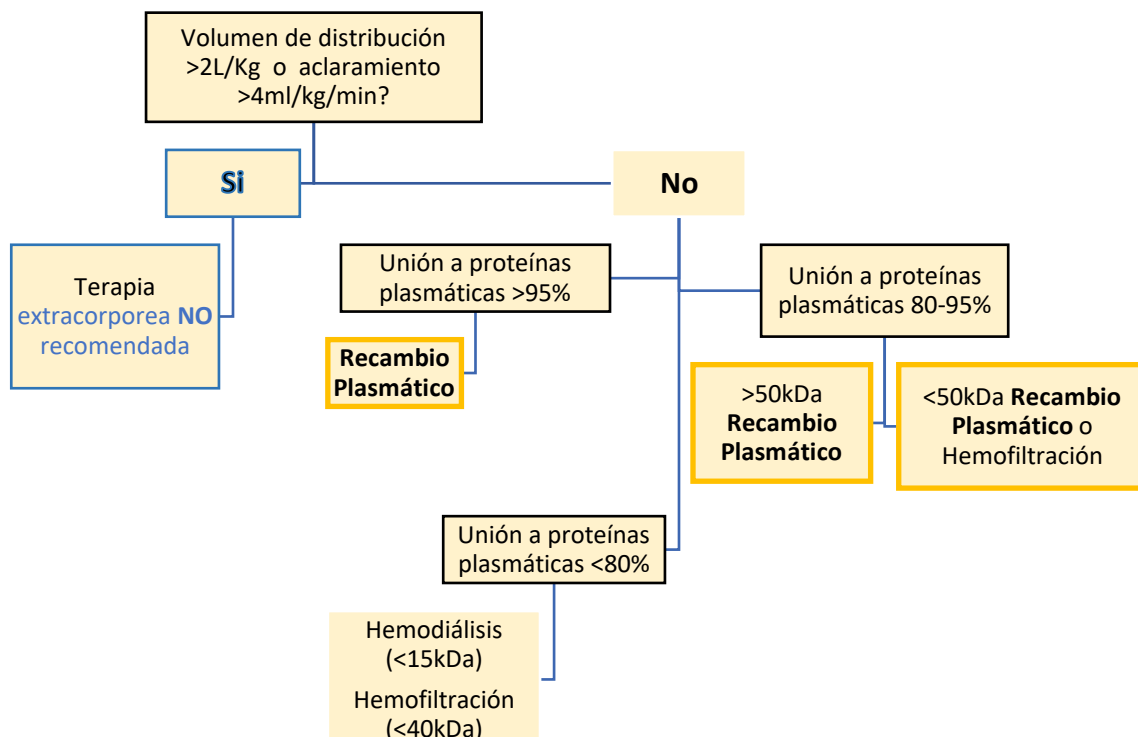
- La hemodiálisis es una técnica efectiva para la eliminación de tóxicos que no se fijan fuertemente a las proteínas plasmáticas y que difunden rápidamente a través de una membrana semipermeable.
- La hemofiltración es un procedimiento en el cual la sangre pasa a través de una columna con partículas adsorbentes. Puede ser más efectiva que la diálisis para moléculas grandes y tóxicos ligados a proteínas.
- El RPT es un procedimiento por el que se elimina el plasma del paciente y se repone con albúmina o plasma según el caso. Permite la eliminación de tóxicos/venenos no liposolubles,

así como drogas con un escaso volumen de distribución (<0,2 L/kg) y/o fuertemente unidos a proteínas plasmáticas (>80%)².

Terapias extracorpóreas para la eliminación de sustancias tóxicas³:

	Hemodiálisis	Hemofiltración <i>Gambro absorba 300C (charcoal)</i>	Recambio Plasmático
Sustancias tóxicas por eliminar	<ul style="list-style-type: none"> -Salicilatos -Paracetamol -Fenitoína -Carbamazepina -Valproato -Etilenglicol -Litio -Teofilina -Metformina -Betabloqueantes 	<ul style="list-style-type: none"> -Salicilatos -Paracetamol -Fenitoína -Carbamazepina -Valproato -Teofilina 	<ul style="list-style-type: none"> -Salicilato -Teofilina - Dipiridamol - Propanolol - Clorpromacina - Cisplatino -Setas tóxicas

Propuesta de estrategia en la elección del procedimiento a realizar³:



Las sustancias que están altamente ligadas a proteínas o aquellas que tienen efectos metabólicos retardados son los mejores candidatos para eliminación con RPT. Las indicaciones para el RPT incluyen deterioro clínico progresivo, coma y afectación de las funciones excretoras. La precocidad del tratamiento (inicio en las primeras 24-48h) es fundamental para obtener los mejores resultados clínicos.

