PROTOCOLO DE INTOXICACION POR PARACETAMOL

Marta Benito Gutierrez, Carmen Fernández García-Abril. UCI Pediátrica y Neonatal. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Actualización: Marzo 2013.

1. INTRODUCCIÓN:

El paracetamol es probablemente el analgésico- antipirético de uso más extendido en la población y en concreto el antitérmico más utilizado en la edad pediátrica. Su presentación líquida con sabor y color agradable hacen que sea el fármaco causante de la mayoría de las intoxicaciones medicamentosas en nuestro medio. En menores de 5 años la ingesta suele ser accidental y en lactantes se debe a un error de dosificación, pudiendo tratarse en los adolescentes de una sobredosis intencionada. Las intoxicaciones agudas en la infancia suponen el 0,5-1% de las consultas a Urgencias, requieren ingreso en torno al 20% y la mortalidad es del 0,5%.

2. CONCEPTO: La intoxicación por paracetamol es un cuadro clínico que puede producirse tras una sobredosis del mismo, de forma accidental o intencionada, existiendo riesgo de grave afectación hepática.

2.1 Etiología: La causa es la administración de paracetamol a dosis tóxica, por encima de 150 mg/kg (para algunos autores 200mg/kg en menores de 12 años) y en adultos 7,5-8gr en dosis única La dosis terapéutica establecida de paracetamol en niños es de 15 mg/kg/dosis cada 4-6 horas (máximo 1gramo por dosis, 90 mg/kg/día ó 4 gramos/día), y recomendánse dosis de 7,5 mg/Kg/dosis para los menores de 10 Kg.

La administración de paracetamol en dosis tóxicas puede ser de forma aguda o continuada

a) La intoxicación aguda: es la más frecuente y fácil de diagnosticar con una adecuada anamnesis. Existe siempre el antecedente de ingesta del fármaco, en los preescolares accidentalmente, y en los adolescentes como posible intento de autolisis.

b) La intoxicación crónica es menos prevalente pero más grave. Una dosis > 150 mg/kg/d administrada de 2 a 4 días podría producir una intoxicación crónica. Se incluyen los pacientes en edad preescolar con procesos febriles y generalmente banales que reciben por equivocación dosis supraterapéuticas de forma repetida, y adolescentes o adultos con enolismo crónico que toman dosis excesivas para diversas dolencias. Es difícil de diagnosticar si no se sospecha.

El paracetamol existe en preparados para vía oral, rectal y parenteral, y en algunos preparados se asocia a otros medicamentos como los opiáceos lo cual puede complicar la evolución.

Los niños menores de 6 años parecen menos expuestos a la toxicidad por paracetamol debido a una sulfatación más eficiente y una mayor regeneración del glutatión reducido, produciendo así menos metabolitos tóxicos.

2.2 Recuerdo fisiopatológico

El paracetamol se metaboliza en el higado. Más del 90% es metabolizado por glucoronización o sulfatación produciendo metabolitos inofensivos que se eliminan por la orina Aproximadamente el 5% es metabolizado por el citocromo P 450 2E1 a N-acetyl-p-benzoquinoinamina (NAPQI) metabolito extremadamente tóxico para el hígado. El NAPQI se une al glutation formando cisterna y ácido mercaptopúrico perdiendo su carácter tóxico. La sobre dosis de paracetamol produce la depleción de los depósitos hepáticos de glutatión favoreciendo el daño hepático.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Los síntomas iniciales son inespecíficos (tabla I), de ahí la importancia de una adecuada anamnesis y alto índice de sospecha clínica.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Ante cualquier intoxicación recoger muestras de sangre, orina y aspirado gástrico para posible estudio e identificación del tóxico.
- Analítica completa: hemograma, bioquímica (incluyendo función hepática y renal), iones, equilibrio ácido-base.
- Determinar niveles plasmáticos pasadas 4 horas de la ingestión y extrapolación a Normograma de Rumack-Matthew (Fig 1) para determinar si hay riesgo de hepatotoxicidad (solo aplicable a intoxicaciones agudas, no crónicas).
- Pacientes con concentraciones en el intervalo tóxico del normograma , determinar enzimas hepáticas, bilirrubina, coagulación, creatinina, BUN, glucemia, iones ,ECG mínimo una vez al día si permanece estable.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Con otras intoxicaciones: Acido valproico, setas(amanita phaloides), picaduras…

-Con otras causas de fallo hepático agudo: metabólicas (mitocondriales, hemocromatosis…), infecciosas (CMV,VEB,herpes, VHA o B, enterovirus…), autoinmunes, tóxicas, de causa no filiada, leucemias.

6. TRATAMIENTO.

6.1 Medidas Urgentes:

Monitorizar constantes vitales FC, FR, Sat O2, TA, Tª. y situación neurológica. Si la dosis ingerida es con seguridad < 150 mg/kg no requiere tratamiento.

- Administrar carbón activado 1gr/kg vía oral o con SNG en la 1º hora postingesta, para aumentar su eliminación.

-Realizar niveles del paracetamol a las 4h .

-Medidas para disminuir la absorción del fármaco como el lavado gástrico o catárticos se han mostrado poco útiles.

