



## Sobredosis de paracetamol en un recién nacido: reporte de un caso

Augusto Flavio Figueroa-Uribe,<sup>1</sup> Leslie Laura Pérez-Sandoval<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Jefe de Urgencias del Hospital Pediátrico Peralvillo, Secretaría de Salud de la Ciudad de México. <sup>2</sup> Servicio de Urgencias, Hospital General "Dr. Enrique Cabrera", Ciudad de México.

### RESUMEN

A partir de la comercialización del paracetamol intravenoso se han descrito casos de sobredosis secundarias a errores en su administración. Se expone el caso de un recién nacido a término, al cual se le administró de manera incidental 250 mg de paracetamol intravenoso en el ámbito hospitalario, como parte de manejo de dolor postquirúrgico con niveles de paracetamol en plasma sobre la línea del tratamiento del nomograma de Rumack-Matthew, por lo que se inició tratamiento temprano con N-acetilcisteína. Durante su estancia intrahospitalaria no desarrolló síntomas de toxicidad hepática. Se presume que la seguridad y tolerancia al paracetamol en recién nacidos se debe más a la capacidad de sulfatación que a la glucuronidación así como a la expresión más baja del citocromo P-450 en el hígado inmaduro del recién nacido.

**Palabras clave:** Paracetamol, sobredosis, recién nacido.

### ABSTRACT

Since the marketing of intravenous acetaminophen, cases of overdose secondary to errors in administration have been reported. We present the case of a term newborn, in whom who incidentally was given 250 mg of intravenous paracetamol in a hospital setting, as part of the management of post-surgical pain. With plasma paracetamol levels over the Rumack-Matthew nomogram treatment line, early treatment with N-acetylcysteine was initiated. During hospitalization he did not develop symptoms of liver toxicity. It is assumed that safety and tolerance to paracetamol in neonates is due to the greater sulfation capacity than glucuronidation as well as lower expression of cytochrome P-450 in the immature liver of the newborn.

**Key words:** Paracetamol, overdose, newborn.

### INTRODUCCIÓN

Desde la introducción del paracetamol en el año 1950, éste se ha convertido en el analgésico y antipirético más usado en la práctica clínica.<sup>1,2</sup> La popularidad del paracetamol en el ámbito pediátrico se ha incrementado debido a la asociación del uso de aspirina y el síndrome de Reye.<sup>3</sup>

En la Ciudad de México se reporta que más de 70% de las intoxicaciones pediátricas son causadas por medicamentos, siendo el acetaminofén el medicamento más asociado.<sup>4</sup> Su sobredosificación puede producir necrosis de los hepatocitos, por lo cual se considera también la primera causa de falla hepática aguda en pediatría.<sup>5</sup>

Las cuestiones específicas para el uso del paracetamol intravenoso en neonatos incluyen: primera línea de manejo del dolor agudo a moderado,<sup>6</sup> manejo de dolor secundario a procedimientos invasivos y procedimientos quirúrgicos, analgesia durante la ventilación mecánica como suplemento de la terapia con opioides para la analgesia postquirúrgica para reducir la exposición a opioides; además de ser el único antipirético indicado en este grupo de edad<sup>7</sup> y recien-

\* Correspondencia: LLPS, apu1988@hotmail.com

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Figueroa-Uribe AF, Pérez-Sandoval LL. Sobre dosis de paracetamol en un recién nacido: reporte de un caso. Rev Mex Pediatr 2017; 84(2):66-71.

[Paracetamol overdose in a newborn: a case report]

temente empleado para el tratamiento del cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo.<sup>8</sup>

Aun cuando la sobreexposición aguda de paracetamol en niños es común, los reportes de sobreexposición en neonatos son inusuales.<sup>9</sup> No está clara la sensibilidad de los recién nacidos de término y pretérmino a la sobreexposición de paracetamol. Existen pocos datos toxicocinéticos al respecto<sup>10</sup> y la dosis tóxica de paracetamol para este grupo etario es incierta; por lo que el tratamiento actualmente se basa en estudios farmacocinéticos limitados en neonatos y protocolos de tratamiento para adultos.<sup>10</sup>

El uso del paracetamol en la edad neonatal ha aumentado a partir de su comercialización intravenosa en la Unión Europea en el año 2002<sup>11</sup> y en Estados Unidos en el año 2011, desde entonces se ha compartido la experiencia sobre los errores en su dosificación en el ámbito hospitalario, sobre todo los asociados a la conversión de mg a mL.<sup>12</sup>

Se ha sugerido que el lento metabolismo oxidativo, la lenta producción de metabolitos tóxicos en el hígado y la elevada síntesis de glutatión hepática son mecanismos que confieren seguridad y tolerancia en el contexto de sobreexposición de paracetamol en neonatos.<sup>6</sup>

Se reporta el primer caso de sobreexposición de paracetamol intravenoso en un recién nacido en nuestro país; se revisan los mecanismos fisiológicos implicados, se compara con otros reportes de sobreexposición encontrados en la literatura médica y se abordan las recomendaciones de tratamiento para este grupo etario.

