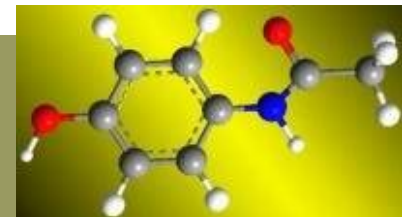


Intoxicación por Paracetamol

*Vicente Morales Elipe
Laboratorio de Urgencias*

PARACETAMOL



Estructura química: N-acetil-p-amino-fenol (APAP).

El acetaminofeno es un ácido débil, con un $pK_a=9.5$ debido a su grupo hidroxilo aromático.

La absorción digestiva (oral y rectal) es rápida a dosis terapéuticas: 30-60 minutos.

$T_{1/2}$ 2-4 h en hepatotoxicidad se duplica

La unión a proteínas transportadoras es prácticamente insignificante: <10%.

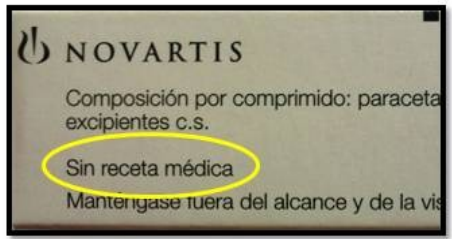
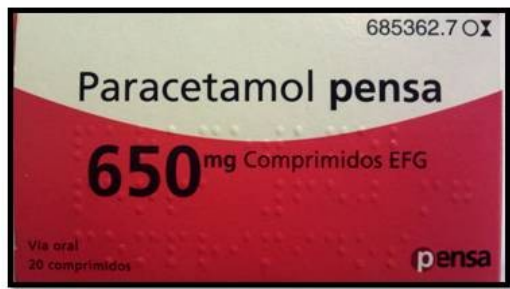
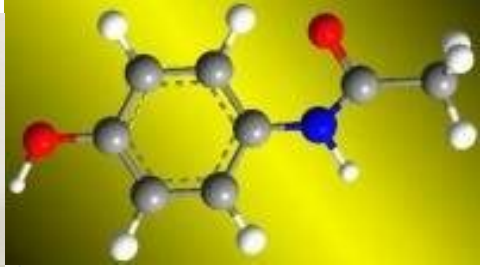
Dosis terapéutica: 10-15 mg/Kg cada 4-6 horas



* Paracetamol o Acetaminofeno es el analgésico más vendido en el mundo, y el fármaco más usado en Pediatría.

• Es de los productos más comúnmente implicado en intoxicaciones, ya sean intencionadas o no.

* Disponible en varias presentaciones, es contenido en más de 100 productos



Bien usado es el mejor aliado de los padres

La intoxicación



EN ADULTOS

- Ingestión intencionada aguda en grandes dosis con fines suicidas.

EN NIÑOS

INGESTIÓN ACCIDENTAL

- * Cálculo erróneo de la dosis.
- * Excesiva medicación por parte de los padres.
- * Uso de fórmulas de adultos para niños.
- * Errores en el reconocimiento de las distintas formas de presentación del fármaco (solución ≠ gotas).
- * Coingestión de grandes dosis, no intencionada, con fármacos opiáceos como la codeína.

Dosis máxima:

90 mg/Kg/día en Pediatría.

4 gramos/día en adultos.

Dosis tóxica (ingestión única):

150 mg/kg en niños <12 años.

7,5 gramos en etílicos, hepatópatas, malnutridos

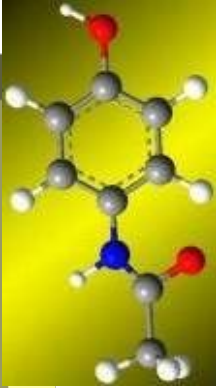
10 g adolescentes y adultos.

El efecto clínico aparece entre 30 min. y 2 horas después de una toma.

Pico max. 1-2 horas (2-4 h. en sobredosificación).

Niveles terapéuticos: 10-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

La vida media es de 2-4 horas, alargándose en niños, ancianos y en pacientes con disfunción hepática.





METABOLISMO

PARACETAMOL

Metabolismo hepático
> 95 %

Eliminación urinaria
sin biotransformación
2-5 %

Conjugación **> 90 %**

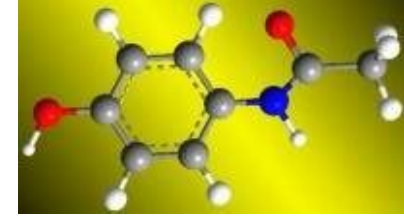
Por *CIT p 450*
Oxidación a NAPQI
< 5 %

Conjugación grupos
SULFATOS
Vía principal < 12 a.

