



INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

**Protocolo elaborado por Servicio de Farmacia, Servicio de Urgencias Generales
y Servicio de Urgencias Pediátricas
Hospital General Universitario de Alicante**

Versión NOV 2009

0. INTRODUCCIÓN

La intoxicación por paracetamol suele ocurrir dentro de distintos contextos, siendo la más frecuente, la ingestión intencionada aguda en grandes dosis con fines suicidas. También se ha descrito la ingestión accidental y la coingestión de gran dosis, no intencionada, con fármacos opiáceos como la codeína. Otras formas de sobredosificación son el cálculo erróneo de la dosis, excesiva automedicación por parte del enfermo y el uso de fórmulas de adultos para niños.

Es importante realizar un diagnóstico precoz porque se encuentra entre el tipo de intoxicaciones más frecuentes, y porque puede ser difícil ya que los primeros síntomas de sobredosis, es posible que no aparezcan hasta las 24 horas después de la ingestión.

PRESENTACIONES DISPONIBLES

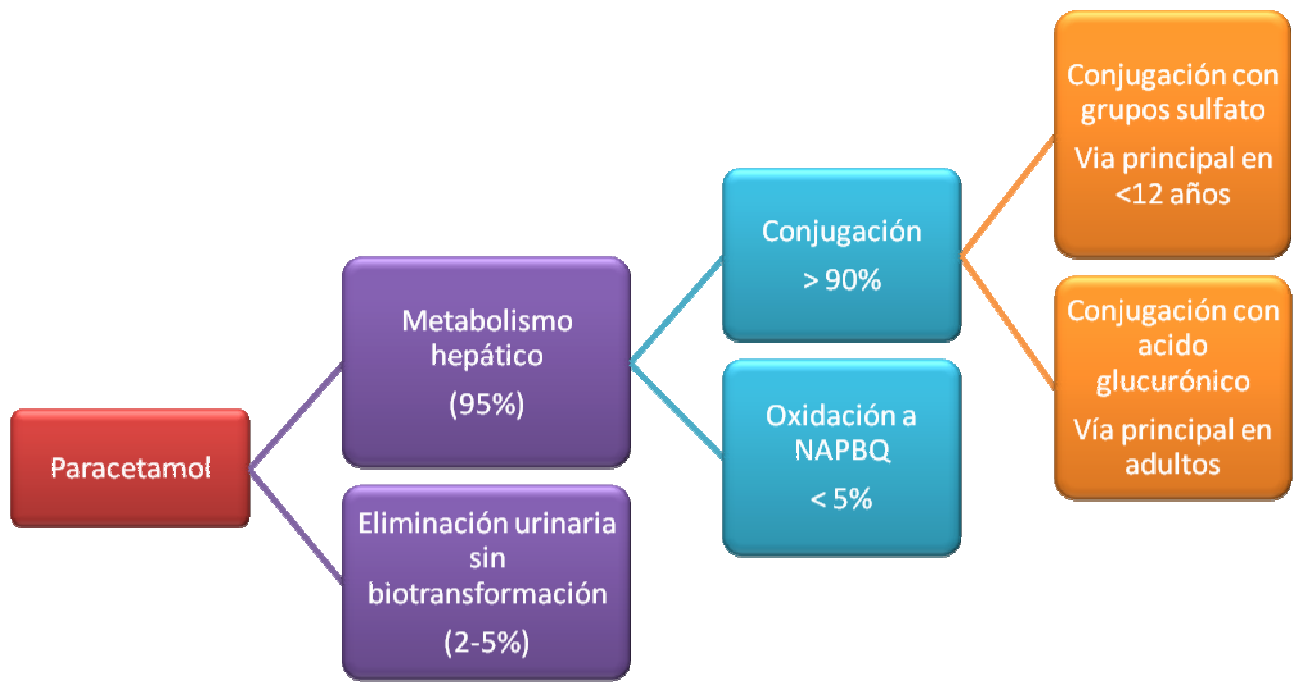
Forma farmacéutica	Dosis
Cápsulas	500 mg
Comprimidos	500 mg 650 mg, 1000 mg
Compr. bucodispersables	250 mg
Compr. efervescentes	1000 mg
Sobres granulado efervescente	1000 mg
Sobres solución oral	650 mg

PRESENTACIONES PEDIÁTRICAS			
Forma farmacéutica	Concentración	Volumen envase	Dosis total envase
Solución	100 mg/mL	30 mL	3000 mg
Solución	100 mg/mL	60 mL	6000 mg
Solución	150 mg/5 mL (30 mg/mL)	90 mL	2700 mg
Solución	24 mg/mL	120 mL	2880 mg
Suspensión	120 mg/5 mL (24 g/mL)	120 mL	2880 mg

