

CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN PATOLOGÍA DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS

INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

Historia

- Fue sintetizado por primera vez en 1873 por Harman Morse de forma casual.
- En 1893 se “redescubrió” como metabolito de la acetinilida (uno de los pocos productos conocidos en ese momento con efecto antipirético).
- Se empezó a comercializar en 1955 (Tylenol®).
- Las dosis comercializadas habitualmente en comprimidos oscila entre 300 y 650 mg. En España se comercializa también a dosis de 1 gramo.
- Actualmente se comercializa también asociado a opioides (tramadol, codeína, oxicodona, etc...)
- Es el segundo fármaco más vendido en España (después del omeprazol)

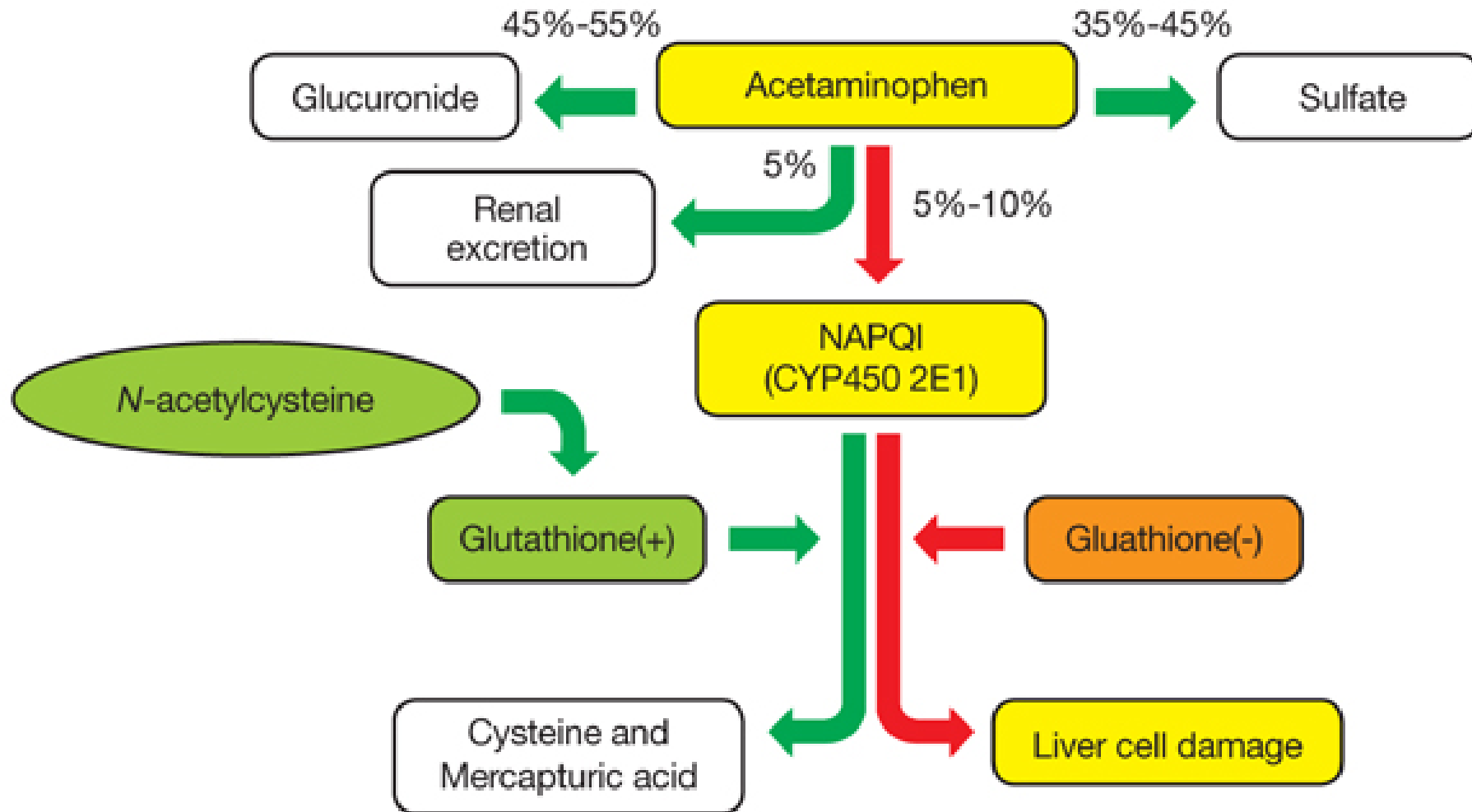
Epidemiología de la intoxicación por paracetamol

