

INTOXICACION POR PARACETAMOL (APAP)

Yolanda Encina Aguirre. Servicio de Urgencias Generales del CHN y Miguel Ángel Pinillos.

El paracetamol (acetaminofén) es un derivado del aminofenol muy utilizado por sus propiedades analgésicas y antitérmicas y con pocos efectos adversos usado a las dosis recomendadas. Existen presentaciones vía oral, rectal y parenteral y en algunas se asocia a otros fármacos como opiáceos, algo a tener en cuenta en caso de intoxicación.

Respecto a su metabolismo se absorbe bien por vía digestiva alcanzando un pico plasmático a los 30-60 minutos. Circula unido a proteínas plasmáticas hasta en un 50% y se metaboliza principalmente en el hígado, siendo esta su vía de eliminación fundamental.

Entre el 85-90% es metabolizado por glucoronización o sulfatación produciendo metabolitos inofensivos que se eliminan por la orina. Aproximadamente el 5-10% es metabolizado por el citocromo P450 2E1 a N-acetil-p-benzoquinoneimine (NAPQI), metabolito extremadamente tóxico para el hígado. El NAPQI se une al glutatión formando cisteína y otros compuestos atóxicos. A dosis tóxicas los sistemas de conjugación con glucurónido o sulfato se saturan lo que aumenta la vía alternativa (oxidativa), generándose más metabolito tóxico, lo que sobrepasa la capacidad neutralizante del glutatión favoreciendo el daño hepático (lesión oxidativa de los hepatocitos que causa finalmente necrosis hepatocelular).

Un aumento espontáneo de la capacidad oxidativa de estos isoenzimas y/o una depleción de glutatión por cualquier motivo, da lugar a un mayor riesgo de hepatotoxicidad. ^{1,2,3}

Check list en la anamnesis de una intoxicación por PCT

- Hora de ingesta (si la dosis es única).
- Hora de inicio y final de la ingesta (si las dosis son repetidas).
- Dosis total de PCT.
- Coingesta de alcohol etílico o de otros fármacos (especificarlos).
- Evaluar factores de riesgo (ver tabla)
- Peso del paciente en kg.
- Signos o síntomas espontáneos (náuseas, vómitos, dolor abdominal u otros).
- Tratamiento prehospitalario (inducción del vómito, carbón u otros).

FACTORES DE RIESGO QUE INCREMENTAN TOXICIDAD HEPATICA DEL PARACETAMOL	
Disminución del glutatión intracelular hepático	Malnutrición SIDA Anorexia nerviosa Fibrosis Quística Alcoholismo crónico Caquexia de cualquier origen
Incremento de la actividad oxidativa hepática	Alcoholismo crónico Tratamiento habitual con carbamazepina, fenobarbital, isoniazida, rifampicina, rifabutina, efavirenz, nebirapina y hierba de San Juan. ADVP, consumidores crónicos opiáceos...
Otros motivos	Homocistinuria Sd. De Gilbert Polimorfismo genético.

MANIFESTACIONES CLINICAS

En el cuadro clínico de la intoxicación aguda por paracetamol podemos distinguir 4 etapas:

- ETAPA I (0-24 h post ingesta). Generalmente asintomático. Puede aparecer náuseas, vómitos, malestar abdominal, dolor en hipocondrio derecho... Excepcionalmente en pacientes de edad avanzada con ingestas muy altas (>20 g) y concentraciones séricas >240mcg/ml se ha visto coma profundo, hipotensión, shock y signos ECG de isquemia miocárdica siendo estos casos de muy mal pronóstico.
- ETAPA II (24-72 h post ingesta). Desde ausencia de síntomas a dolor en hipocondrio derecho y/o moderada afectación del estado general. Analíticamente primera alteración con aumento de transaminasas (GPT>GOT), disminución tiempo de Quick y antitrombina III. Puede existir cierto grado de fracaso renal (necrosis tubular) con oliguria y muy excepcionalmente pancreatitis. La evolución puede ser hacia la curación o entrar en la siguiente fase.
- ETAPA III (72-96 h). Se hace evidente el fracaso hepatocelular con elevación máxima de transaminasas, progresión del trastorno de la coagulación y de la función renal, hipoglucemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, encefalopatía hepática, pancreatitis, coma, fallo renal y acidosis metabólica. La evolución puede ser favorable con soporte inespecífico, tratamiento con NAC o por la introducción del trasplante hepático, pero el paciente puede también fallecer por coma hepático con edema cerebral, shock y fallo multiorgánico.
- ETAPA IV (4 días a 2 semanas): Es la etapa de recuperación y mejoría o bien de progresión del deterioro, fallo multiorgánico y muerte. La resolución se produce en unos 2-3 meses después de la intoxicación.⁴

INTOXICACION SUBAGUDA. Pacientes que ingieren dosis fraccionadas de paracetamol durante 24-48-72 horas. Pueden desarrollar afectación grave hepatocelular. Los alcohólicos crónicos son particularmente susceptibles a este problema.¹

DOSIS TÓXICAS⁵

Dosis terapéutica de paracetamol: 60 mg/kg, divididos en 3-4 dosis, no más de 4 g/día y en niños 15 mg/kg/dosis cada 4-6 horas, recomendándose 7,5 mg/kg/dosis para < 10 kg peso.

Dosis Tóxica en una única ingesta:

- >150 mg/kg niños
- >125 mg/kg en adultos y >100mg/kg si tiene factores de riesgo
- Dosis de 75-150 mg/kg pueden ser tóxicas (bajo peso y factores de riesgo)
- >7,5 gr y >6 gr con factores de riesgo para adulto de 60 kg. Riesgo alto >12g.
- Dosis hepatotóxica >10 gr o 200 mg/kg en niños.

Ingesta repetida supraterapéutica:

- Período de 24 horas: >200 mg/kg o 10 g/día
- Período de 48 horas: >150 mg/kg o 6 g/día
- Si existen FR: >100 mg/kg/día o 4 g/día

En embarazadas la dosis se ha de calcular según peso actual con un máximo de 110 kg.

En obesos de más de 110 kg la dosis tóxica se determinará según peso máximo de 110 kg. en lugar de su peso real.⁶

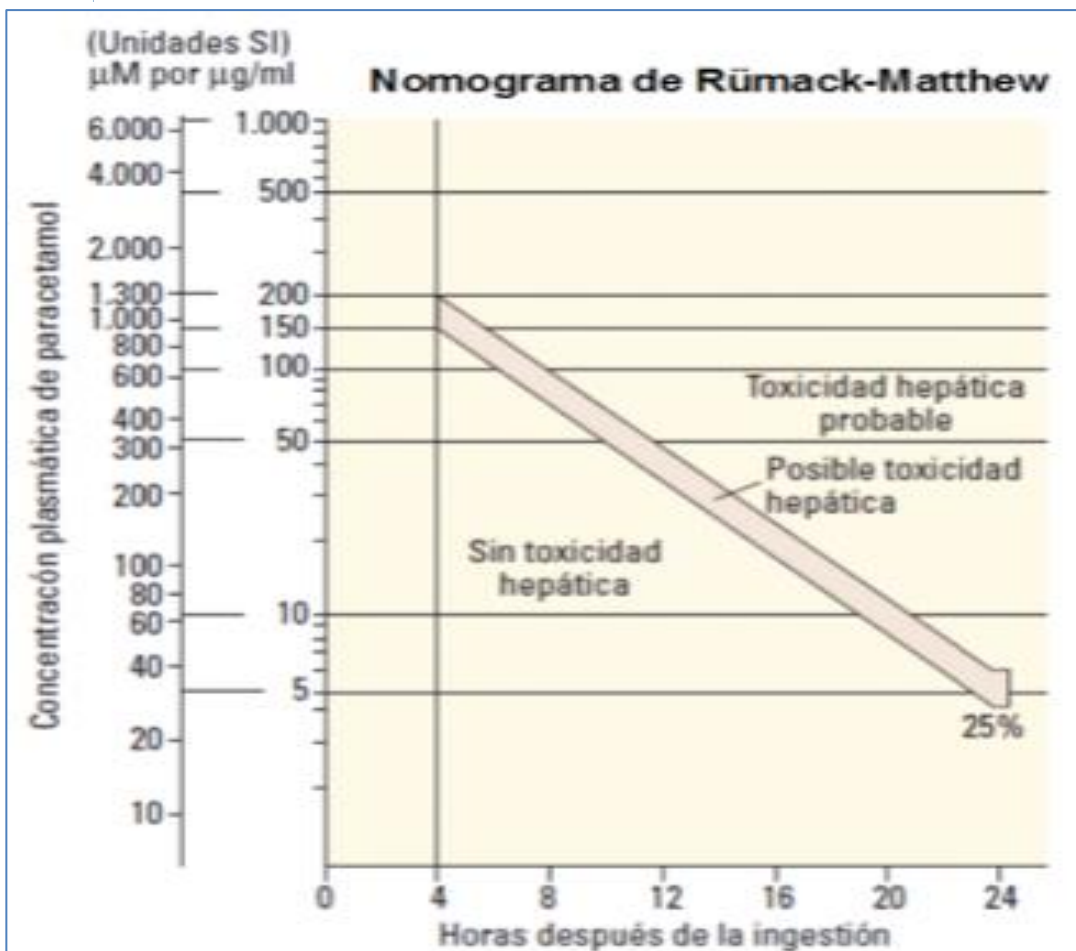
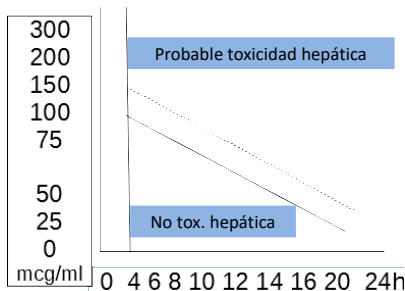
ANALITICA TOXICOLÓGICA. DETERMINACIONES PARA REALIZAR