1. MECANISMO DE TOXICIDAD.

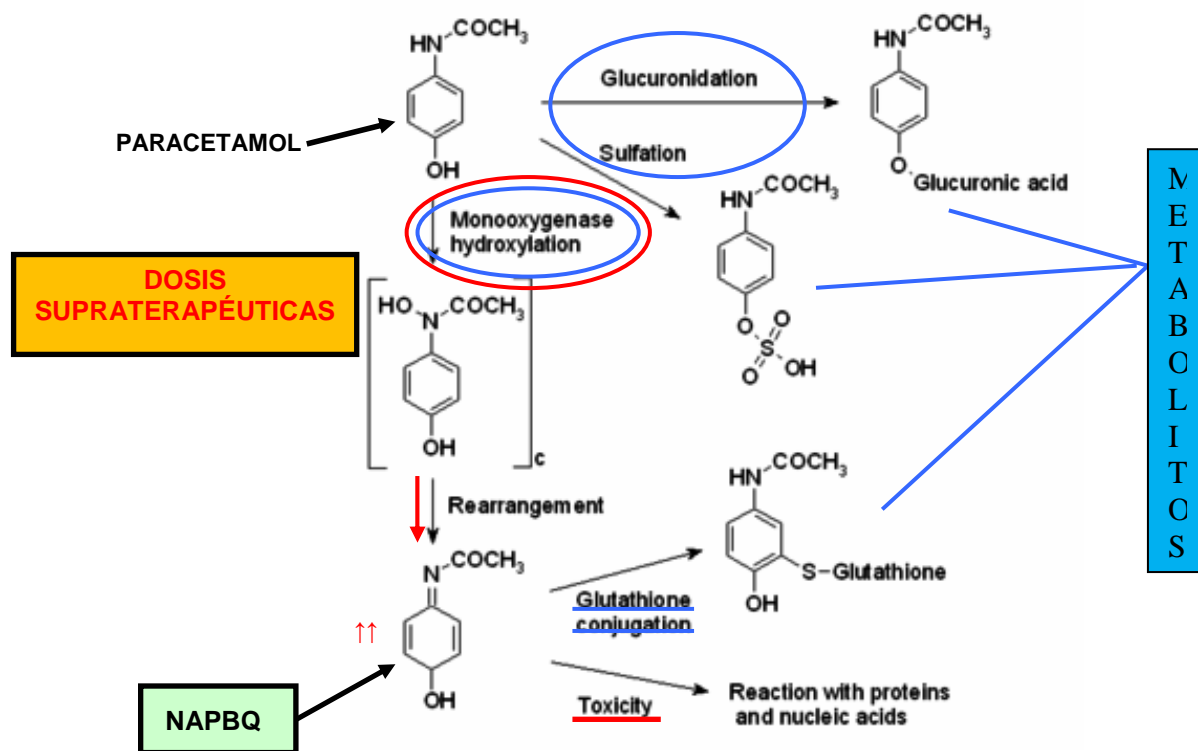
1.1. TOXICOCINÉTICA

- El paracetamol se absorbe por vía digestiva, alcanza un pico plasmático a los 40-60 minutos. En sobredosis, la mayor parte de paracetamol se absorbe en 2 horas, pero no alcanza el pico plasmático hasta las 4 horas.
- Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria.
- Cuando el paracetamol es administrado a dosis terapéuticas en adultos, el 95% es metabolizado en el hígado y el resto se excretan inalterada por la orina. De la fracción metabolizada por el hígado, el 90% sufre conjugación con ácido glucurónico o sulfatos y el resto es metabolizado por el citocromo P-450 en un metabolito tóxico: N-acetil-p-benzoquinoneimida (NAPBQ). Este metabolito es rápidamente detoxificado gracias a la conjugación con glutatión.



1.2. ACCIÓN TÓXICA HEPÁTICA

Tras una ingestión aguda de paracetamol, la glucuronidación y sulfatación se saturan, siendo la principal vía de metabolización la del CYP-450. Como resultado hay un incremento en la producción y acumulación de NAPBQ que excede la capacidad de regeneración de las reservas hepáticas de glutatión. La gran reactividad de NAPBQ le permite unirse covalentemente a las proteínas de la superficie de los hepatocitos hasta causar necrosis del tejido.



Para poder tratar correctamente la intoxicación por paracetamol, es muy importante conocer tanto la dosis ingerida como el tiempo transcurrido desde su ingesta.