- En EEUU, segundo fármaco más implicado en intoxicaciones. Más de 400 muertes en 2009.
- En Gran Bretaña en los años 90 casi el 50% de las intoxicaciones.
 - Problema de Salud Pública.
 - Medidas de control: Limitar dosis de comprimidos. Retirar frascos. Límite de venta de comprimidos.
- En España, 425 intoxicaciones en el 2015.
- Es la intoxicación medicamentosa más frecuente en niños:
 - Ingesta accidental: cada vez menos frecuente.
 - Equivocaciones en la dosificación.
- ¡¡¡Falta de registros!!!
- En la UE entre los años 2009 y 2012 se realizó un trasplante hepático por cada 6 millones de habitantes. Un 20% se debían a intoxicaciones por paracetamol.

Mecanismo de acción

- Presentaciones para vía oral (comprimidos, jarabes), rectal y vía intravenosa.
- Excelente absorción oral y rectal.
- Metabolismo hepático y excreción renal (del producto o sus metabolitos).
- Mecanismo de acción DESCONOCIDO.
- Se cree que actúa sobre la COX3 (aún no aislada) y por ello carece de efectos antiinflamatorios y antiagregantes.

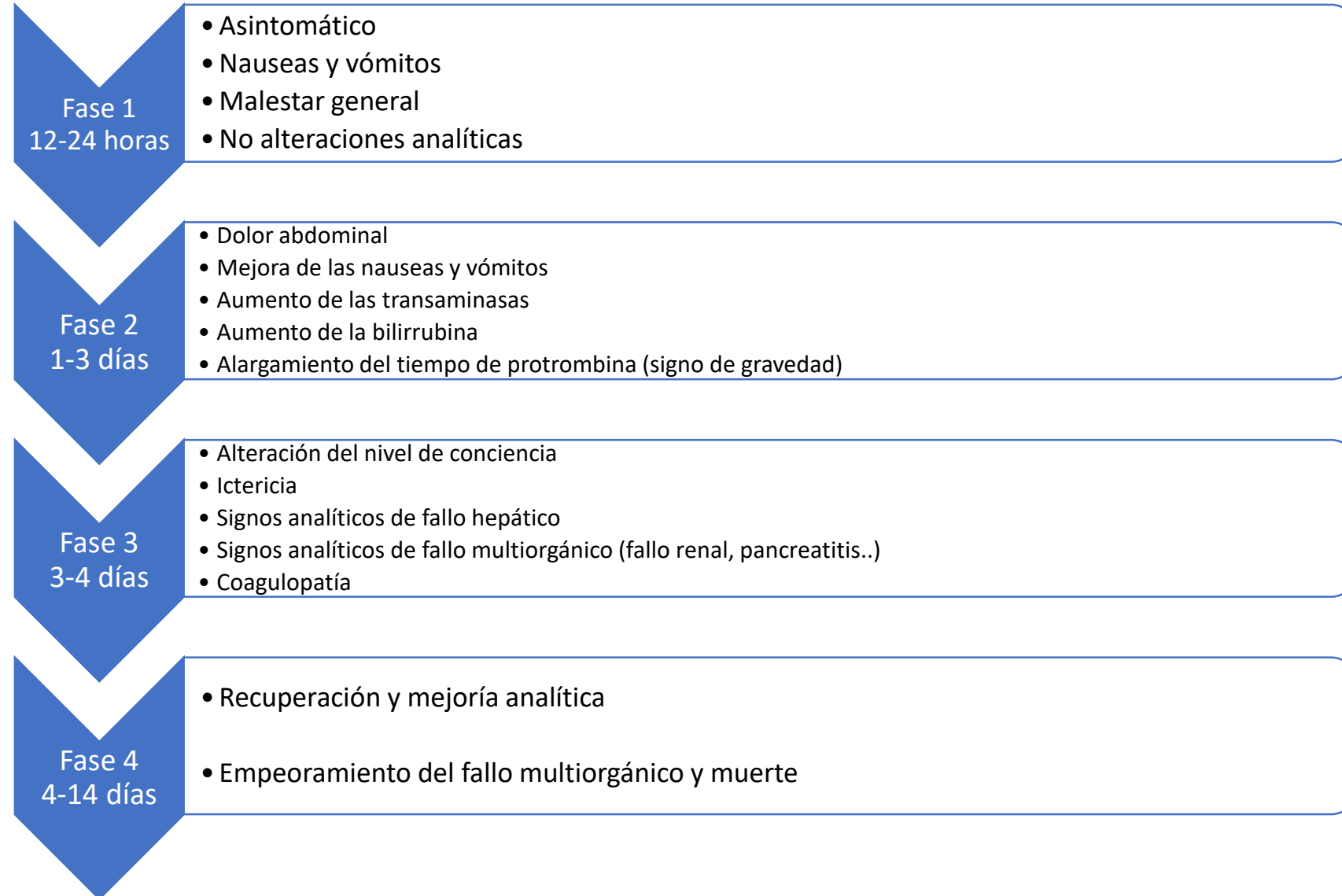
Metabolismo del paracetamol



Dosis tóxica del paracetamol

- Estrecho margen terapéutico:
 - Dosis terapéutica máxima:
 - Adultos: 4 gramos/día
 - Niños: 75 mg/Kg/día
 - Dosis letal (dosis única):
 - Adultos: > 125 mg/Kg y > 100 mg/Kg con factores de riesgo.
 - Niños: 150 mg/Kg
- Factores de riesgo que aumentan toxicidad:
 - Alcoholismo crónico y malnutrición (caquexia, VIH avanzada)
 - Fármacos inductores de enzimas hepáticas: carbamazepina, fenitoína, etc.
- Paciente embarazada: Se calcula el peso actual hasta un máximo de 110 Kg.
- Paciente obeso: Hasta un máximo de 110 Kg.

