

# Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 2, núm. 1 · gener - maig de 2019



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

## Butlletí d'Antídots de Catalunya

- Noves pautes de dosificació de la N-acetilcisteïna en la intoxicació per paracetamol.

## Noves pautes de dosificació de la N-acetilcisteïna en la intoxicació per paracetamol ■

Núria Corominas Garcia. Servei de Farmàcia,  
Hospital Clínic de Barcelona.

Santiago Nogué Xarau. Secció de Toxicologia Clínica,  
Àrea d'Urgències, Hospital Clínic de Barcelona.

### ■ Introducció

El paracetamol és un dels fàrmacs més consumits en tot el món. No en va es tracta d'un fàrmac efectiu en el tractament del dolor i de la febre, símptomes molt freqüents en la població. És generalment ben tolerat quan s'utilitza en les dosis terapèutiques recomanades. Però hi ha altres raons que poden promoure aquest elevat consum, per exemple, la seva facilitat d'accés. El paracetamol es ven sense recepta en molts països del món, incloent-hi el nostre. Així mateix, el paracetamol es presenta en múltiples formes farmacèutiques d'administració per

via oral, la qual cosa facilita trobar la presentació idònia que afavoreixi el compliment del tractament. Cal afegir, a més, que és habitual que el paracetamol es trobi associat a altres analgèsics, antitussígens, antihistamínics o descongestius nasals, factor que incrementa la seva ubiqüitat.

Però el paracetamol és també d'especial interès pel seu paper preponderant com a causa de sobredosificació relacionada amb hepatotoxicitat. En els països desenvolupats com els Estats Units o el Regne Unit, la intoxicació per paracetamol és responsable del 46 % i de fins al 70 % dels casos d'insuficiència hepàtica aguda (IHA), respectivament<sup>1</sup>. Contràriament a aquestes dades, a Espanya la incidència d'IHA relacionada amb el paracetamol és extraordinàriament baixa.<sup>2</sup>

El tractament de la toxicitat del paracetamol té com a objectiu restaurar el glutatió intrahepàtic, les reserves del qual han estat consumides pel metabòlit tòxic del paracetamol N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), proporcionant la molècula precursora cisteïna en forma de N-acetilcisteïna (NAC).<sup>3</sup>

La introducció de la NAC en el tractament de la intoxicació per paracetamol ha suposat un canvi substancial en la història natural d'aquesta

intoxicació amb una disminució de la morbiditat i un augment de la supervivència. Aquest benefici s'evidencia, principalment, en estudis observacionals els resultats dels quals són consistents en demostrar que la precocitat en l'administració de l'antídot, després de la ingesta tòxica, es relaciona amb un augment de la seva eficàcia.<sup>4</sup>

La decisió del tractament es basa, tradicionalment, en l'estimació del risc d'hepatotoxicitat aplicant nomogrames que relacionen la concentració plasmàtica de paracetamol i el temps transcorregut des de la ingesta (de 4 a 24 hores). No obstant això, només s'apliquen quan es tracta d'una intoxicació en una persona adulta, en dosi única i es coneix l'hora precisa de la ingesta. S'han publicat diversos nomogrames que dibuixen diferents línies de risc d'hepatotoxicitat (*línia de 200, línia de 150 i línia de 100* indicatives de la concentració de paracetamol quatre hores després de la ingesta). Atès que la selecció del nomograma canvia segons el país, el lliurar d'inici de tractament amb la NAC no és el mateix en tots ells.<sup>5</sup>

## ■ Pautes tradicionals de la NAC

Diverses publicacions han estat claus en l'acceptació de la NAC com a antídot en la sobredosificació de paracetamol, tant per via endovenosa com per via oral.

