



# NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL o ACETAMINOFENO

**MIGUEL ANGEL PINILLOS**

SERVICIO DE URGENCIAS GENERALES DEL COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA. PAMPLONA



Sociedad Española de  
Medicina de Urgencias  
y Emergencias

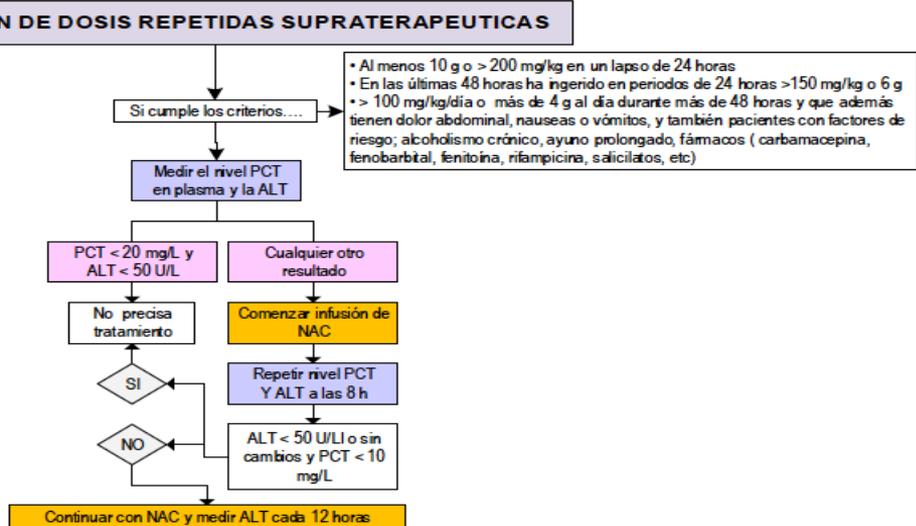
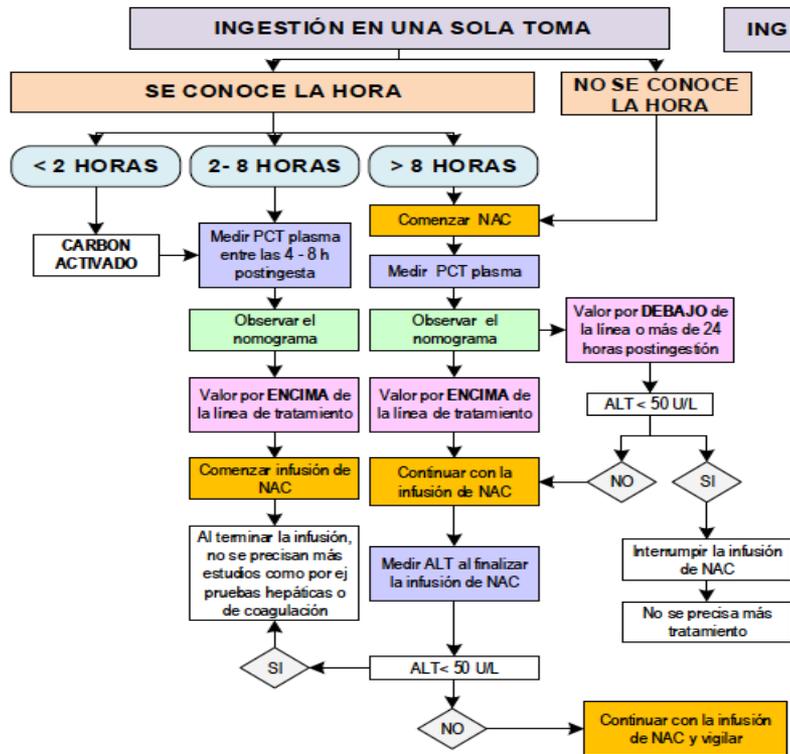
EL CONGRESO DE LA  
ESPECIALIDAD DE URGENCIAS

8/9/10 2016 Junio

# INTOXICACIÓN por PARACETAMOL (PCT)

Txema Arraiza  
Urgencias CH Navarra  
2016

Fuente: Guidelines for the management  
of paracetamol poisoning in Australia  
and New Zealand 2015



**TRATAMIENTO: NAC al 20%**

1ª DOSIS: 150 mg/kg en 200 ml SG5% en 15-60 min  
2ª DOSIS: 50 mg/kg en 500 ml SG5% en 4 horas  
3ª DOSIS: 100 mg/kg en 1000 ml SG5% en 16 horas



# TOXICIDAD DEL PARACETAMOL

DOSIS TÓXICA: 150 mg/kg úniuca o en 24h

**\*FACTORES DE RIESGO**  
Desnutridos, Caquexia, Alcoholismo Crónico, Inducción enzimática, adición drogas y psicofármacos, S. de Gilbert, persoas ancianas, fumadores.

Única dosis/Tº conocido

Resto de los casos

< 4 h

4-8 h  
Realizar PCTs

4-24h

Asociado

Tº incierto

escalonado

sobredosis

Dolor abdominal con transas altas-PCT

CA 1-2 h\*\*  
4 h PCTs

Dosis Masiva HD

Iniciar tto con NAC en Gluc5%

>75 mg/kg\*\*

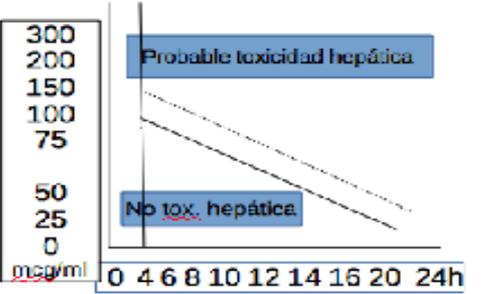
Nomograma. Línea:

150 sin FR\*  
100 con FR\*

**Clinica:**  
Fase 1: (1º día) asintomático  
Fase 2: (1-3 día) elevación transas  
Fase 3: (3-4 día) Fallo hepático  
Fase 4: (4-14 día) recup, traspl, exitus

1ª dosis: 150 mg/Kg/1h 250ml  
2ª dosis: 50 mg/Kg/4h 500 ml  
3ª dosis: 100 mg/Kg/16h 500ml  
\*\*\*150 mg/Kg/24h 500ml

**Riesgo Hepatotóxico:**  
Ingesta > 150 mg/Kg  
ASAT/ALAT > 1000 UI  
PCTs X ALAT > 10.000  
Biomarcadores: miRNA-122, HMGB1 y necrosis K18



\*\*\* en caso de transaminasas altas o signos de hepatotoxicidad

**EFFECTOS ADVERSOS NAC:**  
Reacción anafiláctica, Vómitos, Broncoespasmo

Bajar paracetamol de inclusión seguir  
Antihistamínicos  
Antieméticos  
Broncodilatadores

FR – factores de riesgo hepatox.  
PCTs – Paracetamol en sangre  
CA – carbón activado  
NAC – N-Acetilcisteína  
Tº – tiempo  
UTH- Unidad trasplante hepático

Controles analíticos 12-24h:  
A la llegada- Hemograma, TºPr/INR, transaminasas, niveles PCTs  
Seguimiento y tto con NAC en Observación:  
- comienzo antes de las 8h, a las 21h, si transas. N – ALTA  
- después de las 8h, posible elevación transas tardías – PLANTA  
- si persisten transas altas seguir con NAC  
- si transas bajan o normales – suspender NAC