ENVENENAMIENTO POR SETAS:

La intoxicación por *Amanita* es el diagnóstico clínico más frecuente en el que se ha utilizado el RPT, y se dispone de estudios que han demostrado reducción en la mortalidad en estos pacientes cuando se someten a RPT. Se trata del tipo de seta más tóxico conocido con el mayor número de muertes causadas por insuficiencia hepatorrenal de inicio tardío. La hemodiálisis no es suficiente para el manejo del síndrome de amatoxina, aunque debe aplicarse en caso de producirse insuficiencia renal combinada con el recambio plasmático⁴. Además, las intoxicaciones por otras setas también tienen indicaciones de RPT como son la intoxicación por *trichoderma* (hongo de utilización agrícola para control de otros hongos), por *podostroma cornu-damae* (seta conocida como *coral de fuego venenoso*, nativo de Corea, Japón y Australia) y por *paxillus involutus* (seta muy extendida en los bosques).

En estos pacientes el grado de recomendación del RPT es 2C y categoría II.

ENVENENAMIENTO POR PICADURA O MORDEDURA DE SERPIENTE, ARAÑA O ESCORPIÓN:

El veneno puede causar coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia e incluso necrosis tisular, corriendo el riesgo de amputación e incluso muerte. El RPT ha resultado eficaz en estudios publicados, con recuperación sin pérdida de extremidades por necesidad de amputación, aunque no se dispone de ensayos con controles⁵. El RPT elimina de la circulación toxina y mediadores inflamatorios. Está indicado en pacientes en los que el antídoto está contraindicado y en los que presentan complicaciones hemorrágicas, categoría III de la guía ASFA.

INTOXICACIÓN POR SOBREDOSIS FARMACOLÓGICA:

- CISPLATINO: El cisplatino es un agente quimioterápico citotóxico que entrecruza y daña el ADN. Se une a proteínas en plasma y, por lo tanto, la hemodiálisis no es eficaz. El RPT elimina el cisplatino libre como el unido a proteínas plasmáticas y se ha utilizado con éxito en casos de sobredosis por este fármaco.

- ANTICUERPOS MONOCLONALES: Son medicamentos biológicos, cada vez más numerosos y utilizados, con efectos secundarios poco frecuentes, pero en ocasiones graves. Existen estudios entre los que por ejemplo en pacientes en tratamiento con Natalizumab el RPT puede ser efectivo en la rápida restauración de la respuesta efectora de la respuesta inmune, lo cual es fundamental ante infecciones oportunistas graves como la leucoencefalopatía multifocal progresiva por reactivación del poliomavirus JC.
- Se han publicado casos en los que el RPT no logró eliminar las sustancias ligadas a proteínas y lípidos tales como barbitúricos, clordecona, aluminio, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, quinina y fenitoína.

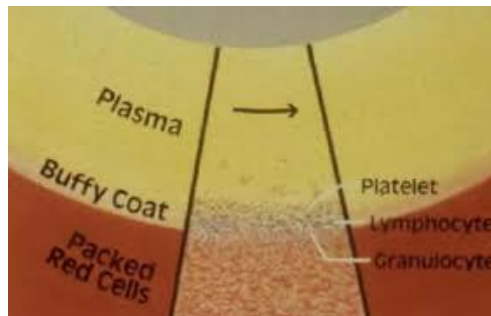
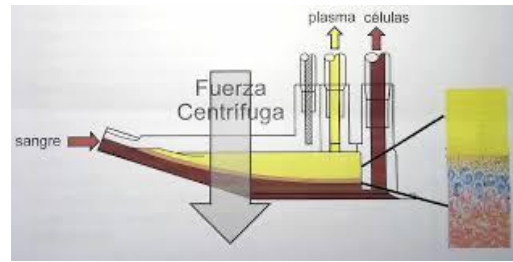
ENVENENAMIENTO LETAL CON FOSFORO AMARILLO (Raticida)¹⁰:

En base a publicaciones de casos y la opinión de expertos, el manejo del envenenamiento por fósforo amarillo consta de N-acetilcisteína, medidas de soporte y tratamiento de las complicaciones. Para la mayoría de los pacientes que como consecuencia desarrollan un fallo hepático agudo grave, el único tratamiento definitivo es el trasplante hepático, pero en ocasiones no se dispone de donante con tiempo suficiente. El RPT no se recomienda de forma rutinaria en esta intoxicación, pero si puede ser utilizada como puente al trasplante hepático. Según la guía ASFA (Asociación Americana de Aféresis) el uso del RPT en estos casos tiene una recomendación grado 2B, categoría III.

EL PROCEDIMIENTO DE RPT EN INTOXICACIONES:

Para realizar el RPT en estos pacientes graves, se recomienda realizarlo en un entorno monitorizado y con acceso rápido a un entorno de medicina intensiva, por el riesgo potencias de inestabilidad hemodinámica.

La técnica se lleva a cabo con separadores celulares que mediante centrifugación separan el plasma del resto de componentes sanguíneos por gradiente.



