



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

INTOXICACIONES POR PARACETAMOL: ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO

Discurso de recepción del Académico Electo

Illmo. Sr. D. Juan Selva Otaolaurruchi

Discurso de contestación del Académico Numerario

Excmo. Sr. D. Fernando Rius Alarcó

Leídos en Alicante el día 20 de mayo de 2021

Intoxicaciones por paracetamol: Actuación del farmacéutico hospitalario

© Juan Selva Otaolaurruchi. 2021
I.S.B.N. 978-84-09-29555-5

Edición e impresión:
Art Gráfico, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2021

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

Juan Selva Otaolaurruchi

INTOXICACIONES POR PARACETAMOL:
ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO
HOSPITALARIO

ÍNDICE

	Pag.
1. INTRODUCCIÓN	7
2. PREÁMBULO	9
3. INTOXICACIONES POR PARACETAMOL: ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL	11
3.1. Generalidades.-	12
3.2. Propiedades farmacológicas.-	14
3.3. Propiedades farmacodinámicas.-	21
3.4. Incidencia y gravedad de la intoxicación por paracetamol	26
3.5. Manejo de la intoxicación por paracetamol en el Hospital General Universitario de Alicante	29
3.6. Casos Clínicos	37
4. CONCLUSIONES	47
5. BIBLIOGRAFÍA	48
6. DISCURSO CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO EXCMO. SR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ	51

1.- INTRODUCCIÓN.

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,

Excmos. e Ilmos. señoras y señores académicos, Ilmas. autoridades académicas y profesionales, señoras y señores

Agradezco a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana y a quienes han depositado la confianza en mí, al acogerme como miembro de número de esta docta corporación, que tiene como fines , entre otros, la formación permanente de los profesionales de la Farmacia, el fomento de la investigación y estudio de las ciencias farmacéuticas, según reza en sus estatutos.

Para mí es un gran honor y una enorme satisfacción el poder formar parte de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana como académico de número, y que procuraré satisfacer con humildad, dedicación y colaboración con nuestros compañeros. Mi especial gratitud a los académicos que han tenido la amabilidad de ser mis ponentes, Dr. D. Fernando Rius Alarcó, Dr. D. Jose Luis Moreno Frigols y Dr. D. Javier Hernández Haba, que han avalado con su firma la presentación de mi candidatura a la elección como académico de número de esta institución, en la Sección "*Farmacia Hospitalaria y Radiofarmacia*".

Mi relación con el Excmo. Sr. D. Fernando Rius comenzó hace 38 años al dirigir mi proyecto de tesis doctoral referente al diseño y fabricación de una suspensión de Fenitoína y su ratificación farmacocinética, donde también intervino el Excmo. Sr. D. Jose Luis Moreno Frigols, en el aspecto físico-químico de la investigación, con ambos Ilustres farmacéuticos he mantenido y mantengo una excelente relación personal y profesional. También agradezco el apoyo recibido por parte de los Ilmos doctores Moreno y Hernández en mi ingreso en la academia.

No quisiera olvidar el nombrar al que fue mi Jefe de Servicio durante 25 años, del cual aprendí cosas importantes para mi carrera profesional siendo este reconocimiento para el profesor Don Joaquín Ronda Beltrán.

Por último agradecer a mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Alicante en el que llevo 43 años prestando servicios, su apoyo y reconocimiento.

2.- PREÁMBULO.

Desde mis inicios en la querida ciudad de Valencia, donde estudié el bachiller y preuniversitario en la Academia Castellano, descubrí mi interés por las Ciencias y especialmente aquellas áreas relacionadas con la Biología, Química y Física, lo que finalmente desembocó en el estudio de la carrera de Farmacia. De la misma forma, descubrí una actividad profesional en crecimiento que era la actuación farmacéutica en hospitales, de tal forma que antes de terminar la Licenciatura ya tenía interés en llevar a cabo esta forma de ejercicio profesional.

Así pues, nada más terminar la Licenciatura comencé a trabajar en el Servicio de Farmacia del Hospital Ciudad Universitaria La Paz. Han transcurrido 44 años desde aquello y he conocido un desarrollo, implantación y reconocimiento de la Farmacia Hospitalaria que hace sentirme orgulloso de lo conseguido y lo que queda por alcanzar en relación a la atención a los pacientes, así como la integración y colaboración con el equipo asistencial.

Me alegra enormemente que las nuevas generaciones de farmacéuticos residentes cada vez mejoren su preparación y ello hace que sean una realidad de buen hacer al alcanzar su actividad hospitalaria.

Quisiera por último desde aquí animar a todas las generaciones de nuevos licenciados en Farmacia y, especialmente, a los especialistas en Farmacia Hospitalaria, en la importancia que tiene la formación, el esfuerzo, el trabajo en equipo junto a comportamientos humanos derivados de la honradez, humildad y respeto que deben ser los mimbres que conformen el perfil de estos nuevos farmacéuticos.

3.- INTOXICACIONES POR PARACETAMOL: ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL.

La intoxicación por paracetamol es frecuente en nuestro entorno. Los motivos suelen ser errores de medicación, ingestas accidentales o intentos autolíticos. Todo esto se sucede en un contexto social donde el consumo de paracetamol y su disponibilidad en las oficinas de farmacia son muy elevados, siendo el paracetamol el segundo fármaco más consumido en España.

El Servicio de Farmacia Hospitalaria forma parte del equipo multidisciplinar en el manejo del paciente intoxicado por paracetamol. Nuestra actuación comprende la determinación analítica de la concentración plasmática de paracetamol, la correcta interpretación del resultado mediante ayuda del nomograma de Rumack Matthew para calcular la probabilidad de toxicidad hepática y la realización un informe farmacocinético con la recomendación adecuada: inicio de tratamiento con el antídoto, continuar con la perfusión del antídoto y extracción de nuevo nivel control, entre otras. En este trabajo se presentan la situación actual del paracetamol en España, la incidencia de la intoxicación por paracetamol y el manejo de la misma desde el punto de vista farmacocinético.

lógico del Servicio de Farmacia Hospitalaria. Así mismo, se expondrán los datos de pacientes atendidos por sospecha de intoxicación con paracetamol en el Hospital General Universitario de Alicante desde el año 2012, cuando se consolidó la Unidad de Trasplante Hepático del hospital, junto con la exposición de dos casos clínicos de intoxicaciones por paracetamol.

Así pues, trataremos a continuación de forma clara y sintética, cuáles son las características farmacológicas del paracetamol y cómo se tratan las intoxicaciones por sobredosis de este excelente fármaco, a través de una visión clínico-farmacéutica

3.1 GENERALIDADES

El **paracetamol**, también conocido como **acetaminofén** o **acetaminofeno**, es un fármaco con propiedades analgésicas y antipiréticas utilizado principalmente para tratar la fiebre, y el dolor leve y moderado.

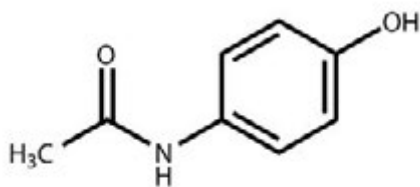


Figura 1. Estructura química del paracetamol.

El código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) clasifica al paracetamol con el código según su estructura de cinco niveles: Se obtiene así el código completo del principio activo: **N02BE01**

Sus antecedentes históricos se remontan al siglo XIX, cuando en 1873, **Harmon Morse** (químico estadounidense) descubrió el paracetamol tras una reacción química anecdótica mediante la reducción del *p-nitrofenol* en *ácido acético glacial*.

El primer uso clínico de paracetamol se data en 1893 y lo realiza **von Mehrig** que, sin embargo, concluye que no debiera ser utilizado por sus efectos secundarios (en concreto por causar metahemoglobinemia). En 1955 llegaría al mercado norteamericano bajo el nombre comercial **Tylenol** y, en 1956 ya se podían encontrar comprimidos de 500 mg en el Reino Unido bajo el nombre de **Panadol**. Al principio Panadol estuvo disponible únicamente con receta médica, para el alivio del dolor y la fiebre. En 1962 se comercializa en España, en 1966 primer caso de intoxicación en Escocia.

Ya en los años 70, en 1973 **Mitchell et al.** descubren el mecanismo de toxicidad, mediante la producción *N-acetil-para-benzoquinonimine*, esto lleva a descubrir el antídoto, la *n-acetilcisteína* (NAC). En 1974 se realizó el primer uso de NAC como antídoto de la intoxicación por paracetamol. Y en 1975 se publicó el **Nomograma Rumack-Matthew** (nomograma de toxicidad del paracetamol) para determinar el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol en relación al nivel plasmático y el tiempo transcurrido desde la ingesta.

3.2 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.2.1 Propiedades farmacodinámicas¹

El paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Aumenta el umbral del dolor en el SNC

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas.

Bloquea la transmisión de las señales nociceptivas

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos.

Acción antitérmica

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la **síntesis de PGE₁** en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

3.2.2 Pauta posológica¹

La pauta posológica varía en función de la edad y las distintas comorbilidades que pueda presentar el paciente.

En **adultos y adolescentes** mayores de 15 años, la dosis máxima por toma es de 1g de paracetamol de 3 a 4 veces al día. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. Siendo la dosis máxima diaria de 4g de paracetamol.

En la **población pediátrica** (niños menores de 15 años) la dosis máxima por toma es de 15mg/kg de paracetamol de 3 a 4 veces al día. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. Siendo la dosis máxima diaria de 60mg/kg de paracetamol. Se recomienda emplear otras presentaciones de paracetamol que se adapten a la dosificación requerida.

Pacientes con **insuficiencia renal grave**: aclaramiento de creatinina inferior a 10ml/min, se recomienda que el intervalo entre 2 tomas sea como mínimo de 8 horas.

Pacientes con **insuficiencia hepática**: el uso está contraindicado.