**FRACASO HEPÁTICO**  
A. Láctica  
Encefalopatía III  
Ins renal > 3,4 mg/dl  
INR > 7  
Fósforo > 1,2 mmol/L

UCI  
UTH

# ANTECEDENTES DEL PARACETAMOL<sup>10</sup>

- Se introduce en USA en 1955 y en UK en 1956
- La primera intoxicación se produce en 1966 en Escocia
- En 1973 Mitchell et al, describen el mecanismo de toxicidad, mediante la producción N-acetil-para-benzoquinoneimine, esto lleva a descubrir el antídoto
- En 1970 se comienza con 3 dosis de NAC (150-50-100 mg/Kg) en 20,15 horas
- El nomograma de Rumack-Matthew en 1975
- La hepatotoxicidad si ALAT > 1000 IU/L, Prescott demuestra que los niveles tóxicos están entre 100-300, por encima de 200 y sobre todo por encima de 300 mg/L
- Indicadores de buen pronóstico, depende del aclaramiento del PCT combinado con otros test. Puede ser que a las 2 horas de la toma si no hay PCT en sangre no hay riesgo

# 28 DOSIS TERAPÉUTICAS Y TÓXICAS<sup>9</sup>

**DOSIS TÓXICA: 150 mg/Kg en dosis única o en 24 horas sin FR y 100 mg/kg con FR**

## DOSIS TERAPÉUTICA:

- 60 mg/kg al día, divididos en 3 ó 4 dosis, **no mayores de 4 g/día** y en niños 75 mg/kg/día

## DOSIS TÓXICA:

- **ÚNICA INGESTA** (que se produce dentro de un único periodo de 8h.):

- > 150 mg/kg en niños.
- > 125 mg/Kg en adulto y > 100 mg/Kg con factores de riesgo.
- En raras ocasiones con dosis de 75-150 mg/Kg pueden ser tóxicas (en personas con bajo peso y factores de riesgo).
- > 7,5 g y con factores de riesgo > 6 g, para un adulto de 60 Kg.
- Probable dosis hepatotóxica: > 10 g o 200 mg/Kg en niños.

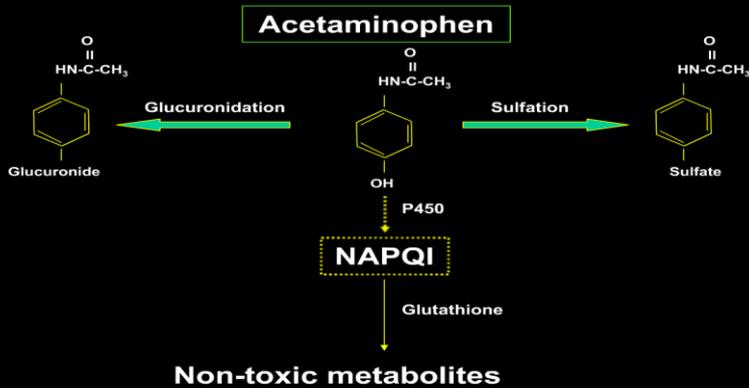
- **INGESTA REPETIDA SUPRATERAPÉUTICA:**

- Durante un periodo de 24 h: >200 mg/kg o 10 g/día.
- Durante un periodo de 48 h: > 150 mg/kg o 6 g/día.
- Si los factores de riesgo están presentes: > 100 mg/kg al día o 4 g/día.
- Para los niños menores de 6 y, igual que el anterior, pero si durante un período de 72 horas o más de 100 mg/kg al día.

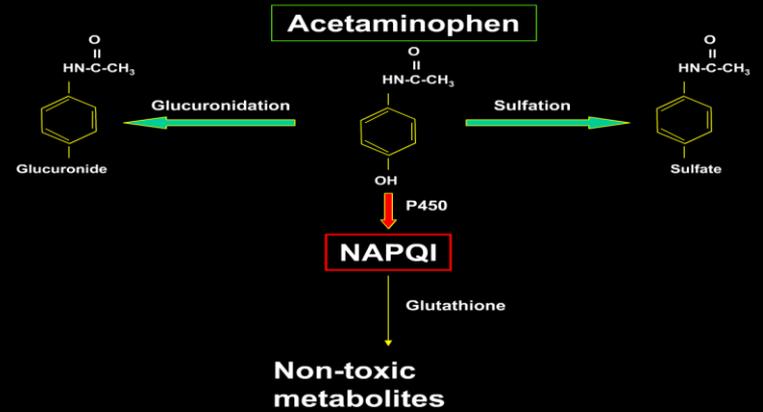
# CONSIDERACIONES CLÍNICAS ESPECIALES<sup>13</sup>

- **Las pacientes embarazadas**
  - Para las pacientes embarazadas, la dosis tóxica debe calcularse utilizando el peso actual de la paciente, hasta un máximo de 110 Kg.
- **Los pacientes obesos**
  - Para los pacientes con peso > 110 kg, **la dosis tóxica se deberá determinar con un máximo de 110 kg** en lugar de peso real del paciente.
- **Niños**
  - Niños de 6 años o menos en muy raras ocasiones ingerir una dosis tóxica de paracetamol. Si se pueda determinar con absoluta certeza que <75 mg/kg se ha ingerido, no es necesario comprobar un nivel de paracetamol, a menos que existan factores que colocan al niño en mayor riesgo.

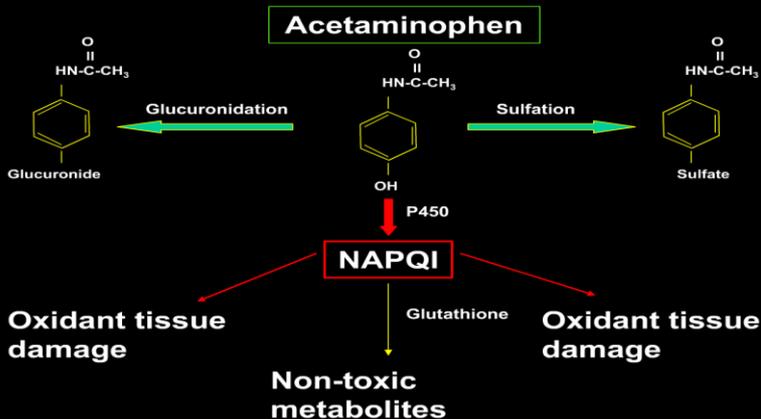
### Acetaminophen Metabolism



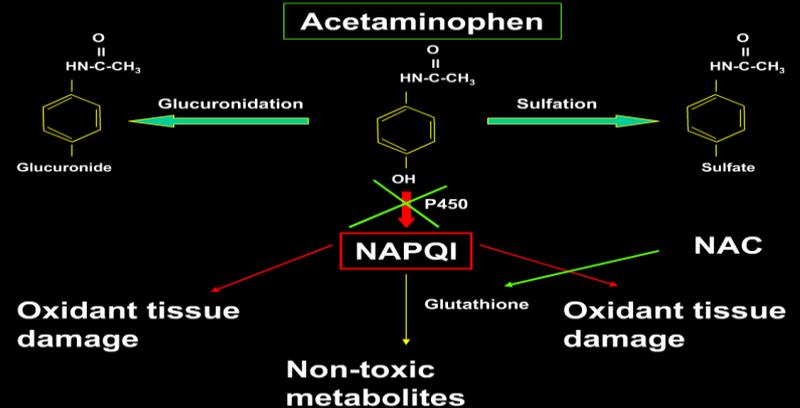
### Acetaminophen Overdose



### Acetaminophen Overdose



### Acetaminophen Overdose



## Tienen muchas posibilidades de reducción de glutatión:

- **Desnutridos** (agudos y sobre todo crónicos), trastornos de la alimentación (anorexia o bulimia)
- **Caquexia, SIDA**
- **Alcoholismo crónico**
- Retraso en el desarrollo o la fibrosis quística en niños