Conjugación con
AC.GLUCURONICO
Vía principal adultos

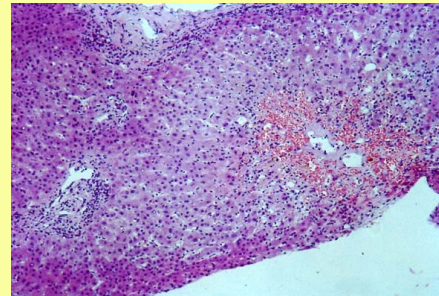
**NAPQI : N-acetil-para-
benzoquinoneimina**
MUY HEPATOTÓXICA

NO TÓXICOS



A dosis terapéuticas de paracetamol, la pequeña cantidad de **NAPQI** (*N-acetil-para-benzoquinoneimina*) producida es depurada mediante conjugación preferente con **GLUTATION reducido (donante de grupos sulfidrilo)** y eliminada en la orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercaptúrico.

Cuando los depósitos de glutatión están disminuidos un **70% ó más**, la **NAPQI** no podrá ser purificada totalmente, produciéndose un enlace covalente entre el tóxico y la bicapa Lipídica del hepatocito, y entre el tóxico y las proteínas macromoleculares de la célula, produciendo necrosis centrolobulillar.



En estos casos de déficit, el glutatión puede ser reemplazado por grupos **SULFHIDRILOS** procedentes de la dieta o de fármacos como la **N-acetilcisteína(NAC)**.



MANIFESTACIONES CLINICAS



Etapa I (primeras 24 horas)

Naúseas, vómitos, malestar general, palidez, sudoración e incluso puede cursar de forma asintomática

Etapa II (24 a 72 horas)

Marcadores hepáticos elevados, dolor hipocondrio derecho, hepatomegalia, a veces oliguria y pancreatitis

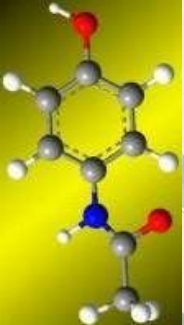
Etapa III (72 – 96 horas)

Máxima elevación transaminasas, ictericia, coagulopatía, encefalopatía. 25-50 % IRA por necrosis tubular.

