

Intoxicación por carbamazepina: reporte de un caso tratado con hemodiálisis de alto flujo

Jorge Guillermo Pérez Tuñón,* Rocío Martíñon Ríos,* Magaly Figueroa Rivera,* Mayré Ivonne Bautista Albíter*

RESUMEN

La carbamazepina es un medicamento que en sobredosis puede causar alteraciones neurológicas y cardiovasculares que ponen en peligro la vida, ya sea por efecto directo o por su metabolito activo 10,11-epóxido. En los pacientes intoxicados con carbamazepina que presentan una mala respuesta al tratamiento inicial o una intoxicación severa, puede requerirse el empleo de técnicas extracorpóreas de eliminación como la hemodiálisis o la hemoperfusión. Describimos el caso de una mujer de 71 años que ingerió una sobredosis de carbamazepina, diazepam y zolpidem en un intento suicida, la cual no respondió favorablemente al tratamiento conservador, por lo que fue necesario llevar a cabo dos sesiones de hemodiálisis de alto flujo. Al término de las sesiones, se normalizó la concentración sérica de carbamazepina y la paciente mostró mejoría de su condición clínica. Con el desarrollo de membranas de hemodiálisis de alto flujo, ha sido posible incrementar el aclaramiento de xenobióticos que eran considerados como moderadamente dializables, lo cual podría ampliar las expectativas respecto a la utilidad de la hemodiálisis en el tratamiento de los pacientes intoxicados por éste y otros xenobióticos.

Palabras clave: Carbamazepina, intoxicación, hemodiálisis.

SUMMARY

Carbamazepine is a drug that in overdose can cause life-threatening neurological and cardiovascular abnormalities, either by direct effect or by its active metabolite 10,11-epoxide. In carbamazepine poisoned patients with poor response to initial treatment or severe poisoning, may require the use of extracorporeal elimination techniques such as hemodialysis or hemoperfusion. We describe the case of a 71-year-old woman who ingested an overdose of carbamazepine, diazepam and zolpidem in a suicide attempt, who did not respond favorably to the conservative treatment, so it was necessary to conduct two sessions of high-flux hemodialysis. At the end of the sessions the serum concentration of carbamazepine was normalized and patient showed improvement in her clinical condition. With the development of high-flux hemodialysis membranes it has been possible to increase the clearance of xenobiotics that were considered as moderately dialyzable, which could extend the expectations regarding the usefulness of hemodialysis in the treatment of poisoned patients by this and other xenobiotics.

Key words: Carbamazepine, poisoning, hemodialysis.

RESUMO

A carbamazepina é um medicamento que em caso de sobredosagem pode causar alterações neurológicas e cardiovasculares potencialmente fatais, seja por efeito direto ou por seu metabólito ativo 10,11-epóxido. Em pacientes intoxicados com carbamazepina que apresentam uma pobre resposta ao tratamento inicial ou envenenamento grave o uso de técnicas de eliminação extracorpórea como hemodiálise ou hemoperfusão pode ser necessário. Descrevemos o caso de uma mulher de 71 anos que ingeriu uma dose excessiva de carbamazepina, diazepam e zolpidem em uma tentativa de suicídio, que não respondeu favoravelmente ao tratamento conservador, por isso foi necessário realizar duas sessões de hemodiálise de alto fluxo. Ao final das sessões a concentração sérica de carbamazepina foi normalizada e a paciente apresentou melhora em sua condição clínica. Com o desenvolvimento de membranas de hemodiálise de alto fluxo foi possível aumentar a depuração de xenobióticos considerados moderadamente dialisáveis, o que poderia ampliar as expectativas em relação à utilidade da hemodiálise no tratamento de pacientes intoxicados por este e outros xenobióticos.

Palavras-chave: Carbamazepina, intoxicação, hemodiálise.

