

Maneig de la intoxicació per paracetamol en infants i adolescents

Rocío Rodrigo-García¹, Maria Mercadal-Hally², Inés Jiménez-Lozano³

¹Unitat d'Urgències Pediàtriques i ²Unitat d'Hepatologia i Trasplantament Hepàtic Pediàtric. Servei de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ³Farmàcia Pediàtrica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

OBJECTIUS FORMATIUS

1. Conèixer les dosis, les pautes habituals i les precaucions a l'hora d'administrar paracetamol.
2. Reconèixer els efectes secundaris de la ingesta de paracetamol i les interaccions farmacològiques més freqüents.
3. Revisar les dosis tòxiques de paracetamol i els patrons d'exposició.
4. Conèixer els factors de risc per la intoxicació per paracetamol.
5. Saber aproximar-se al diagnòstic de la intoxicació per paracetamol i conèixer-ne el diagnòstic diferencial.
6. Conèixer com dur a terme el maneig mèdic de les intoxicacions per paracetamol.
7. Conèixer els principis i les recomanacions de tractament amb l'antídot N-acetilcisteïna.

Introducció

És necessari disposar de protocols d'actuació que permetin als professionals que atenen pacients pediàtrics amb intoxicació per paracetamol unificar-ne el maneig per millorar el pronòstic i disminuir la possibilitat de retards o errors en el tractament.

Correspondència

Rocío Rodrigo-García
Unitat d'Urgències Pediàtriques. Servei de Pediatria
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Pg. de la Vall d'Hebron, 119. 08032 Barcelona
rocio.rodrido@vallhebron.cat
ORCID: 0000-0002-5664-2593

Treball rebut: 22.07.2022 - Treball acceptat: 07.10.2024

Rodrigo-García R, Mercadal-Hally M, Jiménez-Lozano I.
Maneig de la intoxicació per paracetamol en infants i adolescents.
Pediàtr Catalana. 2022;84(3):139-50.

La rapidesa en la detecció de la intoxicació per paracetamol i l'administració precoç de l'antídot disponible disminueixen la probabilitat de dany hepàtic i milloren el pronòstic quan aquest s'estableix. Per aquest motiu és important conèixer-ne les dosis habituals (Taula I), els riscos en l'administració, els patrons principals pels quals els infants s'intoxiquen i el maneig un cop té lloc la intoxicació.

Consideracions prèvies a l'administració de paracetamol

Tot i que el paracetamol és un fàrmac àmpliament utilitzat, s'han de prendre les precaucions necessàries a l'hora d'administrar-lo, conèixer-ne els efectes secundaris i també tenir en compte les interaccions farmacològiques més freqüents per administrar-lo de manera correcta.

Cal tenir una cura especial per evitar errors en l'administració del paracetamol deguts a la confusió entre mg i mL, que poden provocar una sobredosi accidental. També s'han reportat confusions de via intravenosa (10 mg/mL) per oral (100 mg/mL), en què s'ha administrat deu vegades la dosi pautaada. Caldrà tenir en compte factors específics del pacient, com les malalties de base i la medicació concomitant, i conèixer-ne els efectes secundaris i les interaccions més freqüents (Taula II).

Intoxicació per paracetamol

La dosi considerada tòxica en la ingesta de paracetamol varia entre l'exposició aguda i crònica, i depèn de l'edat del pacient. El patró d'exposició intencional és més freqüent en infants grans i la dosificació inapropiada per part del cuidador ho és en infants petits.

TAULA I

Dosificació del paracetamol

Via d'administració	Nounats i lactants de <10 kg (fins a 1 any)	Infants de >10 a 33 kg	Infants de >33 kg i adults de <50 kg	Adolescents i adults de >50 kg
Oral	10 mg/kg cada 4 h o 15 mg/kg cada 6 h (màx 60 mg/kg/dia)	10 mg/kg cada 4 h o 15 mg/kg cada 6 h (màx 60 mg/kg/dia)	10 mg/kg cada 4 h o 15 mg/kg cada 6 h (màx 60 mg/kg/dia)	0,5-1 g cada 4-6 h (màx 4 g/dia)
Endovenosa	7,5 mg/kg cada 4-6 h (màx 30 mg/kg/dia)	15 mg/kg cada 4-6 h (màx 60 mg/kg/dia o 2 g/dia)	15 mg/kg cada 4-6 h (màx 60 mg/kg/dia o 3 g/dia)	1 g cada 4-6 h (màx 4 g/dia)
	<3 mesos	De 3 mesos a 12 anys	De 12 a 18 anys	
Rectal	30 mg/kg DU i continuar amb 15-20 mg/kg cada 6-8 h (màx 60 mg/kg/dia en diverses dosis)	30-40 mg/kg DU (màx 1 g) i continuar amb 15-20 mg/kg cada 6-8 h (màx 90 mg/kg/dia o 4 g/dia)	1 g cada 4-6 h (màx 4 g/dia)	

DU: dosi única. (Creació dels autors. Taula basada en informació de prescripció cedida pel Servei de Farmàcia de l'Hospital Vall d'Hebron).

TAULA II

Consideracions prèvies a la presa de paracetamol

Factors de risc específics del pacient	
Insuficiència renal	En cas d'insuficiència renal greu (aclarament de creatinina <10 mL/min/1,73 m ²), l'interval entre dues preses ha de ser com a mínim de 8 hores.
Alcoholisme	El consum crònic, encara que poc freqüent en pediatria, és cada cop més vist en adolescents i pot potenciar la toxicitat hepàtica del paracetamol.
Insuficiència hepàtica	Atès que el paracetamol metabolitza principalment per aquesta via, cal evitar o reduir la dosi.
Anèmia	Degut a la possible aparició d'alteracions sanguínies, es recomana precaució en aquests pacients i evitar tractaments perllongats.
Deficiència de glucosa-6-fostat-deshidrogenasa	El paracetamol a dosis altes pot precipitar una crisi hemolítica aguda en aquests pacients.
Al·lèrgia a salicilats	El paracetamol és una alternativa en pacients al·lèrgics a salicilats o altres antiinflamatoris no esteroïdes. Tot i així, s'han donat casos de reacció creuada.
Efectes secundaris principals	
Hepàtics	Augment de transaminases, fosfatasa alcalina i bilirubina. A dosis altes s'ha descrit hepatotoxicitat, especialment en pacients alcohòlics i fràgils.
Hipersensibilitat	Exantema, urticària, dermatitis al·lèrgica, febre. També s'han descrit angioedema i reaccions anafilàctiques.
Hematològics	Trombopènia i leucopènia en tractaments perllongats a dosis altes. S'han descrit agranulocitosi i anèmia aplàstica en casos greus.
Menys freqüents	Malestar, hipotensió arterial, hipoglucèmia, piúria estèril.
Interaccions farmacològiques més freqüents del paracetamol	
Anticoagulants orals	Pot augmentar el temps de protrombina (TP) en tractaments perllongats a dosis altes.
Isoniazida	Redueix el metabolisme i augmenta el risc d'hepatotoxicitat.
Fenobarbital, fenitoïna	En cas de sobredosi poden induir la formació de metabòlits del paracetamol responsables de l'hepatotoxicitat.