• Los indicios clínicos: historia, índice de masa corporal, análisis de orina positivo para cetonas, la concentración de urea sérica baja

## Inducción de enzimas hepáticas:

- El tratamiento a largo plazo con **fármacos inductores enzimáticos**, tales como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, rifabutina, efavirenz, nevirapina, y la hierba de San Juan
- El consumo regular de etanol en exceso de las cantidades recomendadas
- **Adicción a psicofármacos, abuso de drogas** por vía parenteral (ADVP), opiáceos vía oral

• Los indicios clínicos: historia, pruebas de función hepática anormal, aumento del INR, el aumento de  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa (GGT), alteración de la función renal o hepática anormal en la presentación

**Otros motivos:** homocistinuria, **sindr. de Gilbert**, polimorfismo genético, **edad**, tabaco, etc

Cuando no se pueda garantizar la ausencia de los factores de riesgo

## Niveles PCT<sub>s</sub><sup>14</sup>:

## Toxicidad hepática

- **Única dosis y a las 4 horas:**
  - **≥150 mg/L sin factores de riesgo**
  - **≥ 100 mg/L con factores de riesgo**
- Si no se conoce la hora de la ingesta:
  - Niveles > 100 mg/L a las 4 horas
  - Niveles de 15 mg/L a las 15 horas

## Predicción de daño hepático<sup>13</sup>:

**Ingesta de > 150 mg/Kg**

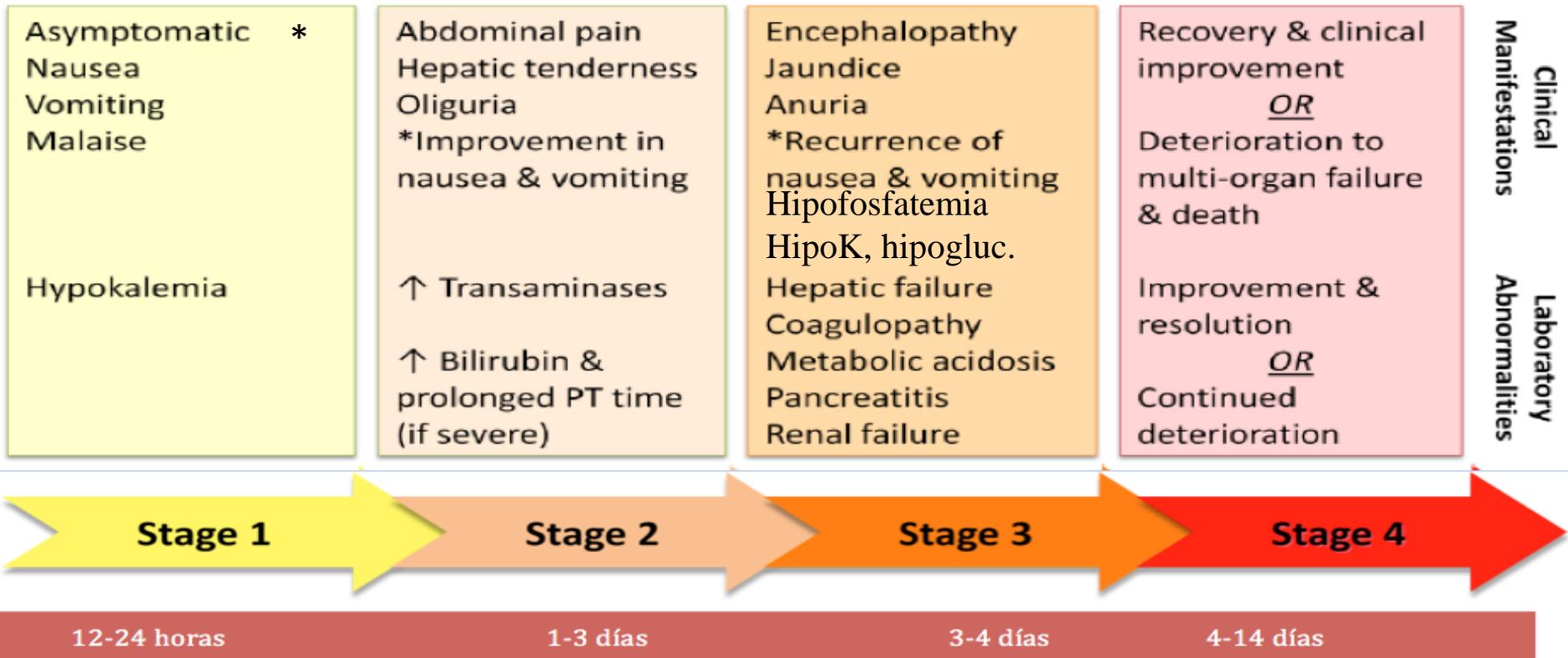
**Niveles de PCT > 200 mg/L a las 4 h o 30 mg/L a las 15 h, 60% de probabilidad de toxicidad**

**Niveles de transaminasas ASAT o ALAT > 1000 IU/L**

**La paracetanolemia X ALT si este producto es > 10.000 mg/L x UI/L**

**Nuevos biomarcadores: miRNA-122, HMGB1, y necrosis K18<sup>10</sup>**

## Estados clínicos de la toxicidad aguda de Paracetamol (APAP)



\* Bajo nivel de conciencia, coma – co-ingesta de alcohol, opiáceos, fármacos, ingesta masiva, edad avanzada, asociado con acidosis láctica, shock, isquemia.

## CLASIFICACIÓN<sup>8</sup>:

Las sobredosis de paracetamol se pueden clasificar de acuerdo con el patrón y el momento de la ingestión y las circunstancias de la siguiente manera:

1. La sobredosis **aguda con el tiempo conocido** de la ingestión, se utilizara el nomograma (hasta 24h) para valorar el riesgo hepatotóxico.
2. **Asociado a otro tóxico**, será conveniente repetir los niveles de Paracetamol.
3. **Ingesta masiva** con acidosis láctica.
4. La sobredosis con el **tiempo incierto** de la ingestión.
5. Sobredosis **escalonada** implica la ingestión intencional de una dosis potencialmente tóxica de paracetamol durante más de una hora.
6. Sobredosis **terapéutica** se denomina a la ingestión accidental de una dosis potencialmente tóxica de paracetamol durante su uso clínico. Dolor abdominal con vómitos y elevación de transaminasas.

En los 3 últimos casos el nomograma no es válido.

