

11262

9

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
ADMISIÓN CONTINUA Y TOXICOLOGÍA

FACTORES DE PRONÓSTICO PARA DAÑO HEPÁTICO
PERSISTENTE EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS INTOXICADOS
POR ACETAMINOFÉN

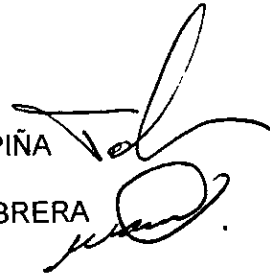
TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

DRA. PATRICIA ESCALANTE GALINDO

TUTORES DE TESIS: DR. J. OSVALDO TALAVERA PIÑA

DR. MIGUEL A. MONTOYA CABRERA



29.7.16.1-

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA:

- ♣ A todos los niños y niñas con cariño, ternura y admiración, en particular a Vicky y Pauli, ya que son mi principal motivación personal y mi mayor inspiración profesional.

- ♣ A mi familia, esposo y amigos por su comprensión y apoyo.

- ♣ A mis maestros, en especial al Dr. Miguel A. Montoya C., que con su ejemplo, profesionalismo y perseverancia me ha otorgado las herramientas más valiosas en el campo profesional.

- ♣ ¡GRACIAS A TODOS ELLOS!

INDICE

Contenido	Páginas
Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	10
Objetivos	11
Hipótesis	12
Material y Métodos	13
Metodología del Trabajo	14
Análisis estadístico	17
Resultados	18
Discusión	20
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Tabla 1	26
Tabla 2	27
Tabla 3	27
Tabla 4	28
Tabla 5	29
Tabla 6	30
Tabla 7	31
Tabla 8	32
Tabla 9	33
Anexo 1	34
Apéndice 1 y 2	35
Apéndice 3	36

RESUMEN

Objetivo: Conocer los factores pronósticos: edad, dosis y tiempo de administración del fármaco, asociación concomitante con medicamentos inductores del sistema microsomal hepático (ISMH) en el desarrollo de *daño hepático persistente* por más de 72 horas (DHP), en niños menores de 5 años intoxicados por ACM, con tratamiento antidotal de N-acetilcisteína (N-AC).

Métodos: Diseño cohorte prolectiva. Se estudiaron 108 pacientes, realizando concentraciones séricas de acetaminofén (ACM), pruebas de funcionamiento hepático ASAT, ALAT y Tiempo de protombina (TP), cuando los niveles séricos estuvieron por arriba de los terapéuticos (20 µg/ml), recibieron tratamiento con N-AC y se les aplicó un cuestionario de las variables de estudio, evaluándolos clínica y bioquímicamente a las 24, 48 y 72 hrs., después de este tiempo si persistían con indicadores clínicos y bioquímicos elevados se determinó marcadores de hepatitis A, B y C, formado el grupo de casos y los restantes el grupo control.

Resultados: Se excluyeron 9 pacientes porque el daño hepático se asoció a enfermedades preexistentes. De los 99 restantes, 20 presentaron daño hepático persistente (DHP) por el ACM. Con edad en meses de 20 ± 6 ($\bar{X} \pm DE$). En el análisis bivariado que tuvieron RR >2 e IC 95% fueron el empleo concomitante con fármacos inductores del sistema microsomal hepático (ISMH), fase clínica de toxicidad II, III y los niveles basales de ACM. En la regresión logística múltiple las variables con significancia estadística fueron edad de 3 a 12 meses y el uso de fármacos ISMH. En el análisis de consolidación conjunta de edad con el uso de fármacos ISMH, alfa 47 niños, 8.5% probabilidad de DHP en >12 meses, beta 40 niños 3 a 12 meses, sin fármacos ISMH, probabilidad de 25% para DHP y gama 12 pacientes con fármacos ISMH, probabilidad del 50% para DHP

Conclusiones: Los resultados indican que son efectivos, para identificar algunos factores de pronóstico para *daño hepático persistente*, en niños intoxicados por Acetaminofen: edad del niño, asociación con fármacos inductores del sistema microsomal hepático (ISMH), fases clínicas de toxicidad II y III. Se obtuvo un índice pronóstico, de acuerdo a las 3 variables significativas, que se puede aplicar sin necesidad de los niveles de ACM.

ABSTRACT

Objective: To know the prognosis factors: child age, drug administration time and dose, concomitant association of hepatic microsomal system inducers (HMSI) in the development of persistent hepatic damage (PHD) for more than 72 hours in children younger than 5 years with acetaminophen (ACM) poisoning and antidotal treatment with N-acetylcysteine (NAC).

Methods: Prospective cohort study. We studied 108 patients, were made concentrations trials for acetaminophen, prothrombin time and hepatic function tests at 24,48 and 72 hours with clinical evaluation, when ACM levels were above of the therapeutic levels (20 µg/dl), treatment with NAC was given, also were made serological tests for hepatitis A,B,C and a questionnaire for the variables in study.

Results: Were excluded 9 patients. Of the 99 remainder, 20 had PHD caused by acetaminophen. The mean age in months was 20+/-6. In the bivariate analysis that had a relative risk >2 and the confidence interval 95% were the use with drugs inductive of the microsomal hepatic system (HMSI), clinical phase (CP) of toxicity II,III and the levels of ACM. In the multiple logistic regression the significance of age was from 3 to 12 months and the use of IMHS. In the analysis of connected consolidation of age with the use of IMHS, alpha: 47 children, 8.5% of probability of PHD in children > 12 months of age; beta: 40 children from 3 to 12 months of age without IMHS, 25% of PHD; and gamma 12 patients with IMHS, probability 50% for PHD. In the CP, stratum A age > 12 months without IMHS, CP I, PHD 3.3%, B in CP I or II with age < or > 12 months, PHD 20% and C any age with IMHS or in CP III 57% of PHD.

Conclusions: The results indicate that the following are factors whose presence may suggest a prognosis of persistent hepatic damage in children with acetaminophen intoxication: HMSI medications, clinical phases of toxicity II and III and age. An prognostic index was obtained, according to the 3 significant variables that you can apply without necessity of ACM levels. This confirms that in children < 12 months of age, exposed to multiple doses of ACM have a bad prognosis for PHD.

