

INTOXICACION POR ACETAMINOFEN

INTRODUCCION.

Acetaminofén es uno de los analgésicos de mayor uso, debido a que es un medicamento de venta libre y ampliamente conocido por la comunidad.

Existe una creencia errónea acerca de la “baja toxicidad” del acetaminofén y desconocen sus posibles efectos letales.

HISTORIA.

Descubierto en Alemania a finales del siglo XIX.

Empezó a usarse en el siglo XX.

Década entre 1960 y 1970: Toxicidad.

En el año 2000 se estimó se había consumido más de 3.500 millones de tabletas de 500 mg en todo el mundo.

EPIDEMIOLOGIA.

Intoxicación Común.

Causa de morbilidad y mortalidad.

Auto infringido o intencional.

Accidental.

E.E.U.U. 60000 casos/año → 500 muertes.

De 1033 adultos con FHF, 45% atribuidas a APAP.

Colombia: 2003, se identifica como la segunda causa de asesoría toxicológica por medicamentos (13,6%) siendo la mayoría de tipo accidental por manejo inadecuado de la dosificación de analgésicos y la automedicación.

2003, Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones informó:

Más de 127.000 exposiciones que implican acetaminofén.

65.000 pacientes recibieron tratamiento en un centro médico.

16.500 recibieron N-acetilcisteína (NAC).

214 muertes.

Es causa importante de insuficiencia hepática fulminante (FHF).

INTOXICACIÓN POR ACETAMINOFEN

En toda sobredosis intencional (intentos de suicidio) debe ir como diagnóstico diferencial la toxicidad por APAP.

La intoxicación por APAP se debe sospechar siempre, sea intencional o accidental, debido a la naturaleza ubicua de la APAP, la amplia disponibilidad, el bajo costo y las consecuencias potencialmente desastrosas de la ingesta de APAP aun no reconocidas clínica, patológica y toxicológicamente.

ACETAMINOFEN - PARACETAMOL

Es un derivado del Para-Amino-Fenol (N-acetil-p-aminofenol).

Analgésico, antipirético y débiles efectos antiinflamatorios.

Bien tolerado, baja incidencia de efectos adversos GI.

Se adquiere sin prescripción.

Sobredosis aguda (Intencional o accidental) → Daño Hepático grave.

Existen cerca de 200 productos que lo contienen.

Sustituto adecuado de ASA y AINES.

Dosis Oral convencional: 325 a 1000 mg

Administración diaria total no debe exceder 4000 mg (2000 mg/día en alcohólicos crónicos).

Dosificación: 10 – 15 mg/Kg/4 horas.

Niños: < 2g/día no se acompaña de disfunción hepática.

FARMACOCINETICA.

VO: Absorción rápida, casi completa. Retardada por la presencia de alimentos. Biodisponibilidad excelente.

Cp. Máx. a dosis terapéuticas: 30 a 60 minutos.

Cp. Máx. en sobredosis: 4 horas.

Vida media: 2 horas.

Vd. 0,8 a L/Kg (bajo), se distribuye en todos los líquidos corporales.

Unión a proteínas: 20 – 50 % (Menor que otros Aines).

Metabolitos en orina: Conjugados glucurónidos 60%; conjugados de ácido sulfúrico 35%; Cisteína 3%.

EFFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD:

Exantema eritematoso, urticaria, fiebre farmacológica y lesiones mucosas.

En sobredosis: Necrosis hepática centrolobulillar principalmente y potencialmente letal. Necrosis tubular renal y coma hipoglucémico.

Se saturan las vías de conjugación y se agotan las concentraciones hepatocelulares de GSH (glutación), lo que desemboca en acumulación de NAPQ1, estrés oxidativo y apoptosis.

TOXICOCINETICA

TOXICODINAMICA

Los efectos nocivos del Acetaminofén se explican mas por su metabolismo en comparación con su mecanismo de acción.

Mecanismo de Acción:

Inhibición de COX y de la producción de PGs → Efecto Terapéutico.

Metabolismo:

Producción de NAPQ1, Agotamiento de GSH → Efecto Tóxico.

FISIOPATOLOGIA.

En Sobredosis: NAPQ1 > Glutación hepático.

Durante el metabolismo del APAP por el sistema microsomal enzimático (SOME) se genera una gran cantidad de radicales libres que inducen peroxidación.

NAPQ1 se une a los grupos tioles cercanos a los poros de la membrana mitocondrial alterando su permeabilidad.

La Zona III hepática o centrolobulillar es la mas afectada, por mayor producción de NAPQ1 y por tener una mayor expresión del SOME.

En 25% de los casos concomitantemente hay AKI por la formación renal de metabolitos tóxicos y expresión del SOME, depleción de volumen, síndrome hepatorenal y eliminación de metabolitos.

