

NEFROLOGO IN CORSIA

Un caso inusuale di intossicazione acuta da aminofillina



Massimo Manes¹, Valentina Pellu¹, Elisabetta Radin¹, Andrea Molino¹, Danila Gabrielli¹, Donatella Caputo¹, Giuseppe Paternoster¹, Paola Torti², Enrico Visetti², Pier Eugenio Nebiolo¹

(1) UO Nefrologia e Dialisi. Ospedale "U.Parini" Aosta

(2) UO Rianimazione Ospedale Regionale "U.Parini" Aosta

Corrispondenza a: Massimo Manes; UO Nefrologia e Dialisi Viale Ginevra 3 - 11100 Aosta; Tel:0165-543226
Fax:0165-543246 Mail: mmanes@ausl.vda.it

Abstract

L'impiego della teofillina e del suo derivato idrosolubile aminofillina, assunti principalmente per la cura dell'asma e della bronchite cronica ostruttiva, si è progressivamente ridotto negli anni a causa dell'impiego di farmaci più sicuri ed efficaci. Ciononostante la possibilità di intossicazioni acute o croniche è ancora possibile, in considerazione del suo utilizzo per indicazioni alternative. In questo lavoro riportiamo un caso del tutto inusuale di severissima intossicazione acuta da aminofillina secondaria all'impiego del farmaco per via mesodermica, trattato con emodiafiltrazione continua (CVVHDF).

Parole chiave: aminofillina, emodiafiltrazione continua (CVVHDF), intossicazione acuta

An unusual case of acute aminophylline intoxication

Theophylline/aminophylline use for asthma and chronic obstructive pulmonary disease has declined over time, as new and safer therapies developed. However, theophylline/aminophylline overdose can occur. Hereby it is described an unusual case of severe aminophylline intoxication due to mesodermic injections treated with CVVHDF session.

Key words: acute intoxication, aminophylline, cvvhdf

Introduzione

La teofillina, farmaco storico utilizzato a scopo broncodilatatore per la cura dell'asma e della bronchite cronica ostruttiva, è stata scoperta da un biologo tedesco nel 1888 con utilizzo nella pratica clinica sin dagli inizi del 1900. Tale impiego si è progressivamente ridotto negli anni a causa della disponibilità di farmaci alternativi con migliore profilo di sicurezza. Ciononostante l'eventualità di un'intossicazione acuta o cronica è ancora possibile, rappresentando una vera emergenza medica. Tale possibilità può derivare dai vari impieghi alternativi del farmaco; tra gli altri ricordiamo la cefalea post-puntura lombare [1], l'ipoosmia, la bradicardia da trauma acuto del midollo spinale, l'arresto cardiaco extra-ospedaliero e la prevenzione della tossicità renale da mezzo di contrasto [2].

In questo lavoro riportiamo un caso del tutto inusuale di intossicazione acuta da aminofillina secondaria all'autosomministrazione incongrua del farmaco per via mesodermica.

L'utilizzo per via mesodermica dei farmaci permette di modulare la farmacocinetica della sostanza iniettata e di prolungarne gli effetti farmacologici a livello locale, utilizzando ridotte dosi di principio attivo e minimizzando così i potenziali eventi avversi o gli effetti collaterali. In medicina estetica, le basi xantiniche (teofillina e aminofillina per uso endovenoso opportunamente diluite e integrate con altre molecole carrier tipo la carnitina) vengono utilizzate come agenti lipolitici nelle adiposità localizzate e nella pannicolopatia edemato-fibro-sclerotica (PEFS o cellulite). L'aminofillina, infatti, è in grado di inibire efficacemente la fosfo-diesterasi deputata alla demolizione della cAMP; l'incremento della cAMP, a sua volta, determina una attivazione di lipasi intra-adipocitarie in grado di promuovere l'idrolisi dei trigliceridi in acidi grassi e glicerolo. I protocolli di utilizzo di queste molecole in ambito mesoterapico (diagnosi/indicazione/scelta del principio attivo e sua posologia/frequenza dei trattamenti) sono codificati dalla Società Italiana di Mesoterapia [3].