- Determinar en todo paciente intoxicado por paracetamol: Hemograma, pruebas de coagulación con **tiempo de protrombina e INR**, urea, creatinina, iones, **ASAT, ALAT, lactato y gasometría. Niveles de paracetamol.**

La cuantificación e interpretación de los niveles plasmáticos de paracetamol es la guía para la evaluación pronóstica y terapéutica y debe hacerse solo entre las 4 y las 24 horas postingesta.

El riesgo de hepatotoxicidad se evalúa con el nomograma de Rümack-Mathew, pero únicamente es aplicable para

ingestas en dosis únicas y con conocimiento de la hora de la ingesta. El nomograma ha ido modificándose, se creó una línea de seguridad al 25% de la primera (nomograma "150") con indicación de tratamiento para valores de 150 mcg/ml a las 4 horas y para valores de 100 mcg/ml (nomograma "100") en presencia de factores de riesgo.



Disponible en: Barceló B., Castanyera B. y Puiguirguer J. JANO. 2006; 1622: 40-3

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION

- Como en todo paciente intoxicado monitorizar constantes vitales: Frecuencia Cardíaca (FC), Frecuencia Respiratoria (FR), sat. O₂, Tensión Arterial (TA), temperatura (T^a) y situación neurológica.
- Siempre analítica con Hemograma, pruebas de función renal, ALAT, ASAT, iones, INR, tiempo de protrombina, lactato y gasometría. Niveles de paracetamol (acetaminofén).

El antídoto de la intoxicación por paracetamol es la N-Acetilcisteína (NAC) que es un precursor del glutatión y evita la reacción del NAPQI con el hepatocito y por tanto el daño celular. Está indicada siempre que los niveles plasmáticos de paracetamol rebasen el límite de posible toxicidad en el nomograma (>150mcg/ml ó 100mcg/ml con factores de riesgo). Es uniformemente eficaz si se administra dentro de las primeras 8 horas de una sola sobredosis, pero posteriormente su eficacia disminuye. No obstante, un ensayo controlado demostró que la NAC

puede mejorar el resultado incluso en pacientes con encefalopatía, por lo que se han de tratar pacientes con más de 8 horas desde la intoxicación si tienen riesgo de daño hepático o la función hepática ya está alterada. La decisión de tratamiento con NAC se basa siempre en una evaluación del riesgo de daño hepático grave.² La intoxicación por paracetamol se puede clasificar según el patrón, las circunstancias y el momento de la ingestión:⁷

1. Sobredosis aguda con hora de la ingestión conocida. Utilizaremos el nomograma (hasta 24 horas) para valorar el riesgo hepatotóxico.
2. Asociado a otro tóxico, como opiáceos o anticolinérgicos que puedan retrasar su metabolización.
3. Ingesta masiva con acidosis láctica.
4. Sobredosis con tiempo de ingesta desconocido.
5. Sobredosis escalonada que implica la ingestión intencionada de una dosis potencialmente tóxica durante más de una hora.
6. Sobredosis terapéutica, la ingestión accidental de una dosis potencialmente tóxica durante su uso clínico. Presentación como paciente con dolor abdominal con vómitos y elevación de transaminasas.

En los tres últimos casos no es válido el nomograma y la decisión de iniciar el tratamiento debe basarse en la dosis total, teniendo en cuenta cualquier factor de riesgo. Igualmente, en la sobredosis con una preparación intravenosa, porque su farmacocinética es diferente. En España no existen presentaciones de paracetamol de liberación retardada.

1. INTOXICACION AGUDA. TOMA UNICA. HORA INGESTA CONOCIDA.

- Antes de las 2 horas de la ingesta:
 - Administrar Carbón activado (si ingesta >75 mg/kg), dosis de 1 g/kg. Contraindicación: Bajo nivel de conciencia.
 - Observar y esperar a las 4 horas post ingesta para sacar niveles de paracetamol. Los valores obtenidos antes de 4 horas no pueden ser interpretados porque la absorción del fármaco aún no está completada.
- Entre 4-8 horas de la ingesta:
 - Niveles de paracetamol en sangre.
 - Valorar tratamiento con NAC aplicando el nomograma.
- Más de 8 horas:
 - 8-24H POST INGESTA:
 - Comenzar tratamiento inmediatamente con NAC siempre que se crea que haya tomado una dosis significativa (>150mg/kg). No se debe esperar a tener los valores de paracetamol en sangre.
 - Realizar niveles de paracetamol en sangre. Determinar como en todos los demás casos pruebas de función hepática, función renal, electrolitos, INR, tiempo de protrombina, lactato y pH.
 - Valorar según nomograma una vez conocidos niveles de paracetamol, si continuar con NAC. Cualquier evidencia de lesión hepática debe hacer continuar la infusión de NAC.
 - >24 H POST INGESTA
 - El tratamiento debe iniciarse inmediatamente si existen signos de insuficiencia hepática.
 - Si más de 24 h tras la ingestión aguda no existe ningún signo de insuficiencia hepática, podemos esperar a los resultados de los niveles de paracetamol en sangre. Cualquier alteración de los parámetros analíticos o un nivel detectable de paracetamol sugiere una sobredosis significativa y debe iniciarse el tratamiento con NAC. Se repetirá analítica a intervalos de 8-16 horas y la infusión de NAC se puede detener con la normalización de los parámetros.³

2. ASOCIADO A OTRO TÓXICO

- Valorar según el fármaco asociado.
- Repetir niveles de paracetamol en caso de absorción retrasada (opiáceos, anticolinérgicos)

- Seguimiento clínico y analítico.
- Tratamiento simultáneo de la intoxicación asociada.

3. SOBREDOSIS MASIVA DE PARACETAMOL-ACIDOSIS LÁCTICA

- La acidosis y el coma pueden aparecer de forma temprana en ingestiones de paracetamol masivas (>500mg/kg) con niveles plasmáticos >750 mcg/ml. Dosis de más de 30-40 g.
- En estos casos tratamiento con Carbón Activado y NAC a doble dosis con tratamiento de las complicaciones pudiendo precisar hemodiálisis¹⁷.
- La ingestión masiva de paracetamol causa disfunción mitocondrial con acidosis láctica, coma, hipotermia e hiperglucemia, que, aunque es infrecuente, en estos casos se puede utilizar medidas de depuración extrarrenal siendo la hemodiálisis intermitente la más efectiva pero estos autores describen un caso utilizando diálisis sostenida de bajo rendimiento, mejoró la acidemia, disminuyó los niveles de paracetamol en sangre y además utilizando NAC a doble dosis y CA, no presentó hepatotoxicidad¹⁸.
- Otros aconsejan hemodiálisis temprana en caso ingesta masiva con evidencia de coma y disfunción mitocondrial¹⁹.
- La relación APAPpl: APAPt (en un punto temporal, basado en un tratamiento a la línea de 100 mg l⁻¹ de 1 a 4 h) ≥ 3 , indica riesgo de hepatotoxicidad²⁰.

