

Carrera de médico especialista en Toxicología



Facultad de Medicina – Universidad de Buenos Aires



MONOGRAFÍA:

PARACETAMOL:
Actualización de una
intoxicación cada vez más
frecuente

Autor: Médico Julián Irigoyen

Tutor: Profesora Titular Regular de Toxicología

María Rosa González Negri

2016

Carrera de médico especialista en
Toxicología

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

DIRECTOR

Prof. Dr. Carlos Damín

SUBDIRECTOR

Prof. Adj. Julio Garay

DIRECTORA ASOCIADA SUBSEDE H. FERNÁNDEZ

Doc. Asoc. Beatriz Di Brasil

ÍNDICE

Introducción	4
Historia	5
Farmacocinética	8
Farmacodinámia	9
Indicaciones y vías de administración	10
Posología	11
Presentaciones	12
Efectos adversos	14
<u>INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL</u>	15
Toxicocinética	15
Toxicodinamia	16
Dosis tóxica	17
Clínica	19
Diagnóstico	21
Conclusión	

Bibliografía _____

INTRODUCCIÓN

El Paracetamol es un fármaco con propiedades antipiréticas y analgésicas con prácticamente nula actividad antiinflamatoria cuya utilización ha ido en aumento con el correr de los años, en desmedro de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el Ácido Acetilsalicílico, ya que presenta menos efectos adversos (principalmente a nivel gastrointestinal).

Los cuadros de intoxicación por esta droga se ven tanto en niños, por ingesta accidental de los mismos o por sobredosificación de sus padres, como en adultos, por automedicación, administración prolongado o por intento de suicidio.

Su amplia distribución, ser de venta libre y uso cotidiano hace que la población no tenga presente al Paracetamol como un fármaco capaz de producir algún efecto nocivo en la salud de las personas que lo usan.

Las presentaciones coloridas para pacientes pediátricos hacen que llamen la atención de los niños, predisponiendo a su ingesta accidental.

Según la OMS, los suicidios han aumentado un 60% en los últimos 45 años (hay 20 intentos por cada suicidio consumado). Además, en la mayoría de los intentos se utiliza medicación "al alcance" de las personas (medicación de base, de familiares o convivientes o disponible en el domicilio). En varios sitios web, en los cuales se recomiendan (no es un error) diferentes formas efectivas de suicidarse, la sobredosis de Paracetamol es una de las maneras que con mayor frecuencia se describe.

Siempre se debe tener presente las medicaciones compuestas (fármacos que presentan más de un principio activo), ya que el Paracetamol es una de las drogas más utilizadas en este tipo de presentaciones, encontrándose asociado, entre otros, a cafeína, antihistamínicos y opiáceos.

Todos estos factores hacen que la intoxicación por Paracetamol sea una patología que se observa cada vez con mayor frecuencia, tanto en una guardia de emergencia pediátrica como de adultos.

Desde los primeros casos de intoxicación hasta la actualidad, se han hecho diferentes y múltiples estudios al respecto del diagnóstico y tratamiento de esta patología, siendo todavía un tema en discusión.

El objetivo de esta monografía es hacer una revisión exhaustiva sobre la intoxicación por Paracetamol, haciendo hincapié en los diferentes esquemas de diagnóstico y tratamiento que se han hecho a lo largo del tiempo y así poder actualizarlo y poder llegar a una conclusión al respecto.

HISTORIA

En la antigüedad la fiebre siempre era un signo de enfermedades graves ya que al no existir antibioticoterapia, las infecciones (causante de la gran mayoría de los casos de fiebre) fácilmente presentaban un mal pronóstico con alta morbimortalidad. Además, al no haber vacunación ni otras medidas de prevención, las infecciones eran más frecuentes. Todo esto hacía que la expectativa de vida fuera baja y que la principal causa de muerte fueran las infecciones.

Al no poseer herramientas para tratar la causa, la asistencia del paciente consistía en aliviar los síntomas, por lo que el tratamiento de la fiebre siempre ha sido muy relevante y se han utilizado varios y diferentes métodos.

Durante el siglo XIX se utilizaban compuestos naturales para reducir la fiebre en el tratamiento de las infecciones. Los más utilizados eran extractos de la corteza de sauce, que contenía salicilinas (que dieron lugar luego al Ácido Acetilsalicílico) y de la corteza de la quina (posee Quinina que además de efecto antimalárico es antipirético). En 1860 la Quinina empezó a escasear y el avance tecnológico permitió la búsqueda de compuestos sintéticos que presenten las mismas propiedades.

En 1873 Harmon Northrop Morse obtuvo Paracetamol mediante la reducción del p-nitrofenol en ácido acético glacial, sin embargo no hizo estudios concluyentes sobre sus propiedades.

La fórmula química del Paracetamol es $C_8 - H_9 - NO_2$ y su nombre y el del Acetaminofeno, como también se lo conoce, provienen de la nomenclatura tradicional de la química orgánica:

- N-**ACET**il-para-**AMINO**FENOL
- **PAR**a-**ACET**il-**AM**inofen**OL**

Se sintetizaron varias sustancias con los mismos fines, incluyendo la Acetanilida en 1886 y la Fenacetina en 1887.

Fue Joseph Von Mering quien en 1887 utilizó tanto Paracetamol como Fenacetina en paciente y publicó en 1893 un trabajo en el cual decía que el Paracetamol tenía una mayor tendencia a generar metahemoglobina que la Fenacetina, por lo que ésta última fue ampliamente utilizada (transformando a Bayer en la principal farmacéutica a nivel mundial) y se dejaron de hacer estudios clínicos sobre el Paracetamol por varias décadas.