Pacientes de **edad avanzada**: con un aumento de la semivida de eliminación por lo que se recomienda reducir la dosis en un 25%.

Alcohólicos crónicos: no se debe administrar más de 2g/día de paracetamol.

3.2.2.1 Intoxicación³

La intoxicación por paracetamol puede suceder de dos maneras: mediante una ingesta única aguda o mediante la ingesta supratrapéutica repetida en el tiempo durante un periodo superior a 48 horas.

- La **ingestión aguda** se define como cualquier sobredosis intencional/deliberada de paracetamol, incluida la ingestión escalonada o múltiple de paracetamol durante más de 2 horas.

- La **ingestión supratrapéutica repetida** es el paciente que ingiere paracetamol con intención terapéutica. Estas dosis son una guía para pacientes asintomáticos con riesgo de lesión hepática aguda. Todos los pacientes sintomáticos deben evaluarse con una concentración de paracetamol y ALT (*alaninoaminotransferasa*, su aumento implica daño celular hepático), se considera dosis tóxica en la ingesta repetida supratrapéutica valores de $\geq 60\text{mg/kg} / 24\text{h}$ o $4\text{g}/24\text{h}$ de paracetamol.

	Adultos y niños >6 años	Niños <6 años
Ingesta aguda única	$\geq 10\text{ g}$ or $\geq 200\text{ mg/kg}$	$>200\text{ mg/kg}$
Ingesta repetida supratrapéutica	$\geq 10\text{ g}$ or $\geq 200\text{ mg/kg}$ durante 24h o $\geq 12\text{ g}$ or $\geq 300\text{ mg/kg}$ durante 48h o \geq dosis terapéutica diaria durante más de 48h + dolor abdominal, náuseas o vómitos, o pacientes con factores de riesgo	$> 100\text{-}150\text{ mg/kg}/24\text{h}$ durante 2-4 días

Tabla 1. Clasificación de las dosis tóxicas de paracetamol en función de la edad y duración de la ingesta: ingesta aguda única o ingesta repetida supratrapéutica.

3.2.3 Fertilidad, embarazo y lactancia¹

Fertilidad: Los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis.

Embarazo: Datos epidemiológicos del uso oral de dosis terapéuticas de paracetamol, indican que no se producen efectos indeseables ni en la embarazada, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 mg/ml (de 66,2 a 99,3 m moles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños.

3.2.4 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas¹

La influencia de paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

3.2.5 Propiedades farmacocinéticas

La **farmacocinética** es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo².

El estudio detallado de los sucesivos pasos que atraviesa el fármaco en el organismo, se agrupan con el acrónimo LADME:

Proceso ADME del Paracetamol¹	
ABSORCIÓN	
<ul style="list-style-type: none">• Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es de 75-85%.• La absorción del paracetamol es rápida y completa. La concentración plasmática máxima se alcanza en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas.	
DISTRIBUCIÓN	
<ul style="list-style-type: none">• El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%.• El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas.	
METABOLISMO	
<ul style="list-style-type: none">• El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal.	
EXCRECIÓN	
<ul style="list-style-type: none">• Una vez metabolizado es excretado mayoritariamente por la orina, < 5% se excreta inalterado por la orina.	
<u>Variaciones fisiopatológicas:</u>	
<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) la eliminación del paracetamol y de sus metabolitos se ve retardada.• Pacientes de edad avanzada: la capacidad de conjugación no se modifica. Se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol.	

Tabla 2. Proceso ADME del paracetamol.

3.2.5.1 Metabolismo del paracetamol

Para comprender la toxicidad metabólica que se produce en la intoxicación por paracetamol, se desarrolla a continuación las reacciones bioquímicas implicadas en el metabolismo del mismo tanto a dosis terapéuticas como a dosis tóxicas:

Metabolismo. Dosis Terapéuticas⁴

El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con glutatión; menos del 5% se excreta en forma inalterada. En niños menores de 12 años el paracetamol se metaboliza principalmente por sulfatación.

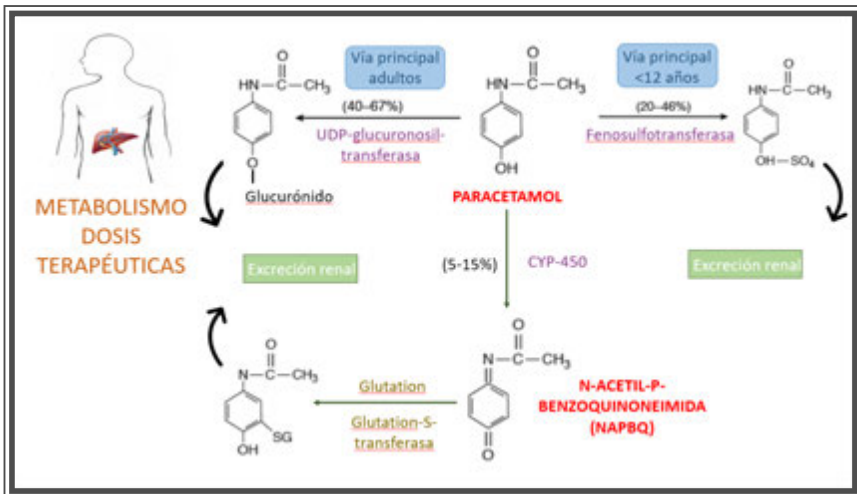


Figura 2. Ruta metabólica natural del paracetamol a dosis terapéuticas.

Metabolismo. Dosis Tóxicas⁴

Las dosis elevadas de paracetamol pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

En esta toxicidad, destaca un metabolito arilante altamente reactivo, *N*-acetilbenzoquinoneimida (NAPBQ), que normalmente se inactiva por glutatión y es eliminado conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Pero a dosis muy elevadas de paracetamol, la velocidad de formación de este metabolito excede a la síntesis de glutatión hepático, y se une covalentemente a aminoácidos de enzimas y otras proteínas hepáticas a las que inactiva produciendo necrosis hepática.

Destacar que los niños menores de 6 años parecen menos expuestos a la toxicidad por paracetamol debido a una sulfatación más eficiente y una mayor regeneración del glutatión reducido, produciendo así menos metabolitos tóxicos.

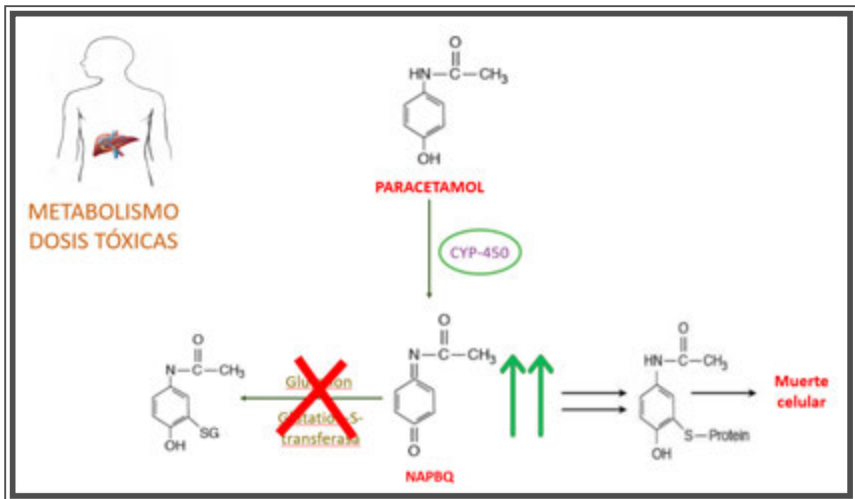


Figura 3. Ruta metabólica del paracetamol a dosis tóxicas. Aumenta uno de los metabolitos tóxicos, *N*-acetilbenzoquinoneimida (NAPBQ), que produce daño y muerte celular del hepatocito.

Función del antídoto acetilcisteína^{5,6}

El antídoto de la intoxicación por paracetamol es la *N-Acetilcisteína* (NAC) que en primer lugar actúa como precursor en la síntesis de glutatión y, por lo tanto, mantiene el glutatión celular a un nivel suficiente para inactivar NAPQI evitando la reacción del NAPQI con el hepatocito y el daño celular. En segundo lugar, se cree que actúa reduciendo grupos tioles oxidados de enzimas clave.

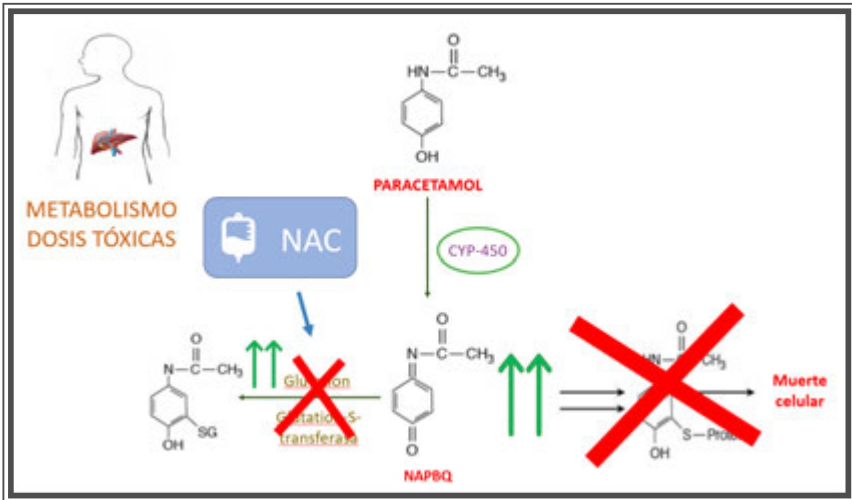


Figura 4. Ruta metabólica del paracetamol a dosis tóxicas junto con la administración del antídoto (NAC). La NAC tiene un importante papel en el mantenimiento de los niveles de glutatión, contribuye a la protección celular y representa un antídoto específico para la intoxicación por paracetamol.