Caso

Una giovane donna di 44 anni veniva condotta in Pronto Soccorso (PS) 90 minuti dopo essersi iniettata, di propria iniziativa, per via mesodermica su entrambe le cosce, 8 fiale di aminofillina (fiale da 240 mg/1.5 ml), assunta per la cura di un quadro di cellulite. La posologia consigliata per singola seduta mesoterapica (fiale da 240 mg/10 ml per uso endovenoso) è di 2-4 ml (48-96 mg ulteriormente diluiti), la paziente aveva pertanto assunto un quantitativo notevole di farmaco pari a 1920 mg totali. In anamnesi la paziente presentava una sindrome depressiva in terapia con fluoxetina e trazodone, un ipotiroidismo in trattamento sostitutivo con levotiroxina e una sindrome fibro-mialgica di recente insorgenza. In PS la paziente presentava il corteo sintomatologico legato all'antagonismo acuto dei recettori dell'adenosina ed all'iperattivazione adrenergica indiretta indotti dal farmaco, quindi nausea, vomito, tachicardia, allungamento del QT all'ECG (Qt_c di 487 msec), ansia estrema, cefalea e tremori; fortunatamente lo stato di coscienza era mantenuto tale da rendere la raccolta dei dati anamnestici cruciali molto rapida; i parametri emodinamici tendevano all'ipotensione (90/60 mmHg) ed era presente una tachicardia sinusale (Fc di 125 ritmico). Gli accertamenti ematochimici all'ingresso (Tabella 1) mostravano funzione renale ed epatica nella norma, assetto coagulatorio normale, disturbo acido-base misto con prevalente alcalosi respiratoria, severa ipokaliemia (2.3 mmol/l) e modesta ipocalcemia ionizzata (1 mmol/l), iperglicemia e iperlattacidemia (5.1 mmol/l), il dosaggio della teofillina plasmatica evidenziava valori, dopo ripetute diluizioni, > di 200 mcg/ml (level terapeutico tra 10 e 20 mcg/ml). La paziente veniva, pertanto, condotta in Terapia Intensiva (TI) per monitoraggio intensivo.

In TI la paziente veniva sottoposta ad una complessa terapia di supporto con riempimento volemico, somministrazione di adsorbenti intestinali per il ricircolo enteroepatico e procinetici, impiego di antiemetici, correzione intensiva delle disionie, in particolare della ipokaliemia, prevenzione delle convulsioni con benzodiazepine ev, monitoraggio emodinamico invasivo. In considerazione, tuttavia, dell'allungamento del QT_c rilevato all'ECG, dei livelli assoluti di teofillina riscontrati e della correlazione tra quest'ultimi ed eventi fatali, la paziente veniva sottoposta a trattamento dialitico continuo lento con metodica di emodiafiltrazione continua 2 ore circa dopo il suo ingresso in PS (CVVHDF con filtro di polisulfone AV 600 con i seguenti parametri operativi: flusso ematico di 300 ml/min, flusso reinfusato in post diluizione (Q_r) di 3000 ml/h, flusso dialisato (Q_d) di 3000 ml/h, eparinizzazione continua), con ottima risposta in termini di stabilizzazione clinica (inclusa normalizzazione del

QTc), rimozione del farmaco e normalizzazione dell'equilibrio acido-base (Tabella 2); dopo 12 ore di trattamento dialitico la teofillina era al di sotto del range di riferimento (pre trattamento > 200 mcg/ml dopo 12 ore 4 mcg/ml con abbattimento globale del 98% e il trattamento veniva pertanto sospeso; il controllo del livello del farmaco a 23 e 72 ore dalla sospensione del trattamento rimaneva al limite della dettabilità della molecola escludendo, pertanto, fenomeni tardivi di rebound (Figura 1). A condizioni cliniche stabilizzate la paziente veniva trasferita in reparto e l'evoluzione clinica successiva era favorevole.

Discussione

L'impiego di teofillina o aminofillina come terapia cardine dell'attacco d'asma o della bronchite cronica ostruttiva ad impronta asmatiforme, si è notevolmente ridotto negli anni e con esso i casi di intossicazione acuta-cronica [4]. Nel quinquennio 1985-200, negli USA, la teofillina era la tossina più frequentemente rimossa da trattamenti di emoperfusione/emodialisi con 48 casi /milione di chiamate al centro Nazionale Statunitense antiveleno nel 1994 vs i 4.5 casi/milione di chiamate del 2005 [4] [5]. Nelle intossicazioni acute o croniche in genere il ricorso ai trattamenti di depurazione extracorporea non è così frequente (0.05% di un'ampia casistica americana del 2004) [4] [5]; sempre negli Stati Uniti nel decennio 1996-2005 i casi di avvelenamento generico così grave da richiedere una qualche forma di trattamento extracorporeo sono stati 6/per milione di chiamate al Centro Nazionale antiveleno vs i 49 casi /per milione di chiamate del decennio precedente [5] [6]. Sebbene, dunque, in drastica riduzione, la possibilità di una intossicazione acuta rimane, ancorché sporadica, e può derivare dai vari impieghi alternativi e/o incongrui di questo farmaco, come nel caso da noi descritto.

