

# Indicación de N-acetilcisteína en distintas formas de toxicidad por paracetamol

María M. Parot Varela<sup>1,✉</sup>, María G. Quevedo<sup>1,✉</sup>, Ignacio G. Bressán<sup>2,✉</sup> y Flavia A. Vidal<sup>1,✉</sup>

1. Sección Toxicología, Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

2. Laboratorio de Espectrometría de Masas, Servicio de Laboratorio Central. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

## RESUMEN

**Introducción:** la hepatotoxicidad por paracetamol está relacionada con la formación del metabolito N-acetil-parabenzoinquina (NAPQI) y su falta de detoxificación a través del glutatión, cuyas reservas se deplecionan en el contexto de una sobredosis. La administración de N-acetilcisteína (NAC) como sustancia dadora de grupos tioles (-SH) contribuye a la prevención del daño hepático que puede desarrollarse con dosis terapéuticas o tóxicas.

**Métodos:** se comentan 5 casos de exposición a paracetamol en los cuales se administró NAC por alteración de la función hepática. La gravedad de los cuadros varió en función de las dosis y del tiempo de latencia hasta la consulta.

**Resultados:** cuatro pacientes ingirieron una única dosis tóxica y una paciente recibió la dosis diaria máxima de paracetamol de 4000 mg/día durante 5 días. La paciente que consultó dentro de las 4 horas posteriores a la ingesta no presentó elevación de transaminasas. Todas las pacientes recibieron NAC y sus valores de enzimas hepáticas se normalizaron al momento del alta.

**Conclusión:** la administración temprana de NAC puede ser útil para prevenir daño hepático tanto en ingestas de dosis tóxicas, como en casos de utilización de dosis terapéuticas máximas durante varios días.

**Palabras clave:** paracetamol, NAPQI, hepatotoxicidad, NAC.

## Indication of n-acetylcysteine in different forms of paracetamol toxicity

### ABSTRACT

**Introduction:** paracetamol hepatotoxicity is related to the formation of the metabolite N-acetyl-parabenzoinquina (NAPQI) and its lack of detoxification through glutathione, whose reserves are depleted in paracetamol overdose. The administration of N-acetylcysteine (NAC) as a donor of sulfhydryl groups (-SH) can prevent liver damage that could even occur with therapeutic or toxic doses.

**Methods:** 5 cases of exposure to paracetamol are discussed, in which NAC was administered due to impaired liver function. These manifestations presented different severity depending on the drug doses and the time until medical consultation.

**Results:** four patients ingested single toxic doses and one patient received the maximum daily dose of paracetamol of 4000 mg/day for 5 days. The patient who consulted within 4 hours after ingestion did not present elevation of transaminases. All patients received NAC, with normal liver enzymes at discharge.

Autor para correspondencia: [maria.parot@hospitalitaliano.org.ar](mailto:maria.parot@hospitalitaliano.org.ar), Parot Varela MM.

Recibido: 21/04/22 Aceptado: 02/08/22 En línea: 30/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.51987/revhospitalbares.v42i3.199>.

**Cómo citar:** Parot Varela MM, Quevedo MG, Bressán IG, Vidal FA. Indicación de N-acetilcisteína en distintas formas de toxicidad por paracetamol. Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2022;42(3):129-134.

**Conclusion:** the early administration of NAC may be useful to prevent liver damage both in toxic dose intakes and in cases of use of maximum therapeutic doses for several days.

**Key words:** paracetamol, NAPQI, hepatotoxicity, NAC.

## INTRODUCCIÓN

El acetaminofeno (N-acetil-p-aminofenol), también conocido como APAP en Estados Unidos o paracetamol en Europa y otros países, se introdujo en la práctica clínica en el año 1955. Actualmente es el fármaco con acción analgésica y antipirética más usado en el mundo. Se utiliza como principio activo en una gran variedad de productos farmacéuticos de venta con receta y sin ella<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, la dosis usual de paracetamol en adultos es de 325-650 mg cada 4-6 horas o de 1000 mg cada 4-6 horas, sin exceder los 4000 mg/día. Con respecto a su uso en pediatría, habitualmente se indican 10-15 mg/kg cada 4-6 horas; la dosis máxima recomendada es de 50-75 mg/kg.

