

Uso del esquema Scottish and Newcastle Anti-Emetic Pretreatment (SNAP) en la recuperación de una intoxicación por sobredosis masiva de acetaminofén (paracetamol) con injuria hepática aguda - Reporte de caso

Use of the Scottish and Newcastle Anti-Emetic Pretreatment (SNAP) scheme in recovery from massive overdose of acetaminophen poisoning with acute liver failure - Case report

Torres-Maure, Moisés ^{1,2,a,b} ; Tapia-Ibáñez, E. Ximena ^{1,2,a,b} ; Gamarra-Lázaro, Angello ^c ; Bellido-Caparó, Álvaro ^{3,d} ; García-Encinas, Carlos ^{3,d} 

¹ Unidad de Información y Asistencia Toxicológica, Clínica San Pablo, Lima, Perú.

² Médico adscrito al Servicio de Emergencias, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.

³ Servicio de Gastroenterología y Unidad Funcional de Hígado, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.

^a Médico Especialista en Medicina de Emergencias y Desastres.

^b Alta Especialidad en Toxicología Clínica.

^c Residente de la especialidad de Emergencias y Desastres, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.

^d Médico Especialista en Gastroenterología, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Recibido: 29/07/2022 - Aprobado: 10/03/2023

RESUMEN

El acetaminofén es un fármaco ampliamente usado en el mundo y de fácil acceso por sus características antipiréticas, analgésicas, entre otras (1); sin embargo la exposición a dosis tóxicas produce daños a nivel orgánico e incluso la muerte. Presentamos el caso de una paciente mujer de 18 años que ingirió 40 gramos de acetaminofén y desarrolló injuria hepática severa, siendo tratada con terapia antidotal de N-acetilcisteína (NAC) según el esquema simplificado: *Scottish and Newcastle Anti-Emetic Pretreatment Paracetamol Poisoning Study Regimen* (SNAP), presentando mejoría del curso clínico y disminución de los perfiles hepáticos, trastorno de coagulación, INR y resolución del cuadro.

Palabras clave: Acetaminofén; Envenenamiento; Acetilcisteína; Enfermedad Hepática Inducida por Sustancias y Drogas; Falla Hepática (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Acetaminophen is a drug widely used in the world and easily accessible due to its antipyretic, analgesic characteristics, among others (1); however, exposure to toxic doses causes organic damage and even death. We present the case of an 18-year-old female patient who ingested 40 grams of acetaminophen and developed severe liver dysfunction, being treated with N-acetylcysteine (NAC) antidotal therapy according to the simplified scheme: *Scottish and Newcastle Anti-emetic Pretreatment Paracetamol Poisoning Study Regimen* (SNAP), presenting improvement in the clinical course and decrease in liver profiles, coagulation disorder, INR and resolution of the condition.

Keywords: Acetaminophen; Poisoning; Acetylcysteine; Chemical and Drug Induced Liver Injury; Liver Failure (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El acetaminofén (paracetamol) es uno de los medicamentos más consumidos a nivel mundial por su fácil acceso y sus propiedades analgésicas, antipiréticas, entre otras. El acetaminofén una vez ingerido, se absorbe en gran porcentaje en el intestino delgado, teniendo su pico máximo

a los 30 minutos cuando la administración es endovenosa y de 45 minutos en su fórmula vía oral; absorbiéndose por completo a las 4 horas, con una biodisponibilidad oral hasta del 98%. ⁽²⁾ Exposiciones agudas en adultos de 7,5 gramos y en niños de 150 mg/kg pueden causar toxicidad, donde las vías de su metabolismo se ven afectadas y saturadas, sobre todo la actividad de la enzima

Citar como: Torres-Maure M, Tapia-Ibáñez EX, Gamarra-Lázaro A, Bellido-Caparó A, et al. Uso del esquema Scottish and Newcastle Anti-Emetic Pretreatment (SNAP) en la recuperación de una intoxicación por sobredosis masiva de acetaminofén (paracetamol) con falla hepática aguda - Reporte de caso. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(1):53-6. doi: 10.47892/rgp.2023.431.1400

Tabla 1. Evolución de los parámetros de laboratorio evaluados durante su estancia intrahospitalaria.

