

Caracterización de la ingestión por sobredosis de paracetamol. Reporte de un centro de información toxicológica chileno

VICTORIA BRAVO^{1,a}, MATÍAS ROMÁN^b,
MARLI BETTINI^{1,c}, PATRICIA CERDA^{1,c}, JUAN JOSÉ MIERES^{1,d},
ENRIQUE PARIS¹, JUAN CARLOS RÍOS^{1,2,e}

Characterization of paracetamol overdose. Report of a poison information center in Chile

Background: Paracetamol (acetaminophen) is an analgesic and antipyretic drug widely used across the world. Its ingestion is one of the most common causes of drug overdose. In the United States is the first cause of acute hepatitis in adults. **Aim:** To describe the epidemiological profile of paracetamol overdose in Chile. **Material and Methods:** Cross sectional retrospective study that included all the phone call inquiries received at the Poison Control Center of the Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC) during 2009. **Results:** Nine hundred fifty nine inquiries involving acute paracetamol exposures were received. Women represented a 63.1% of the cases. Half of the cases were suicide attempts, of which 74.8% were women. Accidental exposures occurred mainly in children. In 29.3% of the patients, the exposure was considered to involve a hepatotoxic dose. Women had 2.7 times the risk of men to ingest a toxic dose of paracetamol with suicidal purpose (Odds ratio (OR) = 2.7; 95% confidence interval (CI): 2.1-3.6; $p < 0.001$). Adolescents had 3.4 times the risk of the general consultants (OR: 3.4; 95% CI: 2.4-4.7; $p < 0.001$). **Conclusions:** Paracetamol overdose is common in Chile. Authorities should carry out preventive measures. Antidotes and the capacity to measure plasma levels of paracetamol should be available in healthcare centers.

(Rev Med Chile 2012; 140: 313-318).

Key words: Acetaminophen; Epidemiology; Poisoning; Poison control centers; Suicide.

El paracetamol es un analgésico antipirético de amplio uso a nivel mundial por su efectividad y seguridad. Sin embargo, su ingestión es también una de las causas de intoxicación medicamentosa más común en el mundo¹. En los Estados Unidos de Norteamérica es la primera causa de falla hepática aguda en adultos, con una incidencia en aumento².

En Chile el paracetamol es fácilmente accesible por su bajo costo, amplia disponibilidad y por contar con múltiples presentaciones, dosificaciones y formulaciones³. Datos clínicos sugieren que la toxicidad

ocurre con ingestiones agudas superiores a los 150 mg/kg en niños (menores de 12 años) o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años^{4,5}. Cuando se superan estas dosis, el paracetamol puede generar insuficiencia hepática fulminante y necesidad de trasplante hepático⁵, si no se administra oportunamente el antidoto, N-acetilcisteína^{4,5}. En los Estados Unidos de Norteamérica el gasto del tratamiento inicial de las exposiciones voluntarias es de US\$ 2.172 por paciente, valor que llega a US\$ 35.000 diarios en caso de requerir cuidados intensivos (sin considerar el costo psiquiátrico)^{6,7}.

¹Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos (CITUC).
²Departamento de Laboratorios Clínicos. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Enfermera.

⁴Licenciado en Medicina UC.

⁵Enfermera Matrona.

⁶Químico Farmacéutico.

⁷Toxicólogo, CITUC.

Recibido el 22 julio de 2011, aceptado el 21 noviembre de 2011.

Correspondencia a:
Dr. Juan Carlos Ríos B.
Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC).
Marcoleta 446. Santiago Centro.
Fono: (56-2) 3543194.
Fax: (56-2) 2472112.
E-mail: jcrios@med.puc.cl

Entregar información sobre el potencial riesgo vital de la ingestión de altas dosis de paracetamol puede resultar beneficioso para evitar las exposiciones accidentales. Sin embargo, constituye un peligro para los sujetos con tendencia suicida⁸.

Con el fin de evitar las intoxicaciones con este fármaco la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) ha propuesto un listado de recomendaciones^{9,10}. La venta en farmacias podría constituir un factor protector frente a un aumento en las intoxicaciones; al contrario, la venta libre en cualquier centro comercial puede aumentar el riesgo de ingesta tóxica, por facilitar la disponibilidad del fármaco al público general¹¹.

