



RECOMENDACIONES PARA LA ATENCIÓN DE LAS INTOXICACIONES POR PARACETAMOL

Autor: Dr. A. Sergio Saracco. Médico Toxicólogo.
Magíster en Toxicología, Prof. Tit. Toxicología Universidad de Mendoza, Jefe Departamento Toxicología,
Ministerio de Salud - Gobierno de Mendoza.

Introducción.

El paracetamol o acetaminofeno (n-acetil-para-aminofenol), es un derivado del paraaminofenol al igual que la fenacetina, manteniendo sus propiedades analgésicas y antipiréticas, pero con escaso efecto antiinflamatorio, a diferencia del ácido acetil salicílico.

El paracetamol, comparado con la aspirina, no posee efecto lesivo sobre la barrera mucosa del tracto gastrointestinal, no produce disfunción plaquetaria, ni ha sido implicado en igual frecuencia con el síndrome de Reyé.

El acetaminofeno es un ácido débil con un pKa de 9,5 debido a su grupo hidroxilo aromático. Se absorbe rápidamente por vía oral y rectal, consiguiendo niveles terapéuticos (10-20 µg/Kg) y efecto clínico entre los 30 minutos y las 2 horas, luego de una dosis de 10-15 mg/Kg cada 4 horas. El volumen de distribución es 0,9-1 L/Kg, y la unión a proteínas transportadoras es prácticamente insignificante. Se elimina por vía urinaria, tras ser metabolizado básicamente en hígado, muestra una cinética de primer orden, con una vida media de 2-4 horas, alargándose en niños, ancianos y pacientes con disfunción hepática. Los efectos clínicos persisten 3-4 horas luego de ingerir una dosis terapéutica.

Metabolismo y Toxicidad.

Tras la ingestión, metaboliza en hígado mediante conjugación de su grupo parahidroxilo. El 90-95% se convierte en conjugados de glucurónidos y sulfatos sin efectos tóxicos, ni actividad farmacológica. Por esta razón el paracetamol es considerado un fármaco seguro cuando es consumido a dosis terapéuticas.

En adultos la vía de conjugación principal es la glucuronización, mientras que en niños (hasta 9-12 años) es la sulfatación. Finalmente, estas formas conjugadas son excretadas por vía renal. Solo un 5-10% del total consumido, sufre procesos de oxidación a través del sistema de las oxidasas de función mixta del citocromo P-450, (presente en las células hepáticas). En este paso se forma N-acetil-para-benzoquinoneimida (NAPBQ), metabolito activo "hepatotóxico". Que cuando son ingeridas dosis normales de paracetamol, resulta en pequeñas cantidades fácilmente destoxificadas por conjugación, preferentemente con glutathione, reducido y eliminado por orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercaptúrico. En sobredosis, la producción de metabolito reactivo se ve notablemente incrementado, por la excesiva cantidad de fármaco ofrecida al hígado, que cuando llega a ser lo suficientemente importante como para disminuir el glutathione existente, en un 70 a 80% y no es regenerado, el NAPBQ deja de ser destoxificado adecuadamente, dando lugar a un enlace covalente entre el tóxico y las proteínas macromoleculares de las células hepáticas, que aromatiza a los elementos donadores de electrones celulares provocando necrosis hepatocelular.

Solo el 1-2% de paracetamol se excreta por orina sin sufrir cambio alguno.

La dosis requerida para producir toxicidad es desconocida, ya que varía en función de la actividad del citocromo P-450 (diferente entre personas), cantidad de glutathione, y capacidad de regeneración. Diferentes estudios retrospectivos sugieren que podría existir toxicidad con dosis únicas superiores a 250 mg/Kg de peso, pero en general se prefiere aceptar dosis menores para definir el riesgo de toxicidad, quedando que la dosis aguda única umbral capaz de producir daño hepático es de 140-150 mg/kg en niños, y 7,5-10 gr en adultos, habiéndose descrito lesión hepática tras ingestión crónica de 5-8 gr/día durante varias semanas ó 3-4 gr/día durante un año.

Los niños de 10 a 12 años de edad aparentan ser menos susceptible esta hepatotoxicidad (cinco veces menos que el adulto), debido a que poseen una menor contribución del citocromo P-450 al metabolismo del paracetamol.

Pacientes con desórdenes metabólicos (desnutrición, anorexia nerviosa, etc.), poseen una depleción del glutathione, habiéndose descrito casos de lesión hepática tras ingerir dosis discretas de paracetamol o múltiples dosis significativas.