Exámenes	Al ingreso	2do día EIH	3er día EIH	4to día EIH	7to día EIH	10 día EIH	13 día EIH	16 día EIH	18 día EIH	1 mes después seguimiento
BT (mg/dL)	1,4	1,6	2,7	2,1	3	3,1	2	1	0,4	0,4
BD (mg/dL)	0,5	0,6	1,4	1	1,6	1,9	1,1	0,6	0,1	0,1
BI (mg/dL)	0,9	1	4,1	1,1	1,6	1,9	1,1	0,4	0,3	0,3
FA (U/L)	74	95	95	105	88	91	87	38		
AST (U/L)	613	932	1388	7140	7497	1004	342	45	29	23
ALT (U/L1)	356	590	1443	6373	5118	2965	2062	125	26	12
INR	1,17	2,44	3,14	2,44	2,64	1,54	1,42	0,95	0,95	VN
TP (seg.)	16	32,3	41,2	34,9	20,8	19,1	18	13,1	13,1	VN
TTP (seg.)	30,4	35,8	36,3	43,6	32,9	35,3	30	32	32,6	VN

EIH: Estancia intrahospitalaria; BT: Bilirrubina Total; BD: Bilirrubina Directa; BI: Bilirrubina Indirecta; FA: Fosfatasa Alcalina; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; INR: Índice Internacional Normalizado de tiempo de protrombina VN: valores normales.

CYP2E1, lo que genera un incremento en la formación de N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPQI) excediendo la capacidad del glutatión para contrarrestar toxicidad, esto provoca que se una rápidamente a los hepatocitos, provocando hepatotoxicidad iniciando en la zona hepática III (centro lobular) debido al alto metabolismo oxidativo y posteriormente extendiéndose a las zonas II y I⁽³⁾; todo ello generando hepatotoxicidad, cuyo espectro clínico va desde una injuria hepática aguda (IHA) leve, IHA moderada (con INR prolongado), IHA severa (con encefalopatía) e incluso la muerte. Existen factores que aumentan el riesgo de hepatotoxicidad, por ejemplo; alcoholismo crónico, medicamentos inductores del CYP2E1 y desnutrición; todo ello debido a una baja reserva de glutatión celular⁽⁴⁾.

A continuación, se presenta el caso de una paciente con falla hepática inducida por ingesta de sobredosis masiva de acetaminofén, a la cual se da manejo basado en los protocolos SNAP (*Scottish and Newcastle Anti-Emetic Pretreatment Paracetamol Poisoning Study Regimen*) para la administración del antídoto N-acetilcisteína (NAC) en infusión endovenosa, con posterior mejoría clínica.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 18 años, con el antecedente de depresión mayor e intento suicida previo, sin consumo

actual de productos de herboristería ni dietéticos. Ingresó al servicio de emergencia 9 horas posterior a la ingesta de 80 tabletas de acetaminofén de 500 mg (ingesta total: 40 gramos) asociada a consumo de alcohol de cantidad no especificada.

Al examen físico: se encontraba con náuseas y vómitos, la tensión arterial era 130/70mmHg, frecuencia cardíaca: 120 latidos/minuto, frecuencia respiratoria: 14 respiraciones/minuto, afebril, escleras con leve ictericia, no palidez mucocutánea, no signos de dificultad respiratoria, auscultación cardiopulmonar normal, abdomen blando con dolor abdominal difuso a predominio de hipocondrio derecho sin visceromegalias palpables ni ascitis, paciente se encontraba somnolienta y confusa.

En los exámenes auxiliares de ingreso se observa: hipertransaminasemia con niveles mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN), leve aumento de la bilirrubina total (BT) a predominio indirecto, discreto aumento del Tiempo de Protrombina (TP) e INR y acidosis metabólica hiperlactatémica anión gap elevado (Tabla 1 y 2), la ecografía abdominal no se observó alteraciones significativas.

Se brindó tratamiento sintomático, reanimación hídrica y terapia antidotal con N-acetilcisteína endovenosa en

Tabla 2. Evolución de los parámetros gasométricos evaluados durante su estancia intrahospitalaria.

Gasometría	Al ingreso	2do día EIH	3er día EIH	4to día EIH	7to día EIH	10 día EIH	13vo día EIH
Ph	7,30	7,30	7,31	7,33	7,40	7,49	7,51
Lactato	7,9	2,4	2,7	1,4	1,3	1,4	0,9
HCO ₃	14,7	14,9	15,1	14,0	14,0	14,9	24
Déficit de base	-13,5	-13,1	-12,9	-10,7	-9,8	2,6	1,2
Anion gap	27,6	20,9	13,1	14,4	26	19,8	13,2

Ph: Potencial de hidrogeniones; HCO₃: bicarbonato.

infusión basándonos en el protocolo simplificado (SNAP): 200mg/kg en 500 mL de Dextrosa 5% en las primeras 4 h y luego 100 mg/kg en 1000 mL de Dextrosa 5% para las siguientes 16h de NAC para disminuir la incidencia de posibles reacciones adversas como las anafilactoides⁽⁵⁾. Posterior a este tiempo se prolongó el tratamiento más allá del estimado de manera convencional por presentar niveles de ALT >50 U/L siendo uno de los criterios por laboratorio para continuarla. Durante su estancia intrahospitalaria se realizaron de manera seriada estudios de laboratorio, destacando la mejoría de los parámetros de función hepática, medio interno y tiempos de coagulación (Tabla 1-2), presentando evolución favorable.

