

Intoxicación por paracetamol en menores de 6 meses: error de dosificación

A. Fernández Landaluce, S. Mintegi Raso y M.J. Martínez González

Urgencias de Pediatría. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España.

En lactantes menores de 6 meses la intoxicación por paracetamol suele ser secundaria a un error de dosificación por parte de los cuidadores. Recientemente se han comercializado presentaciones líquidas de paracetamol en envases mayores (60 ml). Adjuntan una jeringa administradora también mayor (5 ml frente a 1,2-2 ml). Presentamos 6 casos de lactantes de 2-4 meses que recibieron por equivocación dosis superiores a las terapéuticas, en todos ellos se trataba de un frasco de 60 ml. Estos pacientes son especialmente susceptibles por su inmadurez hepática a la intoxicación, requiriendo un tratamiento más agresivo. Para prevenir estas intoxicaciones, es fundamental una correcta información a los cuidadores sobre la posología de los fármacos.

Palabras clave:

Intoxicación. Paracetamol. Lactante.

PARACETAMOL POISONING IN INFANTS AGED LESS THAN SIX MONTHS: DOSAGE ERRORS

In infants under 6 months of age, paracetamol overdose is usually due to dose confusion by caretakers. Recently, liquid formulations of this drug have been commercialized in larger, 60-ml bottles. The syringe to measure the syrup in these new formulations is also bigger (5 cc versus 1.2-2 cc). We present six cases of 2-4-month-old infants mistakenly given an overdose of paracetamol, each from this new 60-ml formulation. These patients are especially susceptible to poisoning because of liver immaturity and require more aggressive management. To prevent this kind of poisoning, correct and clear information must be given to caregivers about drug dosage.

Key words:

Poisoning. Paracetamol. Milkfed baby.

INTRODUCCIÓN

El paracetamol es un fármaco de muy extendido uso en pediatría y posiblemente el antitérmico más utilizado en niños pequeños^{1,2}. Las presentaciones pediátricas son en forma líquida y con aspecto y sabor atrayente. Es probablemente por estas características (amplia distribución y características organolépticas agradables) la causa más frecuente de intoxicación pediátrica en nuestro medio^{3,4}. En el caso de los niños menores de 5 años estas sospechas de intoxicación se deben casi siempre a presentaciones líquidas sin tapón de seguridad⁵. En los lactantes por debajo de 6 meses la causa de intoxicación suele ser un error de dosificación por parte de los cuidadores. Se presentan 6 casos recientemente atendidos en nuestro servicio de urgencias, correspondientes a lactantes pequeños que habían recibido dosis muy superiores a las terapéuticas. Todos los casos corresponden a presentaciones de paracetamol líquido de 60 ml.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Lactante de 2 meses que recibe 98 mg/kg de paracetamol 50 min antes de acudir. Ese mismo día ha recibido la vacuna triple bacteriana (DTP). Se realiza a su llegada lavado gástrico con extracción de abundantes restos de paracetamol y administración de carbón activado mediante la sonda. A las 4 h de la ingesta se determinan a concentraciones en sangre que no se encuentran en rango tóxico (40,69 µg/ml) y se realizan determinaciones analíticas con bioquímica y perfil hepático, que resultan normales, por lo que es dada de alta.

Correspondencia: Dra. A. Fernández Landaluce.
Urgencias de Pediatría. Hospital de Cruces.
Pl. de Cruces, s/n. 48930 Cruces-Barakaldo. Vizcaya. España.
Correo electrónico: ana.fernandez@hcru.osakidetza.net

Recibido en abril de 2003.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2003.

Caso 2

Lactante de 2 meses que acude porque durante las últimas 26 h se le ha administrado en 5 ocasiones una dosis supratrapéutica (80 mg/kg/dosis). La madre refiere que realiza peor las tomas. Veinticuatro horas antes había recibido la vacuna DTP. A la exploración únicamente presenta un exantema inespecífico. Se inicia a su llegada la administración de N-acetilcisteína (NAC) por sonda nasogástrica y se extraen concentraciones de paracetamol en sangre y analítica con ionograma, perfil hepático y hemograma. El nivel en sangre es de 92,44 µg/ml. A las 36 h de estancia en la unidad de observación, donde permanece asintomática, se realiza control analítico con resultado normal, por lo que se suspende la administración del antídoto y es dada de alta.