3.3 SITUACIÓN ACTUAL DEL PARACETAMOL EN ESPAÑA

Para conocer el consumo y la disponibilidad del paracetamol en España, contamos con los informes emitidos de manera periódica por la *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios* (AEMPS) y con el *Centro de Información de Medicamentos* (CIMA) de la AEMPS.

3.3.1 Consumo de paracetamol en España⁷

La AEMPS cuenta dentro de su observatorio de uso de medicamentos el informe de utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el período de 2010-2019

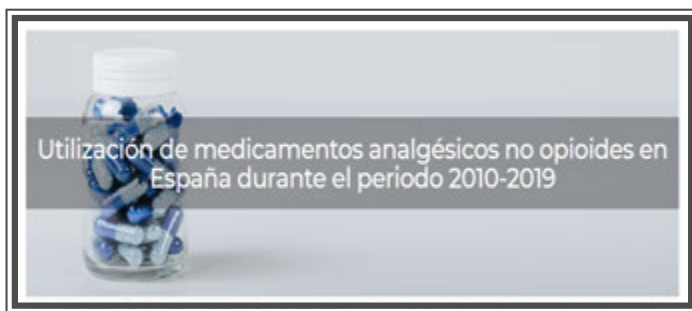


Imagen 1. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el período 2010-2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-analgésicos-no-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>

Si analizamos por partes el informe de “*Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el período 2010-2019*” podemos observar que ya están incluidos los datos de consumo del año 2020 (*Imagen 3*). Los consumos de estos medicamentos, expresados en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes/día (DHD), se ven disminuidos en las épocas estivales y aumentados en las épocas invernales, como es de esperar debido a la correlación con las patologías típicas de los meses más fríos del año. Podemos observar como hay una gran tendencia exponencial de consumo (sobre todo

debido a las Pirazolonas) entre los periodos del cuarto trimestre del 2019 y primer trimestre del 2020 ocasionado por la pandemia mundial del COVID-19. También podemos observar como a partir del inicio de la pandemia COVID-19 el consumo no vuelve a descender todo lo esperado en años sin pandemia.

En la descripción del consumo global por subgrupos, la línea naranja representa el grupo *N02BE* (Anilidas) al que pertenece el paracetamol, y cuenta con un predominante consumo de 31,49 DHD frente al resto de subgrupos. Siendo el grupo *N02BB* (Pirazolonas) quien le sigue con un consumo de 6,04 DHD.

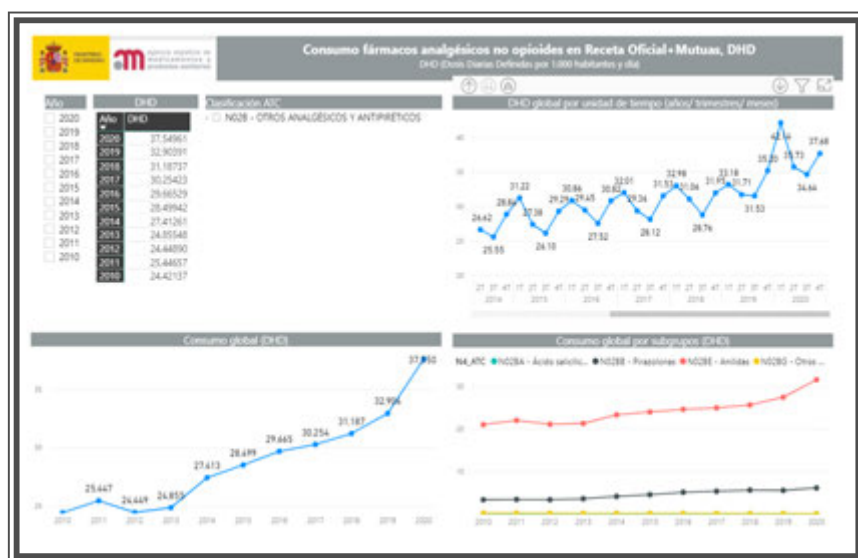


Imagen 2. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2019: Consumo fármacos analgésicos no opioides en Receta Oficial + Mutuas, DHD⁷.

Si profundizamos en el consumo de paracetamol (Imagen 4), observamos como es el único principio activo de su grupo *N02BE* (Anilidas) desde el año 2018.



Imagen 3. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2019: Consumo Paracetamol y derivados (anilidas) (ATC N02BE) (% de los principios activos respecto al total N02BE)7.

En el informe de la AEMPS sobre la utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España, hay un ranking evolutivo (Top 10) con los principios activos más consumidos entre los analgésicos no opioides (% de DHD) (Imagen 4) donde el paracetamol encabeza el ranking con un 83,87% del consumo, siguiéndole a la baja, el metamizol con un consumo del 16,10% (Gráfico 1).

Todos estos datos, demuestran como el paracetamol es el principal principio activo consumido dentro de los medicamentos analgésicos no opioides en España.



Imagen 4. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2019: Principios activos más consumidos entre todos los analgésicos no opioides (% de DHD).

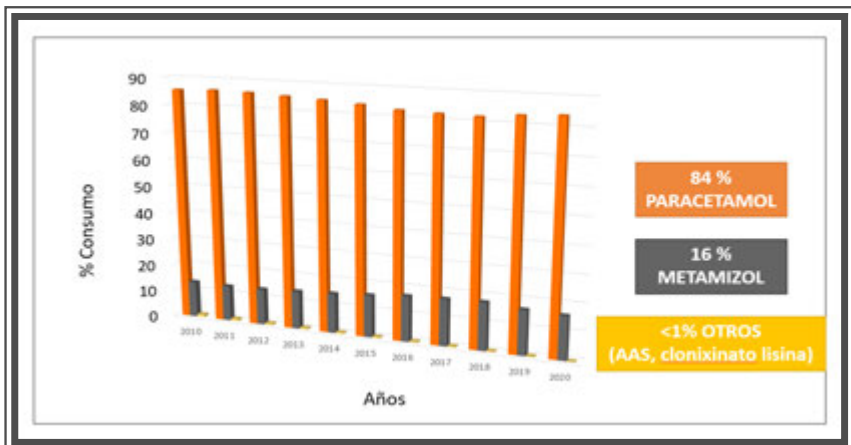


Gráfico 1. Ranking evolutivo (Top 10) con los principios activos más consumidos entre los analgésicos no opioides (% de DHD).

3.3.2 Formas farmacéuticas de paracetamol en España

Actualmente podemos encontrar el paracetamol en las siguientes formas farmacéuticas (FF): cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos efervescentes, comprimidos bucodispersables, granulado para solución oral, polvo efervescente, polvo para solución oral, solución oral, supositorios y solución para perfusión intravenosa. En total son más de 200 las presentaciones comerciales disponibles en el territorio español. Hasta abril del 2021 existen 242 presentaciones que contienen paracetamol, siendo 104 las que se pueden obtener sin receta médica⁸ y 138 las de receta médica obligatoria para su adquisición en oficinas de farmacia.

Nos encontramos ante un problema de seguridad, debido a que existen presentaciones comerciales pediátricas y adultas que se pueden adquirir sin receta y que contienen las mismas cantidades y concentraciones de paracetamol que las que precisan receta médica. Por ejemplo, podemos encontrar sin receta médica presentaciones de paracetamol de 1g para solución oral en sobres, siempre que el envase contenga un máximo de 10 unidades.

3.4 INCIDENCIA Y GRAVEDAD DE LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

El gran abanico de formas farmacéuticas y la gran disponibilidad de las mismas, propician errores de dosificación, facilita las ingestas autolíticas y las ingestas accidentales. Pero: ¿somos conscientes de la incidencia y gravedad de estos hechos?

Prensa

En los medios de comunicación, como la prensa escrita podemos encontrar gran cantidad de titulares relacionados con intoxicaciones por paracetamol en pacientes pediátricos (*Imagen 5*).

“Los médicos especialistas en pediatría alertan de intoxicaciones en bebés por errores de los padres en las dosis de paracetamol.”

“Las ingestas accidentales en pacientes pediátricos, durante la pandemia por COVID-19 se están viendo aumentadas con medicamentos como el paracetamol, el ibuprofeno, el acenocumarol o el propranolol, así como productos de limpieza y ambientadores.”



Imagen 5. Recortes de prensa de intoxicaciones medicamentosas en pacientes pediátricos por errores de dosificación o ingestas accidentales.



Imagen 6. Prensa internacional de intoxicaciones con paracetamol en pacientes pediátricos y adultos por errores de dosificación o ingestas accidentales.

También podemos encontrar artículos de prensa internacionales sobre los riesgos y casos de intoxicación con paracetamol (*Imagen 6*). E incluso, intoxicaciones con paracetamol por parte del personal sanitario (*Imagen 7*).

En pacientes adultos, la intoxicación por paracetamol suele ser de manera voluntaria. Cuando se habla de tóxicos o intentos autolíticos, el consumo de medicamentos se da en la mayoría de los casos.

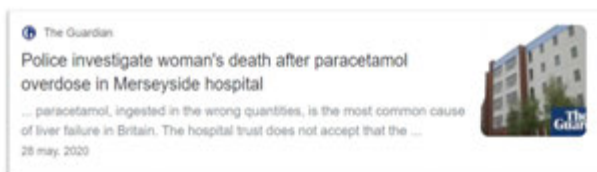


Imagen 7. Prensa internacional de errores de medicación con paracetamol en el personal sanitario en Inglaterra dónde se investiga la sospecha de muerte por intoxicación por paracetamol de una paciente en el Hospital Merseyside.



Imagen 8. Prensa sobre el abuso del paracetamol y sus consecuencias negativas.

Destacar que, si bien los medicamentos que suelen tener más efectos dañinos son los que requieren prescripción médica, el paracetamol de venta libre es idéntico al de prescripción médica.