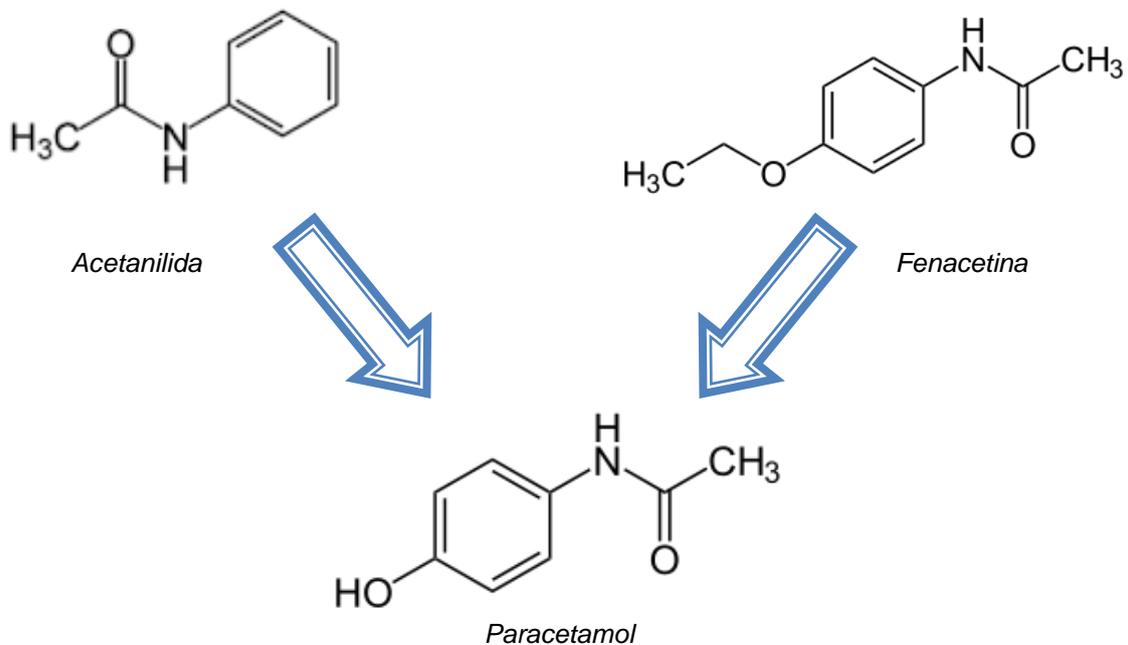


Harmon Northrop Morse

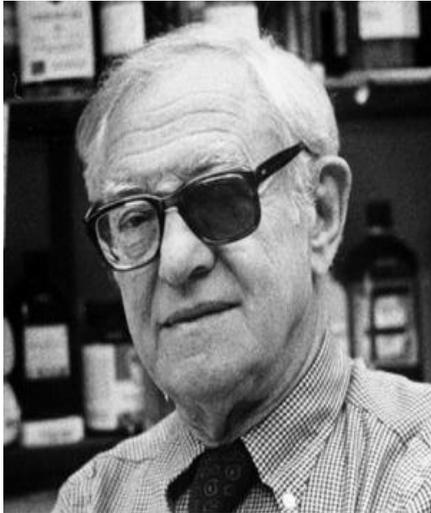


Joseph Von Mering.

En 1899, el Paracetamol fue identificado como un metabolito activo de la Acetanilida y Fenacetina.



Julius Axelrod y Bernard Brodie se encargaron en 1948 de estudiar, con métodos más avanzados y específicos a los utilizados por Von Mering, la toxicidad del Paracetamol, la Acetanilida y la Fenacetina y establecieron que el Paracetamol era el principal metabolito activo de estos compuestos, que presentaba efecto antipirético y analgésico y que tenía mucha menor toxicidad, recomendando su utilización con fines médicos.



Julius Axelrod



Bernard Brodie

Éste y otros trabajos llevaron a la creencia de que el efecto clínico de esas dos drogas era debido a la rápida conversión en el cuerpo en Paracetamol, ya que las observaciones de sus efectos analgésico y antipirético eran semejantes al de aquellos compuestos.

Esto llevo a que el Paracetamol se empiece a comercializar como tabletas en Estados Unidos en 1955 (Tylenol) y en 1956 en el Reino Unido (Panadol). Rápidamente su popularidad mundial como analgésico creció. Ya en 1958 se empezaron a vender las preparaciones para la población pediátrica y a partir del 1959 la FDA dispuso que sea un medicamento de venta libre (“over the counter drug”).



Publicidades estadounidenses de Tylenol (1958).

Por sus estudios sobre el Paracetamol, Julius Axelrod recibió el premio Nobel de Medicina en 1970.

Alrededor de 1980 se hicieron múltiples ensayos que demostraron que el Paracetamol es más seguro que la aspirina, ya que presenta menos efectos adversos y tiene menos interacciones. A partir de esto, las ventas aumentaron exponencialmente.

En la actualidad el Paracetamol se ha transformado en el principal tratamiento para la fiebre y el dolor (desplazando a la aspirina), convirtiéndose en el medicamento que más se consume en el mundo.

FARMACOCINÉTICA

La cinética del Paracetamol ha sido ampliamente estudiada, tanto a dosis terapéutica como en el caso de sobredosis. Las vías de administración son por vía oral o endovenosa.

El Paracetamol, cuando es administrado por vía oral a dosis terapéuticas se absorbe prácticamente en su totalidad y rápidamente a nivel del estómago y duodeno.

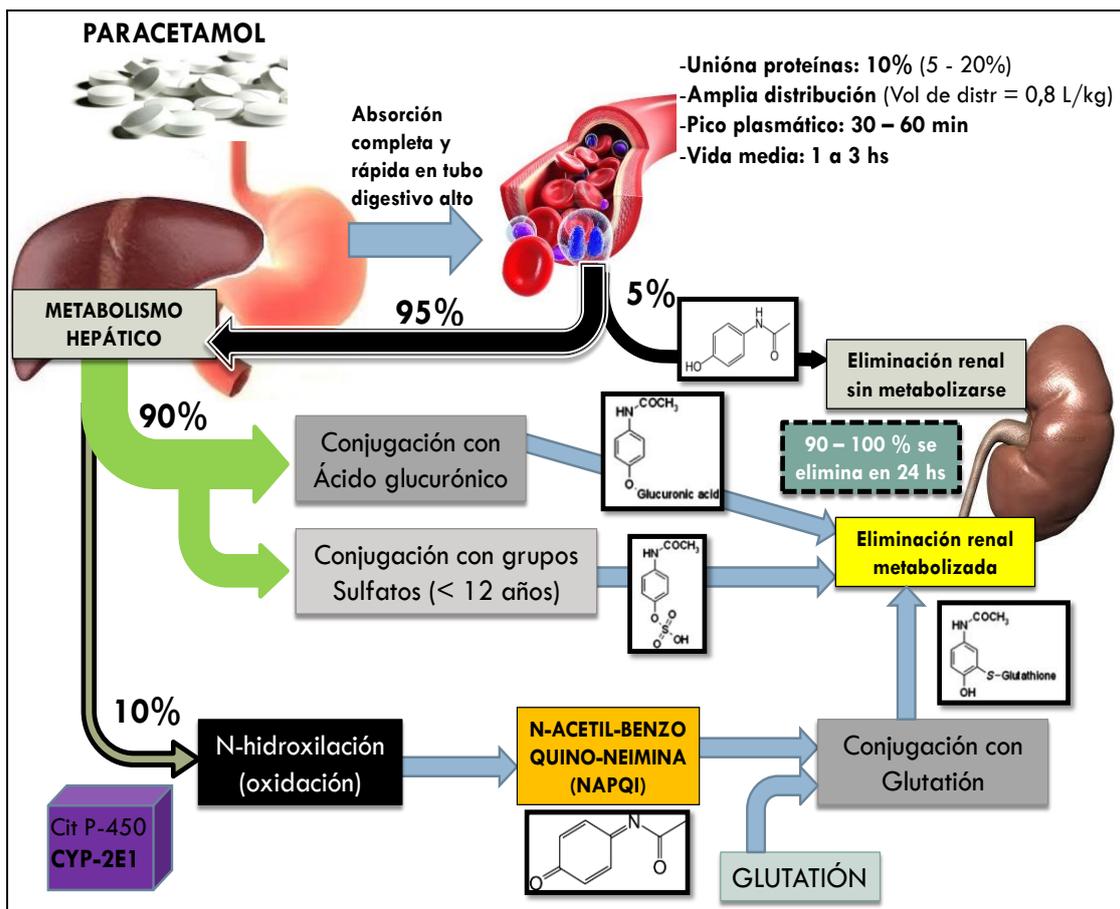
En el torrente sanguíneo (ya sea al absorberse en tubo digestivo o administrado directamente por la vía endovenosa) presente una vida media de