Prescott [et al.], al 1979, van demostrar l'eficàcia de l'administració de la NAC per via endovenosa utilitzant un protocol d'administració de vint hores de durada que proporcionava 300 mg de l'antídot. Aquest s'administrava en tres fases: 150 mg/kg en 15 minuts (dosi de càrrega), seguida de 50 mg/kg durant quatre hores i, finalment, 100 mg/kg durant 16 hores (protocol de 300 mg/kg en 20 hores).<sup>6</sup> Aquest règim s'ha mantingut pràcticament invariable fins als nostres dies només amb una petita modificació que va consistir a infondre la dosi de càrrega en una hora en lloc de 15 minuts. La finalitat d'aquest canvi responia als resultats d'un assaig clínic que va mostrar, tot i que amb dades no concloents, que l'alentiment de la velocitat d'infusió es relacionava amb una menor incidència d'efectes adversos.<sup>7</sup>

Smilkstein [et al.], al 1988, van portar a terme un ampli estudi prospectiu de la NAC oral. Aquest règim s'iniciava amb una dosi de càrrega de 140 mg/kg, seguida quatre hores més tard, d'una dosi de 70 mg/kg cada quatre hores fins a un total de 17 dosis (protocol de 1.330 mg/kg en 72 hores). L'estudi va validar l'eficàcia de la NAC per via oral, que va ser similar a la demostrada en l'estudi de Prescott [et al.].<sup>8</sup>

Atès que la NAC és un fàrmac d'olor i sabor desagradables, associat sovint a vòmits quan s'administra per via oral, Smilkstein [et al.] van estudiar un tercer protocol adreçat a pal·liar aquests problemes de tolerabilitat i a escurçar l'estada hospitalària. Aquest protocol, recomanava l'administració endovenosa de la NAC durant 48 hores, a diferència del proposat de 20 hores, utilitzant la dosi equivalent al protocol oral de 72 hores (protocol de 980 mg/kg durante 48 hores).<sup>9</sup>

A falta d'assajos clínics que comparin directament l'administració de la NAC endovenosa respecte de l'oral, la literatura publicada mostra resultats similars, quant a incidència d'hepatotoxicitat, per ambdues vies d'administració.<sup>4</sup>

Històricament, la NAC endovenosa ha estat àmpliament utilitzada a Europa, Canadà i Austràlia utilitzant el règim estàndard de 300 mg en 20 hores o en 21, i és aquest últim el que es recomana en la majoria de països. La NAC oral va tenir un ús inicialment predominant als Estats Units fins que al 2004 es va comercialitzar la formulació endovenosa que des d'aleshores ha desplaçat la forma oral.

## ■ Noves pautes de tractament de la NAC

Paral·lelament al benefici observat en l'ús de la NAC en la intoxicació per paracetamol, s'ha posat de manifest que el règim estàndard, de dosis i durada fixes, es mostra subòptim en alguns aspectes:

- i) s'ha associat a iatrogènia, principalment reaccions anafilactoides (entre un 8,5 % i un 77% depenent del mètode triat per determinar-les o de si han estat mesurades en estudis prospectius o retrospectius),

- ii) el seu maneig és complex (dona lloc a errors de medicació) i,
- iii) manca de *capacitat d'adaptació* en pacients amb ingestes massives de paracetamol o concentracions inicials molt elevades d'aquest fàrmac, en els quals hi ha el dubte de si la dosi estàndard és l'adequada.<sup>3</sup>

En conseqüència, la literatura científica que s'ha anat generant a l'entorn de la utilització de la NAC en la intoxicació per paracetamol, s'ha focalitzat en la recerca de nous esquemes de tractament que puguin donar resposta a aquestes qüestions no resoltes, principalment, en l'impacte sobre la disminució dels efectes adversos.