El riesgo de ingestión de dosis elevadas de esta sustancia es alto. Esto se debe principalmente a que la población general tiende a subestimar su toxicidad por no comprender su posología ni estar informada respecto de la presencia de esta sustancia en algunos medicamentos<sup>1</sup>.

Actualmente no se dispone de informes epidemiológicos actualizados que den cuenta de las intoxicaciones con paracetamol en la Argentina. Sin embargo, en Estados Unidos y el Reino Unido, este fármaco está reconocido como la principal causa medicamentosa relacionada con insuficiencia hepática aguda y muerte. En Estados Unidos, entre el 40 y el 50% de los casos notificados se asocian a intoxicaciones con esta sustancia, mientras que en el Reino Unido los informes se encuentran entre el 40 y el 70%. Asimismo, la sobredosis con paracetamol es el principal motivo de consulta en los centros de toxicología norteamericanos (más de 100 000 por año). Anualmente, las intoxicaciones causadas por este fármaco representan más de 56 000 visitas a emergencias, 2600 hospitalizaciones y aproximadamente 450 muertes por insuficiencia hepática aguda<sup>2</sup>.

El uso crónico de dosis terapéuticas, así como también la exposición única o repetida a dosis tóxicas, pueden provocar un cuadro de intoxicación caracterizado por insuficiencia hepática aguda, necrosis hepática centrolobulillar, necrosis tubular renal y coma hipoglucémico. La progresión se caracteriza por 4 estadios, que incluyen efectos tóxicos preclínicos, lesión hepática, insuficiencia hepática y recuperación<sup>3</sup>.

El tratamiento con N-acetilcisteína (NAC) es el de elección para prevenir y tratar la hepatotoxicidad inducida por paracetamol. Actualmente, los protocolos internacionales difieren en la interpretación de las concentraciones séricas para iniciar la terapia con este antídoto. Habitualmente, las decisiones terapéuticas se basan en la utilización de nomogramas, y se acepta como expresión de toxicidad la elevación de las transaminasas glutámico oxalacética (TGO) y glutámico pirúvica (TGP) por encima de 1000 UI/L<sup>4</sup>.

En este trabajo se presenta una serie de casos de pacientes expuestos a paracetamol que fueron tratados con NAC en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Asimismo, se describe su evolución clínica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Serie de 5 casos de pacientes expuestas a paracetamol, atendidas en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) entre los años 2020 y 2021. Del total de las pacientes, 4 ingirieron como intento autolítico una dosis tóxica única de paracetamol y 1 recibió la dosis diaria máxima de 4000 mg/día durante 5 días. A todas las pacientes se les administró NAC y evolucionaron favorablemente. La alteración de la función hepática tuvo diferente gravedad en relación con la dosis ingerida y el tiempo de latencia hasta la consulta.

### Cuantificación de paracetamol en suero

La determinación se realizó mediante cromatografía líquida de ultra-*performance* asociada a un sistema de detección de arreglo de fotodiodos (UPLC-PDA). Los análisis se llevaron a cabo empleando un cromatógrafo líquido marca Waters modelo *Acquity H-Class*<sup>®</sup>, compuesto por una bomba binaria (*Binary Solvent Manager*), un muestreador automático (*Sample Manager FTN*), un horno de columnas y un detector de arreglo de fotodiodos modelo *elambda* equipado con una celda de alta sensibilidad (Waters Corporation, Milford, MA, USA). Para la separación cromatográfica, se utilizó como fase estacionaria una columna *Acquity UPLC BEH RP C18*<sup>®</sup> (2,1 × 100 mm; 1,8 μm) acoplada a una precolumna *Acquity UPLC BEH C18*<sup>®</sup> (2,1 × 5 mm; 1,7 μm) (Waters Corporation, Milford, MA, USA). Asimismo, se emplearon metanol y ácido trifluoroacético al 0,1% como fases móviles orgánica y acuosa, respectivamente. El modo de separación seleccionado fue la elución por gradiente, cuya duración fue de 6 minutos. Las muestras de suero se trataron con una solución acuosa de ácido perclórico al 6,0% con el fin de precipitar las proteínas de la matriz. Luego de centrifugar durante 5 minutos a 14 000 rpm y 4 °C, se inyectó 1 μL del sobrenadante en el instrumento. El paracetamol se detectó a una longitud de onda de 245 nm. El método fue lineal entre 5,0 y 500 μg/mL. El rango terapéutico evaluado, considerando la acción analgésica y antipirética del paracetamol, fue de 10,0 a 30,0 μg/mL<sup>5</sup>.