4. SOBREDOSIS ESCALONADA

- El nomograma es poco fiable.
- Actualmente se recomienda que se deben tratar con NAC todas las sobredosis escalonadas excepto si se cumplen todos los siguientes criterios:
 - 1) El paciente está asintomático.
 - 2) [Paracetamol] < 5 mg/L.
 - 3) INR < 1,3.
 - 4) ALT < a 2 veces el límite superior de la normalidad.

5. INGESTIÓN REPETIDA SUPRATERAPÉUTICA

Dosis > 4 g/día durante varios días y dosis inferiores a 4 g/día en pacientes con factores de riesgo.

- Son pacientes candidatos a tratamiento con NAC, sobre todo si presentan síntomas digestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos) y elevación de transaminasas.

Medir niveles de PCT en sangre y transaminasas:

- Si transaminasas <50 y niveles <10 mg/L no precisan tto con NAC.
- Si transaminasas elevadas y niveles >10 mg/L, iniciar tratamiento con NAC y repetir análisis a las 8 horas, si persisten altos continuar con NAC hasta su normalización con controles cada 12 horas.
- En estos casos el tratamiento con NAC es seguro entre 8-12 horas²¹.

6. SI SE DESCONOCE LA HORA DE LA INGESTA O ÉSTA HA SIDO FRACCIONADA.⁸

Valorar en estos pacientes la semivida de eliminación del tóxico como un índice pronóstico de hepatotoxicidad, para ello se precisan dos determinaciones de paracetamol separadas más de 2 horas (T0h y T2h).

A dosis terapéuticas a vida media del paracetamol es de unas 2 horas prolongándose en sobredosis y habiéndose demostrado que si alcanza valores superiores a 4 horas el riesgo de hepatotoxicidad es alto.

- Si T2h > ó igual T0h: la absorción aún no se ha completado en la T0h.
- Si cociente (T0h/T2h) <1,4: Indica que la semivida de eliminación es >4 h y por tanto alto riesgo de toxicidad hepática.
- Si cociente (T0h/T2h) >1,4: Indica que la semivida de eliminación es <4 h y por tanto bajo riesgo de toxicidad hepática.
- En caso de duda, administrar siempre N-Acetilcisteína.

Intervalo de tiempo (h) entre determinaciones	$t_{1/2} > 4$ h si cociente \leq
2	1,4
3	1,7
4	2
5	2,4
6	2,8
7	3,7
8	4
9	4,7
10	5,6
11	6,7
12	8

$t_{1/2}$: semivida de eliminación.

- Individualizar siempre cada caso: Los algoritmos de tratamiento son directrices para ayudar en el manejo del paciente intoxicado.
- Si hay dudas sobre la indicación de tratamiento, siempre debe administrarse.
- El tratamiento con NAC no altera futuras determinaciones de niveles de paracetamol.

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE N-ACETILCISTEÍNA (NAC)^{4,12}

Terapia estandar o de 3 bolsas en 21 h:

- 1ª Dosis inicial: 150 mg/kg diluido en 250 ml de S. Glucosado 5% en 1 hora.
- 2ª Dosis: 50 mg/kg en 500 ml de S. Glucosado 5% en 4 horas.
- 3ª Dosis: 100 mg/kg en 500 ml de S. Glucosado 5% en 16 horas.
- 4ª En caso de persistir la hepatotoxicidad continuar con 150 mg/kg/24h hasta la normalización de las transaminasas o trasplante hepático.

Si el tratamiento se inició antes de las 8 horas seguir según ASAT/ALAT o INR (No niveles de paracetamol).

Si el valor ASAT/ALAT duplica el valor normal o INR >1,3 continuar con el tratamiento hasta normalización. Realizar determinaciones seriadas.

Otros regímenes terapéuticos de N-ácetilcisteína (NAC) iv que se están estudiando:

1. régimen de 2 bolsas australianas (200 mg/kg durante 4 h, luego 100 mg/kg durante 16 h, o sea 300 mg/kg en total a lo largo de 20 h), que según indican los autores tienen menos las reacciones adversas que el régimen de 3 bolsas o clásico²².
2. régimen de dosis alta (150 mg/kg durante 1 h, 14 mg/kg/h durante 20 h, o sea 430 mg/kg en total durante 21 h),
3. régimen de 12 h SNP (100 mg/kg durante 2 h, luego 200 mg/kg durante 10 h, o sea 300 mg/kg en total durante 12 h), y
4. régimen de dosis prolongada o dosis altas (100 mg/kg durante 2 h, luego 400 mg/kg durante 20 h, o sea 500 mg/kg en total durante 22 h)²³.

PESO	DOSIS INICIAL	SEGUNDA DOSIS	TERCERA DOSIS
Kg	NAC en mg		
110	16.500	5.500	11.000
100	15.000	5.000	10.000
90	13.500	4.500	9.000
80	12.000	4.000	8.000
70	10.500	3.500	7.000
60	9.000	3.000	6.000
50	7.500	2.500	5.000
XKg	X150	X50	X100

EFECTOS ADVERSOS de la NAC iv, más comunes durante la dosis de carga^{4,13}:

- Náuseas y vómitos.
- Reacciones anafilácticas, mediadas por histamina y que dependen de la concentración de acetilcisteína en sangre y está influenciada por la velocidad de infusión. El paro transitorio de la infusión y el tratamiento de los síntomas (antiemético, antihistamínico, nebulización salbutamol...) permite habitualmente continuar con el tratamiento, pero con un ritmo de infusión más lento.

La NAC debe estar disponible en los países desarrollados por ser el tratamiento de elección. Si no está disponible, la metionina oral puede ser una opción alternativa.

Si la evolución es buena y el paciente se recupera podrá ser dado de alta, evaluando previamente el riesgo de suicidio según la situación que determinó la intoxicación.

En caso de insuficiencia hepática el paciente será trasladado a UCI y se valorará la opción de trasplante hepático.

Indicaciones de la NAC, depende de:

- gramos de PCT ingeridos,
- dosis única o en varias fracciones,
- tiempo transcurrido desde la ingesta,
- PCTemia,
- semivida de eliminación del PCT,
- presencia de alteraciones biológicas hepáticas y factores de riesgo de hepatotoxicidad.

Manejo de pacientes con riesgo de toxicidad por APAP¹⁶

1. Iniciar NAC en pacientes con riesgo de hepatotoxicidad:

- a. En caso de sobredosis aguda, trazar un único [APAP] en el nomograma utilizando el momento más temprano posible de la ingestión.

Si el gráfico está por encima de la línea de tratamiento, iniciar NAC.

- i. Si el paciente corre el riesgo de una exposición masiva y prolongada al APAP (p. ej., ingestión de más de 30 g y/o antimuscarínicos combinados), es razonable un tratamiento con dosis más altas de NAC.

- b. En la RSTI (ingestas supratrapéuticas repetidas), si la [AST] está elevada, iniciar NAC.

- c. Si la AST es normal y [APAP] > 10 mcg/mL, iniciar NAC

- d. Si el paciente tiene evidencia de insuficiencia hepática (encefalopatía, elevación del tiempo de INR/protrombina), trasladar a un centro de trasplante hepático

2. Iniciar NAC IV o raramente NAC oral.

3. Evaluación de laboratorio a las 20 o 24 horas (20 horas si se utiliza NAC IV, 20-24 horas si se utiliza NAC PO).

Continuar con NAC en pacientes que siguen en riesgo de toxicidad o que han desarrollado toxicidad.