El paracetamol es el segundo fármaco más consumido en España, en los intentos autolíticos, siendo el primero el clonazepam.

También encontramos titulares de abuso de paracetamol, de abuso de alcohol con paracetamol e ibuprofeno, de los riesgos del consumo abusivo, etc (*Imagen 8*). En definitiva, el abuso y mal uso del paracetamol nos demuestra su capacidad hepatotóxica en múltiples escenarios tanto de errores de dosificación, como accidentes domésticos o intentos autolíticos.

Epidemiología^{9,10}

El paracetamol es la causa más prevalente de Insuficiencia Hepática Aguda (IHA) en el norte de Europa y América.

En el Reino Unido y resto de Europa es responsable del 40-70% de los casos de IHA mientras que en EEUU es responsable del 46% de los casos de IHA con un total de 500 muertes al año por esa causa.

En España, la IHA causada por hepatitis tóxica se corresponde al 30% del total, siendo el paracetamol el responsable del 30% de estas hepatitis tóxicas, según los últimos datos disponibles.

3.5 MANEJO DE LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

En 2012, se consolida la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), convirtiéndose en la unidad de referencia de la provincia de Alicante. Hasta el año 2019 se han atendido en el servicio de urgencias del HGUA 471 pacientes por sospecha de intoxicación por paracetamol, realizándose en el Servicio de Farmacia un total de 903 niveles plasmáticos de paracetamol. Del total de pacientes atendidos, 26 fueron hospitalizados en el HGUA por hepatitis aguda grave debida al paracetamol, de los cuales 2 pacientes precisaron de trasplante hepático y 6 fallecieron (Figura 5).

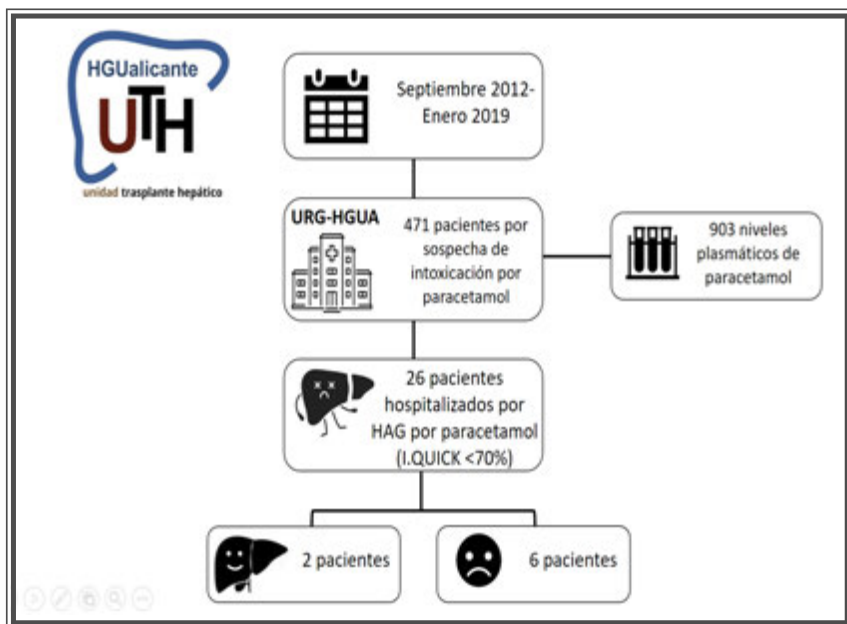


Figura 5. Datos de asistencia clínica a pacientes por sospecha de intoxicación por paracetamol en el HGUA desde septiembre del 2012 a enero de 2019.

3.5.1 Servicio de Farmacia Hospitalaria

La colaboración multidisciplinar en el manejo de la intoxicación por paracetamol es fundamental. Detallamos la participación del Servicio de Farmacia en el proceso de la intoxicación por paracetamol.

Primero es preciso conocer, la dosis ingerida de paracetamol y la hora de la ingesta, para así poder calcular el tiempo transcurrido. Podemos encontrarlos en dos situaciones:

- **Ingesta aguda:** Cuando nos encontramos ante una ingesta única, además del lavado de estómago y la administración de carbón activo (<2h tras la ingesta) por parte del Servicio de Urgencias, se inicia la perfusión con el antídoto NAC y la extracción de niveles plasmáticos de paracetamol.
- **Ingesta supraterapéutica repetida:** En el caso de la ingesta repetida supraterapéutica el protocolo de actuación a seguir es la administración del antídoto y la extracción de niveles plasmáticos de paracetamol. El algoritmo a seguir es: si el paracetamol <10mg/L y función hepática normal, se suspende la perfusión de NAC y en caso contrario se mantiene la administración del antídoto y se realiza una monitorización continua para valorar la eliminación del fármaco y riesgo de hepatotoxicidad.

3.5.1.1 Niveles plasmáticos de paracetamol

Determinación de niveles plasmáticos y elaboración de informe farmacocinético

La cuantificación e interpretación de los niveles plasmáticos de paracetamol mediante inmunofluorescencia, en la unidad de farmacocinética y toxicología clínica del servicio de farmacia, es la guía para la evaluación pronóstica y terapéutica y debe hacerse lo antes posible.

Se procede a su correcta interpretación mediante ayuda del nomograma de *Rumack Mattew*, calculando la probabilidad de toxicidad

hepática en función de la concentración y el tiempo de exposición, realizándose un informe farmacocinético recomendativo:

- Inicio de tratamiento con el antídoto-NAC,
- Continuar con la perfusión de NAC y/o
- Extracción de nuevo nivel control.

Nomograma de Rumack Matthew

El nomograma de *Rumack Matthew* es la herramienta de elección para predecir el riesgo de hepatotoxicidad en la intoxicación aguda por paracetamol¹¹.

Este nomograma relaciona: la concentración plasmática (Cp) de paracetamol en un determinado tiempo con la probabilidad de daño hepático.

- Cp de paracetamol.
- Tiempo transcurrido desde la ingesta de paracetamol.
- Probabilidad de daño hepático.

El nomograma es seccionado por la línea “150” que delimita el umbral de toxicidad (*Imagen 9*), de manera que cuando la Cp quede por debajo significará que no hay riesgo de hepatotoxicidad, mientras que si la Cp se sitúa por encima de la línea habrá alto riesgo de hepatotoxicidad.

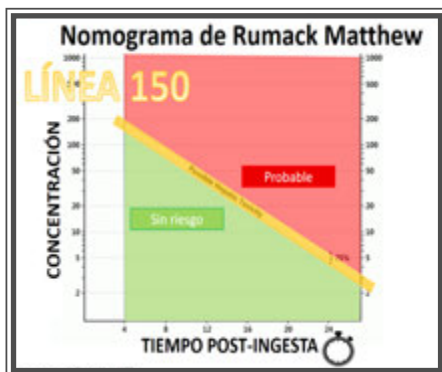


Imagen 9. Nomograma de Rumack Matthew.

Se deberá iniciar tratamiento, con *N-acetilcisteína*, en aquellos pacientes cuyas concentraciones séricas se encuentren por encima de la línea “150” del nomograma (150mg/L a las 4 horas y 37.5mg/L a las 12 horas).

El nomograma está validado a partir de las 4 horas tras la ingesta, esto es debido a que la absorción gastrointestinal de comprimidos se estima que se alcanza a las 4 horas y de las formulaciones líquidas a las 2 horas. También destacar que el nomograma solo está validado para las primeras 24 horas tras la ingesta aguda.

Existen también unos factores de riesgo como son el alcoholismo, los inductores del citocromo P-450 o los desórdenes metabólicos, que aumentan la toxicidad hepática, por lo tanto, en los pacientes con factores de riesgo la línea “150” sufre un descenso y se convierte en la línea “100”, con lo que concentraciones plasmáticas inferiores a la línea “150” estarán en riesgo de hepatotoxicidad.

Una vez determinado el nivel, calculado y evaluado el riesgo de hepatotoxicidad se procederá a la suspensión de la perfusión del antídoto en el caso de no existir riesgo o se continuará con la perfusión y extracción de nuevos niveles plasmáticos para la monitorización continua para valorar la eliminación del fármaco y riesgo de hepatotoxicidad.

En el caso de que ya hayan transcurrido más de 24 horas tras la ingesta, el nomograma de *Rumack Matthew*, no serviría. Entonces, el algoritmo que seguimos es: si el Paracetamol $<10\text{mg/L}$ y función hepática normal, se suspende la perfusión de NAC y en caso contrario se mantiene la administración del antídoto y se realiza una monitorización continua para valorar la eliminación del fármaco y riesgo de hepatotoxicidad.

Tiempo de semivida

Cuando no es aplicable el nomograma se puede emplear la semivida de eliminación como herramienta eficaz para predecir la hepatotoxicidad. Esto es posible debido a que se sabe que la eliminación del paracetamol sigue un modelo cinético de primer orden o lineal, esto es, que la *Ke* es constante a lo largo del tiempo, es decir, que la *Ke* es la misma a la primera hora, a la segunda, a la tercera y así sucesivamente, lo que viene siendo una cinética de eliminación de orden 1 o lineal (*Fórmula 1*).

$$Ct = Co \cdot e^{-kel \cdot t}$$

Fórmula 1: Ecuación de la curva de eliminación: Ct: Concentración del fármaco en cualquier instante de tiempo, Co: Concentración inicial, t: instante del tiempo y Kel: Constante de eliminación.

Debido a que resulta engorroso trabajar con dicha curva, si aplicamos a la ecuación exponencial de la curva logaritmos, podríamos obtener una recta:

$$\ln C = \ln Co - Kel \cdot t$$

$y = b + m \cdot x$ ► Esta sería la ecuación de una recta cualquiera y refleja la ecuación anterior donde:

b: representa a $\log C$

m: representa a $-Kel$

x: representa al t

1.- Cálculo de Kel.