## SERIE DE CASOS

### Caso 1

Mujer de 33 años, con antecedentes personales de trastorno depresivo mayor con historia de intentos autolíticos y trastorno de personalidad con rasgos límites.

Medicación habitual: venlafaxina 150 mg, haloperidol 5 mg, lorazepam 1 mg, levomepromazina 12,5 mg.

Ingirió intencionalmente 17,5 g de paracetamol (175 mg/kg), 5 g de ácido acetilsalicílico e inhaló gas natural. El tiempo de latencia hasta la consulta fue de 11 horas. No se realizaron medidas de descontaminación gastrointestinal. Ingresó asintomática, vigil y orientada sin *flapping*. Hemodinámicamente estable. Afebril. Con abdomen blando depresible, indoloro, sin edemas en miembros inferiores.

Resultados de laboratorio:

- Enzimas hepáticas, tiempo de protrombina (TP), razón internacional normalizada (RIN) y función renal al momento del ingreso: TGO: 336 UI/L [rango de referencia: (10; 42)UI/L]; TGP: 249 UI/L [rango de referencia: (10; 40)UI/L]; TP: 46% [rango de referencia: (70; 120)%]; RIN: 1,74 [rango de referencia: (0,85; 1,30)]; urea: 20 mg/dL [rango de referencia: (20; 50) mg/dL]; creatinina: 0,43 mg/dL [rango de referencia: (0,5; 1,20) mg/dL]; ionograma sérico: sodio: 134 mmol/L [rango de referencia: (135; 145) mmol/L]; potasio: 4,4 mmol/L [rango de referencia: (3,5; 5,0) mmol/L]; cloro: 102 mmol/L [rango de referencia: (95; 106) mmol/L].

- Enzimas hepáticas y TP 56 horas posteriores a la exposición: TGO: 1519 UI/L; TGP: 1529 UI/L; TP: 33%; RIN 2,33.

- Paracetamol en suero: 82,5 µg/mL (12 horas posteriores a la ingesta); menor de 5,0 µg/mL (72 horas posteriores a la ingesta).

- Salicilemia: 15,8 mg/dL (rango terapéutico: hasta 25,0 mg/dL).

La paciente recibió tratamiento completo con NAC vía oral (dosis de carga de 140 mg/kg y luego mantenimiento de 70 mg/kg cada 4 horas hasta completar 17 dosis). Su evolución clínica fue favorable, normalizando la función hepática. Cursó observación inicial en Guardia durante 2 días, internación en Unidad de Terapia Intensiva durante 3 días, internación en piso de clínica médica durante 2 días. Posteriormente fue trasladada a sala de psiquiatría, donde cumplió internación prolongada.

## Caso 2

Mujer de 22 años, sin antecedentes de importancia ni medicación habitual.

Ingirió 10 g de paracetamol (153 mg/kg) por intento autolítico. El tiempo de latencia hasta la consulta fue de 3 horas.

Ingresó asintomática. Lúcida, vigil, orientada. Hemodinámicamente estable, afebril. Con abdomen blando, depresible, indoloro. Ruidos hidroaéreos (RHA) positivos.

Recibió carbón activado (dosis de 1000 mg/kg) y sorbitol al 70% (dosis de 1 mL/kg) vía oral.

Resultados de laboratorio:

- Enzimas hepáticas, TP y función renal al momento del ingreso: TGO: 17 UI/L [rango de referencia: (10; 42) UI/L]; TGP: 13 UI/L [rango de referencia: (10; 40)UI/L]; TP: 78% [rango de referencia: (70; 120)%]; urea: 34 mg/dL [rango de referencia: (20; 50) mg/dL]; creatinina: 0,58 mg/dL [rango de referencia: (0,5; 1,20) mg/dL];

ionograma sérico: sodio 137 mmol/L [rango de referencia: (135; 145) mmol/L]; potasio 4,3 mmol/L [rango de referencia: (3,5; 5,0) mmol/L]; cloro: 106 mmol/L [rango de referencia: (95; 106) mmol/L].