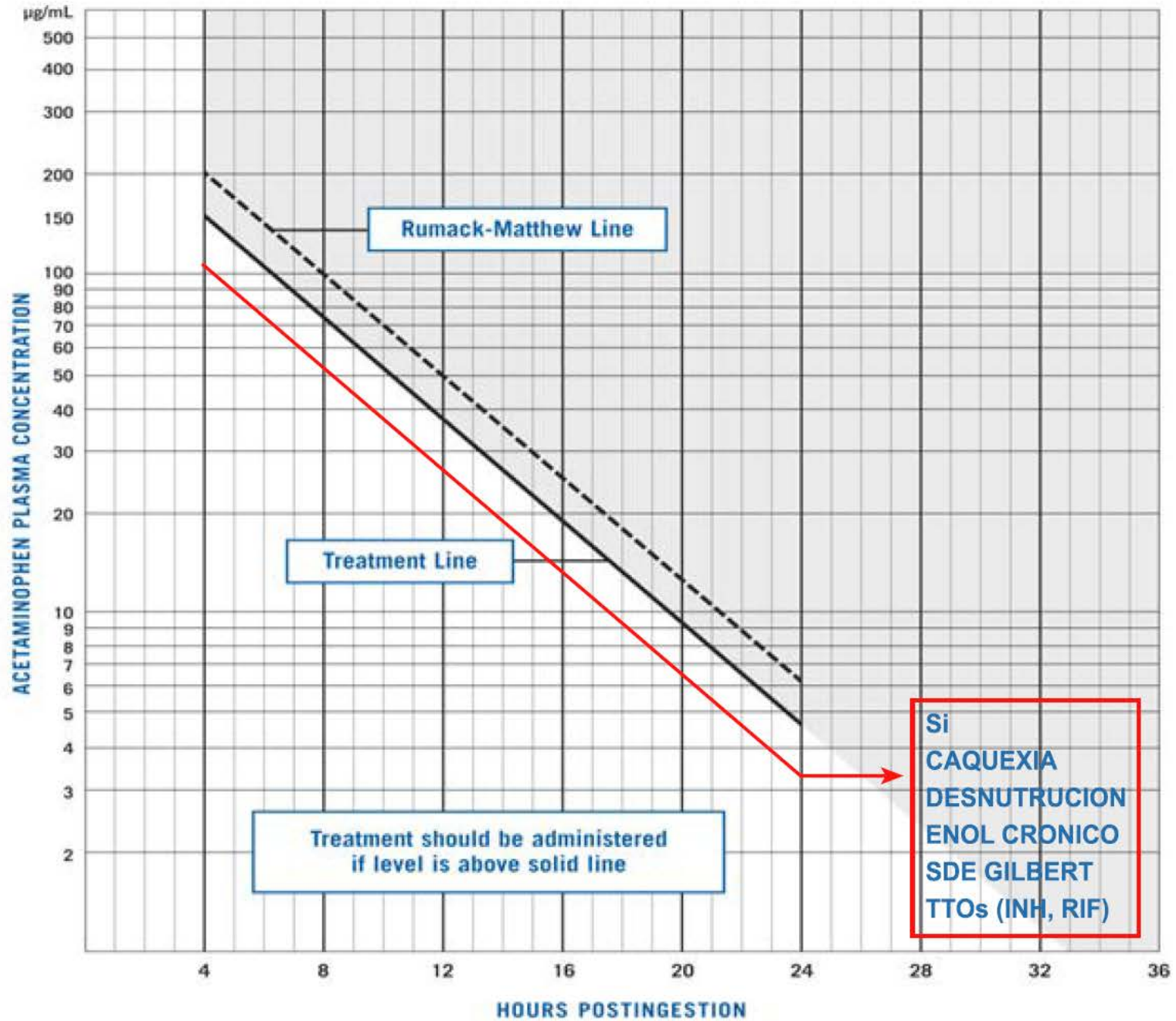
Curso clínico de la intoxicación por paracetamol

