

CASO CLÍNICO

ACETAMINOFÉN... ¿UN MEDICAMENTO INOCUO?

Carolina Medina*, Susana Ferro*, Adolfo Santana, Gladys Vera*****

RESUMEN: Desde su aparición en el mercado en 1950 el acetaminofén es el medicamento más utilizado para el manejo del dolor y la fiebre.

Es a partir de 1966 que se ha descrito la presencia de hepatotoxicidad posterior a la administración de dosis única elevada o de dosis ligeramente supraterapéuticas repetidas. A pesar de que los niños aparentan ser menos susceptibles, debido a diferencias en el metabolismo de la droga, no están exentos de sufrirla.

En adolescentes y adultos la causa más común de intoxicación con acetaminofén son intentos suicidas, en los niños ésta ocurre por error en la dosificación para el manejo de la fiebre. La educación juega un papel especial en la prevención de este accidente, que es fatal en caso de complicarse con insuficiencia hepática.

Presentamos el caso de una paciente de 4 años de edad manejada ambulatoriamente por un cuadro respiratorio con acetaminofén y antibiótico. Por error en la dosificación del acetaminofén presentó una hepatitis tóxica.

Palabras clave: Acetaminofén. Hepatotoxicidad. Sobredosis.

SUMMARY: Since it appears in the market in 1950 acetaminophen is the most widely used medicine to treat pain and fever.

Since 1966 hepatotoxicity has been described not only after the administration of single toxic doses but also in repeated supratherapeutic doses, and in spite of the fact that children seem to be less susceptible to this problem, owing to the differences in the metabolism of the drug, they are not exempt from suffering the condition.

In adolescents and adults the commonest cause of intoxication with acetaminophen are suicidal attempt; on the contrary in paediatrics this occurs as a consequence of errors in the measurement of the dosage or because of the wrong handling of the fever, for that reasons education plays an important role in the prevention of such accident, which is fatal in case of complication with hepatic insufficiency.

We present the case of a four-years old patient treated as a walk in patient because of a respiratory condition, who receive acetaminophen and antibiotic and because a mistake on the dosage presented hepatotoxicity.

Key words: Acetaminophen. Hepatotoxicity. Overdose.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente preescolar femenina de 4 años de edad quien presentó cuadro respiratorio superior e inferior de 1 semana de evolución, recibió tratamiento con acetaminofen, N-acetil-cisteína por 5 días y azitromicina por 1 día.

Evolucionó tórpidamente y se asoció decaimiento y emesis, por lo que consultó a servicio médico

*Pediatra Puericultor. Residente de Pediatría. Clínica "Leopoldo Aguerrevere".

**Médico Cirujano. Egresado Escuela Medicina José María Vargas. Universidad Central de Venezuela.

***Pediatra Puericultor. Intensivista. Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Clínica Santa Sofía.

privado donde ingresó, con signos de deshidratación severa, Fc 120 x min, Fr 35 x min, TA 90/50 mmHg, Temp. 37°C, llenado capilar mayor de 3 segundos, faringoamigdalitis pultácea, disminución de los ruidos respiratorios en base derecha, hepatomegalia dolorosa con aumento de la consistencia (hepatometría 11 cm línea axilar anterior, 9 cm línea medio clavicular, 7 cm línea para esternal derecha).

Ameritó reanimación con cristaloides a 30 cm³/kg, con mejoría del estado clínico, posteriormente se indicó hidratación parenteral (déficit + mantenimiento) para una deshidratación severa.

Los resultados de laboratorio de ingreso (Tabla 1) reportaron elevación de las transaminasas, posteriormente ascenso súbito y progresivo desde 1 444 hasta 16 088 de TGO y desde 942 hasta 15 554 de TGP y alteraciones de las pruebas de coagulación (Figura 1 y 2).

En vista de la evolución clínica y los hallazgos de laboratorio, se planteó el diagnóstico de una hepatitis aguda de etiología a precisar.