En el Reino Unido se han justificado e implementado medidas para evitar las intoxicaciones por paracetamol, como reducir el límite de venta tanto en farmacias como en otros lugares y la sugerencia de incorporar formulaciones compuestas con metionina. Estas medidas no están exentas de controversia^{12,13}.

La contribución de la legislación del Reino Unido a la disminución de las sobredosis por paracetamol, no es clara, los estudios realizados son variables en cuanto a seguimiento de los pacientes, se limitan a pequeñas áreas del Reino Unido o adolecen de fallas en su metodología y pueden ser influidos por una variedad de medidas, por lo que es difícil establecer una tendencia clara y hace difícil determinar con exactitud el éxito de la legislación. Es probable que la legislación que regula la cantidad de comprimidos disponibles en los envases de paracetamol en el Reino Unido haya cambiado el patrón de la intoxicación por paracetamol, pero los cambios fueron mucho más modestos de lo esperado^{14,15}.

Debido al demostrado daño y costo que genera una intoxicación aguda por paracetamol es necesario contar con información actualizada relacionada con los factores de riesgo, que permita elaborar estrategias de prevención. En Chile no se dispone de información actualizada al respecto, Contreras et al, reportaron sólo un caso de hepatotoxicidad causada por paracetamol en el año 2003 de 33 casos reportados de hepatotoxicidad por medicamentos con biopsias hepática¹⁶. El objetivo de esta investigación es caracterizar el perfil de riesgo de los casos de ingestión aguda de paracetamol recibidos por el Centro de Información Toxicológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile durante un año calendario.

Material y Método

Se realizó un estudio transversal y retrospectivo. Se consideraron todos los llamados telefónicos por ingestión única/aguda de paracetamol recibidos espontáneamente, desde el domicilio o centro asistencial público o privado, desde cualquier punto del país; por el Centro de Información Toxicológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile durante el año 2009 (enero a diciembre).

Las variables que se analizaron fueron: sexo, edad por grupos (lactante < 2 años, pre-escolar ≥ 2 < 6 años, escolar ≥ 6 < 11 años, adolescente ≥ 11 < 18 años y adulto ≥ 18 años); circunstancias de la ingestión (No intencional: accidental, Intencional: suicidio); tiempo transcurrido entre la ingestión y el llamado a CITUC; dosis de paracetamol ingerida; ingestión concomitante de otro fármaco o sustancia y distribución mensual de las consultas. No se realizó seguimiento de los pacientes. Los datos se obtuvieron de la base de datos del CITUC, que recolecta información utilizando como instrumento el software "INTOX Data Management System" de la Organización Mundial de la Salud.

Se consideraron dosis tóxicas o potencialmente generadoras de daño hepático, aquellas que superaban los 150 mg/kg o 7,5 gramos totales para todos los grupos de edad.

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 15.0. Se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión, análisis de frecuencia y *odds ratios*. Se consideró estadísticamente significativo el valor $p < 0,05$.

Resultados

Desde el 1° de enero al 31 de diciembre del año 2009 el CITUC recibió 959 consultas por ingestión aguda de paracetamol. Sesenta y tres por ciento correspondió a llamados por pacientes de sexo femenino. Los adolescentes y adultos fueron 53,9% de los afectados y 35,2% correspondió a preescolares. Con respecto a la circunstancia de exposición, 49,9% de los casos se produjo con ideación suicida, de los cuales 74,7% fueron mujeres. La ingestión accidental se dio principalmente en niños (Tabla 1). El mes de noviembre registró el mayor número de llamadas con 11,5% del total de consultas. La mayoría de los meses las llamadas intencionales fueron superiores a las accidentales.

Tabla 1. Distribución de pacientes según circunstancia de exposición, grupo de edad y sexo

Rango de edad	Sexo	Circunstancia	
		Accidental n (%)	Intento de suicidio n (%)
Lactante	F	32 (6,8%)	0
	M	40 (8,5%)	0
Preescolar	F	165 (35%)	0
	M	167 (35,4%)	0
Escolar	F	11 (2,3%)	6 (1,3%)
	M	11 (2,3%)	2 (0,4%)
Adolescente	F	15 (3,2%)	179 (38%)
	M	4 (0,8%)	43 (9,1%)
Adulto	F	19 (4%)	167 (35,5%)
	M	8 (1,7%)	74 (15,7%)
Total		472 (100%)	471 (100%)

F: Femenino, M: Masculino. Para 16 casos se desconoce el grupo de edad, sexo o ambos.