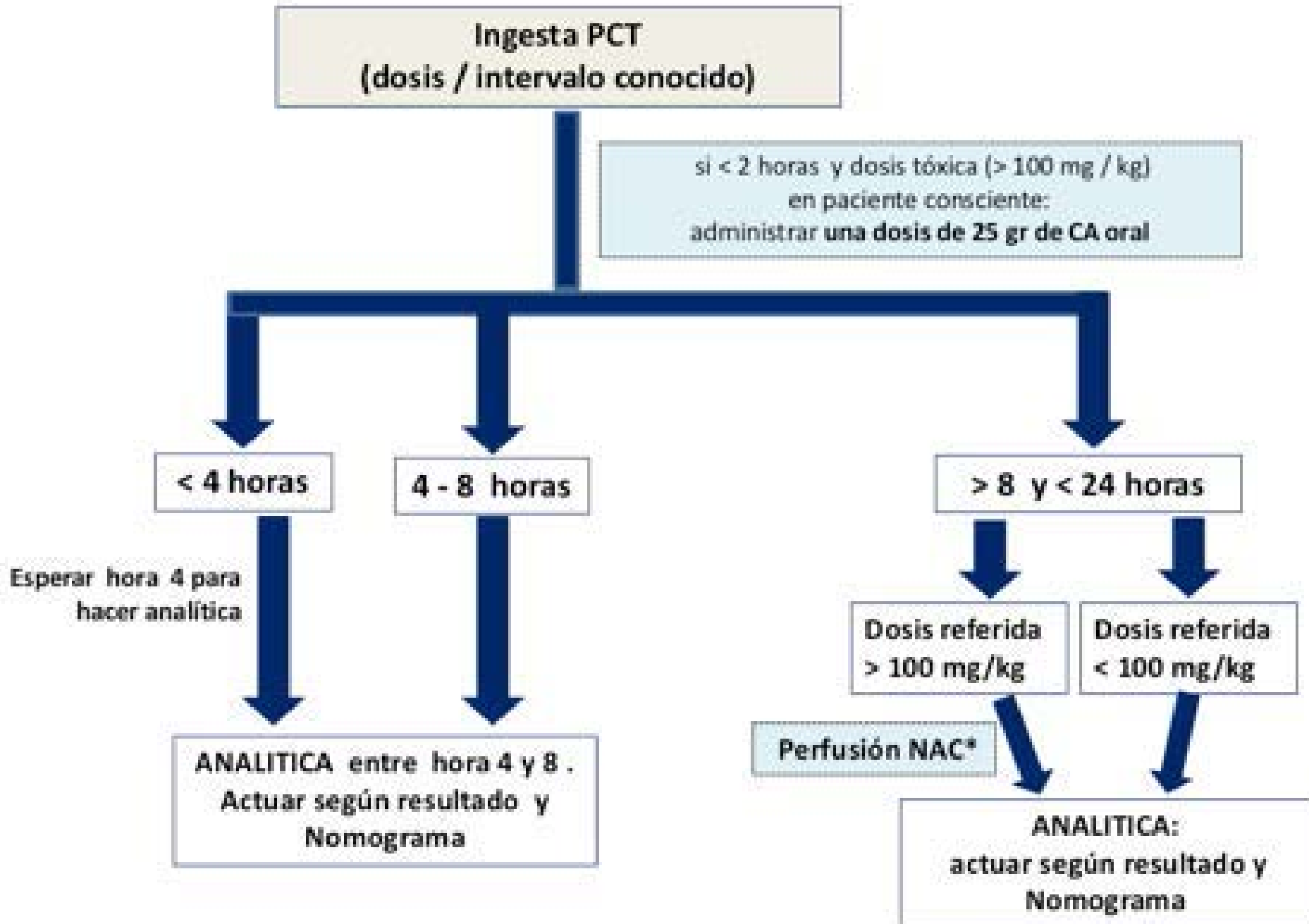


1. Escenarios clínicos:

Dosis ingerida conocida con intervalo concreto

- Es el escenario más frecuente.
- Suele ser intención autolítica.
- Si se detecta antes de dos horas: lavado gástrico y/o carbón activado.
- No se ha demostrado que dosis múltiple de carbón activado sean efectivas.
- Determinación de paracetamol (acetaminofen) en sangre a las 4 horas de la ingesta.
- Aplicar normograma de Rumack-Matthew.
- Administrar o no N-acetilcisteína (NAC)





* Si se hubiera iniciado NAC y no tiene criterios para ello según resultado de lab / nomograma para tratar con antídoto, para r la perfusión