Teniendo dos concentraciones plasmáticas a dos tiempos distintos, sabemos que la pendiente de una recta es:

$$m = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1}$$

Por lo que la constante de eliminación será:

$$Kel = \frac{C_2 - C_1}{T_2 - T_1}$$

2.- Cálculo de la vida media:

$$\ln C = \ln C_0 - K_{el} \cdot t$$

$$K_{el} \cdot t = \ln C_0 - \ln C$$

$$K_{el} \cdot t = \ln \frac{C_0}{C}$$

$$a \ t = t_{1/2} \quad C = 0,5 \cdot C_0 \rightarrow \frac{C_0}{C} = 2$$

$$K_{el} \cdot t_{1/2} = \ln 2$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}}$$

Despejando “ K_{el} ” de la ecuación de primer orden, se puede obtener el tiempo de semivida ($t_{1/2}$) (Fórmula 2). Los valores normales se encuentran en torno a 2 horas, y una semivida >4 horas indica alta probabilidad de daño hepático.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}}$$

Fórmula 2: Ecuación de cálculo de semivida.

Por lo tanto, será necesario disponer de al menos dos concentraciones plasmáticas con las que podemos calcular la vida media del fármaco.

Uso de la vida media:

- Mediante el cálculo de la vida media podemos estimar cuanto tiempo transcurrirá hasta que la concentración plasmática se

encuentre indetectable, y así poder solicitar un nivel de confirmación en el tiempo de muestreo correcto. Lo cual, es útil cuando no podemos aplicar el nomograma de *Rumack Matthew* (24h post-ingesta), o en caso de ingesta subaguda.

- Una vida media >4h indicaría una eliminación más lenta a lo normal.

3.5.1.2 Validación Farmacoterapéutica

La correcta administración del antídoto es crucial para obtener la respuesta óptima en el paciente y minimizar la toxicidad del paracetamol, por eso la validación farmacéutica es muy importante ya que la pauta posológica del antídoto es compleja.

El antídoto es un vial de 25ml que contiene 5.000mg de acetilcisteína (20%). La administración I.V del antídoto, *NAC*, está protocolizada y se realiza mediante una primera dosis de carga de 150mg/kg en 60 minutos (para un paciente de 70kg x 150mg= 10.500mg aproximadamente 2 viales), seguido de dos dosis de mantenimiento en perfusión continua: 50mg/kg en 500 mL de G5% durante 4 horas seguido de 100mg/kg en 1000mL de G5% durante 16 horas, con un tiempo total de casi 21 horas.

Una de las dudas que surge es: ¿Cuándo suspender *NAC*?

El criterio que actualmente se sigue consiste en cumplir TODOS los parámetros siguientes:

- Transaminasas en descenso
- INR <2,0
- Cp paracetamol <10mg/L (rango terapéutico 10-20µg/ml)
- Paciente clínicamente estable

Reacciones adversas (RA) del *NAC*

Destacar que las RA de la *N-acetilcisteína* se producen entre un 14% a 75% de los pacientes, y son:

- Efectos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.
- Reacciones cutáneas leves: erupciones, enrojecimiento/eritema y urticaria.
- Reacciones anafilácticas no alérgicas (NAARs) o reacciones no mediadas por IgE.

Estas reacciones están influenciadas por la velocidad de infusión de la NAC y son más comunes durante o inmediatamente después de la dosis de carga.

Revisión bibliográfica

Se han encontrado 2 artículos: el primero publicado en la *Journal Clinical Toxicology* por Wong A. et al.¹² y el segundo publicado por McNulty R. et al.¹³ en 2018 en la *Journal Clinical Toxicology* donde se observa que al reducir el número de bolsas de fluidoterapia a infundir, manteniendo la dosis total final administrada, se reducen las RA de hipersensibilidad y se mantiene el efecto terapéutico sin aumento de la incidencia de hepatotoxicidad ni de muertes.

Así pues, estamos en proceso de modificación del protocolo de dosificación del antídoto pasando de tres bolsas a dos bolsas, manteniendo la dosis total del antídoto.

3.6 CASOS CLÍNICOS

A continuación, se presentan dos casos clínicos dónde el paracetamol es el protagonista

CASO CLÍNICO 1:

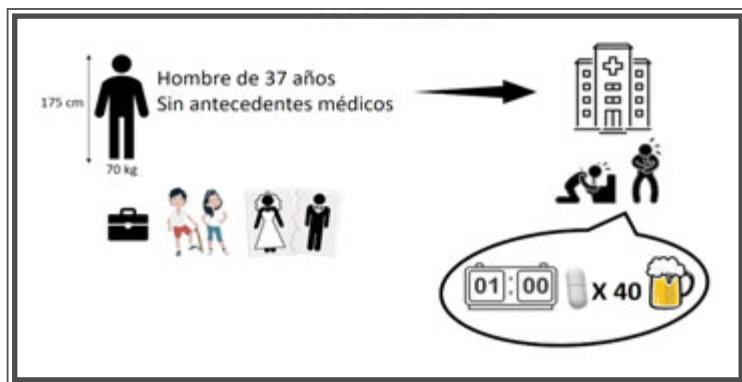


Imagen 10. Caso Clínico 1: hombre de 37 años sin antecedentes médicos de interés, activo laboralmente. Refiere haber discutido con su expareja y en consecuencia haber ingerido a la 01:00 AM 40 comprimidos de 1 gramo de paracetamol y cerveza.

Paciente adulto (*Imagen 10*) acude al Servicio de Urgencias del Hospital Vega Baja de Orihuela a las 18:00 h al presentar vómitos cuantiosos y dolor abdominal. En la anamnesis el paciente relata una ingesta de 40 gramos de paracetamol (hace aproximadamente 17 horas) y grandes cantidades de cerveza tras una pelea con su expareja la noche del día previo.

Se procede al ingreso por sospecha de intoxicación por paracetamol, donde se encuentra consciente y orientado sin focalidad neurológica.

Recordatorio: la dosis máxima por toma de paracetamol es de 1 gramo y la dosis máxima diaria es de 4 gramos. Se considera dosis tóxica a la ingesta aguda única a la toma de más de 10 gramos de paracetamol o 200mg/kg de peso. El paciente refiere haber ingerido 40 gramos de paracetamol equivalente a más de 500mg/kg.

En la primera analítica de sangre urgente se observa como hay una ligera hiponatremia y un aumento de la bilirrubina total y las transaminasas. La gasometría muestra una ligera acidosis y la coagulación muestra un descenso del índice de Quick y un aumento del INR.

En la intoxicación aguda por paracetamol se distinguen 4 etapas características que correlacionan la clínica y la analítica con el tiempo transcurrido tras la ingesta.

Etapas clínicas de toxicidad aguda por paracetamol.

Podemos distinguir 4 etapas en función de las horas post-ingesta (Imagen 11).

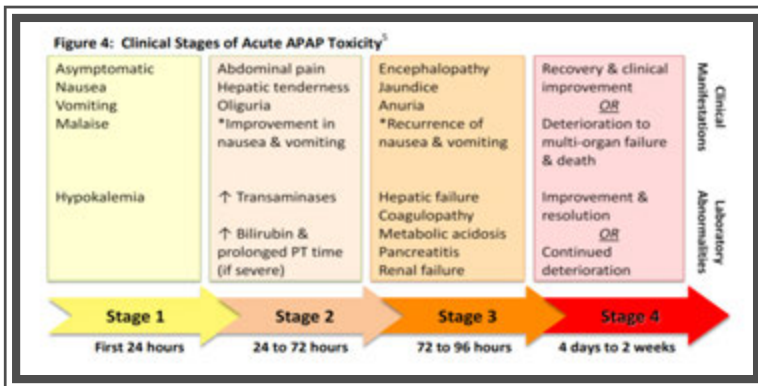


Imagen 11: Etapas clínicas de toxicidad aguda por paracetamol de DeAnnaW. Turner⁴.

El paciente se encontraría en la Etapa I, dado que la ingesta se había realizado hacía aproximadamente unas 17 horas.

Etapa I (0-24 h post-ingesta). El paciente presentaba náuseas y vómitos además de un incipiente aumento de la bilirrubina y las transaminasas, junto con una alteración de la coagulación.

En esta situación de sospecha de intoxicación por paracetamol es importante realizar un diagnóstico precoz, ya que los primeros síntomas de la sobredosis, es posible que no aparezcan hasta las 24 horas después de la ingestión.

Servicio de Farmacia

Se contacta con el Servicio de Farmacia para la solicitud de niveles plasmáticos de paracetamol.

Caso práctico:

Aplicamos el **nomograma de Rumack-Matthew** y tratamos la intoxicación por paracetamol, para ello es muy importante conocer:

Si es una ingesta única: el paciente refería haber tomado todos los comprimidos en un breve espacio de tiempo,

El tiempo transcurrido desde la ingesta: el paciente informó de la hora en que lo hizo: la 1:00 h A.M,

Haber transcurrido un mínimo de cuatro horas desde la misma: la extracción se realiza 17 horas post-ingesta, a las 18:00 h.

El nivel plasmático de paracetamol tras 17 horas post-ingesta fue de 97mg/L, situándose en el nomograma en la zona de probable riesgo hepático, por lo tanto estaría indicado administrar el antídoto (*Imagen 12*).

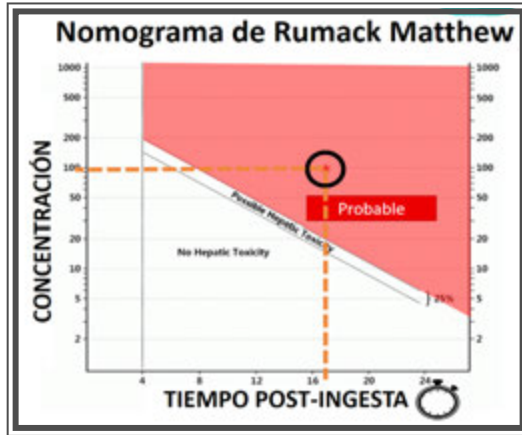


Imagen 12: Nomograma de Rumack Matthew del paciente tras 17 horas de la ingesta con un nivel plasmático de 97mg/L indica probable riesgo hepático.