Tabla 2. Distribución de las dosis de paracetamol por grupo de edad y sexo

Grupo de edad	Sexo	Dosis de paracetamol	
		No tóxica n (%)	Tóxica n (%)
Lactante	F	23 (4%)	2 (0,8%)
	M	29 (5%)	3 (1,3%)
Preescolar	F	143 (24,6%)	8 (3,3%)
	M	144 (24,8%)	11 (4,6%)
Escolar	F	13 (2,2%)	4 (1,7%)
	M	12 (2,1%)	0
Adolescente	F	82 (14,1%)	83 (34,6%)
	M	21 (3,6%)	19 (7,9%)
Adulto	F	74 (12,7%)	81 (33,8%)
	M	40 (6,9%)	29 (12,1%)
Total		581 (100%)	240 (100%)

F: Femenino, M: Masculino. (No pudo determinarse la dosis ingerida para 138 casos).

En los que se generaron más llamados fueron julio por ingestiones accidentales y noviembre por suicidios. Con relación al tiempo promedio transcurrido entre la ingestión y la recepción de la llamada al CITUC, en los casos de intencionales fue 5,8 horas. En el caso de las exposiciones no intencionales, el promedio fue 2,8 horas.

En la muestra total (N = 959), las mujeres presentaron 2,7 veces más riesgo de ingerir paracetamol con intención suicida que los hombres (OR = 2,72; IC 95%: 2,07-3,58; p < 0,001).

El 29,2% de los pacientes ingirió el paracetamol en dosis tóxicas (Tabla 2).

Se analizó la adolescencia como factor de riesgo de ingesta de dosis tóxicas de paracetamol en relación a los otros grupos de edad. Ser "adolescente" se asoció a un mayor riesgo de ingerir

paracetamol en dosis potencialmente generadoras de daño hepático o tóxica (OR = 3,43; IC 95%: 2,4-4,7; p < 0,001).

Se analizó sexo femenino y adolescencia como factores de riesgo de ingestión suicida con respecto a los otros subgrupos de edad. Ser mujer adolescente se asoció a un gran aumento del riesgo de ingestión de paracetamol con fines suicidas (OR = 18,8; IC95%: 10,62-33,8; p < 0,001).

La ingestión simultánea de paracetamol con otras sustancias o medicamentos se presentó en 248 casos (25,8%). Al comparar sólo las exposiciones suicidas con dosis tóxica, se obtuvo que quienes ingirieron paracetamol sin co-ingestión presentaron 4,5 veces más riesgo de estar en rango tóxico (OR = 4,49; IC 95%: 2,8-7,1; p < 0,001) (Tabla 3).

Tabla 3. Relación entre co-ingesta y tipo de dosis de paracetamol en pacientes que ingieren paracetamol con intención suicida (n = 403)

Coingestión	Tipo de dosis		Total
	Generadora de insuficiencia hepática	No generadora de insuficiencia hepática	
Paracetamol sin coingesta	112	43	155
Paracetamol con coingesta	91	157	248
Total	203	200	403

(OR = 4,49; IC 95%: 2,8-7,1; p < 0,001). (Se desconoce la dosis en 68 casos de pacientes que ingirieron paracetamol con intención suicida).

Tabla 4. Relación entre intencionalidad y tipo de dosis de paracetamol ingerida

Intencionalidad	Tipo de dosis		Total
	Generadora de insuficiencia hepática	No generadora de insuficiencia hepática	
Suicida	207	202	409
Accidental	38	388	426
Total	245	590	835

(OR = 10,46; IC 95%: 7-15,6; $p < 0,001$). (En 6 casos se desconoce si el paracetamol fue ingerido solo o junto a otro medicamento).

Se analizó la relación entre las variables circunstancia de exposición (intencional y no intencional) y dosis ingerida (tóxica vs no tóxica). En pacientes suicidas aumentó sobre 10 veces el riesgo de ingerir el paracetamol en dosis potencialmente generadoras de daño hepático (OR = 10,46; IC 95%: 7-15,6; $p < 0,001$) (Tabla 4).