Caso 3

Lactante de 4 meses que tras recibir la vacuna DTP, le han administrado una dosis de aproximadamente 117 mg/kg de paracetamol, entre hora y media y 2 h antes de acudir. Se realiza descontaminación gastrointestinal mediante la administración de carbón activado por sonda nasogástrica. Los niveles a las 4 h de ingesta son de 77,41 µg/ml y el resto de la analítica realizada es normal, por lo que recibe el alta.

Caso 4

Lactante de 2 meses al que se le administra erróneamente 45 min antes de acudir una dosis equivalente de 90 mg/kg. Ha recibido vacuna DTP. Refieren un vómito. Se administra carbón activado mediante sonda nasogástrica. Los niveles a las 4 h de ingesta: 46,06 µg/ml y la analítica (bioquímica con perfil hepático, hemograma y coagulación) es normal, por lo que recibe el alta.

Caso 5

Lactante de 2 meses que tras recibir la primera dosis DTP, se le administra por equivocación, 8 h antes de consultar, una dosis de paracetamol de 108 mg/kg. Se solicitan concentraciones en sangre, que no se encuentran en rango tóxico (36,18 µg/ml), por lo que se decide el alta.

Caso 6

Lactante de 2 meses que recibe 5 h antes una dosis de paracetamol de 114,5 mg/kg y en la hora previa, una segunda de 57,2 mg/kg. Los niveles 6 h tras la primera ingesta no se hallan en rango tóxico según el nomograma de Rumack-Matthew (71,33 µg/ml). Se administra carbón activado para neutralizar la segunda ingesta, que toma de forma irregular. En el control 20 h postingesta inicial los niveles se hallan en rango de posible toxicidad, por lo que se inicia tratamiento con NAC por vía intravenosa según pauta habitual de infusión (20 h y media). Al finalizar el tratamiento, 45 h postingesta, presenta perfil he-

pático normal y nivel de paracetamol de 1 µg/ml, recibiendo el alta.

DISCUSIÓN

La ingesta de dosis tóxicas de paracetamol puede provocar una lesión hepática grave, que característicamente suele presentarse de forma retardada (máxima alteración de la función hepática a las 72-96 h tras la ingesta) tras un período sin apenas síntomas. El tratamiento se realiza mediante la descontaminación gastrointestinal, con administración de carbón activado (dentro de la primera hora tras la ingesta). En caso de detectarse niveles tóxicos en sangre (según el nomograma de Rumack-Matthew), realizada a las 4 h de la ingesta, está indicada la administración del antídoto, la N-acetilcisteína^{3,6}.

Se considera tóxica la ingesta de más de 140 mg/kg, aunque este aspecto se está cuestionando recientemente, ya que los niños entre 1-8 años, por sus características metabólicas parecen ser especialmente resistentes a este fármaco⁷⁻¹⁰ y se está planteando el aumento del nivel de toxicidad por encima de los 200 mg/kg.

Los lactantes menores de 6 meses forman sin embargo un grupo diferente. Por un lado, presentan una inmadurez metabólica que los hace especialmente susceptibles a la intoxicación. En el momento del nacimiento, la capacidad biotransformante del hígado es claramente inferior a la del adulto, aunque las diferencias varían según el tipo de sustrato. La maduración no es igual para todos los procesos metabólicos: el neonato tiene una capacidad de sulfatación similar a la del adulto en el momento del nacimiento, pero no alcanza la capacidad adulta de acetilación hasta los 20 días y de glucuronoconjugación hasta los 2 meses¹¹. En el caso concreto del paracetamol, en el recién nacido, por una parte, el porcentaje de fármaco metabolizado mediante el citocromo P-450 es mucho mayor (20-40% frente al 4% en niños mayores y adultos), y es esta vía metabólica la que produce el metabolito tóxico¹². Por otra parte, el recién nacido o lactante pequeño, compensa su deficiente capacidad de glucuronoconjugación (principal vía metabólica en el adulto) con una mayor sulfatación del paracetamol y no alcanza el patrón adulto de conjugación hasta los 12 años¹³.