- Paracetamol en suero: 118,5 µg/mL (6 horas posteriores a la ingesta); menor de 5,0 µg/mL (20 horas posteriores a la ingesta).

La paciente recibió tratamiento completo con NAC vía oral (dosis de carga de 140 mg/kg y luego mantenimiento de 70 mg/kg cada 4 horas hasta completar 17 dosis). No presentó alteración de la función hepática. Su evolución fue favorable. Permaneció en Guardia durante el tratamiento y luego del alta no aceptó la indicación de internación en sala de psiquiatría, por lo cual fue derivada por ambulatorio.

## Caso 3

Mujer de 15 años, sin antecedentes de importancia ni medicación habitual.

Derivada de otra institución por ingesta intencional de 25 g de paracetamol (333 mg/kg). Consultó inicialmente por vómitos, con 10 horas de latencia.

Resultados de laboratorio:

- Enzimas hepáticas y TP al momento del ingreso en la otra institución: TGO: 4565 UI/L [rango de referencia: (10; 42) UI/L]; TGP: 4710 UI/L [rango de referencia: (10; 40) UI/L]; TP: 40% [rango de referencia: (70; 120)%].

En la otra institución inició tratamiento con NAC. La paciente presentó vómitos reiterados, por lo cual no pudo precisarse la dosis total recibida. Se derivó al HIBA con diagnóstico de fallo hepático agudo, a 72 horas de la ingesta.

Ingresó somnolienta, bradipsíquica. Hemodinámicamente estable, afebril. Se realizó intubación orotraqueal (IOT) electiva y conexión a asistencia respiratoria mecánica (ARM)

Resultados de laboratorio en el HIBA:

-Enzimas hepáticas, TP, RIN, amonio y función renal 72 horas posexposición: TGO: 4408 [rango de referencia: (10; 42) UI/L]; TGP mayor de 5000 UI/L [rango de referencia: (10; 40) UI/L]; TP: 17% [rango de referencia: (70; 120)%]; RIN: 4,54 [rango de referencia: (0,85; 1,30)]; amonio plasmático: 195 µg/dL [rango de referencia: (19-82) µg/dL]; urea: 32 mg/dL [rango de referencia: (20; 50) mg/dL]; creatinina 1,14 mg/dL [rango de referencia (0, 5; 1,0) mg/dL]; ionograma sérico: sodio 140 mmol/L [rango de referencia: (135; 145) mmol/L]; potasio: 3,8 mmol/L [rango de referencia: (3,5; 5,0) mmol/L]; cloro 118 mmol/L [rango de referencia: (95; 106) mmol/L].

-Paracetamol en suero: menor de 5,0 µg/mL (72 horas posteriores a la exposición).

Se decidió indicar nueva dosis de carga de NAC de 140 mg/kg y luego mantenimiento de 70 mg/kg cada 4 horas. Recibió enemas de lactulosa, 200 mg de rifaximina cada 6 horas por sonda nasogástrica (SNG), transfusiones de plasma fresco congelado y 10 mg de vitamina K intravenosa por día. Por el cuadro de hiperamoniemia acompañado de deterioro neurológico y caída del filtrado

glomerular, se inició terapia de reemplazo renal. Realizó hemodiálisis continua durante 48 horas.

La paciente requirió ventilación mecánica por 72 horas y logró su extubación por evolución favorable. Se suspendió la NAC luego de tratamiento prolongado con 24 dosis de mantenimiento, al constatarse descenso gradual de las transaminasas. Se derivó a una institución psiquiátrica, con seguimiento clínico, luego de permanecer 10 días internada (9 en Terapia Intensiva Pediátrica y 1 en Terapia Intermedia Pediátrica).

Resultados de laboratorio al momento del alta:

- Enzimas hepáticas y TP: TGO: 24 UI/L [rango de referencia: (10-42) UI/L]; TGP: 256 UI/L [rango de referencia: (10-40) UI/L]; TP: 71% [rango de referencia: (70-120)%].

