



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INTOXICACIÓN POR ACETAMINOFÉN EN ADULTOS

*María Paula Vargas Castro**

RESUMEN:

El acetaminofén se ha convertido en el analgésico más ampliamente disponible alrededor del mundo. Aunque se considera muy seguro a dosis terapéuticas, la sobredosis puede conducir a necrosis hepática y es una de las causas principales de insuficiencia hepática aguda. La hepatitis inducida por acetaminofén es de inicio agudo, rápidamente progresiva y se caracteriza por una marcada elevación de las transaminasas. Las manifestaciones iniciales pueden ser leves e inespecíficas, por lo tanto, la medición de la concentración sérica del fármaco es crítica cuando existe sospecha de sobredosis. El nivel debe ser evaluado de acuerdo según el nomograma modificado de Rumack-Matthew para determinar el uso de la N-acetilcisteína (NAC), un antídoto eficaz si se utiliza con prontitud.

Este artículo proporciona una visión general de la fisiopatología, la presentación, el diagnóstico y presenta las opciones terapéuticas actuales disponibles para tratar esta condición.

PALABRAS CLAVE:

Intoxicación con acetaminofén, N-acetilcisteína, nomograma de Rumack Matthew, hepatotoxicidad

ABSTRACT:

Acetaminophen has become the most widely available analgesic around the world. Although it's considered remarkably safe at therapeutic doses, its overdose can lead to hepatic necrosis and its one of the principal causes of acute liver failure. Acetaminophen-induced hepatitis is acute in onset, progresses rapidly and is characterized by a marked elevation in aminotransferases. Initial manifestations may be mild and nonspecific, thus, measurement of serum acetaminophen concentration is critical when an overdose is suspected. The level should be evaluated according to the modified Rumack-Matthew nomogram to determine the use of N-acetylcystein (NAC), an effective antidote if used promptly.

This article provides an overview of the pathophysiology, presentation, diagnosis of acetaminophen poisoning and presents the actual therapeutic options available to treat this condition.

KEY WORDS:

Acetaminophen overdose, N-acetylcysteine, Rumack-Matthew nomogram, Hepatotoxicity

* Médico General. Correo electrónico: marivargas29@gmail.com

Recibido para publicación: 26/11/2015

Aceptado: 22/01/2016



INTRODUCCIÓN

La acetaminofén se ha convertido en el analgésico y antipirético más utilizado alrededor del mundo. Se comercializa libremente sin necesidad de prescripción médica. Desde su introducción al mercado en 1955, forma parte de gran cantidad de formulaciones y tiene diversas presentaciones. Aunque su ventana terapéutica es bastante amplia, lo que lo califica como un fármaco seguro, la sobredosis es un evento común y se ha demostrado que conduce a necrosis hepática que puede ser fatal. Se sospecha que esto se da con mayor frecuencia con dosis repetidas que con una dosis única y se observa que existen ciertos factores que predisponen a la injuria en el hepatocito. Las manifestaciones clínicas constan de ciertas etapas según el momento de la presentación. Un diagnóstico y tratamiento oportuno modifica favorablemente el pronóstico en la mayoría de los casos.

EPIDEMIOLOGÍA

Por su amplia disponibilidad, las personas en general subestiman la toxicidad de la acetaminofén. Esto ocurre en gran parte por una incomprensión en la dosis terapéutica o porque no se reconoce que este fármaco viene en conjunto con otras formulaciones. La toxicidad afecta con mayor proporción a pacientes de mediana edad y es más frecuente en mujeres (3:2). La sobredosis por acetaminofén es la causa principal de insuficiencia hepática aguda.¹ En una revisión retrospectiva sobre los casos de intoxicación por acetaminofén realizada por 10 años en Canadá se obtuvo que de 1543 pacientes, un 4.5% desarrollaron hepatotoxicidad y que 15 pacientes murieron durante la admisión. Se observó además que factores de riesgo para la toxicidad incluye la sobredosis no intencional, el abuso del alcohol y la enfermedad hepática subyacente.²