Diagnóstico	Sospecha intoxicación por paracetamol.
Bioquímica	Na: 134mmol/L; K: 4,6mmol/L; Cr: 1,07 mg/dL; Bt: 2,2 mg/dL; GOT: ↑ 550 U/L; GPT: ↑ 347 U/L.
Estado actual	Vómitos cuantiosos y dolor abdominal.
Tratamiento actual	Paracetamol 40 g a la 01:00 h A.M.
Farmacocinética	Extracción del nivel control el xx/xx/xxxx a las 18:00 h (17 h post-ingesta)
Estado actual	A las 17 horas después de la ingestión, el nivel de paracetamol del paciente es mayor al umbral de tratamiento de 20mcg/mL (umbral de tratamiento de la intoxicación por paracetamol al tiempo dado). El umbral de toxicidad a esta hora se sitúa en 97mcg/mL, por lo que hay un alto riesgo significativo de toxicidad. La vida media de eliminación es (se requiere de una segunda extracción)
Plan	Se recomienda: Iniciar tratamiento con acetilcisteína: ADULTOS Y ADOLESCENTES (peso > 40kg): 300mg/kg durante un período de 21 horas. Se debe aplicar un umbral máximo de peso de 110kg en el cálculo de la dosis en los pacientes obesos. 1ª perfusión: 150mg/kg (0,75 ml/kg) diluidos en 200mL de G5% en perfusión IV durante 1h. 2ª perfusión: 50mg/kg (0,25ml/kg) diluidos en 500mL de G5% en perfusión IV durante 4h. 3ª perfusión: 100mg/kg (0,5 ml/kg) diluidos en 1000mL de G5% en perfusión IV durante 16h. Extracción de nuevo nivel control a las 10h Seguimiento evolución de la función hepática
Gráfica	(Imagen 13)

El Servicio de Farmacia elabora el informe farmacocinético Individualizado dónde informa:

Se adjunta el plan terapéutico de iniciar con la perfusión de NAC y extraer nuevos niveles plasmáticos para monitorizar la eliminación sanguínea de paracetamol.

Existen unos predictores de riesgo para mejorar la detección temprana de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar lesión hepática¹⁵.

- *Ingesta de > 200mg/Kg → el paciente había ingerido 570mg/kg*
- *Niveles de paracetamol > 200mg/L a las 4h o 30mg/L a las 15h → el paciente 97 mg/L*
- *Niveles de transaminasas GOT o GPT > 1000 U/L → el paciente GOT: 550 U/L y GPT: 347 U/L*
- *Paracetanolemia* GPT si este producto es >10.000mg/L x U/L → el paciente GPT = 33.659*

Ya con el diagnóstico de INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL y la perfusión de NAC iniciada, se contacta con el HGUA y se decide el traslado del paciente.

A su llegada al HGUA a las 22:00 h, se extra de nuevo una analítica dónde se observa como los parámetros previamente alterados han empeorado (*Imagen 14*).

Debido al empeoramiento analítico del paciente, el nuevo control de niveles plasmáticos de paracetamol se adelanta a las 21 horas post-ingesta siendo el resultado de 40mg/L, estando de nuevo por encima de la línea "150" y en probable hepatotoxicidad (*Imagen 15*).

Caso clínico 1

BIOQUÍMICA			
	18:00	22:00	
Sodio	↓ 134 mmol/L	↓ 134 mmol/L	
Potasio	4,6 mmol/L	↓ 3,9 mmol/L	
Creatinina	1,07 mg/dL	0,86 mg/dL	
Bilirrubina total	↑ 2,2 mg/dL	↑ 2,32 mg/dL	
GOT	↑ 550 U/L	↑ 622 U/L	
GPT	↑ 347 U/L	↑ 363 U/L	
COAGULACIÓN			
Índice de Quick	↓ 94,6 %	↓ 98 %	
INR	↑ 1,3	↑ 1,63	

Imagen 14: Caso clínico 1: Evolución analítica en las primeras horas del ingreso, se observa un claro empeoramiento de los parámetros analíticos, destacando el aumento de las transaminasas (GOT y GPT) y el descenso del IQ junto con el aumento del INR característicos de fallo hepático.

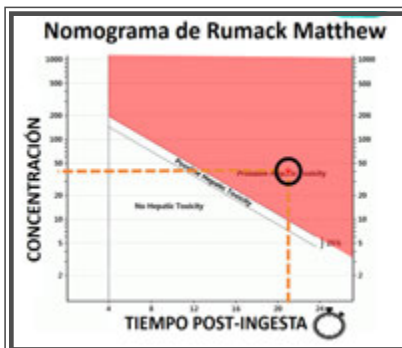


Imagen 15: Nomograma de Rumack-Matthew del paciente tras 21 horas de la ingesta con un nivel plasmático de 40 mg/L indica probable riesgo hepático.

En este momento disponemos de dos concentraciones plasmáticas con las que se puede calcular la vida media del fármaco en este paciente y estimar cuanto tiempo transcurrirá hasta que la concentración plasmática se encuentre indetectable, y así poder solicitar un nivel de confirmación eliminación en el tiempo de muestreo correcto.

En el caso del paciente la vida media es de **3,1 horas** por lo tanto el fármaco tardará en eliminarse por completo del organismo unas 16-22 horas (5-8 vidas medias). Cuando la semivida normal es aproximadamente de 2h.

Al segundo día del ingreso, ya 31 horas post-ingesta, se le realiza una nueva analítica donde se observa como las transaminasas siguen en ascenso y el IQ en descenso, todo debido a la hepatitis tóxica que sufre el paciente. También se le extrae unos nuevos niveles plasmáticos de paracetamol con el resultado de 7mg/L.

Al calcular de nuevo la vida media con la nueva concentración plasmática (recordar que el nomograma ya no sirve por haber transcurrido ya más de 24 horas desde la ingesta), se observa que la vida media ha aumentado ligeramente a **4 horas**, correlacionándose con el

empeoramiento de los parámetros analíticos, por lo que recomendamos continuar con la perfusión del antídoto.

Al tercer día de ingreso y 55 horas post-ingesta se realiza un nuevo control analítico y niveles plasmáticos de paracetamol: las transaminasas aparecen en descenso, el IQ se empieza a recuperar y la concentración plasmática de paracetamol es indetectable. Además, también hay una mejoría clínica del paciente, por lo que se decide suspender la perfusión del antídoto.

Finalmente, al séptimo día del ingreso, con unas transaminasas cada vez más próximas a la normalidad y un IQ totalmente normalizado el paciente es dado de alta (*Imagen 16*).

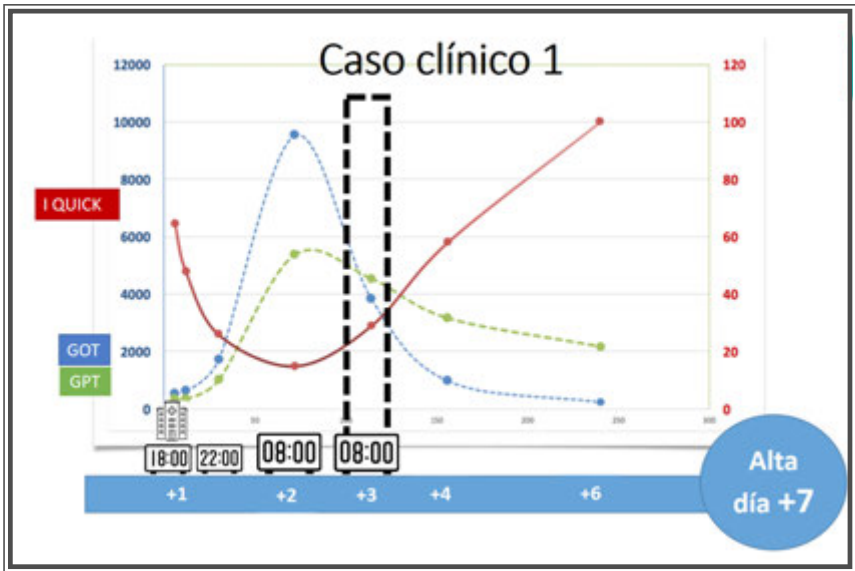


Imagen 16: Caso clínico 1: Evolución de las transaminasas y el IQ durante el ingreso por intoxicación por paracetamol.

CASO CLÍNICO 2:



Imagen 17. Caso Clínico 2: hombre de 24 años extranjero, de vacaciones en España. Hábitos tóxicos: 1 L cerveza/día y consumidor ocasional de anfetaminas.

Paciente adulto (*Imagen 17*) es trasladado desde el aeropuerto de Elche al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Elche por cuadro confusional. En la anamnesis el paciente indica haber ingerido grandes cantidades de alcohol en los últimos 3-4 días acompañado de unos 34 comprimidos de Couldina con paracetamol (contiene 650mg de paracetamol), equivalentes a 22,1g de paracetamol correspondiendo a una dosis superior a la terapéutica durante más de 48 horas.

Se procede al ingreso del paciente con cuadro confusional y sospecha de intoxicación por alcohol.

En la analítica observamos la alteración electrolítica con un acusado aumento de la bilirrubina total (9,64mg/dL) y las transaminasas (GOT: 17.300 U/L y GPT: 12.185 U/L). La gasometría muestra una marcada acidosis metabólica (pH: 7,159; pCO₂: 33,7mmHg; pO₂: 71,6mmHg y bicarbonato: 12mEq/L) y la coagulación se encuentra anulada.