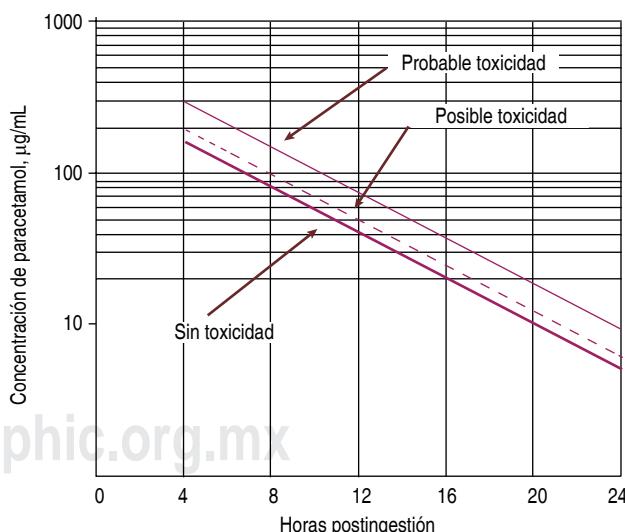
## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de recién nacido a término, masculino, nacido vía abdominal por presentación pélvica, con peso al nacimiento de 1.915 kg, con síndrome dismórfico a expensas de ano imperforado, hipoplasia de cadera derecha, hipoplasia tibioperonea derecha y pie aducto varo derecho. Al segundo día de vida extrauterina fue sometido a colostomía, la cual cursó sin complicaciones. Como parte del tratamiento postquirúrgico se indicó paracetamol intravenoso para manejo de dolor a una dosis de 25 mg cada ocho horas (13 mg/kg/dosis). Al cuarto día de vida extrauterina, con un peso de 1.910 kg, se le administraron de manera incidental 25 mL (250 mg) de paracetamol intravenoso, el equivalente a 130.89 mg/kg dosis, motivo por el cual se inició tratamiento con N-acetilcisteína (NAC), una dosis de 140 mg/kg por sonda orogástrica y dosis posteriores de 70 mg/kg cada cuatro horas. Se tomaron niveles

de paracetamol en plasma ocho horas posteriores a su administración, observándose niveles de 90.50 µg/mL, lo que se está sobre la línea de tratamiento del nomograma de Rumack-Matthew (*Figura 1*), 16 horas posteriores con niveles de 25.70 µg/mL y 48 horas posteriores 0.60 µg/mL, por lo que se suspendió administración de NAC luego de 13 dosis en total. Se reportaron pruebas de funcionamiento hepático con AST 27.0, ALT 9.0, DHL 315, TP 13.4, TTP 60.7, INR 1.07, bilirrubinas totales 3.5, bilirrubina indirecta 3.1, glucosa 49 y creatinina sérica 0.5, sin manifestar durante su estancia hospitalaria elevación de transaminasas, alteraciones de azoados ni prolongación de tiempos de coagulación. Clínicamente el paciente se mantuvo asintomático, se inició la alimentación por sonda orogástrica la cual fue bien tolerada. Siendo egresado a los 20 días de vida, sin haber mostrado sintomatología secundaria a sobreexposición de paracetamol, mientras que los marcadores bioquímicos de daño hepático y renal se mantuvieron sin alteraciones.

## DISCUSIÓN

La administración oral de paracetamol resulta en una concentración máxima en una hora o más posterior a la ingesta y se mantiene elevada por horas luego de una sobreexposición. En contraste, la administración intravenosa produce un pico inmediato y su concentración declina



Modificado de: Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40(1): 3-20.

**Figura 1.** Nomograma Rumack-Matthew.

rápidamente. La mayor concentración de paracetamol después de la administración intravenosa implica una toxicidad más alta.<sup>12</sup>

La dosis neonatal recomendada va de 20 a 40 mg/kg/día, dependiendo de la edad gestacional.<sup>6</sup> La Sociedad Española de Pediatría establece regímenes de dosificación de paracetamol intravenoso, los cuales se presentan en el *cuadro 1*.