FARMACOLOGÍA

El acetaminofén es un metabolito activo de la fenacetina, analgésico derivado de la anilina. Comprende efectos analgésicos y antipiréticos, sin embargo, su mecanismo de acción no está completamente definido. Presenta una acción antiinflamatoria débil y no interactúa en la activación de los neutrófilos. Se absorbe rápidamente en el tracto digestivo y alcanza su concentración máxima en 1 a 2 horas posterior a su administración. Tiene una vida media de 2 horas y se distribuye uniformemente en los líquidos corporales.³ La dosis terapéutica es de 10 a 15 mg/kg por dosis en niños y de 325 a 1000 mg en adultos. Se administra cada 4-6 horas con una dosis máxima recomendada de 80 mg/kg en niños y 4 g en adultos.⁶ La dosis tóxica varía en cada individuo y se basa en los niveles basales de glutatión y en otros factores como: la ingestión crónica de alcohol, el uso concomitante de fármacos como anticonvulsivantes, drogas antituberculosas, la malnutrición, algunos polimorfismos genéticos, los ancianos y los niños pequeños son grupos que por lo general, son más susceptibles a la sobredosis.⁴

TOXICIDAD BIOQUÍMICA

A dosis terapéuticas, de un 85-90% del acetaminofén se metaboliza en el hígado por medio de la fase II de conjugación a metabolitos glucoronidados y sulfatados los cuales se excretan por la orina. El resto del fármaco se metaboliza vía fase I de oxidación a su intermediario tóxico y reactivo, N-acetil p-benzoquinoneimina (NAPQI) por medio del citocromo p450, siendo el citocromo CYP2E1 la principal enzima responsable del proceso.⁵ Este intermediario interacciona con los grupos sulfhidrilos del glutatión formando cisteína no tóxica y metabolitos de mercapturato que se excretan vía renal.^{6,7} A dosis supratrapéuticas del fármaco, las vías de sulfatación y glucoronización se saturan y más acetaminofén se metaboliza vía NAPQ1. Cuando se depletan las reservas del glutatión en un 70 a 80%, el NAPQI reacciona con los hepatocitos y se une covalentemente a los grupos de cisteína produciendo lesión celular.⁸ Este proceso es irreversible y conlleva a injuria oxidativa. La región más susceptible es la Zona 3 de Rappaport, rica en CYP2E1, esto resulta en un patrón de necrosis centrolobulillar característico.^{9,10} Aparentemente la peroxidación lipídica y la disfunción mitocondrial juega un rol en la progresión de la injuria celular. Además, la liberación de citoquinas, como respuesta inflamatoria secundaria, inducen la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y extienden la lesión del hepatocito.¹¹



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La toxicidad por acetaminofén suele dividirse en 4 etapas:

- FASE I.** Durante las primeras 24 horas el paciente manifiesta síntomas inespecíficos como malestar general, palidez, letargia, náuseas, vómitos y diaforesis. Algunos se encuentran asintomáticos. En esta etapa, los laboratorios no presentan alteraciones.
- FASE II.** Entre las 24 y 72 horas post-ingestión, merman los síntomas de la fase I e inicia el dolor en hipocondrio derecho y puede existir hepatomegalia. Comienza la elevación de las transaminasas hepáticas a las 24 horas y todos presentan elevaciones a las 36 horas. Puede elevarse la bilirrubina total y alargarse el tiempo de protrombina, además se pueden observar anomalías en la función renal.
- FASE III.** Alrededor de las 72 a 96 horas, las anomalías en la función hepática llegan al pico máximo. Los síntomas de la fase I reaparecen y asocian ictericia, encefalopatía y diátesis hemorrágica. Ocurre una marcada elevación de las transaminasas pudiendo mostrar valores hasta de 30.000 UI/L además de hiperamonemia, prolongación de PT y del INR, hipoglicemia, acidosis láctica y una concentración total de la bilirrubina mayor a 4 con predominio de la indirecta. En esta etapa se produce el mayor daño hepático. Esta entidad es potencialmente reversible. Sin embargo, la mayoría de las muertes ocurren en esta fase por disfunción multiorgánica.
- FASE IV.** Los pacientes que sobreviven hasta este período inician la fase de recuperación clínica que inicia en el día 4 y se completa al 7mo día posterior a la intoxicación. El proceso se puede prolongar por tres semanas o más. Se pueden observar cambios histológicos que varían desde citólisis a necrosis centrolobulillar. La recuperación histológica puede tomar hasta tres meses. La insuficiencia hepática crónica no es una secuela de intoxicación por acetaminofén.^{12,13}