(Creació dels autors. Taula adaptada de la referència número 8)

Dosis tòxiques

La dosi tòxica en una **ingesta aguda** en infants és de 150 mg/kg (per alguns autors a partir de 200 mg/kg en menors de 6 anys) i entre 7,5 g i 10 g en adults. En nounats i lactants fins a 2 mesos, i en pacients

amb factors de risc per desenvolupar hepatotoxicitat s'han de considerar potencialment tòxiques dosis de més de 75 mg/kg. La toxicitat és més freqüent en ingestes de 250 mg/kg o més de 12 g en 24 h. Els pacients que ingereixen dosis superiors a 350 mg/kg desenvolupen toxicitat hepàtica greu si no es tracten.

En **sobredosis cròniques**, la dosi tòxica mínima en infants és a partir de 150 mg/kg durant 2 a 4 dies, especialment a l'inici de quadres febrils i amb ingesta oral disminuïda.

Patrons d'exposició

Intencional

Més prevalent en infants grans i adolescents. Sol ser una sobredosi única. En aquests casos, és més freqüent el desenvolupament d'hepatotoxicitat que en les ingestes exploratòries. També s'han reportat casos d'enverinament intencional com a forma de maltractament infantil.

No intencional o accidental

Són més freqüents en els infants més petits.

- **Exploràtoria (curiositat infantil).** La gran majoria d'aquest tipus d'ingesta es relaciona més sovint amb dosis baixes i rarament implica morbimortalitat.
- **Dosificació inapropiada per un cuidador.** Al contrari del que passa amb les ingestes exploratòries, la sobredosi repetida en infants petits és la causa més freqüent de toxicitat greu i de mort en aquest grup d'edat. El diagnòstic sol estar endarrerit, amb signes i símptomes inespecífics i que poden simular els relacionats amb la malaltia que ha provocat l'administració del paracetamol. A més, és difícil arribar a conèixer aquesta causa, ja que els cuidadors no solen saber que han comès aquest error.
- **Dosificació inapropiada endovenosa.** Es dona en infants hospitalitzats que reben paracetamol com a tractament per a la febre o el dolor. L'error pot tenir lloc tant en el moment del càlcul de dosis com en l'administració amb una concentració equivocada.

Factors de risc d'intoxicació per paracetamol en infants

L'edat de més de 6 anys, les sobredosis de repetició, la malnutrició o l'existència de malalties hepàtiques prèvies són factors de risc per presentar intoxicació per paracetamol.

El 5% de la metabolització del paracetamol es dona via citocrom P450 2E1 a N-acetil-p-benzoquinoinamina (NAPQI), un metabòlit extremament tòxic per al fetge. El NAPQI es conjuga amb glutatió per produir àcid mercaptúric i cisteïna, i perd el caràcter tòxic. El dany hepàtic provocat per l'excés de NAPQI pot tenir lloc en diferents circumstàncies: dosi excessiva de paracetamol, disminució de la capacitat de glucuronidació o sulfatació, augment de l'activitat del CYP2E1 o disminució dels dipòsits de glutatió.

Diferents situacions poden afavorir la propensió del paracetamol a provocar hepatotoxicitat en infants:

- **Edat.** Els infants més petits de 6 anys són menys susceptibles a l'hepatotoxicitat. Tenen més capacitat de conjugació, sulfatació i regeneració del glutatió que els infants més grans.
- **Sobredosis repetides.** Tenen més morbimortalitat que amb una sobredosi aguda.
- **Estat nutricional.** La malnutrició depleciona els dipòsits hepàtics de glucurònic o glutatió, porta a l'acumulació de NAPQI i predispone a la lesió hepàtica.
- **Comorbiditats.** Condicions intercurrents febrils (que cursen amb vòmits o dejuni perllongat) semblen predisposar alguns infants a l'hepatotoxicitat. També la síndrome de Gilbert, la malaltia hepàtica crònica, la fibrosi quística i altres malalties.
- **Interaccions.** L'ús concomitant d'inductors de la CYP2E1 pot provocar hepatotoxicitat en absència de sobredosi de paracetamol i poden empitjorar el pronòstic: etanol, isoniazida, carbamazepina, efavirenz i rifampicina. Així mateix, els fàrmacs que competeixen amb la glucuronidació (trime-toprim-sulfametoxazole o zidovudina, entre d'altres) poden potenciar l'hepatotoxicitat.
- **Càrrega genètica.** Polimorfismes en el sistema enzimàtic de la citocrom-oxidasa poden contribuir a disminuir o augmentar el metabolisme del paracetamol i afectar la predisposició al dany hepàtic.

Diagnòstic i avaluació

En molts casos, la clau per al diagnòstic serà una anamnesi acurada, ja que inicialment la majoria de pacients es trobaran asimptomàtics. En el cas d'hipertransaminasèmia o fallida hepàtica sense causa coneguda, s'inclouran en el diagnòstic diferencial les patologies hepàtiques habituals en l'edat pediàtrica.

Manifestacions clíniques

Els símptomes inicials solen ser inespecífics i lleus, i no solen predir l'evolució a hepatotoxicitat. Tot i així, és important reconèixer de manera precoç les intoxicacions i mantenir un nivell elevat de sospita per poder minimitzar la morbimortalitat si se n'administra l'antídot precoçment després de la sobredosi.

Les manifestacions clíniques de la intoxicació aguda es recullen a la Taula III.

Sobredosi aguda oral

Com que la majoria de pacients amb sobredosi aguda estan inicialment asimptomàtics, la història de l'exposició és la que determinarà la necessitat d'atenció mèdica urgent, les exploracions complementàries i el tractament.

TAULA III

Manifestacions clíniques de la intoxicació aguda per paracetamol

Fase	Temps	Síntomes	Analítica
Fase 1	0-24 h	Asintomàtics Poc freqüent: nàusees i vòmits Dosis molt elevades: malestar, letargia	Normal*
Fase 2	24-72 h	Asintomàtics Dolor o hipersensibilitat en hipocondri dret Possible hepatomegàlia lleu	Augment de transaminases, bilirubina, urea, creatinina Allargament del temps de Quick Possible augment d'amilasa
Fase 3	72-96 h	Anorèxia, malestar, nàusees i vòmits Síntomes d'insuficiència renal i hepàtica: icterícia, coagulopatia, encefalopatia, hipoglucèmia, oligoanúria Pancreatitis Possible fallada multiorgànica	Xifres molt elevades de creatinina i transaminases, que poden arribar a l'ordre de 30.000 UI/L
Fase 4	4 d-14 d	Progressió a fallida hepàtica i renal, fallada multiorgànica establerta, mort o recuperació	Progrés de l'alteració o la normalització analítica

