



GOBIERNO DEL ESTADO DE
VERACRUZ
2024 - 2030

SS
SECRETARÍA
DE SALUD

SESVER
SERVICIOS DE SALUD
DE VERACRUZ

GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL





PARACETAMOL

El paracetamol o acetaminofen (n-acetil-para-aminofenol) es un derivado del para aminofenol al igual que la fenacetina, manteniendo, como ésta, un efecto antipirético y analgésico, pero sin apenas efecto antiinflamatorio, a diferencia de otros analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

1. Mecanismo de acción y toxicidad

La absorción digestiva (oral y rectal) es rápida consiguiéndose niveles terapéuticos (10-20 µg/Kg) y efecto clínico entre 30 min. y 2 horas después de unadosis (10-15 mg/Kg cada 4 horas).

El volumen de distribución es 0.9-1 L/Kg, y la unión a proteínas transportadoras prácticamente insignificante.

Normalmente el 90-93% del paracetamol es conjugado en el hígado a glucorónidos o sulfatos, que son eliminados en la orina, y cerca del 2% del paracetamoles excretado en la orina sin cambios.

Aproximadamente el 3-8% del paracetamol es metabolizado en el hígado por el complejo enzimático citocromo P450, por procesos de oxidación, esta ruta metabólica crea un metabolito reactivo tóxico, N-acetil, para-benzoquinona imina (NAPQI), el cuales rápidamente ligado al glutatión y desintoxicado.

Cuando los niveles de glutatión caen por debajo del 30% de lo normal o hay un exceso de NAPQI que supera el sistema de desintoxicación, el NAPQI libre se adhiere a las membranas celulares de los hepatocitos generando la muerte celular y la consecuencia necrosis hepática.

También puede generar una falla renal aguda por la producción de este metabolito toxico en el riñón.

2. Dosis tóxica

- La dosis terapéutica: 10-15 mg/Kg cada 4-6 horas.
- La dosis máxima: 90 mg/Kg/día en Pediatría. y 4 gramos/día en adultos.
- La dosis requerida para producir toxicidad varía en función de la actividad del citocromo P-450 (variable entre personas), cantidad de glutatión, y su capacidad de regeneración.





- Sin embargo, en varios estudios retrospectivos se sugiere que puede existir toxicidad con dosis mayor a 150-200 mg/kg en niños o 6-7 gr en adultos, es potencialmente toxico agudo.
- La dosis letal es de 13-25 gr.
- La toxicidad crónica se presenta si se ingiere más de 4 gr de paracetamol al día, luego de 2-8 días.
- La toxicidad hepática puede presentarse, aunque ya de forma muy poco frecuente durante la ingestión crónica de dosis terapéuticas de paracetamol, sobre todo en pacientes alcohólicos, pero esta afirmación está muy discutida y se desconoce qué cantidad y que frecuencia en la dosis podría dar lugar a este tipo de toxicidad.

3. Manifestaciones clínicas

La intoxicación por paracetamol produce un cuadro clínico dominado ante todo por el desarrollo de una insuficiencia hepática por necrosis. Este cuadro puede ser dividido en cuatro etapas clínicas bien diferenciadas según el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de ingestión:

3.1 Etadio I

Es generalmente un periodo latente. Se considera entre las 0 y 24 horas tras la ingestión. Los enfermos suelen encontrarse completamente asintomáticos, pero también es habitual la aparición de náuseas, vómitos y malestar general, que pueden acompañarse de palidez y sudoración.

No existe, de todas formas, correlación alguna entre la aparición de síntomas menores en un principio y el desarrollo posterior de una mayor o menor lesión hepática, sino más bien parece un proceso idiosincrásico.

3.2 Etadio II

Entre las 24 y 48 horas post-ingestión. Suponen el comienzo de la Hepatotoxicidad, son típicos de hepatitis e incluyen dolor en hipocondrio derecho, náuseas, cansancio y malestar general.

En la exploración física a menudo se palpa Hepatomegalia. La elevación de las transaminasas comienza entre las 24 y 36 horas, pero en algunos casos puede ocurrir a las 16 horas o antes. En los estudios de laboratorio la bilirrubina y el tiempo de protrombina son normales o se encuentran ligeramente elevados.