Es necesario un adecuado acceso vascular que garantice un flujo continuo de entrada y salida del separador. Preferiblemente se utilizarán accesos venosos periféricos, pero en caso de que no se dispongan de adecuados, se requerirá la colocación de un catéter venoso central. Se puede realizar mediante un único acceso venoso o más habitualmente con dos, dado que con la unipunción la realización del procedimiento será más largo.

Se procesan entre 1 y 2 volémias en cada procedimiento (el máximo posible según tolerancia hemodinámica). Hay que tener en cuenta que los separadores requieren un volumen extracorpóreo para el cebado del circuito, que no suele superar los 250 ml pero que en pacientes con volémias pequeñas como los pediátricos (<40kg) o en los pacientes con anemia importante, puede producir cambios hemodinámicos. Es preciso en esos casos individualizar el cebado con albúmina o hematíes según precise.

El líquido de reemplazo debe ser rico en proteínas para unirse y eliminar la droga, por lo que la albúmina es el mejor. Hay que tener en cuenta que algunos medicamentos pueden unirse a otras proteínas plasmáticas, por ejemplo, el dipiridamol, clorpromazina, imipramina y la quinidina son

conocidos por su afinidad para unirse a la glicoproteína ácida alfa 1 por lo que el mejor fluido en estos casos es el plasma. Algunos venenos causan coagulopatía e incluso microangiopatía con descenso en los niveles de la metaloproteasa (ADAMTS13) en cuyo caso se valorará realizar recambio mixto con albúmina al inicio del procedimiento y con plasma al final.

Para prevenir la coagulación de la sangre en el circuito extracorpóreo el anticoagulante habitualmente utilizado durante el procedimiento es el citrato (ACD-A) a una proporción que se ajustará en función de la coagulopatía que pueda presentar el paciente, así como la función renal y hepática, siendo la máxima recomendable de 1,2ml/min/L de volemia. La vida media del ACD-A es de 36+/-18 minutos si el metabolismo hepático no está alterado. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con envenenamiento que precisan RPT tienen afectación hepática es fundamental controlar y monitorizar los posibles efectos y toxicidad secundaria (hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia y alcalosis metabólica). Se recomienda prevenir la alteración iónica con la administración de una solución de cloruro cálcico y sulfato de magnesio en la vía de retorno de la sangre al paciente.

El RPT se realiza diariamente hasta mejora (desaparición de los síntomas clínicos) y eliminación de los agentes nocivos.

EI RECAMBIO HEMÁTICO:

Mediante un separador celular en lugar de plasma también se pueden separar los hematíes del paciente del resto de componentes sanguíneos y reemplazarlos por hematíes alogénicos de donantes sanos. Esta técnica puede ser de utilidad en pacientes con intoxicación por venenos con afinidad por los hematíes, como por ejemplo en toxicidad grave por Tacrolimus y algunos anticuerpos monoclonales como el Daratumumab.



BIBLIOGRAFIA:

1. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34.
DOI: 10.1002/jca21705
2. De la Rubia Comos J, Fernández Sojo J. *Manual Práctico de Aféresis.* Grupo Español de Aféresis 2019. ISBN: 978-84-949430-7-2

3. Yaxley J, Scott T. Dialysis, and extracorporeal therapies for enhanced elimination of toxic ingestions and poisoning. *Ther Apher Dial.* 2022; 26:865-878.
DOI: 10.1111/1744-9987.13843
4. Xiaomei Sun MD, Xiuying Chen BM, Jing Lu MM, Yuhong Tao MD, Lijuan Zhang MD, Liquan Dong MD. Extracorporeal treatment in children with acute severe poisoning. *Medicine* 2019;98:47(e18086)
5. Isbister GK, Little M, Cull G, McCoubrie D, Lawton P, Szabo F, Kennedy J, et al. Thrombotic microangiopathy from Australian brown snake (*Pseudonaja*) envenoming. *Intern Med J* 2007;37(8)
6. Gannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, Nolin TD, Lavergne V, Roberts DM. Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings. *Kidney International* 2018.
DOI: 10.1016/j.kint.2018.03.026
7. Schutt RC, Ronco C, Rosner MH. The Role of Therapeutic Plasma Exchange in Poisonings and Intoxications. *Seminars in dialysis* 2012; 25:201-206.
DOI: 10.1111/j.1525-139X2011. 01033. x
DOI: 10.1097/MD.00000000000018086
8. Farhad Heshmati. Emergency Apheresis. *Transfusion and Apheresis Science* 59 (2020).
DOI: 10.1016/j.transci.2020.102989
9. Berber I, Korkmaz S, Sarici A, Erkurt MA, Kuku I, Kaya E, Bicim S, Ozgul M. Therapeutic plasma exchange for envenomation: Is it reasonable? *Transfusion and Apheresis Science* 60 (2021).
DOI: 10.1016/j.transci.2021.103241
10. Mathew J, Gnanaraj J, Basavarajegowda A, Venkateswaran R. Plasmapheresis in lethal yellow phosphorus poisoning: a scope for recovery. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e239676.
DOI: 10.1136/bcr-2020-239676