FACTORES DE RIESGO.

Debido a que Acetaminofén se metaboliza a su metabolito tóxico por el sistema P450, cualquier agente que induce este sistema teóricamente aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

Fármacos específicos metabolizados por el sistema p450 o Inducción de la actividad enzimática del SOME (CYP2E1). → Isoniazida, Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina.

El etanol es el inductor más estudiado.

La ingesta crónica de alcohol induce el sistema enzimático P450 y, a su vez hace al hígado capaz de metabolizar más Paracetamol a su metabolito tóxico (NAPQ1).

Pacientes con disminución de los depósitos de GSH → malnutrición proteico calórica, anorexia psicológica, alcoholismo crónico, hiporexia por enfermedad febril aguda, infección viral o por una enfermedad crónica con caquexia y anorexia).

Uso prolongado de dosis supra terapéuticas.

Historia Familiar de Reacciones Hepatotóxicas.

DOSIS TERAPEUTICAS vs DOSIS TOXICAS.

Dosis seguras en pacientes SIN FACTORES DE RIESGO.

En niños, 10 – 15 mg/kg

Adultos hasta 4 g/día

Para que se presenten fenómenos tóxicos, se requiere una ingesta tóxica así:

Niños > 150mg/kg

Adultos >7,5 g

Toxicidad Crónica, cuando se supera la dosis:

60 mg/kg/ día en niños y 4 g/ día en adulto por más de un día.

CLINICA.

Primordial detección rápida de la intoxicación para prevenir la morbilidad y la mortalidad.

Inespecífica.

Primeros síntomas son a menudo imprecisos o inexistentes.

Primeras 24 horas náuseas, vómitos, anorexia, palidez y letargo. Puede incluso parecer normal.

Todo lleva a la preocupación de qué ingestiones son potencialmente tóxicas.

Varios estudios han tratado de evaluar el papel de la detección de todas las ingestiones intencionales comparándolas con los niveles séricos de APAP.

Ashbourne y sus colegas encontraron que, en pacientes sin antecedentes de ingestión de APAP, aproximadamente 1 de cada 70 tenían niveles detectables APAP y aproximadamente 1 de cada 500 tenían niveles APAP potencialmente hepatotóxicos.

Un gran estudio retrospectivo de Sporer y sus colegas encontraron resultados similares: la tasa de los niveles de APAP potencialmente hepatotóxicos en pacientes sin antecedentes de ingestión fue del 0,3%.

Conclusion: Debido a lo inespecífico de las manifestaciones en las primeras horas, en primer lugar esta la historia y el examen físico, donde sea posible identificar el tiempo transcurrido postingesta, la presentación y la cantidad; aunque posiblemente en casos intencionales donde sea difícil lograr un interrogatorio adecuado sea poco confiable, por lo cual nos valemos de las concentraciones séricas de acetaminofen si las tenemos disponibles y ubicamos el paciente en el normograma para proceder con el manejo. Si no es posible lo anterior podemos rápidamente empezar el monitoreo de la función hepática ya que las transaminasas empiezan a elevarse incluso sin manifestaciones clínicas; también podemos usar el TP, el INR, la creatinina, gases arteriales.

MANIFESTACIONES CLINICAS FASES.

PRIMERA FASE: 30 Minutos a 24 horas. Asintomáticos o experimentan síntomas inespecíficos (anorexia, náuseas, vómito, palidez, malestar general y diaforesis) Pruebas hepáticas normales, aunque muchos pacientes pueden elevar transaminasas y aumentar inespecíficamente INR.

SEGUNDA FASE, el paciente comienza a evidenciar hepatotoxicidad en las pruebas clínicas y de laboratorio. Los signos y síntomas pueden variar en gravedad e imitar otras causas de daño hepatocelular. Elevación de transaminasas, TP e INR.

TERCERA FASE, el paciente progresa a la FHF, con todas sus complicaciones asociadas (falla renal y miocarditis) y muerte. Aminotransferasas elevadas, hepatotoxicidad grave cuando AST > 1000 U/L, Elevación TP e INR, Acidosis metabólica, y aumento de las concentraciones de lactato (determinantes de pronóstico).

La fase cuatro, por lo general ocurre 72 a 96 horas después de la ingestión, es la resolución de la función hepática y la recuperación completa si el paciente sobrevive a la lesión inicial.

Singer y colaboradores, demostraron que las enzimas del hígado a menudo se elevan en las primeras 24 horas.

FALLA HEPATICA AGUDA.

Ocurre en el 51% de las intoxicaciones.

TP: Marcador más sensible. Aproximadamente 50% de los pacientes con TP > 36 s a las 36 horas presentarán FHF.