Discusión

Se caracterizó el perfil de riesgo de los casos de ingestión aguda por paracetamol. El paracetamol es un medicamento que está disponible en la mayoría de los hogares chilenos debido a su bajo costo, efectividad como analgésico o antipirético y a su venta sin receta médica. A lo anterior se añade la falta de control en el límite de dosis y edad del comprador en las farmacias. Las presentaciones comerciales son múltiples y variadas³. No existe información acerca del perfil de las personas que se exponen a este fármaco de forma accidental o con intencionalidad suicida, ya que su notificación no es obligatoria en el sistema de salud.

Mallik y cols. caracterizaron sobredosis de paracetamol en pacientes menores de 17 años en Estados Unidos de Norteamérica, encontrando que sólo 19% eran intencionales, cifra muy inferior al 34% encontrado en nuestra investigación¹⁷. Esta cifra es casi el doble de lo reportado en Estados Unidos de Norteamérica, lo cual debiera encender las alarmas y tender a generar medidas para disminuir este alto porcentaje. Una cifra preocupante que encontramos fue que las ingestiones intencionales en los escolares representaron la cifra de 27%. También Mallik y cols. reportaron sólo 6,3%, lo que debiera obligar a tomar medidas de salud pública tendientes a restringir de alguna forma la venta libre de este tipo de fármacos.

De la muestra estudiada se puede concluir que los preescolares y lactantes ingieren el medicamento de manera accidental, esto es evidente dado que por su etapa de desarrollo y curiosidad natural, son incapaces de percibir el daño. En ellos el acceso al fármaco es responsabilidad de un tercero¹⁸. Aunque la ingestión de dosis potencialmente tóxicas se encuentra en pocos casos, no se puede obviar el gasto que genera la activación de la red de atención de salud por sus padres y tutores¹⁷. Medidas como educar a los cuidadores para que mantengan los fármacos fuera del alcance de los niños o la implementación de envases con tapa de seguridad podría contribuir a reducir el número de niños expuestos a paracetamol.

Myers y cols. describieron que 68% de los ingresos hospitalarios con sobredosis de paracetamol en Canadá fueron mujeres, esto es similar a los datos obtenidos en nuestro estudio. Sin embargo, nosotros observamos que sólo 49% de las ingestiones se produjo con ideación suicida y el estudio de Myers describió 85% con esta condición. Esto último hace observar con preocupación que en Chile se libere la venta de este fármaco, ya que esta cifra puede tender a aumentar¹⁹.

Los adolescentes son el grupo más vulnerable de ingerir dosis tóxicas, tanto hombres como mujeres. El sexo femenino es factor de riesgo de ingestión de paracetamol con ideación suicida y también para la accidental. También se observa que existe mayor riesgo de consumir dosis hepatotóxicas en aquellos pacientes que ingieren el paracetamol solo.

El 29% de los pacientes de la muestra estudiada podría desarrollar daño hepático si no son tratados. En falla hepática fulminante la mortalidad pre trasplante es de hasta 37%²⁰. Sin embargo, no hay datos actuales publicados sobre el número de

trasplantes por falla hepática producida específicamente por paracetamol en Chile.

Una de las limitantes del estudio es que los 959 casos registrados corresponden a consultas espontáneas al CITUC, por lo tanto, probablemente no es representativo del número real de intoxicados con el medicamento. Otra de las limitaciones es que no se realizó seguimiento de los pacientes, por lo tanto, no se pudo determinar quiénes realmente desarrollaron daño hepático.

Con relación al tiempo promedio transcurrido entre la ingestión y la recepción de la llamada al CITUC, en los casos de suicidio fue 5,8 horas. En el caso de las exposiciones accidentales, el promedio fue 2,8 horas. En los pacientes suicidas, el llamado a CITUC realizado de manera más tardía que en las ingestiones accidentales podría retrasar el tratamiento, perder tiempo valioso, sobre todo durante las cuatro primeras horas y empeorar el pronóstico de los pacientes, considerando que en los servicios de urgencia a menudo deben esperar para ser atendidos y en ese tiempo el medicamento ya se absorbió.

Se considera relevante disponer de las medidas de descontaminación inicial, determinación de realizar el lavado gástrico, administración de carbón activado y contar con acceso al antídoto N-acetilcisteína²¹. A su vez se hace necesaria la medición de niveles plasmáticos de paracetamol para predecir de forma real el riesgo de daño hepático en todos los servicios asistenciales del país.

