

Intoxicación por paracetamol

C. Luaces i Cubells, A. Noguera Julian

INTRODUCCIÓN

El paracetamol (acetaminofén) es el analgésico-antipirético más utilizado en el mundo. Su fácil accesibilidad y su presencia en la mayoría de hogares, lo convierten también en la primera causa de intoxicación medicamentosa (accidental y voluntaria) y de insuficiencia hepática aguda. Datos recientes aportados por el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la SEUP, lo sitúan como la primera causa de intoxicación farmacológica en menores de 5 años, sobre todo por ingesta de preparaciones líquidas sin tapones de seguridad. Así, y según comunica dicho Grupo de Trabajo, la ingesta accidental de paracetamol resultó ser el 16% del total de intoxicaciones, el 25% de las medicamentosas y el 88.5% de las intoxicaciones por antitérmicos entre un grupo de 1700 pacientes atendidos en 18 Hospitales desde Enero de 2001 hasta Diciembre de 2002. En una revisión efectuada por el Servicio de Información Toxicológica entre enero de 1998 y diciembre de 2000, de 13.044 intoxicaciones registradas, el 11% estuvieron causadas por paracetamol.

La dosis terapéutica en pediatría es 15 mg/kg/dosis, cada 4-6 horas (máximo 1 gr/dosis, 90 mg/kg/día ó 4 gr/día); la dosis potencialmente tóxica en el niño se sitúa en 140 mg/kg (aunque algún autor propone que puede mantenerse una conducta expectante con ingestas de hasta 200 mg/kg), y en el adulto, a partir de 8 gramos.

El paracetamol se metaboliza en el hígado por tres vías distintas: la sulfatación, la glucoronización y la oxidación microsomal en el citocromo P450. Las dos primeras se encargan del 95% del fármaco y producen metabolitos inofensivos que se excretan en orina. En el contexto de una sobredosis, se saturan la sulfatación y la glucoronización, desviándose mayor cantidad de fármaco hacia la oxidación, que produce N-acetil-p-benzoquinoinamina (NAPQI), metabolito hepatotóxi-

co que en condiciones normales se conjuga con el glutatión para ser eliminado vía renal. Cuando el glutatión se agota, el NAPQI se liga a macromoléculas hepáticas y provoca necrosis centrolubulillar. También está descrita la alteración de la función renal por afectación de la función tubular.

La *intoxicación aguda* es el tipo más prevalente de intoxicación por paracetamol. Habitualmente, el antecedente claro de ingesta de algún preparado de paracetamol en la anamnesis facilita el diagnóstico. En la edad pediátrica, se definen dos tipos de pacientes:

- El prescolar que ingiere accidentalmente una dosis excesiva de paracetamol, atraído por las agradables características organolépticas de los preparados pediátricos del fármaco.
- El adolescente que utiliza paracetamol en un intento de autolisis.

La evolución fatal (hacia el éxitus o el trasplante hepático) en intoxicaciones agudas en preescolares es excepcional; sin embargo, se han comunicado casos de insuficiencias hepáticas graves, que han respondido siempre al tratamiento conservador.

La *intoxicación crónica* es menos frecuente pero de mayor letalidad. Todos los casos descritos hasta la fecha de éxitus en preescolares por intoxicación por paracetamol se encuentran en este grupo. Según la literatura, se definen dos grupos de enfermos:

- Niños en edad preescolar afectados de procesos febriles agudos y generalmente banales, a menudo malnutridos y deshidratados, que reciben dosis supratrapéuticas repetidas, por equivocación de los mayores. Recientemente también en nuestro medio, se han comunicado cuatro casos de lactantes menores de seis meses que recibieron dosis 10 veces superior a la recomendada.
- Adolescentes y adultos, con enolismo crónico, que toman dosis excesivas repetidas (en cantidad y/o intervalo) como tratamiento de algias diversas.

En estos enfermos, el diagnóstico presenta mayor dificultad, pues raramente se da importancia a un fármaco del que sólo se imagina un beneficio. La sospecha clínica será vital para iniciar un tratamiento precoz que mejore el pronóstico del enfermo. Según varios autores, las dosis de paracetamol necesarias para causar toxicidad crónica se sitúan en >150 mg/kg/día durante más de 2-4 días.