ANTECEDENTES.

Un hecho de observación común es el carácter cambiante de las intoxicaciones, consecuencia de la introducción constante de nuevos medicamentos, que modifican el tipo y la frecuencia de las intoxicaciones ¹⁻³ Como resultado de esto, en la actualidad tenemos un incremento en el empleo del acetaminofén y también el número de intoxicaciones por este mismo. ⁴⁻⁸

En Estados Unidos de América, la primera intoxicación por acetaminofén se reportó en 1966 y en México en 1982, desde entonces la morbimortalidad se ha incrementado. ^{5,6,9,10} En 1994 fue una de las causas de intoxicación por fármacos que se reportaron con mayor frecuencia a la *American Association of Poison Control Centres*. ¹¹ Induce daño hepático y es la segunda causa más frecuente de trasplante de hígado en Norteamérica. ¹²

El acetaminofén (paracetamol, p-hidroxiacetanilida) analgésico-antitérmico. Administrado en dosis terapéuticas 10 a 15 mg/Kg/dosis cada 6 horas, o 40 a 60 mg/Kg/día, dividido en 3 o 4 dosis, durante 3 días como máximo, es en general un medicamento eficaz y seguro. ^{7,13,14} Su biodisponibilidad es cercana a 100%, se biotransforma en el hígado donde 94% se conjuga en metabolitos inertes, 2.2% se elimina sin cambios y el restante 3.8% se hidroxila por la vía del P-450 originando un metabolito activo, la *N-acetil-p-imidoquinona*, responsable de la toxicidad del acetaminofén. Bajo condiciones terapéuticas este metabolito en presencia del glutatión hepático se conjuga a su vez en ácido mercaptúrico que es inerte y fácilmente eliminable por la orina. En sobredosis el incremento de este intermediario depleta al glutatión, permitiendo su entrada a los hepatocitos en donde su unión covalente con las macromoléculas da como resultado final necrosis centrolobulillar. Se piensa que por este mismo mecanismo de depleción del glutatión, se produce daño simultáneo en el riñón y en el miocardio. ^{4-8,15} El sistema oxidasa de función mixta hepático y el grupo de enzimas que lo componen, se consideran los moduladores de toxicidad del sistema microsomal hepático, cualquier compuesto que afecte a este sistema y en particular a las

enzimas del cyp2E1, existe un riesgo acelerado de hepatotoxicidad, en virtud de que estos son los responsables de la formación y biotransformación de los siguientes compuestos: *N-acetil-p-imidoquinona*, *carbamecicina*, *difenilhidantoina*, *alcohol*, *isoniacida* y *rifampicina*, ya que estos actúan como inductores del sistema microsomal hepático. ^{16,17}

La edad también puede ser un potencial modulador de toxicidad, los niños mayores de 5 años parecen ser más resistentes a la sobredosis de acetaminofén, ya que existen reportes que sugieren que a esta edad ya se alcanza la madurez funcional del hígado, lo que no ocurre en recién nacidos y lactantes. ^{18,19}

Las manifestaciones de toxicidad se engloban en tres fases clínicas: Fase I (inicial, de 12 a 24 hrs), síntomas inespecíficos y se pueden confundir con aquellos que originaron la intoxicación: anorexia, náusea, vómito, palidez de tegumentos y sopor. Los estudios de laboratorio demuestran transaminasemia y el tiempo de protrombina prolongado. Fase II (intermedia, de 24 a 72 hrs.) a los síntomas anteriores se agrega hepatalgia, hepatomegalia, ictericia progresiva, manifestaciones hemorrágicas en distintos sitios, hipoglucemia, oliguria y estupor. La transaminasemia se eleva de cinco a diez veces por arriba de lo normal, el tiempo de protrombina prolongado, hasta de 30 segundos y en la Fase III (tardía, de más de 72 hrs.) el estupor evoluciona a coma profundo, convulsiones, depresión respiratoria, puede haber insuficiencia renal aguda y datos de miocarditis. Los resultados de laboratorio muestran transaminasemia de hasta 100 veces por arriba de lo normal y el tiempo de protrombina puede ser de hasta 180 segundos, la probabilidad de sobrevivida del paciente en general es menor a 10%. ^{1,3,5,20}

Es importante señalar que el tiempo de protrombina, es uno de los indicadores bioquímicos de mayor importancia, ya que es el primero que se altera y por otro lado tiene valor pronóstico de la gravedad de la hepatotoxicidad. ^{21,22}

La determinación de los valores plasmáticos de acetaminofén, establece el diagnóstico etiológico de la intoxicación. Los valores de referencia terapéuticos son de 10 a 20 $\mu\text{g/ml}$, sin embargo es importante destacar que si la concentración de estos niveles, resultaran de 10 $\mu\text{g/ml}$ a las 20 hrs. después de la sobredosis, ya sea por dosis única o múltiple representan cifras tóxicas, en virtud que la $t^{1/2}$ de eliminación se encuentra prolongada.^{23,24}

Se ha demostrado la utilidad de la N-acetilcisteína, como tratamiento de la intoxicación por acetaminofén, para prevenir la hepatotoxicidad, al actuar por su contenido de cisteína, como precursor del glutatión, a dosis inicial de 140 mg/Kg/dosis y subsecuente de 70 mg/Kg/dosis cada 4 horas, por 18 dosis o 72 horas por vía bucal.^{4,6,9,16}

Existen informes del pronóstico de la intoxicación por acetaminofén, de los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad severa el 3.5% progresan a hepatitis fulminante y de estos más de la mitad fallecen y los que sobreviven ameritan trasplante hepático y de aquellos pacientes que presentaron hepatotoxicidad leve se ha reportado mejoría en un tiempo aproximado de 30 días.^{21,22,25}