* Si s'inicia N-acetilcisteïna (NAC) hi pot haver una alteració del temps de protrombina o prolongació de l'INR sense que indiqui necessàriament hepatotoxicitat. Un augment aïllat d'INR fins a 1,3 al final de 21 h de NAC i sense increment de transaminases no requereix seguiment o tractament posterior, ja que es normalitza una vegada suspesa la infusió. INR: International Normalized Ratio. (Creació dels autors. Taula adaptada del protocol de la referència número 4)

TAULA IV

Diagnòstic diferencial de la intoxicació per paracetamol

Hepatitis víriques	Virus hepatitis A, virus hepatitis B, virus hepatitis C, virus hepatitis E, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, virus varicel·la zòster. Serologies positives i transaminases menors de 3.000 UI/L.
Hepatitis isquèmica	Habitualment després d'hipotensió arterial important. Amb augment precoç de LDH, ràtio alanina-aminotransferasa / lactat-deshidrogenasa <1,5 també precoç i descens ràpid de les transaminases després del pic inicial.
Errorls congènits del metabolisme	Malaltia de Wilson, dèficit d'alfa-1-antitripsina, alteracions de l'oxidació d'àcids grassos... Curs progressiu i elevació de transaminases menor de 1.000 UI/L.
Hepatitis induïdes per altres fàrmacs o tòxics	Àcid valproïc, <i>Amanita phalloides</i> , tuberculostàtics... Poden ser clínicament indistingibles de la intoxicació per paracetamol.
Malalties hepatobiliars	Colelitiasi, quist de colèdoc... Cursen amb patró més colestàtic.
Síndrome de Reye	Causa infreqüent d'encefalopatia ràpidament progressiva amb fallida hepàtica després de la recuperació d'algunes infeccions víriques, especialment varicel·la i grip A o B. Ha desaparegut pràcticament des que no s'utilitza àcid acetilsalicílic per tractar la febre en infants.

(Creació dels autors. Taula basada en informació procedent de diverses fonts)

L'avaluació inicial implica esbrinar la dosi màxima possible ingerida i si hi ha altres factors de risc d'hepatotoxicitat (coïngesta d'altres substàncies potencialment hepatotòxiques, malalties subjacents...). Pot ser necessari consultar l'Institut Nacional de Toxicologia (telèfon 915620420) si hi ha coïngesta d'opiacis (paracetamol amb codeïna), antihistamínics o formes d'alliberament lent.

Pacients que s'han d'avaluar de manera urgent

Els criteris de consens basats en estudis observacionals sobre quin tipus de pacients s'han d'avaluar de manera urgent són:

- Ingesta de més de 200 mg/kg o més de 10 g de manera aguda o en menys de 24 hores.

- Ingesta d'una quantitat desconeguda de paracetamol.
- Ingesta de paracetamol amb intenció autolítica.
- Exposició coneguda amb símptomes de toxicitat (p. ex., vòmits, dolor abdominal o alteració de l'estat mental).

Anamnesi

Cal registrar: hora aproximada de la ingesta si es coneix, dosi ingerida, possibilitat d'intent autolític, malalties de base, medicacions habituals i símptomes acompanyants (nàusees, vòmits, diaforesi, pal·lidesa, letargia, malestar general, dolor abdominal, hepatomegàlia o altres).

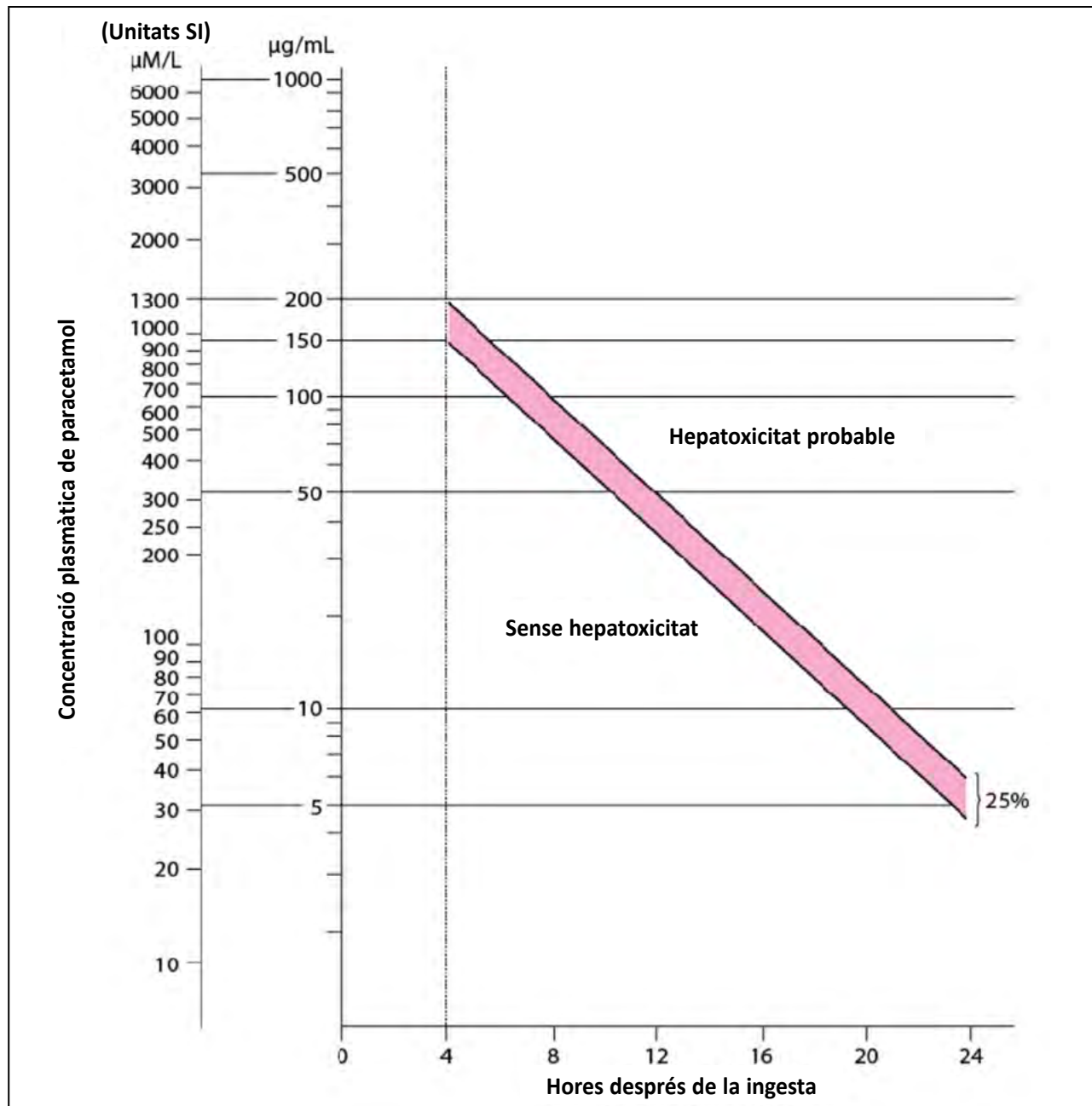


Fig. 1. Nomograma de Rumack-Matthew (adaptat de Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55(6):871-6).

