

# Evaluación de la eficacia de la N-acetilcisteína administrada sola o combinada con carbón activado en el tratamiento de la sobredosis por acetaminofén

Miguel Angel Montoya-Cabrera,\* Patricia Escalante-Galindo,\*\* Alfonso Nava-Juárez,\*\* Victor Manuel Terroba-Larios,\*\*\* Jorge Alfredo Terán-Hernández\*\*\*\*

Recepción versión modificada 17/09/98; aceptación 23/09/98

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar comparativamente la eficacia de la N-acetilcisteína (N-AC) administrada como monofármaco o combinada con diálisis gastrointestinal con carbón activado (CA) en el tratamiento de la sobredosis por acetaminofén (ACT).

**Diseño:** Estudio prospectivo observacional de una serie consecutiva de 14 niños. Al grupo A (n=7) se le administró únicamente N-AC, al grupo B (n=7) se le administró N-AC combinada con CA. Se midieron las concentraciones plasmáticas de ACT a las 0.0, 24 y 48 h. Como medida de la eliminación del fármaco se calculó la vida media de eliminación ( $t_{1/2\beta}$ ) y la depuración corporal exógena-no renal ( $Cl_B$ ).

**Resultados:** Grupo A: niveles promediados de acetaminofén plasmático, al inicio y final del tratamiento, 27  $\mu\text{g/mL}$  y 4  $\mu\text{g/mL}$ ;  $t_{1/2\beta}$  17 h y  $Cl_B$  0.640 mL.kg.min. Grupo B: 27  $\mu\text{g/mL}$  y 0.66  $\mu\text{g/mL}$ ;  $t_{1/2\beta}$  10 h y  $Cl_B$  1.092 mL.kg.min. Para las diferencias entre  $t_{1/2\beta}$  y  $Cl_B$ ,  $p < 0.05$  (ES).

**Conclusiones:** Ambos grupos mostraron una depuración significativa de las concentraciones de ACT con algunas diferencias a favor del tratamiento combinado (grupo B): el porcentaje de eliminación plasmática fue mayor (97.6% vs 85.2%), la  $t_{1/2\beta}$  se redujo 42% y la  $Cl_B$  se incrementó 70%. Los resultados sugieren la mayor utilidad de la combinación N-AC más CA en el tratamiento preventivo de la hepatotoxicidad por ACT.

**Palabras clave:** intoxicación acetaminofén, N-acetilcisteína, carbón activado, depuración exógena

## Summary

**Study objective:** To evaluate the efficacy of N-acetylcysteine (N-AC) alone or combined with multiple-dose activated charcoal (AC) in the treatment of acetaminophen (ACT) overdose.

**Design:** Prospective observational case series of 14 consecutive pediatric patients. Group A (n=7) were treated only with N-AC and group B (n=7) with N-AC combined with AC. Plasma ACT concentrations were measured at 0.0, 24 and 48 h. As a measure of ACT disappearance, half-life of elimination ( $t_{1/2\beta}$ ) and exogenous body clearance ( $Cl_B$ ) were calculated.

**Results:** Group A. Initial and final mean ACT plasmatic levels were 27  $\mu\text{g/mL}$  and 4  $\mu\text{g/mL}$ ;  $t_{1/2\beta}$  of 17 h and  $Cl_B$  0.640 mL.kg.min. Group B, 27  $\mu\text{g/mL}$  and 0.66  $\mu\text{g/mL}$ ;  $t_{1/2\beta}$  of 10 h and  $Cl_B$  1.092 mL.kg.min. For both  $t_{1/2\beta}$  and  $Cl_B$  differences,  $p < 0.05$  (SS).

**Conclusion:** N-AC significantly decreased the plasma ACT levels in both treatments; however, there were several advantages with the combined therapy: AC enhanced the efficacy of N-AC according with the higher elimination of the overdosed drug (97.6% vs. 85.2%), the  $t_{1/2\beta}$  decreased 42%, and the  $Cl_B$  increased 70% in relation to the group A. Data of this study suggested that N-AC plus AC is more effective than N-AC alone in enhancing ACT elimination in overdosed patients and that it provided additional hepatoprotective benefit.

**Key words:** Acetaminophen overdose, N-acetylcysteine, activated charcoal, exogenous clearance

\* Académico Numerario. Departamento de Farmacología Clínica, Instituto Nacional de Perinatología (SSA).