- El antídoto en la intoxicación por paracetamol es la N-acetilcisteína (NAC) que es un precusor del glutation y evita la reacción del NAPQI con el hepatocito. Si se administra vía oral pasadas menos de 2 horas del carbón activado se inactiva su efecto, esto no ocurre por vía intravenosa, que es la de elección (riesgo de reacción anafiláctica si administración rápida). Está indicada siempre que los niveles sanguíneos de paracetamol rebasan el límite de "posible toxicidad" en el Normograma de Rumack(>150 mcg/ml). A partir de las 8 horas de la ingesta la posibilidad de intoxicación aumenta si no se inicia el tratamiento, por lo que este debe iniciarse ante ingestas iguales o superiores a 150 mg/kg sino no es posible obtener concentraciones plasmáticas antes de 8 horas tras la ingesta.

- Si han pasado entre 8-24h iniciar tratamiento con NAC iv, pedir niveles y pruebas de función hepática, renal, glucemia y gases. Si paciente asintomático y todo normal, suspender tratamiento y alta. Si niveles tóxicos o alteración analítica completar tratamiento con NAC.

- Si han pasado más de 24 h determinar niveles plasmáticos y resto de pruebas. Si el paciente está asintomático y niveles y analítica normal el paciente puede darse de alta,

de lo contrario iniciaremos NAC iv. Existen controversias sobre la utilidad de la NAC pasadas 24h pero parece que los beneficios superan los posibles efectos secundarios.

-Formas de administración:

a) Administración oral o nasogástrica por sonda en solución al 5%. Dosis inicial de 140 mg/kg seguida por 17dosis de 70 mg/kg cada 4 horas. Si produce un vómito antes de 1 hora de la administración, la dosis debe repetirse. Si persisten los vómitos puede usarse metoclopramida (Primperan® a 1 mg/kg iv).

b) Administración endovenosa: 150 mg/kg en 200 ml de suero glucosado 5% en 15 minutos, continuar con 50 mg/kg en 500 ml de SG5% durante 4 horas y 100 mg/ kg en 1000 ml SG5% durante 16 horas.

- Finalizar NAC iv tras 20 h si el paciente está asintomático, GOT<1.000UI y niveles de paracetamol< 10 mcg/ml.

- Continuar NAC iv a dosis de 150 mg/kg/24 horas y contactar con Centro especializado en Trasplante hepático si al finalizar este tratamiento el paciente está sintomático o las pruebas de laboratorio son anormales.

- El fármaco es dializable pero sus metabolitos tóxicos no lo son, por lo que no está justificado el uso de sistemas de depuración extrarrenal.

6.2 Medidas diferidas:

Si a pesar de las medidas de sostén y completar el tratamiento con NAC en una intoxicación aguda por paracetamol, existe empeoramiento en los parámetros de función hepática y el paciente presenta síntomas de fallo hepático agudo habría que derivarlo a un Centro con posibilidad de realizar trasplante hepático.

7. Pronóstico:

En general en las intoxicaciones agudas el pronóstico es bueno y la mayoría son asintomáticas y no precisan tratamiento. En la tabla 2 se recogen algunos de los factores pronósticos. A pesar de todo algunos autores apuntan hasta casi un 2% casos de hepatotoxicidad severa (GOT>1.000UI) que ingresan para tratamiento específico, necesitando algunos trasplante hepático. También hay descritos casos de éxitus, varios centenares en la literatura.

8. PREVENCIÓN:

- Pacientes prescolares con procesos febriles agudos han de ser bien hidratados y nutridos por el proceso en sí y porque en estos casos las reservas metabólicas hepáticas se ven afectadas siendo la toxicidad del paracetamol mayor en estos casos.
- Optimizar la educación sanitaria en la población: los padres deben conocer la posología de los fármacos, que cambia en la edad pediátrica con el peso y mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.
- Es necesario mejorar la seguridad de los envases, con tapones adecuados, y con limitación de la cantidad del fármaco por envase.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y analíticas en las diferentes fases de la intoxicación por paracetamol.