INTRODUCCIÓN

La carbamazepina (CBZ) es un iminoestilbeno carbamulado estructuralmente relacionado con los antidepresi-

vos cíclicos, el cual se utiliza primordialmente como un antiepiléptico de espectro reducido, aunque también se indica en el tratamiento de neuralgias, manías y trastorno bipolar. Por vía oral tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 80%, con un volumen de distribución (Vd) de 0.9 a 1.4 L/kg y unión a proteínas de 75%. Su biotransformación es hepática a través del sistema microsomal, en 95% por la enzima CYP3A4, a partir de la cual se obtiene el metabolito activo 10,11-epóxido. Debido a que la CBZ induce su propia biotransformación, su eliminación se considera bifásica, calculándose una vida media de eliminación inicial de 25 a 65 horas, la cual se reduce a un periodo de 10 a 20 horas a partir de una segunda dosis. Su mecanismo de acción se debe al bloqueo de los canales de sodio controlados por voltaje de alta frecuencia, lo cual, a concentraciones terapéuticas (4-12 mg/L), inhibe selectivamente la transmisión de descargas paroxísticas con mínima interferencia en las descargas fisiológicas.^{1,2}

A dosis tóxicas, su absorción y distribución se retrasan, alcanzando su concentración máxima hasta 72 horas después de la exposición. Respecto al 10,11-epóxido, su concentración sérica equivale aproximadamente al 30% de la concentración sérica de CBZ, pero con una menor unión a proteínas (< 50%), lo que significa que predomina su forma libre y, por tanto, accede con mayor facilidad a su sitio de acción, aunque mostrando una semivida de eliminación menor (seis horas en promedio). Adicionalmente, en sobredosis se inhibe también la actividad de canales de calcio y con ello la liberación de glutamato, además de bloquearse la neurotransmisión muscarínica, nicotínica, de N-metil D-aspartato (NMDA) y de adenosina tipo A1, con agonismo parcial de receptores A2, lo cual se relaciona con la cardiotoxicidad del compuesto, que representa la principal causa de mortalidad en los pacientes intoxicados por CBZ.²⁻⁴

No obstante, pueden observarse alteraciones neurológicas sutiles al sobrepasar las concentraciones terapéuticas (nictagmo, confusión, disartria, entre otras). La aparición de síndrome anticolinérgico, crisis convulsivas, coma, depresión respiratoria, hipotensión arterial y alteraciones en la conducción miocárdica (QRS>100 ms, QT>420 ms, arritmias ventriculares y asistolia) suele desarrollarse cuando la concentración sérica supera los 40 mg/L. Por ello, la obtención de la concentración sérica de CBZ representa una herramienta útil para el complemento diagnóstico y el seguimiento terapéutico.⁵⁻⁷

El tratamiento inicial consiste en las medidas de soporte y la descontaminación por medio de lavado gás-

* Hospital Ángeles Lomas

Recepción: 20/07/2018. Aceptación: 15/08/2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/medicinacritica>

trico y la administración de carbón activado (CA), los cuales son de utilidad incluso de manera tardía (4 a 24 horas después de la ingesta), ya que, en sobredosis, la CBZ puede retrasar el vaciamiento gástrico por efecto anticolinérgico. También la administración de CA en gastroduálisis o dosis múltiples (DMCA) resulta efectiva, debido a que tiene un volumen de distribución intermedio y a que presenta tanto circulación entero-entérica como entero-hepática.^{2,8-10} Por otro lado, la inhibición farmacológica de la CYP3A4 disminuye la síntesis del metabolito activo 10,11-epóxido y puede retrasar la aparición de complicaciones; para tal efecto, es de elección el empleo de cimetidina.¹¹⁻¹⁴

En los casos en los que las medidas anteriores son insuficientes, pueden emplearse técnicas de eliminación extracorpórea (TEEC) como hemodiálisis (HD) o hemoperfusión (HP), considerando que tanto la CBZ como el 10,11-epóxido son xenobióticos moderadamente dializables.¹⁵⁻¹⁸ La HP con carbón activado es una técnica efectiva, aunque costosa y poco disponible, por lo que actualmente tiende al desuso. Por otra parte, la HD ha demostrado mejorar la frecuencia cardíaca y el estado de alerta, además de reducir el riesgo de crisis convulsivas y la concentración sérica de CBZ, así como de sus metabolitos, por lo que se indica en los pacientes con mala respuesta al tratamiento inicial o intoxicación severa.^{19,20}

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenino de 71 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, trastorno de la personalidad tipo Borderline y un intento suicida cometido 20 años antes. La paciente se encontró en su habitación con deterioro del estado de alerta y frascos vacíos de medicamentos a su alrededor, por lo que fue trasladada al Servicio de Urgencias por paramédicos. De acuerdo con los envases encontrados, se cuantificó una dosis total de 16 g de carbamazepina (80 tabletas de 200 mg), 100 mg de diazepam (10 tabletas de 10 mg) y 200 mg de zolpidem (20 tabletas de 10 mg).