Tabla 1

Resultados de laboratorio de ingreso
11/02/01

Hb	14,2 g/dL	TGO	1 444 U/l
Hct	44%	TGP	942 U/l
Leuc	15 700/mm ³	Na	134,6 mEq/L
Seg	76%	K	3,266 mEq/L
Linf	24%	Cl	1 046 mEq/L
Plaq	242 000/mm ³	Ca	8,8 mg/dL
VSG	17	P	3,8 mg/dL

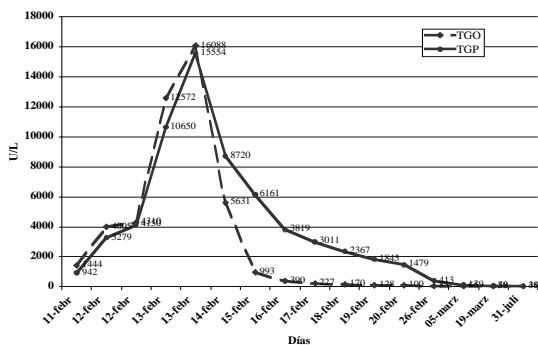


Figura 1. Niveles de transaminasa glutámico oxalacética y glutámico pirúvica.

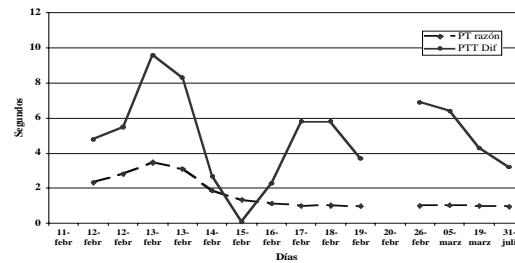


Figura 2. Resultados de tiempo de protrombina (razón) t tiempo parcial de tromboplastina (diferencia).

Se realizó serología viral para hepatitis A, Epstein Barr, citomegalovirus y dengue que reportaron negativas, descartándose posibles etiologías infecciosas (Tabla 2).

Tabla 2

Resultado de serologías virales

Hepatitis A	
Ig M	Negativo
IgG	Positivo
Epstein Barr	
Ig M	Negativo
Ig G	Negativo
Citomegalovirus	
Ig M	Negativo
Ig G	Positivo
Dengue	
Ig M	Negativo
Ig G	Negativo

Se constató antecedente de administración de dosis supratrapéuticas de acetaminofén a 42 mg/kg/dosis cada 4 horas por 3 días, por lo cual se planteó el diagnóstico de hepatitis tóxica por intoxicación con acetaminofén.

Se inició tratamiento con N-acetilcisteína, lactulosa y se decidió el traslado a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

Durante su permanencia en la UTIP la paciente recibió medidas de soporte y tratamiento con ceftriaxone, N-acetilcisteína 140 mg/kg STAT y luego

70 mg/kg c/4 horas por 17 dosis, lactulosa, Humatin® (paromomicina), vitamina K, plasma fresco congelado y dieta hipoproteica, permaneciendo en un estado clínico estable, sin deterioro de la función cardiorrespiratoria, ni del estado de conciencia a partir del 5^{to} día se inició la restitución de los valores paraclínicos (Figuras 1 y 2).

Se realizó biopsia hepática por punción bajo anestesia general que reportó: necrosis hepatocelular centrilobulillar, daño hepatocelular difuso acentuado, infiltrado parenquimatoso, dilatación y congestión vascular.

En vista de la mejoría clínica y paraclínica se decidió alta médica a los 9 días de su ingreso. Permaneció en control médico ambulatorio con normalización posterior de los valores de transaminasas y pruebas de coagulación (Figuras 1 y 2).

El diagnóstico de egreso fue, hepatitis aguda por intoxicación con acetaminofén.

DISCUSIÓN

El acetaminofén fue sintetizado por primera vez en 1893, permaneciendo en la oscuridad hasta 1950 cuando presentó atención clínica y en 1960 consiguió la venta sin prescripción, alcanzando una rápida popularidad como un analgésico antipirético seguro y efectivo, sin los efectos gastrointestinales de los AINES, convirtiéndose en el medicamento más usado para el alivio de la fiebre y el dolor en los niños (1).

La primera evidencia clínica de toxicidad del acetaminofén aparece en 1966 con el reporte de 2 casos de intentos suicidas; uno fallido, posterior a la ingesta de una sobredosis de acetaminofén (1).