Dosis de Paracetamol relacionadas con el daño hepático:

	Adultos y niños > 6 años	Niños < 6 años
Ingestión aguda única	> 150 mg/Kg o 7.5 gr si se ha ingerido en las 8 horas anteriores	>200 mg/Kg si se ha ingerido en las 8 h anteriores
Ingestión repetida supratrapéutica	> 200 mg/Kg o 10 gr durante un único periodo de 24 h	>200 mg/ Kg durante un único período de 24 h
	> 150 mg/Kg o 6 gr durante un periodo de 24 horas en las 48 horas previas	> 150 mg/Kg durante un periodo de 24 horas en las 48 horas previas
	> 100 mg/Kg o 4 gr/día en pacientes con factores de riesgo*	> 100 mg/Kg durante un periodo de 24 horas en las 72 horas previas

* Ver página 8: Factores de Riesgo

2. EVOLUCIÓN CLÍNICA

2.1. INTOXICACIÓN AGUDA

La intoxicación por paracetamol produce un cuadro clínico dominado por el desarrollo de una insuficiencia hepática por necrosis. Este cuadro puede ser dividido en cuatro etapas, según el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de la ingesta:

- **Estadio I (0-24 horas post-ingestión):** Los enfermos suelen encontrarse completamente asintomáticos. Es posible la aparición de náuseas, vómitos y malestar general. También pueden presentar epigastralgia y dolor en hipocondrio dcho. A veces se observan descensos del índice de Quick sin aumento de las transaminasas, que no indican necesariamente el desarrollo de hepatotoxicidad.
En casos de intoxicaciones muy graves: > 20 gr o concentraciones séricas > 240 mcg /ml, las manifestaciones clínicas pueden ser coma, shock y ECG con signos de isquemia miocárdica.
El paciente puede evolucionar favorablemente o entrar en el siguiente estadio.
- **Estadio II (24-48 horas post-ingestión):** El paciente puede seguir asintomático o iniciar síntomas relacionados con la hepatotoxicidad como hepatomegalia dolorosa y subictericia muco-cutánea.
La elevación de las transaminasas comienza entre las 24 y 36 horas, pero en algunos casos puede ocurrir a las 16 horas o antes. La bilirrubina, el tiempo de protrombina (TP) y el índice de Quick pueden ser normales o se encuentran ligeramente alterados: aumento de la bilirrubina total (a expensas de la bilirrubina indirecta) y descenso del índice de Quick.
Marcadas elevaciones de niveles de transaminasas (mayores de 1000 UI/L en las primeras 24 horas), bilirrubina o TP en las primeras 36 horas, sugieren que el tiempo de ingestión es previo al mencionado.
En esta fase pueden aparecer ya signos de disfunción renal (por necrosis tubular) aunque la uremia pueda ser normal, ya que en presencia de daño hepático hay una disminución de su síntesis.
El paciente puede evolucionar favorablemente hacia la normalización en 3-4 días o entrar en el siguiente estadio.
- **Estadio III (72-96 horas post-ingestión):** Es la fase de mayor lesión hepática. El paciente puede mostrarse asintomático o sufrir un fallo hepático fulminante con encefalopatía y coma.
Los niveles de transaminasas (ALT y AST) pueden superar hasta 100 veces los valores normales. El pico de elevación del TP se presenta a las 72-96 horas.
La mayoría de los pacientes se recuperará completamente con el tratamiento adecuado, y si el paciente fallece generalmente ocurrirá de tres a siete días tras la ingestión de paracetamol. La muerte en estos pacientes es debida a la encefalopatía hepática, hemorragia por coagulopatía y fallo multiorgánico.
Aunque el fallo renal sea severo, es casi siempre reversible.
- **Estadio IV (4 días-2 semanas post-ingestión):** Si el daño generado durante el estadio III no ha sido irreversible, los hepatocitos pueden regenerarse y el paciente sobrevive. La

recuperación es a menudo completa en 5-6 días, pero si la toxicidad ha sido importante la recuperación puede prolongarse durante más de dos semanas. La mayoría de los pacientes que sobreviven a una intoxicación por paracetamol no presentan ninguna disfunción hepática crónica.

2.2. INTOXICACIÓN SUBAGUDA

Ocurre en aquellos casos en los que la ingestión de dosis fraccionadas de paracetamol se produce durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, 1-2 gr cada 3-4 horas durante 24-48 o 72 h por un proceso odontológico. Estos pacientes pueden desarrollar también cuadro clínico grave con náuseas, vómitos, dolor abdominal y afectación hepatocelular. Los alcohólicos crónicos son especialmente sensibles a este tipo de intoxicación.