DISCUSIÓN

La intoxicación por acetaminofén es una de las causas más comunes de falla hepática aguda, hasta el 42% de los casos en Estados Unidos (EE. UU.); se han reportado más de 136 mil por año y la mitad de ellas están relacionadas a coingestas con otras sustancias constituyendo el 12% de las muertes relacionadas a intoxicación⁽⁶⁾.

El adecuado abordaje de estos pacientes al ingreso a los servicios de emergencias, con un interrogatorio detallado y dirigido, así como el reconocimiento de las manifestaciones clínicas y de laboratorio que puede ocasionar esta intoxicación, son de vital importancia, ya que según el reporte anual de la Asociación Americana de Control de Envenenamientos (AAPCC, por sus siglas en inglés), encabezan la lista de casos de exposición, intoxicación y fatalidad en los EE. UU.⁽⁶⁾

Las manifestaciones clínicas dependen de la dosis y del tiempo transcurrido entre la exposición y el contacto con un facultativo; el examen puede ser normal en las primeras 24 horas e ir desarrollándose en fases, siendo estas: la Fase 1 (primeras 24 horas), en la cual se pueden hallar síntomas inespecíficos como náuseas, vómito, dolor abdominal, anorexia, letargia, diaforesis y malestar general; la Fase 2 (24 y 72 horas), con síntomas que pueden llegar a mejorar y/o aparecerán anomalías en niveles de transaminasas, bilirrubinas y un tiempo prolongado de protrombina, así como también manifestar hepatalgia o hepatomegalia; durante la Fase 3 (72 y 96 horas), se presenta el mayor daño a nivel hepático, reapareciendo las náuseas y vómitos, empeorando la ictericia, coagulopatía, desarrollan lesión renal y síntomas del sistema nervioso central como confusión, somnolencia o coma; en la última Fase 4, (96 horas y 14 días) post exposición, puede comenzar la mejoría del paciente y contar con una recuperación completa en 3 meses o progresar a insuficiencia multiorgánica y muerte⁽²⁾.

Comparando las manifestaciones de nuestra paciente con la literatura podemos observar que nuestra paciente se encontraba en la Fase 1 por tiempo, correlacionando también el cuadro clínico; cabe destacar que en

escenarios donde las sobredosis masivas de acetaminofén >500 mg/kg pueden resultar en un estado mental alterado o coma dentro de las 12 horas posteriores a la exposición. Otro dato relevante en nuestra paciente fue el ascenso de ALT llegando a ser >1000 U/L considerado un dato de hepatotoxicidad severa con alto riesgo de desarrollo de falla hepática fulminante, motivo por el cual se continua con infusión de N-acetilcisteína con estrecha vigilancia por el equipo de toxicología clínica; considerando que solo se consultaría la posibilidad de trasplante hepático en caso de que cumpliera con alguno de los siguientes criterios como: a) INR >3.0 después de 48 horas post exposición o > 4.5 en cualquier momento, b) oliguria, c) incremento de la creatinina, d) persistencia de la acidosis a pesar de medidas correctivas estándar, e) hipotensión sistólica <80 mmHg a pesar de una adecuada reanimación, f) hipoglucemia, g) trombocitopenia severa o encefalopatía, y alteraciones del estado de alerta⁽⁷⁾.

Dentro del manejo integral del paciente intoxicado, la valoración de medidas relacionadas a evitar la absorción o facilitar la eliminación de un xenobiótico, el uso de carbón activado no se consideró de beneficio por el tiempo de exposición y la disponibilidad inmediata de N-acetilcisteína, donde la prioridad es la administración de la terapia antidotal⁽⁸⁾.

El régimen estándar de la infusión inicial de N-acetilcisteína es de 150 mg/kg para 15-60 minutos, después 50 mg/kg para 4 horas y 100 mg/kg para 16 horas vía endovenosa, por su parte también se cuenta con una formulación oral, la cual tiene una duración estándar de 72 horas; donde la dosis de carga es de 140 mg/kg y de mantenimiento 70mg/kg cada 4 horas para 17 dosis (variable). Este régimen es altamente eficaz comparado con la no administración de ninguna medicación⁽⁷⁾.