CLÍNICA DE LA INTOXICACIÓN AGUDA

Se divide clásicamente en cuatro fases, descritas en la tabla I.

TABLA I

	Sintomatología	Analítica
Fase I 0-24h	El enfermo está asintomático o presenta náuseas y vómitos, malestar general, diaforesis o anorexia a partir de las 6 horas de la ingesta	Normal
Fase II 24-48h	Desaparecen los síntomas previos y el enfermo permanece asintomático o refiere hipersensibilidad a la palpación del hipocondrio derecho	Hipertransaminemia, Quick alargado, hiperbilirrubinemia leve, elevación de creatinina
Fase III 48-96h	Anorexia, malestar, náuseas y vómitos progresivos; inicio franco de síntomas de insuficiencia hepática y/o renal: coagulopatía, ictericia, alteraciones del nivel de conciencia u oligoanuria	Picos analíticos de alteración hepática y renal; característicamente gran hipertransaminemia (hasta >20000 UI/l)
Fase IV 4 días - 2 semanas	Evolución progresiva hacia el coma hepático y/o renal y éxitus o autoresolución de la sintomatología	Alteraciones progresivas o normalización en semanas

ACTITUD INICIAL Y TRATAMIENTO

Ante un paciente con probable intoxicación por paracetamol, debemos plantearnos dos preguntas básicas que van a condicionar nuestra actitud diagnóstico-terapéutica: ¿Cuál es la probable dosis ingerida? ¿Qué tiempo ha transcurrido desde la ingesta?

La secuencia de actuación ante la forma de presentación más frecuente y en relación a las preguntas formuladas, se resume en la figura 1.

Algunas medidas clásicas para evitar la absorción (lavado gástrico, catárticos...) se han mostrado poco útiles y pueden tener efectos secundarios; sólo el uso de *carbón activado* por vía oral está justificado. Su administración estaría justificada en aquellos casos en que se tenga constancia de una dosis claramente tóxica (>140 mg/kg) y no hayan transcurrido más 75 minutos desde la ingesta. En estos casos, se propugna administrar el carbón y esperar a la determinación de niveles a las 4 horas para decidir la conducta terapéutica a partir de ese momento.

La piedra angular en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol es su antídoto específico por vía *endovenosa*, la *N-acetilcisteína*: precursor metabólico del glutatión, actúa rellenando sus depósitos hepáti-

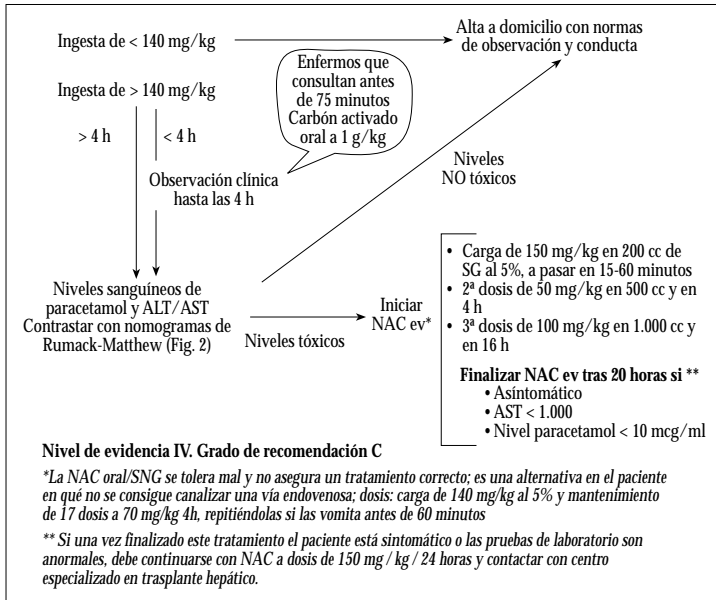


Figura 1. Algoritmo de actuación ante una intoxicación aguda por paracetamol.

cos y conjugándose con la NAPQI, con lo que anula su efecto hepatotóxico. Su utilización se indica cuando los niveles sanguíneos de paracetamol rebasan el límite de posible toxicidad en el Nomograma de Rumack-Matthew (Fig. 2). Dicho nomograma se ha extrapolado del inicial de adultos y el propio autor reconoce que no ha podido realizar una versión pediátrica fiable dada la escasa incidencia de toxicidad observada en su serie pediátrica.