Exploració física

La majoria dels pacients no presentaran troballes en l'exploració, però l'avaluació ha d'anar encaminada a buscar sobretot signes d'encefalopatia, icterícia, dolor abdominal, hepatomegàlia i sagnat. Cal anar reavaluant el pacient de manera periòdica.

Sobredosi aguda parenteral (iatrogènia)

Hi ha diferents opinions sobre la dosi endovenosa tòxica que requereix tractament. Es recomana que en les sobredosis endovenoses d'entre 60 mg/kg i 150 mg/kg s'individualitzi cada cas, i es tractin els pacients que presentin factors de risc. D'altra banda,

se suggereix fer un maneig conservador en pacients sense aquests factors, i extraure nivells plasmàtics de paracetamol a les 4 hores postadministració.

Sobredosi crònica

Els pacients que compleixin els següents criteris en el context de sobredosi crònica s'han d'avaluar de manera urgent:

- >6 anys amb exposició a dosis >150 mg/kg o 6 g entre 24 i 48 hores.
- <6 anys amb exposició a dosis >100 mg/kg cada 24 hores durant 3 dies o més.

- Situacions que predisposen a toxicitat hepàtica per paracetamol (p. ex., malalties hepàtiques prèvies o dejuni perllongat) amb ingestes de 100 mg/kg o 4 g al dia.

Diagnòstic diferencial

El diagnòstic diferencial és ampli (Taula IV). Inclou, entre altres entitats, les hepatitis víriques, la intoxicació per altres substàncies o alguns errors congènits del metabolisme.

Maneig general de la intoxicació per paracetamol

El tractament de la intoxicació per paracetamol dependrà del temps des de la ingesta, i del tipus i la quantitat de paracetamol ingerit. Serà clau administrar la N-acetilcisteïna segons l'estratificació del risc d'afectació hepàtica emprant el nomograma de Rumack-Matthew (Fig. 1).

Valoració inicial i estabilització

Es farà segons el triangle d'avaluació pediàtrica (TEP) i la metodologia habitual ABCDE de maneig de l'infant greu o potencialment greu.

Descontaminació digestiva

Si es tracta d'una ingesta a les darreres 2-4 hores després d'una dosi tòxica o desconeguda de paracetamol, està indicada la descontaminació gastrointestinal mitjançant l'administració de carbó activat (Fig. 2).

Exploracions complementàries

Analítica de sang

Es recomana analitzar: hemograma, electròlits, temps de protrombina (TP), ALT/AST, funció renal i nivells sanguinis de paracetamol a partir de les 4 hores de la ingesta.

Nomograma de Rumack-Matthew

Els nivells de paracetamol es contrastaran amb el nomograma de Rumack-Matthew (Fig. 1) per valorar la indicació d'iniciar un tractament específic o no.

El nomograma resumeix la relació entre la concentració plasmàtica de paracetamol (en µg/mL o µmol/L), el temps posterior a la ingesta del fàrmac i el risc de toxicitat hepàtica. La línia diagonal gruixuda de possible toxicitat hepàtica representa el 25% de probabilitat de malaltia. El marge inferior es considera la línia de tractament per incloure possibles errors en la determinació de la concentració de paracetamol o del temps calculat des de la ingesta. Els valors per sobre de la línia superior es relacionen amb un risc d'hepatotoxicitat del 60%. Només és útil en intoxicacions per paracetamol agudes i amb temps passat conegut de la ingesta de menys de 24 hores. És molt important revisar les unitats utilitzades en la lectura per evitar errors d'interpretació.

Tractament amb l'antídot N-acetilcisteïna

La N-acetilcisteïna (NAC) és efectiva en la toxicitat per paracetamol pel fet que s'hidrolitza intracel·lu-

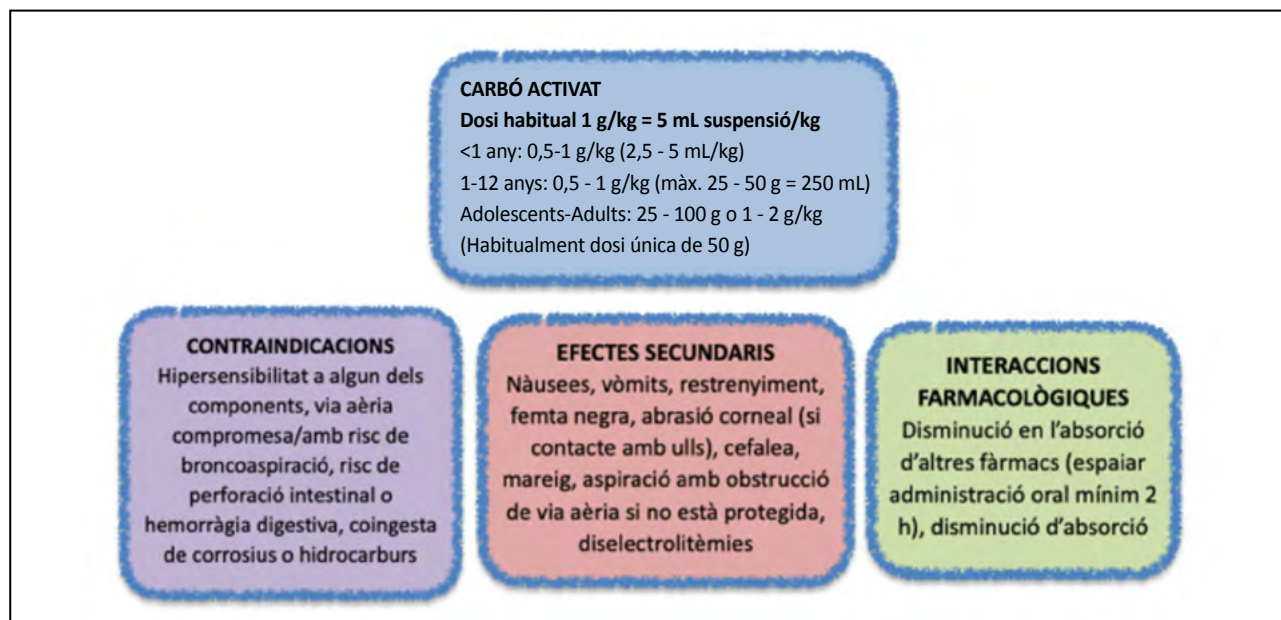


Fig. 2. Carbó activat: dosi, contraindicacions, efectes secundaris i interaccions farmacològiques. (Creació dels autors. Figura adaptada de la referència número 8).

larment a cisteïna i reomple els dipòsits de glutatió. El glutatió s'uneix de manera covalent a la NAPQI en una ràtio 1:1.