Se ha puesto en duda que en niños, la dosis sea el único factor que determine el pronóstico de la evolución clínica, ya que en algunos estudios se han señalado otros factores que pueden influir en la hepatotoxicidad del acetaminofén, entre estos esta la edad del niño, la administración concomitante de fármacos inductores del sistema microsomal hepático: carbamacepina, difenilhidantoina, fenobarbital, o bien fármacos hepatotóxicos *per se* como el ácido valproico.²⁴⁻²⁷

Se ha preconizado la utilidad del nomograma de Rumack para la predicción de daño hepático en la intoxicación por acetaminofén a *dosis múltiple*. Dado que su cálculo se realizo en niños mayores y adultos después de una ingestión única, se considera que no es aplicable en niños, en donde intervienen otros factores.^{7,8,24,26}

Es importante señalar que el *daño hepático*, originado por este fármaco con acción del tratamiento antidotal puede ser agudo y reversible en un tiempo de 72 hrs. y por nuestra parte decidimos establecer la nomenclatura de *daño hepático persistente* para diferenciarlo e identificarlo del anterior, el cuál puede ser reversible después de las 72 hrs o prolongarse hasta 30 días, aún con tratamiento antidotal oportuno, por lo que aclaramos y destacamos que no debe confundirse con la hepatitis persistente de origen infeccioso.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En México existe poca información de lo que ocurre en la intoxicación por acetaminofén y la literatura extranjera no reporta la utilidad de establecer factores pronósticos. En el HPCMNSXXI, ha sido por varios años la principal intoxicación por fármacos, lo que ha motivado conocer los factores de pronóstico para daño hepático persistente que describen algunos reportes de publicaciones, por lo que surge la siguiente interrogante:

¿Cuáles son los factores de pronóstico que determinan el desarrollo de *daño hepático persistente* por intoxicación de acetaminofén, en niños menores de 5 años que recibieron tratamiento antidotal con N-AC?

OBJETIVO GENERAL.

Conocer los factores de pronóstico en el desarrollo de *daño hepático persistente* en niños menores de 5 años, intoxicados con acetaminofén, que reciben tratamiento antidotal con N-AC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Identificar si la edad, sobredosis por acetaminofén, los días de administración, la desnutrición y la asociación con fármacos ISMH: carbamacepina, difenitidantoína, fenobarbital y ácido valproico se asocian con daño hepático que persiste por más de 72 horas, después de iniciado el tratamiento con N-AC, en niños menores de 5 años intoxicados por acetaminofén.

HIPÓTESIS.

1. En el *daño hepático persistente* en niños menores de 5 años intoxicados por acetaminofén que recibieron tratamiento antidotal con N-AC, los factores de pronóstico están relacionados con la edad, la dosis, los días de administración, la desnutrición y por fármacos ISMH.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.

1. A menor edad del paciente, la sobredosis de acetaminofén por arriba de las dosis terapéuticas (efecto sumatorio), la administración de este fármaco por más de 3 días, cualquier grado de desnutrición y la asociación concomitante con fármacos ISMH, se asocian a daño hepático que persiste por más de 72 horas, después del tratamiento con N-AC, en niños menores de 5 años intoxicados con acetaminofén.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS.

LUGAR DE REALIZACION DEL PROYECTO.

El estudio se realizó en la ciudad de México, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el Departamento de Admisión Continua y Toxicología. Se incluyeron a niños menores de 5 años, de cualquier sexo que acudieron al servicio enviados de Hospitales Generales de Zona (HGZ), de influencia al CMN SXXI, o que se presentaron en forma espontánea, para solicitar atención médica, por algún padecimiento o proceso infeccioso, que hubieran ameritado la administración de acetaminofén, ya sea como antitérmico o como analgésico. El estudio se llevó a cabo en un periodo de 6 años, de febrero de 1993 a diciembre de 1998.

TIPO DE ESTUDIO.

Propósito de estudio: Pronóstico.

Diseño del estudio: Cohorte.

Características:

La aplicación o no de maniobra: Observacional.

Por la presencia o no de comparación: Comparativo.

Por la dirección en la captura de información: Prolectivo.

Por el seguimiento: Longitudinal.

METODOLOGÍA.

A.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

Cohorte prolectiva.

DEFINICIÓN DE CASO Y CONTROL.

CASO.-

Fue todo paciente menor de 5 años, intoxicado por acetaminofén, que tuvo *daño hepático persistente* por más de 72 h. (manifestaciones clínicas y/o bioquímicas de daño hepático, después de iniciado el tratamiento con N-AC).

CONTROL.-

Todo paciente menor de 5 años, intoxicado por acetaminofén, que no tuvo manifestaciones bioquímicas y clínicas que nos indicaran *daño hepático*, después de 72 horas de iniciado el manejo con N-AC.

B.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El tamaño muestral se realizó en base al número de pacientes atendidos con intoxicación por acetaminofén en un periodo de 6 años.

C.- SELECCION DE LOS SUJETOS.-

1.- CRITERIOS DE INCLUSION:

- Niños menores de 5 años.
- De cualquier sexo.
- Pacientes con niveles séricos de acetaminofén, mayor de 20 µg/ml., a 4 hr de la última dosis administrada.

2.- CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Enfermedad preexistente de daño hepático

3.- CRITERIOS DE EXCLUSION.-

- Pacientes que abandonaron el tratamiento y seguimiento. Por los motivos siguientes: foráneos y no poder asistir al seguimiento, rehusarse a la toma de la muestra sanguínea en los controles subsecuentes, debemos señalar que aún que hayan sido excluidos del estudio se les brindo tratamiento antidotal.

D.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.-

1.- A todo paciente que acudió al servicio de Admisión Continua y Toxicología, a demandar atención médica por algún padecimiento o proceso infeccioso, se le interrogó directamente sobre la administración y dosis de acetaminofén, en los casos en donde existió sobredosis de acuerdo con el interrogatorio, se le tomó una muestra sanguínea (6 ml.), para conocer los niveles séricos del acetaminofén y los parámetros bioquímicos, como indicadores de daño hepático: Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP), Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO) y Tiempo de Protrombina (TP).