De mayor utilidad en fases precoces (sobre todo en las 10 horas iniciales), la NAC nunca debe administrarse antes de obtener los niveles sanguíneos como mínimo hasta las 4 horas de la ingesta cuando el paciente acude en un periodo de tiempo no superior a las 8 horas tras dicha ingesta.

Sin embargo, hay que tener presente que si la ingesta se ha producido entre 8 y 24 horas antes de solicitar asistencia, debe iniciarse el tratamiento con NAC EV y solicitar niveles de paracetamol y pruebas de función hepática (incluyendo tiempo de protombina), función renal, glucemia y equilibrio ácido-base. En caso de ser normales y si el paciente está asintomático se puede suspender el tratamiento y dar de alta al pacien-

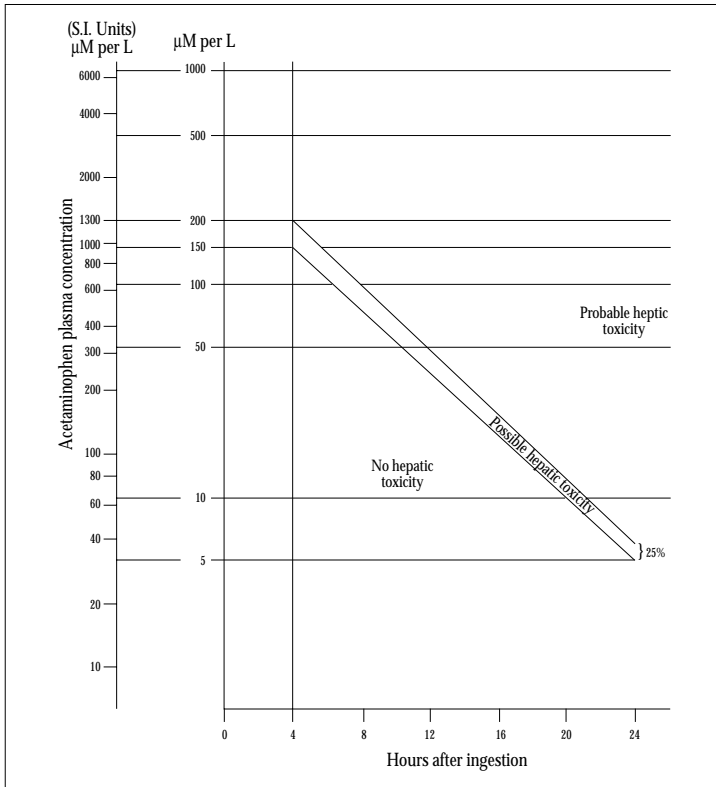


Figura 2. Nomograma de Rumack-Matthew (de: Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen Poisoning and Toxicity. Ped Clin 1975;55: 871-876).

te; si los niveles son tóxicos o hay alteración analítica, continuaremos hasta la totalidad del mismo. Si el paciente acude transcurridas *más de 24 horas tras la ingesta*, se determinarán niveles de paracetamol y las otras pruebas mencionadas; si el paciente está asintomático y el resultado del laboratorio es normal el paciente puede remitirse a domicilio, de lo contrario iniciaremos la NAC EV.

Existe controversia acerca de la utilidad de la NAC después de las primeras 24 horas, aunque el beneficio potencial en pacientes con afectación hepática establecida supera sus posibles efectos secundarios. En estos enfermos además, actuaría también a nivel sistémico, mejorando su pronóstico (aumento del intercambio de oxígeno, mejora de la microcirculación, efecto antioxidante, etc.).