A su ingreso se encontró estuporosa con una escala de coma de Glasgow en 8 puntos (O:2, V:2, M:4) y ortopnea, con FC 108 lpm; TA 160/80 mmHg y FR: 14 rpm, sin encontrar otra alteración a la exploración física. Mediante secuencia rápida, se llevó a cabo intubación endotraqueal y posteriormente un lavado gástrico, obteniendo restos de tabletas en cantidad moderada. A continuación se administró una dosis de CA, la cual se mantuvo en dosis múltiples cada cuatro horas. Para continuar el monitoreo hemodinámico, se ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos.

La concentración sérica inicial de carbamazepina se reportó en 28.2 mg/L, mostrándose un electrocardiograma (EKG) únicamente con taquicardia sinusal

(Tabla 1). Por el valor sérico, además de las DMCA se añadió cimetidina al tratamiento. Seis horas después, en un segundo EKG se observó un aumento en la duración de QRS y QTc, por lo que se decidió iniciar una infusión de bicarbonato de sodio. Más tarde se obtuvo una concentración sérica de CBZ en 54.8 mg/L (10 horas postingesta), por lo que se solicitó apoyo a nefrología para incrementar la eliminación mediante HD. A los 20 minutos de iniciar la primera sesión de HD se solicitó la concentración de CBZ en líquido dializante, reportándose en 4.6 mg/L, con un control sérico de la paciente en 19.7 mg/L al término de la primera sesión de ocho horas; sin embargo en el EKG se prolongó aun más la longitud de QRS, por lo que fue necesario aumentar la infusión de bicarbonato de sodio. A la hora 24 desde la exposición, la paciente desarrolló distención abdominal con aumento de 6 cm en el perímetro abdominal y elevación de la presión intraabdominal (PIA) a 19 mmHg, por lo que se suspendieron las DMCA. Posteriormente se reportó una concentración sérica de CBZ en 18.4 mg/L y en el EKG se observó normalización del QRS, por lo que se suspendió la infusión de bicarbonato y se inició una segunda sesión de HD. Al término de la segunda sesión (32 horas postingesta), se reportó una concentración sérica de CBZ en 12.6 mg/L, sin alteración electrocardiográfica, por lo que se suspendieron la cimetidina y las sesiones de HD. Los controles de la concentración sérica de CBZ se reportaron en 5.9 mg/L y 5.7 mg/L a las 48 y 72 horas desde la exposición, respectivamente. Finalmente, La paciente se extubó de manera programada a las 72 horas y se egresó sin complicaciones a hospitalización para continuar tratamiento a cargo de psiquiatría.

DISCUSIÓN

La administración de DMCA representa el tratamiento más accesible para la intoxicación por CBZ; sin embargo, su efectividad es limitada, además de que sus complicaciones abdominales son frecuentes y a menudo impiden continuar la terapia.^{2,6,9,10} En el caso de nuestra paciente, luego de 24 horas, las DMCA resultaron ser insuficientes para detener el incremento en la concentración sérica de CBZ, además de que la paciente desarrolló distención abdominal probablemente exacerbada por el efecto anticolinérgico de la CBZ, por lo cual se determinó su suspensión.

Por otro lado, la cimetidina actúa como un inhibidor no competitivo reversible y prolongado de CYP3A4, lo cual reduce la síntesis del metabolito activo de CMZ. Esta medida debe considerarse complementaria y con un nivel de evidencia III.¹¹⁻¹⁴ En el presente caso se indicó cimetidina a dosis de 600 mg cada seis horas (2,400 mg/día) por vía oral, lo cual pudo contribuir a mantener

elevada la concentración sérica de CBZ y, por lo tanto, a conservar disminuida la relación 10,11-epóxido/CBZ; sin embargo, la falta de estudios aleatorizados impide conocer su participación en la intoxicación por CBZ, así como emitir una recomendación respecto a su administración; en el caso de nuestra paciente, no fue posible determinar la concentración sérica de 10,11-epóxido, por lo que no logró evaluarse la efectividad de dicha medida.

