

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 2, núm. 1 · enero – mayo de 2019



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Boletín de Antídots de Cataluña

- Nuevas pautas de dosificación de la N-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol.

Nuevas pautas de dosificación de la N-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol ■

Núria Corominas Garcia. Servicio de Farmacia, Hospital Clínico de Barcelona.

Santiago Nogué Xarau. Sección de Toxicología Clínica, Área de Urgencias, Hospital Clínico de Barcelona.

■ Introducción

El paracetamol es uno de los fármacos más consumidos en todo el mundo. No en vano se trata de un fármaco efectivo en el tratamiento del dolor y de la fiebre, síntomas muy frecuentes en la población. Es generalmente bien tolerado cuando se utiliza en las dosis terapéuticas recomendadas. Pero hay otras razones que pueden promover este elevado consumo, por ejemplo, su facilidad de acceso. El paracetamol se vende sin receta en muchos países del

mundo, incluyendo el nuestro. Asimismo, el paracetamol se presenta en múltiples formas farmacéuticas de administración por vía oral, lo cual facilita encontrar la presentación idónea que favorezca el cumplimiento del tratamiento. Hay que añadir, además, que es habitual que el paracetamol se encuentre asociado a otros analgésicos, antitusígenos, antihistamínicos o descongestivos nasales, factor que incrementa su ubicuidad.

Pero el paracetamol es también de especial interés por su papel preponderante como causa de sobredosificación relacionada con hepatotoxicidad. En los países desarrollados como los Estados Unidos o el Reino Unido, la intoxicación por paracetamol es responsable del 46% y de hasta el 70% de los casos de insuficiencia hepática aguda (IHA), respectivamente¹. Contrariamente a estos datos, en España la incidencia de IHA relacionada con el paracetamol es extraordinariamente baja.²

El tratamiento de la toxicidad del paracetamol tiene como objetivo restaurar el glutatión intrahepático, cuyas reservas han sido consumidas por el metabolito tóxico del paracetamol N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), proporcionando la molécula precursora cisteína en forma de N-acetilcisteína (NAC).³

La introducción de la NAC en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol ha supuesto un cambio sustancial en la historia natural de esta intoxicación con una disminución de la morbilidad y un aumento de la supervivencia. Este beneficio se evidencia, principalmente, en estudios observacionales cuyos resultados consisten en demostrar que la precocidad en la administración del antídoto, después de la ingesta tóxica, se relaciona con un aumento de su eficacia.⁴

La decisión del tratamiento se basa, tradicionalmente, en la estimación del riesgo de hepatotoxicidad aplicando nomogramas que relacionan la concentración plasmática de paracetamol y el tiempo transcurrido desde la ingesta (de 4 a 24 horas). No obstante, sólo se aplican cuando se trata de una intoxicación en una persona adulta, en dosis única y se conoce la hora precisa de la ingesta. Se han publicado varios nomogramas que dibujan diferentes líneas de riesgo de hepatotoxicidad (*línea de 200, línea de 150 y línea de 100* indicativas de la concentración de paracetamol cuatro horas después de la ingesta). Dado que la selección del nomograma cambia según el país, el umbral de inicio de tratamiento con la NAC no es el mismo en todos ellos.⁵

■ Pautas tradicionales de la NAC

Varias publicaciones han sido claves en la aceptación de la NAC como antídoto en la sobredosificación de paracetamol, tanto por vía endovenosa como por vía oral.

Prescott [*et al.*], en 1979, demostraron la eficacia de la administración de la NAC por vía endovenosa utilizando un protocolo de administración de veinte horas de duración que proporcionaba 300 mg del antídoto. Este se administraba en tres fases: 150 mg/kg en 15 minutos (dosis de carga), seguida de 50 mg/kg durante cuatro horas y, finalmente, 100 mg/kg durante 16 horas (protocolo de 300 mg/kg en 20 horas).⁶ Este régimen se ha mantenido prácticamente invariable hasta nuestros días sólo con una pequeña modificación que consistió en infundir la dosis de carga en una hora en lugar de 15 minutos. La finalidad de este cambio respondía a los resultados de un

ensayo clínico que mostró, aunque con datos no concluyentes, que la moderación de la velocidad de infusión se relacionaba con una menor incidencia de efectos adversos.⁷

Smilkstein [*et al.*], en 1988, llevaron a cabo un amplio estudio prospectivo de NAC oral. Este régimen se iniciaba con una dosis de carga de 140 mg/kg, seguida 4 horas más tarde, de una dosis de 70 mg/kg cada 4 horas hasta un total de 17 dosis (protocolo de 1.330 mg/kg en 72 horas). El estudio validó la eficacia de la NAC por vía oral, que fue similar a la demostrada en el estudio de Prescott [*et al.*].⁸

