

Valoración del riesgo de hepatotoxicidad en la intoxicación aguda por paracetamol cuando no es posible aplicar el nomograma de Rumack-Matthew

JORDI PUIGURIGUER FERRANDO¹, BERNARDÍ BARCELÓ MARTÍN², TOMEU CASTANYER PUIG^{2,3}, SANTIAGO NOGUÉ XARAU⁴

¹Servicio de Urgencias. ²Servicio de Análisis Clínicos. ³Unidad de Toxicología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca, España. ⁴Sección de Toxicología Clínica. Área de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona, España.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Jordi Puiguriquer
Servicio de Urgencias
Hospital Universitario Son Dureta
Andrea Doria, 55
07014 Palma de Mallorca,
España
E-mail: jordi.puiguriquer@ssib.es

FECHA DE RECEPCIÓN:

4-8-2010

FECHA DE ACEPTACIÓN:

15-8-2010

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

El nomograma de Rumack se utiliza para indicar el tratamiento antidótico con N-acetil-cisteína (NAC) en la intoxicación por paracetamol (PCT), pero tiene varias limitaciones de uso. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) del PCT se incrementa a más de cuatro horas en caso de hepatotoxicidad. El objetivo de este trabajo es describir las características de los pacientes intoxicados por PCT de una serie en los que la aplicación del nomograma de Rumack nunca fuera posible y valorar su riesgo de hepatotoxicidad a través de la estimación de la $t_{1/2}$. Se incluyeron los pacientes con una sobredosificación o intoxicación por PCT que acudieron al Hospital de Son Dureta de Palma de Mallorca y al Hospital Clínic de Barcelona durante un periodo de 5 años (julio 2005-julio 2010) en los que se dispusiera de al menos 2 determinaciones de PCT. La estimación de la $t_{1/2}$ se realizó mediante un cociente entre dos determinaciones consecutivas separadas por un intervalo de tiempo de 2 o más horas. De 11 pacientes intoxicados por PCT a los que no se les pudo aplicar el nomograma de Rumack, tres desarrollaron hepatotoxicidad, dos de ellos fueron intoxicaciones accidentales producidas por ingesta fraccionada del fármaco y el tercero una intoxicación con intencionalidad suicida. En todos ellos la estimación del cálculo de la $t_{1/2}$ puso de manifiesto que era superior a 4 horas. Proponemos que se complemente al nomograma de Rumack con la estimación de la $t_{1/2}$ en los casos de intoxicación por PCT, y que esta estimación de la $t_{1/2}$ sea la que aporte la información sobre la posible hepatotoxicidad de la intoxicación. Esto debe hacerse al menos en los casos en que existan dudas o se desconozca el tiempo transcurrido de la ingesta, o la misma haya sido fraccionada. [Emergencias 2010;22:365-368]

Palabras clave: Paracetamol. Semivida de eliminación. Hepatotoxicidad.

Introducción

El paracetamol (PCT) es un fármaco dispensable sin receta médica utilizado como analgésico y antitérmico. Esta amplia disponibilidad condiciona que la intoxicación por PCT sea frecuente. El órgano diana de la intoxicación por PCT es el hígado, aunque puede causar daño en otros aparatos y sistemas. A pesar de la amplia experiencia clínica relativa a la intoxicación por PCT y a los avances producidos en cuanto a su toxicidad, se desconocen los mecanismos toxicodinámicos que permiten diferenciar a los individuos que van a desarrollar una hepatotoxicidad grave o incluso un fallo multiorgánico, de los que van a permanecer asintomáticos o con elevaciones moderadas y transitorias de transaminasas. Únicamente se han

podido identificar algunos factores de riesgo predictivos de toxicidad¹, aunque estudios recientes advierten de nuevos factores influyentes como podría ser el estado de la flora intestinal (p -cresol)².

Se sabe que la concentración plasmática de PCT se correlaciona con la probabilidad de daño hepático. Este hecho se ha traducido en el denominado nomograma de Rumack, el cual se utiliza para indicar el tratamiento antidótico con N-acetil-cisteína (NAC) en pacientes con riesgo de hepatotoxicidad³. Pero este nomograma tiene varias limitaciones para su aplicación, entre las que destacan la imposibilidad de utilizarlo cuando se desconoce el tiempo transcurrido desde la ingesta de PCT y cuando ésta ha sido fraccionada.