La incidencia de la disfunción renal está relacionada con la gravedad de la intoxicación. La injuria renal aguda se debe principalmente a necrosis tubular aguda y se manifiesta por elevaciones de nitrógeno ureico y creatinina junto con proteinuria, hematuria y cilindros granulares epiteliales. La función renal espontáneamente se resuelve en un plazo de una a cuatro semanas, aunque la diálisis puede ser necesaria durante el episodio agudo. Actualmente, no hay evidencia de que la N-acetilcisteína tenga un efecto nefroprotector.¹⁴

DIAGNÓSTICO

Todo paciente con sospecha de sobredosis de acetaminofén, se debe obtener una historia clínica detallada donde se evalúe: la dosis ingerida, la intención de su uso, ingestión única o repetida, la hora de su administración, presencia de otros fármacos y condiciones comórbidas que pueden predisponer a la hepatotoxicidad. Aquellos con una toxicidad establecida o que según la historia y concentración sérica basal son candidatos a desarrollar hepatotoxicidad, se deben realizar pruebas adicionales de laboratorio incluyendo electrolitos, BUN y creatinina, el nivel de bilirrubina sérica total, tiempo de protrombina INR, AST, ALT, amilasa y análisis de orina. Se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de injuria hepática como las hepatitis virales, la hepatitis alcohólica, síndrome de Reye y otros hepatotóxicos. Existe una relación directa entre la concentración plasmática de acetaminofén y el desarrollo de hepatotoxicidad. La concentración sérica debe ser evaluada 4 horas posterior a la ingesta y contemplada en el nomograma de Rumack-Matthews modificado (fig.1) que sirve como parámetro para determinar la necesidad de N-acetilcisteína (NAC).¹⁵ Utilizando este enfoque, pacientes con concentraciones séricas sobre la línea que conecta los 150 mcg/mL a las 4 horas y 18.8 mcg/mL a las 16 horas se consideran que están en un riesgo posible de hepatotoxicidad y que se debe iniciar el tratamiento estándar con NAC. La línea de tratamiento de este nuevo nomograma es un 25% menor que el original. Esto ha permitido la protección hepática a sujetos susceptibles por factores ya antes descritos.¹

Existe un riesgo aumentado a la injuria hepática si se presenta alguno de los siguientes hallazgos:



- Ingestión de 7.5 a 10 g o más de acetaminofén en 24 horas o ingestión de más de 4 g en 24 horas y una mayor susceptibilidad a la toxicidad (consumo crónico de alcohol, ayuno, uso de fármacos que inducen el CYP450)
- Dolor en cuadrante superior derecho o ictericia.
- Concentraciones supratrapéuticas de acetaminofén (mayores a 20 mcg/mL).

