



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

PROTOCOLO DE INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

	REALIZADO	REVISADO	APROBADO
FECHA	Marzo 2013	Octubre 2015/ Mayo 2020	Grupo de Trabajo —
NOMBRE	Carmen Fernández García-Abril	Marta Benito Gutiérrez	
CARGO	Médico Adjunto UCIP Hospital Clínico Universitario de Valladolid mamenfga@gmail.com Avenida Ramón y Cajal 3 Valladolid 47003	Médico Adjunto UCIP. Hospital Clínico Universitario de Valladolid martabg79@hotmail.com Avenida Ramón y Cajal 3 Valladolid 47003	
REVISION	Octubre 2018 (habitualmente 3 años desde realización)		



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

PROTOCOLO DE INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

Índice

1. Introducción
2. Concepto
 - 2.1 Etiología
 - 2.2 Recuerdo fisiopatológico
3. Manifestaciones clínicas
4. Pruebas complementarias
5. Diagnóstico diferencial
6. Tratamiento
 - 6.1 Medidas urgentes
 - 6.2 Formas de administración
 - 6.3 Aumento de la dosis de NAC
 - 6.4 Monitorización de la terapia
 - 6.5 Duración de la terapia
 - 6.6 Otras terapias
 - 6.7 Medidas de depuración extracorpórea
 - 6.8 Contacto con un centro de trasplante hepático
7. Pronóstico
8. Prevención
9. Bibliografía



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

PROTOCOLO DE INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

PROTOCOLO DE INTOXICACION POR PARACETAMOL:

Carmen Fernández García-Abril¹ , Marta Benito Gutiérrez².

(1)(2) Médico adjunto UCI Pediátrica y Neonatal Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Actualización: Mayo 2020

RESUMEN

El paracetamol es probablemente el analgésico-antipirético de uso más extendido en la población pediátrica..

La administración de paracetamol a dosis tóxicas, mayores de 150 mg/kg , puede desencadenar un cuadro clínico con una grave afectación hepática.

La administración del antídoto Nacetilcisteina (NAC) de forma precoz, antes de las 8 horas es la base del tratamiento para disminuir la morbilidad.

Palabras claves: paracetamol, Nacetilcisteina, hepatotoxicidad.

Paracetamol poisoning.

ABSTRACT

Paracetamol is probably the antipyretic analgesic most used in the pediatric population. Overdose of paracetamol, > 150 mg/Kg, can cause important hepatotoxicity and death.

The early NAC administration is the mainstay of treatment , specially in the first 8 hours of ingestión to reduce hepatotoxicity and death.

Key words: Paracetamol, Nacetilcysteina, hepatotoxicity.

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 (20% del total de intoxicaciones en menores de 5 años). En éstos 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 0,3-0,5 % de las consultas a Urgencias, de estos el 0,5-1,5% precisan ingreso en UCIP, pero la mortalidad en el caso del paracetamol, es menor del 0,25-0,5% en la mayoría de las series^{1,2}.



2. Concepto:

Es la administración de paracetamol a dosis tóxicas, mayores de 150 mg/kg (algunos autores indican dosis > 200mg/kg en menores de 8- 12 años) y en adultos 7,5-8 gr dosis que puede desencadenar un cuadro clínico con una grave afectación hepática.

2.1. Etiología:

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

La intoxicación aguda: es la más frecuente, fácil de diagnosticar con una adecuada anamnesis, habiendo antecedente de ingesta, en los preescolares accidentalmente y en los adolescentes como posible intento de autolisis.

La intoxicación crónica: menos prevalente pero más grave.

Se ha establecido por algunos autores la dosis necesaria para causar intoxicación crónica > 150 mg/kg/d durante 2-4 días.

Se incluyen los pacientes en edad preescolar con procesos febriles y banales que reciben por equivocación dosis supratrapéuticas de forma repetida , y adolescentes o adultos con enolismo crónico que toman dosis excesivas para diversas dolencias. Difícil de diagnosticar si no se sospecha.