2 horas aproximadamente, presentando un pico plasmático entre 30 y 60 minutos luego de su administración oral. La unión a proteínas es variable pero generalmente baja (entre un 5 y 20%), especialmente si se lo compara con los antiinflamatorios no esteroideos. Se distribuye uniformemente en la mayoría de los líquidos corporales, presentando un alto volumen de distribución (0,8 litro/Kg).

Un 5% del Paracetamol que se encuentra en la sangre es filtrado por el riñón y se elimina sin modificarse en la orina, mientras que un 95% es metabolizado a nivel hepático.

En el hígado es metabolizado por 2 vías diferentes. En la primera, la gran mayoría del Paracetamol, un 90% aproximadamente, es conjugado con Ácido Glucurónico (60%), con Ácido sulfúrico u otros grupos sulfatos (35%) o con Cisteína (5%), generando metabolitos inactivos que son eliminados a través del riñón. Cabe destacar que se ha observado que los niños menores de 12 años tienen una menor capacidad de glucuronidación que los adultos, presentando una mayor conjugación con Ácido sulfúrico. La segunda vía metabólica hepática del 5% restante, sufre una n-hidroxilación por la Citocromo 2E1, transformándose en N-Acetilbenzoquinoneimina (también llamado NAPQI). Éste metabolito tóxico (más adelante desarrollaremos su acción) reacciona rápidamente con los grupos sulfhidrilos del Glutatión, perdiendo así su efecto nocivo, y se elimina también por el riñón.

A través de estas 2 vías se elimina el 90 a 100% del Paracetamol en aproximadamente 24 hs por vía renal.



Farmacocinética del Paracetamol.

FARMACODINAMIA

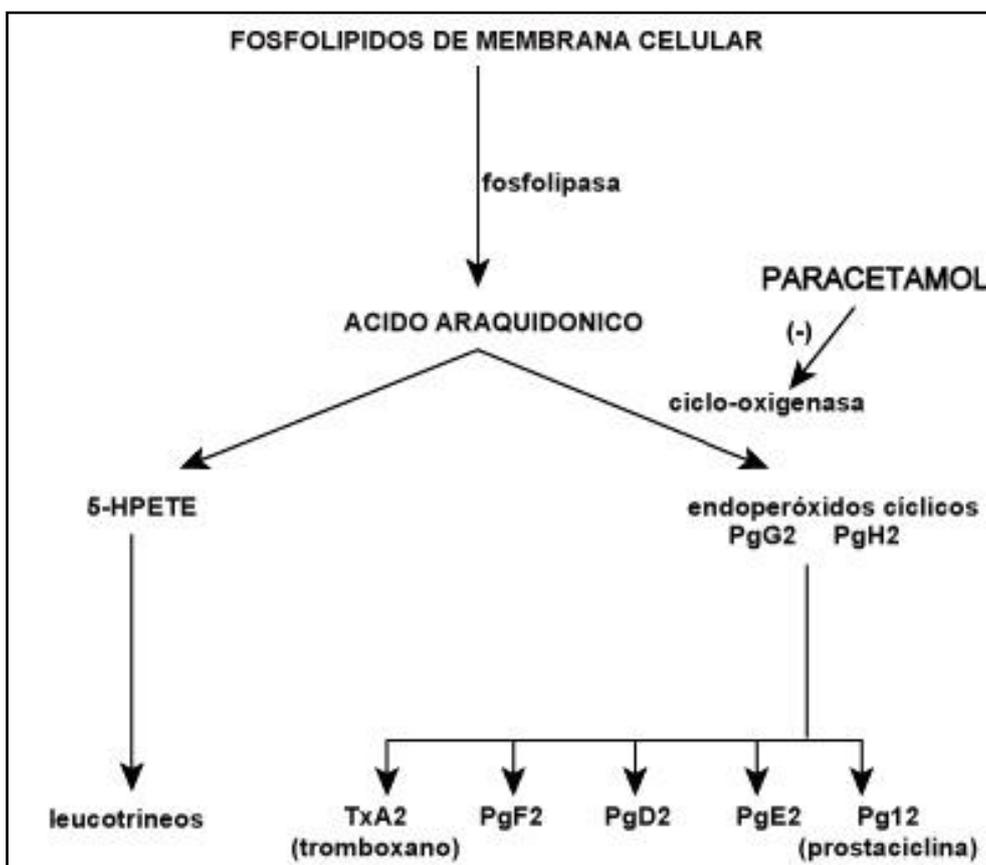
Se desconoce el mecanismo de acción exacto del Paracetamol. Sin embargo, varios estudios arrojan ciertas suposiciones sobre cómo actúa esta droga.

Al igual que los AINEs inhibiría las diferentes ciclooxigenasas (COX). Este mecanismo ocurre principalmente a nivel del sistema nervioso central (SNC) y, a diferencia de los AINEs, en menor grado a nivel de los tejidos periféricos. Esto hace que presenta menor incidencia de múltiples efectos adversos o beneficiosos que ocurren a nivel periférico (lesión de mucosas, efecto antiagregante, acción antiinflamatoria).

Con respecto a su acción analgésica se vió que actúa en el SNC, inhibiendo la COX-3, disminuyendo la síntesis de prostaglandinas (PG). Esto hace que disminuya el umbral del dolor. Además se evidenció que el Paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes

que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE1 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.



Mecanismo de acción del Paracetamol.

INDICACIONES Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Debido a su acción analgésica y antipirética, las indicaciones terapéuticas del Paracetamol consisten en administrárselo a pacientes que presenten dolor y / o fiebre.

Con respecto a la vía de administración, la absorción del Paracetamol es satisfactoria únicamente por la vía oral (o rectal en su defecto) o por la endovenosa.