3. DIAGNÓSTICO

Para la evaluación del riesgo de toxicidad, se debe tomar como referencia el nomograma adaptado de Rumack-Matthew (Figura 1: Nomograma “150” de Rumack-Matthew). Este nomograma relaciona:

- Concentraciones plasmáticas de paracetamol
- Tiempo transcurrido desde la ingesta de paracetamol
- Probabilidad de daño hepático

Si conocemos el tiempo transcurrido desde la ingesta:

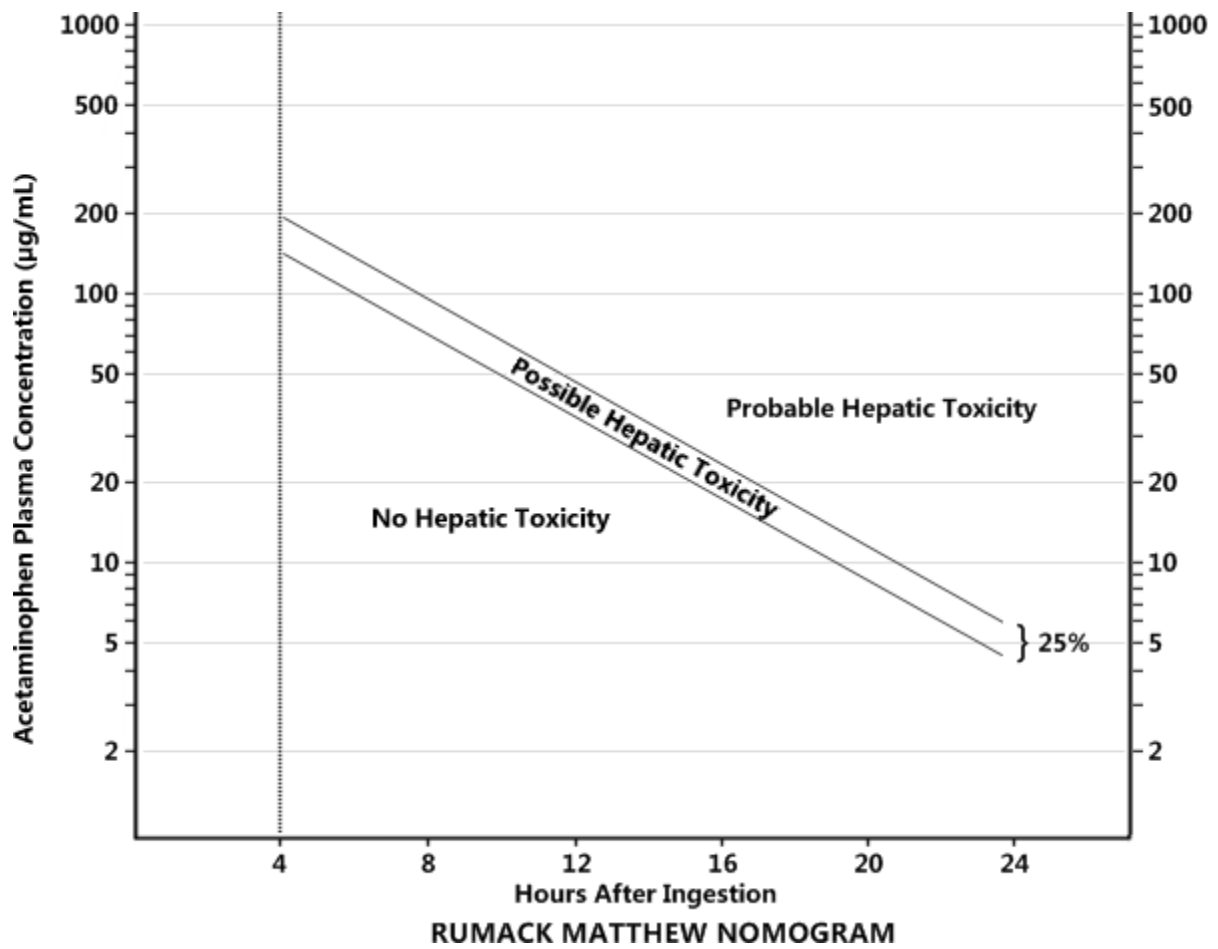
- Determinar la concentración plasmáticas de paracetamol a partir de 4 horas tras la ingesta
 - Especificar en la *Hoja de Monitorización Farmacocinética*:
 - Fecha y hora de ingesta
 - Hora de extracción de la muestra plasmática
 - No es necesario realizar determinaciones adicionales de niveles plasmáticos posteriores porque se calcula la probabilidad de toxicidad hepática, con el nomograma de Rumack-Matthew

Si no conocemos el tiempo transcurrido desde la ingesta:

- Debemos realizar una determinación inicial (al ingreso) de niveles plasmáticos de paracetamol y otra 4 horas después.
 - Especificar en la *Hoja de Monitorización Farmacocinética*:
 - Hora de extracción de la muestra plasmática

Aunque en los pacientes que han tomado dosis múltiples a lo largo de varias dosis o días, no se puede aplicar el nomograma de Rumack-Matthew, es recomendable la determinación de niveles de fármaco en sangre.

