

# NUEVAS PAUTAS DE N-ACEITILCISTEÍNA EN LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

Núria Corominas García

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona

Nom autora: Núria Corominas Lloc de treball: Hospital Clínic. Barcelona.

Data recepció: 4.12.2019 Data acceptació: 7.12.2019

Mail: ncoromin@tauli.cat

Forma de citació: Corominas N. *Nuevas pautas de N-acetilcisteina en la intoxicación por paracetamol.* ReMUE.c@t 2019;6(2):5-6

## 1.- Introducción

El paracetamol es uno de los fármacos más utilizados en todo el mundo. Es también de especial interés por su papel preponderante como causa de sobredosificación relacionada con la hepatotoxicidad. La introducción de la N-acetilcisteina (NAC) en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol ha supuesto un cambio substancial en la historia natural de esta intoxicación con una disminución de la morbilidad y un aumento de la supervivencia. Este beneficio se evidencia, principalmente, en estudios observacionales cuyos resultados son consistentes en demostrar que la precocidad en la administración de la NAC, tras la ingesta tóxica, se relaciona con un aumento de eficacia.

Prescott, en 1979, demostró la eficacia de la administración de NAC por vía endovenosa utilizando un protocolo de administración de 20 horas de duración que proporcionaba 300 mg del antídoto. El fármaco se administraba en tres fases: 150 mg/kg en 15 minutos (dosis de carga), seguido de 50 mg/kg durante 4 horas y finalmente, 100 mg/kg durante 16 horas. Este régimen ha permanecido prácticamente invariable hasta nuestros días, sufriendo solo una pequeña modificación que consistió en infundir la dosis de carga en 1 hora en lugar de en 15 minutos. La finalidad de este cambio respondía a que esta velocidad de infusión más rápida se había relacionado con una mayor incidencia de efectos adversos, aunque con datos no concluyentes (protocolo de 300 mg/kg en 21 horas).

Con posterioridad al protocolo de "Prescott" se publicaron varios regímenes de administración de NAC: uno oral (1330 mg/kg durante 72 horas) y otro endovenoso (989 mg/kg durante 48 horas) propuesto para paliar los problemas de tolerabilidad de la NAC oral (olor y sabor desagradables asociado con frecuencia a vómitos) y acortar el tiempo de administración. Los

estudios que han analizado el efecto hepatoprotector de estos regímenes, con ausencia de comparaciones directas, no han podido demostrar la superioridad de un régimen sobre otro.<sup>2</sup>

En la mayoría de países, incluido España, el protocolo estandarizado de la administración de NAC en la intoxicación por paracetamol es el endovenoso de 300 mg/Kg en 21 horas. A pesar de la eficacia demostrada del protocolo estándar, éste resulta subóptimo en algunos aspectos: i) está asociado a una iatrogenia considerable, principalmente reacciones anafilactoides (entre un 8,5% y un 77% dependiendo del tipo de estudios), ii) su manejo es complejo (dando lugar a errores de administración) y iii) carece de flexibilidad de adaptación en pacientes con ingestas masivas de paracetamol o paracetolemias iniciales muy elevadas (en los que existe la duda de si la dosis estándar es la adecuada).

En consecuencia, la literatura científica que se ha ido generando entorno a la utilización de la NAC en la intoxicación por paracetamol, se ha focalizado en la búsqueda de nuevos esquemas de tratamiento que puedan dar respuesta a estas cuestiones no resueltas, principalmente, en el impacto sobre la disminución de los efectos adversos.

## 2.- Nuevas pautas de administración de NAC

Bateman et al. postularon que la incidencia de efectos adversos podía ser reducida con un esquema de tratamiento simplificado (2 bolsas de infusión), que proporcionara la misma cantidad de NAC que el régimen estándar (300 mg/kg) y con una velocidad de administración de la dosis inicial más lenta (50 mg/kg/h). Para ello, llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado que comparó la incidencia de efectos adversos entre el protocolo estándar (dosis de carga de 15 minutos) y un régimen modificado de corta duración, de 12 horas (100

mg/kg en 2 horas, seguido de 200 mg/kg en 10 horas). La proporción de pacientes con vómitos, arcadas y necesidad de rescate con tratamiento antiemético, a las 2 horas de iniciada la perfusión, fue significativamente menor en los pacientes que recibieron el régimen modificado que en los asignados al régimen estándar (36% vs 65%; OR: 0,26, 97,5% IC: 0,13-0,52,  $p < 0,0001$ ). Además, el régimen modificado redujo considerablemente la incidencia de reacciones anafilactoides y la necesidad de interrupción del tratamiento por intolerancia. El estudio no tuvo suficiente poder para demostrar la no inferioridad en términos de eficacia, entre los dos regímenes de tratamiento.

En una revisión sistemática en la que se incluye el estudio citado y otros ensayos clínicos que comparan diferentes regímenes de administración de NAC, se pone de manifiesto que la evidencia científica disponible es insuficiente para determinar qué régimen de administración de NAC produce menos efectos adversos con la mejor eficacia.

Recientemente se han publicado una serie de estudios observacionales que proponen un nuevo esquema de tratamiento consistente en combinar las dos primeras infusiones de las tres estipuladas en el régimen estándar, administradas a una velocidad inicial mucho más lenta: 200 mg/kg durante 4 horas, como dosis de carga, seguida de una infusión final de 100 mg/kg durante 16 horas (300 mg/kg en 20 horas). Los resultados de estos estudios han demostrado que la incidencia de reacciones anafilactoides se reduce significativamente con el régimen modificado. Señalar también que no se observaron diferencias significativas en cuanto a la hepatotoxicidad (alaninaminotransferasa  $> 1000$  UI/L) entre el régimen modificado y el estándar. Estas exitosas experiencias han permitido que algunos hospitales de Australia y Dinamarca hayan modificado su práctica institucional, basada en la administración del régimen estandarizado de NAC (tres bolsas), al nuevo régimen simplificado (dos bolsas). Pero las nuevas pautas de administración de NAC no han conseguido disipar la incertidumbre en cuanto a la dosis y duración de tratamiento óptimas en los pacientes considerados de alto riesgo.

En conclusión, se constata la falta de estudios con mayor rigurosidad científica que permitan conocer el balance beneficio/riesgo de los diferentes regímenes de administración de NAC. No obstante, la evidencia disponible es consistente en demostrar que un régimen simplificado de NAC de “dos bolsas”, con

enlentecimiento de la dosis inicial, se asocia a una menor incidencia de efectos adversos anafilactoides que el régimen estándar de “tres bolsas”, manteniendo, aparentemente, la misma eficacia. Se simplifica, además, el esquema de tratamiento por lo es esperable una disminución de los errores derivados de la administración.

### 3.- Bibliografía

1. Brok J, Buckley N, Glud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2):CD003328.
2. Chiew AL, Glud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 (2):CD003328.
3. Wong A, Graudins A. Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. *Clin Toxicol* 2016;54:115-119.
4. McNulty R, Lim JME, Chandru R, Gunja N. Fewer adverse effects with a modified two-bag acetylcysteine protocol in paracetamol overdose. *Clin Toxicol* 2017;8:1-4.
5. Schmidt LE, Rasmussen DN, Petersen TS, Macias-Perez IM, Pavliv L, Kaelin B et al. Fewer adverse effects associated with a modified two-bag intravenous acetylcysteine protocol compared to traditional three-bag regimen in paracetamol overdose. *Clin Toxicol* 2018;24:1-7.