Si bien habitualmente se utiliza la vía oral, hay ciertas situaciones en las que la vía endovenosa presentaría ciertos beneficios a la oral. Por ejemplo, ante un paciente con dolor intenso y / o fiebre que necesite un rápido descenso de la temperatura, la vía endovenosa actuaría en menor tiempo que si lo recibiera por vía oral. A su vez, en pacientes a los que no se les puede administrarse el Paracetamol por vía oral (vómitos incoercibles, cirugía, etc.), la vía endovenosa sería una opción alternativa.

POSOLOGÍA

La dosis terapéutica de Paracetamol es entre 10 y 15 mg/kg/dosis siendo el tiempo interdosis recomendado de entre 6 y 8 hs. En los adultos se utilizan dosis de 400 mg como terapéuticas.

La dosis máxima en pediatría es de 40 mg/kg por día los adultos pueden recibir hasta 4 gramos en un día.

Hay estudios que describen que con las dosis antes mencionados se obtiene un dosaje de Paracetamol en sangre entre 5 y 20 ug/ml, que es el nivel en el cuál se observan los efectos terapéuticos y una baja incidencia de efectos adversos.

Siempre tener presente que hay que ajustar la dosis según el clearance renal en pacientes con insuficiencia renal. Además se debe tener precaución en hepatópatas, alcoholistas, pacientes cardíacos o con patología pulmonar, anémicos, medicados con anticonvulsivantes e IRA.

En la actualidad se lo considera como una droga segura que se puede utilizar en embarazadas y en mujeres en período de lactancia.

Se encuentra contraindicado en los casos que haya antecedente de hipersensibilidad al mismo.

PRESENTACIONES

Existen múltiples y diferentes presentaciones de Paracetamol, tanto para pacientes pediátricos como para adultos. Desde varios tipos de forma farmacéutica (gotas, suspensión, supositorios, comprimidos, capsulas, etc) hasta diferentes dosificaciones (entre 80 y 2.000 mg).

Además, siempre se debe tener presente a las asociaciones farmacológicas, que con alta frecuencia, tienen Paracetamol dentro de su composición. Puede encontrárselo asociado a AINEs (Ibuprofeno, Diclofenac, etc), Cafeína, Pseudoefedrina, opiáceos (Codeína), antihistamínicos (Loratadina) y a otros grupos de drogas con variada acción farmacológica.

Comprimidos:



- 80 mg



- 160 mg



- 500 mg



- 650 mg



- 1.000 mg

Capsulas:



- 500 mg

Gotas:



- Frasco gotero de 20 ml (100 ml/10 g)

Jarabe (solución de 100 ml/2 gr):



- 60 ml



- 125 ml

Supositorios:



- 150 mg



- 300 mg



- 500 mg

- 600 mg

- 1.000 mg

- 2.000 mg

Medicación compuesta:





EFFECTOS ADVERSOS

Se considera al Paracetamol, como una droga segura que, a dosis terapéuticas, suele ser bien tolerada con una baja incidencia de efectos adversos.

El efecto adverso más observado son las reacciones de hipersensibilidad, siendo la dermatitis alérgica la presentación más frecuente pero pudiendo también aparecer exantema, angioedema y broncoespasmo.

También está descrito el daño hepático idiosincrático (sin relación con la dosis), presentando aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia y / o aumento de la FAL.

Se han observado, con menor frecuencia diferentes tipos de alteraciones en las 3 series hematológicas (trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, metahemoglobinemia).

Si bien el síndrome de Reye es asociado principalmente con el Ácido Acetilsalicílico, también se lo ha relacionado con el Paracetamol.

Cabe destacar el compromiso de la función renal en pacientes que reciben tratamiento prolongado de Paracetamol.

INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

TOXICOCINÉTICA

La cinética del Paracetamol en los casos de sobredosis, se modifica radicalmente y es vital comprenderla para entender la fisiopatología de las

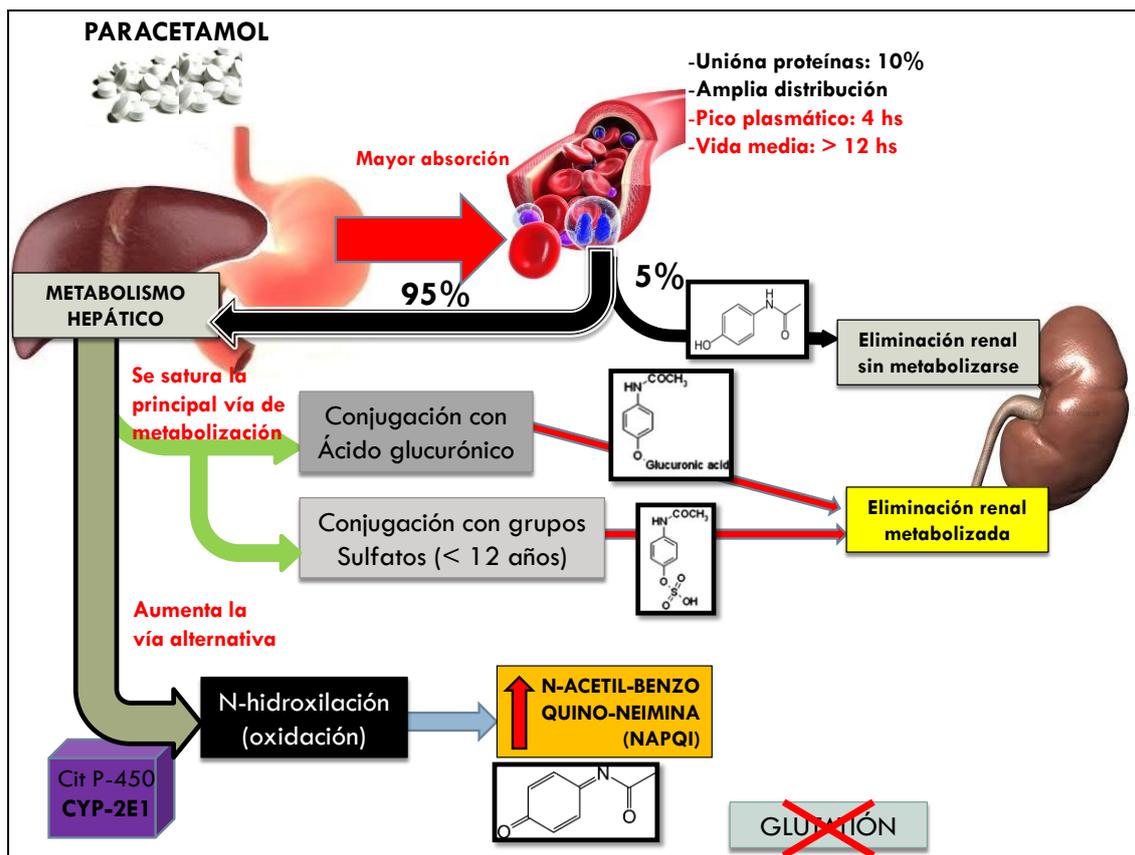
intoxicaciones y en consecuencia poder aplicar las medidas terapéuticas específicas para estos pacientes.