2.2. Recuerdo fisiopatológico:

El paracetamol se metaboliza en el hígado por tres vías: la sulfatación, la glucoronización y la oxidación microsomal en el citocromo P 450. El 95% del fármaco se conjuga con glucurónido o sulfato mediante las dos primeras vías, produciendo metabolitos inofensivos que se eliminan por orina. El 5% restante se metaboliza vía citocromo P450 2E1 a N-acetil-p-benzoquinoinamina (NAPQI) metabolito extremadamente tóxico para el hígado. El NAPQI se conjuga con glutatión para producir ácido mercaptúrico y cisteína, perdiendo su carácter tóxico. La sobredosis de paracetamol produce la depleción de los depósitos de glutatión hepático, favoreciendo el daño hepático.

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.

3. Manifestaciones Clínicas:

Los síntomas iniciales son inespecíficos, de ahí la importancia de una adecuada anamnesis y alto índice de sospecha clínica (Tabla 1).



	Sintomatología	Analítica
Fase I (0-24h)	Asintomático o náuseas 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, náuseas, 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 (4 días - 14 días)	Progresión a coma hepático y éxitus o resolución del proceso.	Continúa la alteración o normalización analítica en semanas y anatomopatológica en 3 meses.

Tabla 1. Etapas y manifestaciones clínicas de la intoxicación por paracetamol.

4. Pruebas Complementarias:

- Ante cualquier intoxicación recoger muestras de sangre y orina.
- Analítica completa: hemograma, bioquímica (incluyendo función hepática y renal), iones, equilibrio ácido-base, glucemia, bilirrubina y coagulación.
- Determinar niveles plasmáticos pasadas 4 horas de la ingestión y extrapolación a Nomograma de Rumack-Matthew (Figura 1), para determinar si hay riesgo de hepatotoxicidad (sólo aplicable a intoxicaciones agudas, no crónicas, con conocimiento de la hora de la ingesta).