En España no hay Paracetamol de liberación retardada.

# TRATAMIENTO. El manejo inicial

- Todos los pacientes deben recibir tratamiento de **soporte general**.
- Se debe hacer un intento para **establecer el momento exacto y la cantidad de paracetamol ingerido**. Un nivel de paracetamol en suero debe elaborarse tan pronto como sea posible, pero por lo menos **4 horas** después de la ingestión → **RUMACK**.
- Al mismo tiempo, determinar **AST/ALT**, electrolitos y la urea, la creatinina sérica, tiempo de protrombina/**INR**, en casos graves (pH y lactato).
- **Gestión específica** está determinada por el tipo de sobredosis supratérmica (grave, escalonados, o repetido) y también el tiempo transcurrido desde la ingestión.

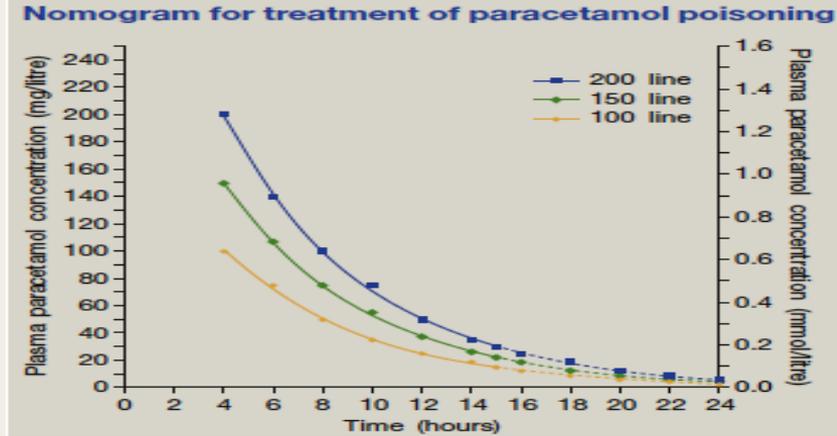
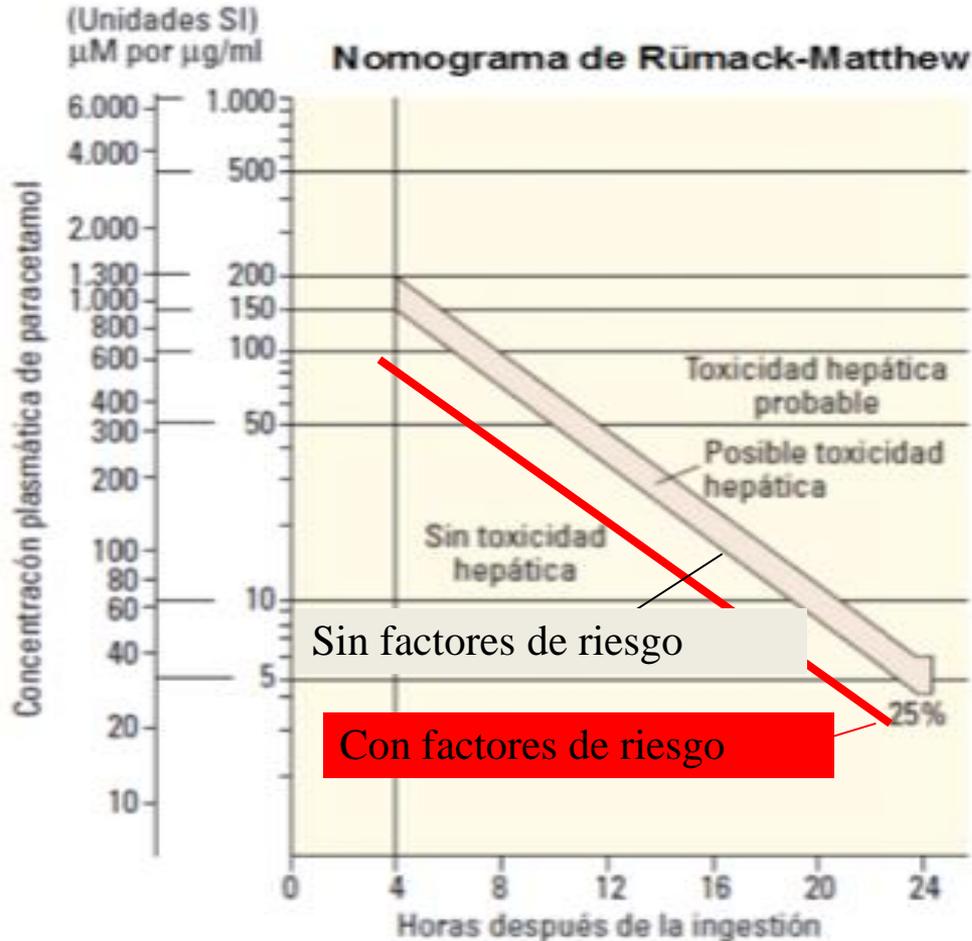
# 1.- INTOXICACIÓN AGUDA

## Toma única. Llegada a Urgencias:

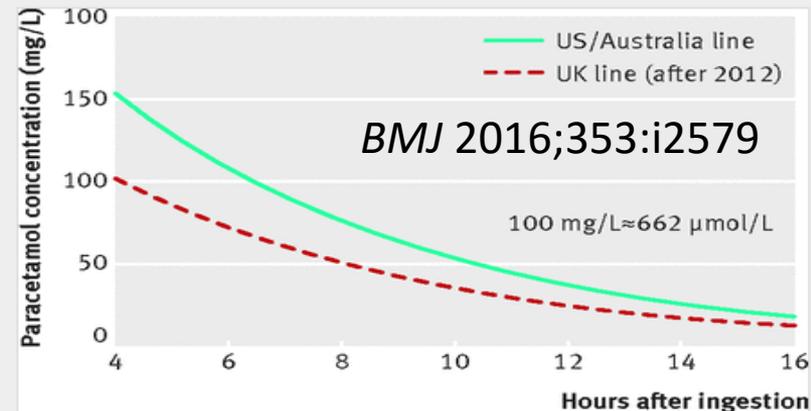
- **Antes de las 2 horas de la ingesta:**
  - Administrar Carbón Activado (si la ingesta ha sido  $> 75$  mg/Kg)
  - Observar y vigilar.
  - Esperar a las 4 h. Para realizar niveles de Paracetamol
- **Entre 4-8 horas:**
  - Realizar niveles de PCT en sangre
  - Valorar tto con NAC (máxima eficacia), según el Nomograma
- **Más de 8 horas:**
  - Comenzar con NAC
  - Realizar niveles de PCT en sangre
  - Valorar según el Nomograma si seguimos o suspendemos el NAC