Algunos autores sugieren que TP que exceda el número de horas pos ingestión debe considerarse de alto riesgo.

Cursa con hipoglucemia, acidosis metabólica y encefalopatía.

Requieren manejo en UCI.

Valoración por Hepatología para considerar la conducta cuando cumple los criterios para trasplante.

CARDIOTOXICIDAD Y DAÑO PULMONAR

Solo se presentan cuando hay FHF.

Cardiaco: Alteraciones inespecíficas en el EKG, Segmento ST, onda T y cambios sugestivos de pericarditis.

Daño miocárdico difuso, edema intersticial bandas de necrosis y hemorragia.

Dos mecanismos:

Agotamiento de grupos sulfidrilos, que interviene en la formación de NO y propicia Isquemia.

Aumento de Ácidos grasos libres

Pulmonar: Síndrome de dificultad respiratoria aguda secundaria a insuficiencia hepática o por efecto directo a nivel alveolar.

TOXICIDAD HEMATOLOGICA

Trombocitopenia

CID

Mecanismos Inmunológicos.

Metahemoglobinemia

Precipitación de crisis hemolíticas (intoxicación por Acetaminofén puede desenmascarar una deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)

PANCREATITIS

Pancreatitis se correlaciona con la demora en iniciar el antídoto y la deshidratación.

Hiperamilasemia

Predictor de severidad.

Fisiopatológicamente no se debe a pancreatitis ni daño pancreático directo.

No hay estudios que evidencien esta teoría.

ANORMALIDADES METABOLICAS

Acidosis metabólica

Por altas concentraciones de Acido Láctico

Disminución de ATP

Empeoramiento de la función mitocondrial.

Hipoglucemia

Pobre pronostico

Disminución de la gluconeogénesis y la glucogenólisis secundarios a la alteración de la fosforilación oxidativa.

Hipofosfatemia

Por aumento de la eliminación urinaria de fosforo o por AKI.

ANORMALIDADES METABOLICAS

Hiperfosfatemia

Incapacidad del riñón para excretar P.

Predictor de Severidad.

Nivel de fosfato en suero superior a 1,2 mmol / L de 48 a 96 horas después de una sobredosis de APAP identifica pacientes con pocas posibilidades de sobrevivir. Especifico y Sensible.

Rabdomiolisis: Elevación de CK.

IRA (RENAL/ INTRINSECA).

Incidencia de 50 a 70% de los que presentan FHF.

Cerca del 1% del global requieren diálisis.

Necrosis de coagulación en las células tubulares, ruptura de membranas celulares, edema intersticial e infiltración con linfocitos y células plasmáticas.

Primeras 48 horas o tardía.

Oliguria, proteinuria, hematuria microscópica y dolor lumbar.

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE APAP

Normograma de Rumack y Mathew (1975) Muestra el comportamiento de las concentraciones séricas del fármaco en mcg/ ml relacionado con el tiempo en horas.

El nomograma de tratamiento Rumack-Mateo es la principal herramienta utilizada para guiar el tratamiento después de la ingestión aguda de la APAP.

Una sólida comprensión del uso del nomograma y de sus limitaciones es esencial en el manejo de la exposición APAP

Define que:

Cp. > 200 mcg/ mL a las 4 h pos ingesta

Cp. > 50 mcg/ mL a las 12 h pos ingesta

TIENEN 60 % de probabilidad de FHF

EXPLICACION DEL NORMOGRAMA

A partir de un nomograma (factible en todo servicio de urgencias) (fig. 299-1) de los valores de paracetamol en plasma, en función de las horas transcurridas desde la ingestión es posible deducir si la hepatotoxicidad es posible, probable o de alto riesgo.

Los niveles séricos de APAP en o por encima de 200 mcg / ml a las 4 horas postingestion, 100 mcg/ml a las 8 horas , 50 mcg/ml a las 12 horas y 6,25 mg / ml a las 24 horas postingestion predice hepatotoxicidad.

Esta línea se conoce como la línea de toxicidad probable

Un nivel por encima de esta línea es una indicación para la terapia de NAC

En los pacientes con concentraciones sanguíneas elevadas de paracetamol (>200 g/ml a las 4 h o >100 g/ml a las 8 h después de la ingestión), la administración de compuestos con grupos sulfhidrilo (p. ej., cisteína, cisteína o *N*-acetilcisteína) parece reducir la intensidad de la necrosis hepática. Estos productos proporcionan una reserva de grupos sulfhidrilo que se unen a los metabolitos tóxicos o estimulan la síntesis y la recuperación del glutatión hepático.