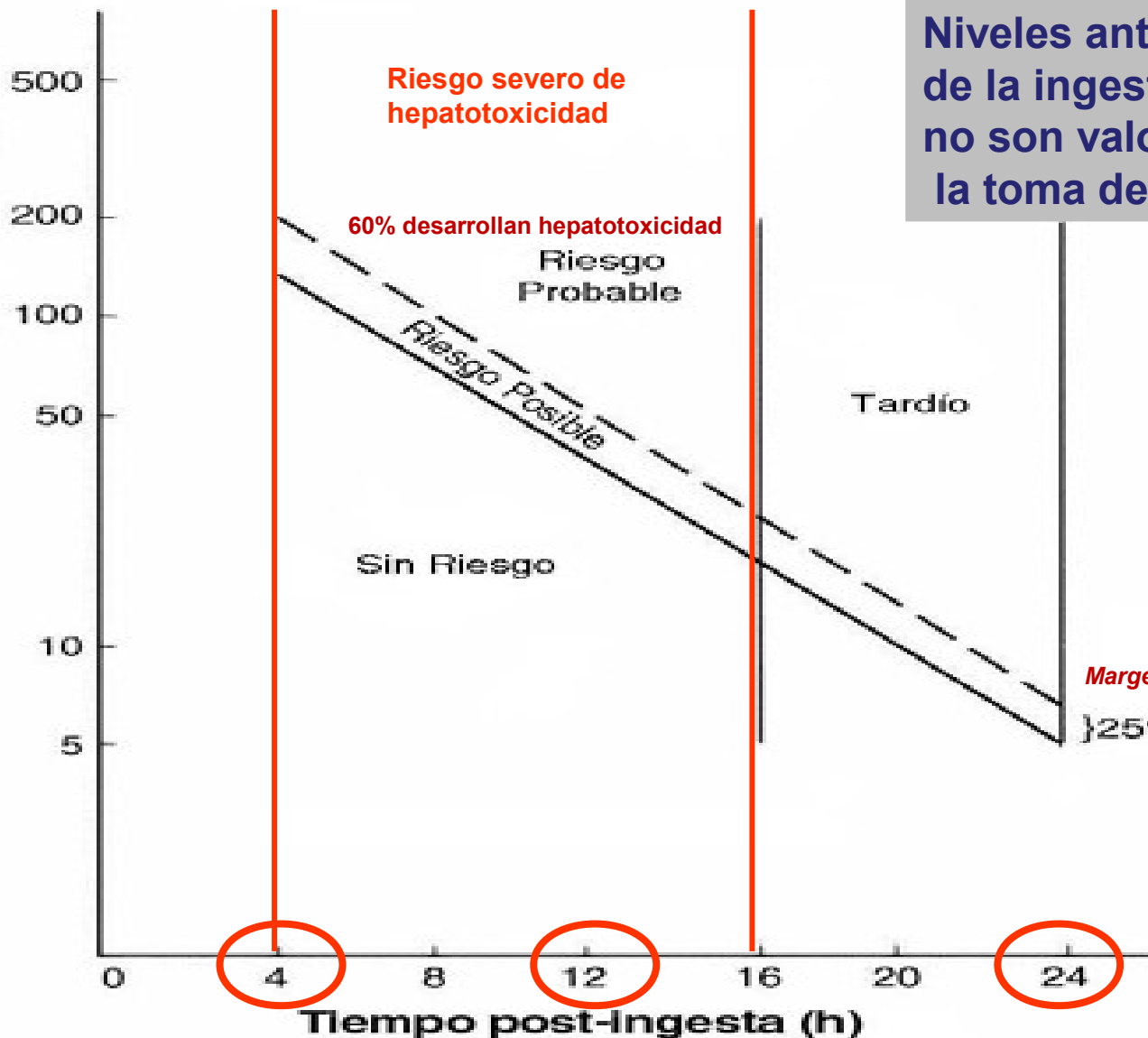
Etapa IV (4 días a 2 semanas)

Los pacientes que sobreviven a las etapas anteriores entran en un periodo de lenta recuperación en función de la gravedad del caso

**Menos de 4% de las hepatotoxicidades desarrollan fracaso hepático y de estos < 50% fallecen o necesitan trasplante
2 % fallecimientos ocurre a los 3-7 días**



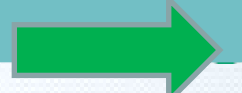
Concentración de Acetaminofeno plasmático (µg/ml)

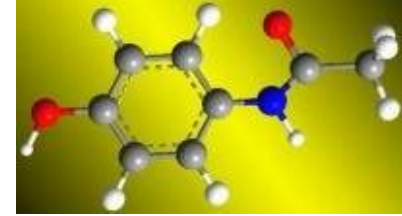


Niveles anteriores a 4 h de la ingestión no son valorables para la toma de decisiones



Limitaciones: cuando se desconoce el tiempo transcurrido desde la ingesta o si esta ha sido fraccionada .





PREDICTORES DE MORBILIDAD

El mayor riesgo de morbilidad lo presentan pacientes malnutridos, hepatópatas, VIH, alcoholismo crónico.

- Elevación de transaminasas el doble de las basales en las 1^{as} 24 horas
- Síntomas gastrointestinales severos en las 1as 24 h.
- Creatinina sérica > 3,4 mg/dl
- pH arterial < 7,3

TOXICIDAD CRÓNICA

Recientemente se ha introducido este término para pacientes pediátricos, que han sido tratados con repetidas dosis de paracetamol.

Son factores de riesgo:

Fiebre

Ayuno

Corta edad(preescolares)

Dosis elevadas de fármacos siempre < 90 mg/dL

En estos casos no es útil el nomograma de Rumack-Matthew.

Los mejores predictores de toxicidad en estos casos son los test de función hepática, y comenzar con NAC si AST/ALT aumentan progresivamente.



TRATAMIENTOS



* **Lavado gástrico:** indicado si hace < de 60 min de la ingesta.