- a. Si el paciente sigue en riesgo de toxicidad ([APAP] detectable) o si la toxicidad es evidente ([AST] elevada), entonces continuar con NAC durante 16-24 horas más

- b. Si la [APAP] a las 20-24 horas está muy elevada, considerar una terapia con NAC a dosis más altas

4. Continuar con la evaluación de laboratorio cada 16-24 horas.

5. Detener la NAC cuando el paciente ya no tenga riesgo de toxicidad:

- a. Si la insuficiencia hepática era evidente, continuar con la NAC hasta que el INR < 2, la encefalopatía se resuelva y la [APAP] sea indetectable

- b. Si la insuficiencia hepática no era evidente, pero la [AST] estaba elevada, entonces continúe con la NAC hasta que la [AST] haya disminuido a < 1.000 UI/L, no haya evidencia de insuficiencia hepática y la [APAP] sea indetectable

AST=aspartato aminotransferasa; INR = relación internacional normalizada; IV = intravenoso; NAC = N-acetilcisteína; PO = oral; RSTI = ingesta supratrapéutica repetida.

DESTINO DEL PACIENTE

Ingresará en Observación para su tratamiento con NAC durante 21 horas:

- (si NAC antes de las 8h). Si ASAT/ALAT o INR (**NO** niveles de PCT) son normales – ALTA.

- Si las transaminasas están elevadas se mantiene el tratamiento con NAC hasta que se normalicen.

- A veces en pacientes que se ha comenzado la (administración de NAC pasadas las 8 h), pueden tener una

elevación de transaminasas, que no suelen pasar de 500 IU/L, las siguientes horas. Repetir determinaciones de ASAT/ALAT, INR y revalorar el seguimiento en planta de Digestivo.

- En caso de insuficiencia hepática a UCI y valorar el trasplante.
- En caso de ser dado de alta, si presenta síntomas digestivos debe volver a Urgencias y realizar analítica.

Principales indicaciones inmediatas del tratamiento con NAC¹⁵

- Sospecha de una ingesta masiva (> 200 mg/kg). No espere al resultado de la PCTemia *.
- Pacientes con anamnesis compleja (coma por coexistencia de otros tóxicos, niños, motivación suicida y escasa fiabilidad de la anamnesis).
- Ingesta de una dosis tóxica y en la que problemas técnicos impiden determinar de inmediato la PCTemia o realizar un perfil hepático *.
- Ingesta de una dosis tóxica y el resultado de la PCTemia no está disponible antes de las 6 h de la ingesta *.
- El resultado de la analítica extraída a partir de las 4 h de la ingesta confirma el riesgo de hepatotoxicidad, ya sea aplicando el nomograma «150» o «100», según los factores de riesgo de cada caso.
- La PCTemia es baja, pero «cercana» al punto de corte, en ingesta de formulaciones retard de PCT (no existen en España) o coingesta de fármacos que retrasan la absorción de PCT, como la codeína o el tramadol.
- Se detecta una citólisis hepática no atribuible a otra causa, independientemente de la dosis afirmada, de la PCTemia, del tiempo transcurrido desde la ingesta o del cálculo de la semivida de eliminación del PCT.
- Si el paciente es diagnosticado tardíamente de hepatitis tóxica por PCT (en la fase clínica 3), iniciar y continuar con toda la pauta de NAC.

* Cuando se tenga el resultado de la PCTemia, ya se decidirá si continuar o no.

Hay tres escenarios en los que se recomienda preferentemente la NAC IV¹⁶:

- (1) toxicidad de la APAP en mujeres embarazadas,
- (2) insuficiencia hepática inducida por la APAP, y
- (3) vómitos intratables que impiden el tratamiento oral.

Duración del tratamiento con NAC¹⁶:

- Todas las duraciones estudiadas de NAC son eficaces cuando se inician en un plazo de 8 horas.
- En lugar de una duración única de la terapia para todos los pacientes, es conveniente ampliar los protocolos de tratamiento en función de la evolución clínica del paciente.
- Continuar con la NAC mientras el paciente siga en riesgo o tenga hepatotoxicidad, y detener la NAC cuando ese riesgo o toxicidad haya desaparecido.
- El tratamiento con NAC debe continuarse hasta que se complete el metabolismo de la APAP (la [APAP] está por debajo de la detección) y no haya signos de hepatotoxicidad.

Criterios para seguir con el NAC, una vez completado la pauta de 21 horas:

- Si hay evidencia de lesión hepática ([AST] > 1.000 UI/L, PT/INR mayor que el doble de lo normal, o hay encefalopatía) o el metabolismo de la APAP es incompleto ([APAP] detectable).
- Si una vez finalizado el tratamiento con NAC el paciente está en situación de hepatitis tóxica (transaminasas en ascenso o por encima de 1.000 unidades o con insuficiencia hepatocelular), continuar con la NAC: 150 mg/kg/24 h, en infusión continua con suero glucosado al 5% todo el tiempo que sea necesario, es decir, hasta constatar signos biológicos de mejoría evidente (habitualmente en 3-4 días más) o hasta que se practique el trasplante hepático².
- Para los pacientes que desarrollan insuficiencia hepática, se recomienda continuar con la NAC IV hasta que la PT o el INR sean inferiores al doble de lo normal y la encefalopatía, si está presente, se haya resuelto. Para los pacientes sin insuficiencia hepática, pero con una [AST] elevada, recomendamos continuar con la NAC hasta que las anomalías hepáticas mejoren (p. ej., la [AST] está disminuyendo y es < 1.000 UI/L o la relación [AST]/[ALT] es < 0,4).

Criterios para suspender el tratamiento con NAC¹⁵:

- Se ha completado la pauta prevista y el paciente no presenta una situación de hepatitis tóxica, es decir, las GOT/GPT no están en ascenso y no hay indicios de insuficiencia hepatocelular.
- El paciente ha presentado una reacción anafilactoide (rash, prurito, brocoespasmo, angioedema, etc) al tratamiento con NAC, posible infusión iv rápida, (suspensión transitoria durante 15-20 min y administración de antihistamínicos y una vez mejorado reintroducirlo con infusión más lenta).
- El tratamiento se ha iniciado precozmente por una sospecha de intoxicación grave tras ingesta única y la PCTemia, pasadas 4 h de la ingesta, descarta el riesgo de hepatotoxicidad.
- Es razonable acortar un curso fijo de NAC si el paciente tiene un riesgo bajo y se cumplen los criterios anteriores ([APAP] indetectable, [AST] normal, PT/INR menos del doble de lo normal y sin encefalopatía).
- Tras iniciar NAC por cualquier motivo, se observa por el cálculo de la semivida de eliminación que la NAC es innecesaria.
- La [AST] debe utilizarse para determinar si se debe suspender la NAC, ya que la [AST] disminuye antes al recuperarse que la [ALT] (vida media de 15 h para la [AST] y 40 h para la [ALT]).

PREDICTORES DE RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD^{3,9,10,16}

A pesar de la aplicación del nomograma existe una pequeña proporción de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad. Para mejorar la detección temprana de los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar lesión hepática existen unos predictores de riesgo y se investiga en busca de nuevos biomarcadores.

- La NAC altera el Tº de Protrombina (TP) e INR.
- Con el tratamiento de vitamina K, si mejora, indica que el hígado es viable y si no hay mejoría, utilizar los indicadores TP e INR.
- La administración de plasma fresco congelado (PFC) o complejos protrombínicos (PCC o FFP) empeora el TP e INR y puede no mostrar empeoramiento hepático y sólo estarán indicados en caso de evidente hemorragia.

