



CES Medicina
ISSN: 0120-8705
ISSN: 2215-9177
Universidad CES

Rosas, Daniel; Franco, Camila; Berrouet, Marie Claire
Intoxicación por acetaminofén. Nuevo esquema con N acetil cisteína
CES Medicina, vol. 33, núm. 1, 2019, Enero-Abril, pp. 68-73
Universidad CES

DOI: <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.33.1.8>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=261161617009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Reporte de caso

Intoxicación por acetaminofén. Nuevo esquema con N acetil cisteína

Acetaminophen intoxication. New regimen with N-Acetylcysteine

Daniel Rosas¹, Camila Franco¹, Marie Claire Berrouet² [CvLAC](#)

Fecha correspondencia:

Recibido: julio 8 de 2017.

Revisado: mayo 18 de 2018.

Aceptado: septiembre 14 de 2018.

Forma de citar:

Rosas D, Franco C, Berrouet MC. Intoxicación por acetaminofén. Nuevo esquema con N acetil cisteína. Rev CES Med 2019; 33(1): 68-73.

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.33.1.8)

[cesmedicina.33.1.8](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.33.1.8)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1. Estudiante Medicina
Universidad CES.

2. Toxicóloga clínica Hospital
general de Medellín- Clínica
SOMA. Docente Universidad CES.

Comparte



Resumen

La intoxicación por acetaminofén es una intoxicación frecuente en Colombia y en su tratamiento es fundamental la administración de un antidoto. El manejo convencional con N acetil cisteína presenta potenciales eventos adversos. El objetivo de este reporte de caso es evidenciar la utilidad de un nuevo esquema de tratamiento en un paciente masculino de 19 años quien ingirió 16,5 gramos de acetaminofén y luego de seis horas inició con dolor abdominal y episodios de emesis, para lo cual se inició manejo con N acetil cisteína en la forma tradicionalmente recomendada con la cual desarrolló reacción de hipersensibilidad. Ante la necesidad de continuar con este medicamento se inició un esquema diferente del antidoto con un resultado exitoso y sin nuevas reacciones de hipersensibilidad.

Palabras claves: Acetaminofén; Intoxicación; N-Acetilcisteína; Protocolo.

Abstract

Toxicity due to Acetaminophen is a very common type of intoxication in Colombia, and in its treatment is essential the administration of an antidote. Conventional management with N acetyl cysteine presents potential adverse events. The objective of this case report is to demonstrate the usefulness of a new treatment scheme in a 19-year-old male patient who ingested 16.5 grams of acetaminophen and after six hours started with abdominal pain and episodes of emesis, for which management was started with N acetyl cysteine in the recommended form and then developed a hypersensitivity reaction. Given the need to continue with this medication, a different antidote scheme was started with a successful result and without new hypersensitivity reactions.

Keywords: Acetaminophen, intoxication, N-Acetylcysteine; Protocol.

Introducción

La toxicidad asociada al uso de acetaminofén es responsable de ser la principal causa de falla hepática aguda en países desarrollados (1,2). Se estima que problemas en su consumo ocasionan más de 50 000 consultas al servicio de urgencias y 30 000 hospitalizaciones anuales (3).

En Colombia se observa que las intoxicaciones vienen en aumento, reportando al Sivigila durante el 2010 un total de 23 844 y 27 252 en 2012. Hasta la semana epidemiológica 41 del año 2016 se habían reportado

27 117 casos, siendo las causas más comunes los medicamentos, los plaguicidas y las sustancias psicoactivas (4).

De acuerdo al Sivigila, en Colombia de 999 intoxicaciones con intención suicida o fines lesivos el 67,2% se asocian a medicamentos. De estas, el 14 % corresponde a intoxicaciones con acetaminofén que es el principal medicamento utilizado con fines suicidas (4). Generalmente, su toxicidad se asocia a riesgos hepáticos, renales, coagulopatía y compromiso neurológico, los cuales tienden a ser progresivos (2).

Actualmente, el antídoto es la terapia de soporte más N-Acetil cisteína (NAC), que utiliza su grupo cisteína para restaurar el principal antioxidante hepático: el glutatión corporal y cuyas reservas son consumidas por el metabolito tóxico N-Acetil-pa-ra-benzoquinoneimina del acetaminofén. Como resultado, el grupo cisteína se une e inactiva el metabolito tóxico producido, a través de la oxidación de enzimas de la CYP 450, principalmente la CYP2E1 (1,5) favoreciéndose la formación de conjugados de ácido mercaptúrico y cisteínicos que propician su excreción (2,5). El objetivo de este caso es evidenciar la utilidad de un esquema diferente de tratamiento con NAC para la intoxicación por acetaminofén.