2. Escenario clínico:

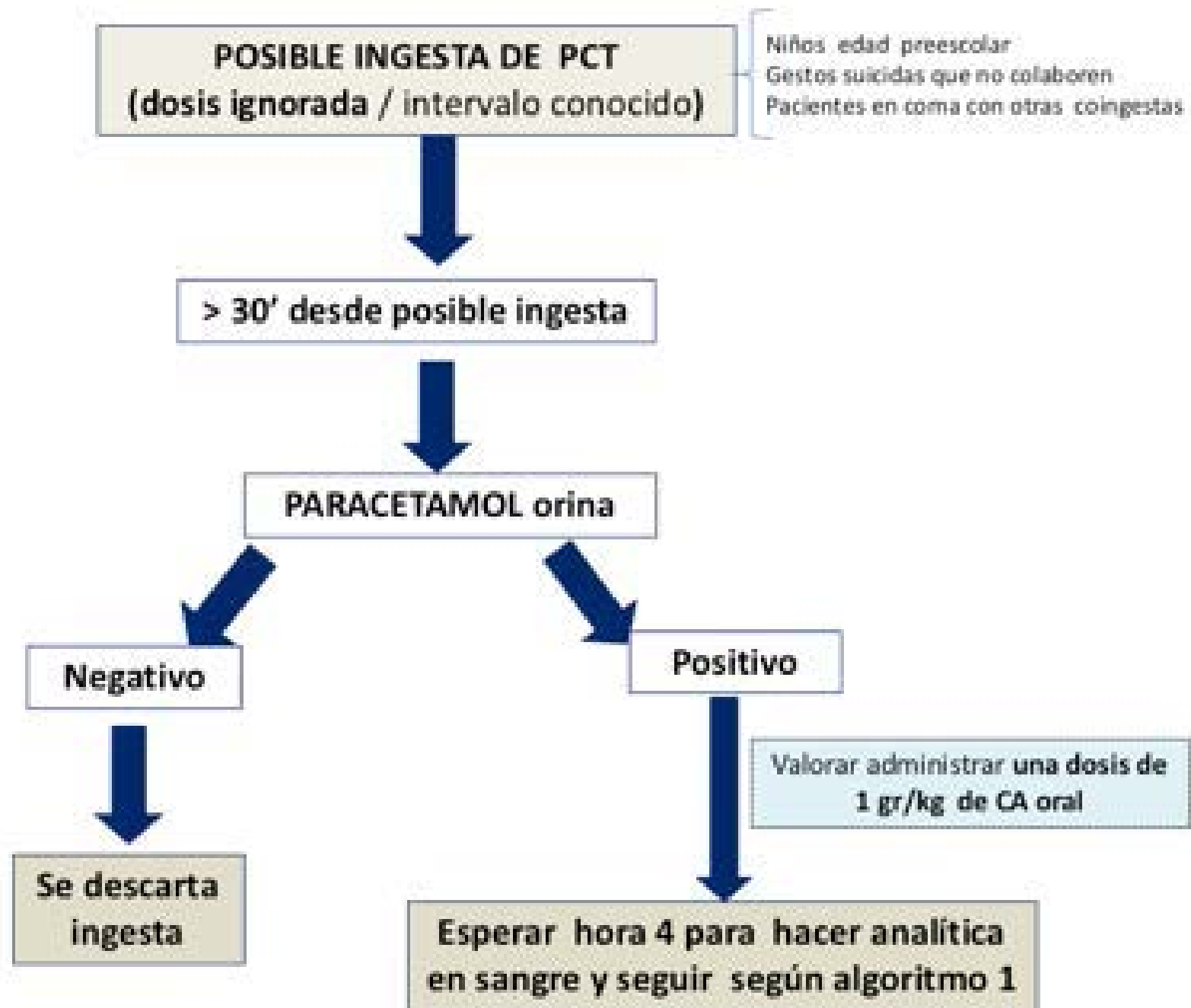
Sospecha de ingesta de PCT (no confirmada) con intervalo concreto

- Habitual en Pediatría.
- Paciente en situaciones de coma con polingesta de tóxicos. Disminuidos psíquicos o paciente no colaboradores.
- Si se dispone, es de utilidad el test de detección en orina de paracetamol.

Test de detección de paracetamol en orina

- Test rápido y sencillo.
- Suele ser positivo tras 30-45 minutos de la toma de paracetamol.
- No distingue entre dosis normal o tóxica.
- Sensibilidad del 100% y Especificidad del 97%