La administración oral o por sonda nasogástrica de la NAC, debe, en la actualidad, considerarse como alternativa a la de elección que es la endovenosa. Al pie de la figura 1 se muestra su forma de administración

Se han descrito reacciones anafilácticas en el 3-9% de enfermos tratados con NAC endovenosa: angioedema, rash cutáneo, broncoespasmo, hipotensión,... relacionados con una rápida velocidad de infusión y por descarga sistémica de histamina. Pueden resolverse al alargar el tiempo de administración o con antihistamínicos endovenosos previos.

En la intoxicación crónica será obligada la determinación inmediata de niveles de paracetamol en sangre y el inicio rápido de tratamiento específico con NAC endovenosa (según la misma pauta) si se confirma la intoxicación o si el contexto anamnésico y los criterios clínico-analíticos sugieren una intoxicación por paracetamol (puede darse el caso que los niveles sanguíneos estén dentro del margen terapéutico o sean indetectables si la última dosis se ha administrado varias horas atrás). En esta patología, el nomograma de Rumack-Matthew no nos sirve de referencia.

ALGUNAS SITUACIONES INFRECIENTES

- La intoxicación en neonatos es rara. Suele producirse por equivocación paterna en la posología o por gestos suicidas de embarazadas en el parto inmediato. La glucoronización en el recién nacido es muy inmadura y el citocromo P450 se encargará del 20-40% del fármaco, generando mayor cantidad relativa de NAPQI. Hay poca experiencia con la NAC en neonatos; parece que sería igualmente útil y que no tendría más efectos secundarios que en niños mayores.
- La intoxicación por *preparados de paracetamol de liberación retardada* (infrecuentes aún en nuestro medio) o con *enlenteadores del tránsito intestinal* (anticolinérgicos o opiáceos) nos obligará a determinar niveles cada 4 horas (mínimo dos extracciones sanguíneas), para objetivar un descenso de éstos. Niveles tóxicos en cualquiera de las determinaciones obligarán a tratar con NAC.
- La ingesta concomitante de *otros fármacos o drogas inductores del citocromo P450* (isoniazida, primidona, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, tabaquismo o enolismo crónicos...) o los enfermos con *patologías previas* que cursen con caída de los depósitos de glutatión o de los precursores de las vías de sulfatación/glucoronización (anorexia nerviosa, infección HIV, nutrición parenteral prolongada, hepatopatías crónicas...) son candidatos a un ingreso corto

TABLA II. Factores pronósticos en la Intoxicación por paracetamol

De mala evolución	De probable evolución hacia el TH
Dosis alta de paracetamol	Tiempo de Quick >37 segundos a las 48 horas de la ingesta
Enolismo crónico previo	pH <7,3 a las 24 horas de la ingesta
Intervalo largo entre la ingesta y la consulta (y por tanto, tratamiento tardío); a partir de 24 horas	Creatinina >3 mg/dl
Intentos de suicidio	Encefalopatía hepática grados III o IV
Edad entre 10 y 17 años	Hipofosfatemia
Otras drogas hepatotóxicas concomitantes	Hiperbilirrubinemia importante
	Hipotensión refractaria

para seguimiento clínico-analítico en caso de niveles sanguíneos de paracetamol en la zona «frontera».

- Los cuadros febriles en prescolares que condicionan anorexia, deshidratación y malnutrición agudas con afectación de las reservas metabólicas hepáticas nos obligarán a recalcar a los padres la necesidad de una hidratación y alimentación adecuadas durante el proceso, además de aconsejar un tratamiento sintomático diferente del paracetamol.

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

Globalmente, el pronóstico es bueno y la gran mayoría de sobredosis por paracetamol no son sintomáticas ni precisan tratamiento. A pesar de todo, hay un grupo de enfermos (<2% según varios autores) que van a desarrollar toxicidad hepática severa (definida por ALT o AST mayores de 1000 UI/l) y que precisarán ingreso hospitalario para tratamiento específico y, en algunos casos, trasplante hepático (TH); en la literatura, hay varios centenares de casos de éxitus descritos.

La tabla II muestra los principales factores pronósticos.