Caso clínico

Se trataba de un paciente masculino de 19 años, estudiante, sin antecedentes personales de importancia, quien consultó al servicio de urgencias por haber ingerido 16,5 gramos de acetaminofén en un intento suicida. Luego de seis horas post-ingesta presentaba dolor abdominal generalizado y 20 episodios de emésis.

Sus signos vitales al ingreso fueron: temperatura de 36 °C, presión arterial 117/73 mm Hg, frecuencia cardiaca 82, Saturación de O₂ de 99 % frecuencia respiratoria 18 por minuto y sin dificultad respiratoria. No se realizaron medidas tradicionales de rescate (lavado gástrico, carbón activado) debido al gran tiempo de latencia.

Es ingresado al servicio de urgencias por riesgo hepático y se inicia protocolo de infusión con N-Acetil cisteína: 150 mg/kg en bolo de 50 mg /kg para cuatro horas y 100 mg/kg para 16 horas; presentado luego reacción de hipersensibilidad consistente en disnea, habones, dolor abdominal y diarrea. Debido a estos síntomas se inició manejo con adrenalina 0,5 mg IM con buena respuesta.

Dado que se requería reiniciar la N-Acetil cisteína se utilizó un nuevo protocolo descrito en la literatura y cuyo objetivo principal es aportar la misma dosis, disminuyendo así el riesgo de reacciones anafilácticas. Se administró entonces de la siguiente manera: 100 mg/kg en 200 cc DAD 5 % para dos horas, 200 mg/kg en un litro de DAD 5 % para 10 horas.

Se solicitaron los siguientes paraclínicos de control posterior a este esquema: alana aminotransferasa (ALT)= 28, asparto aminotrasnferasa (AST)= 30, creatinina = 0,9, tiempo de protrombina 16,2, INR 1,16, plaquetas 346 000.

La evolución del paciente fue satisfactoria, con signos vitales estables, sin evidencia clínica que sugiriera hepato-toxicidad y mejoría total de las manifestaciones asociadas a la anafilaxia.

La toxicidad del acetaminofén se asocia a riesgos hepáticos, renales, coagulopatía y compromiso neurológico, los cuales tienden a ser progresivos.

Discusión

En Colombia la dosis máxima permitida de acetaminofén es cuatro gramos al día (6); sin embargo en otros países como Estados Unidos se sugiere en adultos tres gramos al día y en pacientes con factores de riesgo hepático dos gramos al día (7). Su vida media es de 2 a 2,5 horas, que en situaciones de compromiso hepático se prolonga hasta cuatro horas (8,9).

Su mecanismo de acción -aunque no del todo claro- es la inhibición de producción de prostaglandinas en el sistema nervioso central al inhibir la enzima ciclo-oxigenasa tipo 3 (COX-3); adicionalmente, por la inhibición del centro regulatorio de calor a nivel del hipotálamo y, periféricamente, bloqueando la generación del impulso doloroso en el sistema nervioso periférico (8).

El metabolismo es hepático y sigue diferentes vías metabólicas por medio de glucuronidación en un 55 % y sulfatación en un 30 %. Las enzimas de la citocromo P450 explican menos del 20 % del metabolismo, siendo la principal la CYP2E1 y en menor proporción la CYP1A2 y CYP3A4, las cuales producen el metabolito N-acetil-p-benzoquinona (NAPQI) que tiene efectos tóxicos al presentarse un exceso de este o una disminución de sustancias antioxidantes como la glutatión, generando radicales libres y disfunción mitocondrial en la zona 3 del hígado y produciendo un patrón de necrosis hepática (10).

En condiciones normales, ante la ingesta de acetaminofén, se produce NAPQI, que es inactivado al unirse con el glutatión o a sustancias tóxicas conocidas como conjugados de ácido mercaptúrico (1,5,11). Sin embargo, cuando se ingieren dosis tóxicas mayores a 7,5 gramos en adultos, como ocurrió en el caso descrito, o dosis mayores a 150 mg/kg en niños o en condiciones de depleción del glutatión (enfermedades crónicas, desnutrición o enfermedades del hígado), el imbalance entre mecanismos oxidantes y antioxidantes se asocia a efectos deletéreos a nivel hepático, puesto que el NAPQI se une de forma covalente a los grupos cistein-sulfidrilo de proteínas celulares, lo cual resulta en pérdida de su función. Además, logra inhibir el complejo IV de la cadena transportadora de electrones a nivel mitocondrial depletando a la célula de adenosin trifosfato (ATP) y adicionalmente se comporta como un tóxico mitocondrial directo (5,10).

