

Boletín nº1 (octubre 1997)

Editorial

La Sección de Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología (AET), quedó constituida en Zaragoza el pasado día 14 de marzo de 1997. Su objetivo fundamental es contribuir al desarrollo de la toxicología clínica española.

Para ello, la Sección se ha propuesto, entre otras actividades, organizar reuniones científicas que tengan como punto en común alguno de los diversos aspectos relacionados con la toxicología clínica, procurar que en los Congresos de la AET la Toxicología Clínica (TC) tenga siempre un lugar reservado, estimular la publicación de trabajos de TC en la revista de la Asociación, interrelacionar a los diversos facultativos interesados por nuestra especialidad, promover el desarrollo de Unidades de TC en los centros hospitalarios y editar periódicamente un documento que recoja aspectos concretos de utilidad práctica relacionados siempre con la TC. Este boletín, que aspira a tener una frecuencia trimestral, intenta cumplir esta última función, de acuerdo con las recomendaciones emanadas de la reunión fundacional de la Sección.

El boletín está abierto a todos, miembros o no de la AET, y pretende ser el punto de encuentro de muchos especialistas que se relacionan con la TC (médicos asistenciales, analistas, farmacéuticos, farmacólogos, etc.) y recoger novedades terapéuticas, notificación de reacciones adversas, resúmenes de publicaciones de interés, etc.

Los comentarios y aportaciones de nuestros lectores, serán básicos para la vida de esta publicación.

La Junta Coordinadora de la Sección de TC de la AET

Comunicaciones científicas

La N-Acetil-Cisteína y las intoxicaciones por paracetamol

Santiago Nogué. Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Todos los médicos que trabajan regularmente en los Servicios de Urgencias, conocen que la N-acetil-cisteína (NAC) es un antídoto del paracetamol (PCT). Sin embargo, en estos últimos 5 años han aparecido nuevos aspectos en las

relaciones entre la NAC y la intoxicación por PCT, que son el objeto de este comentario.

Los trabajos de Rumack, Matthew (recientemente fallecido) y Prescott, publicados entre 1975 y 1981^{1,2,3,4,5}, pusieron de manifiesto, de una forma inequívoca, el beneficio que la administración precoz de NAC tiene en la intoxicación por PCT, permitiendo además dichos estudios establecer un nomograma predictivo del riesgo de hepatotoxicidad, nomograma que tiene algunas limitaciones como son el ser válido sólo entre las 4 y las 15 horas post-ingesta, ante una dosis única de PCT, y en ausencia de enfermedades asociadas.

Dos grandes tipos de cuestiones se han planteado a partir de entonces: una hace referencia a la dosificación de la NAC: oral?, intravenosa?, pauta corta?, pauta larga?; la otra se refiere a definir la indicación de la NAC en situaciones especiales: intoxicación crónica, intoxicación aguda con dosis repetidas, intoxicaciones con presentaciones farmacéuticas de PCT de tipo retard (inexistentes en España), intoxicaciones en pacientes alcohólicos crónicos, o malnutridos, o que toman medicamentos que inducen al citocromo p-450 (fenobarbital, etc.), etc. Veamos cual es la respuesta en 1997 a estas preguntas.

El nomograma más aceptado inicialmente fue el de "Rumack-Matthew" o de "línea 200", posteriormente modificado a la "línea 150"⁶, y cuyos principales datos analíticos se expresan simplificados en la Tabla I.

mcg/mL horas

150	4
110	6
70	8
55	10
40	12
30	14

Tabla I. Concentraciones séricas de paracetamol, en función del tiempo transcurrido desde la ingesta, a partir de las cuales se considera indicado el uso de la NAC, siempre y cuando se trate de una ingesta única en un paciente adolescente o adulto, sin alcoholismo crónico, desnutrición ni inducción del citocromo p-450⁷.