* **Carbón activado:** todo paciente con menos de 4 horas de evolución, absorbe NAC pero no limita su eficacia

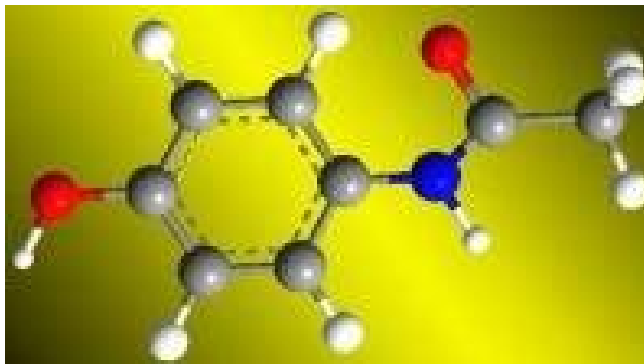
* **N-Acetil cisteína (NAC) Flumil ® según (criterio nomograma de Rumack-Matthew) Nunca administrarse antes de las 4 horas y siempre con niveles de paracetamol tóxicos**

- La máxima eficacia de la NAC se produce cuando se usa dentro de las primeras 10 horas de la ingesta, reduciendo la hepatotoxicidad de 50 a 5% y la mortalidad global de un 8 a 0%. Sin embargo, el uso más tardío también ha probado ser beneficioso en estos pacientes.
- Actúa convirtiéndose en **cisteína** que replecciona los depósitos de glutatión.
- Depura también NAPQI de forma directa y proporciona sustrato para la sulfatación.
- Mejora la microcirculación y por tanto el aporte de O₂
- Tiene efecto antioxidante.
- Vía oral , más efectiva si se administra en las primeras 8 h.
- Intravenosa** de elección, más efectiva (**3-9 % reacciones anafilácticas**) 3 dosis 150/50 y 100 mg/Kg peso al 5% en 15 min, en 4 horas y en 16 horas respectivamente. Intox. Severa prolongar a 96 h la admon.

• **Trasplante hepático**

Indicaciones: pH < 7.30, creatinina > 3mg/dL, encefalopatía hepática grado III o mayor

EL MÉTODO



Acetaminofén (muestra) + PBD + Ab \longrightarrow PBD - Ab(agregados) + acetaminofén (muestra) - Ab

S016296L.EPS

Synchron Lxi 725

Método de **inmunoinhibición turbidimétrico** potenciado con partículas.

La droga ligada a partículas (PBD) se enlaza al anticuerpo específico del analito (Ab), y forma agregados insolubles que producen dispersión de la luz. El analito no ligado a partículas en la muestra del paciente compite con la PBD por los sitios de enlace del anticuerpo, lo cual inhibe la formación de agregados insolubles. **La velocidad y la cantidad de agregación de**

partículas es inversamente proporcional a la concentración del analito en la muestra.

El sistema controla la formación de agregados midiendo el cambio de absorbancia a **340 nm**.

Este **cambio de absorbancia es inversamente proporcional a la concentración de ACTM**

en la muestra y es usado por el sistema para calcular y expresar la concentración de ACTM basándose en una curva de calibración multipuntos.

INTERFERENTES: Bilirrubina > 30 mg/dL; Parproteínas > 500 mg/dl; Lipemia; factor reumatoide: > 300UI/L; HAMAs



Reactivo se mantienen en nevera y se saca cuando hay peticiones

Se recalibra si es preciso y se controla

Calibración estable 14 días.

Calibrador específico a 6 puntos 0,10,20,50,150,200 µg/ml

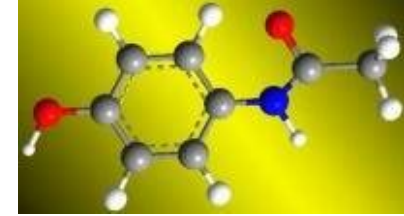
Controles los mismos Synchron del resto de Bioquímica de Lxi

Control de calidad interno (Synchron I y III):

Nivel I 21 µg/ml CV interdia: 6.0 % Inexactitud: +1.41 %

Nivel III 76,2 µg/ml CV interdia: 3.9 % Inexactitud: +1.44 %

NUESTRA EXPERIENCIA



5 de Agosto 2010 al 27 de junio 2011 (11 meses)

50 solicitudes

26 pacientes

1,96 determinaciones/paciente(1 a 6)

20 mujeres (77%)