- Factores predictores de gravedad:

- Generales: Sobredosis intencionada (Ingesta de >150 mg/kg), dosis supraterapéuticas y retraso en la administración de la NAC.
- Niveles de PCT > 200 mg/L a las 4 horas ó 30 mg/L a las 15 h.
- Otros factores son: la duplicación rápida de la [AST] o la [ALT] (duplicación < 8 horas) y que la [AST] o la [ALT] alcancen las 1.000 UI/L en las 20 horas siguientes al comienzo del tratamiento con NAC.
 - Se habla de lesión hepática aguda en caso de estar más de 2 veces elevado el ALAT o por encima de 50 UI/L²⁴.
- Producto de multiplicación [paracetamol] x ALAT, si este es <1500, bajo riesgo; 1.500-10.000 de bajo a moderado riesgo; > 10.000 mg/L por UI/L de alto riesgo. En este artículo llegan a la conclusión que: *La hepatotoxicidad es muy probable cuando el producto paracetamol-aminotransferasa inicial era mayor de 10.000, sobre todo cuando acuden después de las 8 h*. Había una baja probabilidad de hepatotoxicidad en pacientes que reciben NAC dentro de las ocho horas de sobredosis o cuando el producto fue inferior a 10.000 o menor de 1500 en cualquier momento. Se utilizó el régimen de 2 bolsas (con 2 infusiones de NAC 200 mg/kg durante 4h seguidos de 100 mg/kg a pasar en 16h, o sea 300 mg/kg en 20 h) para poder compararlo con otro protocolo similar²⁵.
- Acidosis láctica, un [lactato] superior a 3,5 mmol/L a las 55 horas de la ingestión de APAP o [lactato] superior a 3,0 mmol/L después de la infusión de líquidos es un predictor sensible y específico de la muerte del paciente sin trasplante. Acidosis láctica, puede ser marcador de gravedad, tanto en presentaciones tempranas como reflejo de la inhibición mitocondrial por NAPQI, como en fases tardías como marcador de daño hepático.¹¹
- La combinación de hipoglucemia, coagulopatía y acidosis láctica funcionó mejor que los criterios de King's College para predecir la muerte o el trasplante²⁶.
- Determinaciones alteradas además del empeoramiento de TP, INR, a partir del 4º día, lactato, creatinina y fósforo.
- Nuevos biomarcadores, la Gc-globulina sérica, la concentración del factor V, la relación factor VIII/V, miRNA-122 (micro RNA del hígado), HMGB1.

Actualmente no existe una herramienta de predicción de riesgo ideal que identifique el riesgo de hepatotoxicidad

de un paciente mientras se trata con NAC. Una estrategia podría ser el uso del producto paracetamol x ALT con análisis sanguíneos seriados en pacientes que se presentaron a las 8 h post-sobredosis. O un solo producto calculado más de 8 h de después de la sobredosis podría utilizarse para predecir el riesgo hepatotóxico.

ANTE LA DUDA DE TRATAR O NO Y DADA LA INOCUIDAD DEL TRATAMIENTO Y EL RIESGO DE HEPATITIS TÓXICA GRAVE, SIEMPRE TRATAR.

EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO¹⁶

Determinar el pronóstico de un paciente y predecir los pacientes que requieren un trasplante en una fase temprana de la enfermedad es un área importante de la investigación actual.

Estos criterios son beneficiosos para determinar si se traslada a un paciente a un centro de trasplantes porque la puntuación se calcula fácilmente, es sensible y está disponible en el primer día de ingreso.

1. Los indicadores de mal pronóstico y valoración por Hepatología por si necesita, trasplante hepático y ser trasladado a dicho centro, con los **Criterios del King's College¹ (KCC) modificados:**

- Acidosis metabólica (pH < 7,30) o Lactato > 3,0 mmol/L, después de la infusión de líquidos (criterios tardíos, por lo que estos criterios no son útiles como predictores tempranos ni como estándares para el traslado a un centro que realice un trasplante hepático) o
- Un INR > 7
- Encefalopatía hepática (grado III/IV)
- Creatinina superior a 3,4 mg/dl y
- Un fósforo mayor de 1,2 mmol/l.

2. Evaluación de la fisiología aguda y la salud crónica II (>12) o APACHE II.

- Una puntuación de APACHE II superior a 15 en pacientes con ingestión aislada de APAP es tan específica como los criterios KCC anteriores y ligeramente más sensible y una puntuación APACHE II superior a 60 identifica a más pacientes con disfunción multiorgánica que requieren un trasplante.

3. Evaluación secuencial del fallo orgánico (>12) o SOFA:

- Puntuación > de 7 en las primeras 96 horas, predicen un aumento de la mortalidad.

- Menos de 7, tienen un riesgo bajo de mortalidad.

4. Modelo para la enfermedad hepática terminal (>32) o MELD:

- Riesgo elevado > de 32.

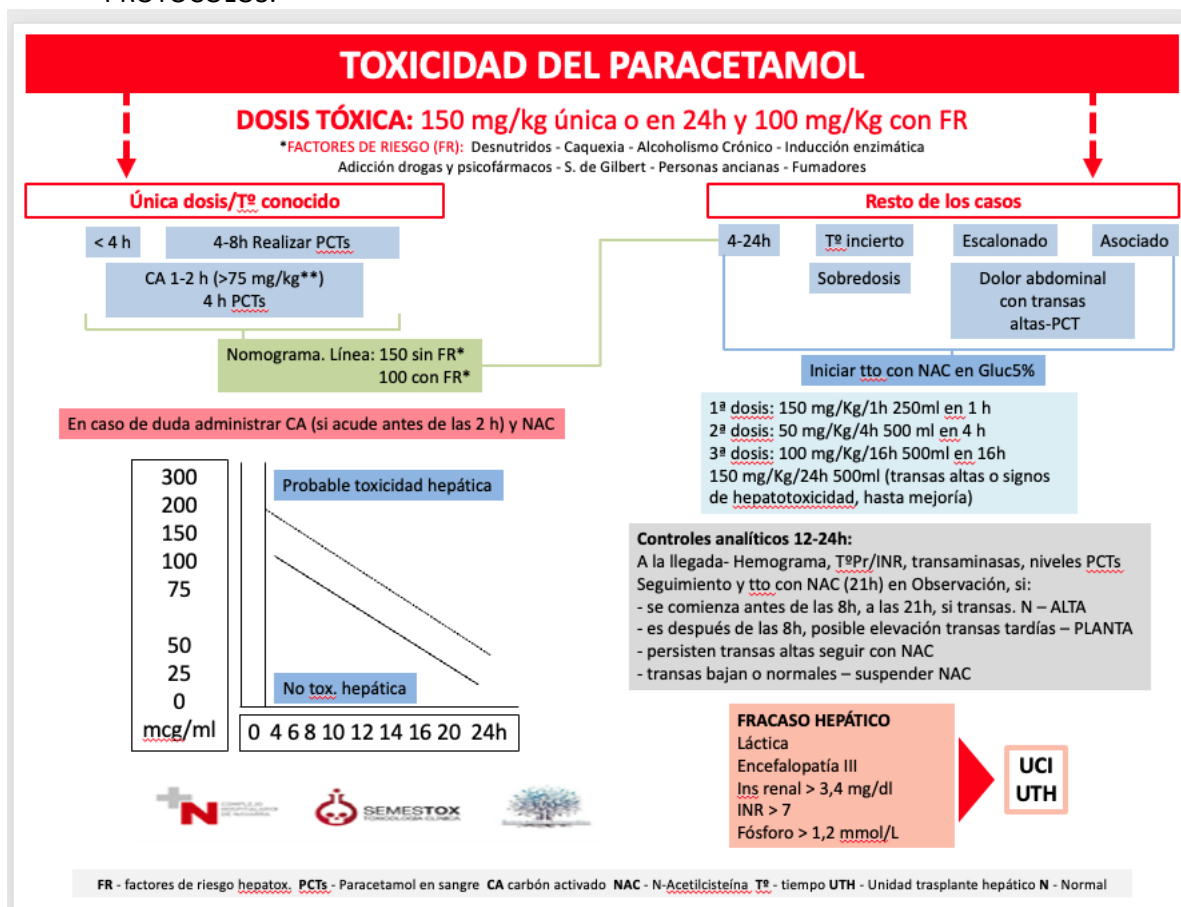
Las puntuaciones KCC, APACHE II, SOFA y MELD, así como el [lactato] sérico a las 12 horas del ingreso, son útiles para tomar decisiones sobre los pacientes. Estas puntuaciones predicen una mortalidad elevada y la necesidad de un nivel de cuidados superior, **pero las puntuaciones más específicas son la KCC, APACHE II (> 11) y SOFA (> 12)**. Estos datos nos orientaran para enviar al paciente a una Unidad de Medicina Intensiva, consulta a Hepatología o traslado a una Unidad de Cirugía de Trasplantes.