La dosis mínima tóxica en adultos es de 6 g y de 100 a 150 mg/kg en niños en preparados vía oral. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente letales en adultos y > 150 mg/kg en niños. Sin embargo, es excepcional encontrar toxicidad en ingestas inferiores a 200 mg/kg en la edad neonatal.<sup>13</sup>

#### Metabolismo del paracetamol

En dosis terapéuticas el uso de acetaminofén es seguro. Estudios en animales han demostrado que 90% del fármaco es metabolizado por sulfatación (35%) y glucuronidación (60%) en metabolitos no tóxicos. Aproximadamente 5% de la dosis terapéutica es metabolizado por el citocromo P4502E1 mediante N-hidroxilación a N-acetyl-p-benzoquinina (NAPQI) que es sumamente tóxico para el hepatocito. El NAPQI es rápidamente detoxificado por interacción con el glutatión y grupos sulfidrilos para formar cisteína y ácido mercaptúrico, los cuales son eliminados vía renal.<sup>15</sup>

Si se agotan las reservas de glutatión (aproximadamente 70%), en caso de sobredosis, el citocromo P450 (CYP3A4, CYP1A2 y CYP2E1) produce metabolitos reactivos (NAPQI), ocasionando lesión celular y muerte posiblemente por su unión covalente a las proteínas y ácidos nucleicos.<sup>15</sup>

A continuación se mencionan los mecanismos fisiológicos implicados en la mayor tolerancia y seguridad del paracetamol en neonatos:

#### Anatomía hepática durante el desarrollo fetal y la etapa postnatal

Durante el desarrollo fetal y postnatal el hígado sufre importantes cambios anatómicos y fisiológicos que pueden tener impacto significativo en la eliminación de xenobióticos durante el desarrollo infantil. A pesar de que todas las funciones metabólicas están presentes a la edad de tres meses, la capacidad metabólica del hígado se alcanza de forma total hasta los seis meses de edad.<sup>16</sup>

En la etapa infantil el hígado contiene cerca de 20% menos hepatocitos que el hígado adulto, además tienen la mitad del tamaño de los hepatocitos adultos. El hígado del recién nacido es anatómica y funcionalmente inmaduro, su desarrollo postnatal se caracteriza por cambios en la distribución cuantitativa de células, cambios en el volumen celular e incremento en la actividad enzimática y capacidad metabólica de hepatocitos.<sup>16</sup>

#### Farmacocinética y farmacodinamia del paracetamol en neonatos

En la orina de los recién nacidos la concentración de paracetamol sulfatado es más alta que el nivel de paracetamol glucuronizado, lo que sugiere que la sulfatación prevalece sobre la glucuronidación.<sup>17,18</sup> Se presume que una de las razones de esta tolerancia pediátrica a la toxicidad por paracetamol incluye tasas de producción de glutatión más altas en niños que en adultos y mayor capacidad de sulfatación.<sup>17</sup>

El aclaramiento de paracetamol es más bajo en los recién nacidos que en los niños y adultos.<sup>17</sup> Actualmente existen datos farmacocinéticos adecuados para el paracetamol en neonatos, los cuales muestran que al nacer la depuración es de 62% y el volumen de distribución es de 174% en comparación con los de los niños mayores. Esto significa que la vida media

**Cuadro 1. Dosis recomendada de paracetamol por vía intravenosa, en Pediatría.**

Peso del paciente	Dosis por administración	Dosis máxima diaria
≤ 10 kg	7.5 mg/kg	30 mg/kg
> 10 kg a ≤ 50 kg	15 mg/kg	60 mg/kg sin exceder 2 g
> 50 kg con factores de riesgo adicionales de hepatotoxicidad	1 g	3 g
> 50 kg y sin factores de riesgo adicionales de hepatotoxicidad	1 g	4 g

Tomado de: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Paracetamol de administración intravenosa (IV): casos de errores de dosificación. Nota Informativa. 29 de marzo 2012.

es normalmente prolongada en neonatos y disminuye lentamente a la gama de adultos conforme aumenta la edad.<sup>10,18</sup>

### Citocromo P450 en el recién nacido

Los citocromos P450, cuya importancia se ha identificado para el metabolismo de los fármacos, pertenecen a las familias génicas CYP1, CYP2 y CYP3. La investigación a comienzos de la década de 1970 puso en evidencia que los recién nacidos tienen cantidades de citocromo P450 reducidas de manera significativa en los microsomas hepáticos.<sup>19</sup> Se ha demostrado mediante pruebas de inmunoensayo que niveles CYP450 se mantienen estables a un tercio del valor de los adultos en toda la vida del feto y en el periodo postnatal se observa incremento de los niveles de CYP450 hepático, los cuales alcanzan los niveles de un adulto al año de edad.<sup>16</sup>