Dado que la NAC es un fármaco de olor y sabor desagradables, asociado a menudo a vómitos cuando se administra por vía oral, Smilkstein [*et al.*] estudiaron un tercer protocolo dirigido a paliar estos problemas de tolerabilidad y a acortar la estancia hospitalaria. Este protocolo, recomendaba la administración endovenosa de NAC durante 48 horas, a diferencia del propuesto de 20 horas, utilizando la dosis equivalente al protocolo oral de 72 horas (protocolo de 980 mg/kg durante 48 horas).⁹

A falta de ensayos clínicos que comparen directamente la administración de NAC endovenosa versus la oral, la literatura publicada muestra resultados similares, en cuanto a incidencia de hepatotoxicidad, por ambas vías de administración.⁴

Históricamente, la NAC endovenosa ha estado ampliamente utilizada en Europa, Canadá y Australia utilizando el régimen estándar de 300 mg en 20 horas o en 21, y es este último el que se recomienda en la mayoría de países. La NAC oral tuvo un uso inicialmente predominante en Estados Unidos hasta que en el 2004 se comercializó la formulación endovenosa que desde entonces ha desplazado la forma oral.

■ Nuevas pautas de tratamiento de la NAC

Paralelamente al beneficio observado en el uso de la NAC en la intoxicación por paracetamol, se ha puesto de manifiesto que el régimen estándar, de dosis y duración fijas, se muestra subóptimo en algunos aspectos:

- i) se ha asociado a iatrogenia, principalmente reacciones anafilactoides (entre un 8,5% y un 77% dependiendo del método escogido para determinarlas o de si han sido medidas en estudios prospectivos o retrospectivos),
- ii) su manejo es complejo (da lugar a errores de medicación) y,
- iii) falta de *capacidad de adaptación* en pacientes con ingestas masivas de paracetamol o concentraciones iniciales muy elevadas de este fármaco, en los que existe la duda de si la dosis estándar es la adecuada.³

En consecuencia, la literatura científica que se ha ido generando en torno a la utilización de la NAC en la intoxicación por paracetamol, se ha focalizado en la investigación de nuevos esquemas de tratamiento que puedan dar respuesta a estas cuestiones no resueltas, principalmente, en el impacto sobre la disminución de los efectos adversos.

Bateman [*et al.*] postularon que la incidencia de efectos adversos podía ser reducida con un esquema de tratamiento simplificado (dos bolsas) que proporcionara la misma cantidad de NAC que el régimen estándar (tres bolsas), pero con un tiempo de tratamiento menor (300 mg/kg durante 12 horas). En este ensayo clínico, 222 pacientes fueron aleatorizados a recibir el protocolo estándar (con dosis de carga de 15 minutos) o un régimen modificado de dos fases de infusión, 100 mg/kg durante 2 horas, seguida de 200 mg/kg durante 10 horas, conocido como *régimen SNAP (Scottish and Newcastle Anti-emetic Pretreatment Paracetamol Poisoning Study Regim)*. Los resultados del estudio muestran que la proporción de pacientes con vómitos, arcadas y necesidad de rescate con tratamiento antiemético, dos horas después de que se iniciara la perfusión, fue significativamente menor en los pacientes que recibieron el régimen SNAP (36% vs. 65 %). Asimismo, este régimen disminuyó considerablemente la incidencia de reacciones anafilactoides en comparación con el régimen estándar, con una reducción significativa en las más severas (5% vs 31 %).

Este ensayo clínico tuvo un diseño factorial utilizando ondansetrón como control positivo de pretratamiento antiemético. El ondansetrón se

mostró efectivo en la disminución del vómito, pero estuvo asociado a un incremento inesperado de la actividad de la alanina-aminotransferasa (ALT), motivo por el que los autores se muestran reservados con el uso rutinario de este fármaco en la prevención de la emesis. El estudio no tuvo suficiente poder para demostrar diferencias de eficacia entre los dos esquemas de tratamiento.¹⁰

Varios estudios observacionales comparan, de manera retrospectiva, los resultados de la implementación de un nuevo régimen simplificado con los de una cohorte histórica tratada con el régimen estándar. El nuevo esquema propuesto consiste en combinar las dos primeras infusiones de las tres estipuladas en el régimen estándar, administradas a una velocidad inicial mucho más lenta: 200 mg/kg durante 4 horas (dosis de carga) seguida de una infusión final de 100 mg/kg durante 16 horas (300 mg/kg en 20 horas). Estos estudios muestran una incidencia menor y significativa de reacciones anafilactoides con el nuevo régimen: 4% vs. 17% en el estudio danés¹¹, 5% vs. 14% y 4,3% vs. 10% en los estudios australianos.^{12,13} No se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de hepatotoxicidad (ALT >1.000 UI/L) entre el régimen simplificado y el estándar.