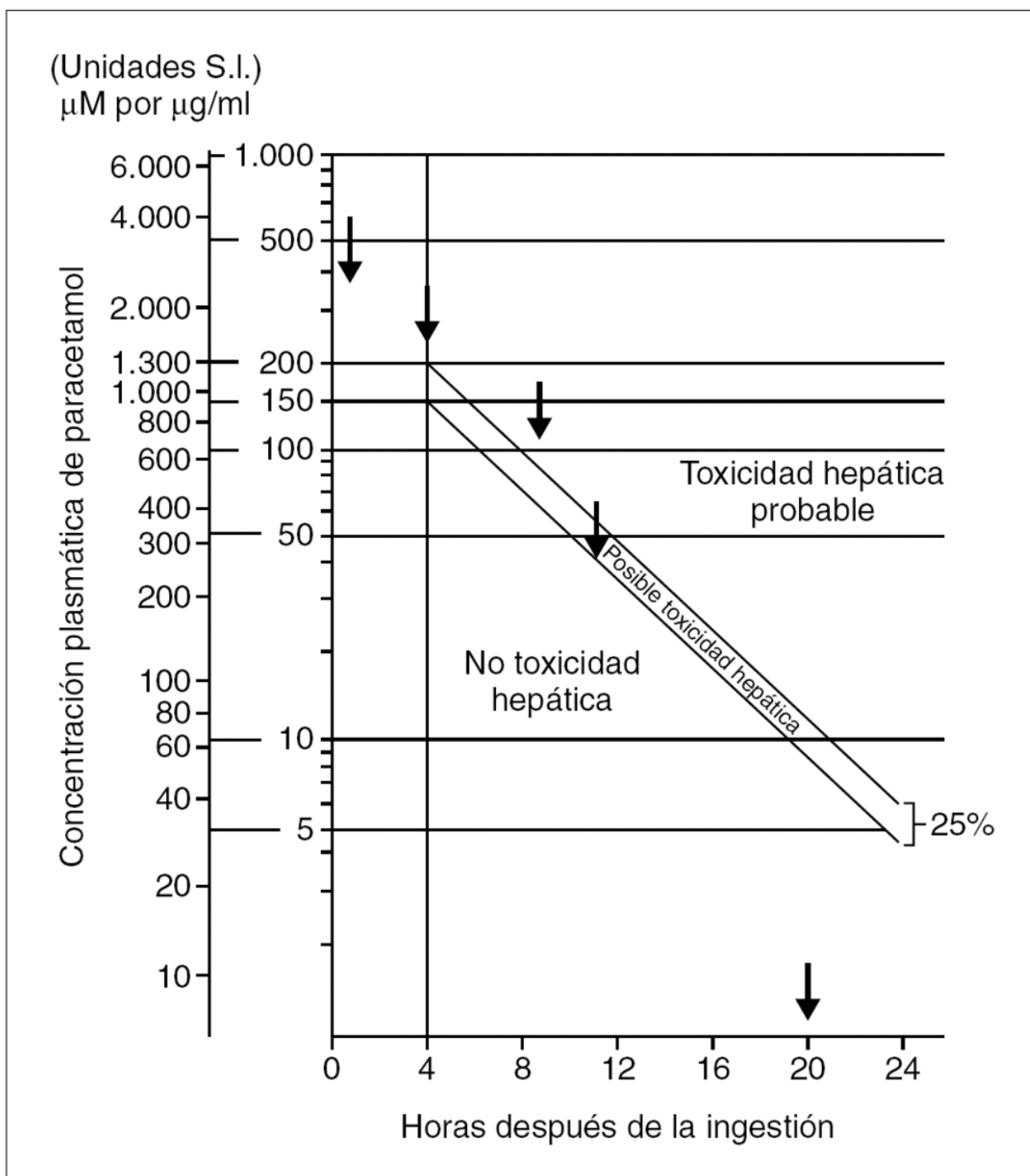


Figura 1. Nomograma Rumack (Concentración plasmática frente horas postingesta)

La absorción gastrointestinal de dosis terapéuticas es rápida alcanzándose concentraciones máximas en sangre a los 30 – 60 minutos. No obstante, en caso de intoxicación, ésta se ve retrasada alcanzándose la máxima



PROTOCOLO DE INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

concentración a las 4 horas, y en ocasiones hasta 8 horas si hay algún motivo de enlentecimiento en el vaciado gástrico (fármacos concomitantes)

5. Diagnóstico diferencial:

- Con otras intoxicaciones que afectan al hígado: Acido valproico, setas (amanita phalloides), picaduras...
- Con otras causas de fallo hepático agudo: metabólicas (enfermedades mitocondriales, hemocromatosis...), infecciosas (CMV, VEB, herpes, VHA o B, enterovirus...), autoinmunes, tóxicas, leucemias, de causa no filiada...

6. Tratamiento:

6.1. **Medidas Urgentes:** Realizar una adecuada anamnesis y exploración física. Monitorizar constantes vitales FC, FR, Sat O₂, TA, T^ª...y situación neurológica.

- Tratamiento de soporte si precisa.
- Si la dosis ingerida es con seguridad < **150 mg/kg** no requiere tratamiento.
- Si la dosis ingerida es > **150 mg/Kg y tiempo de ingesta conocido**^{3,4,5}:

< 4 horas de la ingesta: Administrar carbón activado 1gr/kg vía oral o por SNG en las primeras 2 horas postingesta (ideal 1^ª hora) para aumentar su eliminación, siempre que no esté contraindicado (obstrucción gastrointestinal o paciente comatoso).

Esperar a sacar niveles de paracetamol y analítica a las 4h de la ingesta

4 -24 horas de la ingesta: Sacar niveles de paracetamol y analítica. Si no se va a poder obtener resultado de los niveles antes de 8 horas de la ingesta, iniciar tratamiento con N-acetilcisteína (NAC), ya que la clave es empezar la terapia antes de la aparición del daño hepático, que se produce a las 8 horas postingesta (disminuye hepatotoxicidad y mortalidad).

> 24 horas. Los niveles de paracetamol en estos pacientes no se correlacionan con la toxicidad y no se debe utilizar el nomograma de tratamiento.

Tratar como una intoxicación crónica.

Se recomienda que la determinación de niveles de paracetamol no metabolizado y/o la existencia de hallazgos sugestivos de toxicidad hepática con historia de ingestión previa de dosis tóxica de paracetamol, es una indicación de iniciar tratamiento con NAC.

Si han pasado más de 24 h, si el paciente está asintomático y los niveles y la analítica son normales el paciente puede darse de alta.