Los alcohólicos crónicos y los desnutridos son pacientes de mayor riesgo por tener menos glutatión intrahepático⁸. Por ello, la indicación de tratamiento con NAC se hace a concentraciones más bajas de paracetamol ("línea 100"),

según se muestra de forma también simplificada en la tabla II. En este mismo grupo se encuentran los pacientes con inducción enzimática.

mcg/mL horas

100	4
75	6
50	8
40	10
30	12
20	14

Tabla II. Concentraciones séricas de paracetamol, en función del tiempo transcurrido desde la ingesta, a partir de las cuales se considera indicado el uso de la NAC, siempre y cuando se trate de una ingesta única en un paciente adolescente o adulto, con alcoholismo crónico, o desnutrición (anorexia nerviosa, caquexia neoplásica) o con inducción del citocromo p-450 (medicamentos antiepilépticos, isoniazida).

Otra situación especial es la de los enfermos que han estado tomando, por ejemplo, 2-3 comprimidos de Gelocatil, cada 3-4 horas, durante 1-2 días, por una migraña o un dolor de muelas, es decir, que han acumulado más de 7,5 g/día de paracetamol, y que por ejemplo consultan por vómitos. En estos casos, que paradójicamente son más graves que si hubiesen realizado una ingesta única, no se puede valorar el nomograma, y estos pacientes han de ser tratados con NAC independientemente de la concentración de PCT.

El tratamiento con NAC ha de ser iniciado en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1.- Siempre que las concentraciones de PCT superen las del nomograma.
- 2.- Si no puede hacerse la determinación de PCT, siempre que la ingesta haya sido superior a 150 mg/Kg.
- 3.- Si hace más de 15 horas que se ha producido la ingesta, y ésta es superior a 150 mg/Kg.
- 4.- Si se detectan alteraciones biológicas hepáticas o renales.

Una vez finalizada la pauta de NAC, si se detectan alteraciones biológicas hepáticas o renales, continuar con 150 mg/Kg/día de NAC, hasta constatar la mejoría. El tratamiento con NAC ha de ser muy especialmente iniciado y/o continuado en todos los pacientes con hepatitis fulminante inducida por paracetamol.

En cuanto a la pauta de dosificación de la NAC, existen varias propuestas. Nosotros nos decantamos por la caracterizada por utilizar la vía intravenosa y

por durar sólo 21 horas. La vía IV la preferimos porque el enfermo puede tener vómitos y porque, además, nos permite la manipulación simultánea de la vía digestiva con medidas para disminuir la absorción del PCT. La pauta corta la consideramos de elección precisamente por ser corta y porque no se ha demostrado que sea inferior a las demás¹¹. En concreto se administra un bolus de 150 mg/Kg. de NAC en 250 mL de glucosa al 5% a pasar en 1 hora, seguido de 50 mg/Kg. de NAC en 500 mL de glucosa al 5% a pasar en 4 horas y finalmente 100 mg/Kg. de NAC en 500 mL de glucosa al 5% a pasar en 16 horas. En total la pauta dura 21 horas, y pasado este período de tiempo hay que hacer una reevaluación clínica y de la biología hepática y renal, por si procediese continuar el tratamiento.

Aunque no son frecuentes, el tratamiento con NAC comporta potenciales complicaciones, fundamentalmente por hipersensibilidad o por una administración demasiado rápida¹², pero en nuestra experiencia, con la pauta ya citada, la relación beneficio/riesgo es tan grande que llega a justificar, con las precauciones habituales, el uso del antídoto en todos los casos en los que se plantea una duda sobre su indicación.

Bibliografía

- 1 Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55: 871-878.
- 2 Prescott LF, Ballantyne A, Park J, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977; 432-434.
- 3 Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JAJH, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979; 2: 1097-1100.
- 4 Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose. *Arch Intern Med* 1981; 141: 380-385.
- 5 Prescott LF. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. *Arch Intern Med* 1981; 141: 386-389.
- 6 Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig K, Rumack B. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1058-1063.
- 7 Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol poisoning. *Lancet* 1995; 346: 547-552.
- 8 Smilkstein MJ, Douglas DR, Daya MR. Acetaminophen poisoning and liver function. *N Eng J Med* 1994; 331: 1310-1311.
- 9 Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJM, Williams R. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *Br Med J* 1991; 303: 1026-1029.