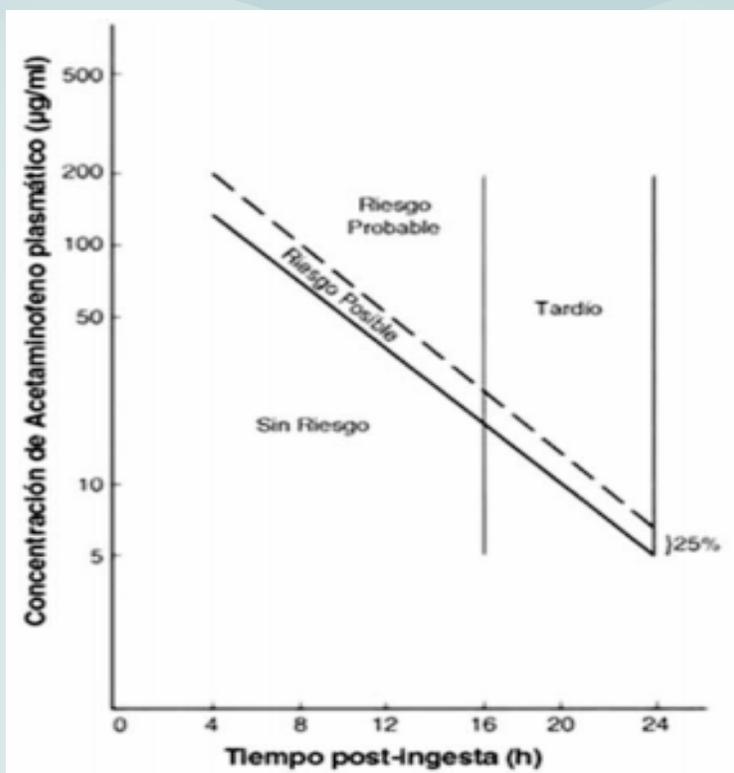


Figura 1. Nomograma de Rumack-Matthews modificado ⁽¹⁵⁾

TRATAMIENTO

Como cualquier intoxicación, se deben establecer todas las medidas generales con el algoritmo del ABCDE. El manejo se determina por la presentación inicial del paciente. La mayoría de los individuos tienen síntomas leves o están asintomáticos en las primeras 24 horas. Es importante añadir que no existen síntomas específicos que permitan predecir la toxicidad de la acetaminofén.

Razón por la cual es importante trazar las concentraciones séricas en el gráfico antes descrito si existe sospecha. Pacientes que se presentan rápidamente posterior a la ingestión (antes de 4 horas) se recomienda la decontaminación gastrointestinal utilizando carbón activado a 1g/kg (máximo 50g) ya que limita la absorción del fármaco.¹⁶

N-acetilcisteína

El NAC es el antídoto por excelencia de la intoxicación por acetaminofén y se debe otorgar a todo paciente en riesgo de hepatotoxicidad. La N-acetilcisteína previene la hepatotoxicidad restaurando las reservas hepáticas de glutatión. La clave para la efectividad del tratamiento es iniciarlo en las primeras 8 horas de la ingestión aguda.¹⁷⁻¹⁸

Actualmente se utilizan dos tipos de protocolos: el de 20 horas vía intravenosa y el de 70 horas vía oral y existen debates que discuten la vía más apropiada.^{19,20} La vía IV se favorece en pacientes que se presentan con: emesis, contraindicaciones para la administración oral y/o fallo hepático. Los protocolos en Estados Unidos se calculan



basándose en el peso del paciente. Un 10-20% pueden presentar una reacción de hipersensibilidad al utilizarse la vía IV, por lo tanto estos pacientes requieren un monitoreo estricto.²¹ Un 33% de pacientes con NAC oral desarrollan náuseas y vómitos y si esto ocurre, se deben repetir la dosis, por esta razón se recomienda considerar la administración conjunta de un antiemético.²² Muchos autores indican que la duración del tratamiento debe ser individualizada. Se recomienda revalorar las enzimas hepáticas y la concentración sérica de la acetaminofén a las 18 horas de haber iniciado el antídoto. Si están alterados, se debe continuar el tratamiento y revalorar nuevamente a las 12 horas. Si el ALT continúa elevado, valorar el INR también. Cuando el ALT este claramente disminuyendo o la concentración sérica de la acetaminofén sea indetectable o que el INR sea menor a dos, el tratamiento se puede suspender. Si el paciente desarrolla un ALT mayor de 1000, coagulopatía o encefalopatía, se debe medir la concentración de bicarbonato, creatinina y glucosa cada 12 horas y se debe trasladar el paciente a una unidad de cuidados intensivos para un monitoreo aun más estricto. El trasplante hepático y los dispositivos de soporte hepático transitorio son una opción terapéutica para algunos pacientes seleccionados.^{23,24}

PRONÓSTICO

Algunos estudios han mostrado que en los casos de hepatotoxicidad por acetaminofén, algunas variables de laboratorio pueden predecir el pronóstico en estos pacientes: si tienen un INR > 6,5 (o tiempo de protombina > 1,8 veces del control), creatinina sérica mayor a 3,3 mg/dl, acidosis metabólica importante (pH < 7,3) ó encefalopatía grado III o IV (King's College Criteria), el pronóstico es desfavorable.²⁵ La morbilidad aumenta proporcionalmente con el tiempo que transcurre para la administración de la N-acetilcisteína. Si el tratamiento se inicia en las primeras ocho horas, el desarrollo de hepatotoxicidad es extremadamente raro (<5%); si se inicia en las primeras 16 a 24 horas, la toxicidad se presenta en aproximadamente el 41% de los casos.¹