Respecto a las etapas clínicas de toxicidad aguda por parece-

tamol (*Imagen 11*), el paciente, ya se encuentra en el tercer día de la intoxicación, entre la Etapa II y III, mostrando una clínica y bioquímica de encefalopatía, ictericia, fallo hepático, coagulopatía, acidosis metabólica, pancreatitis y fallo renal.

Servicio de Farmacia

Caso práctico:

Se contacta desde el Hospital General U. de Elche con el Servicio de Farmacia del HGUA para la solicitud de niveles plasmáticos de paracetamol, obteniendo un resultado de **56 mg/L**.

El nomograma de *Rumack Matthew* no se puede utilizar, por no tratarse de una ingesta única aguda. Pero, a pesar de no poderse aplicar el nomograma nos apoyamos en la referencia del rango terapéutico del paracetamol que es **< 10mg/L**, y junto con la clínica del paciente, se decide iniciar el antídoto.

Ya con el diagnóstico de hepatitis aguda de probable origen tóxico: alcohol y paracetamol, y la perfusión de NAC iniciada, se contacta con el HGUA y se decide el traslado del paciente.

A su llegada al HGUA se extrae un nuevo nivel plasmático de paracetamol (a las 6 horas del primer nivel) y se utiliza la vida media como herramienta eficaz para predecir la hepatotoxicidad:

Primera Cp: 56mg/L → Segunda Cp: 43mg/L → $t_{1/2} = 15,8$ horas

La $t_{1/2}$ de paracetamol del paciente era de 15,8 horas, un resultado muy por encima de las 4 horas correlacionándose con el diagnóstico de hepatitis aguda por intoxicación con paracetamol.

En las siguientes horas, el paciente se encuentra en un estado crítico, con fracaso hepático fulminante y pasa a ser código 0 (el primer hígado que hubiera en España sería para él). Así, a las 55 horas del ingreso el paciente es sometido a trasplante hepático, que se realiza con éxito y en los días sucesivos se observa una normalización de los parámetros analíticos (*Imagen 18*).

El paciente fue dado de alta en el día 22 de ingreso.

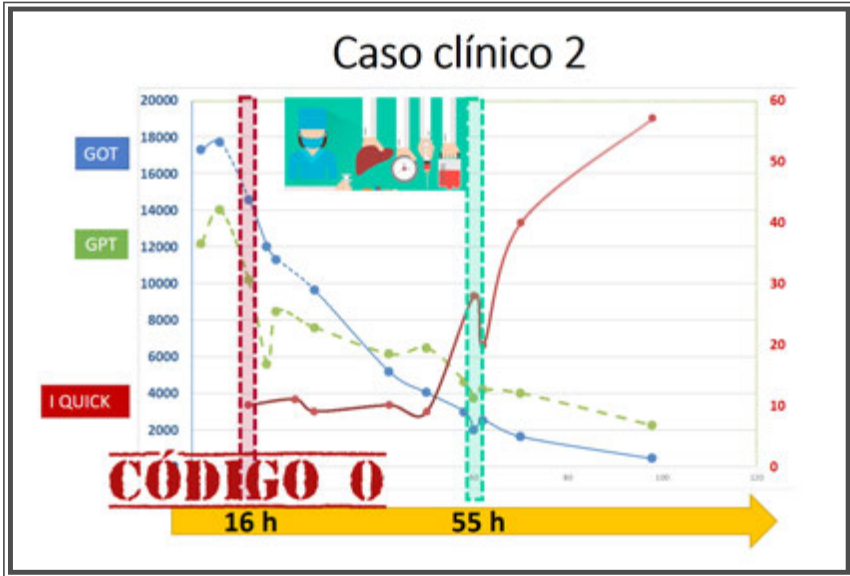


Imagen 18: Caso clínico 2: Evolución de las transaminasas y el IQ durante el ingreso por hepatitis aguda por intoxicación por paracetamol, que evoluciona en fallo hepático fulminante recibiendo un trasplante hepático a las 55 horas post-ingreso.

4.- CONCLUSIONES.

- La intoxicación por paracetamol es frecuente en nuestro entorno y es un área de intervención farmacéutica tanto hospitalaria como comunitaria.
- La monitorización de las concentraciones plasmáticas de paracetamol es una herramienta para la predicción del riesgo de daño hepático y la terapéutica a aplicar.
- La simplificación del protocolo de dosificación de la NAC se relaciona con menores errores de medicación y menor iatrogenia.
- La unificación de toda la intervención en el proceso (muestra plasmática, tratamiento, determinación analítica, cálculo farmacocinético, validación farmacéutica e informe de intervención terapéutica) se corresponde con una mayor eficiencia.

5.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Base de Datos de Información Sanitaria, BOT PLUS, Paracetamol. Consulta: abril 2021. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
2. *Unidad de Farmacocinética Clínica. Formación continuada para farmacéuticos de hospital.* Manuel Alós Almiñana, Rafael Ferriols Lisart. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Curso_actualizacion2/LIB.2_CAP1.pdf
3. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, Buckley NA. *Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand.* Med J Aust. 2020 Mar;212(4):175-183. doi: 10.5694/mja.2.50428. Epub 2019 Dec 1. PMID: 31786822.
4. Bateman DN, Vale A. *Paracetamol (acetaminophen).* Medicine 2016;44(3):190-192.
5. Centro de Información Toxicológica de Veracruz. *Guía de diagnóstico y tratamiento de intoxicación por paracetamol* [Internet]. Veracruz; 2014. Consulta: enero 2021. Disponible en: <https://www.ssaver.gob.mx/citver/files/2014/03/Intoxicaci%C3%B3n-por-Paracetamol.pdf>
6. Almanza M, Flores E, Condori L, López S, Mendieta VDR. *Relación de efectos adversos y grado de eficacia del antídoto del paracetamol después de una sobre dosis, comprobado en conejos.* Ciencias de la Salud TI: ECORFAN; 2014. p. 239-256.
7. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2019. Consulta: abril 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-analgésicos-no-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
8. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. Consulta: abril 2021. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
9. Lee WM. Acetaminophen (APAP) *hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away?* J Hepatol. 2017 Dec;67(6):1324-1331. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.005. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28734939; PMCID: PMC5696016.
10. Escorsell À, Castellote J, Sánchez-Delgado J, Charco R, Crespo G, Fernández J. *Management of acute liver failure.* Clinical guideline from the Catalan Society of Digestology. Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan;42(1):51-64. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.013. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30309739.

11. Rumack BH, Matthew H. *Acetaminophen poisoning and toxicity*. Pediatrics. 1975 Jun;55(6):871-6. PMID: 1134886.
12. Wong A., Gaudins A. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54(2):115–119
13. McNulty R, Lim JME, Chandru P, Gunja N. *Clin Toxicol (Phila)* 2018; 56: 618–621
14. DeAnnaW. Turner. *Duration of Intravenous N-acetylcysteine in Acetaminophen Poisoning How should we approach the “killer” painkiller?.*, Pharm.D. October 25, 2013.
15. Wong and Gaudins. *Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning*. Clinical Toxicology; 2017.
16. Prescott et al. *Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage*. The Lancet; 1971.

Discurso de contestación del Académico Numerario

Excmo. Sr. D. Fernando Rius Alarcó

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Excmas. e. Ilmas. Autoridades Académicas y Profesionales

Señoras y Señores

Mis primeras palabras serán para expresar mi gratitud a los Excmos. e Ilmos. Señores Académicos de la AFCV por permitirme llevar a cabo el preceptivo discurso de contestación al ingreso de un Académico Numerario, en este caso el Dr. D. Juan Selva Otaolaurruchi. Para esta Institución es motivo de alegría la recepción de nuevos académicos por cuanto puedan aportar sobre determinados aspectos de nuestra profesión, en este caso en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria.

El Dr. Juan Selva ha escogido para su discurso de recepción en esta academia un tema actual y desgraciadamente frecuente como son los aspectos toxicológicos y farmacocinéticos derivados de las intoxicaciones por paracetamol que se pueden presentar en las urgencias de un centro hospitalario, con el objetivo de establecer un tratamiento para obtener la mejoría y, en ocasiones afortunadamente, la salvación de pacientes en estados de gravedad hepática.

El Dr. Juan Selva Otaolaurruchi nació en Valencia, cursando los estudios de la licenciatura de Farmacia en Valencia CEU San Pablo (1972 a 1975) completando el 4º y 5º curso en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, finalizando la Licenciatura en junio de 1977.

Su **vocación académica** le llevaría a la realización de la **Tesis Doctoral** en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, titulada “Diseño y control farmacéutico de dos suspensiones orales de fenitoína”, año 1988, obteniendo la calificación de sobresaliente *Cum laude*.

Su formación incluye un **Máster Universitario en la Universidad Politécnica de Valencia**, año 1994, sobre Dirección y organización de hospitales y servicios de salud. Por otra parte, en el año 1980 cursó **una estancia en el Broockdale Medical Hospital Center, en Nueva York**, ampliando sus conocimientos sobre la farmacia hospitalaria; posteriormente, en el año 1990 accedió al Grado de **Diplomado en Gestión de Servicios Clínicos por la Consellería de Sanitat i Consum**.

Su **vinculación docente** la lleva a cabo como **Profesor asociado en Ciencias de la Salud**, Universidad Miguel Hernández, desde septiembre del año 2000 hasta mayo del 2021. Por otra parte, como organizador y profesor del **Master Propio Virtual** en Productos Sanitarios desde octubre de 2014 hasta mayo de 2021, Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada (CEVUG)

Su **actividad profesional** comienza en Julio del año 1977 cuando obtiene un contrato laboral en el Servicio de Farmacia del Hospital La Paz en Madrid. Un año después, en el año 1978, obtiene plaza como FIR en la primera promoción a nivel nacional, siendo su destino el Hospital 20 de noviembre de Alicante. **Especialista en Farmacia Hospitalaria** ha pasado por todo el escalafón jerárquico posible, ocupando el cargo de farmacéutico adjunto, jefe de sección, y desde el 2009 hasta la actualidad Jefe de Servicio en Farmacia Hospitalaria en el Hospital General Universitario de Alicante.