Sin embargo, actualmente hay otros regímenes de administración, como es el *Scottish and Newcastle Anti-Emetic Pretreatment* (SNAP), el cual fue utilizado para nuestra paciente: 200 mg/kg en 500 mL de solución glucosada al 5% vía endovenosa para 4 horas; la segunda dosis es 100 mg/kg en 1000 mL en solución glucosada al 5% vía endovenosa para 16 horas (9); se ha comprobado que este régimen disminuye significativamente las reacciones adversas, en particular las reacciones de tipo anafilactoide y un efecto más rápido del antídoto ante ingestas masivas⁽¹⁰⁾; cesando la infusión de nuestro paciente hasta el decremento de ALT \leq 50 U/L e INR <2, con mejoría clínica del paciente.

En el Perú no contamos con un registro de intoxicaciones; sin embargo, se observa en los últimos años un incremento de casos de intoxicaciones por múltiples xenobióticos, especialmente con paracetamol durante la pandemia de Covid-19 en muchos lugares del mundo,⁽¹¹⁾ por lo cual la importancia de revisión de terapias para casos de sobredosis masiva es importante en nuestra paciente.

CONCLUSIONES

Es relevante mencionar que el caso reportado es de una sobredosis masiva de acetaminofén en una paciente joven en la cual se inició de forma oportuna la terapia antidotal. Cabe destacar que el enfoque de la utilización del esquema SNAP se decidió ante la necesidad de dar el mayor beneficio posible al paciente con el mínimo de complicaciones propias del tratamiento y efecto en el menor tiempo; así como también, continuar la terapia a pesar de completar las horas descritas en los esquemas convencionales por contar aún con alteraciones como ictericia, prolongación de INR y la tan importante transaminasemia.

Existe una alta disponibilidad a este medicamento, ya sea solo o en combinación con otros, de venta libre y con pocas restricciones de uso, siendo un medicamento con alta probabilidad de toxicidad y mortalidad en nuestros pacientes. Se requiere de mayor concientización de uso y alta sospecha diagnóstica, así como también de un manejo conjunto entre los emergenciólogos, toxicólogos clínicos, gastroenterólogos y hepatólogos.

Conflictos de interés: Los autores declaran no contar con ningún conflicto de intereses.

Aporte de los autores: EXTI, MTM, AGL, ABC y CGE han participado en la concepción y diseño del artículo, en la redacción y aprobación de la versión final a publicar.

Fuentes de financiamiento: El presente reporte de caso no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Responsabilidades éticas: Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

REFERENCIAS

1. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Hoffman RS, Howland MA, Nelson LS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2002.

2. Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman, RS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
3. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013; 17(4): 587–607. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.005
4. Olson KR (editor) et al. Poisoning & Drug Overdose, 7th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC.; 2018.
5. Schmidt LE, Rasmussen DN, Petersen TS, et al. Fewer adverse effects associated with a modified two-bag intravenous acetylcysteine protocol compared to traditional three-bag regimen in paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2018; 56(11): 1128–1134. DOI: 10.1080/15563650.2018.1475672
6. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2020 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 38th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2021; 59(12): 1282–1501. DOI: 10.1080/15563650.2021.1989785
7. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2020; 212(4): 175–83. doi: 10.5694/mja2.50428.
8. Chiew AL, Gluud C, Brok j, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018, Issue 2. Art. No.: CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub3
9. Wong A, Graudins A, Heard K, et al. Improving the management of the paracetamol poisoned patient. *EClinicalMedicine.* 2019; 12: 10. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.07.009.
10. Pettie JM, Caparrotta TM, Hunter RW, et al. Safety and Efficacy of the SNAP 12-hour Acetylcysteine Regimen for the Treatment of Paracetamol Overdose. *EClinicalMedicine.* 2019; 11: 11–7. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.04.005
11. Azkunaga B, Echarte P, Zumalde A, et al. Incremento de las intoxicaciones con fin suicida en los servicios de urgencias en España durante la pandemia COVID-19. *Anales de Pediatría* 2023; 98(1): 67–9. DOI: 10.1016/j.anpedi.2022.10.006

Correspondencia:

Moisés Torres-Maure
 Dirección: Prolongación La Castellana 1156 – Santiago de Surco
 Teléfono: 956251394
 E-mail: moises.torresm@upch.pe