\*\* Departamento de Admisión Continua y Toxicología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional (IMSS).

\*\*\* Hospital de Urgencias Traumatólogicas (IMSS).

\*\*\*\* Unidad de Medicina Familiar N° 28 (IMSS).

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr Miguel A. Montoya, Instituto Nacional de Perinatología, Ssa, Montes Urales 800, Lomas Virreyes, CP 11000, México D.F.

## Introducción

El acetaminofén (ACT), paracetamol, p-hidroxiacetanilida, es uno de los analgésicos antitérmicos más empleado en la infancia y en el momento actual es causa frecuente de intoxicaciones.<sup>1-3</sup> Administrado en dosis terapéuticas es en general un medicamento eficaz y seguro. Su biodisponibilidad es cercana a 100%, se biotransforma en el hígado donde 94% se conjuga en metabolitos inertes, 2.2% se elimina sin cambios y el restante 3.8% se hidroxila por la vía del P-450 originando un metabolito activo, la *N-acetil-p-imidoquinona*, responsable de la toxicidad del acetaminofén. Bajo condiciones terapéuticas este metabolito en presencia del glutatión hepático se conjuga a su vez en ácido mercaptúrico que es inerte y fácilmente eliminado por la orina. En sobredosis el incremento de este intermediario depleta el glutatión, lo que permite su entrada en los hepatocitos en donde su unión covalente con las macromoléculas da como resultado final necrosis celular.<sup>4-6</sup> Se piensa que por este mismo mecanismo de depleción de glutatión, se produce daño simultáneo en el riñón y el miocardio. Desde hace más de dos décadas se demostró la utilidad de la *N-acetilcisteína* (N-AC) para prevenir la hepatotoxicidad del acetaminofén al actuar por su contenido en cisteína como precursor del glutatión.<sup>7</sup> Si se administra dentro de las primeras 12 horas que siguen a la sobredosis, se previene el daño orgánico prácticamente en 100% de los casos; hasta las 36 horas la protección ocurre en 50%, después de 48 horas solo sobreviven 10 a 20% de los pacientes.<sup>8</sup> Para aquellos casos en que no fue posible administrar la N-AC de manera oportuna, se ha utilizado en forma conjunta la diálisis gastrointestinal con dosis múltiples de carbón activado (CA), a fin de disminuir los niveles del ACT circulante y bloquear la recirculación enterohepática de su metabolito tóxico.<sup>9,10</sup> Los resultados han sido controvertidos y los detractores aducen que el empleo de CA podría disminuir la biodisponibilidad de la N-AC y por lo tanto debería evitarse; por el contrario, los defensores de la combinación de estos dos antídotos han demostrado que aún cuando se empleen dosis altas de CA, este no influye de manera importante en la absorción intestinal de la N-AC.<sup>11-13</sup>

Dada la controversia mencionada, se consideró de utilidad llevar a cabo un estudio en pacientes con sobredosificación de ACT para comparar, mediante parámetros farmacocinéticos, la depuración de los niveles plasmáticos elevados de ACT, al usar a la N-AC como monofármaco o combinada con el procedimiento de diálisis gastrointestinal con dosis repetidas de CA.

## Material y métodos

**Pacientes.** El grupo en estudio estuvo constituido por 14 niños de uno y otro sexo, que en forma consecutiva acudieron al departamento de Admisión Continua y Toxicología por sospecha de sobredosis de acetaminofén. Además de la evaluación clínica inicial, se procedió a calcular la dosis y tiempo de administración del medicamento y a tomar muestras de sangre venosa para su cuantificación. Como marcadores de daño hepático se midieron el tiempo de protrombina (TP) y las aminotransferasas (ASAT y ALAT). Se consideró "sobredosis" cuando el medicamento se había administrado en cantidades superiores a las aceptadas como terapéuticas (10-15 mg/kg/dosis) y los niveles plasmáticos de acetaminofén eran mayores a 20 mg/mL (valores de referencia: 10-20 mg/mL) en un tiempo mayor a 4 h ( $t_{1/2}$  del acetaminofén cuando se administra en dosis terapéuticas: 4 h).<sup>14</sup>