El tratamiento debe iniciarse antes de transcurridas 8 h desde la ingestión, pero puede ser eficaz incluso si se administra al cabo de 24 o 36 h de la sobredosis.

MANEJO.

1. ESTABILIZACION INICIAL: O₂, Vía aérea y acceso IV.
2. LEV para mantener volumen SSN al 0,9% Dosis: 10 – 20 mL/kg.
3. Carbon Activado: Dosis única 1 g/kg.
4. Irrigación gastrointestinal con polietilenglicol.
5. N-Acetil-Cisteína (NAC)
6. Diálisis.

IRRIGACION GASTROINTESTINAL

Solo cuando hay intoxicación con presentaciones de liberación prolongada.

Polietilenglicol (Nulytely)

1 sobre disuelto en un litro de agua para pasar por sonda nasogástrica una cantidad de 500 ml / h en niños y en adultos 1,5 – 2 L/h , hasta que el efluente rectal sea claro.

NO USAR CARBON ACTIVADO!!!

N- ACETIL-CISTEINA

Derivado del aa CISTEINA.

Aumenta la capacidad para metabolizar NAPQ1, al ser un precursor del GSH y aumenta su síntesis.

NAPQ1 → Neutralizado a metabolitos atóxicos hidrosoluble que se elimina por orina.

NAC parece tener mecanismos secundarios que mejoran los resultados globales de cada paciente incluso si ya han hecho FHF. Mejora la circulación hepato esplacnica y provee de O₂.

NAC es un antídoto muy eficaz cuando se administra dentro de las 8 horas después de la ingestión de una dosis potencialmente tóxica de APAP

Detoxifica metabolitos tóxicos y previene su formación.

Un amplio suministro de GSH puede ser asegurado por administración de NAC, lo que asegura que NAPQI se unirá a los grupos tiol de GSH en lugar de unirse a los hepatocitos. Una vez que el grupo tiol está unido a NAPQI, produce cisteína y conjugados mercaptúricos de ácido, que ya no son reactivas y plantean menos peligro para las células del hígado

NAC también parece aumentar la sulfatación de la APAP en metabolitos no tóxicos [49] y puede revertir la formación de NAPQI

Actualmente existe una clara evidencia de que NAC es eficaz sin importar lo tarde de la que se inicia o cuán profundamente el paciente puede haber sufrido los efectos clínicos tóxicos [32].

FARMACOCINETICA DEL NAC

Absorción rápida (1,4H)

Biodisponibilidad es baja (10% al 30%)

Vd. Bajo: 0,5 L/kg

Vida media de eliminación: 5,7 h

Se elimina como cisteína, metionina y glutatión.

Viales de 300 mg en 3L

Jarabe con 150 mg en 5 mL

Sobres de 100, 200 y 600 mg

EFECTOS ADVERSOS DE NAC

RASH.

Reacciones anafilactoides.

Nauseas, Vomito.

Convulsiones e hiponatremia.

INDICACIONES PARA NAC

Si se puede aplicar el normograma:

Iniciar tratamiento si: $> 0 = 200$ mcg / ml a las 4 h, o > 25 mcg / ml a las 15 h post intoxicación.

Niveles séricos de acetaminofén por debajo de "Línea de Posible Toxicidad Hepática" con tiempo de ingesta incierto o paciente con factores de riesgo.

Si no es posible cuantificar las Cp. APAP y han pasado menos de 24 h se sugiere hacer el tratamiento basado en la historia de ingestión toxica.

Pierde eficacia después de 8 H post ingesta.

Solo se usa después de 24 h si transaminasas están elevadas.

Si ya hay lesión hepática debe continuarse hasta evidenciarse resolución de función hepática y las transaminasas disminuyan a valores cercanos a lo normal.

No debe suspenderse al terminar las 18 dosis por via oral o despues de 20 horas por via IV cuando hay persistencia de la injuria hepatica.

Reduce mortalidad n cualquier momento que se inicie asi haya daño hepatico.

NAC POR VIA ORAL

INICIAL: 140 mg/kg disuelta en jugo o agua al 5%

LUEGO: cada 4 horas, 70 mg /kg por 17 dosis mas.

Metoclopramida: 0,2 a 0,4 mg/kg/dosis

Antes de la dosis de carga para evitar tener que repetir el procedimiento por el vomito que produce tanto la intoxicacion como tambien el NAC

Si hay vomito antes de una hora repetir dosis de carga

NAC VIA VENOSA

INICIO: 150 mg/kg en 200 ML de DAD al 5% para pasar en 60 minutos.

LUEGO: 50 mg/kg en 500 ml de DAD al 5% para pasar en 4 horas.

LUEGO: 100 mg/kg en 1000 ml de DAD al 5% Para infusión de 16 horas.