PREVENCIÓN

La prevención de la intoxicación por paracetamol debe centrarse en los siguientes puntos:

1. Recordar la necesidad de nutrir y hidratar adecuadamente al niño que presenta un proceso febril agudo.
2. Mejorar la educación sanitaria de la población: debe conocerse la toxicidad por paracetamol y explicarse adecuadamente la posología del

fármaco, sobretudo en la edad pediátrica, en la que las dosis cambian según el peso. Debe insistirse en la necesidad de apartar los medicamentos del alcance de los niños.

3. Endurecer la legislación: mejorar la seguridad de los envases fundamentalmente con la utilización de tapones de seguridad, limitar en lo posible la concentración y / o la cantidad del fármaco por envase, prohibir la venta de fármacos de uso corriente a menores de 16 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, Kearns GL. Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:346-355.
2. Anderson BD, Shepherd JG, Klein-Schwartz W. Outcome of acetaminophen overdose. *J Pediatr* 1998;132:1080.
3. Anderson BJ, Holford NH, Armishaw JC, Aicken R. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. *J Pediatr* 1999;135:290-295.
4. Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Chan PL. Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:237-243.
5. Bond GR, Krenzeloek EP, Normann SA, Tendler JD, Morris-Kukoski CL, McCoy DJ y cols. Acetaminophen ingestion in childhood: cost and relative risk of alternative referral strategies. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32:513-525.
6. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:753-757.
7. Conejo Menor JL, Lallana Duplá MT. Intoxicaciones por antitérmicos. *An Esp Pediatr* 2002;56 : 318 -323.
8. Fernández A, Mintegi S, Vázquez MA, Capapé S, Benito J, Martínez MJ. Error de dosificación como causa de Intoxicación. VIII Reunión Anual de la Sociedad Española de urgencias de Pediatría. Toledo 2003.
9. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de SEUP. Ingesta accidental de Paracetamol: primera causa de intoxicación infantil en urgencias Hospitalarias. VIII Reunión Anual de la Sociedad Española de urgencias de Pediatría. Toledo 2003.
10. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998;132:22-27.
11. James LP, Wells E, Beard RH, Farrar HC. Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. *J Pediatr* 2002;140:522-526.
12. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:e39.

13. Luria JW, Ruddy R, Stephan M. Acute hepatic failure related to chronic acetaminophen intoxication. *Pediatr Emerg Care* 1996;12:291-293.
14. Mitchell I, Bihari D, Chang R, Wendon J, Williams R. Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 1998;26: 279-284.
15. Mohler CR, Nordt SP, Williams SR, Manoguerra AS, Clark RF. Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. *Ann Emerg Med* 2000;35:239-244.
16. Montoya-Cabrera MA, Escalante-Galindo P, Nava-Juarez A, Terroba-Larios VM, Teran-Hernandez JA. Evaluation of the efficacy of N-acetylcysteine administered alone or in combination with activated charcoal in the treatment of acetaminophen overdoses. *Gac Med Mex* 1999;135:239-243.
17. Noguera A, Ferrer J, García JJ, Luaces C, Pou J. El carbón activado: medida de elección en el manejo inicial del preescolar con intoxicación aguda por paracetamol. *Acta Ped Esp* 2001;59:416-421.
18. Pershad J, Nichols M, King W. «The silent killer»: chronic acetaminophen toxicity in a toddler. *Pediatr Emerg Care* 1999;15:43-46.
19. Perry HE, Shannon MW. Efficacy of oral versus intravenous N-acetylcysteine (NAC) in acetaminophen overdose; results of an open-label clinical trial. *J Pediatr* 1998;132:149-152.
20. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 2 : Painkillers. *Arch Dis Child* 2002; 87: 397 - 399.
21. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J, McDiarmid S, Vargas J, Rosenthal P y cols. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997;130:300-304.
22. Rumack BH. Acetaminophen overdose in young children: treatment and effects of alcohol and other ingestants in 417 cases. *AJDC* 1984;138:428-433.
23. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871.
24. Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: an evidence based flow-chart to guide management. *Emerg Med J* 2002; 19: 202-205.
25. Yeates PJ, Thomas SH. Effectiveness of delayed activated charcoal administration in simulated paracetamol (acetaminophen) overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:11-114.
26. Zed PJ, Krenzelok EP. Treatment of acetaminophen overdose. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1081-1091.