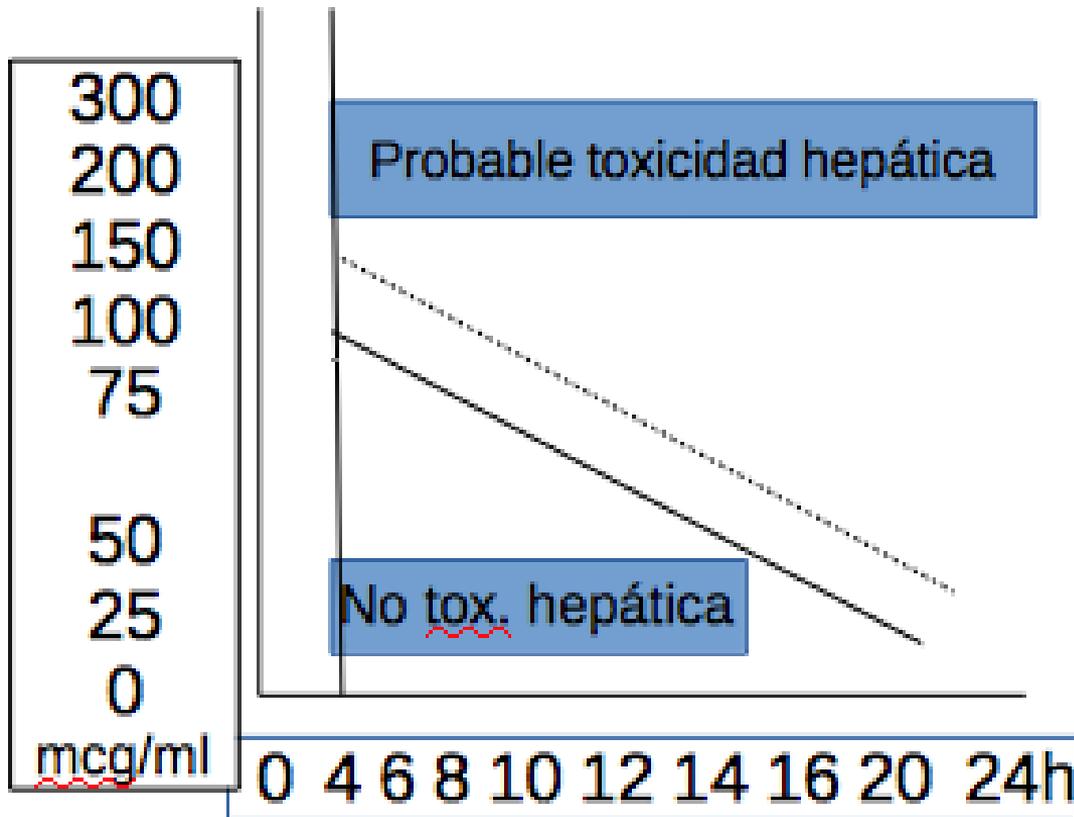
# NOMOGRAMAS DE RUMACK-MATTHEW y UNA/DOS LINEAS

SE CONOCE LA DOSIS ÚNICA Y EL INTERVALO DE TIEMPO ES CONOCIDO (> 4 H Y < 24 H)



Bateman DN et Vale A. Medicine 2016.44(2): 190-2

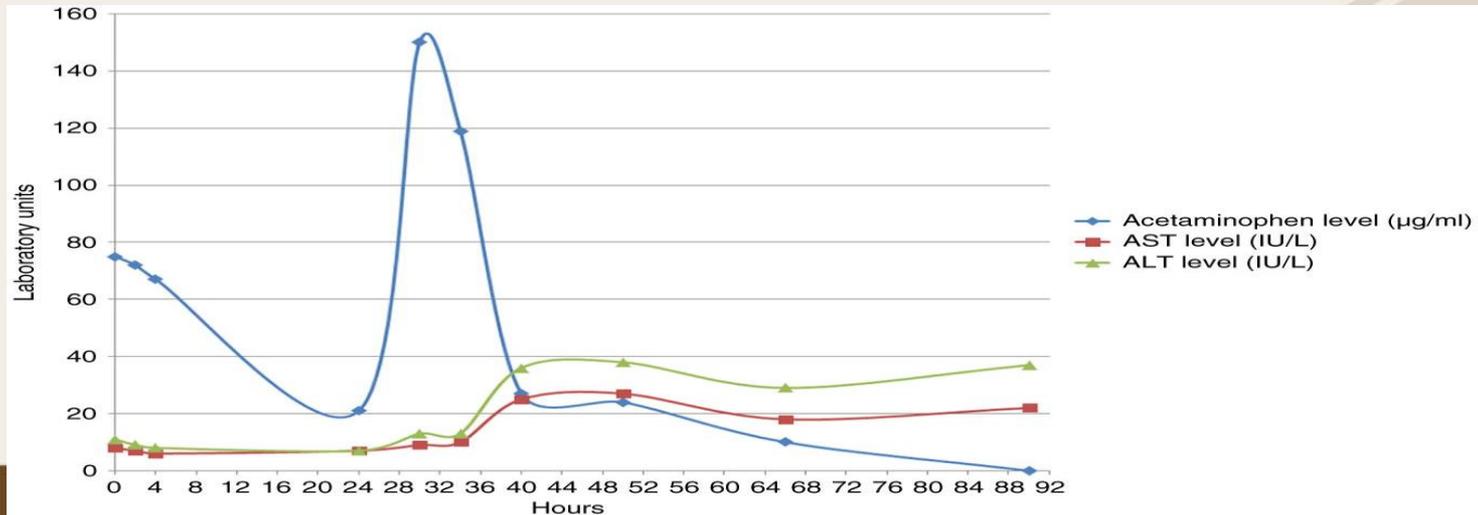




time after ingestion (hours)	paracetamol (mg/L plasma)
4	>150
8	>75
12	>37.5
16	>19
20	>9

## 2.- Asociado a otro tóxico

- Valorar en cada caso según el fármaco asociado
- Conviene repetir los niveles de PCT en sangre en caso de absorción retrasada con un segundo pico de paracetamol en sangre elevado<sup>16</sup>
- Seguimiento clínico y analítico
- Tratamiento de la intoxicación asociada



### 3.- Sobredosis masiva de Paracetamol-Acidosis Láctica

- La **acidosis y el coma** puede ser de aparición temprana observado en el contexto de la ingestión acetaminofeno masiva (> 500 mg/Kg) con concentraciones de paracetamol en plasma superiores a 750 mcg/ml.
- Varios **mecanismos** han sido implicados como causas potenciales de láctico en la acidosis por ingesta masiva de Paracetamol:
  - (1) el agotamiento de las reservas de glutatión del hígado que conduce a 5-oxoprolinemia;
  - (2) N-acetil-p-benzoquinona imina-induce la inhibición de la respiración mitocondrial causar desacoplamiento de la fosforilación oxidativa;
  - (3) unión covalente de acetaminofeno al aldehído deshidrogenasa mitocondrial causa directa toxicidad mitocondrial.
- Tratamiento con NAC (doble dosis) y el tratamiento de las complicaciones puede ser necesario la hemodiálisis.



#### SHORT COMMUNICATION

### Massive acetaminophen overdose: effect of hemodialysis on acetaminophen and acetylcysteine kinetics

Marc Ghannoum<sup>a</sup>, Sara Kazim<sup>b</sup>, Ami M. Grunbaum<sup>c</sup>, Eric Villeneuve<sup>d</sup> and Sophie Gosselin<sup>b,e</sup>

<sup>a</sup>Nephrology Department, Verdun Hospital, Montréal, Québec, Canada; <sup>b</sup>Department of Emergency Medicine, McGill University Health Centre, Montréal, Québec, Canada; <sup>c</sup>Division of Medical Biochemistry, Department of Medicine, McGill University Health Centre, Montréal, Québec, Canada; <sup>d</sup>Department of Pharmacy, McGill University Health Centre, Montréal, Québec, Canada; <sup>e</sup>Centre Antipoison Du Québec, Montréal, Québec, Canada

## En todos los otros casos *iniciar* tto si.....

...acuden a URG pasadas 8 horas de la ingesta.