Los lactantes pequeños, además, son especialmente susceptibles a la deshidratación y desnutrición agudas en el contexto de una enfermedad intercurrente, factores que facilitan la toxicidad por paracetamol, ya que disminuyen la capacidad de glucuronoconjugación, sulfatación y disminuyen las reservas de glutatión (principal detoxificante del fármaco)^{6,9,12,14-16}.

En los casos de intoxicación por error de dosificación, es frecuente que el paciente haya recibido múltiples dosis. La intoxicación por múltiples dosis, incluso en cantidades no tóxicas pero sí supratrapéuticas, se ha asociado con una mayor mortalidad^{4,12-15}. En este tipo de intoxicación, así como en la intoxicación crónica, el no-

mograma de Rumack-Matthew tiene escasa utilidad a la hora de predecir una posible toxicidad, hecho que dificulta el manejo^{14,16}.

Todas estas características obligarían, en nuestra opinión, a un tratamiento más activo de estos pacientes (descontaminación y realización de niveles con dosis estimadas más bajas), aunque este aspecto no se haya recogido en la literatura médica.

Recientemente se han comercializado presentaciones líquidas de paracetamol en envases con mayor cantidad (60 ml con 100 mg/ml), algunas con tapón de seguridad, otras sin él. Estas presentaciones adjuntan una jeringa administradora también mayor a la clásica (5 ml frente a 1,2-2 ml en las presentaciones de 30 ml). En los 6 casos presentados el paracetamol administrado erróneamente era de un frasco de 60 ml. La dosis administrada fue 10 veces superior a la recomendada (p. ej., 4 ml en lugar de 0,4 ml). En la literatura, está ya ampliamente recogida la importancia que tiene una correcta educación e información a los padres sobre el tratamiento y posología de los fármacos^{9,14,15,17,18}. El error de dosificación, sobre todo en los niños pequeños, es una causa muy importante de intoxicación por paracetamol: por confusión o no comprensión al leer los prospectos de los medicamentos, por administrar presentaciones más concentradas indicadas para niños mayores o adultos, por administración de dosis supratrapéuticas repetidas con la concepción errónea de que el paracetamol es un fármaco seguro, y que a mayor dosis, mejor respuesta^{4,9,14,15,17,18}. El pediatra tiene un papel fundamental en la prevención de este tipo de intoxicación. Los padres deben ser educados e informados, por escrito y de forma clara, sobre cómo administrar las medicaciones y con qué intervalos, y deben conocer la posible toxicidad de éstas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo C, Onis E, Vázquez MA, Martínez MJ, Benito J, Mintegi S. Hábitos poblacionales en el uso de antitérmicos. *An Esp Pediatr* 2001;54:607-8.
2. Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. Acetaminophen overdose with therapeutic intent. *J Pediatr* 1998;132:5-8.
3. Benito J, Mintegi S. Diagnóstico y tratamiento de urgencias pediátricas. 3.ª ed. Madrid: Ergón, 2002; p. 449-71.
4. Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: An evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J* 2002;19:202-5.
5. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. "Intoxicaciones accidentales en urgencias de pediatría" www.seup.org/seup/grupos_trabajo/intoxicaciones.
6. Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, et al. Poisoning and drug overdose. 3th ed. Appleton & Lange, 1999; p. 62-5.
7. Anderson BJ, Holford NHG, Armishaw JC, Aicken R. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. *J Pediatr* 1999;135:290-5.
8. Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. Acetaminophen intoxication during treatment: What you don't know can hurt you. *Clin Pediatr* 2000;133-44.
9. Alander SW, Dowud MD, Bratton SL, Kearns GL. Pediatric acetaminophen overdose. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:346-50.
10. Isbister G, Whyte I, Dawson A. Pediatric acetaminophen poisoning. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:417-8.
11. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 2.ª ed. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1993; p. 112-3.
12. Penna A, Buchanan N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:143-9.
13. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. *Clin Pharm Ther* 1975;9:284-94.
14. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998;132:22-7.
15. Ward RM, Bates BA, Benitz WE, Burchfield DJ, Ring JC, Walls RP, et al. Committee on Drugs, AAP. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001;108:1020-4.
16. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Acetaminophen Toxicity in Children. *Pediatrics* 2001;108:1020-24.
17. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J, McDiarmid S, Vargas J, Rosenthal P, et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997;130:300-4.
18. ISMP. Medication safety alert. 2002;7:1-2.