Los riesgos asociados a la intoxicación con acetaminofén son hepatopatía, coagulopatía y encefalopatía. En relación al compromiso hepático la depleción de glutatión localizado en los hepatocitos promueve la unión de NAPQI a las proteínas hepatocelulares, generando producción de radicales libres e interfiriendo con la producción de energía a este nivel; de otro lado, el daño hepático altera el equilibrio coagulante por la disminución de la producción de factores reguladores de la coagulación y, finalmente, la encefalopatía, generada por la hiperamonemia, que afecta directamente el sistema nervioso central (12).

La presentación clínica de la intoxicación se divide en tres fases (13,14): la primera comienza a los 30 minutos hasta las primeras 24 horas, y en la cual el paciente presenta manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómito, dolor abdominal. En esta fase puede existir elevación de enzimas hepáticas con valores de AST o ALT mayores a 1 000 U/L y siendo más alta la elevación de la AST que la ALT.

La segunda fase se encuentra entre 24 y 72 horas posterior a la ingesta del medicamento cuando, además de la elevación de transaminasas, se elevan los tiempos de

La presentación clínica de la intoxicación se divide en tres fases: la primera comienza a los 30 minutos hasta las primeras 24 horas, el paciente presenta manifestaciones gastrointestinales; la segunda, entre 24 y 72 horas, además de la elevación de transaminasas, se elevan los tiempos de coagulación y es característico la mejoría de los síntomas gastrointestinales. La tercera fase, entre las 72 y 96 horas y se caracteriza por necrosis centro-lobulillar hepática y falla multisistémica.

coagulación como el TP e INR, por lo que es en esta fase que existe mayor riesgo de sangrado. También es característico la mejoría de los síntomas gastrointestinales.

La tercera fase ocurre entre las 72 y 96 horas y se caracteriza por necrosis centro-lobulillar hepática y falla multisistémica. Si el paciente recibió tratamiento adecuado la recuperación sin secuelas se da aproximadamente entre de 4 a 14 días ([13,14](#)).

Con el fin de mitigar el riesgo de falla hepática se han estudiado posibles antídotos desde compuestos derivados del regaliz en la medicina china hasta compuestos naturales antioxidantes como la cúrcuma ([15](#)). Sin embargo, la N-Acetil cisteína (NAC) es el antídoto con mayor evidencia de efectividad cuando se administra en las primeras seis a ocho horas; además disminuye la producción de radicales libres y favorece la producción de energía mitocondrial ([10](#)).

La decisión sobre cuáles intoxicaciones de acetaminofén tratar con NAC se sustenta en nomogramas diseñados en 1970, cuando se usaron diferentes concentraciones de acetaminofén como límite inferior para suministrar tratamiento. Inicialmente, en Estados Unidos e Inglaterra se utilizó como valor 200 mg/L, pero este valor fue replanteado cuando se presentaron intoxicaciones letales en pacientes con niveles menores y factores de riesgo concomitantes, tales como desnutrición y enfermedades crónicas. Posteriormente se planteó una concentración de 100 mg/L; sin embargo, tratar a todos los pacientes con concentraciones de 100 mg/L o mayores aumenta los costos y por esta razón la FDA modificó el valor a 150 mg/L ([1,10](#)).

Se propone el protocolo modificado de 12 horas, que consiste en un método de administración corto en dos fases: inicialmente una infusión de 100 mg/kg en dos horas, seguido de infusión de 200 mg/kg en 10 horas.

Inicialmente, se administraba según el protocolo tradicional de tres fases, basado en el método "Prescott", el cual consta de tres infusiones: inicialmente 150 mg/kg en 15 minutos, seguido de 50 mg/kg en cuatro horas y, finalmente, 100 mg/kg en 16 horas. Con este método la concentración de N-acetil cisteína caía rápidamente y se estabilizaba a las 12 horas con concentraciones entre 11 a 90 mg/L. También hay reportes donde se alcanzaban concentraciones plasmáticas máximas de 304 a 875 mg/L de acetil cisteína, siendo la media 554 mg/L ([1,2,10,16](#)).

El tratamiento con N-acetilcisteína se asocia a efectos adversos en un 40 % de los casos, reportándose reacciones anafilactoides como hipotensión, eritema y enrojecimiento; además de alteraciones o gastrointestinales como náuseas, vómito y dolor abdominal, como en el caso reportado ([10](#)).

Dado que la presentación de las reacciones adversas se asocia a la concentración y velocidad de administración se han propuesto diferentes esquemas con el fin de reducir tales efectos ([10](#)). Entre estos nuevos esquemas se propone el protocolo modificado de 12 horas, que consiste en un método de administración corto en dos fases: inicialmente una infusión de 100 mg/kg en dos horas, seguido de infusión de 200 mg/kg en 10 horas ([1](#)).