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) del PCT, que a dosis terapéuticas es de unas dos horas, se incre-

menta a más de cuatro horas en caso de hepatotoxicidad^{4,5}. El hecho por el cual la prolongación de la $t_{1/2}$ se correlaciona con la toxicidad del fármaco no es exclusivo del PCT y el mecanismo que subyace en este incremento de la $t_{1/2}$ es la saturación de los mecanismos de eliminación del fármaco⁶. El empleo de este parámetro farmacocinético permite disponer de una herramienta eficaz para predecir la hepatotoxicidad cuando no es aplicable el nomograma de Rumack, tanto en pacientes pediátricos como adultos. Sin embargo, la obtención de la $t_{1/2}$ requiere realizar una serie de complejos cálculos matemáticos que dificulta su aplicación en la práctica clínica rutinaria. Por ello, tal como se presentó en estudios previos, desarrollamos y validamos un método simple de estimación de la $t_{1/2}$ como superior o inferior a cuatro horas simplemente al realizar el cociente entre dos determinaciones plasmáticas de PCT. Para ello, realizamos indiscriminadamente dicho cálculo de la $t_{1/2}$ a pacientes a quienes se podía aplicar a la vez el nomograma de Rumack, como a otros en quienes no fue posible^{7,8}.

El objetivo de este trabajo es describir las características de los pacientes intoxicados por PCT de una serie en los cuales la aplicación del nomograma de Rumack nunca fuera posible y predecir en estos casos la aparición de hepatotoxicidad a partir de la estimación de la $t_{1/2}$.

Método

Se ha incluido a los pacientes con una sobredosificación de PCT que acudieron al Hospital de Son Dureta de Palma de Mallorca y al Hospital Clínic de Barcelona durante un periodo de 5 años (julio 2005-julio 2010), siempre que no se tuviera de la información necesaria del episodio para poder aplicar el nomograma de Rumack, y se dispusiera de al menos 2 determinaciones de PCT. Se registraron las siguientes variables: sexo, edad (en los dos servicios de urgencias de ambos hospitales participantes sólo se atienden pacientes mayores de 15 años), día de la ingesta, tipo de ingesta referida (única o fraccionada), cantidad ingerida (si era precisable), motivo de la ingesta, toma simultánea de alcohol etílico, drogas de abuso u otros tóxicos, y la extracción de sangre para el análisis de PCT y signos y síntomas de la intoxicación. También se averiguó por anamnesis si el paciente era portador del VIH, virus de hepatitis, hepatopatía crónica, pancreatopatía, nefropatía crónica o diabetes mellitus. Se realizaron análisis convencionales (hemograma, bioquímica, perfil hepático y renal y hemostasia) al ingreso, durante

la hospitalización y al alta del paciente. Se registró también el tratamiento aplicado y la evolución clínica. Los dos hospitales participantes siguieron los mismos criterios de valoración del paciente y de decisiones terapéuticas⁹. La hepatotoxicidad fue definida por una elevación de transaminasas (ALAT y/o ASAT) superior a 1000 UI/L¹⁰.

La estimación del valor de la $t_{1/2}$ se obtuvo mediante el cociente C1/C2: C1 fue la concentración de PCT al ingreso y C2 la concentración de PCT obtenida tras un intervalo de tiempo posterior establecido. La segunda extracción (C2) se realizó siempre en periodos de tiempo exactos (con intervalos cada 60 minutos a partir de la segunda hora y hasta la hora 12 de la primera extracción). Para facilitarlos se elaboró una tabla en la que constaban los valores límites de dicho cociente, que determinan la potencial hepatotoxicidad según el intervalo en horas que se dio en cada una de las extracciones, ya que fue variable en cada intoxicado (Tabla 1). Si el cociente C1/C2 era igual o inferior al valor establecido en la tabla para cada periodo de tiempo entre determinaciones, se consideraría positivo e indicaría una $t_{1/2} > 4$ h y, por tanto, alta probabilidad de daño hepático. En caso contrario, indicaría una $t_{1/2} < 4$ h y se consideraría negativo, por tanto una baja probabilidad de daño hepático. El cálculo de la $t_{1/2}$ se ha realizado considerando que el metabolismo de PCT sigue una cinética de primer orden¹¹. La metodología analítica utilizada para las determinaciones analíticas de PCT ha sido por inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA) en un analizador TDX/FLX de Abbott Diagnostics[®]. La sensibilidad analítica es de 1 mg/L.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 11 pacientes intoxicados por PCT, ninguno de ellos con la información suficiente del episodio para poder aplicar el nomograma de Rumack. Las características epidemiológicas, clínicas y analíticas se muestran en la Tabla 2. Tres casos desarrollaron hepatotoxicidad, dos de ellos fueron intoxicaciones accidentales por ingesta fraccionada de PCT fármaco en busca de un efecto analgésico, mientras que el tercero fue una intoxicación con intencionalidad suicida. En este último caso no fue precisable ni la hora de la ingesta ni si había sido única o fraccionada. La evolución de los tres pacientes finalmente fue buena, aunque el último caso precisó de un trasplante hepático.