En 1995 se reportaron a la Asociación Americana de Centro de Control de Intoxicaciones más de 10 000 casos de probable intoxicación por acetaminofén (72 880 solo, y 38 047 asociado a otras drogas) (1), siendo el acetaminofén el agente farmacológico más común implicado en intento suicida en Estados Unidos, así como la causa más común de insuficiencia hepática fulminante.

En los niños se describen casos de toxicidad por acetaminofén, a pesar que son menos susceptibles a lesión hepática por sobredosis de acetaminofén, presumiblemente debido a diferencias en la farmacocinética y metabolismo de la droga (2).

El acetaminofén es sulfatado y glucoronizado a nivel hepático y sólo un 5 % es convertido en el metabolito activo N-acetil-p-benzoquinoneimine (NAPQI) por la enzima P450-2E1.

El NAPQI es neutralizado por conjugación intracelular con glutatión y excretado como metabolitos no tóxicos. En ausencia de glutatión el NAPQI produce severos daños por unión covalente a las proteínas del hepatocito que induce la necrosis centrilobulillar (zona 3) (1,3).

La necrosis ocurre en la zona 3 porque son los hepatocitos de esta zona los que contienen mayor cantidad de sistema citocromo P-450 que convierten la droga en metabolitos activos (4).

Cuando se administran dosis tóxicas de acetaminofén las vías de la glucoronización y sulfatación se saturan y la vía del P450 adquiere importancia para la biotransformación de la droga, conllevando a la mayor formación de NAPQI, el cual inicialmente es conjugado con glutatión y excretado; pero cuando las reservas de glutatión se depletan por exceso de NAPQI ocurre la hepatotoxicidad.

Se creía que la toxicidad no se observaba hasta que las reservas de glutatión estaban depletadas en un 70 %, sin embargo, reciente evidencia sugiere que pequeñas reducciones de glutatión puede conllevar a lesión celular (3).

Entre los factores descritos relacionados con la toxicidad del acetaminofén se encuentran: 1. dosis única mayor de 150 mg/kg, 2. ayuno o estado de mal nutrición aguda, porque inhibe la glucoronización y contribuye a depletar las reservas de glutatión, 3. uso simultáneo de medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p-450 (anticonvulsivantes, isoniacida, rifampicina, etc), 4. asociación con alcohol, más frecuente en adolescentes y adultos con intentos suicidas, porque estimula el citocromo p-450 y disminuye las reservas de glutatión. 5. Uso tardío de N-acetilcisteína o carbón activado (1,3,5).

Incremento en la sulfatación y producción de glutatión ha sido citado como explicación para la menor hepatotoxicidad por acetaminofén observada en niños (3). Aparentemente existe una correlación entre los niveles séricos de la droga entre 4 a 16 horas y la severidad de la subsecuente lesión hepática (2). A pesar que el nomograma descrito por Rumack y Matthews fue para predecir hepatotoxicidad después de una dosis única de acetaminofén, algunos resultados sugieren su utilidad para definir pacientes con alto riesgo de toxicidad después de múltiples dosis de esta droga (3).

En las características clínicas de la intoxicación por acetaminofén se han descrito 3 fases (1) la primera fase que comienza varias horas después de la ingesta incluye anorexia, náuseas, vómitos, y rara vez *shock*, la duración de esta fase usualmente es menor de 12

horas. En la segunda fase hay disminución de la sintomatología gastrointestinal y el paciente está relativamente bien, dura aproximadamente 2 días y durante esta fase comienza a aparecer evidencia de daño hepático y oliguria; la falla renal ocurre en aproximadamente 75 % de los casos y es consecuencia de toxicidad renal directa (6). En la tercera fase (3 a 5 días después de la ingesta), el daño hepático se hace evidente con la aparición de la ictericia.

El tratamiento de elección para la intoxicación por acetaminofén es la administración de N-acetilcisteína, la cual repone las reservas de glutatión y previene el daño hepático (6).

Idealmente la administración debe ser durante las primeras 16 horas de la ingesta, aunque el uso más tardío de este medicamento, después que se han desarrollado signos de necrosis hepática, disminuye la falla multiorgánica asociada y mejora la tasa de sobrevida (7). Se ha descrito que el tratamiento iniciado 10 a 24 horas después de la ingesta de acetaminofén está seguido por una incidencia de lesión hepática del 26 %, mientras que si se administra antes de las 10 horas la incidencia de lesión hepática se reduce a 6 % (1).