Figura 1: Nomograma "150" de Rumack-Matthew



NOMOGRAMA "150" para decidir el uso de la NAC ⁴⁵	
TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA INGESTA	USAR NAC SI LA CONCENTRACION PLASMATICA DE PARACETAMOL ES:
4 horas	> 150 mcg/ml
6 horas	> 100 mcg/ml
8 horas	> 80 mcg/ml
10 horas	> 50 mcg/ml
12 horas	> 30 mcg/ml
14 horas	> 20 mcg/ml
16 horas	> 10 mcg/ml
18 horas	> 7 mcg/ml
20 horas	> 6 mcg/ml
22 horas	> 5 mcg/ml
24 horas	> 4 mcg/mL

Se deberá iniciar tratamiento, con N-acetilcisteína, en aquellos pacientes cuyas concentraciones séricas se encuentren por encima de la línea “150” del nomograma:

- 150 mg/L a las 4 horas y 37.5 mg/L a las 12 horas (es lo que se conoce como la línea de tratamiento rebajada o **nomograma “150” de Rumack-Matthew**: Figura 1).

El nomograma “150” de Rumack-Matthew no predice el grado de supervivencia y sólo ha sido validado en pacientes adultos no alcohólicos, sin disfunción hepática previa, tras una ingesta masiva (intoxicación aguda).

Factores de riesgo

La línea de tratamiento habitual puede modificarse cuando exista alguno de los siguientes **factores de riesgo**:

- Pacientes alcohólicos crónicos.
- Pacientes que toman fármacos inductores del CYP-450, como pueden ser los anticonvulsivantes, isoniacida, griseofulvina o barbitúricos, puede existir un riesgo mayor de lesión hepática.
- Pacientes con desórdenes metabólicos (malnutridos, anorexia nerviosa) porque el acúmulo de glutatión es menor.
- Enfermedad hepática concomitante.

En estos casos la concentración plasmática de inicio de tratamiento con NAC se reducirá hasta 100 mg/L a las 4 horas y 15 mg/L a las 14 horas (**Nomograma “100” de Rumack-Matthew**)

NOMOGRAMA “100” para decidir el uso de la NAC ⁴⁶	
TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA INGESTA	USAR NAC SI LA CONCENTRACION PLASMÁTICA DE PARACETAMOL ES:
4 horas	> 100 mcg/ml
6 horas	> 80 mcg/ml
8 horas	> 60 mcg/ml
10 horas	> 40 mcg/ml
12 horas	> 25 mcg/ml
14 horas	> 15 mcg/ml
16 horas	> 8 mcg/ml
18 horas	> 6 mcg/ml
20 horas	> 5 mcg/ml
22 horas	> 4 mcg/ml
24 horas	> 3 mcg/mL

4. TRATAMIENTO

4.1. MEDIDAS GENERALES

Las medidas generales son el lavado gástrico y el uso de carbón activado.

Su uso va a depender de:

- Dosis de paracetamol ingerida
- Tiempo transcurrido desde la ingesta
- Nivel de conciencia y situación clínica del paciente

4.2. LAVADO GÁSTRICO

Puede reducir la absorción del fármaco si se realiza dentro de las primeras 2 horas posteriores a la ingesta.

4.3. CARBÓN ACTIVADO

Es la mejor opción para reducir la absorción del fármaco.