Actualment, la NAC s'ha d'administrar en règim *two bag* (dues bosses), teràpia que ha canviat respecte a les guies prèvies. L'antic règim *three bag* (tres bosses) va ser desenvolupat empíricament i no va estar subjecte a assajos de rang de dosi. Era eficaç en ser comparat amb no tractar, però causava reaccions adverses de tipus anafilactòide, nàusees i vòmits i el règim de dosificació és complex i indueix a errors. El règim *two bag* alenteix la dosi de càrrega disminuint el pic inicial relacionat amb els efectes adversos, simplifica el protocol (200 mg/kg en 4 hores seguit de 100 mg/kg en 16 hores) amb una exposició al fàrmac similar i disminueix la taxa de reaccions adverses. Aquest règim aporta més temps de maniobra, amb eficàcia comparable i sense diferències quant a l'alteració dels enzims hepàtics.

Règim de tractament amb NAC

Tractament endovenós

Consisteix en el règim *two bag* de 20 hores.

Pauta en més petits de 14 anys

- 1a infusió: 200 mg/kg (màx 22 g) en 7 mL/kg (màx 500 mL) de glucosat (SG5%) en 4 hores.
- 2a infusió: 100 mg/kg (màx 11 g) en 14 mL/kg (màx 1 L) de glucosat (SG5%) en 16 hores.

Pauta en més grans de 14 anys

- 1a infusió: 200 mg/kg (màx 22 g) en 500 ml de SG5% a passar en 4 hores.
- 2a infusió: 100 mg/kg (màx 11 g) en 1000 ml de SG5% a passar en 16 hores.

Si el pacient prové d'un altre centre i ja ha iniciat la dosi de càrrega amb altres esquemes, es recomana passar directament a la 2a infusió de 16 hores (Fig. 3).

Pauta SNAP

Alguns hospitals han adoptat la pauta SNAP (Scottish and Newcastle Acetylcysteine Protocol) de NAC (300 mg/kg en 12 hores):

- Primera perfusió: 100 mg/kg en 500 ml de SG al 5% a infondre en 2 hores.
- Segona perfusió: 200 mg/kg en 500 ml de SG al 5% a infondre en 10 hores.

La pauta SNAP manté la dosi total de 300 mg/kg amb menys pic en plasma i permet escurçar el tractament. Abans d'acabar la segona perfusió cal sol·licitar una analítica.

El tractament se suspendrà a les 12 hores si es compleixen totes les condicions següents: INR $\leq 1,3$, perfil hepàtic en rang de normalitat, nivells de paracetamol $< 10 \mu\text{g/mL}$, pacient asimptomàtic.

Tractament oral

S'utilitza quan no s'aconsegueix accés vascular, per no endarrerir l'administració de NAC.

Dosi inicial: 140 mg/kg. A partir de 4 hores continuar amb 70 mg/kg cada 4 hores fins a 17 dosis. Cal repetir la dosi quan es produeixen vòmits dintre de la primera hora després de l'administració. I cal completar la totalitat del tractament.

Maneig de la ingesta aguda de paracetamol d'alliberament immediat

El maneig de la ingesta aguda de paracetamol d'alliberament immediat es recull a la Fig. 4.

Després de la valoració inicial ABCDE i de la descontinuciació digestiva (si està indicada), se seguirà la pauta *two bag*.

Models farmacocinètics avalen que els pacients amb concentracions superiors al doble dels nivells de la línia del nomograma (ingestes de 30 g o més) es beneficiarien de dosis més elevades de NAC i durant més temps.

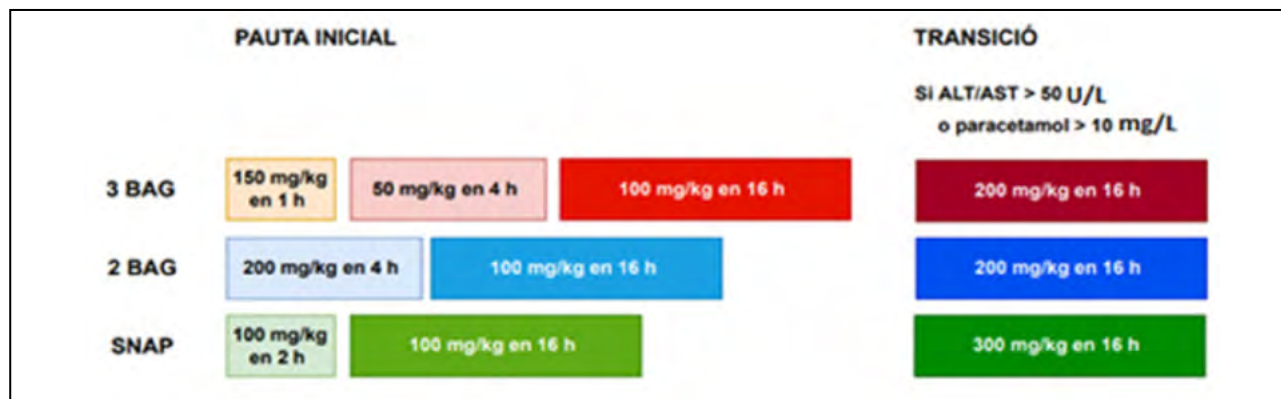


Fig. 3. Pautes inicials i de transició de N-acetilcisteïna. (Creació dels autors).