2.- Una vez confirmado el diagnóstico de intoxicación por acetaminofén, se le aplico al familiar del niño un cuestionario que incluye las diferentes variables en estudio. **(ANEXO 1)**

3.- Posteriormente a todos los pacientes, se les administró como tratamiento antidotal específico de la intoxicación la N-acetilcisteína (N-AC) a 140 mg/k/dosis inicialmente, seguida de 70 mg/k/dosis cada 4 horas, por vía bucal hasta completar 18 dosis (72 horas).

4.- La evolución de los indicadores bioquímicos de daño hepático y de los niveles séricos de acetaminofén, se determinaron nuevamente a las 24 horas y 72 horas de acuerdo al caso, en virtud de cuando se trataron de niños con una hepatotoxicidad grave, estas determinaciones se realizaron a las 24,48 y 72 h. Considerando que la concentración basal fue a la hora cero, (ingresando el paciente al Departamento de Admisión Continua y Toxicología).

5.- En cuánto a la muestra sanguínea, para determinación de los indicadores de daño hepático se envió a laboratorio de Urgencias del HPCMNSXXI, para su análisis. Así mismo en estos pacientes se inició el tratamiento antidotal específico con N-AC, reevaluando nuevamente al paciente en cuanto se obtuvieron los resultados de los niveles del fármaco, para normar conducta de suspender o continuar el tratamiento.

CUANTIFICACIÓN DE ACETAMINOFÉN. (APÉNDICE 1)

CUANTIFICACIÓN DE INDICADORES DE DAÑO HEPÁTICO.- (APÉNDICE 1)

VALORES DE REFERENCIA: (APÉNDICE 2)

E.- INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.-

Se utilizó un cuestionario precodificado, para recabar las diferentes variables a estudiar, ya mencionadas anteriormente (ANEXO 1)

F.- VARIABLES INDEPENDIENTE Y DEPENDIENTE (APÉNDICE 3)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-

1. Se realizó, un análisis bivariado, contrastando cada una de nuestras variables independientes, contra el desenlace (*daño hepático persistente*), estimando el Riesgo Relativo y su intervalo de confianza de 95%.
2. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística múltiple en pasos ascendentes, incluyendo aquellas variables consideradas antecedentes. Se consideró un valor de P de 0.05 para incluir y excluir a las variables.
3. Aquellas variables que resultaron significativas se consolidaron a través del Análisis de Consolidación Conjunta.²⁸
4. Finalmente, se agregó a la consolidación previa, las manifestaciones clínicas.

RESULTADOS.

Se estudiaron a 108 pacientes, de los cuáles se excluyeron a 9 de éstos, ya que el daño hepático persistente, se asoció a enfermedades preexistentes: en 2 casos exposición a anestésico del tipo de Halotano, 4 a hepatitis B, 2 por hepatitis C y 1 por Mononucleosis infecciosa.

De los 99 pacientes restantes la edad en meses fue de 20 ± 6 ($\bar{X} \pm DE$), de estos 20 (20%), presentaron *daño hepático persistente* por indicadores bioquímicos y la determinación de los niveles séricos de acetaminofén a las 72 h. se encontró en concentraciones terapéuticas, este grupo se conformó por 10 hombres y 10 mujeres (tabla 1). El grupo control se integro por 40 hombres y 39 mujeres. Así mismo se analizaron las variables propias del acetaminofén como concentración sérica basal y final de este medicamento (tabla 2), dosis administrada (tabla 3) y días de exposición (tabla 4) en ambos grupos

Análisis bivariado.

El análisis bivariado se muestra en la tabla 5. las tres variables binarias que tenían Riesgo Relativo > 2 , e intervalo de confianza de 95%, con significancia estadística fueron el empleo concomitante con fármacos inductores del sistema microsomal hepático (ISMH), la fase clínica de toxicidad I, II y la concentración basal del acetaminofén ACM. El resto de las variables estudiadas: sexo, estado nutricional y los días de administración no tuvieron significancia estadística.

Preparación de los datos para el Análisis de Consolidación Conjunta.

En la tabla 6, se muestra el resultado del análisis de regresión logística múltiple en pasos ascendentes de los antecedentes. Sólo dos variables resultaron con significancia estadística: 1) fármacos ISMH, exponente de 7.26, IC 95% de 2.08-25.36; 2) edad, exponente de 2.24, IC 95% 1.07-4.66

Formación de consolidación conjunta.

En la tabla 7, se observa la consolidación de la edad con el uso de fármacos ISMH. Se observaron tres nuevos estratos compuestos: **Alfa**, con el 8.5% de probabilidad para daño hepático persistente, teniendo 47 pacientes con edad > 12 meses.

Beta, se observaron 40 pacientes de 3-12 meses de edad, sin fármacos ISMH, que tuvieron una probabilidad de 25% para daño hepático persistente. Y **Gama** comprendió 12 pacientes, que estuvieron expuestos a fármacos inductores del sistema microsomal hepático, con una probabilidad de 50% para que presentaran daño hepático persistente.

En la tabla 8 se observa la consolidación de los estratos compuestos **Alfa, beta y Gama** con las fases clínicas de toxicidad. Tres estratos finales fueron formados: estrato **A** caracterizado por pacientes con edad > 12 meses, sin fármacos ISMH, en fase clínica I, con una probabilidad de presentar daño hepático persistente de 1/30 (3.3%); **B**, pacientes con edad > 12 meses, sin fármacos ISMH, en fase clínica II, o pacientes con edad ≤ 12 meses, sin fármacos ISMH, en fase I o II, con una probabilidad de presentar daño hepático persistente de 11/55 (20%). Y estrato **C** con pacientes de cualquier edad con uso de fármacos ISMH o pacientes en fase clínica III, con una probabilidad de presentar daño hepático persistente de 8/14 (57%).