Alcohólicos o enfermos con daño hepático (viral, tóxico o farmacológico), podrían presentar



hepatotoxicidad ante ingestión crónica de dosis terapéuticas de paracetamol.

Ciertos estudios indicarían que tratamientos previos con inductores del citocromo P-450 (barbitúricos, sedantes-hipnóticos, carbamazepina, hidantoínas, isoniacida, rifampicina, uso crónico de etanol, etc.), podrían incrementar la formación de metabolitos tóxicos (NAPBQ), junto al riesgo de mayor lesión hepática.

Dosis Tóxica Aguda

- **Adultos:** < 125 mg/Kg (*no hepatotoxicidad*).
250 mg/kg (daño hepático severo aprox. 50%)
350 mg/kg (*daño hepático severo aprox. 100%*)

El margen de seguridad es menor en alcohólicos crónicos y otros pacientes con inducción de P-450.

- **Adolescentes:** 125-150 mg/kg (*dosis hepatotóxica*)
- **Niños:** > 140 mg/Kg, en ingesta única.

También son mencionados otros tipos de toxicidad no frecuentes, cuyo mecanismo de producción es desconocido en la mayoría de los casos, e incluso es dudoso que puedan estar relacionados con la toxicidad directa del paracetamol, entre ellos se destacan:

- Hepatotoxicidad no dosis-dependiente, (son descritos solo dos casos en la literatura médica).
- Insuficiencia renal aguda sin fracaso hepático, tras sobredosis del fármaco, (suelen recuperarse en pocas semanas).
- Insuficiencia renal crónica asociada a sobredosificación del fármaco (es cuestionada).
- Pancreatitis, necrohemorrágica en ocasiones.
- A nivel cardíaco: necrosis miocárdica difusa, puede ser fatal. Arritmias. Miocardiopatías. Alteraciones en E.C.G.
- Coma no hepático
- Reacción de hipersensibilidad (urticaria, erupción cutánea, angioedema, etc.)
- Fallo multisistémico (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)
- Anemia hemolítica.
- Metahemoglobinemia.
- Acidosis metabólica.

Intoxicación.

En 1966 Davidson, en Inglaterra, describe el primer caso de lesión hepática vinculado a ingesta de paracetamol. Pero recién a partir de 1970 comienzan las comunicaciones con grandes series de pacientes, hasta 1975 había un solo caso publicado de hepatotoxicidad, lo que explicaría el subdiagnóstico existente hasta esa fecha.

El diagnóstico precoz de intoxicación por paracetamol es vital, pero frecuentemente se ve dificultado por el retraso en la aparición de los primeros síntomas de enfermedad (a veces hasta 48 horas), hecho que retrasa la consulta y eleva significativamente la morbimortalidad.

Estas intoxicaciones son generalmente de tipo no intencional, donde las manifestaciones tempranas pueden estar ausentes o solo consistir en náuseas, vómitos y anorexia. En oportunidades acompañada de epigastralgia y/o dolor en hipocondrio derecho, (este último síntoma puede hacer prever la aparición de hepatotoxicidad, más si va acompañado de aumento temprano en los niveles de gamma-glutamiltanspeptidasa. Luego de este primer estadio de latencia, que va de 12 a 24 horas, aparecerán las alteraciones hepatotóxicas clásicas (estadio 2), caracterizado por la necrosis centrolobulillar. El intoxicado presentará cuadro típico de hepatitis aguda, que incluye aumento de transaminasas, a partir de las 24-36 horas (puede ocurrir antes), ictericia e hígado palpable doloroso por debajo de reborde costal. La bilirrubina y el tiempo de protrombina suelen estar normales o discretamente elevados, (altos niveles de transaminasas en las primeras 24 horas, o bilirrubina con tiempo de protrombina elevado en las primeras 36 horas, sugieren que el tiempo de ingestión es previo al denunciado).

Entre las 48 y 96 horas tras la ingesta, tiene lugar la fase de mayor lesión hepática (estadio 3). El tiempo de protrombina se prolonga, y los demás marcadores de falla hepática se hacen más que



evidentes.

El óbito suele ocurrir de 3 a 7 días tras ingestión, debido generalmente a alteraciones metabólicas severas que puede resultar en encefalopatía (edema cerebral), arritmias y hemorragia por coagulopatía.

La alteración hepática puede ir acompañada de hipoglucemia, pudiendo llegar al coma hipoglucémico. En algunos casos hay alteración en los túbulos renales, con degeneración celular y necrosis aguda, que conduce a insuficiencia renal con fracaso renal oligoanúrico. Pese a la severidad del fallo renal, este cuadro generalmente es reversible, recuperándose completamente la función.