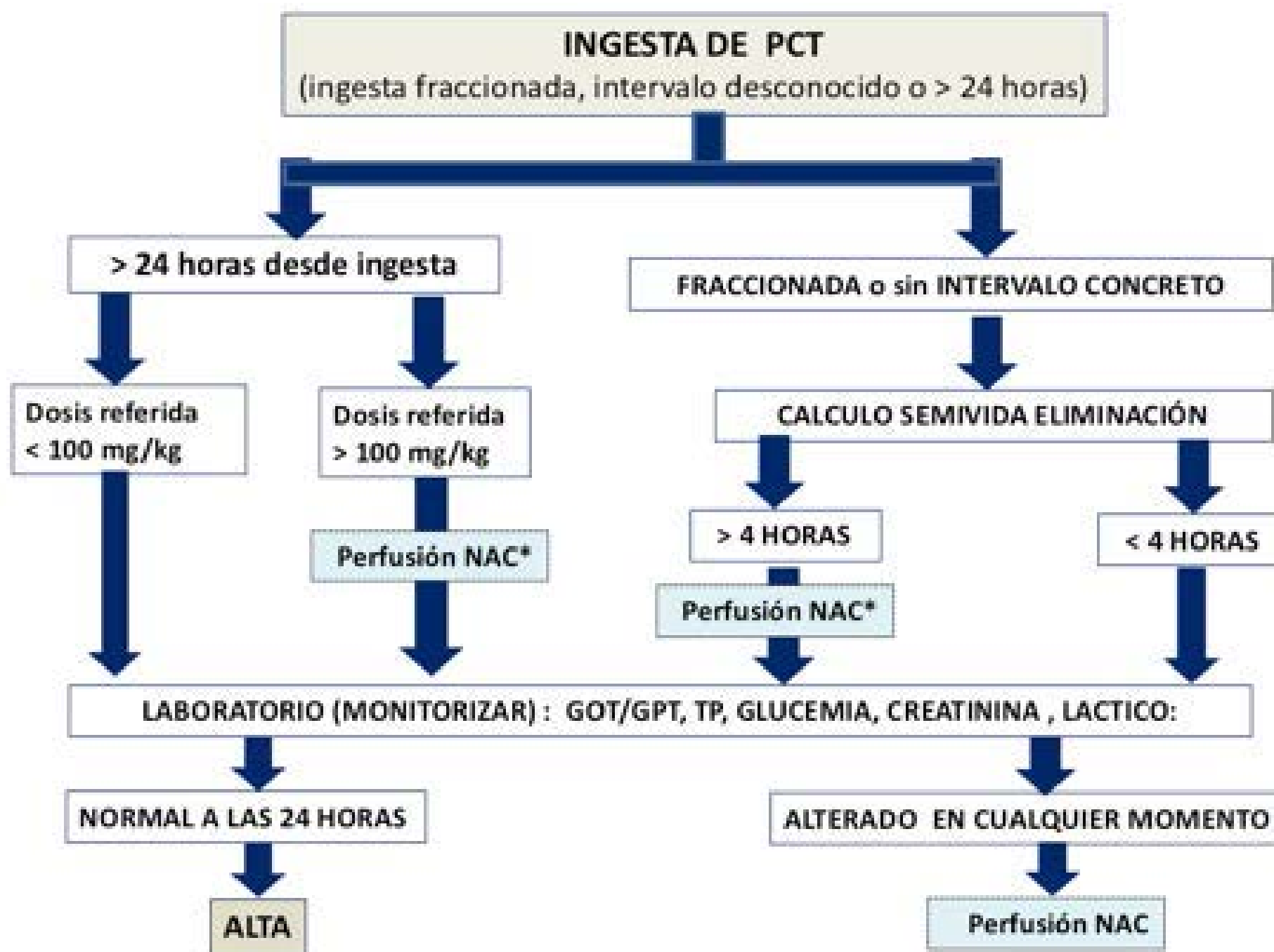
3. Escenario clínico:

Intervalo mayor de 24 horas.

Dosis ingerida de forma escalonada o intervalo desconocido.

- En estas condiciones es muy difícil calcular si la dosis ingerida es una dosis tóxica.
- Una solución es medir el tiempo de semivida de eliminación ($t_{1/2}$) según el método de Castanyer.
- Según este método un tiempo de semivida superior a 4 horas indica un potencial riesgo de desarrollar hepatotoxicidad y requiere iniciar tratamiento antidótico.
- Para ello, se requieren dos determinaciones separadas al menos 2 horas entre ellas.