... si no sabemos cuando lo ha ingerido y la cantidad sospechada fuera importante ( $> 100$  mg / kg peso)

...si la ingesta fuese escalonada.

...los niveles de paracetamol sérico no estuvieran disponibles en un intervalo de 8 horas.

...recordar pedir niveles acetaminofeno si ingestas múltiples en pacientes con disminución de conciencia.

## 3.- LA SOBREDOSIS ESCALONADA

- El nomograma es poco fiable.
- Realizar análisis de sangre para lo siguiente: nivel de paracetamol, urea y electrolitos, creatinina, pH, bicarbonato, lactato, ASAT, ALAT, y el INR.
- El consejo actual es que todas las sobredosis escalonadas deben ser tratados con NAC.
- Excepto, si se cumplen todos los criterios:
  1. El paciente está asintomático.
  2. Concentración de Paracetamol es  $<5$  mg/L.
  3. INR es menor de 1,3.
  4. La ALT es inferior a 2 veces el límite superior de lo normal.

## 4.- LA INGESTIÓN REPETIDA SUPRATERAPÉUTICA

**Dosis de más de 4 g al día, durante varios días. Dosis inferiores en pacientes con riesgo.**

- Todos los pacientes deben ser considerados para el tratamiento con NAC, sobre todo si se presentan con síntomas digestivos (dolor abdominal y vómitos) con elevación de transaminasas.
- En caso de ingesta segura de menos de 75 mg/Kg/día, no necesita tto.

**Medir los niveles de paracetamol en sangre y transaminasas:**

- Si las transaminasas  $< 50$  y niveles menores de 10 mg/L – no necesita seguir el tratamiento con NAC.
- Si las transaminasas están elevadas y los niveles son  $> 10$  mg/L – se sigue el tratamiento con NAC y se repiten los análisis a las 8 h, si persisten altos las transaminasas y los niveles  $> 10$  mg/L, se seguirá con el NAC hasta su normalización con controles cada 12 h.

# SI SE DESCONOCE LA HORA DE INGESTA DEL PARACETAMOL O LA INGESTA EN VEZ DE SER ÚNICA, HA SIDO FRACCIONADA<sup>5,7</sup>

**Valorar semivida de eliminación: precisa 2 determinaciones paracetamol separadas > 2 h:**

- Si  $T\ 2\ h \geq T\ 0\ h$  = la absorción aún no se ha completado en la  $T\ 0\ h$
- Si cociente  $< 1,4 \rightarrow T\ 1/2 > 4\ h \rightarrow$  Alto riesgo de toxicidad hepática
- Si cociente  $> 1,4 \rightarrow T\ 1/2 < 4\ h \rightarrow$  Bajo riesgo de toxicidad hepática
- En caso de duda, administrar siempre la N-acetil-cisteína

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

Tabla 4. ESTIMACIÓN DE LA SEMVIDA DE ELIMINACIÓN DEL PARACETAMOL A PARTIR DEL COCIENTE ENTRE 2 DETERMINACIONES SEPARADAS AL MENOS 2 HORAS

Intervalo de tiempo entre 2 determinaciones plasmáticas de paracetamol	[1ª determinación]: [2ª determinación]	Semivida de eliminación mayor de 4 horas y, por ello, indicación de tratamiento con NAC
2 horas	$\leq 1,4$	SI
3 horas	$\leq 1,7$	SI
4 horas	$\leq 2,0$	SI
5 horas	$\leq 2,4$	SI
6 horas	$\leq 2,8$	SI
7 horas	$\leq 3,7$	SI
8 horas	$\leq 4,0$	SI
9 horas	$\leq 4,7$	SI
10 horas	$\leq 5,6$	SI
11 horas	$\leq 6,7$	SI
12 horas	$\leq 8,0$	SI

$t_{1/2}$ : semivida de eliminación.

- **Individualizar cada caso:** los algoritmos de gestión son directrices para ayudar a los médicos en el manejo de pacientes con intoxicación aguda .
- A pesar de ello, si hay dudas en si está indicado usarlo o no, **SIEMPRE** debe resolverse administrándolo.
- **RECORDAR QUE el Tto con NAC no altera futuras determinaciones de niveles de PARACETAMOL**

# ADMINISTRACIÓN DE N-ACETILCISTEÍNA (NAC)<sup>6</sup>:



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. Dosis y siguientes dosis serán de 150 mg/Kg/24h, hasta la normalización

PESO	DOSIS INICIAL	SEGUNDA DOSIS	TERCERA DOSIS
Kg	FLUIMUCIL ANTÍDOTO 20% (200 mg/ml y 10 viales de 10 ml) ML/mg		
110	82,5/16.500	27,5/5.500	55/11.000
100	75/15.000	25/5.000	50/10.000
90	67,5/13.500	22,5/4.500	45/9.000
80	60/12.000	20/4.000	40/8.000
70	52,5/10.500	17,5/3.500	35/7.000
60	45/9.000	15/3.000	30/6.000
50	37,5/7.500	12,5/2.500	25/5.000
XXkg	0,75X/X150	0,25X/X50	0,5X/X100

Las reacciones adversas a la N-acetilcisteína IV son comunes e incluyen:

- Efectos gastrointestinal tales como náuseas y vómitos y
- Reacciones anafilácticas no alérgicas (NAARs) o reacciones no mediadas por IgE. Entre un 14% a 75% de los pacientes. Estas reacciones están influenciadas por la velocidad de infusión de la n-Acetilcisteína, las reacciones son más comunes durante o inmediatamente después de la dosis de carga:
  - Los síntomas más comunes son: reacciones cutánea leve (erupciones cutáneas, enrojecimiento/eritema y urticaria)
  - A menos comunes como las reacciones más graves (angioedema, broncoespasmo y hipotensión).
- La cesación transitoria de la infusión, el tratamiento de los síntomas (antieméticos, antihistamínicos broncodilatadores) y reiniciar a un ritmo más lento inicial es la gestión actual.

La velocidad de infusión se aumentó de 15 minutos a 60 minutos para reducir el riesgo de efectos adversos reacciones del NAC, pero ahora se buscan prolongar en más tiempo la dosis de carga.

## Nuevos regímenes de NAC<sup>10,18</sup>

- 50 mg/Kg/h.
- 2 periodos de infusión, 100 mg/kg/2h, seguido de 200 mg/kg/10h.
- Dos regímenes de N-Acetilcisteína (200 mg/Kg/4 h, seguido de 100 mg/kg/16 h)
- Estos tratamientos reducen los efectos secundarios de la NAC.
- Están en estudio, ya que no se estudió la hepatotoxicidad.
- En un futuro se debe de estudiar si los regímenes abreviados son prácticos y seguros en pacientes de bajo riesgo.