En la tabla 9, se obtuvo un índice pronóstico de daño hepático persistente en niños intoxicados por acetaminofén, con el fin de facilitar el uso del presente, se le asignaron puntajes a las variables de la siguiente forma: edad >12 meses = 0, de 3-12 meses = 1 y < 3 meses = 2; en el uso de fármacos ISMH (carbamacepina, difenilhidantoina, fenobarbital y ácido valproico), ninguno = 0, cualquiera = 6 y fases clínicas de intoxicación por acetaminofén, fase I = 0, fase II = 3 y fase III =12. De tal forma que un puntaje de 0 corresponde con el estrato A, con un puntaje de 1/30 (3.3%), un puntaje de 1 a 5 con el estrato B, con un puntaje de 11/55 (20%), y un puntaje ≥ 6 con el estrato C, con una probabilidad de 8/14 (57%). Cabe señalar que cada puntaje representa una combinación única.

DISCUSIÓN.

Los resultados indican que son efectivos para identificar algunos factores de pronóstico para un daño hepático persistente en niños intoxicados por acetaminofén: fármacos ISMH, fases clínicas de toxicidad II y III, la concentración basal de este medicamento y la edad.

En el grupo de los casos en los menores de 3 meses de edad se observó mayor afectación hepática, esto podría explicarse por la inmadurez funcional que existe en los recién nacidos y lactantes ²⁹, la dosis administrada se correlaciono con el tiempo de exposición, en dónde a dosis mínima con mayor número de días de exposición y a mayor dosis con menor días de exposición, existe un factor pronóstico agravante para desarrollar hepatotoxicidad, lo que sustenta el hecho de que el nomograma de Rumack, no es el ideal para aplicarse como un indicador pronóstico en la edad pediátrica y con dosis múltiple. ^{9,19,26}

El análisis de consolidación conjunta ²⁸ fue el método estadístico que más demostró resultados relevantes, ya que deja ver exactamente que pasa con los pacientes en sus diferentes variables de estudio, ya que el pronóstico para daño hepático persistente aumenta la probabilidad del 57%, a cualquier edad con el uso de fármacos inductores del sistema microsomal hepático (ISMH), o en pacientes con una fase clínica III, el cuál es similar a los reportado en serie de casos. ^{17,30} Además permitió establecer un *Índice Pronóstico* para daño hepático persistente, tomando las tres variables que resultaron con significancia estadística: edad, el uso de fármacos ISMH (carbamecepinga, difenilhidantoina, fenobarbital y ácido valproico) y las fases clínicas de la intoxicación por acetaminofén, demostrando que a menor edad, con cualquier fármaco ISMH y la gravedad de acuerdo a la fase clínica se incrementa el riesgo para un daño hepático persistente. Es importante señalar que este índice se puede aplicar sin que necesariamente se tengan las concentraciones basales del acetaminofén, ya que en este último en ocasiones existe dificultad en su obtención. Consideramos que es una herramienta de fácil aplicación en la actividad clínica cotidiana, en niños intoxicados por este fármaco, que tengan estas características, ya que con esto disminuiríamos la morbimortalidad de esta entidad.

Por otro lado el manejo antitérmico más empleado en la actualidad es el acetaminofén, por lo tanto a un paciente pediátrico que este empleando alguno de estos fármacos ISMH. hay que tenerlo en estrecha vigilancia médica y no es recomendable su uso por más de 3 días.

Es importante señalar que de los nueve pacientes que se excluyeron de este estudio, por motivo que fueron considerados variables de confusión para el desenlace de *daño hepático persistente*, tenían enfermedades o eventos preexistentes, como hepatitis infecciosa, mononucleosis infecciosa e intervenciones quirúrgicas, usando como anestésico al halotano, en algunos se administraron dosis terapéuticas de acetaminofén y sin embargo reunieron los criterios de intoxicación por este medicamento, lo que nos hace considerar que en estos casos también existe un factor de pronóstico agravante de daño hepático. En este grupo de pacientes es importante señalar aspectos importantes como es el manejo antitérmico en alguna de estas entidades, lo que nosotros sugerimos es el empleo de otro tipo de fármacos para el control de la temperatura, ahora bien sabemos que en ocasiones las manifestaciones prodrómicas de la hepatitis infecciosa no se evidencia icterica, por lo que consideramos que en estos y cualquier tipo de pacientes pediátrico que requieran acetaminofén para el control del dolor o temperatura debe ser por menos de 3 días y bajo estrecha vigilancia médica.

Es importante señalar que al grupo de los casos, se hizo seguimiento hasta que se normalizaron los indicadores bioquímicos de daño hepático. Observamos que cuando no existió empleo concomitante con fármacos ISMH las pruebas de funcionamiento hepático se normalizaron en un promedio de 10 días, sin embargo cuando hubo asociación con fármacos ISMH, estas pruebas se normalizaron en un promedio de 30 días.

CONCLUSIONES.

1. Se encontró correlación del acetaminofén con el tiempo de exposición, en dónde a dosis mínima con mayor número de días y a dosis altas con menor número de días existe un factor agravante para hepatotoxicidad.
2. El nomograma de Rumack no es la herramienta ideal para el pronóstico de hepatotoxicidad, en niños intoxicados por acetaminofén a dosis múltiple.
3. En los niños que reciba fármacos inductores del sistema microsomal hepático, debe de existir una estrecha vigilancia médica, cuando por algún motivo sea una verdadera necesidad la administración de acetaminofén.
4. Se estableció un Índice pronóstico, para aquellos casos características semejantes a los niños de este estudio y cuando no sea factible la determinación de concentraciones séricas de acetaminofén

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Montoya CMA, Escalante GP, Saucedo GJM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones en la infancia. *Gac.Méd.Méx.* 1998;134:553
- 2) Waldman RJ, Hall WN. Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome. *JAMA.* 1982;247:3089
- 3) Rumack BH. Aspirin vs. acetaminophen. *JAMA.* 1981;245:283
- 4) Montoya CMA. *Toxicología Clínica.* México. Méndez Cervantes Editores. 1997. p:236
- 5) Montoya CMA, Alemás VP y cols. Intoxicación mortal por acetaminofén (informe del primer caso en México). *Rev.Méd.IMSS.* 1982;20:293
- 6) Montoya CMA, Escalante GP y cols. Evaluación de la eficacia de la N-acetilcisteína administrada sola o combinada con carbón activado en el tratamiento de la sobredosis por acetaminofén. *Gac.Méd.Méx.* 1999;135:239
- 7) Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J.Pediatr.* 1998;132:22
- 8) Kearns GL, Leder JS, et.al. Acetaminophen overdose with therapeutic intent. *J.Pediatr.* 1998;132:5
- 9) Rumack BH, Peterson R. Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis and management in 416 patients *Pediatrics (suppl).* 1978;62:898
- 10) Henry J, Volans G. Analgesics: II Paracetamol. *Br.Med.J.* 1984;289:907
- 11) Litovitz TL, Felberg L, Soloway RA, et. Al. 1994 Annual report of the American Association of Poison Control Center Toxic Exposure Surveillance System. *Am.J.Emer.Med.* 1995;13:551
- 12) Davidson DGD, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br.Med.J.* 1966;2:497
- 13) Henretting FM, Selbst SM. Repeated acetaminophen overdosing causing hepatotoxicity in children. *Clin.Pediatr.* 1989;28:525