### Nomograma de Rumack-Matthew

En 1971, Prescott y cols. describieron la farmacocinética de la sobre dosis de paracetamol en 30 pacientes de un centro toxicológico en Escocia en la década de los 60, en esa época no se había identificado el antídoto del paracetamol, por lo que los pacientes sólo recibieron tratamiento sintomático. Detectaron que concentraciones en plasma de 300 mg/L cuatro horas posteriores a la ingesta se asociaban siempre a daño hepático severo, mientras que niveles menores de 120 mg/L no presentaban daño hepático. 60% de los pacientes sobre la línea de tratamiento desarrollaron hepatotoxicidad y 5% murieron.<sup>20,21</sup> En 1975, Rumack y Matthew sugirieron un nomograma para determinar qué casos de sobre dosis de paracetamol pueden resultar en hepatotoxicidad con base en los niveles de paracetamol en plasma y establecer la "línea de tratamiento", basándose en los estudios de Prescott y cols.<sup>21,22</sup>

### Tratamiento de la sobre dosis de paracetamol con N-acetilcisteína

La NAC es un antídoto eficaz que proporciona cisteína para la reposición y el mantenimiento de los depósitos hepáticos de glutatión, mejora la vía de sulfatación y puede reducir directamente el NAPQI a acetaminofén. Disminuye la incidencia de hepatotoxicidad si se administra en las primeras ocho horas de la sobre dosis<sup>23</sup>

y su uso es seguro en embarazadas y recién nacidos pretérmino y de término.<sup>6</sup>

La NAC se indica cuando los niveles de acetaminofén exceden la "línea de tratamiento" del nomograma de Rumack-Matthew,<sup>24</sup> si se administran > 60 mg/kg de paracetamol intravenoso en una o más dosis en recién nacidos<sup>6</sup> o si existe fuerte sospecha de intoxicación.<sup>5</sup> La dosis tóxica del paracetamol vía oral varía de 100 a 150 mg/kg en niños y adultos;<sup>13,21</sup> sin embargo, son excepcionales los casos de toxicidad en menores de 6 años a dosis de 200 mg/kg de paracetamol vía oral.<sup>13,23</sup>

El manejo de la sobre dosis está basado en estudios farmacocinéticos limitados en recién nacidos. Por otra parte, los algoritmos de tratamiento establecidos para adultos se extrapolan a los niños. No obstante, debido al aumento de la vida media y a la lenta eliminación del paracetamol en neonatos, se recomienda el tratamiento con NAC hasta que las concentraciones de paracetamol en plasma regresen a niveles normales,<sup>25</sup> por lo que consideramos adecuado guiar la decisión terapéutica basados en el nomograma de Rumack-Matthew, pese a que los criterios de selección para la edad neonatal sean inciertos.

### Reportes de caso de sobre dosis de paracetamol en neonatos pretérmino y de término

Se realizó una revisión bibliográfica mediante PubMed, en la cual se hallaron diversos reportes de caso de sobre dosis de paracetamol en neonatos, en la mayoría de ellos no hubo datos de hepatotoxicidad ni secuelas a largo plazo, situación semejante al caso clínico que nos ocupa. No se identificaron estudios sobre tratamientos específicos en neonatos (*Cuadro 2*).

### CONCLUSIONES

Desde la comercialización del paracetamol intravenoso los recién nacidos se han convertido en un grupo vulnerable a presentar sobre dosis de paracetamol asociada a errores en su administración, especialmente en la conversión de mg a mL.

Se expone el caso clínico de un recién nacido que mostró niveles de paracetamol en plasma sobre la línea de tratamiento del nomograma de Rumack-Matthew pero sin evidencia de toxicidad.

El uso de NAC es seguro en recién nacidos pretérmino y de término. A nivel hospitalario, se recomienda especificar la dosis en mg de paracetamol intravenoso y su conversión en mililitros para evitar errores en su dosificación.

Cuadro 2. Reportes de caso de sobredosis de paracetamol en recién nacidos.