3.3 Estadío III

Es la fase de mayor lesión hepática. Comprende el tiempo transcurrido entre las 48 y 96 horas tras la ingesta. Los marcadores de fallo hepático se hacen más evidentes. Sin embargo, cuando el tratamiento ha sido exitoso el pico de transaminasas puede ocurrir antes.

El fallecimiento ocurre de tres a siete días tras la ingestión y se produce por alteraciones metabólicas intratables, complicaciones secundarias como edema cerebral y arritmias, o hemorragia por coagulopatía, a lo que se puede sumar fracaso renal agudo.

El fracaso renal anúrico u oligúrico suele deberse a necrosis tubular aguda y con frecuencia se acompaña de dolor en flancos. Aunque el fallo renal sea severo, éste también es casi siempre reversible.

La gran mayoría de pacientes se recuperará completamente.

3.4 Estadío IV

Comprende el periodo entre el cuarto día y las 2 semanas. La recuperación es a menudo completa en 5-6 días en pacientes poco afectados, pero si la toxicidad ha sido importante, la recuperación se prolonga dos semanas o más.

El hígado se regenera, si suficientes hepatocitos permanecen viables y el paciente sobrevive. Existen, sin embargo, pacientes en los cuales persisten de forma crónica algunas alteraciones hepáticas.

4. Diagnóstico

Una buena historia clínica detallada y el antecedente de ingesta.

En la mayoría de los casos el propio paciente acude a un servicio de Urgencias, dando a conocer cuál o cuáles son los fármacos consumidos, e indicando la cantidad y el momento de ingestión.





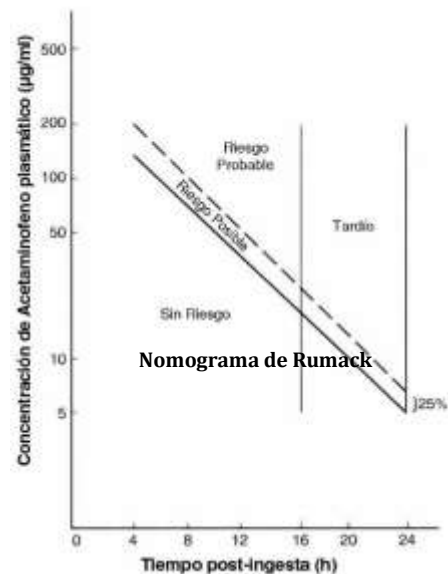
Para comenzar un tratamiento se debe tomar como punto guía el nomograma adaptado de Rumack por tanto, se deben tomar determinaciones de niveles de acetaminofen en plasma y comenzar el tratamiento oportuno antidótico, a partir de las cuatro horas tras la ingesta en caso de que aquellos se encuentren por encima de la línea del nomograma: éstos son 150 mg/L a las 4 horas, y 30 mg/L a las 12 horas.

Evidentemente la determinación del riesgo de toxicidad no sólo depende de los niveles plasmáticos, sino también de otros factores imposible de conocer como son el estado y regeneración del glutatión de esa persona, la actividad del citocromo P450 y de la formación de NAPBQ.

En caso de duda acerca del momento de la intoxicación, siempre se debe colocar, para su aplicación en el nomograma, el valor del nivel plasmático lo más retrasado posible, de forma que ésta será una actitud en la que se comenzará tratamiento con el antídoto con más probabilidad.

La determinación seriada de niveles plasmáticos puede ayudar también a determinar aproximadamente en qué momento post-ingestión nos encontramos. En caso de que el paciente haya superado el pico plasmático y los niveles estén descendiendo esto significa que hay que comenzar el tratamiento lo más rápidamente posible, sobre todo cuando el paciente ha tomado un producto de mayor vida media, debiendo entonces alargar la pauta de tratamiento.

Pero la línea de tratamiento habitual puede modificarse. En pacientes alcohólicos puede existir riesgo con concentraciones menores de paracetamol, pues tanto el glutatión hepático como plasmático se encuentra en niveles menores, produciendo además nefrotoxicidad en un gran número de pacientes con concentraciones plasmáticas superiores a 200 mg/L. En este tipo de enfermo el nomograma bajará hasta 100 mg/L a las 4 horas y 15 mg/L a las 15 horas.