Ante una dosis mayor a la terapéutica de Paracetamol por vía oral, a nivel sanguíneo se obtiene un pico plasmático más tardíamente (aproximadamente a las 4 hs de la ingesta), debido a que la gran cantidad de droga que se encuentra en tubo digestivo, tarda más tiempo en ser absorbida.

A su vez la distribución en los tejidos es más lenta, prolongando su vida media sanguínea por más de 12 horas.

Al igual que a dosis terapéuticas, un 5% del Paracetamol se elimina por vía renal sin modificarse y un 95% es metabolizado a nivel hepático.

En hígado la principal vía de metabolización, que es la conjugación con Ácido Glucurónico y grupos sulfatos, se satura a dosis elevadas, haciendo que un mayor porcentaje de Paracetamol sea catabolizado por la vía alternativa a través de la n-hidroxilación por la citocromo CYP-2E1. Esta vía generaba el metabolito activo n-acetilbenzoquinoneimina (llamado NAPQI) que se inactiva al reaccionar con Glutathion y luego se eliminaba por vía urinaria. Sin embargo, en dosis muy elevadas la cantidad de NAPQI formado hace que las reservas de Glutathion se deplecionen rápidamente hasta llegar a un punto en que no son suficientes para conjugarse con el NAPQI. Es en este punto que el NAPQI se acumula exponencialmente a nivel hepático, desencadenando el cuadro clínico de intoxicación.



Toxicocinética del Paracetamol.

TOXICODINAMIA

El mecanismo por los cuales el Paracetamol produce daño a dosis tóxicas ha si estudiado, sin embargo no del todo dilucidado.

Como se mencionó en el capítulo anterior la cinética del Paracetamol a dosis elevadas hace que se acumule NAPQI en hígado, más específicamente en el hepatocito. El NAPQI tiene la capacidad de formar uniones covalentes y arilaciones (introducción de uno o más radicales arilo) en varias proteínas celulares, desencadenando un proceso que resulta en la apoptosis del hepatocito.

Estas alteración en las proteínas del hepatocito generan un disfunción celular, especialmente a nivel mitocondrial, que hace que se generen radicales libres y que la célula sensible a éstos.

También esta descrito que ocurre fragmentación del ADN, alteración en la homeostasis del calcio, liberación de óxido nítrico y liberación de citoquinas

inflamatorias. Sin embargo, se desconoce cuál de estos mecanismos sería relevante en la fisiopatología.

Lo que está fuera de discusión, es que todos estos mecanismos conducen a la necrosis del hepatocito. Luego ocurre una infiltración de macrófagos, neutrófilos y otras células inflamatorias, seguido de una liberación de citoquinas proinflamatorias (principalmente IL-6, IL-8 y MCP-1).

La necrosis ocurre principalmente a nivel centrolobulillar (zona hepática 3) ya que es donde se encuentra en mayor concentración a las citocromo CYP-2E1. Igualmente, en los casos severos se pueden ver afectadas todas las zonas hepáticas.

La presencia, aunque en escasa cantidad, de citocromo CYP-2E1 a nivel renal justificaría que en algunos casos de intoxicación se observaría un síndrome hepato-renal, presentando típicamente necrosis tubular aguda.

DOSIS TOXICA

Las intoxicaciones por Paracetamol suelen observarse principalmente en 2 grupos de pacientes bien diferenciados. Uno, son las ingestas accidentales de pacientes pediátricos que toman la medicación imitando conductas de los adultos o veces se ven atraídos por las presentaciones para niños (con dibujos y coloridas). El otro grupo, son los intentos autolíticos en los que las personas se administran la medicación con fines suicidas.

Ante una ingesta única de Paracetamol, uno puede predecir el riesgo de presentar daño hepático, ya que hay múltiples estudios que han determinado la dosis hepatotóxica del fármaco. Si la dosis fue administrada de manera solapada, es difícil predecir la toxicocinética de la medicación, por lo que no es posible suponer si se sintetizará o no y en qué cantidades el metabolito tóxico.

Se considera que en niños una dosis única igual o mayor a 140 mg/kg o de 7,5 gramos en adultos, generaría la cantidad suficiente de NAPQI como para provocar daño hepático.

Estos valores serían aplicables a personas sanas que no presenten condiciones que hagan que tengan cantidades disminuidas de Glutatión. Por eso se considera como factor de riesgo a las patologías que hacen que una persona tenga un déficit del mismo como la desnutrición, fibrosis quística, enolista, anorexia, HIV, gastroenteritis, ayuno prolongado o edad avanzada.

También tienen mayores chances de presentar hepatotoxicidad por Paracetamol las personas con un daño hepático previo: enolista, hepatitis viral autoinmune o por fármacos. Siempre se debe tener presente la medicación de base de los intoxicados, ya que varias drogas son inductores de la citocromo CYP-2E1 (barbitúricos, Difenilhidantoína, etanol, Carbamazepina, Isoniazida, Rifampicina), estimulando la generación de NAPQI.

En los casos de intoxicaciones con fines autolíticos cabe destacar que los datos aportados por los pacientes deben ser interpretados de manera subjetiva, ya que su relato podría no ser confiable pudiendo no decir la dosis, circunstancia o tiempo transcurrido correctos. Por eso, en este tipo de pacientes, cobra mayor importancia el dosaje de Paracetamol en sangre para saber si hay riesgo de hepatotoxicidad.

Algunos autores sugerían que ante la presencia de los factores de riesgo, previamente mencionados, el riesgo de hepatotoxicidad aparecía con dosis un 50% menores que en las personas sin factores de riesgo (70 mg/kg). De hecho en el 2012 se publicó a través de la NPIS (National Poisons Information Service) de Gran Bretaña una guía con dicha recomendación. Sin embargo al año siguiente, la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) hizo una revisión en la que refutó dicha guía basándose en sus suposiciones, ya que no hay evidencia que sustente sus recomendaciones, además de que en la práctica clínica y especialmente ante una emergencia, es difícil corroborar dichos factores de riesgo.

CLÍNICA

Una característica a destacar de la intoxicación por Paracetamol, es que en la gran mayoría de los casos, la aparición de los signos y síntomas ocurre de manera tardía. Esto hace que muchas veces los médicos subestimen el cuadro y no tomen las medidas terapéuticas adecuadas de manera precoz o directamente no las realicen.

El cuadro clínico de estos pacientes se divide en 4 fases bien definidas pero que pueden solaparse

- **FASE 1 (latente): 0 a 24 horas.**

Los pacientes suelen estar asintomáticos en las primeras 24 hs luego de la ingesta. Algunas veces pueden presentar síntomas inespecíficos como palidez, náuseas, vómitos, anorexia, diaforesis o leve somnolencia.