SI HAY INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y SE REÚNEN DETERMINADOS CRITERIOS: SISTEMA MARS HASTA LLEGADA DE HÍGADO COMPATIBLE.

10 PUNTOS CLAVE PARA LA ASISTENCIA DE CALIDAD EN LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL.¹⁴

1. Dosis ingerida.
2. Tiempo transcurrido desde la ingesta.
3. Factores de riesgo del paciente.
4. Extracción de sangre >4 horas y <24 horas para niveles de paracetamol. Además de transaminasas, INR, creatinina....
5. Aplicar correctamente el nomograma de Rumack-Matthew (única dosis, hora conocida y <24h desde la ingesta).
6. Resto de casos con ingesta tóxica dar NAC y según resultados valorar seguir o suspender.
7. Cálculo correcto de la dosis de NAC, del diluyente y del tiempo de dosificación.
8. Administración precoz de la NAC si hay indicación (<8h si es posible).
9. Administración prolongada de la NAC si es preciso (recuperación hepática)
10. Disponer de una "vía clínica" multidisciplinaria para mejorar la calidad del tratamiento.

PROTOCOLOS:



RESUMEN

Intoxicación aguda:

1. Toma única. Hora de ingesta conocida. Nomograma a las 4h:
 - Entre 4-8 h. Aplicar Nomograma. Carbón activado.
 - Más de 8 h: 8-24 h. Aplicar el Nomograma. Comenzar con NAC.
 - > 24 h. No vale el Nomograma. Comenzar con NAC, si hay afectación hepática.
2. Asociado a otro tóxico, tratar los tóxicos.
3. Sobredosis masiva con acidosis láctica:
 - Dosis más de 30-40 g. o >500 mg/Kg o niveles PCT > 750 µg/ml-
 - Carbón activado y NAC a doble dosis y valorar hemodiálisis.
4. Sobredosis escalonada: Nomograma poco fiable y dar NAC excepto:
 - 1) El paciente está asintomático.
 - 2) [Paracetamol] < 5 mg/L.
 - 3) INR < 1,3.
 - 4) ALT < a 2 veces el límite superior de la normalidad.
5. Ingestión repetida supraterapéutica: dosis > 4g o menos con factores de riesgo administrar NAC:
 - Si presenta síntomas digestivos
 - Si trasaminasas son mayores de 50 mg/dL y niveles > 10 mg/L, repetir análisis. Seguir hasta su normalización.

Intoxicación subaguda:

- Si se desconoce la hora de la ingesta o ha sido fraccionada (de 1 a 3 días):
- Valorar la semivida de eliminación para tratar o en caso de duda hacerlo.

URG CHN Navarra
Abril 2015

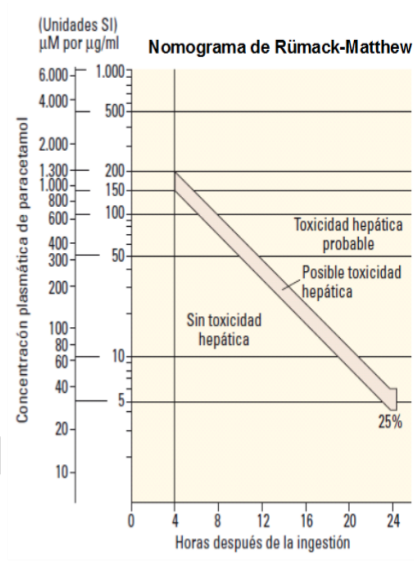
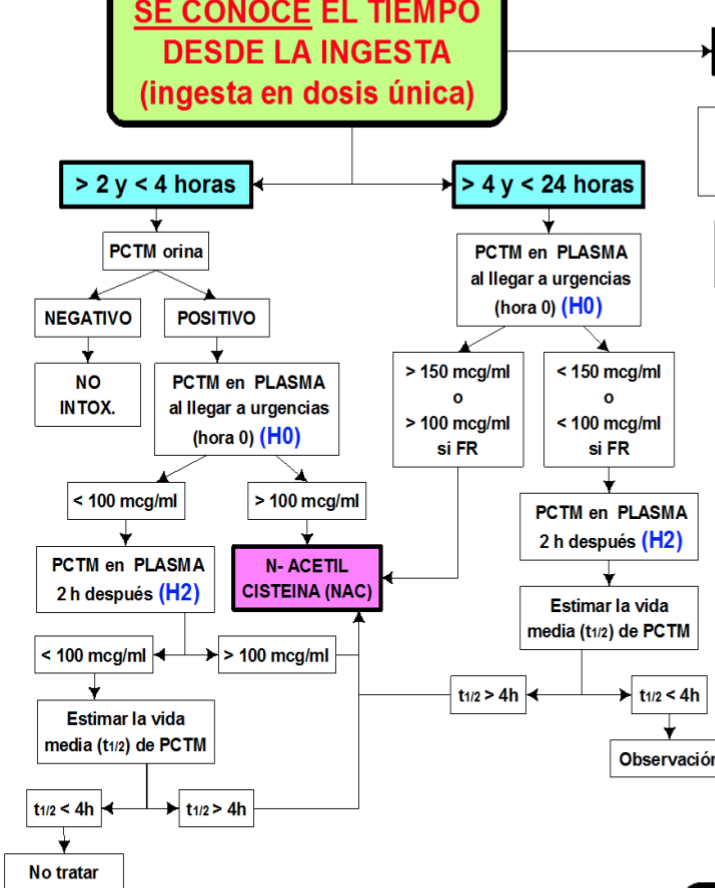
INTOXICACION PARACETAMOL (PCTM)

DOSIS TÓXICA:
 • Niños: 150 mg/Kg
 • Adultos: 125 mg/Kg
 • Adultos con factores de riesgo (FR): 100 mg/Kg

FACTORES DE RIESGO (FR): Desnutrición, disfunción hepática, ancianos, Gilbert, alcoholismo crónico, neoplasias, VIH, algunos fcos (carbamacepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina, retrovirales, etc)

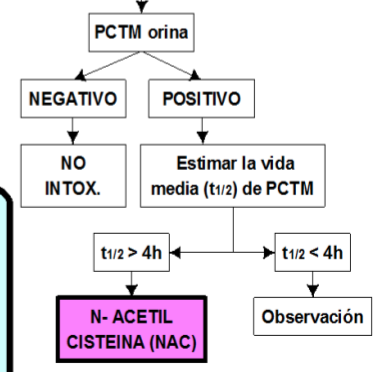
ETAPAS DE LA INTOXICACION:
 • Fase I (primeras 24 h): Generalmente asintomática (náuseas, vómitos)
 • Fase II (24 - 72 h): Alter. analítica hepática, oliguria, dolor HCD, pancreatitis.
 • Fase III (72 - 96 h): Gran elevación de ALT/AST (incluso > 10.000), ictericia, encefalopatía, coagulopatía
 • Fase IV (4 d - 2 sem): Los que sobreviven se van recuperando sin daño hepático crónico

SE CONOCE EL TIEMPO DESDE LA INGESTA (ingesta en dosis única)