Los buenos resultados de estas experiencias han permitido en los hospitales donde se han desarrollado que se cambie la práctica institucional, basada en la administración del régimen estándar de la NAC, por el nuevo régimen simplificado.

El régimen SNAP fue incorporado en la práctica habitual, en varios hospitales del Reino Unido, con unidades especializadas de toxicología clínica, a partir de los años 2015 y 2016. Un estudio observacional que incluye a 3.340 pacientes, con sobredosificación por paracetamol, recoge 2 años de esta experiencia y la compara, en términos de eficacia y seguridad, con la del protocolo estándar de 21 horas utilizado durante los dos años anteriores al cambio. Se observó que la hepatotoxicidad, medida como la concentración sérica de ALT >1.000 UI/L, fue del 3,6% por el régimen SNAP y del 4,3% por el régimen estándar. La incidencia de reacciones anafilactoides, estimada por el número de prescripciones de antihistamínicos requeridos, fue del 2% y del 11% por

los regímenes SNAP y estándar, respectivamente. El estudio concluye que el régimen SNAP se asocia a una menor incidencia de reacciones anafilactoides que el régimen estándar (confirmando los resultados del ensayo clínico) con una eficacia similar.¹⁴

■ Discusión

En la última década hemos asistido a un aumento considerable de publicaciones centradas en la optimización del régimen estándar de la NAC en la intoxicación por paracetamol. La evidencia acumulada pone de manifiesto que los nuevos esquemas de tratamiento pueden superar algunas de las limitaciones que, a lo largo de 40 años, han sido observadas con el uso del régimen estándar.

Los efectos adversos del régimen estándar ocurren normalmente durante la primera hora de tratamiento, hecho que ha sido relacionado con el pico elevado de concentración inicial de la NAC que proporciona este régimen.³ Los nuevos esquemas de tratamiento de la NAC han incidido sobre esta cuestión y han moderado la velocidad de perfusión inicial lo que se ha traducido en una incidencia menor de reacciones adversas, especialmente con respecto a las reacciones anafilactoides.

Por otra parte, la simplificación del tratamiento del antídoto (pasando de la administración de tres bolsas a dos) presenta las ventajas de un ahorro de tiempo para enfermería y probablemente de menos errores de medicación. Consecuentemente, disminuiría el riesgo de interrupción y de retraso del tratamiento.

Durante años ha sido un tema de debate la invariabilidad de la dosis de la NAC (300 mg/kg) para el tratamiento de todos los pacientes intoxicados por paracetamol independientemente de la dosis ingerida. Aunque esta dosis es adecuada en la mayoría de los casos, se ha considerado insuficiente en aquellos pacientes con ingesta masiva de paracetamol, en los que se incrementa el riesgo de hepatotoxicidad. Se considera que estos pacientes se beneficiarían de un ajuste de la dosis de la NAC. Una práctica común, es continuar el régimen estándar más allá de las 21 horas si hay evidencia de alteración de la función hepática o persisten las concentraciones

elevadas de paracetamol.³ Otra estrategia ha sido doblar la concentración de la última bolsa del régimen estándar de la NAC, de 100 mg/kg a 200 mg/kg (con un total de 400 mg en 21 horas), en aquellos pacientes con una concentración inicial de paracetamol de más del doble de la *línea de 150* del nomograma (150 mg/l a las cuatro horas de la ingesta).¹⁵

En el estudio observacional del régimen SNAP (de 12 horas) se determinaron parámetros de función hepática (ALT, INR) así como la concentración de paracetamol, diez horas después de iniciarse la infusión, con el fin de suspenderla, de manera segura, o de continuarla si no se cumplían los criterios establecidos. En este último caso, la administración de NAC se proseguía a 200 mg/Kg durante diez horas más. En opinión de algunos autores, este régimen ofrece una mayor *flexibilidad* que el régimen tradicional. Por ejemplo, los pacientes con sobredosis masivas con concentraciones de paracetamol persistentemente elevadas recibirían más dosis con el régimen SNAP que con el régimen estándar, 500 mg/kg comparado con 300 mg/kg durante 21 horas, respectivamente. Por otra parte, el régimen SNAP beneficiaría a los pacientes de bajo riesgo que sólo requerirían 12 horas de tratamiento, hecho que favorecería una estancia hospitalaria menor.⁵

Son necesarios más estudios para establecer la dosis idónea de NAC en los diferentes subgrupos de pacientes.