- Amonio y función renal: valores dentro del rango de referencia.

#### Caso 4

Mujer de 31 años, con antecedentes de tabaquismo; negó medicación habitual. Ingerió intencionalmente 12 g de paracetamol (175 mg/kg) por intento autolítico junto a cantidad no determinada de comprimidos de ibuprofeno. Ingresó en el HIBA 72 horas posingesta. Inicialmente presentó náuseas, dolor abdominal, diarrea y vómitos biliosos, por lo cual consultó en otra institución donde permaneció internada. Recién a las 48 horas contó acerca de la sobreingesta de paracetamol. Es derivada a otro centro de mayor complejidad donde constatan transaminasas elevadas. Determinación en sangre de salicilatos, paracetamol, anti-depresivos tricíclicos, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico. Difenilhidantoína: no detectable.

Ingresó en el HIBA 72 horas posteriores a la ingesta, asintomática, lúcida, vigil y orientada. Hemodinámicamente estable, afebril. Sin encefalopatía. Con abdomen blando, depresible, indoloro. Ruidos hidroaéreos (RHA) positivos.

Resultados de laboratorio:

- Enzimas hepáticas, TP, RIN, amonio y función renal al momento del ingreso: TGO: mayor de 8574 UI/L [rango de referencia: (10; 42) UI/L]; TGP mayor de 5000 UI/L [rango de referencia: (10; 40) UI/L]; TP: 14% [rango de referencia: (70; 120)%]; RIN: 5,10 [rango de referencia: (0,85; 1,30)]; amonio plasmático: 246 µg/dL [rango de referencia: (19; 82) µg/dL.]; urea: 33 mg/dL [rango de referencia: (20; 50) mg/dL]; creatinina 0,3 mg/dL [rango de referencia: (0,5; 1,20) mg/dL]; ionograma sérico: sodio: 138 mmol/L [rango de referencia: (135; 145) mmol/L]; potasio: 4,2 mmol/L [rango de referencia (3,5; 5,0) mmol/L]; cloro: 98 mmol/L [rango de referencia (95; 106) mmol/L].

- Paracetamol en suero: menor de 5,0 µg/mL (72 horas posteriores a la exposición).

Se decidió iniciar tratamiento con NAC vía oral (dosis de carga de 140 mg/kg y luego mantenimiento de 70 mg/kg cada 4 horas hasta completar 17 dosis). La evolución clínica de la paciente fue favorable, permaneciendo siempre asintomática. Presentó mejoría progresiva de la función hepática. Se externó luego de permanecer 6 días internada (5 en Terapia Intensiva y 1 en Clínica médica).

La paciente no aceptó la indicación de internación en sala de psiquiatría, por lo cual fue derivada por ambulatorio. Luego del alta continuó en seguimiento por Hepatología.

Resultados de laboratorio al momento del alta:

- Enzimas hepáticas, TP y amonio plasmático: TGO: 59 UI/L [rango de referencia: (10; 42) UI/L]; TGP: 1161 UI/L [rango de referencia: (10; 40) UI/L]; TP: 67% [rango de referencia: (70; 120)%]; amonio plasmático: 106 µg/dL [rango de referencia: (19; 82) µg/dL.]

- Función renal: valores dentro del rango de referencia.

#### Caso 5

Mujer de 55 años, sin antecedentes patológicos de importancia ni medicación habitual. Se encontraba cursando día 10 de infección leve por COVID en su domicilio. Consultó en la Guardia por dolor abdominal. Refirió ingesta de paracetamol en dosis de 4000 mg/día durante 5 días.

- Enzimas hepáticas, TP y función renal al momento del ingreso: TGO: 785 UI/L [rango de referencia: (10; 42) UI/L]; TGP: 863 UI/L [rango de referencia: (10; 40) UI/L]. TP: 110% [rango de referencia: (70; 120)%]; urea: 35 mg/dL [rango de referencia: (20; 50) mg/dL]; creatinina: 0,69 mg/dL [rango de referencia: (0,5; 1,2) mg/dL]; ionograma sérico: sodio: 139 mmol/L [rango de referencia: (135; 145) mmol/L], potasio: 4,1 mmol/L [rango de referencia (3,5 - 5,0) mmol/L], cloro: 100 mmol/L [rango de referencia (95; 106) mmol/L].