**Tratamientos.** Aleatoriamente los 14 pacientes fueron divididos en dos grupos de siete cada uno para ser tratados con N-AC como monofármaco o con N-AC combinada con dosis múltiples de CA de acuerdo con el procedimiento de diálisis gastrointestinal. Grupo A. La N-AC se administró a través de una sonda nasogástrica a la dosis inicial de 140 mg/kg y dosis subsecuentes de 70 mg/kg cada 4 horas hasta completar 18 dosis. Grupo B. El CA con una superficie de adsorción aproximada de 950 m<sup>2</sup>/g, se diluyó en 120 a 200 mL de solución salina y se administró a través de la sonda nasogástrica a la dosis de 1g/kg cada 4 horas durante 24 horas. A fin de mantener una peristalsis adecuada y prevenir complicaciones como la obstrucción intestinal, a la solución de CA se agregó una solución de sulfato de magnesio a la misma dosis de 1g/kg, pero administrado cada 12 horas. A

las dos horas de administrado el CA, se practicó un "lavado" de la sonda con solución salina y se procedió a pasar la N-AC en la cantidad y horarios mencionados hasta completar las 18 dosis.<sup>15,16</sup>

Estudio de la depuración exógena de ACT y método estadístico. Se midieron las concentraciones plasmáticas de ACT a las 0.0, 24 y 48 h por un método modificado de EMIT (*Enzyme-Multiplied-Immunoassay-Technique*, técnica de inmunoensayo enzimático) con un autoanalizador automático (Express 550 Ciba Corning). Para comparar la eficacia de los dos tratamientos para incrementar la eliminación del ACT sobredosificado, se calcularon dos parámetros farmacocinéticos: la vida media de eliminación ( $t_{1/2\beta}$ ) y la depuración corporal exógena ( $Cl_B$ ). La  $t_{1/2\beta}$  como medida general de la remoción del ACT de la sangre, es clínicamente útil porque estima el tiempo requerido para eliminar el fármaco de este espécimen biológico en particular, en el cual se encuentra disponible la fracción libre del fármaco responsable de su toxicidad. La  $Cl_B$  a su vez es un índice de la eliminación del fármaco del organismo por unidad de tiempo, en este caso por otras vías que no son las fisiológicas y debe ser inversamente proporcional a la  $t_{1/2\beta}$ . El objetivo fundamental de cualquier tratamiento toxicológico es *disminuir la  $t_{1/2\beta}$  (siempre prolongada en las sobredosis) e incrementar la  $Cl_B$* , ya sea renal o exógena como en el caso del empleo de CA.

Con los valores promediados de las determinaciones de ACT en los tiempos señalados se elaboró una curva de concentración - tiempo, misma que se graficó en papel semilogarítmico a fin de formar

una línea recta indicativa de que la remoción del ACT de la sangre fue exponencial; esto es, el descenso de la concentración por unidad de tiempo fue proporcional a la magnitud de la concentración. En esta escala se graficó la  $t_{1/2\beta}$  (tiempo necesario para disminuir a la mitad la concentración plasmática máxima de ACT), y la  $Cl_B$  se calculó multiplicando el volumen aparente de distribución teórico del ACT ( $V_d = 950$  mL/kg), por el logaritmo natural de 2 y el resultado dividido entre la  $t_{1/2\beta}$  obtenida.<sup>17,18</sup> Para determinar si las diferencias promediadas de estos dos parámetros farmacocinéticos eran significativas en los grupos estudiados, se calculó la prueba de "t" de Student para dos muestras, con un nivel de significancia de 0.05. La misma prueba se aplicó a los resultados iniciales y finales de los marcadores de daño hepático, cuando procedió, a otros resultados se les calculó el promedio y desviación estándar.

## Resultados

La edad promedio del grupo en estudio fue de 2 años 5 meses (rango 8 meses - 8.2 años), el tiempo de administración de acetaminofén de 60 horas (10 h - 168 h), la dosis del mismo de 122 + 81 mg/kg/dosis (54 - 247 mg/kg/dosis) y el tiempo transcurrido entre la última dosis y el inicio del tratamiento, de 21 horas (6 - 36 h). Los datos farmacocinéticos obtenidos en ambos grupos se resumen en el cuadro I. Los correspondientes a los marcadores de daño hepático a su vez se anotan

**Cuadro I. Resultados farmacocinéticos promediados en 14 niños con sobredosis de acetaminofén tratados con N-acetilcisteína como monofármaco (grupo A) y N-acetilcisteína más diálisis gastrointestinal con carbón activado (grupo B).**