Tabella 1. Principali parametri ematochimici all'ingresso

Ricovero	
Globuli rossi	4760 x10E06 /mmc
Globuli bianchi	8.700 x10E03 /mmc
Hgb	15.3 gr/dl
PLTS	266 x10E03 /mmc
LDH	125 U/L
CPK	76 U/L
AST	14 U/L
ALT	7 U/L
gGT	7 U/L
Bil. Tot	0.24 mg/dl
PT INR	1.01 ratio
aPTT	25.1 sec.
Fibrinogeno	263 mg/dl
PCR	0.1 mg/dl
Creatinina	0.61 mg/dl
Potassiemia	2.3 mmol/l
glicemia	158 mg/dl

Tabella 2. Andamento dei dati laboratoristici nel tempo

Tempo	Teofillinemia (mcg/ml)	pH	Lattati (mmol/L)	Bicarbonati (mmol/L)	Potassio (mmol/L)	Calcio ion. (mmol/L)	Glicemia (mg/dl)
basale	>200	7,54	5,1	21,7	2,3	1,15	158
2h		7,45	4,8	20,4	2,1	1	222
4h		7,51	3,9	21,6	3,4	1,07	161
6h		7,49	3,3	24,3	3,6	1,21	137
12h	4	7,46	1,3	27,3	3,4	1,22	122
17h		7,47	1,8	27,5	3,8	1,18	111
21h	1,2	7,51	1,1	27,9	3,4	1,13	96
28h		7,46	0,5	27,7	4,1	1,16	101
36h		7,4	0,4	28	3,9	1,2	86
72h	0,6	7,45	0,7	25,5	3,8	1,17	92

In presenza di intossicazioni acute così gravi da mettere a repentaglio la vita dei pazienti (nel nostro caso level di teofillina > di 200 mcg/ml), in appoggio alla terapia di supporto ormai codificata [7], l'impiego di metodiche di depurazione extracorporee appare fondamentale. La teofillina o il suo complesso 2:1 di teofillina e etilenediamina denominato aminofillina, presenta caratteristiche ottimali per la rimozione dialitica [8] (full text) come un basso volume di distribuzione (0.45 L/kg) pur in presenza di un legame intermedio con le proteine plasmatiche (40-50% circa). Fino agli anni 2000 il trattamento di prima scelta era rappresentato dall'emoperfusione [8] (full text) [9] (full text) [10] [11], soprattutto per intossicazioni massive, ma tale metodica è andata via via riducendosi come disponibilità effettiva in molti ospedali a favore dell'impiego sempre più diffuso, negli ultimi 15 anni, dell'emofiltrazione continua lenta (CVVH e sue varianti) [11] o di innovative metodiche che coniugano depurazione dialitica ed adsorbimento su cartucce come la MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) [12] (full text). Le metodiche di emodiafiltrazione continua, pur presentando clearance inferiori rispetto all'emodialisi tradizionale, permettono

