

EDITORIAL

Mejoras en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol

Improvements in the treatment of paracetamol poisoning

Guillermo Burillo-Putze

Las intoxicaciones por paracetamol constituyen en España la tercera intoxicación medicamentosa por vía digestiva, tras las benzodiacepinas y los psicofármacos (neurolepticos y antidepresivos), y el uso de la N-acetilcisteína (NAC), el antídoto más empleado, tras los antídotos reanimadores naloxona y flumaceniolo^{1,2}. No obstante, de forma preocupante, en menores de 18 años, el paracetamol pasa a ser el segundo fármaco más empleado en los intentos autolíticos³. Los autores del trabajo que publica EMERGENCIAS en este número⁴ realizan un estudio prospectivo y multicéntrico en dos servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles, algo poco común, máxime tratándose intoxicaciones agudas, donde este tipo de trabajos no abunda, tanto por las condiciones asistenciales⁵, como por la formación precisa en toxicología médica y en investigación clínica.

Disponer de profesionales de la medicina de urgencias altamente implicados en la investigación y en la asistencia a enfermos con intoxicaciones agudas es muy importante para el desarrollo de la toxicología clínica, íntimamente ligada a la medicina de urgencias⁶. Cuando en el pasado parecía que todo estaba dicho en la intoxicación por paracetamol, varios autores de este trabajo arrojaron luz sobre las ingestas múltiples de paracetamol, con su trabajo sobre el cálculo de la semivida de eliminación de este fármaco⁷. Luego indicaron qué hacer en otra intoxicación farmacológica frecuente, las sobredosificaciones por digital^{8,9}, siguiendo con datos sobre la epidemiología de la intoxicación por el paracetamol en España¹⁰, sin olvidar sus interesantes datos basados en su experiencia clínica sobre determinadas drogas ilegales¹¹.

Se constata en el presente trabajo que el uso del *Scottish and Newcastle Acetylcysteine Protocol (SNAP)*¹² –300 mg/kg de NAC intravenosos en 12 horas–, tiene una eficacia similar a la pauta habitual de NAC en la intoxicación aguda por paracetamol –300 mg/kg en 21 horas–¹³. A esta eficacia, se une una mayor eficiencia clínica, al disminuir la estancia en urgencias de los pacientes y la estancia hospitalaria global, en caso de precisar ingreso. Pero, además, los autores muestran que con esta pauta disminuyen los errores y eventos adversos en la administración de NAC (bien es cierto que sin

diferencias estadísticamente significativas), y los efectos secundarios, fundamentalmente las náuseas, los vómitos y el rash cutáneo.

El Nomograma de Rumack-Matthew (NRM) para calcular el riesgo de toxicidad de la intoxicación por paracetamol fue publicado en 1976¹⁴. Desde entonces, se han producido algunos cambios en el mismo, fundamentalmente el de disminuir la dosis tóxica en adultos sanos a 125 mg/kg, en lugar de los iniciales 150 mg/kg. En una reciente revisión en la que participaron como autores tres pesos pesados de la investigación por paracetamol, el propio Barry Rumack, Laurie Prescott y Nicholas Bateman, indicaban las zonas oscuras de esta intoxicación en las que se debía seguir investigando: el uso específico de NAC en las ingestas múltiples o secuenciales de paracetamol, el tratamiento de las intoxicaciones que llegan tardíamente a urgencias y la identificación temprana de los pacientes de riesgo¹⁵.

El reto para los médicos de urgencias consiste pues en identificar de forma temprana a los pacientes en riesgo de presentar daño hepático por medicamentos (DILI, acrónimo de *drug-induced liver injury*), sobretudo en las asistencias tardías (mayores de 24 horas), las ingestas escalonadas o en sujetos con alcoholismo u otras circunstancias que produzcan daño hepático concomitante, como en el caso de la enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico (NAFLD, acrónimo de *non-alcoholic fatty liver disease*). Uno de estos predictores es el producto de la concentración sérica de paracetamol y la actividad de las transaminasas, utilizando la actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la de aspartato transferasa (AST), la más elevada de las dos¹⁶. Además, la combinación de este valor con el de Psi (ψ), –valor toxicocinético basado en la concentración de paracetamol a las 4 horas de la ingesta, y el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento con NAC– parece mejorar la sensibilidad predictiva del riesgo de hepatotoxicidad¹⁷. Otros nuevos biomarcadores de DILI con aparente utilidad son la citoqueratina-18 (K18), la glutamato deshidrogenasa, el microARN-122 (miR-122), las proteínas de la caja 1 del grupo de alta movilidad, la osteopontina y el receptor 1 del factor estimulante de colonias de macrófagos. De ellos, los más

Filiación de los autores: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Canarias, Tenerife, España.