1. Seguir según ASAT/ALAT o INR (**NO** niveles de PCT), si NAC antes de las 8h.
2. **Si** el valor de **ASAT/ALAT DUPLICA** el valor normal o  $\text{INR} > 1.3$  (sin ACOs ) se debe **seguir** el tratamiento con una 4ª dosis de NAC de 100 mg/Kg en 16 h, hasta su normalización.
3. En caso de persistir la hepatotoxicidad continuar con la dosis de 150 mg/kg/día con infusión continua con Gluc 5% hasta la normalización de las transaminasas o trasplante hepático .
4. 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.
5. Repetir determinaciones de ASAT/ALAT, TºP, INR y revalorar el seguimiento.
6. En caso de ser dado de alta, si presenta síntomas digestivos debe volver a Urgencias y realizar analítica.

# DESTINO DEL PACIENTE

Ingresará en Observación para su tratamiento con NAC, si se recupera alta y si persiste la afectación a la planta de Digestivo, en caso de insuficiencia hepática a UCI y valorar el trasplante.

# EL TRATAMIENTO HABITUAL NO DISPONIBLE de NAC

- La **NAC** es el **tratamiento de elección** y debe estar fácilmente disponible en los países desarrollados.
- En situaciones en las que no está disponible, **metionina** oral puede ser una opción alternativa.
- Si no hay otras opciones disponibles, la **hemodiálisis** puede ser considerado como una forma de reducir rápidamente la concentración de paracetamol en suero en pacientes que se presentan poco después de una sobredosis de paracetamol aguda.

# N-acetylcysteine amide (NACA)<sup>17</sup>

- Parece ser mejor que NAC en la reducción del estrés oxidativo inducido por PCT.
- Sería de gran valor en el campo de la salud para desarrollar fármacos como la NACA como las opciones más eficaces y más seguros para la prevención y la intervención terapéutica en la toxicidad inducida por PCT.

# HEMODIÁLISIS<sup>11</sup>

Se recomienda **tratamiento extracorpóreo**:

- Si el  $PCT_s$  más de 1000 mg / L y NAC no se administra (1D).
- Si el paciente presenta alteración del estado mental, acidosis metabólica, con un lactato elevado, y un  $PCT_s$  es más de 700 mg/L y NAC no se administra (1D).
- Si el paciente presenta una alteración del estado mental, acidosis metabólica, un lactato elevado, y un  $PCT_s$  es más de 900 mg/L, incluso si se administra NAC (1D).

El PCT es susceptible de eliminación extracorpórea. Debido a la eficacia de la NAC, el tratamiento extracorpóreo se reserva para situaciones excepcionales cuando la eficacia de la NAC no se ha demostrado definitivamente.

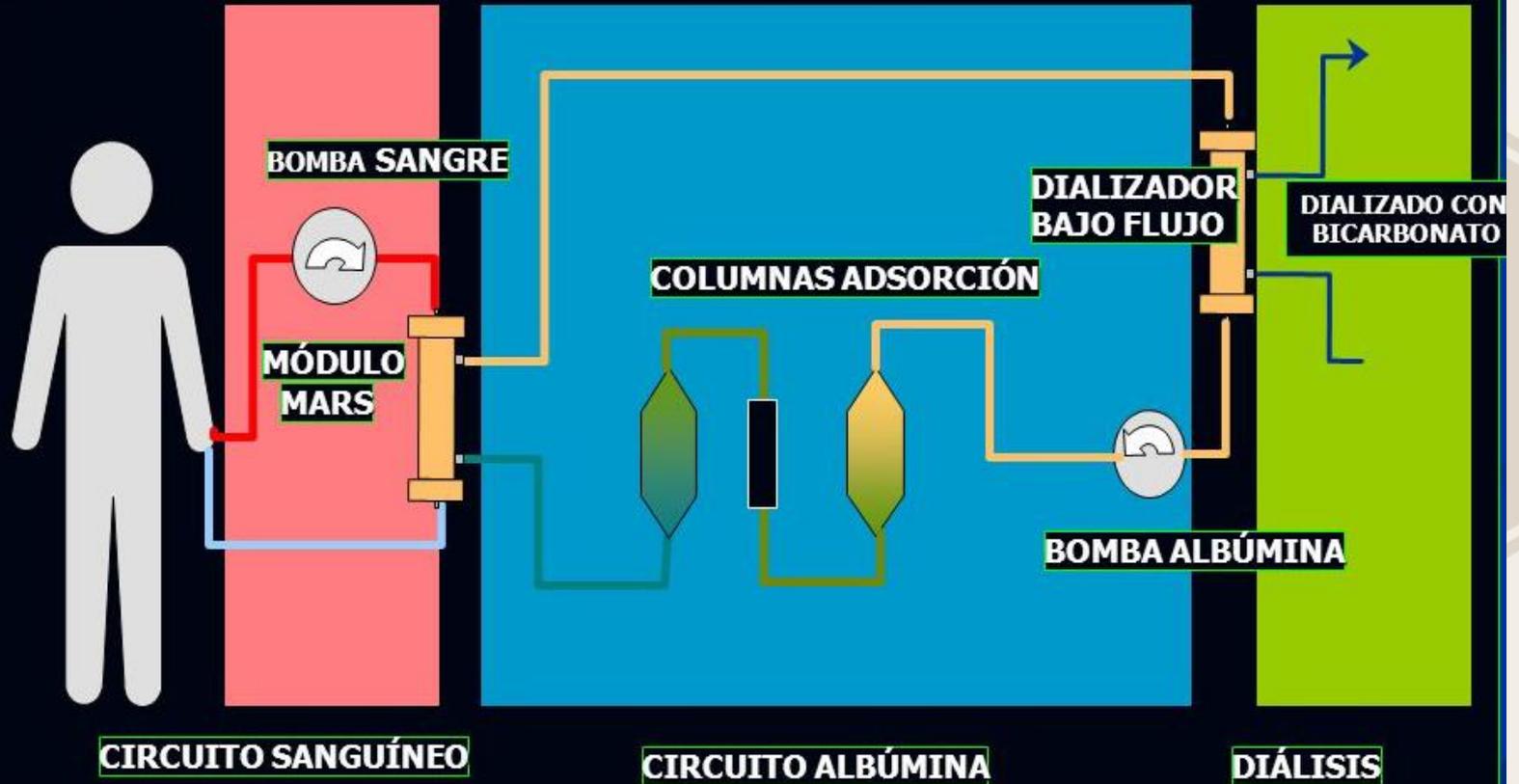
# Parámetros de fracaso hepático

Criterios de mala evolución, con alta probabilidad de trasplante hepático si:

- Acidosis láctica
- Encefalopatía de grado 3 o más
- Insuficiencia renal > 3,4 mg/dl)
- INR > 7 y
- un fosforo mayor de 1,2 mmol/L

→ UCI con posibilidad de trasplante hepático

& Si hay indicación de trasplante hepático y se reúnen determinados criterios: **SISTEMA MARS** mientras llega el hígado compatible