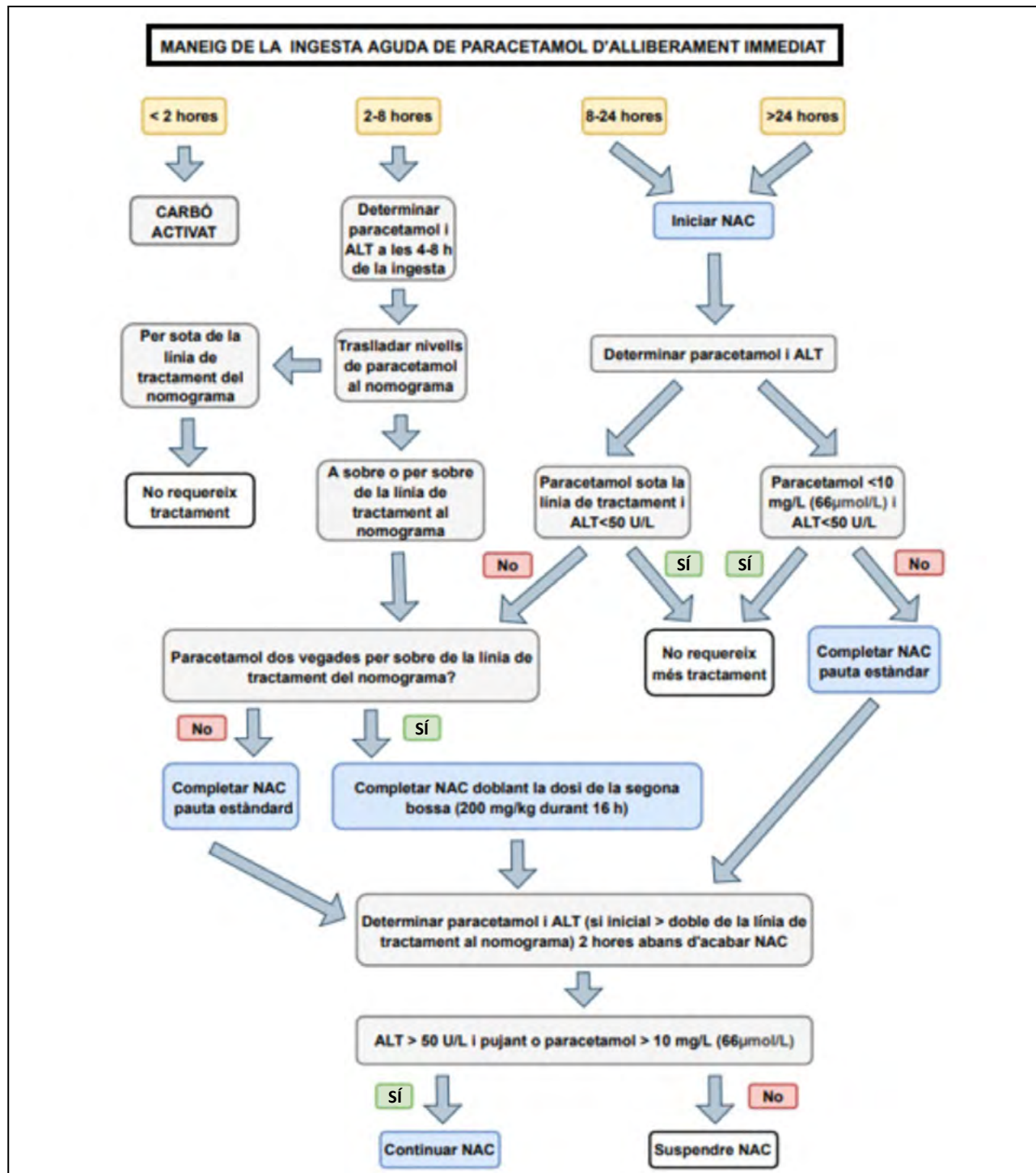


Fig. 4. Algorisme de maneig de la ingesta aguda de paracetamol d'alliberament immediat. (Creació dels autors. Figura adaptada de la referència número 2).

Els pacients amb concentracions més elevades, com ara el triple o més dels nivells de la línia del nomograma, es podrien beneficiar d'una dosi més elevada de NAC, que hauria de ser discutida amb un equip d'hepatologia o toxicologia (Institut Nacional de Toxicologia).

Les petites variacions d'ALT (± 20 U/L o $\pm 10\%$) són freqüents i no haurien d'indicar per si mateixes la necessitat de continuar amb la NAC.

Maneig de la sobredosi aguda parenteral (iatrogènica)

Es recomana iniciar el tractament si el paracetamol plasmàtic és de més de 50 mg/L a les 4 hores. Els pacients en què la detecció de l'error s'ha endarrerit o que han rebut múltiples dosis de paracetamol endovenós que superin els 60 mg/kg en 24 hores s'han de tractar amb NAC. Els nadons són particularment susceptibles a la sobredosi de paracetamol

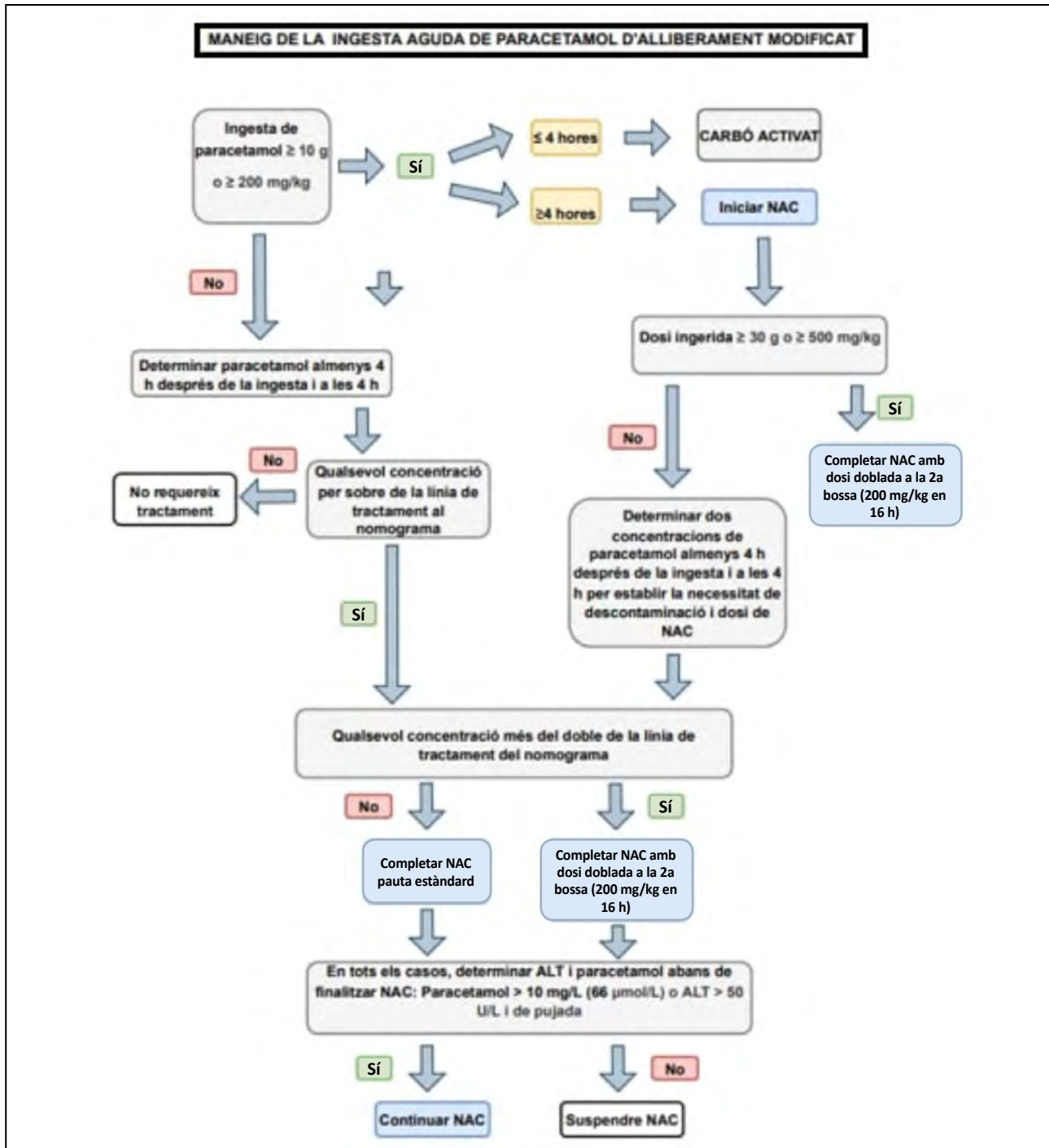


Fig. 5. Algorisme de maneig de la ingesta aguda de paracetamol d'alliberament modificat (Creació dels autors. Figura adaptada de la referència número 2).

endovenós i cal considerar el tractament amb NAC en totes les sobredosis.