Con relación a las técnicas de eliminación extracorpórea para el tratamiento de la intoxicación por CBZ, la HP ha demostrado una reducción de la concentración plasmática de CBZ de entre 20 y 50%, incrementando su efectividad cuando se combina con HD; no obstante, no está exenta de complicaciones; entre las más importantes se encuentran: trombocitopenia, coagulopatía, hipocalcemia, hipoglucemias e hipotermia. Aunado a ello, la HP se emplea cada vez con menor frecuencia debido a su alto costo y baja disponibilidad, así como al

perfeccionamiento de la HD de alto flujo, que resulta en una técnica cada vez más disponible y eficaz. En este sentido, en EUA, en el 2016 se reportó el empleo de HD en 2,825 pacientes intoxicados por diversas causas, en comparación con la HP, que fue aplicada a sólo 36 pacientes.^{16,21} Cabe señalar que en nuestro medio dicha técnica no se encuentra disponible. Otra técnica extracorpórea es el sistema de recirculación molecular adsorbente (MARS), que, al incluir albúmina en el proceso, muestra afinidad por CBZ y ha sido empleada en casos aislados con buenos resultados, aunque con la limitación que implica su alto costo y sin demostrar superioridad respecto a HP y HD. La diálisis peritoneal, la plasmaférésis y la exanguinotransfusión representan técnicas con eficacia limitada y no se recomiendan en la intoxicación por CBZ, ya que el riesgo no es superior a los potenciales beneficios.²

La indicación para aplicar HD en un paciente que ingirió CBZ es que éste desarrolle una intoxicación severa, la cual puede estar manifestada por crisis convulsivas o hipotensión refractarias al tratamiento, arritmias ventriculares, coma y/o depresión respiratoria. Adicionalmente, se incluye a los pacientes cuya concentración sérica de CBZ es mayor de 60 mg/L o de 40 mg/L, si se mantienen en ascenso a pesar de las DMCA. Una vez que se iniciaron las sesiones de HD, éstas deberán mantenerse hasta que se hayan corregido los datos de intoxicación severa o hasta que la concentración sérica de CBZ sea inferior a 10 mg/L.^{19,22,23} En el caso de nuestra paciente, se observó un deterioro progresivo del estado de alerta; sin embargo, éste no fue atribuible a CBZ, ya que ingirió también una sobredosis de diazepam y de zolpidem, los cuales pudieron representar incluso un factor protector ante el riesgo de desarrollar crisis convulsivas. También se observó un ensanchamiento del complejo QRS sin que se desarrollaran arritmias ventriculares y la tensión arterial se mantuvo dentro de rangos perfusorios; no obstante, se indicó la HD ante la concentración sérica de CBZ, la cual se mantuvo en ascenso pese a la administración de DMCA, alcanzando un valor máximo de 54.8 mg/L.

La eficacia de la HD en la eliminación de sustancias depende de las propiedades fisicoquímicas tanto del agente como del sistema de diálisis y, dadas las propiedades de la CBZ (peso molecular de 236 g/mol y alta afinidad a proteínas), se sugiere el uso de flujos altos (flujo sanguíneo mayor de 350 mL/min y flujo de dializado de 800 mL/min), para incrementar la eliminación de CBZ y 10,11-epóxido. Ello es posible gracias al desarrollo de membranas sintéticas de alto flujo y eficiencia, así como de los catéteres actuales, con lo cual se superan los flujos sanguíneos para los catéteres de HP, los cuales, además de limitarse a un flujo de 300-350 mL/min, tienen una vida útil de dos a cuatro horas. En la literatura es posible encontrar reportes

Tabla 1: Evolución y tratamiento.

Tiempo desde la exposición (horas)	CBZ en suero (mg/L)	EKG	Tratamiento
2	28.2	FC 109 lpm QTc 427 ms QRS 90 ms	Manejo avanzado de vía aérea, acceso venoso. Descontaminación: LG, CA a 1 g/kg/dosis
8	---	FC 78 lpm QTc 449 ms QRS 103 ms	Inicia cimetidina 600 mg cada 6 horas, continúa con DMCA a 0.5 g/kg/dosis cada 6 horas, diluido 1:4 en manitol al 20% Inicia tratamiento con bicarbonato de sodio: bolo inicial 1 mEq/kg y continúa con infusión 0.3 mEq/kg/h
10	54.8	FC 96 lpm QTc 460 ms QRS 105 ms	Inicia sesión de HD ultrafiltrado 600 mL/min durante 8 horas. Se obtiene concentración sérica de CMZ de 4.6 mg/L en líquido dializante. Se incrementa infusión de bicarbonato a 0.6 mEq/kg/h
18	19.8	FC 103 lpm QTc 440 ms QRS 113 ms	Se incrementa infusión de bicarbonato a 1 mEq/kg/h
24	18.4	FC 99 lpm QTc 454 ms QRS 88 ms	Se realiza segunda sesión de HD ultrafiltrado 600 mL/h por 8 horas. Se suspenden DMCA (total 5 dosis) por aumento de PIA a 19 mmHg, disminución de peristalsis y aumento de 6 cm en el PA. Se suspende infusión de bicarbonato
32	12.6	FC 98 lpm QTc 468 ms QRS 84 ms	Se suspenden sesiones de hemodiálisis y cimetidina
48	5.9	FC 119 lpm QTc 436 ms QRS 81 ms	Se inicia retiro de sedación y se programa extubación
72	5.7	FC 101 lpm QTc 401 ms QRS 80 ms	Extubación programada y se egresa de Unidad de Cuidados Intensivos para continuar tratamiento a cargo de psiquiatría

CBZ = Carbamazepina, EKG = Electrocardiograma, ms = Milisegundos, LG = Lavado gástrico, HD = Hemodiálisis, PIA = Presión intraabdominal, PA = Perímetro abdominal.

Tabla 2: Casos clínicos de intoxicación por carbamazepina tratados con hemodiálisis.

Reporte	Px	Presentación clínica	CBZ en suero (horas postingesta)	Tratamiento	Control de CBZ posterapéutico (% depurado)
Chetty M, et al., 2003 ²⁴ Vallianou N, et al., 2017 ²⁵	32 F 40 M	Deterioro neurológico Deterioro neurológico, depresión respiratoria, crisis convulsivas y QRS prolongado	22.58 mg/L (28) Desconocida: > 20 mg/L	HD 2 sesiones de 4 horas HD, HP 2 sesiones de 4 horas	12.26 mg/L (45.7) Postsesión 1: 19.97 mg/L Postsesión 2: 9.86 mg/L
Ozhasenekler A, et al., 2012 ²⁰	---	Reporte de 13 pacientes con alteraciones diversas	37.4 ± 10.39 mg/L	HD de alto flujo	15.67 ± 6.3 (58.7%)
Koh HK, et al., 2006 ²⁶	19 F	Deterioro neurológico y crisis convulsivas	25.23 mg/L (24)	HD con FS: 200 mL/min, 1 sesión de 3 horas	14.99 mg/L (40.6%)
Isik Y, et al., 2013 ²⁷	19 F	Dosis total 40 gramos, deterioro neurológico y taquicardia	53 mg/L (6)	HDF 1 sesión de 6 horas, HP 1 sesión de 4 horas, FS: 200-300 mL/min, FD: 300-500 mL/min	Control post-HDF: 45 mg/L (15%) Control post-HP: 20 mg/L (55%)
Pilapil M, et al., 2008 ²⁸	22 F	Midriasis, crisis convulsivas, nistagmo, hipotensión, trombocitopenia, deterioro neurológico y ventilatorio	60 mg/L (5), 54 mg/L (al iniciar HP-HD)	HP con FS: 150 mL/min, FD: 500 mL/min, HD con FS: 350 mL/min, FD: 800 mL/min	Postsesión 1: 12 mg/L (77.7%) Rebote a las 2 horas 42 mg/L Postsesión 2: 18.7 mg/L (55.4%)
Pérez T, et al., 2018	71 F	Dosis total 16 gramos, deterioro neurológico, QRS prolongado (113 ms)	28.2 mg/L (2) 54.8 mg/L (10)	HD 2 sesiones de 8 horas con FS: 600 mL/min	Postsesión 1: 19.8 mg/L (63.8%) Postsesión 2: 12.6 mg/L (36.3%)