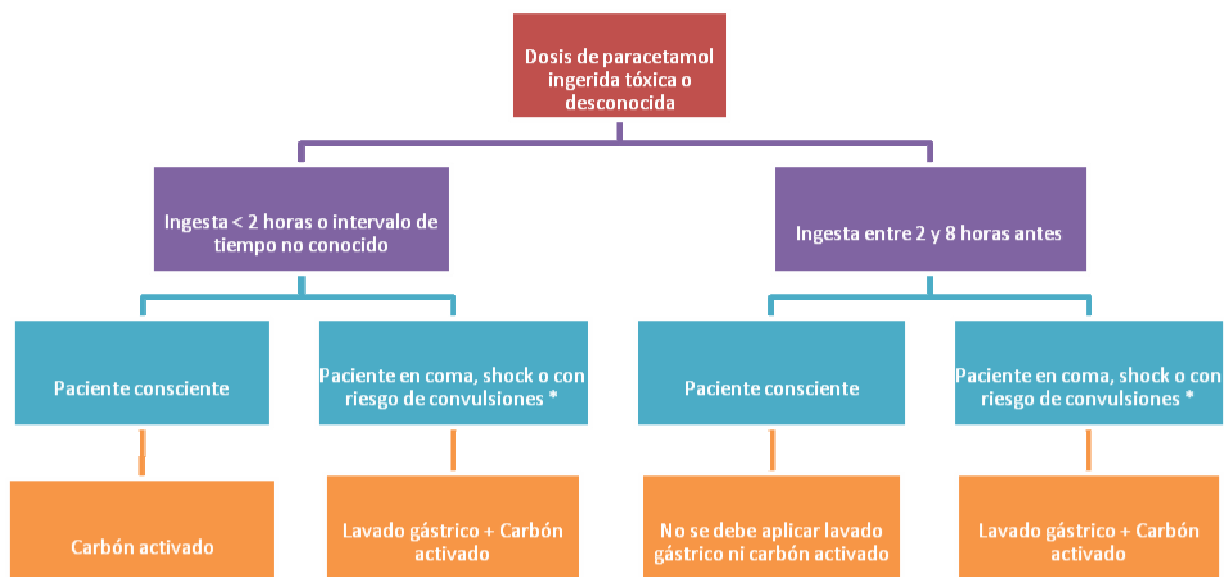
Debemos administrar una dosis de carbón activado durante las dos primeras horas posteriores a la ingesta.

Pauta posológica: La dosis que se debe administrar es de 50 gr.

- En ingestas de paracetamol superiores a 250 mg/Kg, se recomienda administrar una segunda dosis de 50 gr de carbón activado.

La administración de carbón activado, no provoca una variación significativa en las concentraciones de N- acetilcisteína, cuando ésta se administra por vía oral.

Presentaciones disponibles: Carbón activo frascos 25 g/200 mL



*: si el paciente está en coma, shock o con riesgo de convulsiones: el lavado gástrico debe hacerse intubando previamente al paciente. Ver protocolo de descontaminación digestiva en la ingesta medicamentosa aguda

4.4. ANTÍDOTOS ESPECÍFICOS: N- ACETILISTEÍNA

El N-acetilcisteína (NAC) es el antídoto de elección, fundamentalmente por ser bien tolerado y porque se ha demostrado que puede aportar beneficio terapéutico iniciando su administración hasta 24 horas tras la ingesta de paracetamol (se obtienen mejores resultados si la administración se inicia antes de las 15 horas post-ingesta).

Se debe iniciar el tratamiento con NAC lo antes posible, sin esperar a conocer los niveles plasmáticos de paracetamol.

Se puede administrar por vía oral e intravenosa.

También se debe administrar NAC en los pacientes que han desarrollado hepatotoxicidad después de una sobredosis de paracetamol, con independencia de la dosis ingerida y del tiempo transcurrido desde la ingesta.

En España, se prefiere la administración intravenosa de NAC, porque con la administración oral muchos pacientes presentan náuseas y vómitos, y además no se dificultan las medidas de vaciado gástrico y administración de carbón activado.

4.4.1. VÍA INTRAVENOSA

Las soluciones intravenosas de NAC se preparan extemporáneamente. Entre las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa del fármaco cabe destacar: urticaria, angioedema y síntomas respiratorios como el broncoespasmo, aunque se presentan en raras ocasiones.

Presentaciones disponibles: N-acetilcisteína 20% (200 mg/mL vial 10 mL)

4.4.1.1. ADULTOS

La pauta posológica habitual consiste en la administración de NAC iv en 20 horas:

- **Dosis de carga:**
 - 1ª infusión: 150 mg/kg en bolo lento o diluidos en 200 ml de glucosa al 5% durante 30 minutos.
- **Dosis de mantenimiento:**
 - 2ª infusión: 50 mg/kg en 500 ml de glucosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.
 - 3ª infusión: 100 mg/kg en 1000 ml de glucosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas

Dosis de carga (1ª infusión)	Dosis de mantenimiento	
	50 mg / Kg (2ª infusión)	100 mg/Kg (3ª infusión)

Volumen en ml de NAC al 20% que hay que añadir a:

Peso del paciente en Kg	200 ml de Glucosa al 5%	500 ml de Glucosa al 5%	1000 ml de Glucosa al 5%	Total ml de NAC administrados en 20 horas
50 Kg	37.5	12.5	25	75
60 Kg	45	15	30	90
70 Kg	52.5	17.5	35	105
80 Kg	60	20	40	120
90 kg	67.5	22.5	45	135
1 x Kg	0.75 x Kg	0.25 x Kg	0.5 x Kg	1.5 x Kg

4.4.1.2. PEDIATRÍA

En niños, el volumen de la solución de glucosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y peso para evitar la congestión vascular pulmonar.