En esta fase los estudios de laboratorio se encuentran dentro de valores de referencia, aunque algunos autores describen un aumento de la γ GT.

Muy rara vez hay síntomas neurológicos, cardíacos o respiratorios y no hay relación entre los síntomas y el eventual daño hepático

- **FASE 2 (hepatotóxica): 24 a 48 horas.**

Se inicia la hepatotoxicidad, por lo comienzan a aparecer dolor en hipocondrio derecho, ictericia, astenia, malestar general, náuseas y/o vómitos.

Hay aumento de las transaminasas a las 24 – 36 hs y puede haber hipovolemia con taquicardia e hipotensión.

La mayoría de estos pacientes evolucionan de manera favorable con resolución del cuadro pero algunos pasan a la siguiente fase y presentan signos y síntomas de falla hepática.

- **FASE 3 (falla hepática): 48 a 96 horas.**

Debido al importante daño hepático comienzan a aparecer signos de falla hepática.

La hiperamonemia puede desencadenar una encefalopatía y el paciente presentar un estado comatoso. Puede haber sangrados e hipovolemia por la coagulopatía. Esta descrito la aparición de pericarditis o miocarditis.

Siempre se debe pesquisar la necrosis tubular aguda y la insuficiencia renal aguda en estos pacientes.

Con frecuencia se descompensan hemodinamicamente con signos de shock, acidosis metabólica, falla multisistémica, etc.

La muerte suele ocurrir por el edema cerebral o por sepsis en pacientes clínicamente inestables.

- **FASE 4 (resolución): 1 a 14 días.**

Luego de instalada la falla hepática el paciente puede fallecer, ser transplantado o presentar una recuperación espontánea que suele ser completa y no dejar secuelas. Esta última puede llegar a prolongarse durante semanas hasta normalizar parámetros de laboratorio.

DIAGNÓSTICO

Dosaje de Paracetamol en sangre

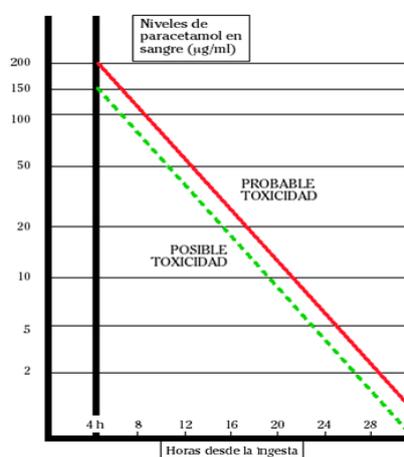
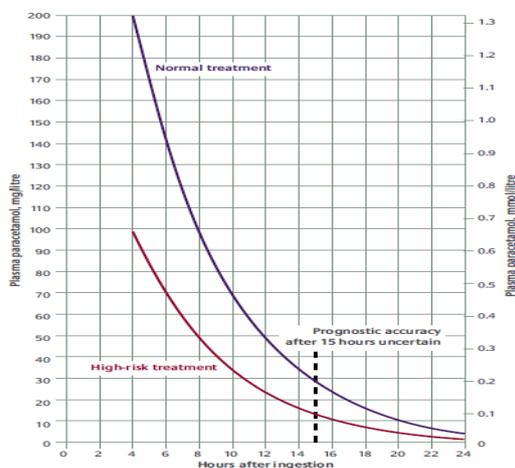
Laboratorio:

- Hepatograma
- Coagulograma
- Glucemia
- Amilasa
- Urea
- Creatinina
- EAB
- Ionograma

Orina completa

ECG

NOMOGRAMA DE RUMACK – MATHEW (1976)



Tratamiento

MEDIDAS DE RESCATE

SINTOMÁTICO

N – ACETILCISTEÍNA

MEDIDAS DE RESCATE

- Vómito provocado
- Lavado gástrico
- Carbón activado
- Purgante salino

N – ACETILCISTEÍNA

NO ACEMUK

Parvolex (U.K.) = Acetadote (EE.UU.)

100% efectivo en las primeras

8 – 10 hs postingesta pero se

utiliza hasta 24 hs

N – ACETILCISTEÍNA

Igual dosis en insuficiencia hepática

No hay datos en IRA

La única contraindicación es el antecedente de anafilaxia

Article date: September 2012

MHRA
Regulating Medicines and Medical Devices

Paracetamol overdose: new guidance on treatment with intravenous acetylcysteine

Summary
New simplified guidance on treating paracetamol overdose with intravenous acetylcysteine is now in place. This includes an updated treatment nomogram. The new guidance is as follows:

- All patients with a timed plasma paracetamol level on or above a single treatment line joining points of 100 mg/L at 4 hours and 15 mg/L at 15 hours after ingestion should receive acetylcysteine (Parvolex or generics) based on a new treatment nomogram, regardless of

- No hay contraindicaciones específicas para acetilcisteína, incluyendo hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus ingredientes. Incluso si el paciente tiene antecedentes de una reacción previa, los beneficios de la acetilcisteína son mayores que los riesgos en estos casos, y los pacientes deben recibir tratamiento. Las reacciones de hipersensibilidad atribuidas a la acetilcisteína no son inmunológicamente mediadas, por lo que no tendrían porque repetirse ante una nueva exposición.

El antecedente de hipersensibilidad no es una contraindicación, ya que el mecanismo de la misma no es inmunológico, por lo que no se tendría que repetir con las dosis siguientes

Lactancia: se desconoce, por lo que se recomienda suspenderla hasta 30 hs luego de la última dosis

Embarazo: categoría B, atraviesa placenta, con información limitada

Usar con precaución en asmáticos

Se guarda en heladera

N – ACETILCISTEÍNA – Farmacocinética

Vida media

- 4 hs (2 – 6 hs)

- aumenta en niños, neonatos (hasta 11 hs), insuficiencia hepática e intoxicaciones

Unión a proteínas: 85%

Volumen de distribución: 0,47 L/kg

Eliminación renal (20 – 30% sin metabolizar)

N – ACETILCISTEÍNA – Mecanismo de acción

es un precursor de la síntesis del glutatión y también como sustrato alternativo para la conjugación de los metabolitos reactivos, disminuyendo los grupos tioles oxidados

N – ACETILCISTEÍNA – Mecanismo de acción

es un precursor de la síntesis del glutatión y también

como sustrato alternativo para la conjugación de los metabolitos reactivos, disminuyendo los grupos tioles oxidados

N – ACETILCISTEÍNA – Mecanismo de acción

es un precursor de la síntesis del glutatión y también como sustrato alternativo para la conjugación de los metabolitos reactivos, disminuyendo los grupos tioles oxidados