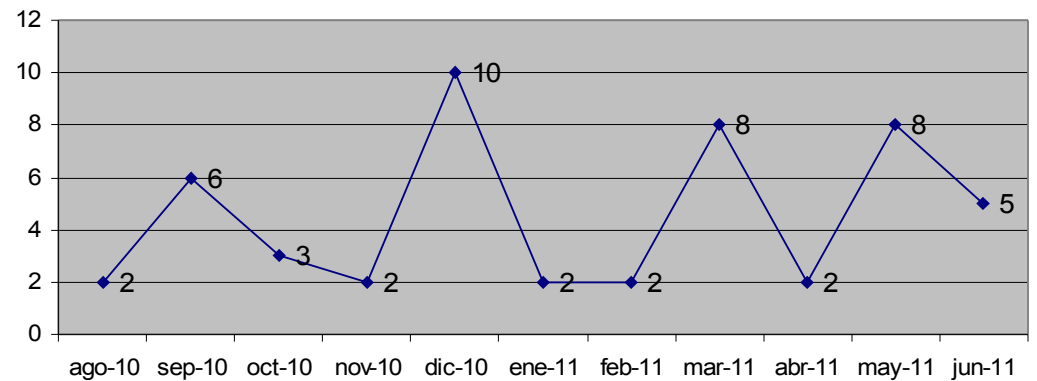
6 hombres (23 %)

Edades : entre 2 y 83 años < 25 años **75%**

Nivel más elevado encontrado : 166 $\mu\text{g/ml}$



Solicitudes Paracetamol (media/mes: 4,5)



1er caso intoxicación

Adolescente de 15 a. síndrome ansioso-depresivo en estudio hace 2 años.

Traída en UVI móvil por intento autolítico hace aprox 4 horas ingiere 8 comp. de paracetamol de 1 g. + 18-20 de ibuprofeno de 600 mg.

Se realiza lavado gástrico en Centro de Salud + c. activo + ranitidina.

La UVI móvil le administra **NAC 150mg/Kg**.
Llega a Urgencias en buen estado general.

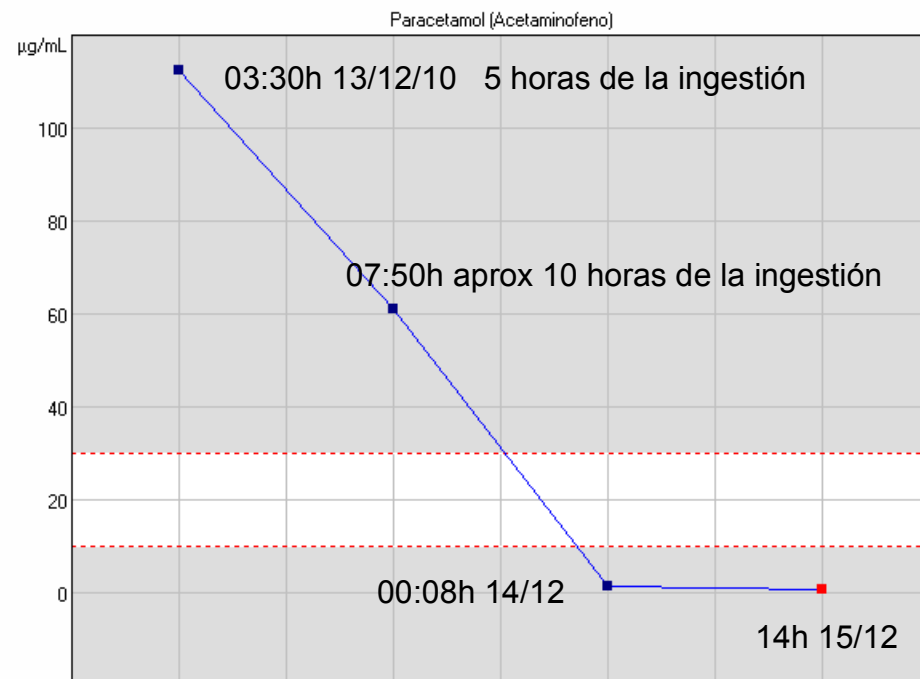
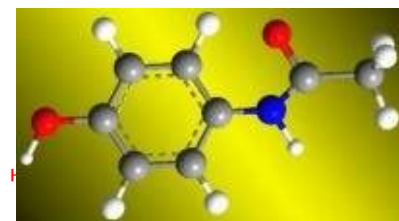
A las 5 horas de la ingestión 112 mcg/ml.

2ª analítica: 61 mcg/ml

3ª analítica: 1,1 mcg/ml

4ª " : 0.5 mcg/ml

Enzimas hepáticas siempre normales



2º caso de intoxicación

Joven de 17 años en tratamiento por trastorno emocional
2º intento autolítico.