- Preparar solución estándar: 50ml NAC 20% + 200ml SG5% → solución NAC 40mg/ml.
 - D* = 150mg/kg iv 15min → 3,75ml x kg en 15min.
 - D2 = 50mg/kg iv 4h → 1,25ml x kg en 4h.
 - D3 = 100mg/kg iv 16h → 2,5ml x kg en 16h.

4.4.2. VÍA ORAL

Cuando por cualquier razón la vía intravenosa no es practicable, por efectos adversos graves tras la administración intravenosa de NAC, es necesario recurrir a la vía oral.

La pauta recomendada establece un esquema de 72 horas:

- Dosis de carga: 140 mg/kg
 - Dosis de mantenimiento: 70 mg/kg cada 4 horas hasta un total de 17 dosis.

4.4.3. EMBARAZO.

El paracetamol puede atravesar la barrera placentaria y es capaz de producir hepatotoxicidad y muerte del feto tras una intoxicación materna. El riesgo de muerte fetal es directamente proporcional al retraso en el inicio de la terapia con NAC. Hasta la fecha no se han encontrado datos que sugieran que NAC sea dañino para el feto, por lo que se recomienda seguir la misma pauta de tratamiento que en las mujeres no embarazadas.

4.5. OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS

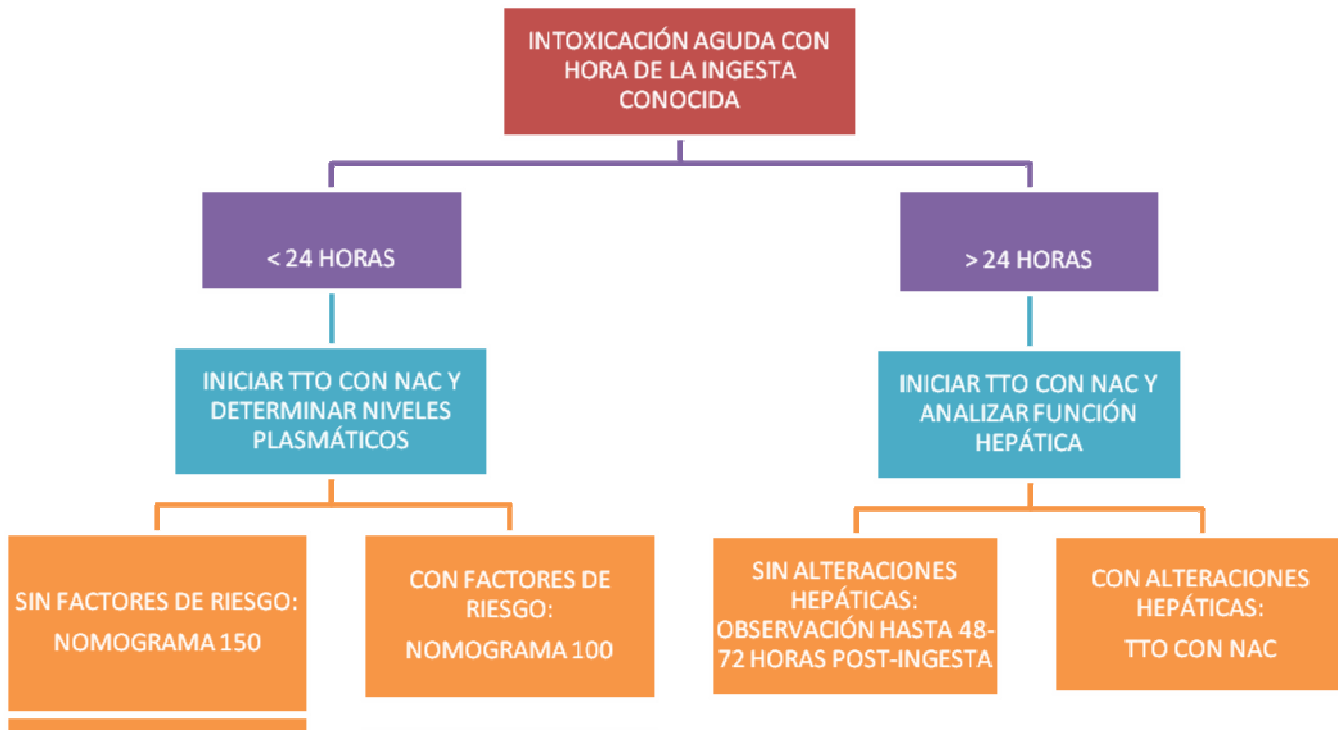
TRASPLANTE HEPÁTICO

Reduce la mortalidad a corto plazo, sin embargo la mortalidad entre los pacientes trasplantados se aproxima al 28% y no se conoce la supervivencia a largo plazo.