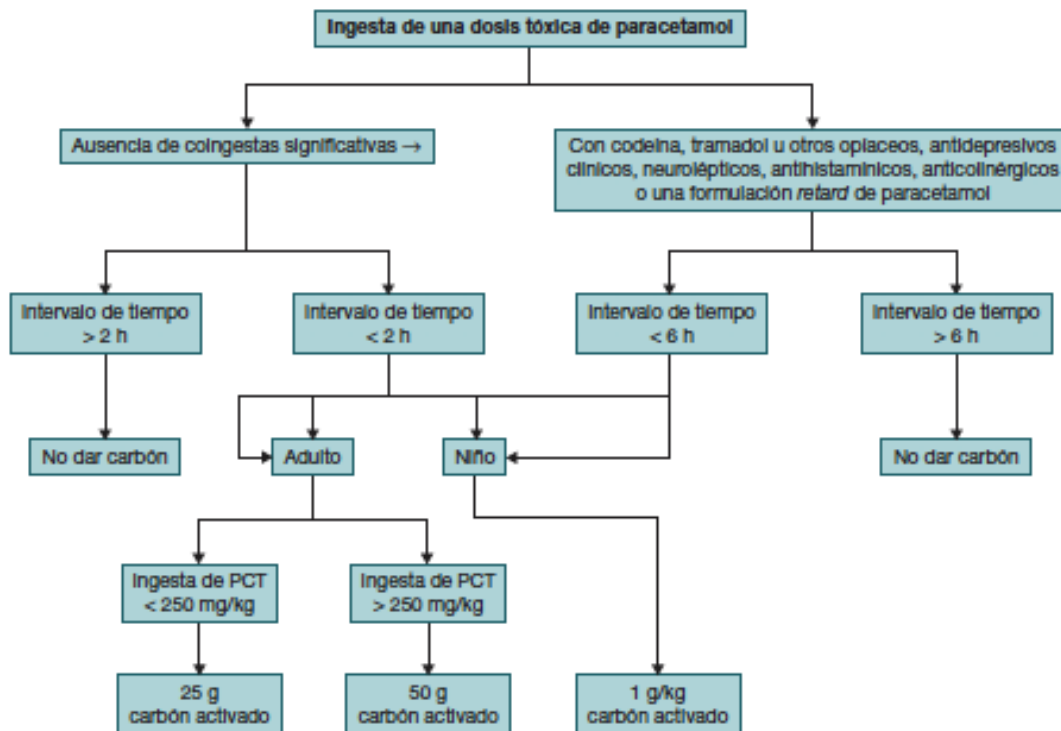
Estimación de la vida media (t_{1/2}) del PCTM
 1º: Medir el PCTM al llegar a urgencias (H0)
 2º: Medir el PCTM 2 horas más tarde (H2)
 3º: Dividir H0/H2:
 Si <1,4, la t_{1/2} será > 4h, osea ALTO RIESGO de toxicidad
 Si >1,4, la t_{1/2} será < 4h, osea BAJO RIESGO de toxicidad
 > Es fundamental que el PCTM esté en fase de eliminación.
 > Si la segunda determinación (H2) fuese igual o mayor que la primera (H0), indicaría que la absorción aun no se ha completado al obtener la H0.

SE DESCONOCE EL TIEMPO DESDE LA INGESTA (no usar el nomograma de Rumack-Matthew)

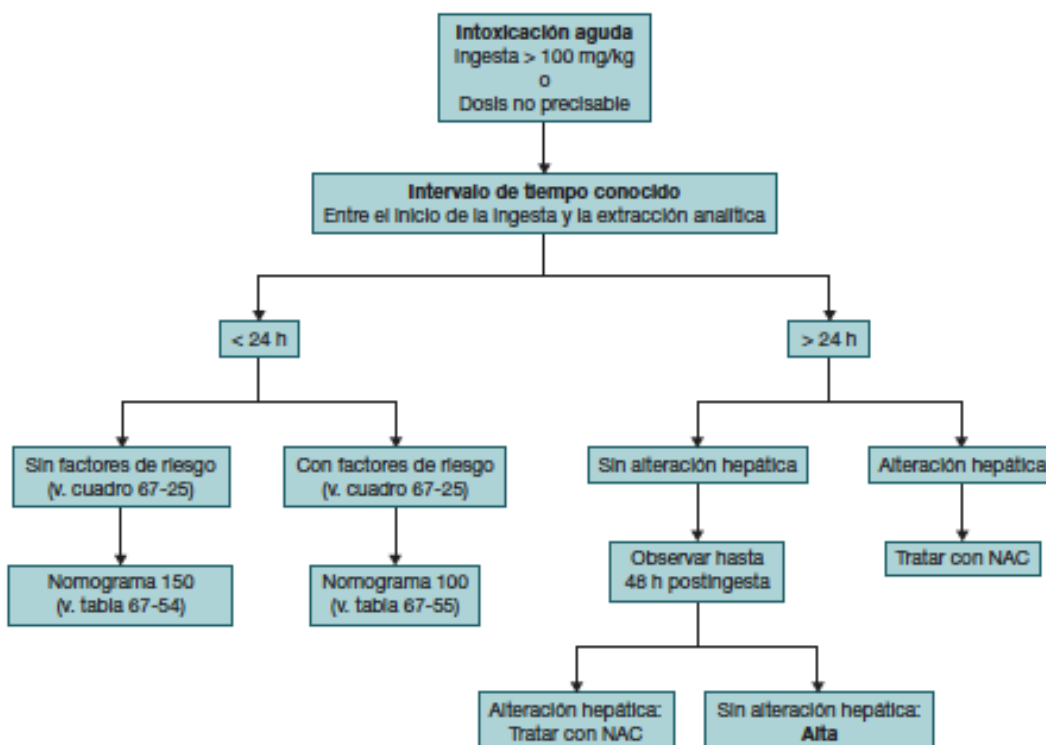


TRATAMIENTO: N-ACETILCISTEINA IV (Fluimucil antidoto al 20%)
 Carbón activado: 1 - 2 g/Kg VO (mínimo 25 g). Solo si < 2 h postingesta.
 • Bolo inicial: 150 mg/Kg en 250 ml SG5% a pasar en una hora. Seguir con...
 • 2ª dosis: 50 mg/Kg en 500 ml SG5%. Pasar en 4 horas (125 ml/h). Seguir con...
 • 3ª dosis: 100 mg/Kg en 500 ml SG5% a pasar en 16 horas (31 ml/h).
 TOTAL: 21 horas de tratamiento

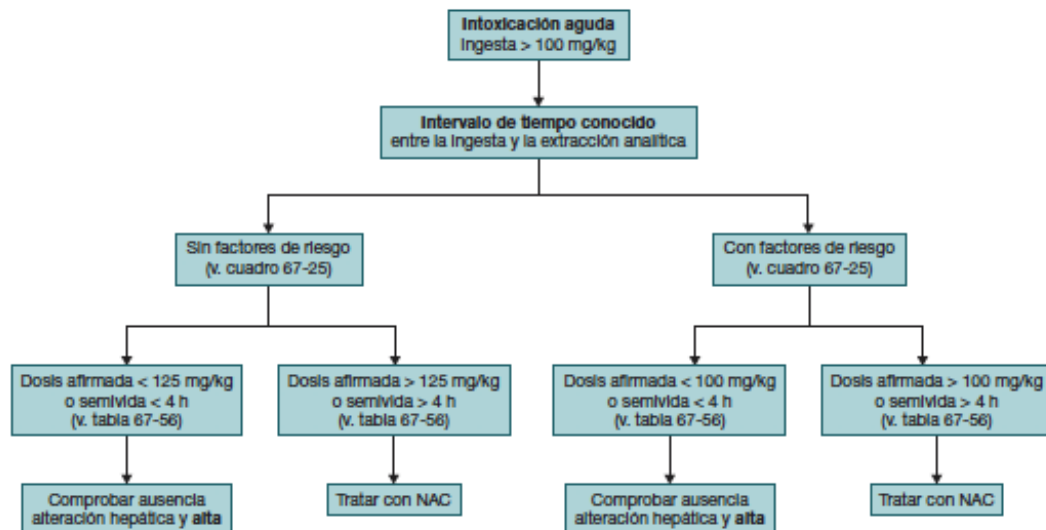
PROTOCOLOS TOXICOLOGÍA CLÍNICA. Nogué¹⁵



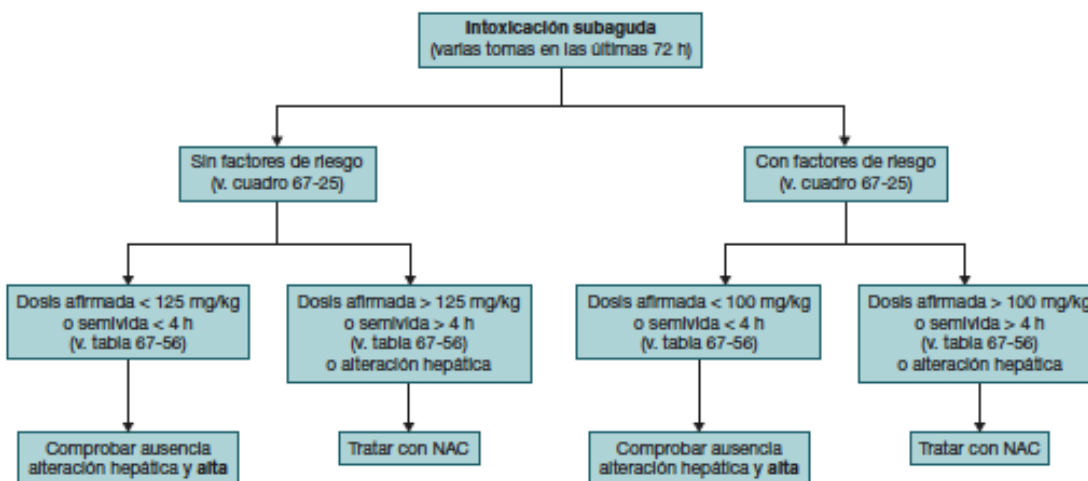
• Figura 67-60 Indicación y dosificación del carbón activado tras la Ingesta de una dosis tóxica de PCT.