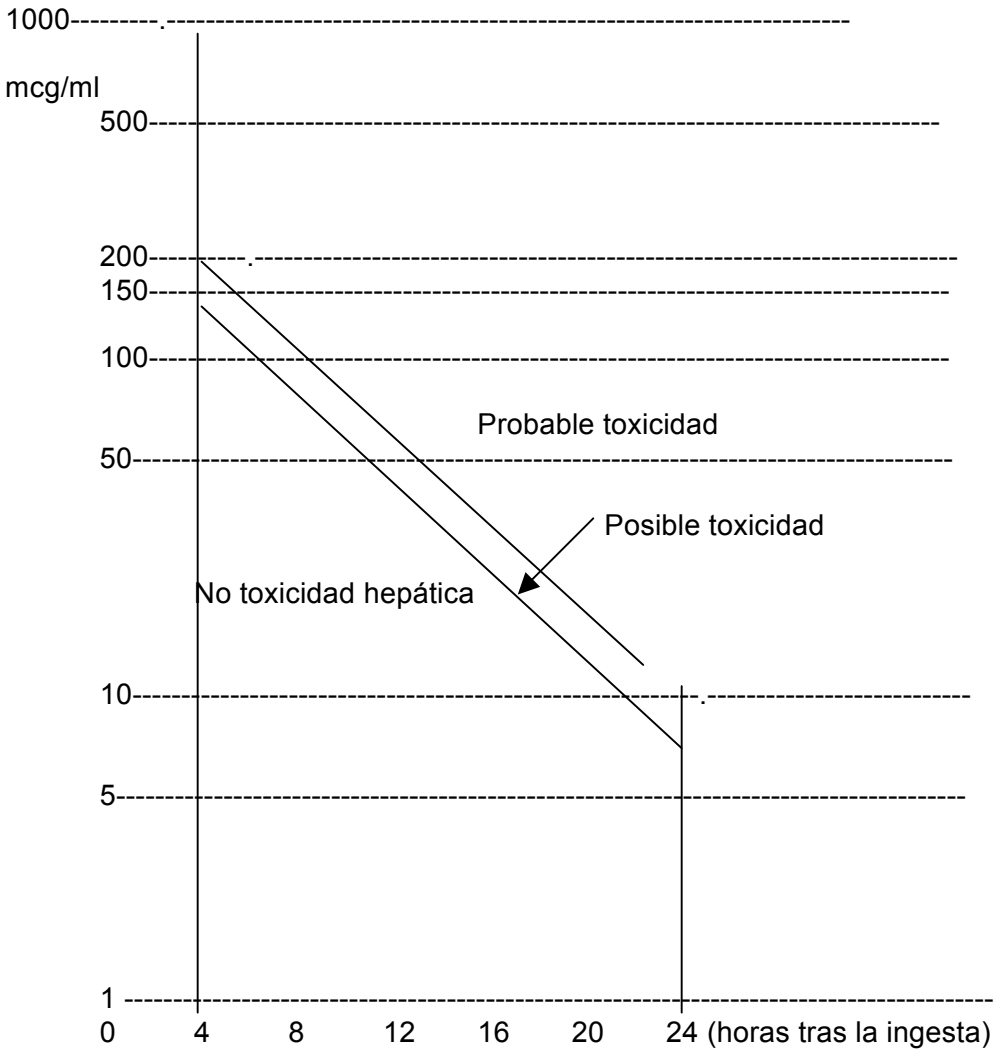
	Sintomatología	Analítica
Fase I (0-24h)	Asintomático o nauseas y vómitos. Malestar general o sudoración y anorexia a las 6h de la ingesta.	Normal
Fase II (24-48h)	Asintomático. Desaparece lo anterior. Refiere hipersensibilidad en hipocondrio derecho a la palpación. Ligera hepatomegalia.	Hipertransaminasemia Quick alargado Elevación de bilirrubina y Creatinina
Fase III (48-96h)	Anorexia, malestar, nauseas, vómitos… Síntomas de insuficiencia renal y hepática: Ictericia, coagulopatía, encefalopatía, hipoglucemia,oligoanuria, pancreatitis…	Cifras elevadas de creatinina y pico de GOT> 1.000UI, incluso 30.000UI.
Fase IV (4d-2semanas)	Progresión a coma hepático y éxitus o resolución del proceso.	Continúa alteración o normalización analítica en semanas y anatomopatológica en 3 meses.

Tabla 2. Factores pronósticos en la Intoxicación aguda por paracetamol

De mala evolución	De probable evolución hacia Trasplante hepático
Dosis alta paracetamol Enolismo crónico Tratamiento pasadas 24h Intento de suicidio	Quick> 37 seg. a las 48h postingesta pH< 7,3 a las 24h postingesta Cretinita> 3 mg/dl Encefalopatía hepática grados III ó IV

Edad 10-17 años Otras drogas hepatotóxicas	Hipofosfatemia Hiperbilirrubinemia importante Hipotensión refractaria

Figura 1. Nomograma Rumack (Concentración plasmática frente horas postingesta)



BIBLIOGRAFIA:

1. Alonso Villán E, Martín Jiménez L, Menéndez Suso JJ, García García S. Intoxicaciones. En: Manual de diagnóstico y terapeútica en Pediatría. 5º Edición. Hospital Infantil La Paz. Madrid (España). Publimed 2009.

2. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. N Engl J Med 2008; 359:285-92.

3. Fernández Landaluce A, Mintegui Raso S, Martínez González M.J. Intoxicación por paracetamol en menores de 6 meses: error de dosificación. An Pediatr (Barc) 2004;60(2):177-9.

4. American Academy of Pediatrics. Acetaminofen Toxicity in children. Pediatrics October 2001;108(4).

5. Marzullo L. An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. Current Opinion in Pediatrics 2005; 17:239-45.

6..Richard C. Dart and Barry H. Rumack. Intravenous AIntravenous Acetaminophen in the United States: Iatrogenic Dosing Errors. Pediatrics. 2012;129;349

7. Florian Wagner, Pierre Asfar, Michael Georgieff, Peter Radermacher and Katja Wagner. Ethyl pyruvate for the treatment of acetaminophen intoxication: alternative to N-acetylcysteine?