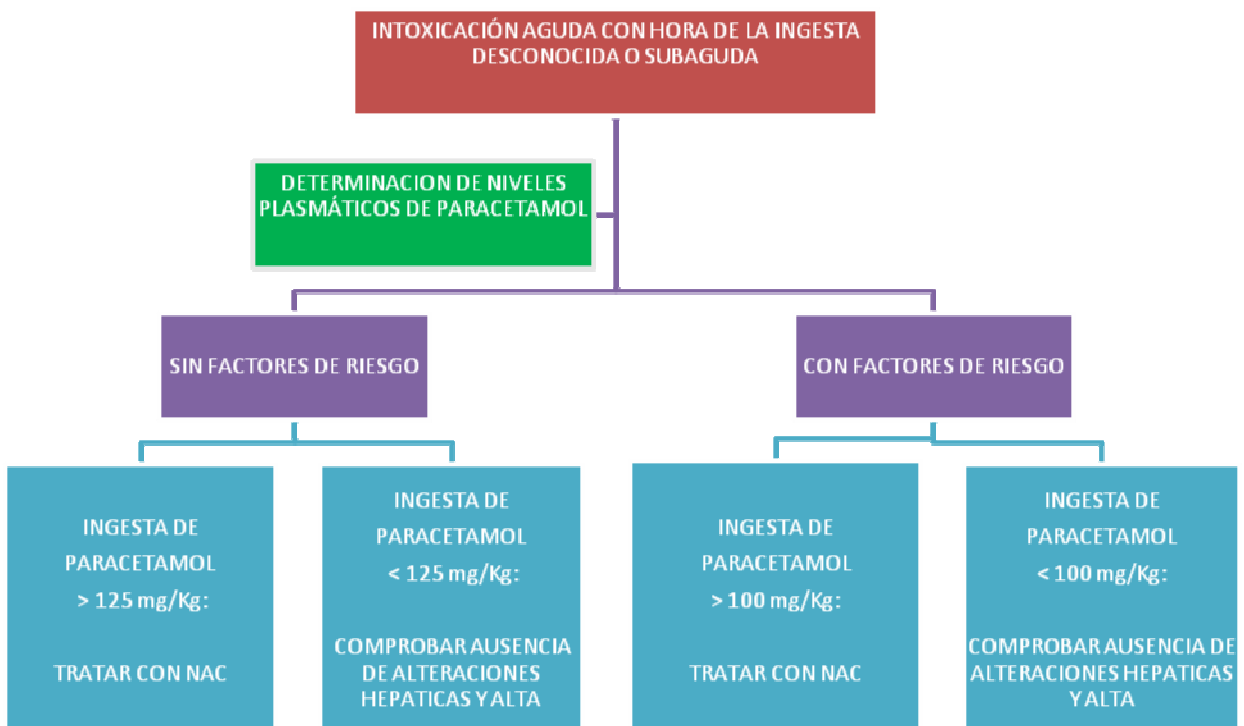
Además, una proporción importante de los pacientes en lista de espera de un trasplante, sobrevive con el tratamiento conservador. Tampoco hay que olvidar que, la decisión de proceder al trasplante, en el caso de pacientes que han intentado suicidarse es una tarea difícil, que puede limitar esta opción terapéutica.

5. ALGORITMOS

5.1. INTOXICACIÓN AGUDA CON HORA DE INGESTA CONOCIDA



5.2 INTOXICACIÓN AGUDA CON HORA DE INGESTA DESCONOCIDA O SUBAGUDA



6. DESTINO DEL PACIENTE

El destino del paciente dependerá de su estado clínico y del tiempo de observación hospitalaria, que inicialmente suponemos, va a precisar el paciente:

- Paciente estable
 - menos de 24 horas: ingreso en Observación de UCE.
 - más de 24 horas y menos de 48- 72 horas: ingreso en UCE.
- Paciente inestable o que va a precisar estancia superior a 72 horas: valorar interconsulta a UCI y hospitalización convencional.