**Presencia de encefalopatía, acidosis metabólica
y aumento del tiempo de protrombina, son índice de mal pronóstico.**

Finalmente entre el cuarto día y las dos semanas (estadio 4), si una cantidad suficiente de hepatocitos permanecen viables, y el intoxicado sobrevive a las complicaciones, el hígado comenzará a regenerarse, (siendo completa a los 6-8 días en pacientes poco comprometidos). Si la toxicidad ha sido importante, la recuperación puede prolongarse semanas dejando alteraciones hepáticas permanentes.

En conjunto, la mortalidad global por esta intoxicación no supera el 2%, aunque puede alcanzar el 47% si ocurre fracaso hepático.

La sobredosis durante el embarazo ha sido asociada a aumento de morbimortalidad fetal y materna.

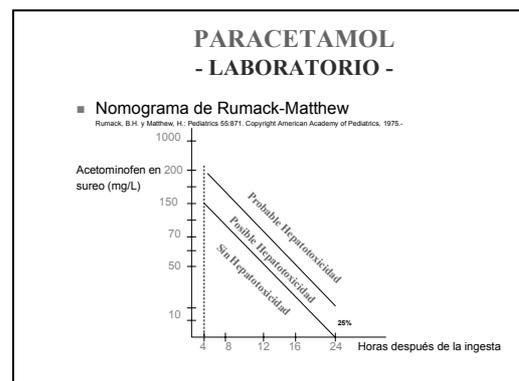
Diagnóstico Diferencial.

Hepatitis virales u otras hepatitis tóxicas.

Laboratorio

Para comenzar el tratamiento se tomará como punto guía el nomograma adaptado de Rumack-Matthew, obteniendo determinaciones de niveles plasmáticos de paracetamol a partir de las 4 hs de la ingesta, e implantando el tratamiento antidótico en aquellos casos que la línea del nomograma esté por encima de los 150 mg/L a las 4 horas, o 30 mg/L a las 12 horas.

En los enfermos que han tomado dosis múltiples a lo largo de varias horas o días, esta analítica no podrá descartar el riesgo de hepatotoxicidad, y se considerará el tratamiento más apropiado de manera independiente a la concentración.



Otros controles.

Monitorizar función renal, hepática, glucemia, amilasemia, CPK y balance electrolítico.

Tratamiento.

Si la atención es realizada en las primeras 2-3 horas de la ingestión, es de rigor proceder con las medidas de rescate gastrointestinal convencionales: *Lavado Gástrico* (produce un descenso medio del 39% de la concentración de paracetamol en plasma) y *Carbón Activado* (reduce una media de 52% la curva de concentración de paracetamol, administrado dentro de la primera hora post ingesta). El uso de carbón activado seriado cada 4 horas deberá ser evaluado, y de considerarse mantenido no menos de 48 horas, (por tener el acetaminofeno circuito entero-hepático) siempre y cuando el antídoto sea administrado por vía parenteral. Queda totalmente contraindicado cuando es administrado por vía oral. En casos de utilizar carbón activado seriado, se indicará catártico una vez al día, según protocolo.

Junto a las acciones de rescate se aplicarán las medidas de soporte vital, basadas en la protección de vía aérea, control de la mecánica ventilatoria, aporte de oxígeno y apoyo hemodinámico. Además de mantener un buen balance hidroelectrolítico, administrar plasma fresco si el tiempo de protrombina se prolonga, y suministrar soluciones glucosazas ante la confirmación de hipoglucemia.

Todo enfermo debe ser ingresado a la unidad de cuidados intensivos ante la confirmación de



toxicidad hepática, a fin de permanecer cuidadosamente monitorizado, manteniendo bajo estricta vigilancia la evolución de funciones hepática y renal.

En todo momento se evitará el uso fármacos potencialmente hepatotóxicos.

Antídoto.

Desde hace más de 20 años el paracetamol posee un antídoto específico que a mejorado la supervivencia de los intoxicados, la N-acetilcisteína (NAC). Ya en 1974 artículos apuntan que esta sustancia es regeneradora del glutatión (donante de grupos sulfhidrilos), debiendo ser indicada por vía oral o I.V., de ser posible, dentro de las primeras 8 horas tras la ingestión, pero el plazo puede prolongarse hasta las primeras 24 horas, si bien el riesgo de desarrollar una lesión hepática irreversible aumenta a medida que se retrasa el comienzo del tratamiento.

Como alternativa, otro medicamento útil es la metionina,

Ante la imposibilidad de medir la concentración plasmática a las 8 horas, se recomienda empezar con la NAC si el paciente ha ingerido más de 7,5 gr (adultos) o 140 mg/kg (niños), calcule el tiempo transcurrido desde la ingesta para no perder tiempo con las medidas de rescate que interfieren con la administración del antídoto.