En los tres pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad la estimación del cálculo de la $t_{1/2}$ puso

Tabla 1. Valores del cociente C1/C2 para intervalos de tiempo entre las determinaciones analíticas. Valores entre 2 y 12 horas*

Intervalo tiempo (expresado en horas) entre las determinaciones analíticas	t1/2 > 4 horas si cociente ≤ a:
2	1,4
3	1,7
4	2
5	2,4
6	2,8
7	3,7
8	4
9	4,7
10	5,6
11	6,7
12	8

*Resulta imprescindible que la segunda extracción de muestra analítica (C2) sea realizada en fracciones de tiempo de 60 minutos exactas, a partir al menos de la 2ª hora de C1.

de manifiesto que la t1/2 era superior a 4 horas. El cálculo exacto posterior de la misma fue de 8,5, 8,7 y 15 horas respectivamente.

Por otra parte, en los 8 pacientes que no desarrollaron hepatotoxicidad, la estimación de la t1/2 en todos los casos fue inferior a cuatro horas, y no fue pues predictiva de hepatotoxicidad. La mediana de la t1/2 calculada de este grupo de pacientes fue de 2,2 (1,2-3,8) horas.

Se administró tratamiento antidótico específico en 9 casos, con perfusión de NAC, a los 3 pacientes con t1/2 superior a 4 horas, y a 6 con t1/2 inferior a 4 horas.

Discusión

El nomograma de Rumack es la herramienta de elección para predecir el riesgo de hepatotoxicidad en la intoxicación aguda por PCT. Sin embargo, su utilización precisa que se cumplan tres requisitos: a) una única ingesta, b) que se conozca el tiempo transcurrido desde la ingesta y c) que hayan transcurrido un mínimo de cuatro horas desde la misma, con excepción de los casos pediátricos de 1 a 5 años, en los que la ingesta de este fármaco en su presentación jarabe se acorta a 2 horas^{12,13}.

Se sabe que, en ausencia de otros factores de riesgo, los pacientes que han realizado una ingesta fraccionada presentan una mayor hepatotoxicidad^{14,15}. Esta intoxicación frecuentemente es de tipo accidental, en busca de una finalidad analgésica o un error en la posología, como ocurrió en los dos primeros pacientes presentados que desarrollaron hepatotoxicidad. Por otro lado, no es infrecuente que en los casos de intoxicación con finalidad suicida los pacientes se presenten en los servicios de urgencias después de que haya transcurrido un periodo de tiempo largo y no pre-

Tabla 2. Características demográficas y variables clínicas de los 11 pacientes incluidos en el estudio