Abstract During the investigational use of oral *N*-acetylcysteine as an antidote for poisoning with acetaminophen, 11,195 cases of suspected acetaminophen overdose were reported. We describe the outcomes of 2540 patients with acetaminophen ingestions treated with a loading dose of 140 mg of oral *N*-acetylcysteine per kilogram of body weight, followed four hours later by 70 mg per kilogram given every four hours for an additional 17 doses. Patients were categorized for analysis on the basis of initial plasma acetaminophen concentrations and the interval between ingestion and treatment. Hepatotoxicity developed in 6.1 percent of patients at probable risk when *N*-acetylcysteine was started within 10 hours of acetaminophen ingestion and in 26.4 percent of such patients when therapy was begun 10 to 24 hours after ingestion. Among patients at high risk who were treated 16 to 24 hours after an acetaminophen overdose, hepatotoxicity developed in 41 percent — a rate lower than that among historical controls. When given within eight hours of acetaminophen ingestion,

N-acetylcysteine was protective regardless of the initial plasma acetaminophen concentration. There was no difference in outcome whether *N*-acetylcysteine was started zero to four or four to eight hours after ingestion, but efficacy decreased with further delay. There were 11 deaths among the 2540 patients (0.43 percent); in the nine fatal cases in which aminotransferase was measured before treatment, values were elevated before *N*-acetylcysteine was started. No deaths were clearly caused by acetaminophen among patients in whom *N*-acetylcysteine therapy was begun within 16 hours. We conclude that *N*-acetylcysteine treatment should be started within eight hours of an acetaminophen overdose, but that treatment is still indicated at least as late as 24 hours after ingestion. On the basis of available data, the 72-hour regimen of oral *N*-acetylcysteine is as effective as the 20-hour intravenous regimen described previously, and it may be superior when treatment is delayed. (N Engl J Med 1988; 319:1557-62.)

HEPATIC necrosis after acetaminophen overdose results from the increased formation of a highly reactive intermediate (probably *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine), produced by acetaminophen metabolism through the cytochrome P-450 mixed-function oxidase system.^{1,2} *N*-Acetyl-*p*-benzoquinonimine is normally detoxified by endogenous glutathione, but the increased production induced by an acetaminophen overdose may deplete glutathione stores, allowing the intermediate to react with and destroy hepatocytes and other cells.^{3,4} The acetaminophen dosage re-

quired to produce toxicity is variable. Single doses of more than 7.5 g in adults or 150 mg per kilogram of body weight in children have been used to define risk,³ but the actual toxic doses are probably far greater in most persons.⁴ *N*-Acetylcysteine acts as an antidote to acetaminophen toxicity^{5,6} by enhancing glutathione stores,^{7,8} providing a glutathione substitute,⁹ and enhancing disposition by nontoxic sulfate conjugation.^{8,11} Although *N*-acetylcysteine is widely accepted as the antidote of choice for the prevention of hepatotoxicity after an acetaminophen overdose,^{3,4} there have been no prospective, controlled studies comparing different *N*-acetylcysteine dosages, durations of therapy, and routes of administration. In Europe and Canada, standard treatment consists of 300 mg of *N*-acetylcysteine per kilogram administered intravenously over a 20-hour period; initiation of therapy more than 16 hours after acetaminophen ingestion is not recommended.⁵ A 48-hour protocol of intravenous *N*-acetylcysteine has shown encouraging results in the United

From the Rocky Mountain Poison and Drug Center (M.J.S., K.W.K., B.H.R.), the Department of Surgery, Section of Emergency Medicine and Trauma (M.J.S.), and the Department of Pediatrics (K.W.K., B.H.R.), University of Colorado Health Sciences Center, and Denver General Hospital, Denver (M.J.S., G.L.K., K.W.K., B.H.R.). Address reprint requests to Dr. Smilkstein at the Rocky Mountain Poison and Drug Center, 645 Barncock St., Denver, CO 80204-4507. Supported in part by McNeil Consumer Products. Dr. Smilkstein was the recipient of a McNeil Fellowship in Clinical Toxicology. Presented in part at the 1987 AAPCC/AACCT/ABMT/CAIPCC Annual Meeting, Vancouver, B.C., Canada, September 27 to October 2, 1987.

CLINICAL REVIEWS Acetylcysteine ■

Octubre 2.006

Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning

MICHELE ZELL KANTER

Dissatisfied with the unavailability of cysteamine, Prescott and Matthew¹ first suggested using acetylcysteine as an antidote for acetaminophen-induced hepatotoxicity in 1974. In 1977, Prescott et al.² described the treatment of 15 patients with acetaminophen poisoning with i.v. acetylcysteine using a sterile 20% aqueous solution, suggesting that oral administration may improve the drug's efficacy, "since most of the dose should pass through the liver." Thus the debate began of whether acetylcysteine should be

Purpose. The efficacy, safety, and cost issues that should be considered when deciding on the appropriate route of acetylcysteine for the treatment of patients with acetaminophen poisoning are reviewed.

Summary. Oral and i.v. acetylcysteine appear to be equally effective when given within 8–10 hours of acetaminophen overdose. Anaphylactoid reactions to i.v. acetylcysteine have generally been reported in 3–6% of acetaminophen-poisoned patients. Dosing errors and hyponatremia have occurred in pediatric patients receiving i.v. acetylcysteine. Several investigators found an increased rate of anaphylactoid reactions in patients treated with i.v. acetylcysteine.

Conclusion. Oral acetylcysteine administered within 8–10 hours of acetaminophen overdose prevents liver toxicity in the majority of patients who tolerate it and have no contraindications to therapy. I.V. acetylcysteine should be administered when patients are treated more than 10 hours postingestion of acetaminophen overdose or have underlying conditions preventing oral treatment. Anaphylactoid reactions are

- Acetilcisteína por vía oral administrada en las primeras 8-10 horas luego de la ingesta, es igual de efectiva que la endovenosa al evitar hepatotoxicidad.
- Acetilcisteína endovenosa se debe administrar cuando los pacientes son tratados luego de las 10 horas postingesta o si no tolera la vía oral.
- Reacciones anafilactoides son raras y ocurren con mayor frecuencia en los pacientes tratados con la preparación intravenosa.