Maneig de la ingesta de múltiples dosis o sobreingesta gradual de paracetamol d'alliberament immediat

Qualsevol ingesta múltiple o sobreingesta gradual de paracetamol d'alliberament immediat s'ha de tractar com l'aguda (Fig. 4), i fer servir el moment inicial de la ingesta per al nomograma (Fig. 1).

Si han passat més de 8 hores de la primera dosi o la concentració no es pot determinar en menys de 8 hores, caldria iniciar el tractament amb NAC. Si la primera concentració de paracetamol en sang ha estat mesurada dins de les dues primeres hores després de la ingesta de la darrera dosi, ha de ser repetida després de dues hores per assegurar que no hi ha absorció en curs. Si la concentració està per sobre de la línia del nomograma (usant el moment de la ingesta més precoç), caldria iniciar o continuar el tractament amb NAC.

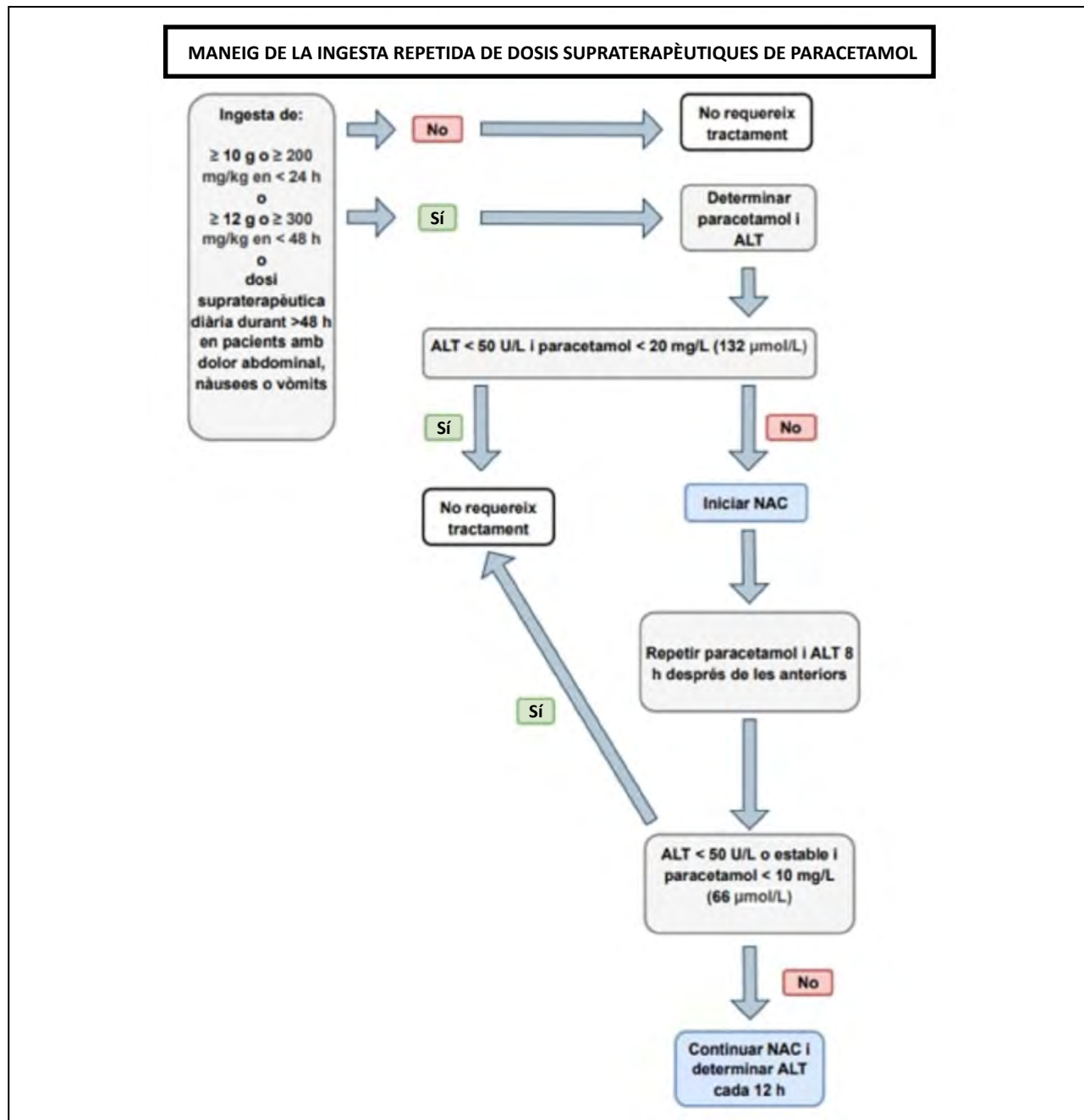


Fig. 6. Algorisme de maneig de la ingesta repetida de dosis supratherapèutiques de paracetamol. (Creació dels autors. Figura adaptada de la referència número 2).

Maneig de la sobreingesta de paracetamol d'alliberament modificat

Aquests tipus de fórmules contenen el 69% de paracetamol d'alliberament modificat i el 31% d'alliberament immediat. A les guies més antigues, el maneig era similar al de la ingesta de paracetamol d'alliberament immediat, però l'evidència d'algunes sèries de casos a Europa i Austràlia ha demostrat que aquest maneig no és el més adequat, ja que els pacients desenvolupen dany hepàtic agut malgrat el tractament estàndard amb NAC i descontaminació precoç. Per tant, les recomanacions sobre el maneig han canviat considerablement (Fig. 5).

En les sobreingestes d'aquesta fórmula de 10 g o més o 200 mg/kg o més, cal administrar carbó activat fins a les 4 hores de la ingesta. Per a les sobredosis massives (de 30 g o més o de 500 mg/kg o més), l'absorció es pot produir fins i tot després de les 24 hores des de la ingesta, per la qual cosa els pacients es podrien beneficiar del carbó activat més enllà de les primeres 4 hores. En aquestes sobreingestes no cal utilitzar el nomograma. Les concentracions de paracetamol són útils per decidir la dosi de NAC (la necessitat d'augment o perllongació en el temps) o la necessitat de més descontaminació (més dosi de carbó activat si la concentració es manté o augmenta).