- Si la cantidad de **dosis o momento de la ingesta es desconocido**, no existe una pauta de actuación universalmente aceptada. Recomendamos determinar niveles de paracetamol no metabolizado y control de la función hepática. Si se detectan niveles de paracetamol y/o existen datos sugestivos de toxicidad hepática es una indicación de iniciar tratamiento con NAC y reevaluación en 12 horas.



- Si se trata de **ingesta de dosis supratrapeúticas de forma repetida**, no existe una pauta de actuación universalmente aceptada. Recomendamos determinar niveles de paracetamol no metabolizado y control de la función hepática durante 36 horas desde la última ingesta.

Si durante la monitorización de 36 horas, no se detectan niveles de paracetamol o no existen datos sugestivos de toxicidad hepática, se puede dar de alta.

Si se detectan niveles de paracetamol y/o existen datos sugestivos de toxicidad hepática es una indicación de iniciar tratamiento con NAC y contactar con un centro de toxicología.

6.2. **Formas de administración de NAC:**

No hay estudios que comparen la forma de administración oral e intravenosa. Ambas rutas han demostrado ser eficaces.

Debe usarse la vía intravenosa cuando la vía oral esté contraindicada.

- **Administración oral** o nasogástrica por sonda (Existen dudas de que el carbón activado pudiera inactivar su efecto, por lo que se recomienda administrar pasadas dos horas de la administración del mismo) Diluir en agua o en solución al 5%.
Dosis inicial de 140 mg/kg seguida por 17 dosis de 70 mg/kg cada 4 hora, (dosis total 1330 mg/kg)..
Si se 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) u ondansetrón (Zofrán^R 0,15 mg/kg iv).

- **Administración endovenosa:**

La administración de NAC i.v. debe ser monitorizada y debemos estar preparados para poder responder a posibles reacciones anafilácticas, relativamente frecuentes al inicio del tratamiento. Los pacientes que toleren la infusión inicial sin problemas, no requieren monitorización posterior (pero sí la pueden necesitar por otros motivos). La N-acetilcisteína se puede diluir en SG5% y SSF al 0,9%, al 0,45% y agua para inyección (Ver recomendaciones del fabricante para preparar diluciones en niños con menos de 40 KG).

PAUTA CLÁSICA: “Three-bag regimen” NAC 150 mg/kg i.v. en la primera hora, seguido de 50 mg/kg i.v. en las siguientes 4 horas (12.5 mg/k/h), y luego 100 mg/k i.v. en 16 horas (6.25 mg/k/h).

PAUTA de las “Two-bag regimen” ⁶ Estudios recientes han modificado la pauta de administración de NAC buscando disminuir el número de reacciones anafilácticas (no Ig E mediadas), los errores en la administración, así como la dosis y duración de tratamiento más ajustada.

La administración de 50 mg/kg/h durante 4 horas (200 mg/kg) seguido de 6.25 mg/kg/h durante 16 horas (100 mg/kg), ha demostrado ser eficaz en varios estudios y con menos reacciones adversas que la pauta clásica¹¹.

6.3. **Aumento de la dosis de NAC:**

En caso de ingesta masiva, (> 30 gr totales, o niveles > 500 mg/L, 3300 mcgr/L), poco frecuente en niños, ya que se debe generalmente a ingestas intencionadas en adultos; o pacientes que presentan dos veces



los niveles de la línea del nomograma, modelos farmacocinéticos avalan la administración de dosis más elevadas de NAC y durante más tiempo. Se recomienda en estos casos contactar con el Servicio Nacional de Toxicología⁷.

Una de las pautas recomendadas es aumentar la segunda dosis de NAC a 12.5 mg/kg durante las 16 horas, tras la dosis inicial.

6.4. **Monitorización durante la terapia:**

Si se inicia la terapia con NAC antes de 8 horas, en un paciente sin alteración de la función hepática, se recomienda valorar de nuevo los niveles de paracetamol y función hepática antes de terminar las 20 horas de infusión iv o antes de las 72 horas si es administración oral. Si existe alteración inicial de ALT o el paciente está sintomático, se recomienda control de la función hepática (INR y ALT) cada 12 horas para valorar la respuesta terapéutica.

La NAC puede elevar ligeramente INR, pero menos de 1.5.