- Ecografía abdominal y tomografía computarizada de abdomen sin particularidades.

- Paracetamol en suero (24 horas posteriores a la última ingesta): menor de 5,0 µg/mL.

- Se inició NAC vía oral (dosis de carga de 140 mg/kg y luego mantenimiento de 70 mg/kg cada 4 horas hasta completar 17 dosis).

La paciente evolucionó favorablemente, con descenso de los valores de sus enzimas hepáticas.

#### DISCUSIÓN

Con respecto a sus características toxicocinéticas, el paracetamol se absorbe rápidamente en el intestino luego de su administración por vía oral. La vida media de eliminación es de 2 a 4 horas. En dosis terapéuticas, entre el 85 y el 90% del fármaco se metaboliza en el hígado formando conjugados de sulfato y ácido glucurónico a través de reacciones de fase II. Estos metabolitos son inactivos y se eliminan a través de la orina, junto con un 2% del fármaco que se excreta sin cambios. Un pequeño porcentaje de paracetamol (entre el 5 y el 10%) se metaboliza mediante el sistema enzimático citocromo p450 hepático (CYP2E1, CYP2A6) a NAPQI, por medio de reacciones de fase I.

El daño celular está directamente relacionado con la dosis de exposición. Los derivados de sulfato y ácido glucurónico se forman principalmente en dosis terapéuticas.



En el contexto de ingestas de dosis tóxicas, la mayoría del fármaco se metaboliza a través del CYP2E1, derivando en la depleción de las reservas hepáticas de glutatión y la elevación del metabolito NAPQI. Esta sustancia, que es altamente reactiva, se une covalentemente a diferentes macromoléculas y promueve la producción de radicales libres. De esta manera, favorece el desarrollo de necrosis hepática. En menor medida, el mismo fenómeno puede producirse en los riñones y contribuir al desarrollo de efectos nefrotóxicos<sup>3</sup>.

El uso repetido de dosis superiores a las terapéuticas, el mal uso no intencional y la ingesta intencional pueden generar toxicidad hepática. Sin embargo, la hepatotoxicidad también depende de otros factores, como por ejemplo:

- Consumo crónico de alcohol (por inducción del CYP2E2).

- Medicamentos:

- Inductores enzimáticos: carbamazepina, fenitoína, isoniazida, rifampicina, hierba de San Juan.

- Competidores de vía glucuronidación: trimetoprima-sulfametoxazol, opioides, zidovudina.

- Desnutrición y período de ayuno reciente: la glucuronidación (que depende normalmente de las reservas de carbohidratos hepáticos) se ve reducida y las reservas de glutatión están agotadas en estos pacientes.

- Edad mayor de 40 años.

- Humo de tabaco (por inducción del CYP1A2).

- Enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Se considera toxicidad poco probable con dosis únicas menores de 150 mg/kg en niños o 7500 a 10 000 mg en adultos, y toxicidad probable con dosis únicas mayores de 250 mg/kg o mayores de 12 000 mg en un período de 24 horas. Asimismo, se estima que todos los pacientes que ingieren dosis superiores a 350 mg/kg desarrollarán toxicidad hepática grave, definida como valores de TGO o TGP superiores a 1000 UI/L<sup>6-8</sup>. Se sugiere que los individuos normales serían susceptibles de desarrollar toxicidad hepática por paracetamol, con dosis de alrededor de 15 000 mg. Esta dosis se estima en función de la cantidad de glutatión que sería necesario para eliminar el 4% de NAPQI que normalmente se forma, teniendo en cuenta que se observó necrosis hepática en animales cuando hay depleción del 70% de este sistema antioxidante<sup>4</sup>.

La relación entre las concentraciones séricas de paracetamol y el tiempo transcurrido desde la ingesta se evalúa con el nomograma de Rumack-Matthew. La ingestión de dosis mayores de 12 000 mg, así como las concentraciones séricas por encima del umbral en el nomograma, se asocian con mayor riesgo de hepatotoxicidad. El nomograma permite estimar si el paciente desarrollará toxicidad sin tratamiento con NAC y, a su vez, permite definir la necesidad de dicho tratamiento. Es útil para ingestas únicas, con mediciones realizadas entre las 4 y 24 horas posteriores a la exposición (Fig. 1)<sup>4,9</sup>.