Bateman [et al.] van postular que la incidència d'efectes adversos podia ser reduïda amb un esquema de tractament simplificat (dues bosses) que proporcionés la mateixa quantitat de NAC que el règim estàndard (tres bosses), però amb un temps de tractament menor (300 mg/kg durant 12 hores). En aquest assaig clínic, 222 pacients van ser aleatoritzats a rebre el protocol estàndard (amb dosi de càrrega de 15 minuts) o un règim modificat de dues fases d'infusió, 100 mg/kg durant 2 hores, seguit de 200 mg/kg durant 10 hores, conegut com a *règim SNAP* (*Scottish and Newcastle Anti-emetic Pretreatment Paracetamol Poisoning Study Regim*). Els resultats de l'estudi mostren que la proporció de pacients amb vòmits, arcades i necessitat de rescat amb tractament antiemètic, dues hores després que s'iniciés la perfusió, va ser significativament menor en els pacients que van rebre el règim SNAP (36 % vs. 65 %). Així mateix, aquest règim va disminuir considerablement la incidència de reaccions anafilactoides en comparació amb el règim estàndard, amb una reducció significativa en les més severes (5 % vs 31 %).

Aquest assaig clínic va tenir un disseny factorial i es va utilitzar ondansetró com a control positiu de pretractament antiemètic. L'ondansetró es va mostrar efectiu en la disminució del vòmit, però va estar associat a un increment inesperat de l'activitat de l'alanina-aminotransferasa (ALT), motiu pel qual els autors es mostren reservats amb l'ús rutinari d'aquest fàrmac en la prevenció de l'emesi. L'estudi

no va tenir suficient poder per demostrar diferències d'eficàcia entre els dos esquemes de tractament.<sup>10</sup>

Diversos estudis observacionals comparen, de manera retrospectiva, els resultats de la implementació d'un nou règim simplificat amb els d'una cohort històrica tractada amb el règim estàndard. El nou esquema proposat consisteix a combinar les dues primeres infusions de les tres estipulades en el règim estàndard, administrades a una velocitat inicial molt més lenta: 200 mg/kg durant 4 hores (dosi de càrrega) seguida d'una infusió final de 100 mg/kg durant 16 hores (300 mg/kg en 20 hores). Aquests estudis mostren una incidència menor i significativa de reaccions anafilactoides amb el nou règim: 4 % vs. 17 % en l'estudi danès<sup>11</sup>, 5 % vs. 14 % i 4,3 % vs 10 % en els estudis australians.<sup>12,13</sup> No es van observar diferències quant a la incidència d'hepatotoxicitat (ALT >1.000 UI/L) entre el règim simplificat i l'estàndard.

Els bons resultats d'aquestes experiències han permès en els hospitals on s'han desenvolupat que es canviï la pràctica institucional, basada en l'administració del règim estàndard de la NAC, pel nou règim simplificat.

El règim SNAP va ser incorporat a la pràctica habitual, en diversos hospitals del Regne Unit, amb unitats especialitzades de toxicologia clínica, a partir dels anys 2015 i 2016. Un estudi observacional que inclou 3.340 pacients, amb sobredosificació per paracetamol, recull 2 anys d'aquesta experiència i la compara, en termes d'eficàcia i seguretat, amb la del protocol estàndard de 21 hores utilitzat durant els dos anys anteriors al canvi. Es va observar que l'hepatotoxicitat, mesurada com la concentració sèrica d'ALT>1.000 UI/L, va ser del 3,6 % pel règim SNAP i del 4,3 % pel règim estàndard. La incidència de reaccions anafilactoides, estimada pel nombre de prescripcions d'antihistamínics requerits, va ser del 2 % i del 11 % pels règims SNAP i l'estàndard, respectivament. L'estudi conclou que el règim SNAP s'associa a una menor incidència de reaccions anafilactoides que el règim estàndard (confirmant els resultats de l'assaig clínic) amb una eficàcia similar.<sup>14</sup>

## ■ Discussió

En l'última dècada hem assistit a un augment considerable de publicacions centrades en l'optimització del règim estàndard de la NAC en la intoxicació per paracetamol. L'evidència acumulada posa de manifest que els nous esquemes de tractament poden superar algunes de les limitacions que, al llarg de 40 anys, han estat observades amb l'ús del règim estàndard.