Una vez solicitada la analítica, para conocer la tasa plasmática de paracetamol, no será necesario solicitar un nuevo control, ya que la terapéutica se guía por el nivel inicial obtenido entre las 4 y las 12 horas tras la ingesta.

El paciente que precisa tratamiento con NAC, deberá ser internado y recibir sistemáticamente hidratación parenteral, cimetidina y vitamina K₁, (que permite valorar mejor un descenso del tiempo de protrombina).

N-acetil-citeína.

* **Vía oral:** adquiere mejor concentración hepática que en forma parenteral, a razón de 140 mg/Kg la primera dosis, seguido de 70 mg/Kg cada 4 horas hasta completar 17 dosis, (72 horas o 1330 mg/Kg). Si hay vómitos abundantes, es obligada la administración I.V.

* **Vía intravenosa:** 150 mg/kg en 200 ml de glucosa al 5% a pasar en 15 min., luego 50 mg/kg en 500 ml de glucosa al 5% a pasar en 4 horas, y finalmente 100 mg/kg en 1000 ml de glucosa el 5% a pasar en 16 horas. (20 horas y 15 minutos ó 300 mg/Kg).

* Vale J.A., Proudfoot A.T. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. Lancet 1995; 346: 547–552.

Retrasar la administración de NAC después de la intoxicación por acetaminofeno aumenta significativamente el riesgo de mortalidad.

Las reacciones adversas al tratamiento con NAC suelen ser frecuentes, pero raramente serias, caracterizadas por vómitos, diarreas y cefaleas. Sin embargo hay que tener presente la eventualidad de una reacción anafiláctica a la NAC después de una sobredosis de paracetamol.

Metionina.

Al igual que la NAC actúa como donante de grupos sulfhidrilos. Se utiliza por vía oral y la dosis es de 200 mg/kg/día cada 4 horas hasta un total de 4 dosis. En adultos se calcula 2,5 gr cada 4 horas.

Otra posibilidad terapéutica a considerar en los pacientes más graves, es el trasplante hepático, debiendo tener ciertos recaudos ya que no hay publicaciones que demuestren acabadamente una mejoría en la supervivencia de estos pacientes con fallo hepático fulminante.

Las indicaciones de trasplante hepático para estos enfermos, son básicamente cuatro:

pH menor a 7,30; Tiempo de Protombina mayor de 100 segundos; Creatinina sérica mayor de 3 mg/dL (300 µg/L) y encefalopatía hepática grado III o mayor.

Las contraindicaciones son el edema cerebral con hipertensión endocraneal (> 25 mmHg), fallo hemodinámico con shock refractario al tratamiento, sepsis y pancreatitis. Además existiría una contraindicación psiquiátrica en enfermos con antecedentes de tentativas de suicidio repetidas.

Casos Especiales.

Si el paciente tiene diagnóstico tardío de hepatitis tóxica por paracetamol, igualmente inicie y continúe con toda la pauta de NAC, por tarde o inútil que parezca.



Ante la presencia de daño hepático severo está indicada la Hemodiálisis ó Hemoperfusión con Carbón Activado.

Embarazo.

El paracetamol atraviesa la barrera placentaria y puede ser hepatotóxico para el feto. Sin embargo ni con el paracetamol, ni con la NAC se ha demostrado riesgo teratogéno, por lo que en la embarazada se utilizará la NAC con los mismos criterios que en el resto de los casos. La intoxicación por paracetamol no justifica un aborto terapéutico.

Alta.

El alta esta indicada ante la remisión de los síntomas y mejoría de laboratorio. Se sugiere seguimiento ambulatorio y control por lapso de 3 meses, monitoreando función hepática y renal.

Bibliografía.