■ Conclusiones

Se dispone de un conjunto importante y creciente de datos que, aunque no tienen apoyo de estudios con una metodología robusta, coinciden en demostrar que los nuevos regímenes de tratamiento de la NAC tienen un mejor perfil de seguridad que el régimen estándar, manteniendo, aparentemente, la misma eficacia. Se simplifica, además, el esquema de tratamiento por lo que se espera una disminución de los errores derivados de su manejo complejo. Actualmente, se consideran alternativas al régimen estándar, su implementación en algunos centros hospitalarios así lo demuestra. Hacen falta estudios potentes para identificar qué pacientes requieren

una dosis adicional de NAC y determinar qué régimen sería el más apropiado.

■ Bibliografía

¹ LEE, W.M. *Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away?* J. Hepatol 2017; 67: p. 1.324-1.331.

² ESCORSELL, A.; MAS, A.; DE LA MATA, M. *Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: Analysis of 267 cases.* Liver Transpl 2007; 13: p. 1.389-1.395.

³ CHIEW, A.L.; ISBISTER, G.K.; DUFFULL, S.B.; BUCKLEY, N. *Evidence for the changing regimens of acetylcysteine.* Br J Pharmacol, 2015; 81: p. 471-481.

⁴ BROK J.; BUCKLEY, N.; GLUUD, C. *Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose.* Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2) (2):CD003328.

⁵ BATEMAN, D.N.; DEAR, J. *Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use.* Toxicol. Res. 2019 (advance article). <https://doi.org/10.1039/C9TX00002J>

⁶ PRESCOTT, L.F.; ILLINGWORTH, R.N.; CRITCHLEY, J.A.; STEWART, M.J.; ADAM, R.D.; PROUDFOOT, A.T. *Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning.* Br Med. J. 1979; 2: p. 1.097-1.100.

⁷ KERR, F.; DAWSON, A.; WHYTE, I.M.; BUCKLEY, N.; MURRAY, L.; GRAUDINS, A. [et al.] *The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine.* Ann Emerg Med. 2005; 45: p. 402-408.

⁸ SMILKSTEIN, M.J.; KNAPP, G.L.; KULIG, K.W.; RUMACK, B.H. *Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985).* N. Engl. J. Med. 1988, 15; 319: p. 1.557-1.562.

⁹ SMILKSTEIN, M.J.; BRONSTEIN, A.C.; LINDEN, C.; AUGENSTEIN, W.L.; KULIG, K.W.; RUMACK, B.H. *Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol.* Ann Emerg. Med. 1991; 20: p. 1.058-1.063.

¹⁰ BATEMAN D.N.; DEAR, J.W.; THANACOODY, H. K.R.; THOMAS, SHL., EDDLESTON, M., SANDILANDS, E.A. [et al.] *Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial.* Lancet, 2014; 383: p. 697-704.

¹¹ SCHMIDT, L.E.; RASMUSSEN, D.N.; PETERSEN, T.S.; MACIAS-PEREZ, I.M.; PAVLIV, L.; KAEIN, B. [et al.] *Fewer adverse effects associated with a modified two-bag intravenous acetylcysteine protocol compared to traditional three-bag regimen in paracetamol overdose.* Clin. Toxicol. (Phila) 2018; 24: p. 1-7.

¹² McNULTY, R.; LIM, J.M.E.; CHANDRU, P.; GUNJA, N. *Fewer adverse effects with a modified two-bag acetylcysteine protocol in paracetamol overdose.* Clin. Toxicol. (Phila) 2018; 56: p. 618-621.

¹³ WONG, A.; GRAUDINS, A. *Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions.* Clin. Toxicol. (Phila) 2016; 54: p. 115-119.

¹⁴ PETTIE, J.M.; CAPARROTA, T.M.; HUNTER, R.W.; MORRISON, E.E.; WOOD, D.M.; DARGAN, P.I. [et al.] *Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose.* EClinicalMedicine, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.04.005>

¹⁵ BATEMAN, N.D.; DEAR, J.W. *Should we treat very large paracetamol overdose differently?* Br J. Clin. Pharmacol. 2017; 83: p. 1.163-1.165.

Notícias: IV Jornada de Antídotos

La jornada tendrá lugar el próximo 21 de junio en la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Clica [aquí](#) para ver el programa científico.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Maria Sardà

Subdirector: Josep Davins

Comité editorial: Raquel Aguilar, Antoni Broto, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. José Gaspar, Anna M. Jambriña, Lúcia Martínez, Santiago Nogué, Manel Rabanal.

Suscripciones: Si desean recibir este boletín deberán hacernos llegar una petición por correo electrónico a la dirección electrónica butlletiantidots@gencat.cat, indicando su nombre y su dirección de correo electrónico dónde desean recibir el boletín.

ISSN: 2604-7721.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/Boletin-de-Antidotos-de-Cataluna/>

Algunos derechos reservados:



Los contenidos de esta obra están sujetos a una licencia de Reconocimiento - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La licencia se puede consultar en:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>