	Isbister <sup>10</sup>	Nevin <sup>25</sup>	Porta <sup>6</sup>	Pintiére <sup>26</sup>	Brener <sup>9</sup>	Bucaretti <sup>27</sup>	Caso actual
Edad	Pretérmino 37 SDG corregidas	Pretérmino 35 SDG corregidas	27.3 SDG corregidas	Término	Pretérmino 28.2 SDG corregidas	26 días de vida	Término
Dosis administrada	136 mg/kg	146 mg/kg	445 mg/kg	900 mg IV dos dosis (307 mg/kg)	266 mg/kg	10 mg/kg cada 4 horas por 3 días (180 mg/kg)	130.8 mg/kg
Vía	VO	IV	IV	IV	VO	VO	IV
Concentración de paracetamol en plasma	121 mg/L a las 4 horas 85 mg/L a las 8 horas	117 mg/L a las 4 horas 72 mg/L a las 8 horas	180 mg/L a las 6 horas	119.9 mg/L a las 5 horas 61.4 mg/L a las 11 horas	480 mg/L	77 mg/L a las 36 horas	90.5 mg/L a las 8 horas 25 mg/L a las 16 horas 0.6 mg/L a las 48 horas
Manifestaciones clínicas de toxicidad	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Sangrado intestinal, choque, coagulopatía, acidosis metabólica, hipoglucemía, elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia	Ninguna
Secuelas a largo plazo	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	----	Ninguna	
Tratamiento	Carbón activado y NAC	NAC	NAC	NAC	NAC	NAC	NAC

IV: Intravenosa. VO: Vía oral. NAC: N-acetilcisteína.

## REFERENCIAS

1. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014; 71(1): 11-23.
2. Sztajnkrycer MJ, Bond GR. Chronic acetaminophen overdosing in children: risk assessment and management. *Curr Opin Pediatr*. 2001; 13(2): 177-182.
3. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011; 127(3): 580-587.
4. *Diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aguda por acetaminofén*. México: Secretaría de Salud; 2011.
5. Roldan T, López A. Intoxicación por acetaminofén en pediatría: aproximación y manejo. *Univ Méd Bogotá*. 2012; 53 (1): 58-63.
6. Porta R, Sánchez L, Nicolás M, García C, Martínez M. Lack of toxicity after paracetamol overdose in a extremely preterm neonate. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(5): 901-902.
7. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, Buckman S, Capparelli EV, Carlo W et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics*. 2006; 117 (3 Pt 2): S9-S22.

8. Carrillo-Arteaga HS, Valencia-Avendaño J, Oliveros-Ruiz L. Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros. *Acta Pediatr Méx.* 2015; 36(1): 18-25.
9. Brener P, Ballard M, Mariani G, Ceriani-Cernadas JM. Medication error in an extremely low birth weight infant: paracetamol overdose. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(1): 53-55.
10. Isbister GK, Bucens IK, Whyte IM. Paracetamol overdose in a preterm neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001; 85(1): F70-F72.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Paracetamol de administración intravenosa (IV): casos de errores de dosificación. Nota Informativa. 29 de marzo 2012.
12. Dart RC, Rumack BH. Intravenous acetaminophen in the United States: iatrogenic dosing errors. *Pediatrics.* 2012; 129(2): 349-353.
13. Mintegi S. *Intoxicaciones medicamentosas. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP.* Capítulo 17. pp. 145-51.
14. Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, Kearns GL. Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154(4): 346-350.
15. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med.* 2008; 359(3): 285-292.
16. Molina-Ortiz D, Camacho-Carranza R, Domínguez-Ramírez AM, Vences-Mejía A. Modulación de la expresión de enzimas del citocromo P450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica. *Rev Educ Bioquímica.* 2012; 31(2): 60-71.
17. Pacifici GM, Allegaert K. Clinical pharmacology of paracetamol in neonates: a review. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2014; 77: 24-30.
18. van Lingen RA, Deinum JT, Quak JM, Kuizenga AJ, van Dam JG, Anand KJ et al. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 80(1): F59-F63.
19. Roberti M, Ralph A. *Tratamiento farmacológico en el recién nacido.* En: Avery G, Fletcher M, MacDonald M. *Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido.* 5ta ed. Argentina: Panamericana; 2001. pp. 1359-1362.
20. Stewart M, Simpson E. Prognosis in paracetamol self-poisoning: the use of plasma paracetamol concentration in a region without a poisoning treatment centre. *Ann Clin Biochem.* 1973; 10: 173-178.
21. Khairum N, Imti C. The management of paracetamol poisoning. *Paediatrics and Child Health.* 2009; 19(11): 492-497.
22. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40(1): 3-20.
23. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin.* 2012; 28(4): 499-516.
24. Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998; 36(4): 277-285.
25. Nevin DG, Shung J. Intravenous paracetamol overdose in a preterm infant during anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2010; 20(1): 105-107.
26. de la Pintière A, Beuchée A, Bétrémieux PE. Intravenous propacetamol overdose in a term newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88(4): F351-F352.
27. Bucaretti F, Fernandes CB, Branco MM, De Capitani EM, Hyslop S, Caldas JP et al. Acute liver failure in a term neonate after repeated paracetamol administration. *Rev Paul Pediatr.* 2014; 32(1): 144-148.