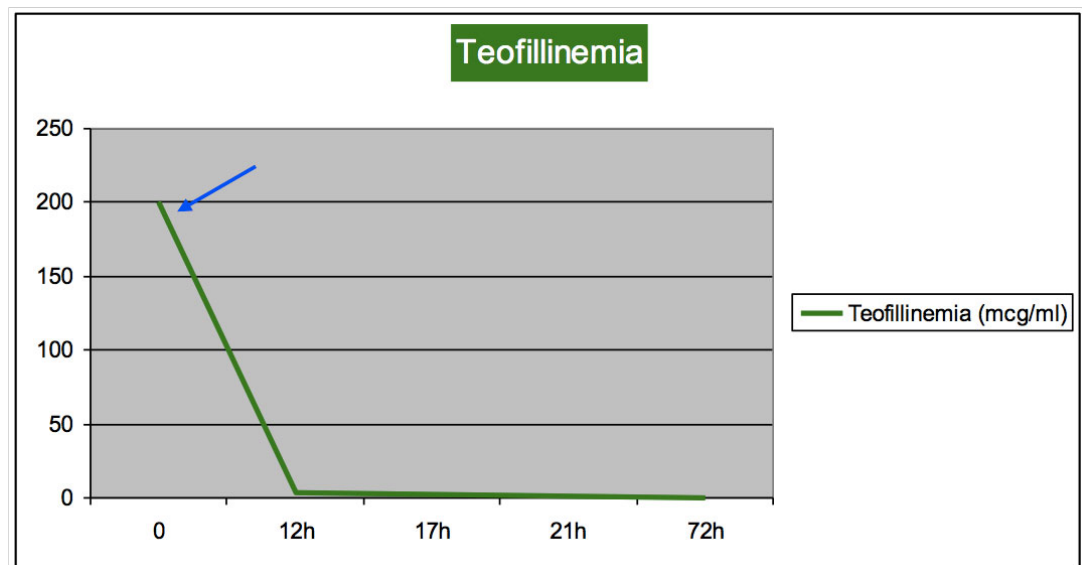


Figura 1.
Andamento della teofillinemia in relazione al trattamento dialitico

comunque per la loro applicazione prolungata nel tempo e grazie all'ottimizzazione dei volumi di scambio, soprattutto nella metodica che combina i processi di diffusione e convezione (CVVHDF), non solo un'efficace rimozione del farmaco, riducendo notevolmente il rischio di rebound, ma al tempo stesso anche un lento riequilibrio fisiologico dell'assetto elettrolitico ed acido-base, riducendo significativamente il rischio di eventi fatali specie cardiaci.

Conclusioni

Sebbene oggi infrequenti, le intossicazioni acute e/o croniche da teofillina/aminofillina possono ancora rappresentare per il clinico emergenze complesse da gestire; inoltre le indicazioni alternative all'impiego del farmaco o, come nel caso discusso, il suo utilizzo incongruo in termini di dosi, *self made* nel nostro caso, devono mantenere elevato il sospetto diagnostico. In caso di intossicazioni severe, il ricorso a metodiche di depurazione extracorporea deve essere precoce rappresentando la via più rapida di rimozione del farmaco; in tale contesto l'emodiafiltrazione continua (CVVHDF) si è mostrata altamente efficace consentendo un progressivo riequilibrio dell'assetto elettrolitico ed acido-base.

Bibliografia

[1] Basurto Ona X, Martínez García L, Solà I et al. Drug therapy for treating post-dural puncture headache. The Cochrane database of systematic reviews 2011 Aug 10;(8):CD007887

[2] Huber W, Eckel F, Hennig M et al. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. Radiology 2006 Jun;239(3):793-804

[3] Mammucari M, Vellucci R, Mediati DR et al. What is mesotherapy? Recommendations from an international consensus. Trends Med 2014; 14:1-10.

[4] Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS et al. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. Kidney international 2008 Nov;74(10):1327-34

[5] Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr et al. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.) 2009 Dec;47(10):911-1084

[6] de Pont AC Extracorporeal treatment of intoxications. Current opinion in critical care 2007 Dec;13(6):668-73

[7] Henderson A, Wright DM, Pond SM et al. Management of theophylline overdose patients in the intensive care unit. Anaesthesia and intensive care 1992 Feb;20(1):56-62

[8] Shannon MW Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine 1997 Jul;4(7):674-8 (full text)

[9] Henderson JH, McKenzie CA, Hilton PJ et al. Continuous venovenous haemofiltration for the treatment of theophylline toxicity. Thorax 2001 Mar;56(3):242-3 (full text)

[10] Lim S, Hoe Tan S, Gung NG T et al. Successful treatment of theophylline toxicity with continuous venovenous haemofiltration. Crit Care and Shock 2005; vol.8 (4); 96-7

[11] Koeijers JJ, Verhoeven CL, Boersma HH et al. Treatment of theophylline intoxication using continuous venovenous hemofiltration. Neth J Crit Care 2008; 12 vol.1: 32-34

[12] Korsheed S, Selby NM, Fluck RJ et al. Treatment of severe theophylline poisoning with the molecular adsorbent recirculating system (MARS). Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007 Mar;22(3):969-70 (full text)