1. Amitai Y, Mitchell AA, Mc Guigan MA, Lovejoy PH. Ipecac-induced emesis and reduction of plasma concentrations of drugs following accidental overdose in children. *Pediatrics* 1987; 80: 364-367.
2. Bray GP, Mowat C, Muir DF, et al. The effect of chronic alcohol intake on prognosis and outcome in paracetamol overdose. *Hum Exp Toxicol.* 1991. 10: 435-438.
3. Canalesse J, Gimson AES, Davis M, Williams R. Factors contributing to mortality in paracetamol-induced hepatic failure. *BMJ* 1981; 282: 199-201.
4. Cetaruk EW, Dart RC, Horowitz RS, et al. Extended-release acetaminophen overdose. *JAMA.* 1996. 275 (9): 686.
5. Cheung L, Potts RO, Meyer KG. Acetaminophen treatment nomogram. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1907-8.
6. Coward RA. Paracetamol-induced acute pancreatitis. *Br Med J.* 1977. 1: 1086.
7. Davenport A, Finn R. Paracetamol poisoning resulting in acute renal failure without hepatic coma. *Nephron* 1988. 50:55.
8. Eriksson LS, Broomé U, Kalin M, Lindholm M. Hepatotoxicity due to repeated intake of low doses of paracetamol. *J Intern Med.* 1992; 231: 567-570.
9. Flanagan RJ, Mant TGK. Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. *Human Tox.* 1986. 5: 179-182.
10. Flores J, Armijo JA, Dediavilla A. *Farmacología humana.* 3ª edición; 371
11. Gilmore IT, Touvras E. Paracetamol-induced acute pancreatitis. *Br Med J.* 1977. 2:753.
12. Goldfinger R, et al. Concomitant alcohol and drug use enhancing acetaminophen toxicity. *Am J Gastroenterol.* 1978; 70: 385.
13. Goodman, A., Goodman, LS, Rall, TW, Murad, F. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 7ª edición; 643-680.
14. Harrison PM, O'Grady JG, Keays RT, et al. Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *BMJ* 1990; 301: 964-966.
15. Harrison PM, Keays R, Bray GP, et al. Improved outcome paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335: 1572-73.
16. Henretig, FM., Selbst, SM, Forrest, C. Repeated acetaminophen overdose. *Clin. Pediatr.* 1989; 28: 525.
17. Johnston SC, Pelletier LL Jr. Enhanced hepatotoxicity of acetaminophen in the alcoholic patient. Two case reports and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:185-191
18. Keays R, Harrison PM, Wendon JA. et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991; 303: 1026-29.
19. Larsen FS, Kirkegaard P, Resmussen A, Hansen DA. The Danish Liver Transplantation Program and patients with serious acetaminophen intoxication. *Transplant Proceedings.* 1995; 27 (6): 35 19-20.
20. Linden CH, Rumack BH. Acetaminophen overdose. *Emerg Clin North Am.* 1984. 2: 103
21. Martin J, Srnilkstein MJ, Knaap CL, Kulig KW. et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: Analysis of the National Multicenter Study 1976-1985. *N Engl J Med.* 1988. 319: 1557.
22. Minton NA, Henry JA, Frankel RJ. Fatal paracetamol poisoning in an epileptic. *Hum Toxicol.*



1988. 7: 33.
23. Neuvonen Pi, Vartiainen M, Tokola O. Comparison of activated charcoal and ipecac syrup in prevention of drug absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 557-562.
 24. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenter* 1989; 97: 439-445.
 25. O'Grady iG, Wendon J, Tan KC, et al. Liver transplantation after paracetamol overdose. *BMJ* 1991; 303: 221-23.
 26. Pratt S, Ioannides C. Mechanism of the protective action of N-acetylcysteine and methionine against paracetamol toxicity in the hamster. *Arch Toxicol* 1985;57:173-177
 27. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JAJH, et al. Intravenous N-acetylcysteine: still the treatment of choice for paracetamol poisoning. *BMJ* 1980; 280: 46-47.
 28. Prescott LF. Paracetamol overdosage: Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*. 1983. 25: 290.
 29. Rumack BH, Augenstein WL, en Haddad LM, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose. Second edition 1990. pp. 893-930.
 30. Rumack BH, Peterson RC, Koch GC, et al. Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcystein treatment. *Arch Intern Med*. 1981. 141: 380.
 31. Saracco S., Recomendaciones para la atención de las intoxicaciones por paracetamol. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Mendoza, Resolución HCA N° 04/11
 32. Seef L, et al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Aun Intern Med*.1986. 104: 399.
 33. Slattery JT, Wilson JM, Kalthorn TF, et al. Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen. Evidence of glutathione depletion in human. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987; 41: 413.
 34. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, et al. Acetaminophen overdose: a 48 hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1058-1063.
 35. Smilkein MJ, Kanapp GL, Kuling KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen oversose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319:1557-1562
 36. Stricker BH, Meyboom RH, Lindquist M. Acute hypersensitivity reactions to paracetamol. *Br Med J*. 1985. 291: 938.
 37. Tenenbein M. Hipersensitivity-like reactions ty N-acetylcysteine. *Vet Hum Toxicol* 1984;26:S3-S5
 38. Vale JA, Proudfoot AT. Acetaminophen poisoning. *Lancet* 1995. 346: 547-552.