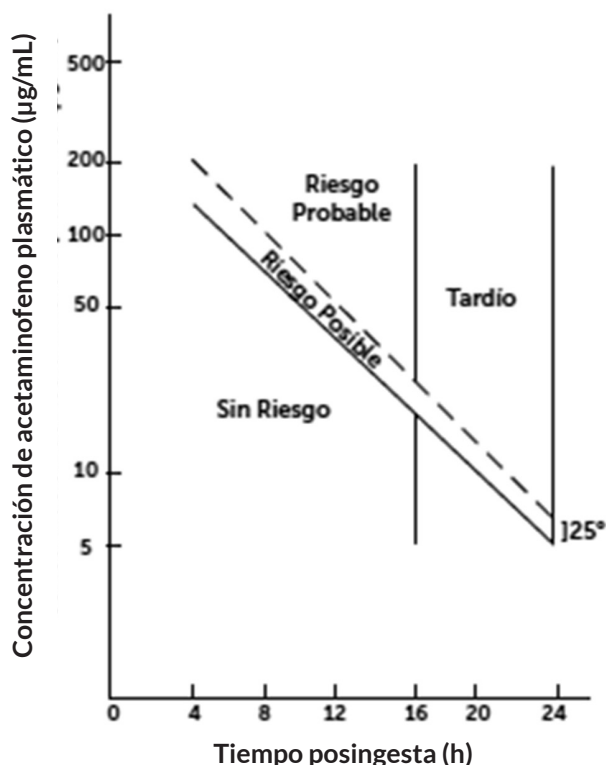


Figura 1. Nomograma de Rumack. Tomado de Rumack BH, Matthew H<sup>4</sup>

Además del nomograma existen otros parámetros útiles para predecir la hepatotoxicidad. Entre ellos pueden destacarse los siguientes<sup>9</sup>:

- Tiempo de protrombina: un TP inicial normal se asocia con menor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, pero no puede ser usado solamente como indicador de pacientes que no requerirían tratamiento con NAC.

- Actividad de TGO: un valor normal al momento de la presentación se asocia con valor predictivo negativo de hepatotoxicidad en la intoxicación por paracetamol.

- Producto paracetamol × aminotransferasa: puede utilizarse como alternativa para predecir riesgo de lesión hepática: menor de 1500: bajo riesgo; 1500-10 000: riesgo bajo a moderado; mayor de 10 000 µg/mL × IU/L, alto riesgo. Los pacientes que reciben NAC dentro de las 8 horas de producida la sobredosis, con un producto < 10 000 µg/mL × IU/L, tienen baja probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad.

El único antídoto clínicamente aprobado es la N-acetilcisteína (NAC), la cual es más eficaz cuando se administra dentro de las 8 horas de producida la sobredosis. Aunque esta sustancia es benéfica incluso después de las 24 horas, su eficacia disminuye sustancialmente. La NAC es precursora de la síntesis de glutatión y actúa facilitando la depuración del NAPQI durante la fase de metabolismo. En contraste con la hepatotoxicidad idiosincrásica por

fármacos, la lesión y el fallo hepáticos por paracetamol tienen relativamente buena sobrevida<sup>10</sup>.

La NAC debe ser administrada en todos los pacientes con hepatotoxicidad, así como a aquellos con alto riesgo de desarrollarla. Su administración antes del comienzo del daño hepático provee cisteína para reponer y mantener los depósitos hepáticos. Además, aumenta la conjugación con sulfato reduciendo los niveles de NAPQI.

En pacientes con lesión hepática ya establecida, la NAC además de detoxificar al NAPQI, aumentaría la producción de óxido nítrico, mejorando la perfusión y entrega de oxígeno a los tejidos, contribuyendo a la eliminación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, y recuperando la producción de energía mitocondrial. También se observaron beneficios en pacientes con encefalopatía temprana en fallo hepático no causado por paracetamol<sup>2</sup>.