5. Tratamiento

- Iniciar el A B C de la reanimación inicial.
- Iniciar medidas de descontaminación con lavado gástrico según algunos estudios, un descenso medio del 39 % de la concentración de paracetamol en plasma.
- Colocar sonda nasogástrica y aspirar el contenido gástrico. Posteriormente realizar el lavado con solución salina isotónica, con solución de bicarbonato de sodio al 5 % o agua corriente limpia con una cantidad de líquidos no menor de 5 L en el adulto hasta que el líquido salga claro y sin olor a tóxico.
- En los niños la cantidad de líquido a utilizar va a depender de la edad. Se recomienda administrar en cada irrigación la cantidad de 200 a 300 ml en el adulto y 15 ml/kg en el niño.
- El uso de carbón activado, reduce una media de 52 % la curva de concentración de paracetamol, siempre que se administre dentro de la primera hora post-ingesta.
- Si el paciente está consciente administrar carbón activado a las siguientes dosis:
 - Adultos: 1 g/kg de peso corporal diluidos en 300 ml de agua. /sulfato desodio Adultos y mayores de 12 años: 20 a 30 g. de peso disuelto en 200ml de agua (catártico).
 - Niños: 0.5 g/kg de peso corporal diluidos en 100 ml de agua. /sulfato desodio Menores de 12 años: 250 mg/kg de peso corporal disuelto en 200ml de agua (catártico).
- El uso de catárticos como el manitol está indicado en caso de dosis múltiples de carbón activado.
- Además de ayudar a la eliminación del tóxico, se sugiere la siguiente dosis.
 - Manitol 3 - 4 ml/kg de peso corporal (catártico).
 - En niños pueden administrarse 3 ml de Leche de Magnesio por cada 10 kilos de peso (catártico).





- La indicación del carbón activado puede entrar en conflicto con la indicación de antídoto vía oral. Por lo que se prefiere uso de antídoto intravenoso actualmente, por lo que este problema se encuentra solucionado.

5.1 Antídoto

El tratamiento que desde hace unos 20 años ha mejorado la supervivencia en mayor cuantía ha sido el antídoto por excelencia: la NAC (N acetilcisteína), cuyo efecto reside, sobre todo, en la posibilidad de regeneración del glutatión.

La indicación de NAC se debe hacer lo más precoz posible, existiendo una disminución de la capacidad terapéutica a medida que la indicación se retrasa.

Los mecanismos de acción de la NAC incluyen tras su administración la repleción primaria mitocondrial y citosólica de los niveles de glutatión deplecionados. Puede reparar la lesión oxidativa causada por la NAPBQ. Además, cuando se administra mucho tiempo después de la sobredosis, la NAC puede proteger de la lesión hepática por su acción sobre los neutrófilos y por restaurar el flujo de la microcirculación. Esto sugiere que la NAC es una droga con propiedades inotrópicas y un potente vasodilatador.

Existen varias pautas de tratamiento con NAC, oral e intravenosa.

- Vía oral: la dosis recomendada es una carga inicial de 140 mg/kg seguida de 17 dosis de 70 mg/kg cada 4 horas.
- Vía intravenosa: dosis inicial de 140 mg/Kg en una hora. Cuatro horas después se inician 12 dosis de mantenimiento de 70 mg/Kg en una hora cada 4 horas. En total 980 mg/Kg en 48 hora.

A pesar de tener un grado de adsorción importante al carbón activado, el tratamiento de estos pacientes con hemoperfusión ha sido desplazado por el enorme valor de la NAC en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol, y probablemente, además, no juegue un papel importante evitando el desarrollo de fracaso hepático fulminante.

Otro medicamento con este poder es la metionina. El protocolo de tratamiento de la metionina oral es simple, y la terapia se completa dentro de 12 horas en comparación con tres días para la acetilcisteína oral y 20 horas de acetilcisteína intravenosa.

La dosis para la Metionina es de 10 g fraccionados en 12 horas 2.50 g cada 4 horas vía oral.

Otra posibilidad terapéutica a valorar sería el trasplante Hepático; por supuesto, los enfermos candidatos a este tratamiento serían los más graves

ELABORADO POR MÉDICO CITVER