Px = Paciente (edad y género); HD = Hemodiálisis; HP = Hemoperfusión; HDF = Hemodiafiltración; FS = Flujo sanguíneo; FD = Flujo dializante.

de caso donde la HD resulta en una técnica efectiva para incrementar la depuración de CBZ; sin embargo, en muchos de ellos no se especifican los tipos de membrana o los flujos empleados.^{19,24,25} Por otro lado, Koh y cols. reportan una depuración de 40% con sólo una sesión de tres horas a un flujo de 200 mL/min; sin embargo, el valor sérico inicial de CBZ fue de 25.23 mg/L, uno de los más bajos encontrados en la literatura.²⁶ Por su parte, Isik y cols. encontraron una mayor depuración al emplear HP, en comparación con hemodiafiltración (HDF), aunque el flujo sanguíneo empleado fue considerablemente menor al de nuestra paciente (200 a 300 mL/min).²⁷ Pilapil y cols. reportaron un caso donde se combinaron ambas técnicas (HP y HD) en una paciente expuesta a tabletas de liberación prolongada, con lo que lograron una depuración cercana al 80% luego de la primera sesión, aunque reportando un efecto de rebote a las dos horas de finalizado el procedimiento, por lo que fue necesaria una segunda sesión.²⁸ En nuestra paciente, fueron administradas dos sesiones de ocho horas cada una, logrando un flujo sanguíneo de hasta 600 mL/min, para obtener una concentración sérica de 12.6 mg/L al final de la segunda sesión (Tabla 2).

La aplicación de HD a los flujos empleados resultó efectiva, disminuyendo la concentración sérica de CBZ 64% luego de la primera sesión y hasta 77% al término de la segunda sesión, obteniéndose una concentración en dializado de 4.6 mg/L en los primeros minutos de iniciado el tratamiento, por lo que concluimos que en el caso presentado la administración de HD de alto flujo representó una técnica segura y eficiente para la reducción de la concentración sérica de CBZ, lo cual podría ampliar las expectativas respecto a la utilidad de la he-

modiálisis en el tratamiento de los pacientes intoxicados por éste y otros xenobióticos.

Agradecimientos

Los autores del presente trabajo agradecemos la colaboración del Dr. Antonio Enrique Cataneo Dávila, nefrólogo que colaboró con la realización del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes. En: Armijo JA, Mediavilla A, et al. *Farmacología humana*. 6^a ed. España. Elsevier. 2014. pp. 476-496.
2. Doyon S. *Antiepileptics*. In: Hoffman RS, Howland MA, Levin NA, et al. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10^a ed. EUA. Mc Graw-Hill; 2015. pp. 1107-1112.
3. Spiller HA. Management of carbamazepine overdose. *Pediatr Emerg Care*. 2001;17(6):452-456.
4. Winnicka RI, Topacinski B, Szymczak WM, Szymańska B. Carbamazepine poisoning: elimination kinetics and quantitative relationship with carbamazepine 10,11-epoxide. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40(6): 759-65.
5. Vree TB, Janssen TJ, Hekster YA, Termond EF, Van de Dries AC, et al. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine and its epoxy and hydroxy metabolites in humans after an overdose. *Ther Drug Monit*. 1986;8(3):297-304.
6. Soderstrom J, Murray L, Little M, Daly FF. Toxicology case of the month: carbamazepine overdose. *Emerg Med J*. 2006;23(11):869-871. doi: 10.1136/emy.2006.034884.
7. Panday DR, Panday KR, Basnet M, Kafle S, Shah B, Rauniar GP. Therapeutic drug monitoring of carbamazepine. *Int J Neurorehabilitation*. 2017;4(245):1-5. doi: 10.4172/2376-0281.1000245.
8. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höger J, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51(3):140-146.
9. Brahma N, Kouraichi N, Thabet H, Amamou M. Influence of activated charcoal on the pharmacokinetics and the clinical features of carbamazepine poisoning. *Am J Emerg Med*. 2006;24(4):440-443.