CONCLUSIÓN

La acetaminofén es uno de los fármacos más utilizados alrededor del mundo y a pesar de contar con un prospecto seguro, no es inocuo. Las intoxicaciones por este se han ido incrementando en todo grupo etario. Por esta razón, es de vital importancia educar a la población sobre las precauciones en cuanto al uso de este medicamento ya que este se ha observado que se ingiere frecuentemente sin considerar los efectos adversos con dosis supraterapéuticas. La toxicidad de la acetaminofén radica en la injuria hepática que puede producir y estudios demuestran que es la causa principal de insuficiencia hepática aguda en países desarrollados. Las complicaciones pueden ser fatales y un diagnóstico oportuno para iniciar el tratamiento y una institución pronta del NAC es esencial para un pronóstico favorable. Los objetivos para el futuro se centran en disminuir la cantidad de casos, difundir la educación necesaria para un correcto uso del fármaco, identificar a los pacientes en riesgo y optimizar el tratamiento disponible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sisamon, I. (2003). Acerca de la Hepatotoxicidad del Paracetamol. *Revista del Hospital Privado de Comunidad*, 6(2).
2. Myers, R. P., Li, B., Fong, A., et al. (2007). Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian populationbased study from 1995 to 2004. *BMC Public Health*, 7, 143.
3. Forrest, J. A., Clements, J. A. & Prescott, L. F. (1982). Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet*, 7(2), 93-107.
4. Lee, W. M. (2003). Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.*, 349(5), 474-85.
5. Manyike, P. T., Kharasch, E. D., Kalhorn, T. F. & Slattery, J. T. (2000). Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther*, 67, 275.



6. Insel, P. A. (2000). *Goodman & Gilman: Bases Farmacológicas de la Terapéutica: Acetaminophen*, (10ª ed). España: McGraw-Hill. 677.
7. Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Potter, W. Z., Gillette, J. R. & Brodie, B. B. (1973). Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther*, 187(1), 211-7.
8. James, L. P., Mayeux, P. R. & Hinson, J. A. (2003). Acetaminophen induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos*, 31, 1499.
9. Gelotte, C. K., Auiler, J. F., Lynch, J. M., et al. (2007). Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults. *Clin Pharmacol Ther*, 81(6), 840–8.
10. Prescott, L. F. (1983). Paracetamol overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*, 25, 290.
11. Blazka, M. E., Wilmer, J. L., Holladay, S. D., et al. (1995). Role of proinflammatory cytokines in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 133, 43.
12. Singer, A. J., Carracio, T. R. & Mofenson, H. C. (1995). The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med*, 26(1), 49–53.
13. Farrel, G. C. (2010). *Liver disease caused by drugs, anesthetics and toxins. Sleisenger & Fordtran*. Gastrointestinal and Liver disease, (9º ed). España: Saunders. 1427.
14. Blakely, P. & McDonald, B. R. (1995). Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol*, 6, 48.
15. Zed, P. J. (1999). Treatment of acetaminophen overdose. *J Health-Syst Pharm*, 56, 1081-93.
16. Brok, J., Buckley, N. & Gluud, C. (2006). Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.*, 19(2).
17. Gillisen, A. (2011). Principios de la Acción Antiinflamatoria de la N-Acetilcisteína y sus posibles usos terapéuticos, 65(9), 549-557.
18. Smilkstein, M. J., Knapp, G. L., Kulig, K. W. & Rumack, B. H. (1988). Efficacy of oral Nacetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*, 319(24), 1557-62.
19. Green, J. L., Heard K. J., Reynolds, K. M. & Albert, D. (2013). Oral and Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Toxicity: A Systematic Review and Metaanalysis. *West J Emerg Med.*, 14, 218.
20. Schwarz, E. & Cohn, B. (2014). Is intravenous acetylcysteine more effective than oral administration for the prevention of hepatotoxicity in acetaminophen overdose? *Ann Emerg Med.*, 63(1), 79-80.
21. Dawson, A. H., Henry, D. A. & McEwen J. (1989). Adverse reactions to Nacetylcysteine during treatment for paracetamol poisoning. *Med J Aust*, 150, 329.
22. Clark, R. F., Chen, R., Williams, S. R., et al. (1996). The use of ondansetron in the treatment of nausea and vomiting associated with acetaminophen poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 34, 163.



23. Wallace, C. I., Dargan, P. I. & Jones, A. L. (2002). Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J.*, 19, 202.
24. Daly, F. F., Fountain, J. S., Murray, L., et al. (2008). Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *Med J Aust*, 188, 296.
25. Rowden, A., Norvell, J., Eldridge, D. & Kirk, M. (2006). Acetaminophen Poisoning. *Clinics in Laboratory Medicine*, 26, 49-65.