Variable	Valor
Edad (en años, media y rango)	38 (17-94)
Sexo masculino [n(%)]	7 (64)
Motivo de la ingesta [n(%)]	
Autólisis	7 (64)
Accidental	3 (27)
Desconocida	1 (9)
Cantidad ingerida, g (N: 9) (media y rango)	13 (9-40)
Aportado por el paciente y/o familiares	
Cantidad ingerida, mg/kg (N: 6) (media y rango)	280 (109-666)
Ingesta simultánea con alcohol etílico [n(%)]	5 (45)
Ingesta simultánea con drogas de abuso [n(%)]	1 (10) cannabis
Ingesta simultánea con otros tóxicos o fármacos [n(%)]	5 (45)**
Factores de riesgo de hepatotoxicidad [n(%)]	
Portador de HIV	0 (0)
Virus de las hepatitis	0 (0)
Hepatopatía crónica	0 (0)
Pancreatopatía	1 (0)
Nefropatía crónica	0 (0)
Diabetes mellitus	1 (9)
Síntomas [n(%)]	
Digestivos	3 (27)
Neurológicos	5 (46)
Asintomático	3 (27)
Concentración plasmática de paracetamol al ingreso (mg/L) (media ± DE)	81,9 ± 72,5
Creatinina (mg/dL)* (media y rango)	0,86 (0,7-4,2)
GOT o ASAT (U/L)* (media y rango)	53 (11-8.331)
GPT o ASAT (U/L)* (media y rango)	16 (55-4.854)
Bilirrubina total (mg/Dl)* (media y rango)	1,3 (0,3-18,6)
Tiempos de protrombina (%)* (media y rango)	78 (9-100)
Leucocitos (/μL)* (media y rango)	7.850 (4.600-29.700)
Administración de carbón activado [n(%)]	1 (9)
Administración de NAC [n(%)]	9 (82)
Evolución clínica [n(%)]	
Supervivencia	11 (100)
Trasplante hepático	1 (9)
Estancia hospitalaria (horas) (media y rango)	25 (16-2.160)

N: Número de pacientes en los cuales el dato ha sido recogido. NAC: N-acetil-cisteína. n°: Número de pacientes en los cuales el dato recogido es positivo. *Los resultados de bioquímica y hematología corresponden a los peores resultados obtenidos. **Fármacos concomitantes: etumina, ibuprofeno, metoclopramina, norfloxacino, doxilamina, diazepam, tramadol, lormetazepam.

cible. El tiempo transcurrido desde la ingesta es un dato obtenido siempre a partir del propio paciente o de sus familiares y muchas veces no puede ser verificado. Si tenemos en cuenta que la mayoría de intoxicaciones por PCT en adultos son voluntarias¹⁶, como ha ocurrido en el 64% de la serie presentada, estas consideraciones previas se acentúan¹⁷. También puede suceder que el paciente esté con un descenso del nivel de conciencia e incluso en coma lo que dificulta, aún más si cabe, la obtención de información del episodio¹⁸. En todos estos supuestos, la concentración plasmática del fármaco obtenida a través de una muestra puntual aporta una información sin duda importante, pero que sólo permitirá una aproximación pronóstica en los casos de valores muy altos (> 200 mg/L) o muy bajos (< 10 mg/L). No se

debe olvidar en estos casos de ingestas dudosas o de difícil confirmación, por el estado clínico (coma) o edad del paciente (menores de 2 años), que se ha demostrado fiable la posibilidad de realizar pruebas de determinación cualitativa de PCT en orina¹⁹, que permitan confirmar o descartar su presencia con el fin de evitar extracciones²⁰.

Finalmente, aunque el nomograma de Rumack es en la actualidad la herramienta clave en la toma de decisión terapéutica para el uso del antídoto en la intoxicación por PCT, proponemos que se complemente el mismo con la estimación de la t_{1/2} en todos los casos de intoxicación por PCT, al menos en aquéllos en los cuales existan dudas o se desconozca el tiempo transcurrido de la ingesta, o la misma haya sido fraccionada. Su estimación en dos de los intoxicados evitó la administración innecesaria del antídoto y, secundariamente, permitió acortar su tiempo de estancia en el servicio de urgencias. La realización de una determinación adicional en todos los casos, ya sean adultos o pediátricos, incrementa el valor pronóstico al permitir, además de poder calcular la t_{1/2}, comprobar que se sigue estando o no en la misma zona de riesgo según el nomograma de Rumack, hecho que aportan al clínico una aproximación pronóstica más ajustada.