• Figura 67-61 Algoritmo que muestra la actitud que se debe seguir ante una Intoxicación aguda por PCT cuando se conoce el intervalo de tiempo entre la ingestión (dosis única) y el momento de hacer la extracción analítica (entre 4 y 24 h después de la ingestión). Algoritmo válido para la ingestión de una dosis tóxica o de una dosis no precisable. La alteración hepática se refiere fundamentalmente al aumento de las transaminasas y siempre obliga, si se detecta, al tratamiento con NAC.



• Figura 67-62. Algoritmo que muestra la actitud que se debe seguir ante una intoxicación aguda por PCT cuando no se conoce el intervalo de tiempo entre la ingesta (dosis única) y el momento de hacer la extracción analítica (entre 4 y 24 h después de la ingesta). Algoritmo válido para la ingesta de una dosis tóxica o de una dosis no precisable. Para factores de riesgo, véase el cuadro 67-25. Para el cálculo de la semivida de eliminación, véase la tabla 67-56. La alteración hepática se refiere fundamentalmente al aumento de las transaminasas y siempre obliga al tratamiento con NAC.



• Figura 67-63. Algoritmo que muestra la actitud que se debe seguir ante una intoxicación con dosis fraccionadas de PCT. Se considera que algunos pacientes tienen mucho más riesgo de hepatotoxicidad en caso de sobredosis de PCT (v. cuadro 67-25). La alteración hepática se refiere fundamentalmente al aumento de las transaminasas y siempre obliga al tratamiento con NAC. (Imagen por cortesía del Dr. Santiago Nogué.)

Con permiso del autor

Bibliografía.

1. Nogué S. Intoxicaciones agudas. Protocolos 2010. Paracetamol; 464-69
2. Ferner RE., Dear JW, Batteman DN. Management of paracetamol poisoning. BMJ 2011;342: d2218 doi: 10.1136/bmj. d2218
3. Palipane N., Jiad E., de Wolff JF. Paracetamol overdose. BrJ Hosp Med, February 2015. 76.(2): C18-22
4. De Anna W. Turner. Duration of intravenous N-acetylcysteine in Acetaminophen Poisoning. How should we approach the "killer" painkiller? Pharm D. October 25, 2013
5. Dart RC et al. Acetaminophen Poisoning: An Evidence. Based Consensus Guideline for out of Hospital Management. Clin. Toxicology. (Phila), 2006, 44(1):1-18
6. Batteman DN et Vale A. Paracetamol (acetaminophen). Medicine 2016; 44 (3); 190-2
7. <http://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/question-from-practice-management-of-paracetamol-overdose/11137924.article>.
8. Castanyer-Puig B., Barceló-Martín B., Puiguriguer-ferrando J., Rovira-Illamola M., Soy-Muner D. y Nogué-Xarau S. Clinical value of estimated half-life in paracetamol poisoning as a complement to Rumack's nomogram. Med Clin (Barc.). 2007; 129 (13): 501-3

9. Wong A. And Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clinical Toxicology* (2017); <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2017.1317349>
10. Carthy ER & Shawn DP Ellis. Paracetamol poisoning in the UK:a meeting report from Pharmacology 2013. Elion ET y Ellis SDP. *Expert Rev Clin Pharmacol* Vol 7, 2014;70 (2): 147-1449. <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2014.889564>
11. Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2011 Jan;71(1):20-8. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03765.x.
12. Daly FS, Fountan JS, Munay L. Graudins A. And Buckley NA. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand-explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *MJA* 2008; 188(5):296-301
13. Wong A, Graudins A. N-acetylcysteine regimens for paracetamol overdose: time for a change? *Emerg Med Australas.* 2016 Dec;28(6): 749-751. Doi:10. 10.1111/1742-6723.12610
14. Petite et al. *Emerg Med J* 2012; 29:482
15. Nogué s., Puiguriner j., Berceó B. y Escorrsell A. Paracetamol. En: *Toxicología Clínica*. Nogué S. Ed Elsevier 2019: 515-22
16. Hendrickson RG.and McKeown NJ. Acetaminophen. In: Goldfrank's. ED Mc Graw...2019: 472-491
17. Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin Toxicol (Phila)*. 2017; 23:1-11. doi: 10.1080/ 15563650.2017.1334915. [Epub ahead of print].
18. Anselm Wong, Roger L. K. Tong, Liam Ryan, Tim Crozier and Andis Graudins. The use of sustained low efficiency dialysis (SLED) in massive paracetamol overdose. *CLINICAL TOXICOLOGY*, 2018; 56 (3): 229-31. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1358366>
19. Jill Topeff, Hsiao-Ting Regelman, Travis Olives and Jon Cole. 193. Could early dialysis have prevented a death from acetaminophen treated with timely NAC?. *CLINICAL TOXICOLOGY*, 2017. Pag 113-4.
20. Marks DJB, Dargan PI, Archer JRH, Davies CL, Dines AM, Wood M, Greene SL. Outcomes from massive paracetamol overdose: a retrospective observational study.*Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jun;83(6):1263-1272.
21. Wong A, Gunja N, McNulty R, Graudins A. Analysis of an 8-hour acetylcysteine infusion protocol for repeated supratherapeutic ingestion (RSTI) of paracetamol. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018; 56(3): 199-203. doi:10.1080/15563650.2017.1359620
22. Richard McNulty, Ji Min Elizabeth Lim, Pramod Chandru and Naren Gunja. Fewer adverse effects with a modified two-bag acetylcysteine protocol in paracetamol overdose. *CLINICAL TOXICOLOGY*, 2018; 56 (7): 618-21 <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1408812>
23. H. K. Ruben Thanacoodya, H. Fred Nijhoutb, Mike C. Reedb and Simon Thomasa. 107. Mathematical modeling of the effect of different intravenous acetylcysteine regimens on hepatic glutathione regeneration and hepatocyte death following simulated acetaminophen overdose North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT) Abstracts 2017, *Clinical Toxicology*, pag 65. DOI: 10.1080/15563650.2017.1348043
24. Wong A, Sivilotti ML, Gunja N, McNulty R, Graudins A. Accuracy of the paracetamol-aminotransferase product to predict hepatotoxicity in paracetamol overdose treated with a 2-bag acetylcysteine regimen. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Jul 31:1-7. doi:10.1080/15563650.2018; 56 (3):182-8.
25. Anselm Wong, Marco L. A. Sivilotti, Naren Gunja, Richard McNulty and Andis Graudins. Accuracy of the paracetamol-aminotransferase product to predict hepatotoxicity in paracetamol overdose treated with a 2-bag acetylcysteine regimen. *Clinical Toxicology* 2017; 56 (3):182-8. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1355058>
26. Levine M, Stellpflug SJ, Pizon AF, Peak DA, Villano J, Wiegand T, Dib C, Thomas SH. Hypoglycemia and lactic acidosis outperform King's College criteria for predicting death or transplant in acetaminophen toxic patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018, 57 (7): 622-5. Doi:10.1080/15563650.2017.1420193.