- 10 Kirk M, Pace S. Pearls, pitfalls and updates in toxicology. Emerg Med Clin North Am 1997; 15: 427-449.
- 11 Chan TY, Critchley JA. Adverse reactions to intravenous N-acetylcysteine in chinese patients with paracetamol poisoning. Human Exp Toxicol 1994; 13: 542-544.

El síndrome serotoninico: cuadro potencialmente fatal en intoxicación por asociaciones medicamentosas no infrecuentes

Ana Ferrer. Servicio de Toxicología. Emilia Civeira. UVI. Hospital Clínico. Zaragoza

El síndrome serotoninico se describió inicialmente en los años 60. En 1991 fué revisado por Sternbach¹ como efecto secundario ante la asociación terapéutica de agentes serotoninergicos e inhibidores de la MAO. En los últimos años se ha ido describiendo su aparición en intoxicaciones medicamentosas por ese mismo tipo de sustancias asociadas con un pronóstico grave, potencialmente fatal^{2,3}. La asociación más frecuentemente incriminada ha sido moclobemida-clomipramina, aunque tambien se han presentado casos en asociación de moclobemida con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como el citaprolam, la fluoxetina y la paroxetina.

El síndrome caracteriza por producir confusión, inquietud, mioclonias, hiperreflexia, temblor y diaforesis. Los casos graves culminan con convulsiones tónico-clónicas e hipertermia superior a los 400. El tratamiento recomendado es la interrupción de los medicamentos implicados, cuando el problema deriva de una asociación terapéutica, y medidas sintomáticas. Se sugiere el empleo de metisergida y propanolol en los casos más graves, aunque no existen estudios prospectivos en humanos. También puede emplearse el dantrolene para combatir la rigidez muscular e hipertermia.

Recientemente hemos tenido en nuestro Hospital un caso cuya evolución ilustra el peligro del síndrome. Se trataba de un hombre de 29 años que llegó al servicio de urgencias una hora despues de haber ingerido 450 mg de clorazepato, 7,5 g de moclobemida y 1 g de imipramina, con ligera somnolencia, midriasis y un ligero temblor sin otros síntomas o signos. Tras la administración de dos dosis de Jarabe de ipecacuana, que no fueron útiles para producir el vómito, se realizó lavado gástrico, obteniéndose gran cantidad de pastillas, y se administró carbón. Así mismo se administraron 0,5 mg de flumazenil en inyección iv y 1 mg más en perfusión de 500 cc de suero glucosado, dejándose al paciente ingresado para observación. Una hora después presentaba temblor intenso e hipertermia de 420 y fué remitido a la

UCI donde llegó en coma arreactivo con convulsiones tónico-clónicas, falleciendo en parada cardio-respiratoria, a las tres horas de la ingesta.

Los análisis toxicológicos demostraron la presencia de clomipramina en concentración de 0,3 mg/l y de benzodiazepinas y moclobemida, no cuantificadas.

Deseamos llamar la atención hacia la posibilidad de aparición de este problema en intoxicaciones medicamentosas cuya habitual buena evolución puede conducir a una infraestimación del riesgo.

Bibliografía

- 1. Sternbach H. The Serotonin Syndrome. Am J Psychiatry 1991; 148:705-71
- 2. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, Vuori, E. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. Lancet 1993; 342:1419
- 3. Hernandez AF, Montero MN, Pla A, Villanueva E. Fatal moclobemide overdose or death caused by serotonin syndrome?. JFSCA 1995; 40:128-130
- 4. Myrenfors PG, Eriksson T, Sansdtedt CS, Sjöberg G. Moclobemide overdose. J Intern Med 1993; 233:113-115