Els efectes adversos del règim estàndard s'esdevenen normalment durant la primera hora de tractament, fet que ha estat relacionat amb el pic elevat de concentració inicial de la NAC que proporciona aquest règim.<sup>3</sup> Els nous esquemes de tractament de la NAC han incidit sobre aquesta qüestió i han alentit la velocitat de perfusió inicial la qual cosa s'ha traduït en una incidència menor de reaccions adverses, especialment pel que fa a les reaccions anafilactoides.

D'altra banda, la simplificació del tractament de l'antídot (passant de l'administració de tres bosses a dues) presenta els avantatges d'un estalvi de temps per a infermeria i probablement de menys errors de medicació. Conseqüentment, disminuiria el risc d'interrupció i de retard del tractament.

Durant anys ha estat un tema de debat la invariabilitat de la dosi de la NAC (300 mg/kg) per al tractament de tots els pacients intoxicats per paracetamol independentment de la dosi ingerida. Tot i que aquesta dosi és adequada en la majoria dels casos, s'ha considerat insuficient en aquells pacients amb ingesta massiva de paracetamol, en els quals s'incrementa el risc d'hepatotoxicitat. Es considera que aquests pacients es beneficiarien d'un ajust de la dosi de la NAC. Una pràctica comuna, és continuar el règim estàndard més enllà de les 21 hores si hi ha evidència d'alteració de la funció hepàtica o persisteixen les concentracions elevades de paracetamol.<sup>3</sup> Una altra estratègia ha estat doblar la concentració de l'última bossa del règim estàndard de la NAC, de 100 mg/kg a 200 mg/kg (amb un total de 400 mg en 21 hores), en aquells pacients amb una concentració inicial de paracetamol de més del doble de la línia de 150 del nomograma (150 mg/l a les quatre hores de la ingesta).<sup>15</sup>

En l'estudi observacional del règim SNAP (de 12 hores) es van determinar paràmetres de funció hepàtica (ALT, INR) així com la concentració de paracetamol, deu hores després d'iniciar-se la infusió, per tal de suspendre-la, de manera segura, o de continuar-la si no es complien els criteris establerts. En aquest últim cas, l'administració de la NAC es prosseguia a 200 mg/Kg durant deu hores més. En opinió d'alguns autors, aquest règim ofereix una major *flexibilitat* que el règim tradicional. Per exemple, els pacients amb sobredosis massives amb concentracions de paracetamol persistentment elevades rebrien més dosis amb el règim SNAP que amb el règim estàndard, 500 mg/kg comparat amb 300 mg/kg durant 21 hores, respectivament. D'altra banda, el règim SNAP beneficiaria els pacients de baix risc que només requeririen 12 hores de tractament, fet que afavoriria una estada hospitalària menor.<sup>5</sup>

Són necessaris més estudis per establir la dosi idònia de la NAC en els diferents subgrups de pacients.

## ■ Conclusions

Es disposa d'un conjunt important i creixent de dades que, tot i que no tenen suport d'estudis amb una metodologia robusta, coincideixen a demostrar que els nous règims de tractament de la NAC tenen un millor perfil de seguretat que el règim estàndard, mantenint, aparentment, la mateixa eficàcia. Se simplifica, a més, l'esquema de tractament pel que s'espera una disminució dels errors derivats del seu maneig complex. Actualment, es consideren alternatives al règim estàndard, la seva implementació en alguns centres hospitalaris així ho demostra. Calen estudis potents per identificar quins pacients requereixen una dosi addicional de la NAC i determinar quin règim seria el més apropiat.

## ■ Bibliografia

<sup>1</sup> LEE, W.M. *Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity—Isn't it time for APAP to go away?* J. Hepatol 2017; 67: p. 1.324-1.331.