Contribución de los autores: El autor ha confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia: Guillermo Burillo-Putze. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Canarias. C/ Inocencio García 1. 38300 La Orotava, Tenerife, España.

Correo electrónico: gburillo@telefonica.net

Información del artículo: Recibido: 25-12-2024. Aceptado: 26-12-2024. Online: 10-1-2025.

Editor responsable: Óscar Miró.

DOI: 10.55633/s3me/002.2025

prometedores parecen ser la miR-122 y la K18, que podrían servir para individualizar el tratamiento, incluyendo pacientes en riesgo que probablemente en estos momentos no recibirían NAC en base al NRM. Con ello se mejoraría la morbimortalidad y los costes de tratamientos tardíos, incluyendo el trasplante hepático^{18,19}. Incluso en el caso de K18, existe un test de detección rápida de tipo cualitativo²⁰. Explorar otras vías como la determinación urinaria de PCT, parece ser también interesante, tal y como han indicado pediatras de urgencias en esta revista²¹.

A nivel clínico, el trabajo de Supervía *et al.* en su introducción y método, de forma sucinta pero muy práctica, repasa cómo manejar esta intoxicación en la valoración de su riesgo inicial y tras la administración de NAC, algo importante para los médicos y enfermeros menos habituados en el manejo de intoxicaciones agudas. Sorprende además el dato que aportan sobre lo tarde que llegan muchos de estos pacientes al SUH, entre 8,9 y 10,7 horas. Esto es congruente con el alto número de casos que presentan sintomatología a su llegada (hasta un 72,8%), fundamentalmente náuseas, vómitos y dolor abdominal. Y también enfatiza la importancia de conocer el peso del paciente, tanto para el cálculo de la dosis tóxica potencialmente ingerida, como para la dosis de NAC a administrar, algo que rara vez se recoge en la historia clínica de urgencias²².

En cuanto a posibles nuevos tratamientos, hay que estar atentos a los ensayos sobre el uso de fomepizol²³ y de calmangafodipir, al menos como terapia adyuvante a la NAC en ingestas masivas de paracetamol²⁴.

Aunque de forma prudente, las conclusiones de Supervía *et al.* indican la necesidad de más estudios multicéntricos y prospectivos sobre la pauta SNAP, en su bibliografía incluyen varios de estos necesarios estudios. ¿A qué esperamos pues para modificar la pauta de tratamiento con NAC en la intoxicación aguda por paracetamol?

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: El autor declara la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

Responsabilidades éticas: El autor ha confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo encargado y con revisión interna por el Comité Editorial.