10. Mise S, Jukić I, Tonkić A, Titlić M, Mise S. Multidose activated charcoal in the treatment of carbamazepine overdose with seizures: a case report. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2005;56(4):333-338.
11. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia.* 2013;54(1):11-27.
12. Dalton MJ, Powell JR, Messenheimer JA, Clark J. Cimetidine and carbamazepine: a complex drug interaction. *Epilepsia.* 1986;27(5):553-558.
13. Zhou S, Chan E, Li X, Huang M. Clinical outcomes and management of mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1(1):3-13.
14. Macphee GJ, Thompson GG, Scobie G, Agnew E, Park BK, Murray T, et al. Effects of cimetidine on carbamazepine auto- and hetero-induction in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18(3):411-419.
15. Cameron RJ, Hungerford P, Dawson AH. Efficacy of charcoal hemoperfusion in massive carbamazepine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(4):507-512.
16. Kielstein JT, Schwarz A, Arnavaz A, Sehlberg O, Emrich HM, Fliser D. High-flux hemodialysis—an effective alternative to hemoperfusion in the treatment of carbamazepine intoxication. *Clin Nephrol.* 2002;57(6):484-486.
17. Payette A, Ghannoum M, Madore F, Albert M, Troyanov S, Bouchard J. Carbamazepine poisoning treated by multiple extracorporeal treatments. *Clin Nephrol.* 2015;83(3):184-188.
18. Harder JL, Heung M, Vilay AM, Mueller BA, Segal JH. Carbamazepine and the active epoxide metabolite are effectively cleared by hemodialysis followed by continuous venovenous hemodialysis in an acute overdose. *Hemodial Int.* 2011;15(3):412-415.
19. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, Vo TH, Coogan A, et al. Hoffman RS, EXTRIP workgroup. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(10):993-1004.
20. Ozhaselekler A, Gökhān S, Güloğlu C, Orak M, Ustündağ M. Benefit of hemodialysis in carbamazepine intoxications with neurological complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16 Suppl 1:43-7.
21. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2017; Available in: <http://www.tandfonline.com/loi/ictx20>.
22. Bouchard J, Roberts DM, Roy L, Ouellet G, Decker BS, Mueller BA, et al. Principles and operational parameters to optimize poison removal with extracorporeal treatments. *Semin Dial.* 2014;27(4):371-380.
23. Sikma MA, Van den Broek MPH, Meulenbelt J. Increased unbound drug fraction in acute carbamazepine intoxication: suitability and effectiveness of high-flux haemodialysis. *Intensive Care Med.* 2012;38(5):916-917. doi: 10.1007/00134-012-2501-8.
24. Chetty M, Sarkar P, Aggarwal A, Sahuja V. Carbamazepine poisoning: treatment with haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(1):220-221.
25. Vallianou N, Giannopoulou M, Trigkidis K, Bei E, Margellou E, Apostolou T. A case of severe carbamazepine overdose treated successfully with combined hemoperfusion and hemodialysis technique. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(4):906-908.
26. Koh KH, Tan HH. High-flux haemodialysis treatment as treatment for carbamazepine intoxication. *Med J Malaysia.* 2006;61(1):109-111.
27. Isik Y, Soyoral L, Karadas S, Emre H, Bilal CM, Goktas U. Effectivity of one session charcoal hemoperfusion treatment in severe carbamazepine poisoning. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(8):749-751. doi: 10.5812/ircmj.7516.
28. Pilapil M, Peterson J. Efficacy of hemodialysis and charcoal hemoperfusion in carbamazepine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46(4):342-343. doi: 10.1080/15563650701264300.

Patrocinios y conflicto de intereses: Los autores declaramos no haber recibido patrocinio para el presente trabajo, ni tener conflicto de intereses.

Correspondencia:

Dr. Jorge Guillermo Pérez Tuñón
Centro Toxicológico,
Hospital Ángeles Lomas.
Vialidad de la Barranca Núm. 22,
Col. Valle de las Palmas, CP 52763,
Huixquilucan, Edo. de Méx.
Tel: 01800 2000 298
E-mail: toxicologia_angeles@yahoo.com.mx