El tratamiento de la intoxicación aguda incluye, además, la administración de carbón activado (dosis 1 g/kg de peso) si el paciente consulta dentro de las 2 horas posingesta.

Existen varios protocolos y vías de administración de NAC (Tabla 1). En nuestro medio se dispone de NAC para administración oral, motivo por el cual se utiliza el protocolo oral de 72 horas en todos los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al antídoto son la anafilaxia por vía intravenosa (IV) y las náuseas y vómitos luego de la administración por vía oral. Para mejorar la tolerancia oral, la solución de NAC debe ser diluida al 5% en jugos. Si el paciente vomita dentro de la hora de su administración, debe repetirse la dosis. Si los vómitos persisten luego de administrar antieméticos, debe recibir el antídoto por vía intravenosa.

Existen controversias con respecto a la duración del tratamiento con NAC en casos de hepatotoxicidad grave

**Tabla 1.** Protocolos de tratamiento con NAC. Tomado de García García AM y cols

Protocolo de administración de NAC	Descripción
IV 20 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis de carga inicial de 150 mg/kg durante 15-60 min</li> <li>- Infusión de 12,5 mg/kg/h durante 4 h</li> <li>- Infusión de 6,25 mg/kg/h durante 16 h</li> </ul>
IV 20 h simplificado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infusión de 40-50 mg/kg/h durante 4 h</li> <li>- Infusión de 6,25 mg/kg/h durante 16 h</li> </ul>
IV 12 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis de carga inicial de 50 mg/kg durante 2 h</li> <li>- Infusión de 20 mg/kg/h durante 10 h</li> </ul>
Oral 72 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis de carga de 140 mg/kg.</li> <li>- Dosis de 70 mg/kg cada 4 horas, 17 dosis</li> </ul>

por paracetamol o insuficiencia hepática aguda establecida. Algunos autores recomiendan continuar el tratamiento hasta el trasplante hepático o hasta la reversión de la hepatotoxicidad (TGO y/o TGP que alcanzaron su punto máximo y comienzan a disminuir, la encefalopatía se resuelve y el RIN es menor de 1,5) y con una concentración sérica de paracetamol indetectable<sup>2</sup>.

## CONCLUSIONES

El paracetamol es el fármaco con acción analgésica y antipirética más usado en el mundo; además es el principio activo de una gran variedad de productos de venta con receta y sin ella. Teniendo en cuenta que la intoxicación por paracetamol puede ser fatal, debe sospecharse su consumo en toda ingesta intencional de medicamentos, así como en pacientes con alteración del hepatograma. Asimismo, es importante tener en cuenta los factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad: ingesta crónica de alcohol, medicamentos que afectan el sistema enzimático CYP2E1, desnutrición y edad avanzada.

Dada la gravedad del cuadro, los potenciales beneficios y la mínima toxicidad de la NAC, la terapia debería ser iniciada en forma inmediata en pacientes con fallo hepático inducido por paracetamol, así como en pacientes con alto riesgo de desarrollarlo.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS

- García García A, Cobos Rodríguez J, García Ferreira A, et al. Hepatotoxicidad aguda por paracetamol. *RAPD Online*. 2020;43(2):68-75.
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and acute liver failure. *Clin Liver Dis*. 2018;22(2):325-346. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.01.007>
- Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini MG, et al. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1 Suppl):95-101.
- Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Feb;50(2):91-98. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.659252>. Errata en: *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(4):359. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1885892>. Errata en: *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(12):1195. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1916026>.
- Robertson WO. Poisoning and toxicology handbook. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1605. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000065684.88791.63>.
- Lewis RK, Paloucek FP. Assessment and treatment of acetaminophen overdose. *Clin Pharm*. 1991;10(10):765-774.
- Prescott LF. Paracetamol overdose. *Pharmacological considerations and clinical management*. *Drugs*. 1983;25(3):290-314. <https://doi.org/10.2165/00003495-198325030-00002>.
- Makin AJ, Wendon J, Williams RA. 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*. 1995;109(6):1907-1916. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90758-0](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90758-0).
- Wong A, Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(8):879-892. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1317349>.
- Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. *Dig Dis*. 2015;33(4):464-471. <https://doi.org/10.1159/000374090>.