Este método de administración presenta una concentración pico de NAC entre 150 y 650 mg/L. En estudios previos se ha definido 650 mg como el valor máximo de concentración en que la presentación de efectos adversos es menor; sin embargo, el método tradicional superaba este valor. Otro estudio compara el protocolo tradicional de 20 horas con el modificado de 12 horas y encuentra disminución del vómito y de la necesidad de antieméticos (65 % vs 36 %) y de anafilaxis (31 % vs 5 %); además, disminución de la necesidad de prolongar la infusión de NAC en el protocolo de 12 horas ([5](#)), tal como ocurrió con el caso reportado.

Conclusión

Aunque la intoxicación por acetaminofén es común en nuestro medio, aún existen dificultades en tener acceso a la N acetil cisteína. Se conoce su claro beneficio para el tratamiento de intoxicación por acetaminofén, pero actualmente sigue habiendo discusión sobre su forma de administración como antídoto. Aún hay diferentes puntos de discusión en cuanto a las dosis, tiempos y métodos de administración (oral vs parenteral) del antídoto, principalmente por variaciones en la respuesta que dependen de factores individuales de cada paciente (11). Es importante resaltar que las medidas tradicionales de rescate como lavado gástrico no deberían obviarse a pesar de estar el antídoto de NAC indicado.

Conflictos de Interés

No se declaran. Se autorizó la presentación del caso clínico expuesto por la institución.

Bibliografía

1. Bateman DN. Changing the management of paracetamol poisoning. Clin Ther. 2015;37(9):2135-41.
2. McPheeters CM, VanArsdale VM, Weant KA. N-Acetylcysteine use in non-acetaminophen-induced acute liver failure. Adv Emerg Nurs J. 2016;38(3):183-9.
3. Serper M, Wolf MS, Parikh NA, Tillman H, Lee WM, Ganger DR. Risk Factors, clinical presentation, and outcomes in overdose with acetaminophen alone or with combination products: results from the Acute Liver Failure Study Group. J Clin Gastroenterol. 2016;50(1):85-91.
4. Hernández Ruiz G, Díaz Rodríguez E. Informe del comportamiento de las intoxicaciones agudas por sustancias químicas reportadas al sivigila, Bogotá D.C., 2016. Disponible en: http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a-889ca266ee6533c26f970cb14a/Documentos/Informe_intoxicaciones_sustquimicas_ISEM2016.pdf
5. Chiew AL, Isbister GK, Duffull SB, Buckley NA. Evidence for the changing regimens of acetylcysteine: Acetylcysteine Regimens. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):471-81.
6. Universidad Nacional de Colombia. Guías para el manejo de Urgencias Toxicológicas. Centro de Información y Asesoría Toxicológica; 2008. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%A- Da%20de%20Manejo%20de%20Urgencias%20Toxicol%C3%B3gicaas.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%A1da%20de%20Manejo%20de%20Urgencias%20Toxicol%C3%B3gicas.pdf)
7. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Acetaminophen overdose and liver injury background and options for reducing injury. Food and Drug Administration; Disponible en: [http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisory Committee/UCM164897.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM164897.pdf).
8. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Clin Pharmacokinet. 1982;7(2):93-107.
9. Ganley C, Dal Pan G. Acetaminophen Overdose and liver injury — background and options for reducing injury. Department Of Health and Human Services Food and

Las medidas tradicionales de rescate como lavado gástrico no deberían obviarse a pesar de estar indicado el antídoto de NAC.

Drugs Administration; 2009. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/.../UCM164897.pdf>

10. Waring WS. Novel acetylcysteine regimens for treatment of paracetamol overdose. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(6):305-15.
11. Bateman DN, Dear JW, Thomas SH. New regimens for intravenous acetylcysteine, where are we now? *Clin Toxicol.* 2016;54(2):75-8.
12. Brusilow SW, Cooper AJL. Encephalopathy in acute liver failure resulting from acetaminophen intoxication: New observations with potential therapy. *Crit Care Med.* 2011;39(11):2550-3.
13. Khan D, Saver D, Baustian G, Blok B, Nikkanen Heikki. Acetaminophen poisoning. 2011 Disponible en: https://www-clinicalkey-es.bdigital.ces.edu.co:2443/#!/content/medical_topic/21-s2.0-1014955?scrollTo=%23heading5
14. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42(6):1364-72.
15. Pérez E, Montes de Oca-Solano HA, Pedraza-Chaverri J. Role of food-derived antioxidant agents against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Pharm Biol.* 2016;54(10):2340-52.
16. Bateman DN. Paracetamol poisoning: beyond the nomogram: Advances in paracetamol management. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(1):45-50.