## **10 Puntos claves para realizar una asistencia de calidad en la intoxicación por paracetamol**

- 1. Dosis ingerida**
- 2. Tiempo transcurrido desde la ingesta**
- 3. Factores de riesgo del paciente**
- 4. Extracción de sangre > 4 h y < 24 h para [paracetamol], transaminasas, INR....**
- 5. Correcta aplicación del nomograma de RUMACK-MATTHEW (una dosis y menos de 24h).**
- 6. En el resto de los casos dar NAC y según los resultados seguir o suspender**
- 7. Cálculo correcto dosis de NAC, del diluyente y del tiempo dosificación**
- 8. Administración precoz de la NAC si indicación (idealmente < 8 h)**
- 9. Administración prolongada NAC si es preciso (recuperación hepática)**
- 10. Disponer de una "vía clínica" multidisciplinaria, mejora la calidad**

Paracetamol poisoning requiring  
acetylcysteine (as per TOXBASE)

Treat with 12h SNAP protocol

Post SNAP bloods\*

24h after most recent  
paracetamol intake

<6h after most recent  
paracetamol intake

Timing uncertain

ALT > 2x ULN OR  
ALT doubled from admission OR  
INR > 1.3 + ALT > ULN OR  
Paracetamol > 10

Repeat post SNAP bloods\*  
≥24h after paracetamol  
intake or ambulance call or  
time of hospital arrival

ALT > 2xULN OR  
ALT doubled from admission OR  
INR > 1.3 + ALT > ULN OR  
Paracetamol > 20

NO

YES

NO

YES

Further acetylcysteine (200 mg/kg over 10 h)

Post SNAP bloods\*

INR > 1.3 + ALT > 2x ULN OR  
INR > 1.3 AND rising from previous value OR  
INR > 3.0

YES

Medically fit for  
discharge

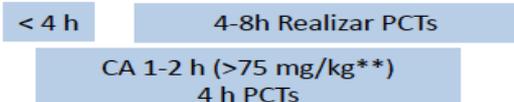
NO

# TOXICIDAD DEL PARACETAMOL

**DOSIS TÓXICA:** 150 mg/kg única o en 24h y 100 mg/Kg con FR

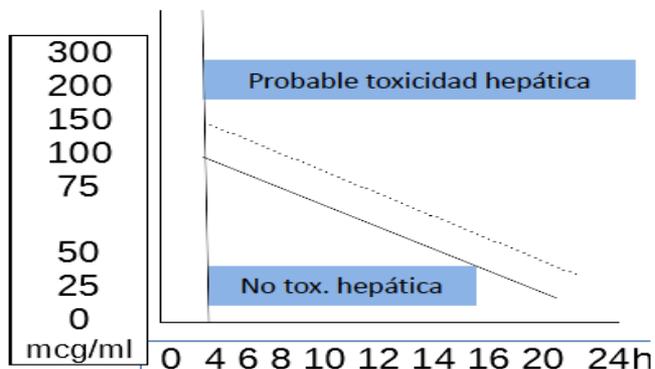
\***FACTORES DE RIESGO (FR):** Desnutridos - Caquexia - Alcoholismo Crónico - Inducción enzimática  
Adicción drogas y psicofármacos - S. de Gilbert - Personas ancianas - Fumadores

## Única dosis/Tº conocido

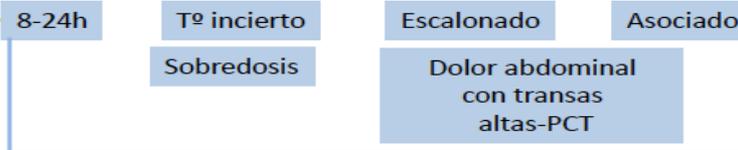


Nomograma. Línea: 150 sin FR\*  
100 con FR\*

En caso de duda administrar CA (si acude antes de las 2 h) y NAC



## Resto de los casos



Iniciar tto con NAC en Gluc5%

1ª dosis: 150 mg/Kg en 250ml en 1h  
2ª dosis: 50 mg/Kg en 500 ml en 4h  
3ª dosis: 100 mg/Kg en 500ml en 16h  
150 mg/Kg/24h 500ml (transaminasas altas o signos de hepatotoxicidad, hasta mejoría)

### Controles analíticos 12-24h:

A la llegada- Hemograma, TºPr/INR, transaminasas, niveles PCTs  
Seguimiento y tto con NAC (21h) en Observación, si:

- se comienza antes de las 8h, a las 21h, si transas. N – ALTA
- es después de las 8h, posible elevación transas tardías – PLANTA
- persisten transas altas seguir con NAC
- transas bajan o normales – suspender NAC

### FRACASO HEPÁTICO

Láctica  
Encefalopatía III  
Ins renal > 3,4 mg/dl  
INR > 7  
Fósforo > 1,2 mmol/L

UCI  
UTH



## BIBLIOGRAFIA

1. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/337/diagnosis/step-by-step.html>
2. Golfrank´s Toxicology Emergences 9ªed 2011
3. Robin E, James W, D Nicholas Bateman. Management of paracetamol poisoning. BMJ 2011;342:d2218 doi: 10.1136/bmj.d2218
4. DeAnna W. Turner. Duration of Intravenous N-acetylcysteine in Acetaminophen Poisoning How should we approach the “killer” painkiller?., Pharm.D.October 25, 2013
5. Bartomeu Castanyer-Puig, Bernardí Barceló-Martín, Jordi Puiguriguer-Ferrando, Marina Rovira-Illamola, Dolors Soy-Muner y Santiago Nogué-Xarau Med Clin (Barc). 2007;129(13):501-3
6. Frank F S Daly, John S Fountain, Lindsay Murray, Andis Graudins and Nicholas A Buckley. 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 188. 5: 296-301. 2008
7. Intoxicaciones Agudas. Protocolos 2010. S. Nogué.
8. <http://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/question-from-practice-management-of-paracetamol-overdose/11137924.article>
9. Dart RC et al. Acetaminophen Poisoning: an Evidence-Based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management. Clin Toxicol (Phila). 2006;44(1):1-18.
10. Bateman DN. Changing the Management of Paracetamol Poisoning. Clinical Therapeutics 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.07.012>.
11. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, et al. Extrip Workgroup. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin Toxicol (Phila)2014;52:856-67.
12. SANDILANDS E.A. and BATEMAN D.N. . Adverse reactions associated with acetylcysteine. L Clin Toxicol (Phila). (2009) 47, 81–88.
13. Bateman DN et Vale A. Paracetamol (acetaminophen). Medicine 2016, 44 (3): 190-2
14. Carthy ER y Ellis SDP. Paracetamol poisoning in the UK: a meeting report from Pharmacology 2013. Elliot ET y Ellis SDP. Expert Rev Clin Pharmacol: 70(2): 147-149. 2014
15. Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J.. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. Neth J Med. 2014 Jun;72(5):251-7.
16. Kirschner RI, Rozier CM, Smith LM, Jacobitz KL. Nomograma line crossing after acetaminophen combination product overdose. Clin Toxicol (Phila). 2016 Jan;54(1):40-6.
17. Khayyat A, Tobwala S, Hart M, Ercal. N-acetylcysteine amide, a promising antidote for acetaminophen toxicity. Toxicol Lett. 2016.22;241:133-42.
18. [N-acetylcysteine regimens for paracetamol overdose: Time for a change?](#) Wong A, Graudins A. Emerg Med Australas. 2016. doi: 10.1111/1742-6723.12610