6.5. **Duración de la terapia con NAC:**

Se deben repetir los niveles de paracetamol 2-4 horas antes de terminar la infusión de NAC intravenosa. Si son indetectables (< 10 MG/L) y ALT es normal o ha disminuido al 50% del pico máximo se puede considerar suspender la terapia. Por el contrario, si pasadas 21 horas persisten niveles de paracetamol, se debe continuar la administración de NAC de forma individualizada.

Algunos estudios en adultos, avalan en pacientes sin datos iniciales de hepatotoxicidad, repetir los niveles de paracetamol y control analítico a las 12 horas de la infusión, y si los niveles son indetectables, el paciente está asintomático y la ALT es normal, se puede suspender la NAC⁸.

6.6. **Otras terapias:** Fomepizol⁹ es un inhibidor de la alcohol deshidrogenasa, que previene la oxidación que produce metabolitos tóxicos. Se ha utilizado como coadyuvante a la NAC, a dosis de 15 mg/kg, pero la utilidad de este fármaco no está todavía comprobada.

6.7. **Medidas de depuración extracorpórea:** El fármaco es dializable pero sus metabolitos tóxicos no lo son. Dada la eficacia de la NAC, el uso de medidas de depuración extrarrenal sólo estaría indicado si no existe disponibilidad de NAC, en el caso de insuficiencia renal aguda o para depuración de otro tóxico asociado. En el caso de utilizar medidas de depuración extrarrenal la dosis de NAC se debería doblar.

6.8. **Contacto con un centro de trasplante hepático:**

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

7. **Pronóstico:**

En general en las intoxicaciones agudas el pronóstico es bueno y la mayoría cursan asintomáticas, sin precisar tratamiento. A pesar de todo, algunos autores apuntan hasta casi un 2% de casos de hepatotoxicidad severa (GOT>1.000UI) que ingresan para tratamiento específico, necesitando algunos trasplante hepático (Tabla 2).

También hay descritos casos de éxitus, varios centenares en la literatura.



De mala evolución	De probable evolución hacia Trasplante hepático
Dosis alta paracetamol	Quick> 37 seg a las 48h postingesta
Enolismo crónico	pH< 7,3 a las 24h postingesta
Tratamiento pasadas 24h	Cretinina> 3 mg/dl
Intento de suicidio	Encefalopatía hepática grados III ó IV
Edad 10-17 años	Hipofosfatemia
Otras drogas hepatotóxicas	Hiperbilirrubinemia importante
	Hipotensión refractaria

Tabla 2. Factores pronósticos en la Intoxicación aguda por paracetamol

8. Prevención:

Pacientes preescolares 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.

9. BIBLIOGRAFIA:

1. Martínez Sánchez L, Mintegi Raso S. Intoxicaciones. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Urgencias de Pediatría. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP) 3ª Edición, Octubre 2019.
2. Cairns R, Brown JA, Wylie CE, Dawson A H, Isbister GK, Buckley NA. Paracetamol poisoning-related hospital admissions and deaths in Australia 2004-2017. MJA septiembre 2019, 211(5):218-223.
3. Chiew AL, Glud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 2. Art. No.: CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub
4. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. MJA Marzo 2020, 212(4): 17-24.
5. Heard K, Dart R, Management of acetaminophen (paracetamol) poisoning in children and adolescents. En: Uptodate (en línea), consultado en marzo 2020, disponible en www.update.com
6. Chiew AL, Isbister GK, Duffull SB, Buckley NA. Evidence for the changing regimens of acetylcysteine. Br J Clin Pharmacol 2015, 81(3): 471-481.



PROTOCOLO DE INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

7. Heard K, Dart R, Acetaminophen(paracetamol) poisoning in adults: Treatment En: Uptodate (en línea), consultado en marzo 2020 , disponible en www.update.com
8. Wong A, McNulty R, Taylor D, Sivilotti M, Greene S, Gunja N, et al. The NACSTOP Trial: A multicenter, Cluster-Controlled Trial of early Cessation of Acetylcysteine in Acetaminofen Overdose. Hepatology February 2019; 69,(2): 774-784.
9. Woolum JA,. Hays WB, Patel KH. Use of fomepizole, n-acetylcysteine, and hemodialysis for massive acetaminophen overdose. Am J Emerg Med. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.09.026>

TABLAS Y FIGURAS EN EL TEXTO

	Sintomatología	Analítica
Fase I (0-24h)	Asintomático o náuseas 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, náuseas, 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-14 días)	Progresión a coma hepático y éxitus o resolución del proceso.	Continua alteración o normalización analítica en semanas y anatomopatológica en 3 meses.