- 14) Anderson BJ. What we don't know about paracetamol in children. *Pediatr Anest.* 1998;8:451
- 15) Lee WM. Acute liver failure. *Am.J.Med.* 96 (suppl 1A):1994,1A.
- 16) Prescott LF. Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs.* 1983;25:290
- 17) Bray GP, Harrison PM, O'Grady JG, et. al. Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Hum.Exp.Toxicol.* 1992;11:26
- 18) Rivera PT, Gugig R, Davis J, et. al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J.Pediatr.* 1997;130:300
- 19) Rumack BH. Acetaminophen overdose in young children. Treatment and effects of alcohol and other additional ingestants in 417 cases. *Am.J.Dis.Child.* 1984; 138:428
- 20) Montoya CMA. Intoxicaciones. En: Pacheco CR, Díaz MG, editor. *Medicina general. Principales demandas de atención.* México. Academia Nacional de Medicina. Editorial Panamericana. 1995, p:232
- 21) O'Grady JG, Alexander GJM, hayllar KM, et. al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97:439
- 22) Harrison PM, O'Grady JG, Keays RT, et. al. Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure. *Br.Med.J.* 1990;301:964
- 23) Edinboro LE, Jackson GF, Jortani SA, et. al. Determination of serum acetaminophen in emergency toxicology: Evaluation of newer methods: Abbott TDx and second derivative ultraviolet spectrophotometry. *Clin.Toxicol.* 1991; 29:241
- 24) Prescott LF. Paracetamol overdose: Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs.* 1983;25:290
- 25) Hamlyn AN, James O, Douglas AP. The spectrum of paracetamol (acetaminophen) overdose: clinical and epidemiological studies. *Postgrad. Med. J.* 1978;54:400

- 26) Rumack BH. Acetaminophen overdose in young children. *Am.J.Dis.Child.* 1984; 138:428
- 27) Heubi JE. Acetaminophen use in children: more is not better. *J.Pediatr.* 1997;130:175
- 28) Feinstein AR. Multivariable análisis. *Medicine.* 1990;69:1-33
- 29) Greene JW, Craft L, Ghishand F, et. al. Acetaminophen poisoning in infancy. *Am.J.Dis.Child.* 1983;137:386
- 30) Peterson RG, Rumack BH. Age as a variable in acetaminophen overdose. *Arch.Intern.Med.* 1981;141:390

TABLA 1

Características generales del grupo de los casos.

PACIENTE	EDAD (meses)	DOSIS ACM (mg/Kg/día)	DIAS Exposición	FARM. ISMH	BASAL µg/ml	FINAL µg/ml
1	2	73	15	NO	39	18
2	31	146	3	NO	36	6.4
3	10	117	5	NO	41	8.3
4	39	87	8	NO	51	15
5	8	314	3	NO	43	26
6	60	66	3	DFH VALP	43	5
7	48	74	5	DFH	55	10
8	48	140	4	NO	26.4	10
9	8	150	4	NO	36	16
10	18	180 *	1	NO	28	3
11	1	74	30	NO	51	10
12	24	140	3	FENO	45	29
13	9	115	2	NO	53	21
14	10	142	2	NO	26.5	8.8
15	60	80 *	1	DFH	58	35
16	2	243	2	NO	52	22
17	10	125	7	NO	30	10
18	12	200	7	DFH FENO	44.5	21
19	60	75	2	FENO	41.5	8.7
20	2	80	15	NO	45.4	32

ACM. Acetaminofén

ISMH, inductores del Sistema Microsomal Hepático: DFH Difenilhidantoina, FENO Fenobarbital, VALP Ácido valproico.

* mg/kg/dosis

TABLA 2

DETERMINACION SERICA DE ACETAMINOFÉN						
	BASAL $\mu\text{g/ml}$.			FINAL $\mu\text{g/ml}$		
	Minima	Máxima	X	Minima	Máxima	X
POB. TOTAL	24.0	85.0	39.2	0.1	35.0	10.0
CASOS	26.4	58.0	42.2	3.0	35.0	15.7
CONTROL	24.0	85.0	38.4	0.1	18.0	7.7

POB. TOTAL.- Total de Población Estudiada.

Grupo de casos

Grupo de controles

Resultado Basal se determino a la hora cero (Ingreso del Paciente).

Resultado Final a las 72 h. Después de iniciado tratamiento antidotal.

TABLA 3

DOSIS DEL ACETAMINOFÉN						
	Dosis mg/Kg/día			Dosis mg/Kg/dosis		
		MÚLTIPLE			UNICA	
	Minima	Máxima	\bar{X}	Minima	Máxima	\bar{X}
POB. TOTAL	66	314	131.0	80	320	195.3
CASOS	66	314	131.1	80	180	130.8
CONTROL	75	300	131.9	110	320	227.9

POB. TOTAL.- Total de Población Estudiada.

Grupo de casos

grupo control

TABLA 4

DIAS DE ADMINISTRACIÓN DEL ACM			
	DIAS DE EXPOSICIÓN		
	Mínimo	Máximo	\bar{X}
POB. TOTAL	1	30	4.0
CASOS	1	30	6.1
CONTROL	1	10	3.5

POB. TOTAL.- Total de Población Estudiada.