El conocimiento del perfil de las intoxicaciones por paracetamol en Chile y el peligro de su ingestión en rango potencialmente generador de daño hepático es relevante en la optimización de recursos y protección de la salud de la población.

Al presentar esta problemática se espera que las autoridades gubernamentales, en conjunto con los profesionales del área generen herramientas de prevención en todos los niveles de atención de salud.

Referencias

- Gunnell D, Murray V, Hawton K. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse. *Suicide Life Threat Behav* 2000; 30: 313-26.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-72.
- Instituto de Salud Pública de Chile. Sistema de Consulta de Productos Registrados en el ISP. Disponible en <http://200.68.11.21/RegistrosISP/fiMenu.asp>. (Consultado el 19 de julio de 2011).
- Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *Clin Toxicol* 2002; 40: 3-20.
- Bizovi K. Acetaminophen. In: Flomenbaum N, Goldfrank L, Hoffman R. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* 8th ed. McGraw-Hill, New York, NY, 2008, pp 523-4.
- Zimmerman JE, Wagner DP, Knaus WA. The use of risk predictions to identify candidates for intermediate care units: Implications for intensive care utilization and cost. *Chest* 1995; 108: 490-8.
- Bond GR, Novak JE. The human and economic cost of paracetamol (acetaminophen) overdose. *Pharmacoeconomics* 1995; 8 (3): 177-81.
- Hawton K, Ware C, Mistry H, Hewitt J, Kingsbury S, Roberts D, et al. Paracetamol self-poisoning. Characteristics, prevention and harm reduction. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 43-8.
- U.S. Food and Drug Administration. Questions and Answers on Final Rule for Labeling Changes to Over-the-Counter Pain Relievers. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm144068.htm> (Consultado el 19 de julio de 2011).
- Parsons W. Can Acetaminophen Kill? FDA panel recommends smaller acetaminophen doses, painkiller bans. Disponible en: <http://honolulu.injuryboard.com/fda-and-prescription-drugs/fda-panel-recommends-smaller-acetaminophen-doses-painkiller-bans.aspx> (Consultado el 19 de julio de 2011).
- Gunnell D, Hawton K, Murray V, Garnier R, Bismuth C, Fagg J, et al. Use of paracetamol for suicide and non-fatal poisoning in the UK and France: are restrictions on availability justified? *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 175-9.
- Greene SL, Dargan PI, Leman P, Jones AL. Paracetamol availability and recent changes in paracetamol poisoning: is the 1998 legislation limiting availability of paracetamol being followed? *Postgrad Med J* 2006; 82: 520-3.
- Hawton K, Townsend E. UK legislation on analgesic pack sizes: impact on suicidal behaviour. *Eur Psychiat* 2002; 17 Suppl 1: 67.
- Hawkins LC, Edwards JN, Dargan PI. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature. *Drug Saf* 2007; 30(6): 465-79.
- Buckley NA, Gunnell D. Does restricting pack size of pa-

- racetamol (acetaminophen) reduce suicides? PLoS Med 2007; 4 (4): 612-3.
16. Contreras BJ, Poniachik TJ, Planzer DM, Lazarte CR, Smok SG, Oksenberg RD, et al. Daño hepático por fármacos: características clínicas e histológicas en 33 casos. Rev Med Chile 2003; 131 (10): 1128-34.
 17. Mallik VA, Coley KC, Krenzelok E, P. Children's acetaminophen exposures reported to a regional poison control center. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 323-6.
 18. Townsend E, Hawton K, Harris L, Bale E, Bond A. Substances used in deliberate self-poisoning 1995-1997: trends and associations with age, gender, repetition and suicide intent. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2001; 36: 228-34.
 19. Myers R, Shaheen A, Li B, Dean S, Quan H. Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 918-25.
 20. Zapata R, Innocenti F, Sanhueza E, Humeres R, Ríos H, Suárez L, et al. Clinical characterization and survival of adult patients awaiting liver transplantation in Chile. Transplant Proc 2004; 36: 1669-70.
 21. Hendrickson R, Bizovi K. Acetaminophen. In: Florenbaum N, Goldfrank L, Hoffman R. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* 8th ed. McGraw-Hill, New York, NY, 2008, pp 523-4.