<sup>2</sup> ESCORSELL, A.; MAS, A.; DE LA MATA, M. *Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain:*

Analysis of 267 cases. Liver Transpl 2007; 13: p. 1.389-1.395.

<sup>3</sup> CHIEW, A.L.; ISBISTER, G.K.; DUFFULL, S.B.; BUCKLEY, N. Evidence for the changing regimens of acetylcysteine. Br J Pharmacol, 2015; 81: p. 471-481.

<sup>4</sup> BROK J.; BUCKLEY, N.; GLUUD, C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2) (2):CD003328.

<sup>5</sup> BATEMAN, D.N.; DEAR, J. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. Toxicol. Res. 2019 (advance article). <https://doi.org/10.1039/C9TX00002J>

<sup>6</sup> PRESCOTT, L.F.; ILLINGWORTH, R.N.; CRITCHLEY, J.A.; STEWART, M.J.; ADAM, R.D.; PROUDFOOT, A.T. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br Med. J. 1979; 2: p. 1.097-1.100.

<sup>7</sup> KERR, F.; DAWSON, A.; WHYTE, I.M.; BUCKLEY, N.; MURRAY, L.; GRAUDINS, A. [et al.] The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of diferent loading infusion rates of N-acetylcysteine. Ann Emerg Med. 2005; 45: p. 402-408.

<sup>8</sup> SMILKSTEIN, M.J.; KNAPP, G.L.; KULIG, K.W.; RUMACK, B.H. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). N. Engl. J. Med. 1988, 15; 319: p. 1.557-1.562.

<sup>9</sup> SMILKSTEIN, M.J.; BRONSTEIN, A.C., LINDEN, C., AUGENSTEIN, W.L.; KULIG, K.W.; RUMACK, B.H. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. Ann Emerg. Med. 1991; 20: p. 1.058-1.063.

<sup>10</sup> BATEMAN D.N.; DEAR, J.W.; THANACOODY, H.K.R.; THOMAS, SHL., EDDLESTON, M., SANDILANDS, E.A. [et al.] Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. Lancet, 2014; 383: p. 697-704.

<sup>11</sup> SCHMIDT, L.E.; RASMUSSEN, D.N.; PETERSEN, T.S.; MACIAS-PEREZ, I.M.; 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. (Phila) 2018; 24: p. 1-7.

<sup>12</sup> McNULTY, R.; LIM, J.M.E.; CHANDRU, P.; GUNJA, N. Fewer adverse effects with a modified two-bag acetylcysteine protocol in paracetamol overdose. Clin. Toxicol. (Phila) 2018; 56: p. 618-621.

<sup>13</sup> 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. (Phila) 2016; 54: p. 115-119.

<sup>14</sup> PETTIE, J.M.; CAPARROTA, T.M.; HUNTER, R.W.; MORRISON, E.E.; WOOD, D.M.; DARGAN, P.I. [et al.]. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose. EClinicalMedicine, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.04.005>

<sup>15</sup> BATEMAN, N.D.; DEAR, J.W. Should we treat very large paracetamol overdose differently? Br J. Clin. Pharmacol. 2017; 83: p. 1.163-1.165.

## Notícies: IV Jornada d'Antídots

La jornada tindrà lloc el proper 21 de juny a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Clica [aquí](#) per veure el programa científic.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

**Directora:** Maria Sardà

**Subdirector:** Josep Davins

**Comitè editorial:** Raquel Aguilar, Antoni Broto, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. José Gaspar, Anna M. Jambina, Lúdia Martínez, Santiago Nogué, Manel Rabanal.

**Subscripcions:** Si voleu rebre aquest butlletí caldrà que ens feu arribar una petició per correu electrònic a l'adreça electrònica [butlletiantidots@gencat.cat](mailto:butlletiantidots@gencat.cat), indicant el vostre nom i l'adreça de correu electrònic on voleu rebre el butlletí.

**ISSN:** 2604-7721.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/BAC/>

Alguns drets reservats:



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>