Maneig de la sobreingesta de paracetamol líquid en infants de menys de 6 anys

En més petits de 6 anys amb sospita d'ingesta superior a 200 mg/kg, cal mesurar la concentració de paracetamol en sang almenys 2 hores després de la ingesta. Si a les 2-4 hores està per sota de 150 mg/L (1.000 µmol/L), no cal tractar amb NAC. Si és superior a 150 mg/L (1.000 µmol/L), cal repetir-ho a les 4 hores de la ingesta i iniciar NAC si és superior a 150 mg/L (1.000 µmol/L). La concentració a les 2 hores només s'hauria d'usar en infants sans de menys de 6 anys amb sobreingesta aïllada de paracetamol líquid. En tots els altres casos cal utilitzar la concentració a les 4 hores.

Per disminuir la toxicitat, es recomana una hidratació i nutrició correctes en processos febrils, optimitzar l'educació sanitària sobre posologia i millorar la seguretat dels envasos.

Maneig de la ingesta repetida de dosis supraterapèutiques

Els pacients que ingereixen una sobredosi de paracetamol amb fins terapèutics o ingereixen dosis terapèutiques però tenen símptomes de dany hepàtic agut s'han de tractar com a ingesta repetida de dosis supraterapèutiques (Fig. 6). Si la ingesta és intencionada, s'ha de tractar com a ingesta aguda (Fig. 4).

Hi ha poca evidència que doni suport a l'avaluació del risc davant d'una ingesta repetida de dosis supraterapèutiques de paracetamol. Els marges de seguretat que s'han assumit durant anys han estat elevats. Elevacions menors subclíniques d'ALT són freqüents en tractaments perllongats, i s'ha repor-

tat hepatotoxicitat fins i tot amb dosis dins del rang terapèutic. A dia d'avui es desconeixen les causes que fan que certs individus tinguin més toxicitat, però aquest fenomen podria estar relacionat amb múltiples factors com l'edat, comorbiditats, coingesta d'altres fàrmacs, ingesta d'alcohol, estat nutricional i càrrega genètica. Algunes situacions de més risc inclouen l'embaràs, l'alcoholisme, el dejuni prolongat, la febre i l'ús prolongat de fàrmacs inductors del citocrom P450 com la carbamazepina i la rifampicina.

Cal tenir en compte que petites variacions d'ALT (±20 U/L o ±10%) són freqüents i no s'han de considerar aïlladament com a criteri de mantenir la NAC, mentre que nivells inicials superiors a 1.000 U/L sí que són criteri de rebre un mínim de pauta completa de NAC durant 20 hores.

Criteris de suspensió del tractament amb NAC

La NAC es pot suspendre si es compleix:

- ALT o AST en descens
- INR < 2
- pacient asimptomàtic

Per a fórmules d'alliberament modificat amb concentració inicial superior al doble, cal aturar la perfusió de NAC quan la concentració de paracetamol sigui <10 mg/L (66 µmol/L).

En pacients que requereixen NAC més enllà de les 20 hores, es recomana fer controls cada 12 hores.

Altres teràpies

Poden ser considerades mesures de depuració extracorpòria, en cas que no hi hagi disponibilitat de NAC,

TAULA V

Factors de mala evolució

Factors de mala evolució	Probable evolució a trasplantament hepàtic
<ul style="list-style-type: none"> • Dosi elevada de paracetamol • Intent autolític • Edat 10-17 anys • Altres drogues hepatotòxiques concomitants • Enolisme crònic 	<ul style="list-style-type: none"> • Temps de Quick >37 seg. a les 48 hores postingesta • pH <7,3 a les 24 hores postingesta • Creatinina >3 mg/dL (265 µmol/L) • Hipotensió refractària • Hiperbilirubinèmia important • Hipofosfatèmia • Encefalopatia hepàtica graus III-IV

(Creació dels autors. Taula adaptada del protocol de la referència número 4)

TAULA VI

Criteris de derivació a un centre de trasplantament hepàtic

Temps de Quick (INR) >3 a les 48 hores o >4,5 en qualsevol moment*
Oligúria o creatinina >2,26 mg/dL (200 µmol/L)
Acidosis persistent (pH <7,3) o lactat arterial >3 mmol/L
Hipotensió amb tensió arterial sistòlica menor a 80 mmHg malgrat tractament
Hipoglicèmia
Trombopènia greu
Encefalopatia de qualsevol grau o qualsevol alteració de consciència (Glasgow Coma Score <15) no relacionada amb coingesta de fàrmacs sedants

* No es recomana administrar factors de coagulació si no hi ha sagnat actiu i sense consultar prèviament l'equip de trasplantament hepàtic. (Creació dels autors. Taula basada en informació procedent de diverses fonts)

en casos de coexistència d'insuficiència renal aguda o per poder depurar un altre tòxic concomitant.

Factors de mal pronòstic

El pronòstic de les intoxicacions agudes sol ser bo. No obstant això, en el 2% de casos es desenvolupa hepatotoxicitat (ALT > 1.000 U/L). Els símptomes inicials que pronostiquen aquesta evolució inclouen dolor abdominal, nàusees, vòmits i sensibilitat en hipocondri dret. D'aquests pacients, només una minoria desenvoluparà fallida hepàtica fulminant, i la majoria es recuperarà completament. Els factors pronòstics i de probable evolució a la necessitat de transplantament hepàtic es recullen a la Taula V i, per tant, s'han de tenir clars els criteris de derivació a un centre amb capacitat per fer un transplantament hepàtic (Taula VI).

Bibliografia

1. Aguilar R, Armelles M, Fernández de Gamarra E, García M, Gispert A, López MG, et al. Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya (5a edició). Barcelona: Direcció General d'Ordenació Professional i Regulació Sanitària; 2022.
2. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2020;212(4):175-83.
3. Chiew AL, Isbister GK, Duffull SB, Buckley NA. Evidence for the changing regimens of acetylcysteine. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;81(3):471-81.
4. Protocolo de la intoxicación por paracetamol de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Accesible a la xarxa [data de consulta: 15-04-2022]. Disponible a: <https://secip.info/imagenes/uploads/2020/07/Intoxicaci%C3%B3n-por-paracetamol.pdf>
5. Corominas N, Nogué S. Noves pautes de dosificació de la N-acetilcisteïna en la intoxicació per paracetamol. *Butll Antídots Cat.* 2019;02(01):1-5.
6. Triviño M, Martínez L, Luaces C. Intoxicación por paracetamol. A: Mintegi S. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Manual de Intoxicaciones en Pediatría (3a edició). Madrid: Ergon; 2012. p. 119-32.
7. The Royal Children's Hospital Melbourne (Australia). Paracetamol poisoning. Clinical Practice Guidelines. 2021. Accesible a la xarxa [data de consulta: 31-04-2022]. Disponible a: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/paracetamol_poisoning/
8. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015 (actualización 2021). Accesible a la xarxa [data de consulta: 15-04-2022]. Disponible a: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/paracetamol-acetaminofen>