Grupo de casos

Grupo control

ACM: acetaminofén

TABLA 5

Factores pronósticos propios del sujeto y del uso de acetaminofén.
 Proporción de daño hepático por intoxicación de acetaminofén en las variables ordinales.

VARIABLE	PROPORCIÓN DE DAÑO HEPÁTICO %	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%
ANTECEDENTES			
Sexo			
Hombres	10/50 (50)	1	
Mujeres	10/49 (50)	0.98	0.45 - 2.14
Edad en meses			
≤ 3	4/13 (31)	1.95	0.71 - 5.36
> 12	9/57 (16)	1	
> 3 < 12	7/29 (24)	1.53	0.63 - 3.69
Estado nutricional *			
Normal	15/81 (19)	1	
Desnut. aguda	2/11 (18)	0.98	0.26 - 3.73
Desnut. crónica	3/7 (43)	2.32	0.89 - 6.04
Administración del acetaminofén			
Dosis mg/Kg/día			
61 - 120	10/43 (23)	1	
121 - 180	7/42 (17)	0.72	0.30 - 1.71
> 181	3/14 (21)	0.92	0.29 - 2.88
Días de aplicación			
0 - 3 aguda	10/61 (16)	1	
4 - 6 subaguda	4/20 (20)	1.22	0.43 - 3.46
7 - 9 crónica	6/18 (34)	2.03	0.86 - 4.83
Administración con fármacos ISMH **			
Cualquiera	6/12 (50)	3.11	1.48 - 6.52
Manif. Clínicas intox. acetaminofén			
Fases clínicas			
Fase I	4/50 (8)	1	
Fase II	14/45 (31)	3.97	1.41 - 11-18
Fase III	2/3 (67)	8.5	2.47 - 29.23
Estudio de laboratorio			
Conc. basal acetaminofén µg/ml.			
< 40	7/60 (12)	1	
≥ 40	13/32 (41)	2.86	1.25 - 6.52

* Índice de masa corporal.

** Inductores del sistema microsomal hepático.

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA

TABLA 6

ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE EN PASOS ASCENDENTES
ANTECEDENTES

VARIABLE	VALOR DE P	EXPONENTE	INTERVALO DE CONFIANZA 95% (del exponente)
Fármacos ISMH	.0019	7.2679	2.0829 - 25.3602
Edad	.0306	.2440	1.0785 – 4.6691

TABLA 7

CONSOLIDACIÓN CONJUNTA PASO 1

Consolidación de la edad y empleo de fármacos ISMH: en intoxicación por acetaminofén: Daño Hepático Persistente.

Fármacos inductores del sistema microsomal hepático	Edad en meses			TOTAL
	> 12	> 3 - 12	≤ 3	
NO	4/47 (8.5)	6/27 (22.2)	4/13 (30.8)	14/87 (16)
SI	5/10 (50)	1/2 (50)	0/0	6/12 (42)
TOTAL	9/57 (15.8)	7/29 (24)	4/13 (30.1)	20/99 (20)

Estados compuestos por fármacos inductores del sistema microsomal hepático- edad en meses.

Alfa	4/47 (8.5)	Beta	10/40 (25)
Gama	6/12 (50)		

- Alfa** = Edad > 12 meses sin fármacos ISMH
- Beta** = Edad 1 meses sin fármacos ISMH
- Gama** = Cualquier edad con fármacos ISMH.

TABLA 8

CONSOLIDACIÓN CONJUNTA PASO II

Consolidación de las etapas compuestas por edad-fármacos ISMH, con la fase clínica de intoxicación por acetaminofén.

Estados compuestos de edad-fármacos ISMH	Fase clínica de intoxicación por acetaminofén			TOTAL
	I	II	III	
Alfa	1/30 (3.3)	3/17 (17.6)		4/47 (8.5)
Beta	2/17 (11.8)	6/21 (28.6)	2/2 (100)	10/40 (25)
Gama	1/4 (25)	5/7 (71.4)	0/1 (0)	6/12 (50)
Total	4/51 (7.8)	14/45 (31)	2/3 (66.6)	20/99 (20)

ISMH: Inductores del sistema microsomal hepático

Estados compuestos de edad- fármacos ISMH- Fase clínica de acetaminofén

A 1/30 (3.3)	B	C
	11/55 (20)	
		8/14 (57)

A = edad > 12 meses, sin fármacos ISMH, en fase clínica I.

B = edad > 12 meses, sin fármacos ISMH, en fase clínica II o pacientes con edad ≤ meses, sin fármacos ISMH, en fase I o II

C = cualquier edad, con uso de fármacos ISMH o pacientes en fase clínica III.

TABLA 9

Índice pronóstico de daño hepático persistente en niños intoxicados por acetaminofén.

Estrato	Demarcación	Proporción de Pacientes con Daño hepático	Componentes de la descripción Clínica.
A	0	1/30 (3.3)	Edad > 12 meses, sin fármacos inductores del sistema microsomal hepático (ISMH), en fase clínica I.
B	1 a 5	11/55 (20)	Edad > 12 meses, sin fármacos (ISMH), en fase clínica II. Edad ≤ 12 meses, sin fármacos ISMH, En fase I o II.
C	≥6	8/14 (57)	Cualquier edad, con uso de fármacos (ISMH), o pacientes en fase clínica III.

Fármacos ISMH: Inductores del sistema microsomal hepático: Carbamacepina, difenilhidantoína, fenobarbital y ácido valproico.

Fase clínica I: anorexia, náusea, vómito, palidez y sopor. Fase clínica II dolor en área hepática, hepatomegalia, ictericia progresiva, hemorragia en distintos sitios, hipoglucemia, oliguria y estupor
Fase clínica III: el estupor evoluciona a coma profundo, convulsiones, depresión respiratoria, insuficiencia renal aguda y signos de miocarditis.

Puntos de Corte:

Edad:

> 12 meses = 0

3 –12 meses = 1

< 3 meses = 2

Uso de fármacos ISMH:

Ninguno = 0

Cualquiera de ellos = 6

Fases clínicas:

I = 0

II = 3

III = 12

ANEXO 1

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI
ADMISIÓN CONTINUA Y TOXICOLOGÍA**

FICHA DE IDENTIFICACIÓN.