Intervalo de tiempo entre extracciones	Semivida eliminación > 4 horas, si el resultado de C_0 / C_1 es inferior a
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



* Si se hubiera iniciado NAC y no tiene criterios para ello según resultado de lab / nomograma para tratar con antidoto, para la perfusión

Tratamiento antidótico: N-acetilcisteína (NAC)

- Su mecanismo de acción es el incremento de la producción de glutatión por el hepatocito.
- Su mayor efectividad se consigue en las primeras 8 horas tras la ingesta.
- Se puede administrar vía oral o intravenosa.
- La vía oral no se suele aconsejar:
 - Impide administración de carbón activado.
 - Puede producir vómitos (disminución de absorción)
 - Se requieren dosis muy altas que dificultan su administración

FLUIMUCIL ANTIDOTO 20% 25 ml. 200 mg/ml (5 gr/vial)
(Hidonac[®] Antidoto)



Pauta de administración de NAC

1. Dosis inicial: 150 mg/kg diluido en 250 ml de Glucosa 5% en 1 hora.
2. Dosis: 50 mg/kg en 500 ml de Glucosado 5% en 4 horas
3. Dosis: 100 mg/kg en 500 ml de Glucosado 5% en 16 horas
4. Sigüientes dosis serán de 150 mg/Kg/24h, hasta la normalización

mg/ml/ampollas
Hidonac® antídoto 200 mg/ml. 25 ml

Peso (Kg)	1ª dosis en 1 hora	2ª dosis en 4 horas	3ª dosis en 16 horas
110	16.500/82'5/3'3	5.500/27'5/1'1	11.000/55/2'2
100	15.000/75/3	5.000/25/1	10.000/50/2
90	13.500/67'5/2'7	4.500/22'5/0'9	9.000/45/1'8
80	12.000/60/2'4	4.000/20/0'8	8.000/40/1'6
70	10.500/52'5/2'1	3.500/17'5/0'7	7.000/35/1'4
60	9.000/45/1'8	3.000/15/0'6	6.000/30/1'2
50	7.500/37'5/1'5	2.500/12'5/0'5	5.000/25/1

Consideraciones sobre la NAC

- Efectos adversos:
 - Náuseas y vómitos
 - Reacciones alérgicas frecuentes (entre 14%-75% de pacientes según las series):
 - No mediadas por IgE
 - Se relacionan con la velocidad de infusión.
 - Si aparecen: tratar los síntomas y reiniciar perfusión a velocidad más lenta.
 - Suelen ser:
 - Lo más frecuentes reacciones cutáneas leves.
 - Menos frecuentes: angioedema, broncospasmo, hipotensión...
- En la actualidad, se investigan otras pautas de infusión “abreviadas”
- Nuevo fármaco: Amida de N-acetilcisteína (NACA). Parece más efectivo que el NAC.

Hemodiálisis

- El paracetamol es susceptible de tratamiento extracorpóreo.
- Solo se utiliza en situaciones excepcionales, ante fracaso de NAC.
- Indicaciones:
 - Si el nivel de paracetamol es más de 1000 mg/L y NAC no se administra.
 - Si el paciente presenta alteración del estado mental, acidosis metabólica, con un lactato elevado, y un nivel de paracetamol de más de 700 mg/L y NAC no se administra.
 - Si el paciente presenta una alteración del estado mental, acidosis metabólica, un lactato elevado, y un nivel de paracetamol de más de 900 mg/L, incluso si se administra NAC.
- Ante fallo hepático e ineficacia de las medidas terapéuticas está indicado el trasplante hepático urgente.

Resumen de indicaciones de NAC

- En extrahospitalaria, ante ingesta de dosis letal comprobada o muy probable.
- En ingestas de dosis únicas, a partir de las 4 horas, si lo indica el normograma.
- Si la ingesta se produce entre las 8-24 horas y la dosis referida es letal (mayor de 100 mg/Kg peso), hasta obtener niveles y según indicación de normograma.
- En ingestas de más 24 horas y dosis referida letal hasta analítica.
- En ingestas fraccionadas con $t_{1/2} > 4$ horas
- En ingestas fraccionadas o mayor de 24 horas si hay alteraciones en la función hepática, coagulación o si acidosis.