Bibliografía

- Supervía A, Salgado E, Córdoba F, García Gibert L, Martínez Sánchez L, Moreno A, et al. Características de las intoxicaciones agudas atendidas en Cataluña y diferencias según grupos de edad: Estudio Intox-28. *Emergencias*. 2021;33:115-20.
- Baeza M, Muñoz-Ortega A, Vela N. Prevalence of acute poisoning treated in 3 hospitals in Southeast Spain. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;220:236-43.
- Algarrada Vico L, Martínez-Sánchez L, Baena Olomí I, Benito Caldes C, Rodríguez Varela A, López-Corominas V, et al. Estudio multicéntrico sobre las características sociales, epidemiológicas y clínicas en las intoxicaciones con finalidad suicida en adolescentes. *Emergencias*. 2024;36:438-46.
- Supervía A, Gispert MA, Puiguiriguer J, Álvarez Zabala PB, Martínez Sánchez L, Olmos S, et al. Intoxicación por paracetamol: comparación de dos pautas de tratamiento con N-acetilcisteína. *Emergencias*. 2025;37:39-43.
- Ibrahim-Achi D, Miró O, Galicia M, Supervía A, Puiguiriguer Ferrando J, Ortega Pérez J, et al. Red de Estudio de Drogas en Urgencias Hospitalarias en España (Registro REDUrHE): análisis general y comparación según asistencia en día laborable o festivo. *Emergencias*. 2021;33:335-44.
- Burillo-Putze G, Matos Castro S. Los servicios de urgencias como atalaya de los patrones de uso de drogas y sus consecuencias clínicas. *Emergencias*. 2018;30:377-9.
- Puiguiriguer Ferrando J, Barceló Martín B, Castanyer Puig T, Nogué Xarau S. Valoración del riesgo de hepatotoxicidad en la intoxicación aguda por paracetamol cuando no es posible aplicar el nomograma de Rumack-Matthew. *Emergencias*. 2010;22:365-8.
- Supervía A, Martínez Baladrón A, Córdoba F, Callado F, Lobo Antuña V, Puiguiriguer J, et al. Características de las intoxicaciones por digoxina atendidas en diversos servicios de urgencias españoles en función del tipo de intoxicación y de la administración de anticuerpos antidigoxina: estudio DIGITOX. *Emergencias*. 2023;35:328-34.
- Supervía A, Nogué S, Córdoba F, Puiguiriguer J, Caballero-Bermejo AF, Martínez Baladrón A, et al. Uso de anticuerpos antidigoxina en pacientes con intoxicación por digoxina. Subanálisis del estudio DIGITOX. *Rev Esp Urg Emerg*. 2024;3:90-5.
- Codinach-Martín M, Ortega-Pérez J, Gispert-Ametller MA, Salgado-García E, Rodríguez-Mariblanca A, Nogué-Xarau S, et al. Estudio multicéntrico sobre el tratamiento con N-acetilcisteína como antídoto en la intoxicación por paracetamol. *Emergencias*. 2022;34:190-5.
- Zawadzka WA. Intoxicaciones por anfetaminas y metanfetamina atendidas en los servicios de urgencias: características clínicas y utilidad de la confirmación analítica. *Emergencias*. 2020;32:303.
- Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HKR, Thomas SHL, Eddelston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2014;383:697-704.
- Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J*. 1979;2:1097-100.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55:871-6.
- Bateman DN, Dart RC, Dear JW, Prescott LF, Rumack BH. Fifty years of paracetamol (acetaminophen) poisoning: the development of risk assessment and treatment 1973-2023 with particular focus on contributions published from Edinburgh and Denver. *Clin Toxicol (Phila)*. 2023;61:1020-31.
- Yau CE, Chen H, Lim BP, Ponampalam R, Lim DY, Ho AF. Performance of the paracetamol-aminotransferase multiplication product in risk stratification after paracetamol (acetaminophen) poisoning: a systematic review and meta-analysis. *Clin Toxicol*. 2022;61:1-11.
- Chomchai S, Mekavuthikul P, Phuditshinnapatra J, Chomchai C. Augmenting the sensitivity for hepatotoxicity prediction in acute paracetamol overdose: combining psi (ψ) parameter and paracetamol concentration aminotransferase activity multiplication product. *Clin Toxicol (Phila)*. 2024;62:714-25.
- Humphries C, Dear JW. Novel biomarkers for drug-induced liver injury. *Clin Toxicol (Phila)*. 2023;61:567-72.
- Cirronis M, Schneemann S, Pettie J, Mannaioni G, Dear JW. Evaluation of capillary miR-122 as a prognostic biomarker of paracetamol-induced liver toxicity. *Mol Biol Rep*. 2024;51:548.
- Scullion KM, MacIntyre IM, Sloan-Dennison S, Clark B, Fineran P, Mair J, et al. Cytokeratin-18 is a sensitive biomarker of alanine transaminase increase in a placebo-controlled, randomized, crossover trial of therapeutic paracetamol dosing (PATH-BP biomarker substudy). *Toxicol Sci*. 2024;199:203-9.
- Morell García D, González Calvar A, Quesada Redondo L, Barceló Martín B, Martínez Sánchez L, Castanyer I Puig T. Estudio piloto sobre la utilidad de la determinación de paracetamol urinario en la sospecha de intoxicación del paciente pediátrico. *Emergencias*. 2015;27:169-73.
- Zugasti Murillo A, Labandeira Pazos J. Nuevos espacios y posibilidades para implementar el cribado de la desnutrición relacionada con la enfermedad. *Rev Esp Urg Emerg*. 2024;3:73-6.
- Filip AB, Berg SE, Mullins ME, Schwarz ES; Toxicology Investigators Consortium (ToxIC). Fomepizole as an adjunctive therapy for acetaminophen poisoning: cases reported to the toxicology investigators consortium (ToxIC) database 2015-2020. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60:1006-11.
- Chidiac AS, Buckley NA, Noghrehchi F, Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023;19:297-317.