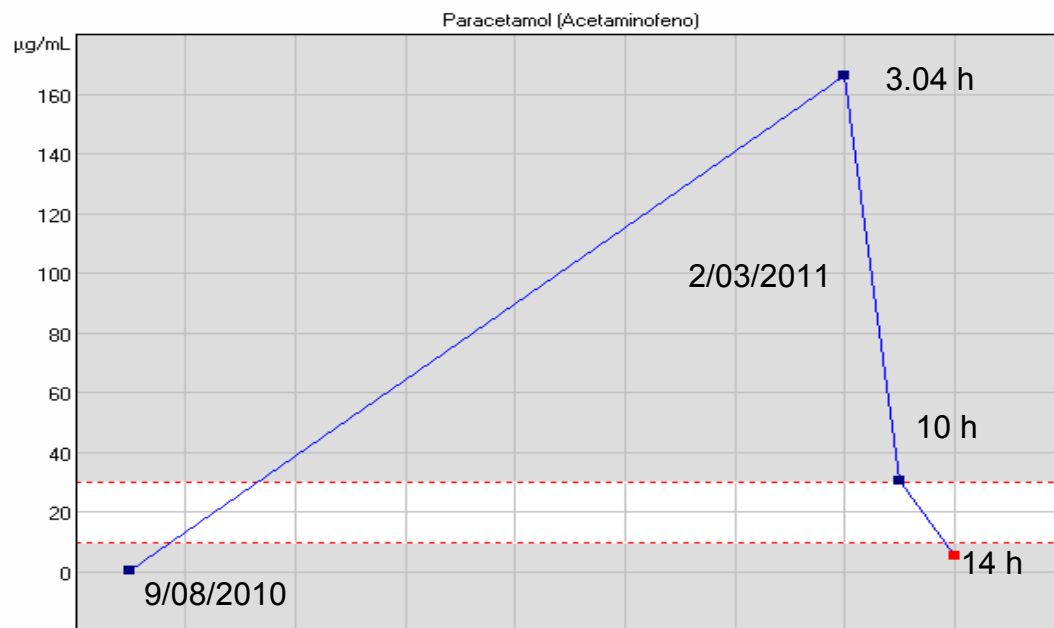
Ingiere 10 comp. de paracetamol de 1 g. + 2 pilas

1ª analítica : 166 µg/ml de paracetamol

2ª analítica : 30 “

3ª “ : 5,4 “

Tratamiento con **NAC 150 mg/Kg**



3er caso de intoxicación

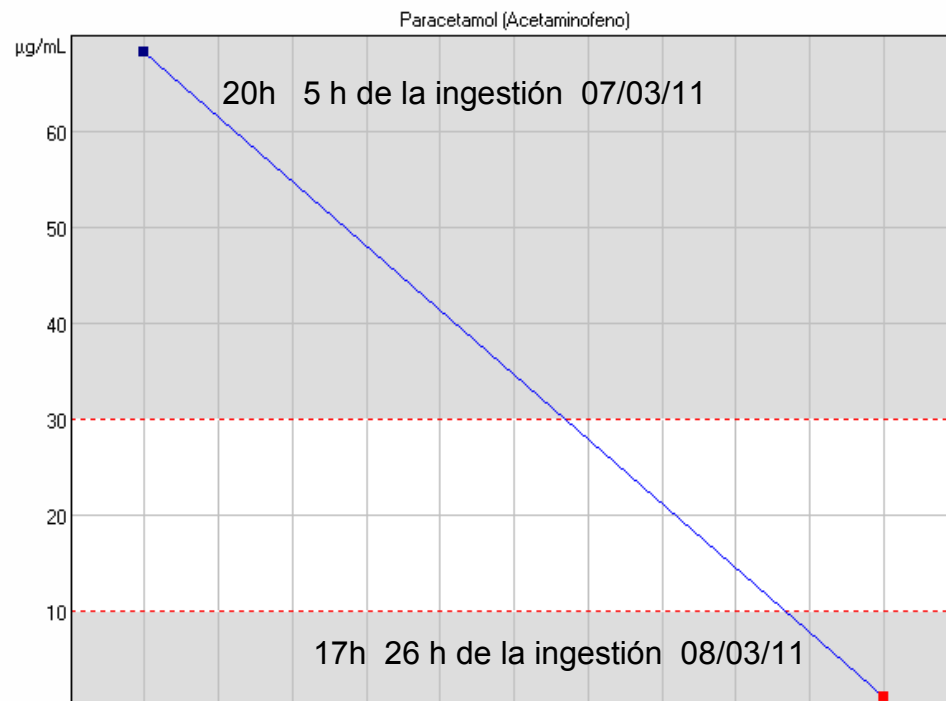
Niña 2,5 años procedente del H de Puertollano
Hace menos de 4 horas ingiere 20-23 ml de apiretal
(180/210 mg/Kg/dosis)