Su **labor investigadora** viene reflejada con más de ochenta publicaciones en revistas de prestigio nacional e internacional, así como la aportación de numerosas comunicaciones y posters en diferentes Congresos y reuniones científicas en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria.

Autor de **dos libros técnicos referentes a suturas quirúrgicas y a gasa sanitaria**. Asimismo, autor de un capítulo sobre farmacología ocular, texto publicado por el Servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario de Alicante.

Pertenece, desde su creación, año 2006, hasta la actualidad al **Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH**, así como a diferentes **comités técnicos de adquisición centralizada** de Productos farmacéuticos de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública de la Generalitat Valenciana

Participó en los años 80 en el Ministerio de Sanidad como experto en homologación de catéteres intravenosos solicitados por la UE; ha sido **miembro del CAEPRO (ensayos clínicos con productos sanitarios)** entre los años 2014-2017. **Presidente de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Departamento 19**, Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) desde el año 2009 hasta la fecha.

Vocal de hospitales de la Provincia de Alicante en la Junta de Gobierno del COFA desde el año 2006 al 2014. Finalmente, este breve

recorrido por su trayectoria profesional debe dejar constancia de su actividad asistencial completada durante 38 años en diferentes hospitales privados del grupo ASISA , VITHAS/ADESLAS, iniciando de este modo la apertura de diferentes servicios de farmacia en el medio privado, que posteriormente han sido ocupados por diferentes especialistas en Farmacia Hospitalaria.

Su brillante discurso me ha recordado su interés, dedicación y trabajo, que también era el mío, realizado sobre aspectos farmacocinéticos, a principios de los años 80; han pasado cerca de cuarenta años, eran entonces unos tiempos en que poco se trataba este aspecto tan trascendental de la farmacología en nuestra Universidad y prácticamente ningún trabajo sobre esta materia se había presentado en la misma. Era el comienzo del desarrollo de una disciplina, la farmacocinética, que en la década siguiente pasaría a ser una asignatura comprendida en el actual plan de estudios de la Licenciatura, hoy Grado en Farmacia: la Biofarmacia y Farmacocinética.

El paracetamol en los años 70-80 era en España un fármaco prácticamente inexistente; entonces la fenilbutazona, el ácido acetilsalicílico, las dipironas y diversos antiinflamatorio, especialmente el ibuprofeno, constituían los medicamentos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias utilizados, pese a los importantes efectos adversos conocidos a nivel digestivo; sin embargo, en EEUU, ya era y es en este sentido, el medicamento de mayor utilización, como también lo es actualmente en nuestro país.

Como recordatorio a las características generales, mencionar que el acetaminofeno dispone de presentaciones orales con una excelente y rápida absorción, además de presentar formas farmacéuticas intravenosas cuya consideración no es objeto del presente estudio.

Vía oral muestra una elevada biodisponibilidad del 80-85 % con una débil unión a proteínas plasmáticas; su efecto máximo aparece de 1 a 3 horas tras su administración y su acción permanece de 4 a 5 horas. Por otra parte, presenta un importante efecto de primer paso hepático con una cinética lineal inicial que desaparece para dosis superiores a 2 gramos.

La metabolización se realiza a nivel hepático en un 90-95%, eliminándose por orina conjugado fundamentalmente con el ácido glucurónico y en menor proporción con ácido sulfúrico y cisteína.

Su semivida de eliminación es de 1.5 a 3 horas, aumentando en casos de sobredosis y en pacientes que presentan insuficiencia hepática, lo que tiene lugar en algunos ancianos y población infantil; una pequeña proporción de paracetamol experimenta N-hidroxilación mediada por enzimas de la familias C y P (citocromo P450), para formar N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), metabolito consideradamente reactivo y tóxico que en condiciones normales reacciona con grupos sulfhidrilo presentes en el glutatión, lo que determina se transforme en un metabolito inocuo; pero cuando existe depleción importante de las cantidades de glutatión, el NAPQI se une a macromoléculas celulares desencadenando disfunción enzimática y el consiguiente mecanismo de lesión hepatocelular por necrosis.

Raramente el paracetamol presenta intolerancias gástricas, nefropatía, alteraciones a nivel plaquetario, o producción de reacciones de hipersensibilidad; tampoco se han determinado efectos adversos cardiovasculares no interfiriendo con los tratamientos antihipertensivos siendo por tanto de interés en este grupo de pacientes. Sin embargo, por el mecanismo ya descrito, produce lesión hepática dosis-dependiente; también puede ocurrir en ocasiones una forma aguda de toxicidad tras su administración.

Las manifestaciones clínicas producidas en caso de intoxicación pueden reflejarse en 4 fases, así a partir de:

- 24 horas; anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos
- 72 horas; disminución de los síntomas, pero aumento de transaminasas
- Tercer día, progresión de la lesión hepática
- Entre el cuarto día y las tres semanas posteriores, con necrosis hepática fulminante o recuperación espontánea en un 72% de los casos.

La administración del antídoto N-acetilcisteína por vía parenteral evita la lesión hepatocelular pero debe llevarse a cabo en las primeras 10 horas post-exposición. También la ingestión de carbono activado vía oral es una buena opción terapéutica complementaria en las primeras 2 horas post-ingesta.

Es la farmacocinética la que nos va a proporcionar mediante el conocimiento de la concentración plasmática de fármaco en función del tiempo y aplicando el nomograma de *Rumack-Matthew*, la alternativa terapéutica más eficiente en una intoxicación aguda por paracetamol; sin embargo, en casos de mayor prevalencia o incertidumbre en función del tiempo, la opción del cálculo de la semivida se muestra como eficiente y por tanto indicativa de la permanencia de tratamiento con N-acetilcisteína.

En EE.UU debido al alarmante número de casos con fallo hepático agudo por ingestas excesivas de este medicamento, la FDA instauró en 1998 medidas para limitar la adquisición de paracetamol a la población. Consideremos que la venta libre y fácil disponibilidad en diferentes comercios inducen a un mal uso de este fármaco, por ello se corrigió la información dada por el prospecto del paracetamol de venta libre alertando del riesgo de daño hepático sobre todo con la utilización concomitante de alcohol, además de los problemas derivados por exceder la dosis diaria recomendada.

También se llevan a cabo programas educativos para la población en general y en los últimos tiempos se está incidiendo por parte de la administración sanitaria norteamericana en el grave riesgo de utilizar paracetamol junto con medicamentos opiáceos (de gran consumo por otra parte) por el consiguiente fallo hepático.

Asimismo, en países como Irlanda o Inglaterra este tipo de intoxicaciones suponen una de las causas más comunes de sobredosis medicamentosas en los servicios de urgencias hospitalarias.

En España, existe un elevado número de casos de pacientes que acuden a los hospitales con intoxicaciones fortuitas por errores de medicación, o en ocasiones voluntarias por intentos de suicidio. Un tema de actualidad en este sentido es el importante consumo de dicho fármaco entre la población, lo que está condicionado por su facilidad de

obtención, ello plantea la cuestión referente a su adquisición, esto es, si se obtiene mediante prescripción médica o es de venta libre, y hasta donde puede y debe llegar la intervención farmacéutica.

En España hay registradas unas 140 presentaciones de paracetamol que necesitan receta médica para su adquisición y cerca de cien especialidades que no requieren de dicha prescripción (dosificadas hasta 650 mg en formas orales). Sin embargo, existen formulaciones de 1 gramo que, al presentarse con un nombre comercial, y en un número reducido de comprimidos, están exentas de la necesaria prescripción facultativa.

La realidad es que quien pretenda hacer un mal uso del medicamento puede lamentablemente conseguirlo fácilmente; basta ingerir varios comprimidos de 500 mg alcanzando un efecto indeseable de mayor o menor gravedad. Con la puesta en marcha del SEVEM (Sistema Español de Verificación del Medicamento) se ha reforzado el control e información sobre la dispensación de recetas ayudando por otra parte a limitar al acceso libre no solo de este sino también de otros medicamentos. Este sistema de control electrónico es fundamental por tanto para verificar la trazabilidad del paracetamol.

No debe olvidarse, en este sentido, la responsabilidad profesional de los farmacéuticos en todas sus modalidades profesionales a fin de, en general, favorecer una buena utilización, y un adecuado seguimiento de cualquier fármaco, especialmente de aquellos que, por su amplio uso y facilidad en su adquisición, puedan causar efectos adversos o tóxicos en la población.

Mención especial merece la actuación de los farmacéuticos hospitalarios en el área de la farmacotoxicología, más cuando estos efectos indeseables pueden estar agravados por otros factores como interacciones con otros medicamentos, alimentarias, etc...

Mi enhorabuena al Doctor Juan Selva Otaolaurruchi; es una alegría darle la bienvenida a esta AFCV, satisfacción por una parte a nivel institucional pues la AFCV se enriquece con su presencia. También satisfacción personal por cuanto con el nuevo académico me unen viejos lazos de amistad que se remontan al proyecto de la dirección de su Tesis Doctoral, cuando entonces comenzábamos a hablar sobre formulación y farmacocinética, era el año 1983 y nos reuníamos en el Departamento entonces de Farmacia Galénica, hoy de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Valencia; de esto han pasado cerca de cuarenta años y yo era Profesor Titular en el mismo. Durante el transcurrir de tan prolongado tiempo he podido comprobar y aprovechar su amplia formación profesional y disfrutar de sus cualidades humanas.

Muchas gracias



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

**ICOF
CS**



**Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló**