



Antídotos sobre el metabolismo Etanol/Fomepizol N-acetilcisteína

Indalecio Morán Chorro

Servicio de Medicina Intensiva

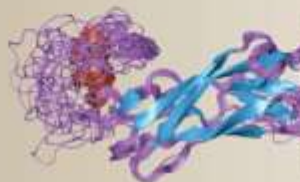
HOSPITAL DE LA
SANTA CREU I
SANT PAU



Ninth Edition

Goldfrank's **TOXICOLOGIC EMERGENCIES**

Lewis S. Nelson
Neal A. Lewin
Mary Ann Howland
Robert S. Hoffman
Lewis R. Goldfrank
Neal E. Flomenbaum



Guía clínica para el tratamiento de las intoxicaciones por metanol y etilenglicol.

Indicaciones del fomepizol.

Reunión de consenso

Barcelona, el 10 de octubre de 2006

Editores:

Santiago Nogué (Hospital Clínic, Barcelona) y Lluís Marruecos (Hospital de Sant Pau, Barcelona)

Consultores y participantes en la Reunión de Consenso:

Enrique Andrés (Fundación Puigvert, Barcelona), David Campany (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona), Benjamin Climent (Hospital General, Valencia), Antonio Dueñas (Hospital Río Ortega, Valladolid), Ana Escrivá (Hospital de Son Dureta, Palma Mallorca), M^a Rosa Farre (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Ana Ferrer (Hospital Clínico Universitario, Zaragoza), Emilia Civeira (Hospital Clínico Universitario, Zaragoza), Marta-Belén Gómez (Hospital General, Oviedo), Pilar Giner (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Josep Lloret (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Lluís Marruecos (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Clara Martorell (Hospital de Bellvitge, Barcelona), Bruno Mégarbane (Hospital de Lariboisier, París), María Montero (Hospital Clínic, Barcelona), J. Montiel (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Indalecio Morán (Hospital de Sant Pau, Barcelona), Pere Munné (Hospital Clínic, Barcelona), Santiago Nogué (Hospital Clínic, Barcelona), Joan Nolla (Hospital del Mar, Barcelona) y Mercedes Palomar (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona).

Con el soporte de los Grupos de Trabajo de Toxicología de:

Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GIT-TOX)

Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica (GITAB)

Sociedad Española de Toxicología (STC-AETOX)

Sociedad Española de Medicina de Emergencias (SEMES-TOX)

Indicaciones del Fomepizol

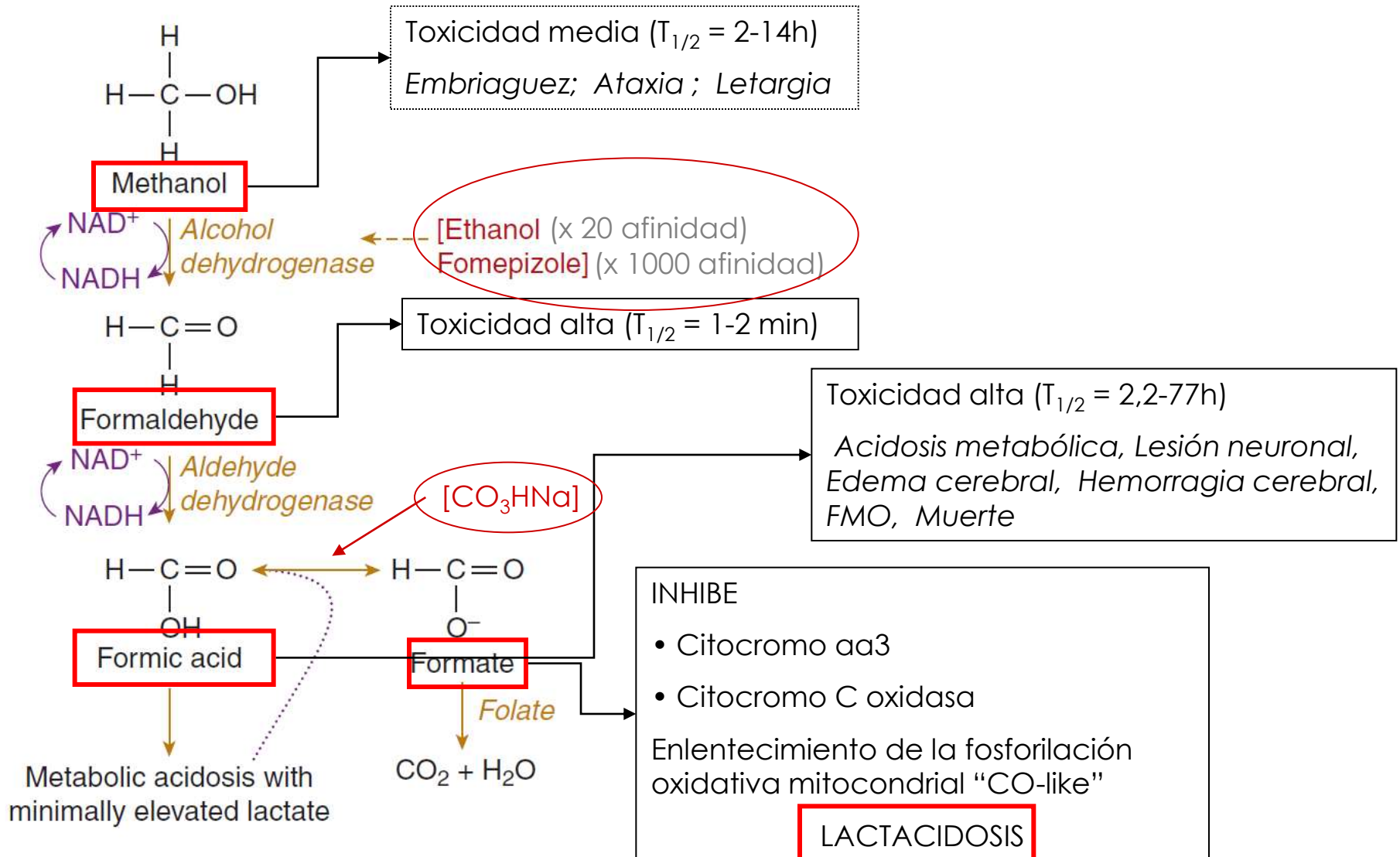
- 1. Intoxicación por Metanol
 - 2. Intoxicación por Etilenglicol
 - 3. Otros alcoholes-glicoles (Dietilenglicol, Trietilenglicol, 1,3 difluoro-2-propanol, 2-butoxietanol)
 - 4. Interacción etanol-disulfiram (Antabus®)
 - 5. Interacción de etanol con sustancias con efecto *antabus-like* (*Coprinus atramenatrius*, ditiocarbamatos...)
- } Etanol

Baja incidencia en nuestro medio (mortalidad 30-50%)

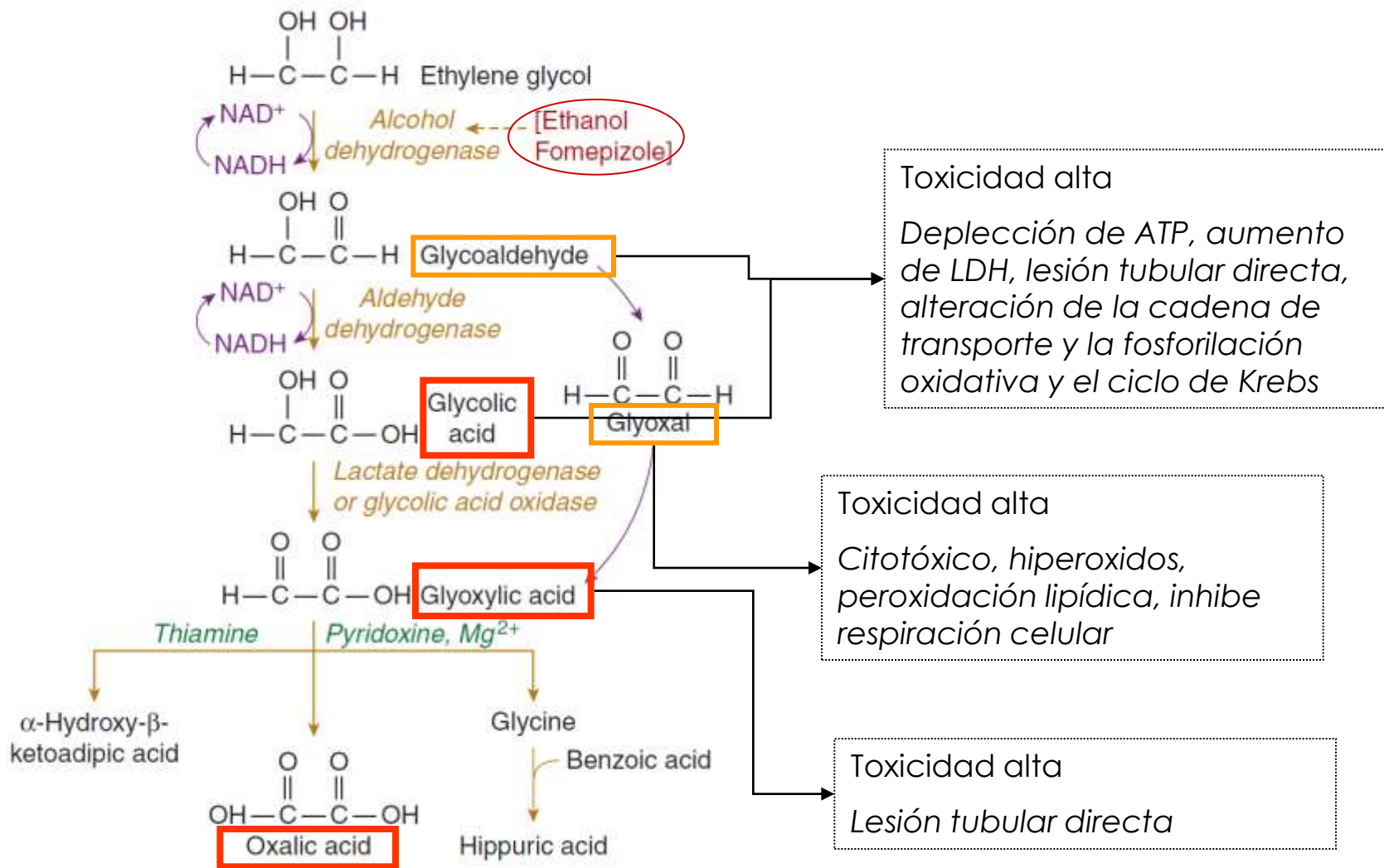


Cortesía Dr. S. Nogué

Metabolización del Metanol



Metabolización del etilenglicol



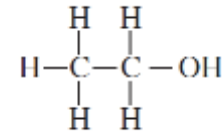
Cristales de Oxalato cálcico en orina (ETG)...pero también en... meninges, pared de vasos, hígado, pericardio, sistema conducción cardíaco... y no es metabolizable en humanos



Depósitos tubulares renales

Cortesía Dr. S. Nogué

Etanol (Dosis)



Afinidad por ADH x 67 vs. ETG y x 16 vs. MT

Administración vía oral (0,8g/kg /20min) o endovenosa (preferible)

Etanol absoluto (Ampollas de 5-10 ml [etanol] >99,5%) Vd 0,6 L/Kg

DOSIS de CARGA (bolus)

- Etanol absoluto 1 ml/Kg disuelto en 500 ml de SG5% en 60 min.

DOSIS de MANTENIMIENTO (perfusión, diluido al 10%)

- 0,1 ml/kg/h
- 0,2 ml/kg/h en alcohólicos
- Doblar dosis en caso de empleo de diálisis (TDER)

Evitar errores dosis cada 6 horas y cargar en 500 ml de SG5%

Diana = Etanolemia 1-1,5 g/L [100-150 mg/dL o 22-33 mmol/L] (cada 6h)

Control estricto glicemia, osmolaridad, natremia... (cada 3h)

Fomepizol o 4-metil-pirazol (Dosis)

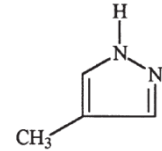
Afinidad por ADH x 1000 al etanol

Administración vía oral o endovenosa (preferible).

Diluido en S. Fisiológico (100 mL) a pasar en 30 min.

Vd 0,6-1 L/Kg; $T_{1/2}$ 5h; Metabolización CYP450 (no-lineal)

Eliminación renal escasa 3% (Aclaramiento renal <0,02 mL/kg/min)



DOSIS de CARGA (bolus e.v) 15 mg/Kg

DOSIS de MANTENIMIENTO (bolus e.v cada 12 horas)

- 10 mg/Kg (total de 4 dosis)
- 15 mg/Kg (si es necesario cada 12 h hasta concentración de MT o ETG < 20 mg/dL (0,2 g/L). Más probable con MT.
- Durante hemodiálisis administrar 1,25 mg/kg/h en perfusión continua (es dializable)

Diana = Fomepizol 0,8 µg/ml (10 mmol/L) (no empleo rutina clínica; rango de concentración seguro-amplio)

Indicaciones del antídoto

Indicación clínica “*inmediata*”

Sospecha de ingesta de MT / ETG

(15-20 ml al 100% puede ser muy grave)

- Acidosis metabólica con mala respuesta al tratamiento
- Inestabilidad hemodinámica
- Alteración de la esfera neurológica
- Además:
 - Metanol: papiledema, alteraciones de la visión
 - Etilenglicol: hipocalcemia, fracaso renal, cristales de oxalato cálcico en orina (50%)

Methanol and Ethylene Glycol Intoxication

James A. Kruse, MD, FCCM^{a,b,*}

Box 7

Criteria for ethanol or fomepizole administration for the treatment of methanol or ethylene glycol poisoning

- Serum methanol or ethylene glycol level >20 mg/dL

or

- Documented history of recent ingestion of toxic amounts of methanol or ethylene glycol in conjunction with a serum osmole gap >10 mosmol/L

or

- History or strong clinical suspicion of methanol or ethylene glycol poisoning in conjunction with at least 2 of the following criteria:

- Arterial blood pH <7.3
- Plasma bicarbonate or serum CO₂ content <20 mmol/L
- Serum osmole gap >10 mosmol/L
- Calcium oxalate crystalluria (ethylene glycol poisoning)

+ 2/4

Data from Refs.^{35,36,219}

Marcadores pronósticos

J. Med. Toxicol. (2011) 7:189–194
DOI 10.1007/s13181-011-0142-x

TOXICOLOGY INVESTIGATION

Hyperglycemia Is a Strong Prognostic Factor of Lethality in Methanol Poisoning

Hossein Sanaei-Zadeh • Shahrooz Kazemi Esfeh •
Nasim Zamani • Farkhondeh Jamshidi • Shahin Shadnia

Glucosa 140 vs 220 mg/dl [7,8 vs. 12,2 mmol/L] (vivos vs. muertos)
Odds ratio 6,5 [1,59-26,4; IC 95%]

Methanol Poisoning

Predictors of Visual Outcomes

Tejas Desai, MS; Aditya Sudhalkar, MS; Usha Vyas, MS; Bakulesh Khamar, MS

JAMA Ophthalmol. 2013;131(3):358-364.

pH inicial >7,2; Odds ratio 31 [6 - 149; IC 95%]
Solo alteración visual transitoria

Methanol and ethylene glycol acute poisonings – predictors of mortality

Clinical Toxicology (2011), **49**, 900–906

CAROLYN V. COULTER¹, SARAH E. FARQUHAR¹, CLAIRE M. MCSHERRY¹, GEOFFREY K. ISBISTER^{2,3}, and
STEPHEN B. DUFFULL¹

pH<7,22 Hueco aniónico, Hueco osmolar,

Hueco Osmolar vs. Hueco Aniónico

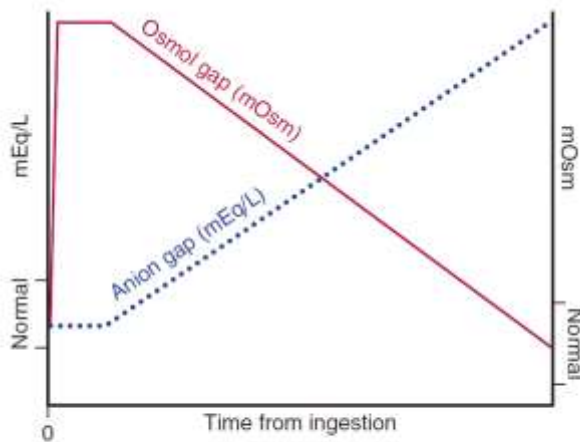
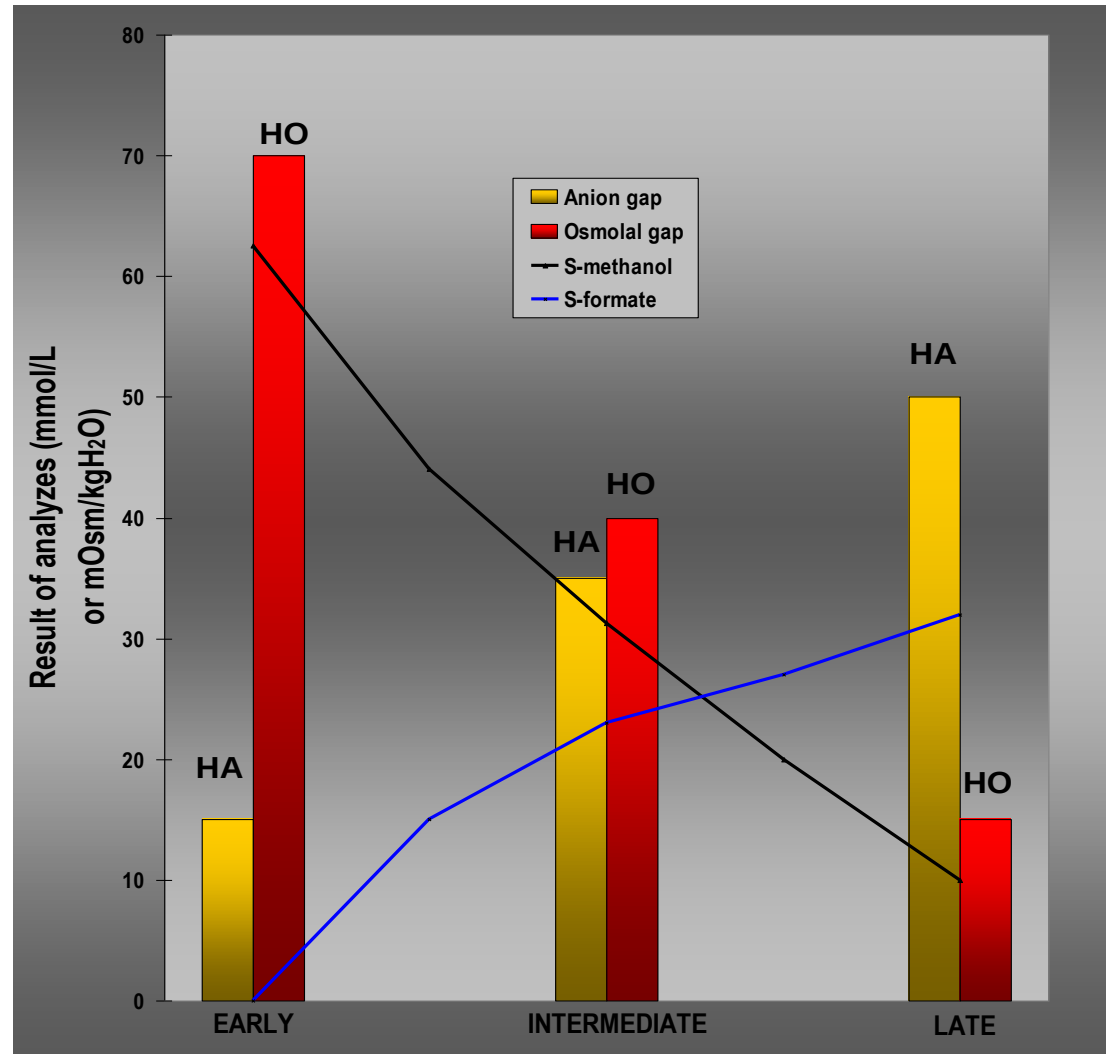
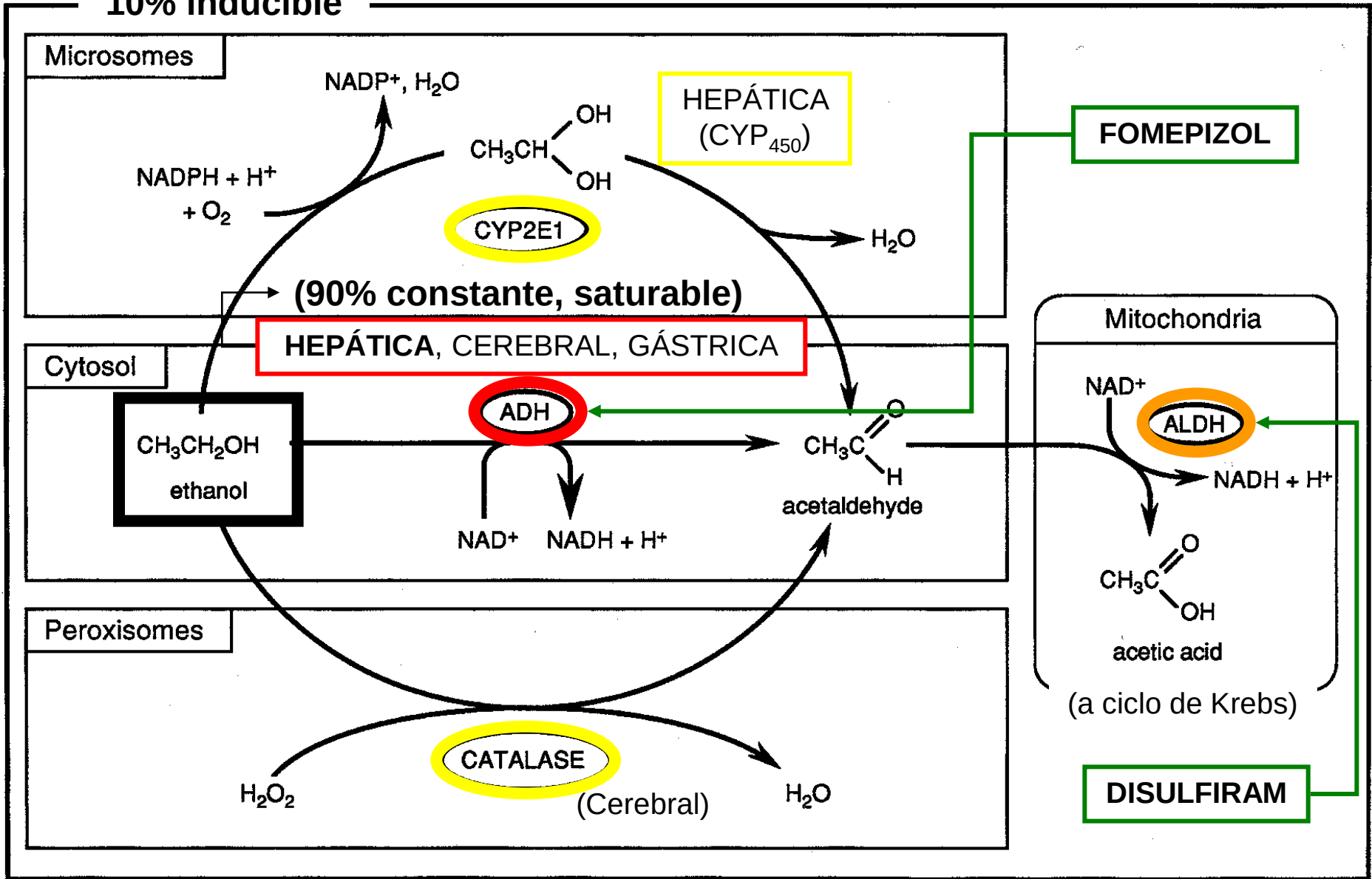


FIGURE 107-4. The reciprocal relationship of anion gap and osmol gap over time (hours). Note that patients presenting early may have a normal anion gap while patients who present late may have a normal osmol gap.

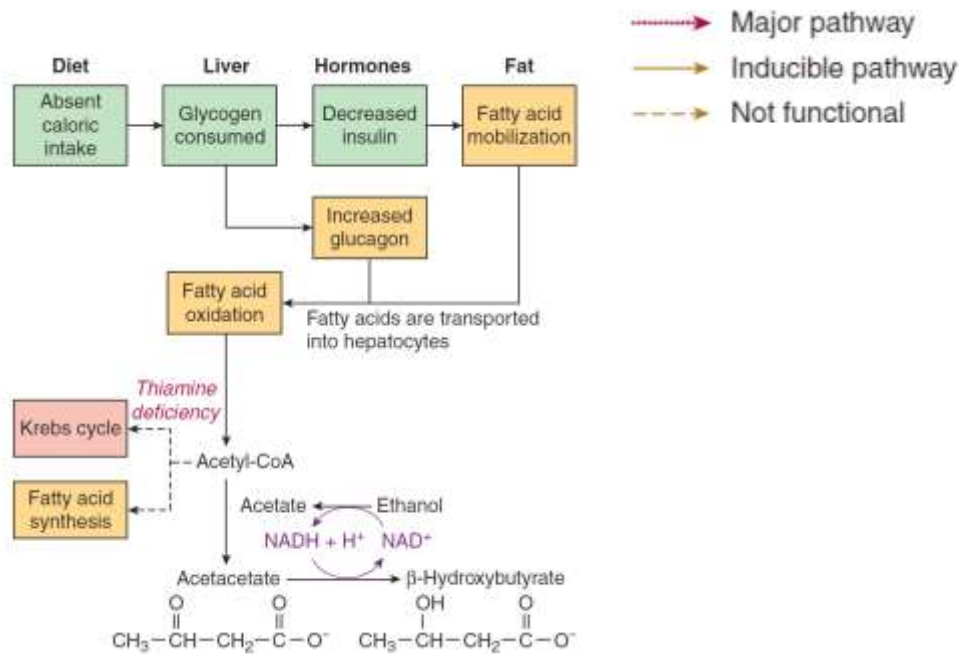


Cortesía Dr. S. Nogué

10% inducible

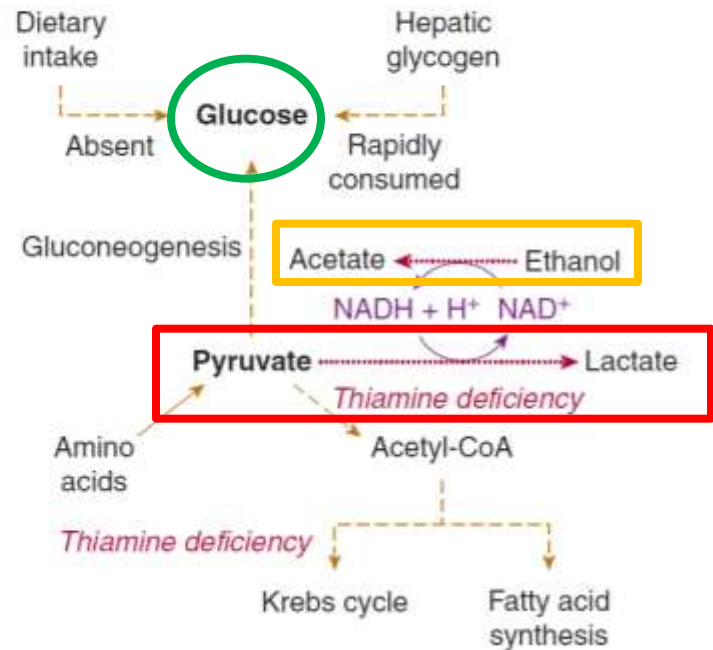


Acidosis alcohólica



Mecanismo cetoacidosis alcohólica

Response in the presence of ethanol



Acidosis láctica y acética alcohólica

Recommendations for the Role of Extracorporeal Treatments in the Management of Acute Methanol Poisoning: A Systematic Review and Consensus Statement



BOX 3. Role of Extracorporeal Treatment in the Treatment of a Patient With Methanol Poisoning

We recommend ECTR is initiated in the following circumstances:

- 1) Severe methanol poisoning (grade 1D), including any of:
 - a) Coma (grade 1D)
 - b) Seizures (grade 1D)
 - c) New vision deficits (grade 1D)
 - d) Metabolic acidosis from methanol poisoning
 - i) Blood pH ≤ 7.15 (grade 1D)
 - ii) Persistent metabolic acidosis despite adequate supportive measures and antidotes (grade 1D)
 - e) Serum anion gap > 24 mmol/L (grade 1D); calculated by serum $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$.
 - 2) Serum methanol concentration
 - a) > 700 mg/L or 21.8 mmol/L in the context of fomepizole therapy (grade 1D)
 - b) > 600 mg/L or 18.7 mmol/L in the context of ethanol treatment (grade 1D)
 - c) > 500 mg/L or 15.6 mmol/L in the absence of an ADH blocker (grade 1D)
 - d) In the absence of a methanol concentration, the osmolal/osmolar gap may be informative (grade 1D)
 - 3) In context of impaired kidney function (grade 1D)
- To optimize the outcomes from ECTR, we recommend:
- 4) Intermittent hemodialysis is the modality of choice in methanol poisoning (grade 1D). Continuous modalities are acceptable alternatives if intermittent hemodialysis is not available (grade 1D).
 - 5) ADH inhibitors are to be continued during ECTR for methanol poisoning (grade 1D) as well as folic acid
 - 6) ECTR can be terminated when the methanol concentration is < 200 mg/L or 6.2 mmol/L and a clinical improvement is observed (grade 1D)

ECTR = extracorporeal treatment, ADH = alcohol dehydrogenase.

Evidencia grado 1D

Recomendación por consenso de expertos; muy bajo nivel de evidencia científica

Osm GAP > 20 mOsm/L

MT ó ETG $> 0,5\text{g/L}$

Roberts *et al.* Crit Care Med. 2015; 43: 461- 472.

Hasta cuando...?

Criterios toxicodinámicos

Desaparición-mejora sustancial de la clínica
que generó su indicación

Criterios toxicocinéticos

Concentración plasmática

METANOL < 20 mg/dL [0,2 g/L o 6,4 mmol/L]

ETILENGLICOL < 20 mg/dL [0,2 g/L o 3,22 mmol/L]

Goldfrank's 10th (2015) → [MT] o [ETG] < 25mg/dL

Reacciones adversas

Etanol	Fomepizol
• Depresión SNC (potencia intox) • Convulsiones • Metabolismo poco predecible • Tolerancia • Monitorización etanolemia • Hiperosmolaridad de la solución • Hipoglicemia • Hiponatremia • Pancreatitis • Hepatitis	• Cefalea (14%) • Náuseas (11%) • Mareo (6%) • Somnolencia (6%) • Gusto metálico (6%) • Flebitis • Rush • Fiebre • Eosinofilia • ↑ Transaminasas • Contraindica la alergia a las pirazolonas (metamizol, fenilbutazona...)

Fomepizole is preferred to ethanol for all of the above reasons. Ethanol should only be used when fomepizole is not readily available. Hospitals should be encouraged to stock fomepizole.^{53,76}

Goldfrank's. Toxicologic Emergencies 10th Ed. 2015

Ethanol vs. Fomepizol

Table 3

Summary comparison of ethanol versus fomepizole for the treatment of methanol and ethylene glycol poisoning

	Ethanol	Fomepizole
Inebriation effect	Yes	No
Sedation effect	Yes	No
Hypoglycemia potential	Yes	No
Acquisition cost of drug	Low	High
Laboratory monitoring required	Yes	No
Duration of action	Short	Long
Potency for ADH inhibition	High	Low
Pharmacokinetics	Unpredictable	Predictable
Ease of administration	More difficult	Less difficult
Gastritis, nausea, vomiting	Yes (if by mouth)	No
Volume overload potential	Yes (if IV)	No
Dialyzable	Yes	Yes
Dose adjustment during dialysis	Yes	Yes
Dose adjustment in alcoholism	Yes	No
Availability	Wide	May be limited
Clinical experience	Long-term	Less, but increasing

Kruse JA. Crit Care Clin 2012; 28: 661-711

Table 3. Incidence and timing of ethanol- and fomepizole-related adverse drug events.

Incidence and Timing of Adverse Drug Events	Ethanol, 130 Cases, No. (% of Cases; 95% CI)	Fomepizole, 42 Cases, No. (% of Cases; 95% CI)
Incidence of Antidote-Related Adverse Drug Events		
Any adverse drug event	74 (57; 48–65)	5 (12; 2–22)
Severe adverse drug event	26 (20; 13–27)	2 (5; 0–11)
Serious adverse drug event	11 (8; 4–13)	1 (2; 0–7)
Onset time of first antidote-related adverse drug event		
	Median (IQR) onset time, hours*	
Any adverse drug event, onset of first adverse drug event, any symptom intensity	1.4 (0.6, 4.3)	2.1 (1.7, 2.5)
Severe adverse drug event, onset of first severe adverse drug event	2.6 (1.0, 4.6)	[0.5 and 17]*
Serious adverse drug event, onset of first potentially life-threatening adverse drug event	1.2 (0.5, 4.7)	[0.5]*
Adverse drug event rate per person-day of antidote treatment		
	Rate per person-day (95% CI)	
Any adverse drug event	0.93 (0.87–0.98)	0.13 (0.02–0.24)
Severe adverse drug event	0.20 (0.13–0.27)	0.05 (0–0.12)
Serious adverse drug event	0.07 (0.03–0.11)	0.03 (0–0.07)
Event detail: Antidote adverse drug events by organ system		
	No. (% of cases; 95% CI)	
Cardiovascular, any	7 (5; 2–9)	1 (2; 0–7)
Minor to moderate (pulse rate 40–59 or 110–179 beats/min, MAP 50–69 or 110–159 mm Hg; cardiac conduction disturbance)	3 (2; 0–5)	0
Severe (pulse rate <40 or ≥180 beats/min, MAP <50 or ≥160 mm Hg, symptomatic dysrhythmia, cardiac arrest)	4 (3; 0–6)	1 (2; 0–7)
CNS, any	63 (48; 40–57)	1 (2; 0–7)
CNS depression, any	55 (42; 34–51)	1 (2; 0–7)
Minor to moderate (GCS 9–14 [drowsiness, stupor])	41 (32; 24–40)	0
Severe (GCS score 3–8 [coma])	14 (11; 5–16)	1 (2; 0–7)
CNS excitation, any	23 (18; 11–24)	0
Minor to moderate (restlessness/agitation, single seizure)	13 (10; 5–15)	0
Severe (violent, combative, multiple seizures)	10 (8; 3–12)	0
Headache	4 (3; 0–6)	0
Gastrointestinal (nausea, vomiting, epigastric/abdominal pain)	12 (9; 4–14)	3 (7; 0–15)
Hepatic† (elevated hepatic enzyme levels, INR, bilirubin)	0	0
Hypoglycemia (blood or serum glucose level <72 mg/dL [<4.0 mmol/L])	5 (4; 1–7)	0
Metabolic acidosis (HCO_3^- decrease ≥ 4 mmol/L during antidote treatment because of suspected antidote failure)	0	0
Other antidote adverse drug events, any	8 (6; 2–10)	0
Polyuria (diuresis)	3 (2; 0–5)	0
Phlebitis at antidote intravenous site	5 (4; 1–7)	0

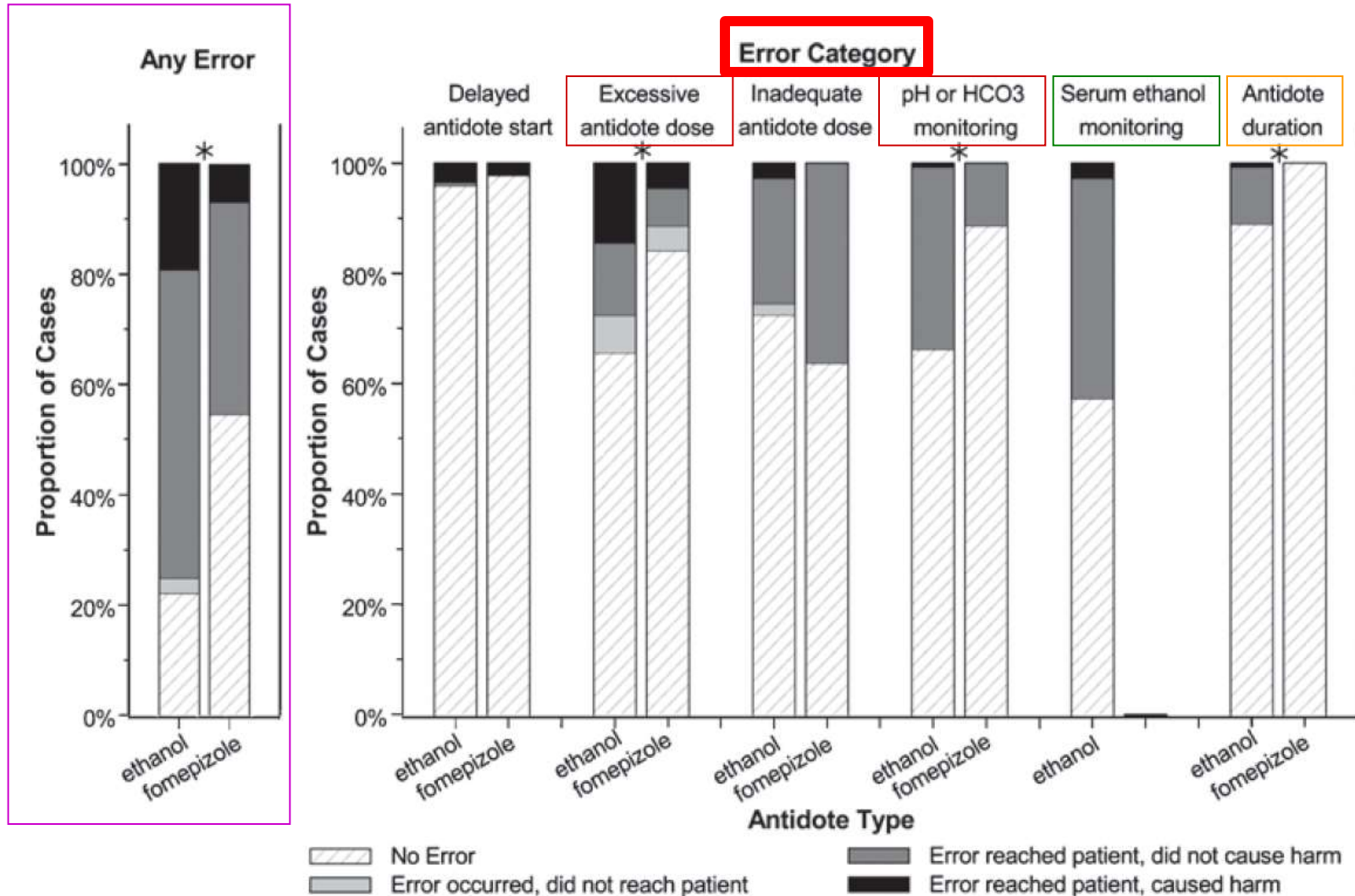
Any adverse event, ≥ 1 adverse drug event of any symptom intensity; severe adverse drug event, ≥ 1 adverse drug event of severe symptom intensity; serious adverse drug event, ≥ 1 potentially life-threatening adverse drug event.

*Median onset time of first antidote-related adverse drug event. For categories brackets.

†Hepatic: thresholds $\geq$ "minor" effect, Poisoning Severity Score.¹²

Lepik KJ *et al.* Ann Emerg Med. 2009; 53: 439–450.

Ethanol (n=145) vs. Fomepizol (n=44)



Lepik KJ *et al.* Clinical Toxicology. 2011; 49: 391- 401.





👤 **Usuario:** Urgències Hospital Sant Pau - **Rol:** Urgetox

🏥 **Hospital:** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

🕒 **Fecha de acceso:** 08-11-2016 10:44

🗣️ **Idioma:** Castellano ▼

[Salir](#)

Intranet

[Perfil](#) >

[Mapa](#) >

Gestiones

Antídotos >

Solicitud de préstamo

Gestió documents

Gestión de Antídotos

FOMEPIZOL

[Datos generales](#)

[Especialidades farmacéuticas](#)

[Hospitales](#)

Especialidad

Nombre

Total

No se encontraron resultados.

[Volver](#)

Inicia



10:49
08/11/2016

A Systematic Review of Ethanol and Fomepizole Use in Toxic Alcohol Ingestions

Lorri Beatty,¹ Robert Green,^{1,2} Kirk Magee,¹ and Peter Zed³

Hindawi Publishing Corporation
Emergency Medicine International
Volume 2013, Article ID 638057, 14 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/638057>

Overall, we have identified 897 patients reported in the literature who have been treated with either ethanol or fomepizole, all in the form of case series and case reports. In general, the quality of the data is poor, with significant heterogeneity and a lack of consistency in reporting. We note little differences in important patient outcomes in the available data, such as mortality, ICU admission, and need for hemodialysis. Interestingly, very few adverse events have been reported in association with either medication.

One important consideration in the use of fomepizole and ethanol is the relative cost benefit of these antidotes. Acquisition costs are different between fomepizole and ethanol, yet the total health care costs need to be considered.

Based on our systematic assessment of the literature, we urge further research into the relative benefits of ethanol and fomepizole in the management of toxic alcohol ingestions. Until further evidence on the use of ethanol and fomepizole is available, either antidote may be considered for ADH blockade. Clinicians should consider other factors, including cost, efficiency, resource utilization, patient demographic, availability of antidote, and familiarity with the drug when making decisions on the management of toxic alcohol ingestion.

- Coste aproximado del tratamiento (48 h) 4400 € vs. 140 € (Fomepizol vs. Etanol)
- El coste ↑ 25% aprox. si se requiere diálisis por aumento de dosis
- Tratamiento antidótico precoz, puede disminuir necesidad de HDI y acortar ingreso

...hay alguien más??

ACID-BASE AND ELECTROLYTE TEACHING CASE

Lack of Toxic Effects of Methanol in a Patient With HIV

Marc Ghannoum, MD,¹ Henri Kamal Haddad, MD,¹ Valery Lavergne, MD,²
Jennifer Heinegg, MD,¹ Jacques Jobin, MD,¹ and Mitchell L. Halperin, MD³

INDEX WORDS: Abacavir; ethanol; formaldehyde; fomepizole; formate; hemodialysis; metabolic acidosis.

American Journal of Kidney Diseases, Vol 55, No 5 (May), 2010: pp 957-961

J. Med. Toxicol. (2011) 7:179–180

DOI 10.1007/s13181-011-0154-6

THE POISON PEN

Can Fomepizole be Substituted by Abacavir in the Treatment of Methanol Poisoning?

Hossein Sanaei-Zadeh • Nasim Zamani •
Farhad Shahmohammadi

...hay alguien más??

CASE REPORT

Clinical History and Initial Laboratory Data

A 45-year-old man ingested ~1,000 mL of pure methanol in fondue fuel 5 hours before admission during a suicide attempt; he also self-injected an unknown amount of cocaine. Both a witness and the patient denied the ingestion of ethanol. His medical records showed several previous suicide attempts, all unrelated to toxic alcohols. He also was known to be HIV (human immunodeficiency virus) positive for 17 years with a normal CD4 count and undetectable viral load. His long-standing medications on admission included amprenavir, 600 mg; lopinavir, 400 mg; ritonavir, 100 mg; abacavir, 300 mg; lamivudine, 150 mg; and zidovudine, 300 mg, all taken twice daily.

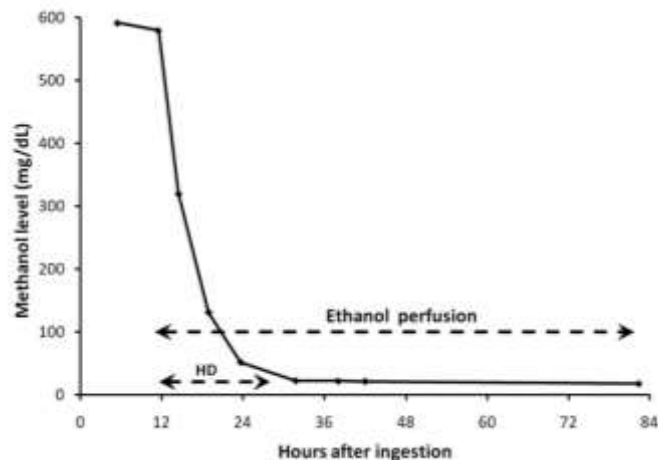


Table 1. Laboratory Results on Admission and Before Treatment Was Initiated

Laboratory	On Admission (5 h after ingestion)	Before Treatment (11 h after ingestion)
Sodium (mEq/L)	138	137
Potassium (mEq/L)	4.1	3.8
Chloride (mEq/L)	101	101
Bicarbonate (mEq/L)	25	26
pH	7.40	7.37
Pco ₂ (mm Hg)	41	46
Measured osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	483	477
Osmolal gap (mOsm/kg H ₂ O)	194	194
Calculated anion gap (mEq/L) ^a	16	14
Methanol (mg/dL)	592	580
Albumin (g/dL)	3.7	NA
Urea (mg/dL)	23.5	10.1
Serum creatinine (mg/dL)	1.0	0.8
eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^b	85	112
Aspartate aminotransferase (U/L)	36	34
Alanine aminotransferase (U/L)	33	34
Amylase (U/L)	31	28
Formate (mg/dL)	NA	1.3
Lactate (mg/dL)	NA	7.2



N-acetilcisteína

NAC- Indicaciones

Intoxicación por paracetamol

El paracetamol se absorbe rápido en intestino delgado

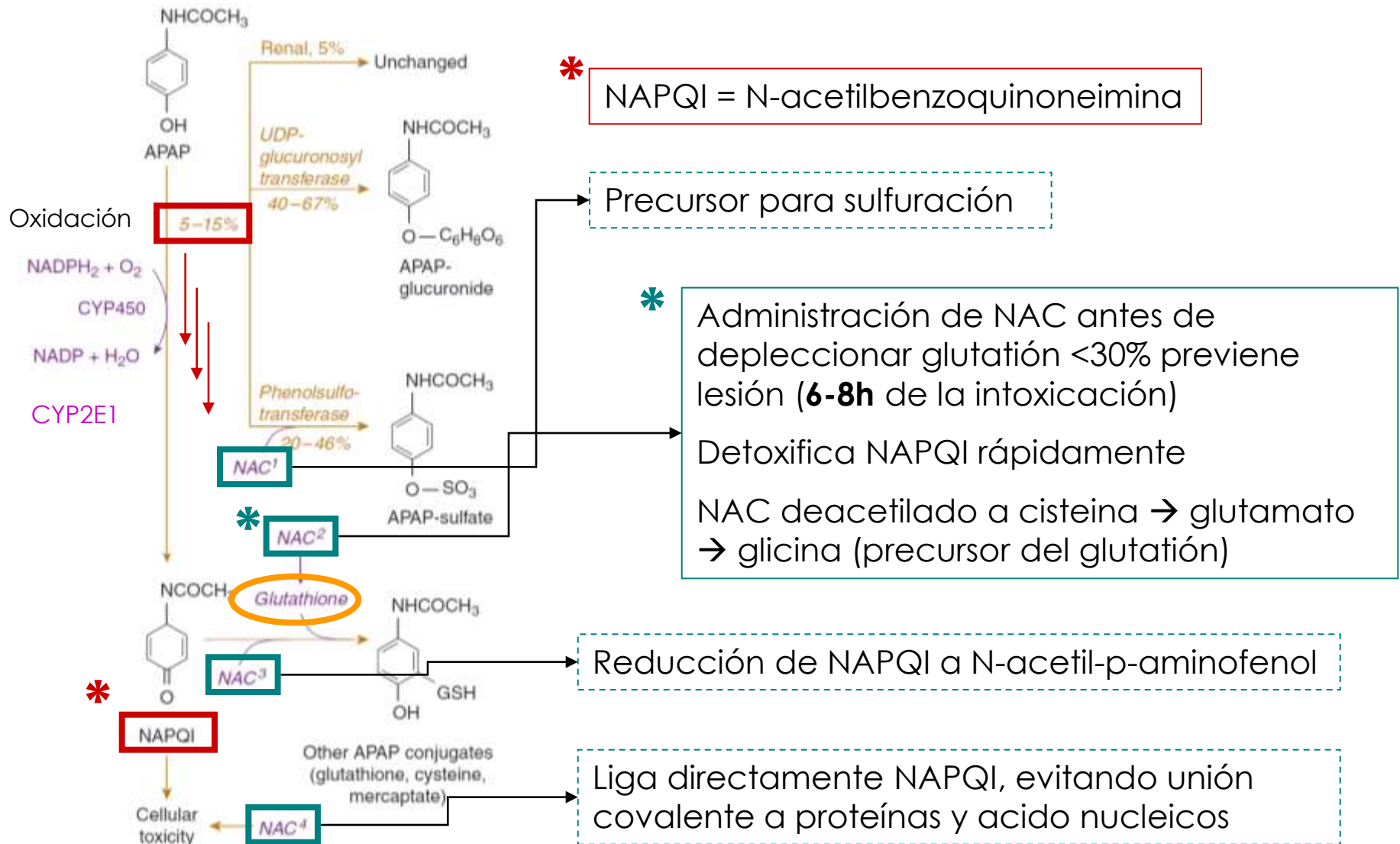
A dosis terapéuticas pico en plasma 30-60 min

En intoxicación se puede retrasar hasta las 4h el pico plasmático.

Otros xenobióticos que depleccionen glutatión / formación radicales libres

- Amatoxinas (ciclopéptido → necrosis centrolobulillar hepática)
- Aceite de clavo (*eugenol*; dolor muelas, cefalea, asma, estrés...)
- Aceite de poleo (*pulegona*; picaduras, hemorroides, estomagante...)
- Tetracloruro de carbono (extintores, refrigerantes)
- Acrilonitrilo (fabricación de plásticos, resinas, coberturas, colas...)
- Cloroformo
- Ciclofosfamida
- Fallo hepático en tratamiento crónico con valproato
- Prevención del fracaso renal inducido por contraste o cisplatino
- Síndrome hepato-renal
- Facilita eliminación de boro, cobalto, cromo, oro, metilmercurio

NAC – Mecanismo de acción



NAC – Dosificación ev preferiblemente

ADMINISTRACIÓN VÍA ORAL (igual de eficaz que ev)

- Vd 0,5 L/Kg. Unión proteínas 83%
- Metabolización compuestos sulfurados (cisteína, glutatión, metionina)
- Absorción rápida v.o. Biodisponibilidad 10-30% (1er paso hepático).
- Pico plasmático $1,4 \pm 0,7h$
- Semivida eliminación $t_{1/2}$ $2,5 \pm 0,6h$
- No interacción con carbón activado v.o.

ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA (es la vía de elección en nuestro medio)

- Pico a los 15 min, steady-state 12h. 30% eliminación renal sin alterar.
- Disminuye los tiempos de ingreso (21h vs 72h)

Siempre e.v. en los siguientes casos

- → Fallo hepático fulminante (sangrado digestivo, lactulosa...)
- → Altas dosis de paracetamol o atención $\approx$ 8h de la intoxicación
- → Intolerancia a la vía oral
- → Embarazo (riesgo de enterocolitis necrotizante neonatal si uso v.o.)

En neonatos NAC $t_{1/2}$ 11h ($t_{1/2}$ 5,6h adultos)

Mayor riesgo de fallo hepático que el de tratar con NAC

TREATMENT OF PARACETAMOL (ACETAMINOPHEN) POISONING WITH N-ACETYLCYSTEINE

L. F. PRESCOTT

A. BALLANTYNE

J. PARK

P. ADRIAENSSENS

A. T. PROUDFOOT

*Regional Poisoning Treatment Centre, and University
Department of Therapeutics, Royal Infirmary, Edinburgh
EH3 9YW*

THE LANCET, AUGUST 27, 1977

NAC-cuando

La n-acetilcisteína es un antídoto eficiente y seguro. Se debería administrar en todos los pacientes con confirmación de intoxicación o sobredosificación de paracetamol (o con sospecha) por su riesgo de desarrollar fallo hepático grave.

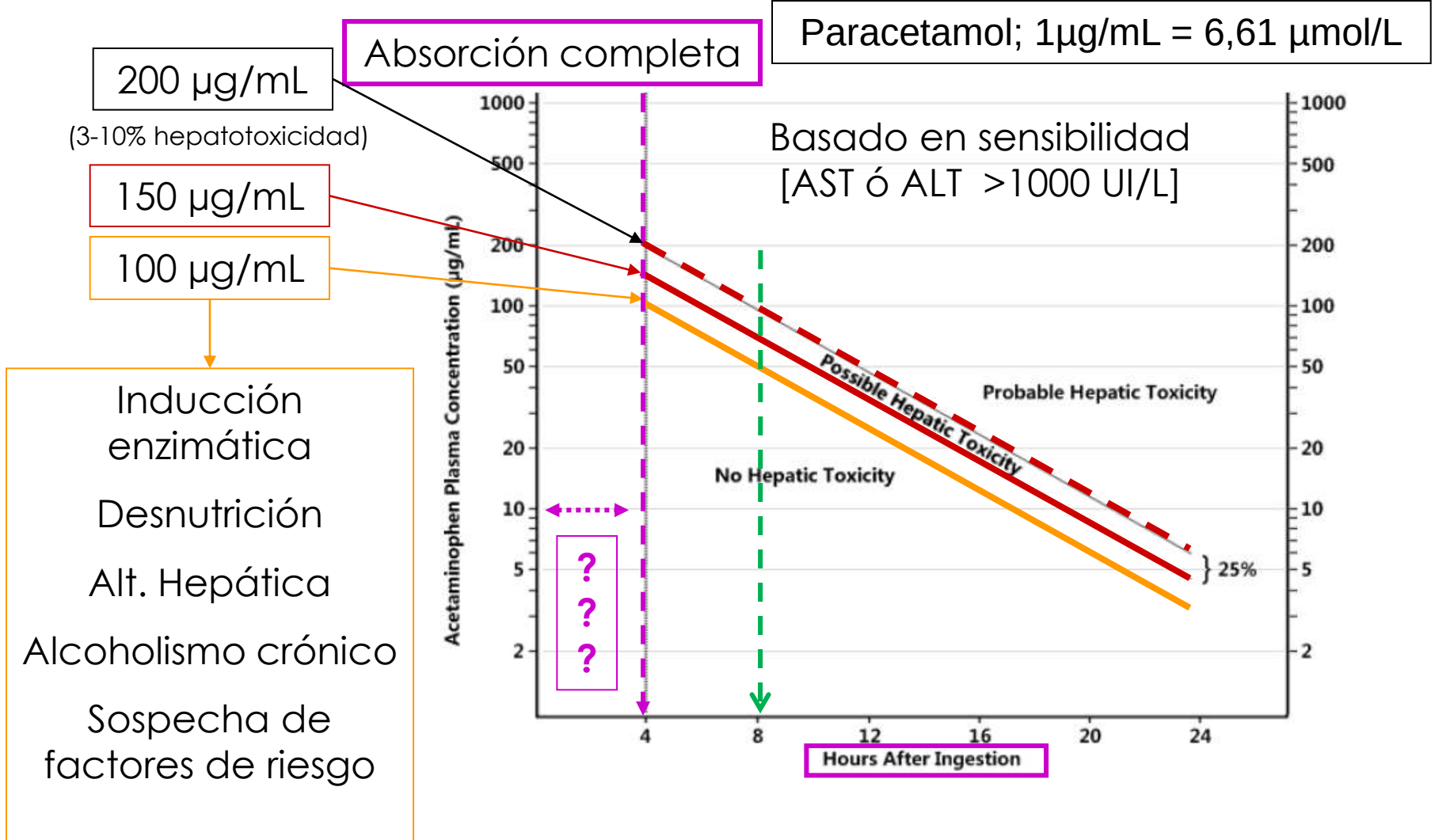
PROCESO DINÁMICO (múltiples variables)

DOSIS TÓXICAS de PARACETAMOL

- Adultos sin factores de riesgo 125 mg/Kg (>10-12g para toxicidad en la mayoría de los casos)
- Adulto con factores de riesgo 100 mg/kg ($\approx$ 6-7g)
- Niños 150 mg/kg (quizá < 6 años 200 mg/kg para toxicidad)
- Dosis fraccionadas en varios días (1-2 g/4-6h)
- Ingestión suicida: (no confirman la ingesta de paracetamol)

1,4-8,4% niveles positivos $\rightarrow$ 2% tóxicos en nomograma

Nomograma Prescott-Rumack-Matthew



Brooks DE. et al. Chest (2011) 140: 1072-1085

Patrones de Intoxicación (I)

- INGESTA AGUDA de paracetamol. INTERVALO CONOCIDO <4h
- INGESTA AGUDA de paracetamol. INTERVALO CONOCIDO 4 -24h

Buen uso del Nomograma de Prescott-Rumack-Matthew

- INGESTA AGUDA. INTERVALO DESCONOCIDO.

Suponer peor escenario posible (*"intervalo largo"*)

Evaluación del paciente en conjunto

Tratar todos los pacientes con factores de riesgo

[AST]↑↑ → iniciar tto con NAC

[Paracetamol] detectable → iniciar tto con NAC

[AST] normal + [Paracetamol] indetec. o bajo → No NAC

Apoyarnos en semivida de eliminación

Ingesta aguda = ingesta en un periodo < 8 h

Patrones de Intoxicación (II)

- DOSIS FRACCIONADAS. INTOXICACIÓN SUBAGUDA. PREPARACIONES LIBERACIÓN RETARDADA.

1. Dosis de 4g/d durante 10 días son seguras (individualizar)
2. Anamnesis, presencia de clínica lesión hepática.
3. Factores predisponentes (alcoholismo, malnutrición, isoniácida, VIH, patología febril)
4. Apoyarse en semivida de eliminación
5. Paciente sintomático (?? [AST]↑↑ aislado) → iniciar NAC
6. Paciente asintomático laboratorio si (orientativo):
 - 200mg/kg/d o >10g/d en periodo de 24h
 - 150mg/kg/d o >6g/d en periodo de 48h
 - Niños < 6ños 100mg/kg/d durante > de 72h horas

- LESIÓN HEPÁTICA INDEPENDIENTEMENTE de TIEMPO → inicio NAC
Revisar historia intoxicación, descartar otras causas

Interés clínico de la **semivida de eliminación** del paracetamol como **complemento** al nomograma de Rumack en la valoración de la intoxicación por paracetamol

Med Clin (Barc). 2007;129(13):501-3

Bartomeu Castanyer-Puig^a, Bernardí Barceló-Martin^a, Jordi Puiguriguer-Ferrando^b, Marina Rovira-Illamola^c, Dolors Soy-Muner^c y Santiago Nogué-Xarau^d

Valores del cociente entre
2 determinaciones plasmáticas
de paracetamol para intervalos
de tiempo de 2 a 12 h

Intervalo de tiempo (h) entre determinaciones	$t_{1/2} > 4$ h si cociente $\leq$
2	1,4
3	1,7
4	2
5	2,4
6	2,8
7	3,7
8	4
9	4,7
10	5,6
11	6,7
12	8

$t_{1/2}$: semivida de eliminación.

$T_{1/2}$ paracetamol = 2h

$T_{1/2}$ intox paracetamol >4 h

n = 21 pacientes

Hepatotoxicidad (n=3)

$T_{1/2}$ mediana 8,5 h [3,6-8,7]

No Hepatotoxicidad (n=18)

$T_{1/2}$ mediana 2,4 h [1,6-4,3]

NAC – Reacciones adversas

Administración vía oral

- Náuseas, vómitos (50% retrasa tratamiento), diarrea, flatulencia, reflujo
- Riesgo añadido en pacientes con disminución del nivel de conciencia
- Reacciones anafilactoides en casos de errores de dosificación (↑↑↑ [NAC])

Administración vía endovenosa (n= 2000)

- Vasodilatación, rush, prurito 10% (pasajero, antihistamínico + CORT)
- Angioedema 8%; Hipotensión 4%; Broncoespasmo 6%
- **Reacciones anafilactoides** 2-6%→14-18% depende de series de casos

Pasar de 15 min a 60 min 16→14% anafilactoides
(n=109 pacientes con infusión carga 15 min)

Leve 6%; Moderada 10%; Grave 1%

→Debidas a dosis y a concentración pico de NAC

El 25% cuando [paracetamol] < 150 µg/mL (solo 3% si > 300 µg/mL)

→ Asociadas: ♀>>♂; asma, alergia

→ Parar infusión, tto sintomático y carga en > 1h si persiste NAC indicación.

El retraso en el tratamiento → aumento del riesgo de hepatopatía.

→ Recordar que: la NAC disminuye los factores de coagulación y puede alargar **T. protrombina** (Quick, INR). Inicio en 1ªh y se estabiliza 16 h, se normaliza al para el tto. Si es por NAC no hay otras alteraciones hepáticas.

Evidence for the changing regimens of acetylcysteine

Angela L. Chiew,^{1,2} Geoffrey K. Isbister,^{3,4} Stephen B. Duffull⁵ & Nicholas A. Buckley²

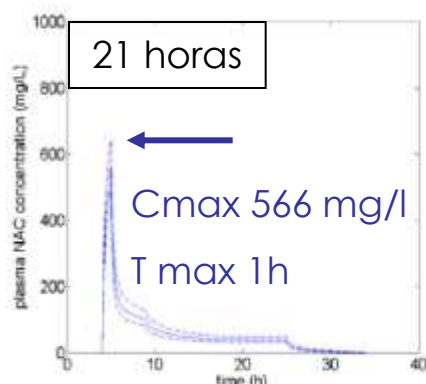
© 2015 The British Pharmacological Society



British Journal of Clinical Pharmacology

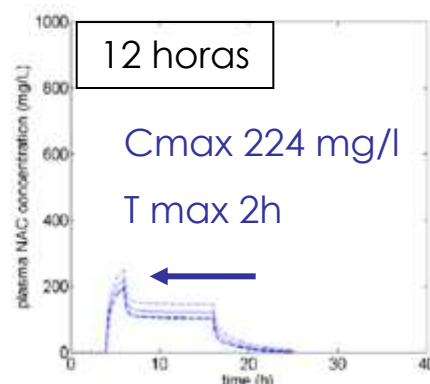
Br J Clin Pharmacol / **81**:3 / 471–481

- Disminuir las reacciones adversas / efectos secundarios
- Regímenes que eviten errores en la pauta / posología
- Disminuir tiempos de infusión y estancia



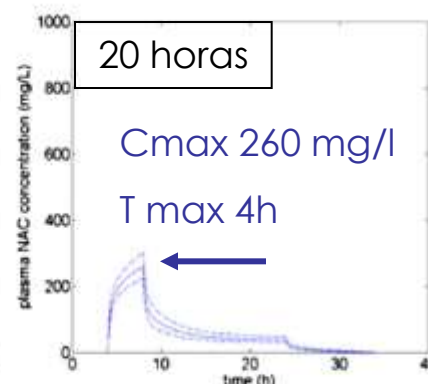
Prescott et al.

150 mg/kg en 1 h
50 mg/kg en 4h
100 mg/kg en 16h
NAC_{TOTAL} 300mg/kg



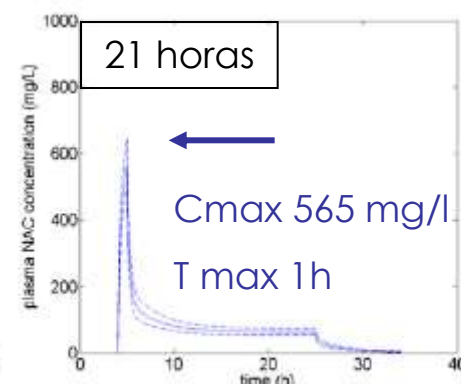
Bateman et al.

100 mg/kg en 2 h
200 mg/kg en 10h
NAC_{TOTAL} 300mg/kg



Graudins et al.

200 mg/kg en 4 h
100 mg/kg en 16h
NAC_{TOTAL} 300mg/kg



Oakley et al.

150 mg/kg en 1 h
10 mg/kg/h 20h
NAC_{TOTAL} 350mg/kg

Sin potencia estadística para no inferioridad comparados con *Prescott et al.*



Tablas de prescripción

Viales NAC e.v (Hidonac antídoto® 20%) 200mg/ml (vial 25ml →5g)

PRESCRIPCIÓN DE ACETILCISTEÍNA en adultos (marcar con un círculo los datos adecuados de peso, dosis y volumen)									
PAUTA	1ª DOSIS			2ª DOSIS			3ª DOSIS		
Solución	200 mL de SG 5% o SF			500 mL de SG 5% o SF			1000cc de SG 5% o SF		
Duración perfusión	60 minutos (máx 15g)			4 horas (máx 5g)			16 horas (máx 10g)		
Dosis producto	150 mg/kg paciente			50 mg/kg paciente			100 mg/kg paciente		
Peso del paciente	Dosis	Volumen vial	Velocidad perfusión	Dosis	Volumen vial	Velocidad perfusión	Dosis	Volumen vial	Velocidad perfusión
Kg	mg	mL	mL/h	mg	mL	mL/h	mg	mL	mL/h
40-49	6.750	34	234	2.250	12	128	4.500	23	64
50-59	8.250	42	242	2.750	14	129	5.500	28	64
60-69	9.750	49	249	3.250	17	129	6.500	33	65
70-79	11.250	57	257	3.750	19	130	7.500	38	65
80-89	12.750	64	264	4.250	22	131	8.500	43	65
90-99	14.250	72	272	4.750	24	131	9.500	48	66
100-109	15.750	79	279	5.250	27	132	10.500	53	66
≥ 110 (dosis máxima)	16.500	83	283	5.500	28	132	11.000	55	66

Estudios retrospectivos con hasta 33% errores en pauta

NAC- hasta cuando...?

1) Empleo de la pauta de Prescott et al.

- 150 mg/kg en 1h + 50 mg/kg en 4h + 100 mg/kg en 16h

2) Parar a las 21 horas si:

- Paciente asintomático
- AST < 1000U/L (2 determinaciones)
- INR < 2 (2 determinaciones)
- Niveles de paracetamol <10 µg/mL (indetectables)

3) Seguir tto (150mg/kg/día ó 100mg/kg en 16 h) si fallo hepático hasta:

- Resolución del cuadro (punto 2)
- Transplante hepático (acidosis, encefalopatía III, fracaso renal, >INR)
- Exitus letalis

(200 mg/kg (12,5mg/kg/h) pasar 16h ↑↑ sobredosis ó ↑↑ [paracetamol])
en 1000 cc de SG5% para pacientes de >40Kg)

Nos planteamos la indicación de NAC??

1. La dosis ingerida de paracetamol es tóxica?
2. Podemos filiar el momento de la intoxicación/sobredosis?
3. Tiene el paciente factores de riesgo de hepatopatía?
4. Niveles de paracetamol pasadas 4 horas de la ingesta aguda?
5. Es aplicable el nomograma de Prescott-Rumack- Matthew?
6. En intoxicación “*indeterminada*”, calculamos $t_{1/2}$ entre $\geq 2h$?
7. Hemos calculado y pautado de forma correcta y entendible?
8. La dilución y duración de las perfusiones es correcta?
9. La infusión de NAC se hace lo más precoz posible?
10. La infusión de NAC se mantiene el tiempo suficiente?
11. Se registra el proceso de forma adecuada?



« La maraña del aprendizaje » (2013) Nacho Morán. 2 años.

imoran@santpau.cat

Gracias