Grupo	Niveles plasmáticos de acetaminofen ( $\mu\text{g/mL}$ ) (1)			$t_{1/2\beta}$ (h)	(*)	$Cl_B$ (mL.kg.min)
	0.0 h	24 h	48 h			
A	27 $\pm$ 5.5	14 $\pm$ 3.2	4 $\pm$ 1.4	17		0.640
B	27 $\pm$ 4.9	2.6 $\pm$ 1.8	0.66 $\pm$ 0.4	10		1.092

(1) valores de referencia: 10 - 20  $\mu\text{g/mL}$

(\*) "t" aplicada a las diferencias observadas en los dos grupos en  $t_{1/2\beta}$  y  $Cl_B$ :

$p < 0.05$  ES

$t_{1/2\beta}$  = vida media de eliminación

$Cl_B$  = depuración corporal exógena (no renal)

Cuadro II. Resultados promediados de los marcadores de daño hepático.

Grupo	Tiempo de protrombina (segundos)			Aminotransferasas (U/dL)					
	0.0 h	24 h		0.0 h	ASAT (TGO)		0.0	ALAT (TGP)	
		24 h	48 h		24 h	48 h		24 h	48 h
A	11.72	11.50	11.30	25	25	25	27.5	27.5	27
		p > 0.05 NS			p > 0.05 NS			p > 0.05 NS	
B	14.20	11.80	11.07	67.5	39	29.5	73	40	30
		p < 0.05 ES			p < 0.05 ES			p < 0.05 ES	

en el cuadro II. Para el grupo A el descenso total de los niveles de ACT fue de 85.2%, en tanto que para el grupo B fue de 97.6%. Para este mismo grupo la  $t_{1/2}$  fue 42% menor y la  $Cl_b$  70% mayor que lo obtenido para el grupo A. Las diferencias de estos dos parámetros en ambos grupos fueron significativas ( $p < 0.05$  ES). Los marcadores de daño hepático solo mostraron cambios discretos en el grupo B: incremento de 29% en los valores iniciales de TP (referencia 11 segundos) y descenso a los valores normales en 48 h ( $p < 0.05$ ); incremento de 68% de las cifras iniciales de las aminotransferasas y descenso a la normalidad al término del estudio ( $p < 0.05$ ). Los marcadores en el grupo A se mantuvieron sin cambios y dentro de los límites normales al inicio y final ( $p > 0.05$  NS). Como dato adicional, ninguno de los 14 pacientes presentó efectos secundarios indeseables a los tratamientos empleados.

## Discusión

La finalidad del tratamiento antidotal en las sobredosis por ACT es prevenir que ocurra la necrosis hepática y sus complicaciones miocárdicas y renales en cuyo caso la mortalidad puede ser de 80 a 100%. La N-AC ha demostrado ser el medicamento más efectivo para tales propósitos, particularmente cuando se administra oportunamente en las primeras 12 horas que siguen a la sobredosis de ACT ya que evita que el metabolito

activo se acumule en los hepatocitos y cause su necrosis. Desafortunadamente y en particular en pacientes pediátricos, la intoxicación resulta de la administración repetida de dosis elevadas del medicamento por lo que no siempre se puede iniciar un tratamiento preventivo con la oportunidad deseable. De ahí el intento de utilizar otros procedimientos terapéuticos adicionales al ya comprobado de la N-AC, como lo es el empleo de dosis repetidas de carbón activado mediante el procedimiento de diálisis gastrointestinal que ha demostrado su efectividad en múltiples intoxicaciones, en especial las causadas por químicos que se biotransforman en el hígado y cuyos metabolitos tóxicos llegan a la circulación general vía la circulación entero-entérica y entero-hepática.<sup>19,20</sup> No obstante que algunos autores recomiendan evitar el CA ante la posibilidad de que adsorba a la N-AC e interfiera en su efectividad terapéutica, otros en cambio han demostrado que esto no ocurre siempre que la administración de ambos antídotos no sea de manera simultánea.<sup>12,21</sup> El efecto hepatoprotector de la N-AC en estas condiciones se incrementaría al actuar el CA adsorbiendo el ACT aún presente en el tubo digestivo y bloqueando la absorción del metabolito activo para evitar así su biodisponibilidad en la circulación general. Los resultados de este estudio, no obstante el número reducido de pacientes, ratifica la eficacia de la N-AC ya que en ambos grupos los descensos de las concentraciones sanguíneas de ACT fueron significativas. No obstante lo anterior, la adición de CA a