N – ACETILCISTEÍNA – Oral

Dosis de ataque

- 140 mg/Kg/dosis

Dosis de mantenimiento

- 70 mg/Kg/dosis cada 4 hs
- hasta completar 17 dosis

N – ACETILCISTEÍNA – Endovenoso

Dosis total de 300 mg / kg en 21 hs

> 40 kg:

- 150 mg/kg diluido en 200 ml en 15 min
- 50 mg/kg diluido en 500 ml en 4 hs
- 100 mg/kg diluido en 1.000 ml en 16 hs

N – ACETILCISTEÍNA – Endovenoso

Dosis total de 300 mg / kg en 21 hs

> 40 kg:

- 150 mg/kg diluido en 200 ml en **15 min**
- 50 mg/kg diluido en 500 ml en 4 hs
- 100 mg/kg diluido en 1.000 ml en 16 hs

Article date: September 2012



Paracetamol overdose: new guidance on treatment with intravenous acetylcysteine

Summary
New simplified guidance on treating paracetamol overdose with intravenous acetylcysteine is now in place. This includes an updated treatment nomogram. The new guidance is as follows:

- All patients with a timed plasma paracetamol level on or above a single treatment line joining points of 100 mg/L at 4 hours and 15 mg/L at 15 hours after ingestion should receive acetylcysteine (Parvolex or generics) based on a new treatment nomogram, regardless of

- Administrar la dosis inicial de la acetilcisteína en infusión durante 60 minutos para reducir al mínimo el riesgo de reacciones adversas comunes relacionados con la dosis

N – ACETILCISTEÍNA – Endovenoso

Dosis total de 300 mg / kg en 21 hs

> 40 kg:

- 150 mg/kg diluido en 200 ml en **60 min**
- 50 mg/kg diluido en 500 ml en 4 hs
- 100 mg/kg diluido en 1.000 ml en 16 hs

N – ACETILCISTEÍNA – Preparación oral

ampolla al 20% (20 gr/litro = 200 mg/ml) de 50 ml

N – ACETILCISTEÍNA – Preparación endovenosa

ampolla estéril al 20% (20 gr/litro = 200 mg/ml) de 30 y 10 ml

N – ACETILCISTEÍNA – Efectos adversos

Disminuyen si la velocidad de infusión es baja

Precaución en asmáticos

Mayor frecuencia a menor dosaje de Paracetamol

anafilaxia

- suspender goteo y realizar tratamiento
- reiniciar goteo
- suspender definitivamente si vuelve

N – ACETILCISTEÍNA – Efectos adversos

anafilaxia

nauseas y vómitos

taquicardia

rash, urticaria, flushing

hipokalemia

tos

acidosis

angina de pecho

trombocitopenia

sudor

ansiedad

fiebre

falla hepática

síncope

estridor

artropatía

IRA

cianosis

N – ACETILCISTEÍNA – Sobredosis

ataxia

hipoactividad

dificultad respiratoria

cianosis

hiporreflexia

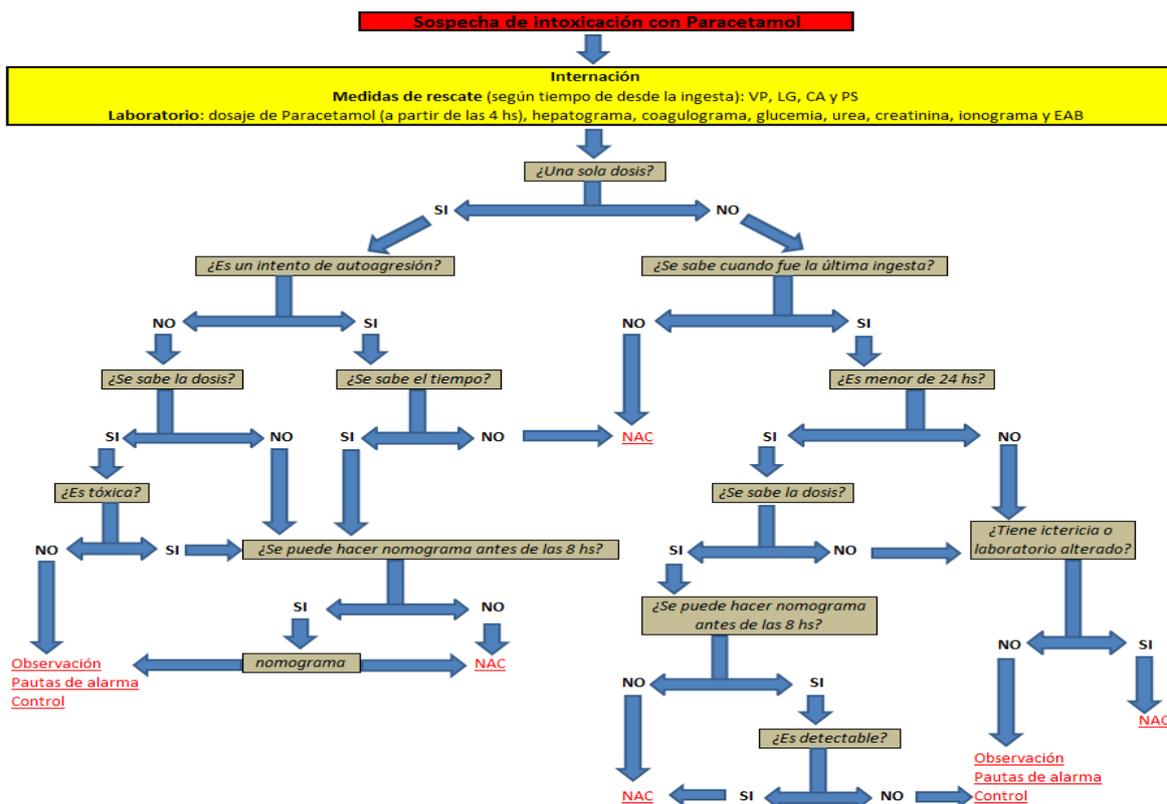
convulsiones

encefalopatía hepática

N – ACETILCISTEÍNA

Al terminar el tratamiento con NAC hay que repetir

laboratorio y evaluar si requiere continuar con NAC



Bibliografía

- Treating acetaminophen overdose: thresholds, costs and uncertainties – Gosselin (EE.UU. – 2013)

- **The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings – Graham (Australia - 2013)**
- **Las bases farmacológicas de la terapéutica – 12º edición – Goodman & Gilman**
- **Goldfrank´s toxicologic emergencies – 9º edition**
- **Martindale – The complete drug reference – 37º edition**
- **Emergency toxicology – 2º edition - Viccellio**
- **Paracetamol overdose: new guidance on treatment with intravenous acetylcysteine - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (U.K. – 2012)**
(<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON185624>)
- **Summary of product characteristics for Paracetamol (U.K. - 2010)**
- **Summary of product characteristics for Parvolex (U.K. - 2005)**
- **Summary of treatment guidelines in Europe**
- **NPIS Paracetamol poisoning assessment**
(<http://www.npis.org/paracetamolposter.pdf>)
- **Preventing suicide, a global imperative – Organización Mundial de la Salud - 2012**
- **Acetadote: full prescribing information - FDA (EE.UU. – 2008)**
- **SmPC for Methionine (U.K. – 2005)**
- **CEM Clinical audits: Paracetamol overdose (2008)**
- **Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning - Kanter (EE.UU. – 2006)**
- **Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose – Smilkstein (U.K. - 1978)**