NOMBRE:..... EDAD:.....
AFILIACIÓN:..... SEXO:.....
DOMICILIO:.....
PESO:..... TALLA:..... IMC:..... DS:.....
ANTECEDENTES DE HEPATITIS: SI () NO ()
HACE CUANTO TIEMPO:.....
INGESTA DE MEDICAMENTOS ACTUALES: SI () NO ()
ESPECIFICAR CUÁLES:.....
DOSIS:.....
CAUSA DE LA ADMINISTRACIÓN:.....

FICHA TOXICOLÓGICA.

USO DE ACETAMINOFÉN,
FORMA DE PRESENTACIÓN:..... DOSIS:.....
FRECUENCIA DE LA DOSIS:..... QUIEN PRESCRIBIÓ:.....
FECHA Y HORA DE LA ÚLTIMA DOSIS:.....
FECHA Y HORA DE LA PRIMERA DOSIS:.....

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

FASE I: (anorexia, náusea,vómito, pelidez, sopor)
FASE II: (hepatalgia, hepatomegalia, ictericia, hemorragia, hipoglucemia)
FASE III: (además de lo anterior, coma, convulsiones, depresión respiratoria, IRA, miocarditis)
.....

EXAMENES DE LABORATORIO.

ACETAMINOFÉN (FECHA Y HORA)

1ª MUESTRA (hora cero)..... 2ª MUESTRA:
3ª MUESTRA:.....

INDICADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO HEPÁTICO.

T.G.O. T.G.P. T.P. BD BI BT
1ª
2ª
3ª

TRATAMIENTO ANTIDOTAL ESPECÍFICO:

Fecha y hora en que inicia:
Fecha y hora en que termina:

APÉNDICE 1

CUANTIFICACIÓN DE ACETAMINOFÉN.

Previa asepsia de la región, se tomaron 2 ml. de sangre venosa con una jeringa de 5 ml, la que se depositó en un tubo de ensayo sin anticoagulante, marcándose con los datos del paciente se envió a Laboratorio de Química Especial del HPCMNSXXI. El procesamiento se realizó con el uso de reactivo de EMIT (Técnica para Inmunoensayo Enzimático Homogéneo específico para acetaminofén), el cuál se procesó en un analizador automático de Química Clínica EXPRESS 550 de Ciba Corning.

CUANTIFICACIÓN DE INDICADORES DE DAÑO HEPÁTICO.-

Se tomo muestra para microtécnica (0.8 ml.) enviándose al Laboratorio de Urgencias, procesándose en el Analizador Automático de Química Clínica EXPRESS 550 de Ciba Corning. Para el caso de la prueba de TP se tomaron 2 ml. de sangre venosa, depositándose en un tubo de ensayo con anticoagulante y se envió a Laboratorio de Urgencias.

APÉNDICE 2

VALORES DE REFERENCIA.

TP.- (Tiempo de Protrombina) 12 a 14 segundos (seg.)

TGO.- (Transaminasa Glutámico Oxalacética) 15-25 U/L.

TGP.- (Transaminasa Glutámico Pirúvica) 16-30 U/L.

Acetaminofén sérico: 10-20 $\mu\text{g/ml}$

APÉNDICE 3

VARIABLES.

Variable Independiente:

1.- Edad del niño, codificada en meses: Esta estratificación se realizó por grupos de edad, considerando al de mayor riesgo a los < 3 meses, precediéndole los de ≥ 3-12 meses y al final los de > 12 meses, de acuerdo a lo que se refiere en la literatura.

2.- Dosis del acetaminofén: (mg/K/día). Se considero sobredosis, cuando este medicamento se administro en dosis por arriba de las terapéuticas (10 a 15 mg/k/dosis, 4 veces al día o 40 a 60 mg/K/día). Codificada en: 61-120, al doble de la dosis terapéutica, 121-180 al triple de la dosis terapéutica y el tercer grupo estuvo considerada cuando la dosis se aplico cuatro veces más la dosis en relación a la terapéutica >181 mg/K/día. ¹¹

3.- Días de exposición o de administración del acetaminofén: Codificada en días: estratificándose de 0-3 aguda, 4-6 subaguda y 7-9 días crónica. ¹³⁻¹⁵

4.- Desnutrición: Calculada por el Índice de Masa Corporal (IMC)³³ o Índice de Quetelet, la fórmula que se aplicó para obtenerlo es:
$$\frac{P}{T^2 \times 100} = \frac{\text{Peso real en gramos}}{(\text{estatura en cm.})^2}$$

Los valores de ± 1 DS (desviación standard), corresponden a la normalidad, los valores que caen en - 2 DS corresponden al diagnóstico de desnutrición aguda, y los valores que caen en menos de 3 DS corresponden a desnutrición crónica.

5.- Fármacos ISMH.- Se incluyo a la carbamazepina, difenilhidantoina, fenobarbital, estos son inductores específicamente de la enzima cyp2E1 del sistema oxidasa de función mixta en el citocromo p450, acelerando el efecto de hepatotoxicidad, y al ácido valproico que *per se* puede causar daño hepático. La presencia de cualquiera de ellos, se consideró indicador de mal pronóstico.

6.- Fases Clínicas del acetaminofén.- Se consideraron a las tres (I,II y III) fases que presenta la intoxicación por este medicamento, y desde el punto de vista bioquímico a los indicadores de daño hepático.

Variable Dependiente:

1.- Daño hepático persistente por más de 72 horas.- Cuando a pesar del tratamiento antidotal con NAC, persistieron manifestaciones bioquímicas en los indicadores de daño hepático (TGO, TGP, TP) persistente. Estos indicadores se consideraron alterados cuando se reportaron por arriba de las cifras normales, es importante señalar que en algunos casos las transaminasas se reportaron dentro de la normalidad, sin embargo el TP continuaba prolongado, por lo que a estos niños que fueron excepcionales se les realizó ultrasonido hepático para apoyar o descartar hepatomegalia.