Bibliografía

- 1 Kozar E, Koren G. Management of paracetamol overdose: current controversies. *Drug Saf.* 2001;24:503-12.
- 2 Clayton TA, Baker D, Lindon JC, Everett JR, Nicholson JK. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2009;106:14728-33.
- 3 Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975;55:871-6.
- 4 Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdose. *Lancet.* 1971;1:519-22.
- 5 Schiodt FV, Ott P, Christensen E, Bondesen S. The value of plasma acetaminophen half-life in antidote-treated acetaminophen overdose. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:221-5.
- 6 Hunfeld NG, Westerman EM, Boswijk DJ, de Haas JA, van Putten MJ, Touw DJ. Quetiapine in overdose: a clinical and pharmacokinetic analysis of 14 cases. *Ther Drug Monit.* 2006;28:185-9.
- 7 Castanyer B, Barceló B, Puiguriguer J, Rovira M, Soy D, Nogué S. Interés clínico de la semivida de eliminación del paracetamol como complemento al nomograma de Rumack en la valoración de la intoxicación por paracetamol. *Med Clin (Barc).* 2007;129:501-3.
- 8 Nogué-Xarau S, Castanyer-Puig B, Barceló-Martín B. Acetaminophen poisoning. *N Engl J Med.* 2008;359:1964.
- 9 Nogué S, Munné P, Nicolás JM, Amigó M. Intoxicaciones agudas. *Protocolos de tratamiento.* Barcelona: Morales i Torres; 2003.
- 10 Sivilotti ML, Yarema MC, Juurlink DN, Good AM, Johnson DW. A risk quantification instrument for acute acetaminophen overdose patients treated with N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med.* 2005;46:263-71.
- 11 Winter ME. Elimination rate constant and half life. In: Troy D B, editor. *Basic Clinical Pharmacokinetics.* fourth ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 39-53.
- 12 Anderson BJ, Holford NH, Armishaw JC, Aicken R. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. *J Pediatr.* 1999;135:290-5.
- 13 Burillo-Putze G, Mune Mas P, Pérez Carrillo MA, Hoffman RS. Errores respecto a la intoxicación por paracetamol en menores de 6 años. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:498-9.
- 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;42:1364-72.
- 15 Schiodt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med.* 1997;337:1112-7.
- 16 Aujla KS, Maclean VM, Richardson JR, Docherty EM. Deaths from low dose paracetamol poisoning. Nomogram does not show absolute concentration for treatment. *BMJ.* 1998;317:1724-5.
- 17 Ashbourne JF, Olson K, Khayam-Bashi H. Value of rapid screening for acetaminophen in all patients with intentional drug overdose. *Ann Emerg Med.* 1989;18:1102-40.
- 18 Dargan PI, Ladhani S, Jones AL. Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: does it change outcome? *Emerg Med J.* 2001;18:178-82.
- 19 Castanyer T, Barceló B, Puiguriguer J. Cribaje urinario en la intoxicación por paracetamol. *Comunicación. Comunicación a la X Jornada Nacional Toxicológica Clínica (AETOX).* Oviedo, septiembre 2006.
- 20 Molina I, Valls A, Crespo E, Fernández A, Guerrero M, Humayor J, et al. Estudio multicéntrico sobre la utilidad de la detección de paracetamol en la orina, en la sospecha de intoxicación aguda. *Comunicación a la XIII Reunión anual de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas.* Murcia, 2008.

Assessing risk of liver toxicity in acute paracetamol intoxication when basing treatment on a Rumack-Matthew toxicity nomogram is not feasible

Puiguriguer Ferrando J, Barceló Martín B, Castanyer Puig T, Nogué Xarau S

The Rumack-Matthew nomogram is used to guide treatment with N-acetylcysteine (NAC) as an antidote for paracetamol intoxication, but this approach has limitations. The elimination half-life of paracetamol increases to over 4 hours in the presence of hepatic toxicity. The aim of this study is to describe the characteristics of a series of cases of paracetamol toxicity in which a nomogram could not be used; the patient's risk was assessed by means of the elimination half-life. Patients with paracetamol intoxication from a single or cumulative overdose who came to Hospital de Son Dureta de Palma de Mallorca and Hospital Clínic de Barcelona over a 5-year period (July 2005-July 2010) were included if the findings of at least 2 immunoassays for paracetamol concentration were available. Half-life was estimated by means of the ratio between 2 consecutive concentrations determined 2 hours apart. Of 11 patients with paracetamol intoxication for whom a Rumack-Matthew nomogram was not used, 3 had liver toxicity. Two of them were accidental intoxications caused by ingesting several doses of the drug. The third was an attempted suicide. In all cases, the elimination half-life exceeded 4 hours. We suggest that in cases of paracetamol intoxication the Rumack-Matthew nomogram be complemented by calculation of the elimination half-life, which will provide an indication of possible liver toxicity in these patients. This approach should be chosen at least when there are doubts about when paracetamol ingestion occurred or if intoxication is the result of several doses. [Emergencias 2010;22:365-368]

Key words: Paracetamol. Elimination half-life. Toxicity, liver.