A la media hora se extraen niveles de 193.8 $\mu\text{g/ml}$ (Ptlano)
Se inicio tratamiento con **NAC en Puertollano.**

A las 5 horas 68 $\mu\text{g/ml}$

A las 20 h 0.9 $\mu\text{g/ml}$

Evolución favorable



Joven de 21 años (60 Kg) ,probable intoxicación por paracetamol

con fines autolíticos, varios fármacos:

Niveles a la llegada 163.8 µg/ml

Se pauta **NAC 9 / 30 ?? / 6 g en 1 / 4 / 16 horas** respectivamente

A las 4 h: 117.6 µg/ml

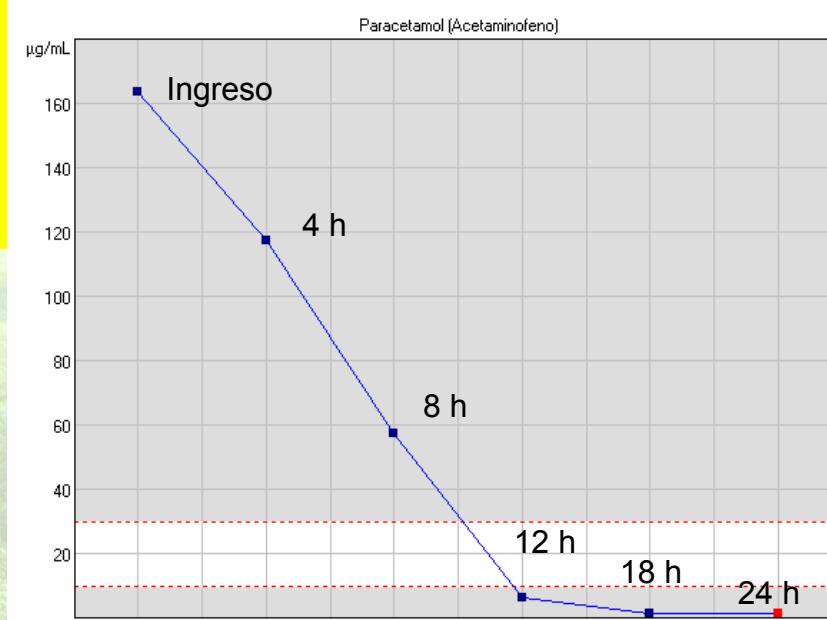
A las 8 h : 57.4 µg/ml

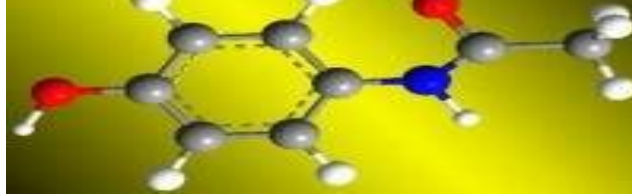
A las 12h: 8.9 µg/ml

A las 18 h: 1.6 µg/ml

A las 24 h: 1.4 µg/ml

En todos los controles AST/ALT normales
Y buen estado general en todo momento.





BIBLIOGRAFIA

- * Rumack BH, Matthew H. *Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics.* 1975;55:871-6
- * J. L. Herrero, y col. *Fracaso renal agudo debido a intoxicación por paracetamol*
Nefrología. Vol. XXI. Número 6. 2001.
- Puiguriguer, J y col *Valoración del riesgo de hepatotoxicidad en la intoxicación aguda por paracetamol cuando no es posible aplicar el nomograma de Rumack-Matthew.*
Med Clin 2007, 129(13);501-3.
- Manual de protocolos y actuación en Urgencias.
Servicio de Urgencias. Complejo Hospitalario de Toledo.
FISCAM Edición 2004
- Bonnie Mei-wah Fong. *Persistently increased acetaminophen concentrations in a patient with acute liver failure*
Clinical Chemistry 57:1 9-13 (2011)