la terapéutica incrementó el efecto hepatoprotector ya que dió lugar a lo que se ha considerado la meta de la desintoxicación: reducir la vida media de eliminación e incrementar la depuración del tóxico. Al comparar con el grupo que solo recibió N-AC, aquel sometido además a diálisis gastrointestinal mostró una  $t_{1/2}$   $\beta$  42% menor y un incremento de 70% a la  $Cl_B$ , coincidentes con un descenso mayor de los niveles plasmáticos, cercano a 100%, al obtenido solo con la N-AC. Los marcadores de daño hepático no fueron valorables comparativamente, pero los resultados parciales obtenidos en el grupo B, muestran que al menos en este grupo hubo un alargamiento discreto del TP y elevación de las aminotransferasas sugiriendo alteración hepática. Por efecto del doble tratamiento estos cambios se redujeron a los valores normales, de manera simultánea al descenso del ACT plasmático.

En conclusión, no obstante la limitante del tamaño de la muestra estudiada, los resultados obtenidos sugieren la mayor utilidad terapéutica del tratamiento combinado con N-AC y CA, en la depuración de la sobredosis por acetaminofén.

## Referencias

1. **Montoya CMA, Alemán VP, Isunza MM, y col.** Intoxicación mortal por acetaminofén (informe del primer caso en México). *Rev Méd IMSS (Méx)* 1982;20:293-298.
2. **Henretig FM, Selbst SM, Forrest C, y col.** Repeated acetaminophen overdosing causing hepatotoxicity in children. *Clin Pediatr* 1989;28:525-528.
3. **Doudar SM, Al-Khali I, Habersang RW.** Severe hepatotoxicity, acute renal failure, and pancytopenia in a young child after repeated acetaminophen overdosing. *Clin Pediatr* 1994;33:42-45.
4. **Black M.** Acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1980;78:382-392.
5. **Lee WM.** Drug induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118-1127.
6. **Smilkstein MJ, Douglas DR, Daya MR, y col.** Acetaminophen poisoning and liver function. *N Engl J Med* 1994;331:1310-1312.
7. **Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulin KW, y col.** Efficacy of bucal N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557-1562.
8. **Montoya CMA.** Intoxicaciones en pediatría. PAC-Libro 3. México, Academia Mexicana de Pediatría-Intersistemas, 1992:28.
9. **Spiller HA, Krenzelok EP, Grande GA, y col.** A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before bucal N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 1994;23:519-522.
10. **Rose SR, Gorman RL, Orderda GM, y col.** Simulated acetaminophen overdose: pharmacokinetics and effectiveness of activated charcoal. *Ann Emerg Med* 1991;20:1064-1068.
11. **Ekins BR, Ford DC, Thompson MB, y col.** The effect of activated charcoal on acetylcysteine absorption in normal subjects. *Am J Emerg Med* 1987;5:483-487.
12. **Renzi FP, Donovan JW, Martin TG.** Concomitant use of activated charcoal and N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 1985;14:568-572.
13. **Henretig FM, Shannon M.** Toxicologic emergencies. In: Fleisher GR, Ludwig S (eds). *Textbook of Pediatric Emergencies*. Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:759-760.
14. **Rumack BH, Matthew H.** Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-876.
15. Academia Nacional de Medicina. Comité de Evaluación Clínico Terapéutica. Tratamiento de las intoxicaciones agudas mediante la administración de dosis repetidas de carbón activado "diálisis gastrointestinal". *Gac Méd Méx* 1993;129(Supl 1):15-17
16. **Montoya CMA.** Toxicología. PAC-MG 1- Libro 5. México, Academia Nacional de Medicina- Intersistemas;1997:40-43
17. **Montoya CMA, Saucedo GJM, Escalante GP, y col.** Carbamazepine poisoning in adolescent suicide attempters. Effectiveness of multiple-dose activated charcoal in enhancing carbamazepine elimination. *Arch Med Res* 1996;27:485-489.
18. **Young-Jin S, Shannon M.** Pharmacokinetics of drugs in overdose. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:93-1005.
19. **Levy G.** Gastrointestinal clearance of drugs with activated charcoal. *N Engl J Med* 1982;307:676-678.
20. **Bradberry SM, Vale JA.** Multiple-dose activated charcoal: a review of relevant clinical studies. *Clin Toxicol*;33:407-416.
21. **North DS, Peterson RG, Krenzelok EP.** Effect of activated charcoal administration on acetylcysteine serum levels in humans. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1022-1023.