Tabla 1. Etapas y manifestaciones clínicas de la intoxicación por paracetamol

De mala evolución	De probable evolución hacia Trasplante hepático
Dosis alta paracetamol	Quick > 37 seg a las 48h postingesta
Enolismo crónico	pH < 7,3 a las 24h postingesta
Tratamiento pasadas 24h	Cretenita > 3 mg/dl
Intento de suicidio	Encefalopatía hepática grados III ó IV
Edad 10-17 años	Hipofosfatemia
Otras drogas hepatotóxicas	Hiperbilirrubinemia importante
	Hipotensión refractaria

Tabla 2. Factores pronósticos en la Intoxicación aguda por paracetamol

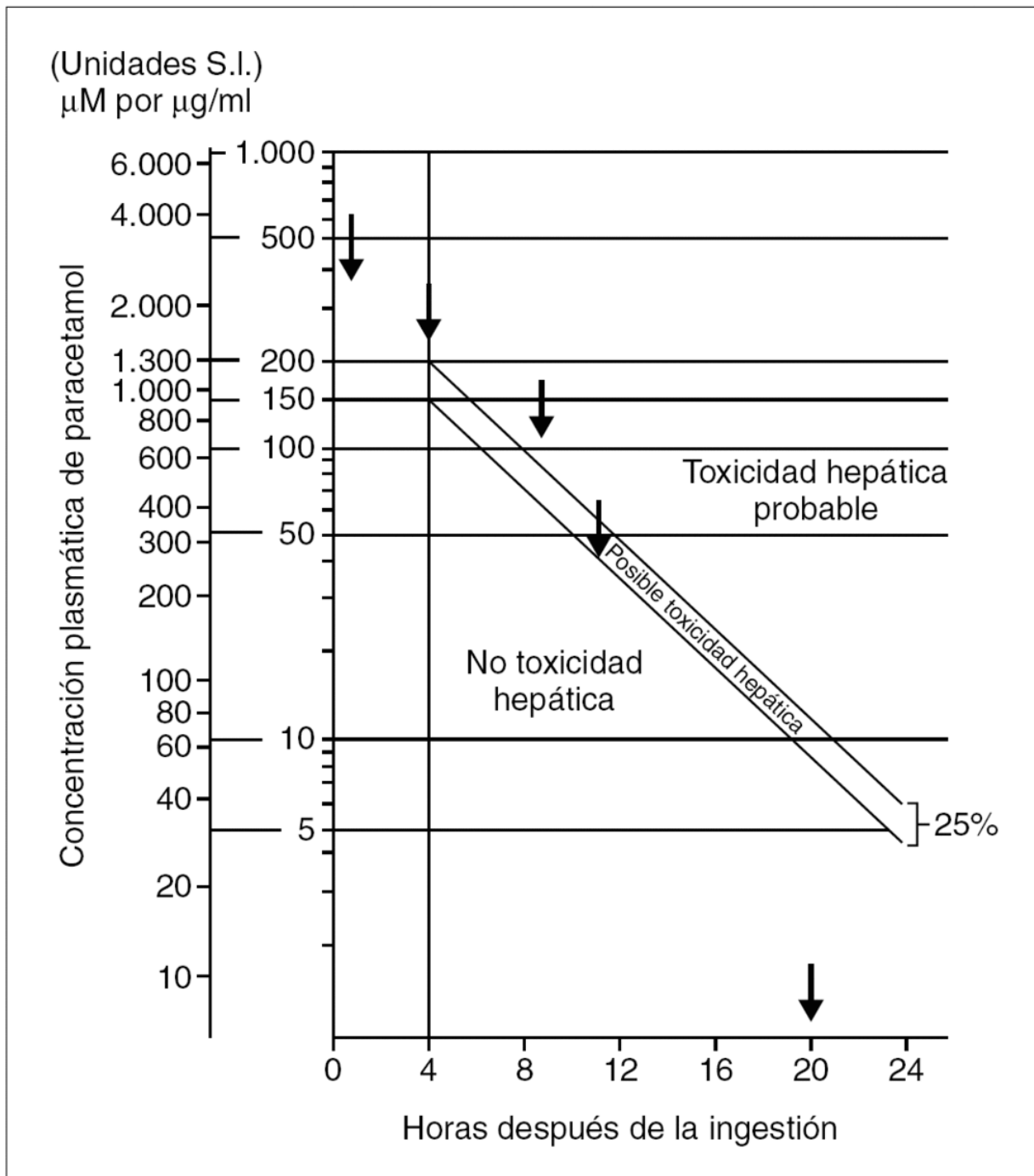
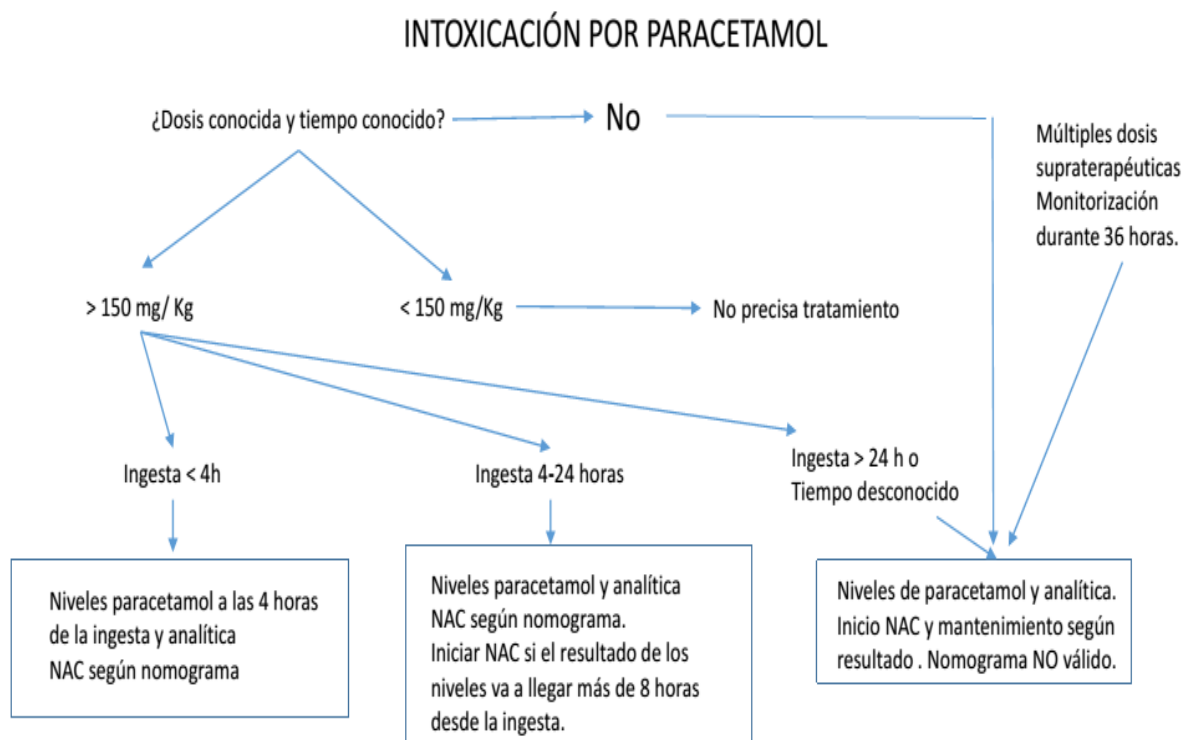


Figura 1. Nomograma Rumack (Concentración plasmática frente horas postingesta)



Esquema de actuación



Análítica: hemograma, bioquímica con función hepática, gasometría.

Factores de riesgo: condiciones que producen depleción de glutatión (malnutrición, ayuno, fibrosis quística,...), uso de inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital,...), y consumo regular de alcohol.

Monitorización: control de niveles de paracetamol y función hepática 1-2 horas antes de suspender la NAC.
Si existe alteración de la función hepática, monitorización cada 12 horas.

Suspensión de NAC: si a niveles de paracetamol indetectables, asintomático y función hepática normal o mejorando.