La insuficiencia hepática fulminante se define como la presencia de encefalopatía hepática como consecuencia de lesión hepática severa y que ocurre dentro de las primeras 8 semanas de inicio de los síntomas en un paciente sin enfermedad hepática preexistente. Es un síndrome potencialmente devastador que puede incluir inestabilidad hemodinámica, edema cerebral, insuficiencia renal, coagulopatía, alteraciones metabólicas profundas y susceptibilidad a las infecciones (7).

Entre las diversas causas de insuficiencia hepática se incluyen: hepatitis virales (principalmente hepatitis A por ser la más frecuente), reacciones idiosincrásicas a drogas, tóxicos, desórdenes metabólicos y enfermedades cardiovasculares. Aunque la hepatitis viral es la causa más común de insuficiencia hepática en el mundo entero, existen variaciones regionales, por ejemplo, la sobredosis de acetaminofén con intento suicida, es la causa más común en el Reino Unido, reportándose hasta 60-70% de casos en series recientes (7) y también en Dinamarca y Estados Unidos (1).

Las alteraciones paraclínicas frecuentemente encontradas son: hiperbilirrubinemia directa e indirecta, elevación de las transaminasas, las cuales pueden estar marcadamente elevadas, sin embargo, su nivel no se correlaciona con la severidad de la

enfermedad y pueden disminuir a pesar de que el paciente se este deteriorando. El tiempo de protrombina usualmente está prolongado y frecuentemente no mejora a pesar de la administración parenteral de vitamina K. La hipoglicemia es más frecuente en niños pequeños, y también puede desarrollarse hipokalemia, hiponatremia, elevación importante de la LDH, acidosis metabólica o alcalosis respiratoria (8).

El tratamiento de la insuficiencia hepática es de soporte, no existe terapia conocida que revierta la lesión a los hepatocitos o que promueva la regeneración hepática, aunque en algunos casos el trasplante hepático continúa siendo la única alternativa disponible (6).

Si el niño no muere de la insuficiencia hepática en sí o de las complicaciones relacionadas, la recuperación será completa, ya que el tejido hepático lesionado se regenera con rapidez después del daño tóxico (9).

Con cuidados médicos intensivos la sobrevida ocurre en 50-60 % de las insuficiencias hepáticas que compliquen una intoxicación por acetaminofén y los pacientes que se recuperan sólo con terapia de soporte usualmente no presentan cirrosis o enfermedad hepática crónica (8).

CONCLUSIONES

Cualquiera que sea la frecuencia real de la hepatotoxicidad asociada a sobredosis múltiple accidental de acetaminofén en niños, es importante que el pediatra tome un rol activo en informar a los padres, sobre el uso de esta droga y de otros medicamentos vendidos sin prescripción. Como parte de la guía anticipada el médico debe discutir con los padres el manejo de la fiebre y del uso adecuado de los antipiréticos. Esta discusión debe incluir esquemas de dosificación ponderal, diferenciación de las presentaciones disponibles, uso de medios físicos y los riesgos potenciales del uso en exceso del acetaminofén cuando se administra a un niño enfermo y mal nutrido.

REFERENCIAS

1. Zimmerman H. Acetaminophen hepatotoxicity. Clin Liver Dis 1998;2:523-541.
2. Rumack RH, Mathew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975;55:871-876.
3. Heubi J, Barbacci M, Zimmerman H. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. J Pediatr 1998;132:22-27.

4. Zimmerman H. Drug Induced Liver Disease. Clin Liver Dis 2000;4:73-96.
5. Dávila Evila. Gastrotoxicidad de los medicamentos antipiréticos. Arch Venez Puer Ped 2000;63(Supl1):40-43.
6. Bernstein D, Tripodi J. Fulminant hepatic failure. Crit Care Clin 1998;14:181-197.
7. Riodan S, Williams R. Fulminant Hepatic Failure. Clin Liver Dis 2000;4:25-45.
8. Frederick J Suchy. Drug and toxin induced liver injury. En: Behrman, editor. Nelson Textbook of Pediatrics, 16 edición. Filadelfia 2000;2:1218-1220.
9. Rogers E, Perman J. Insuficiencia gastrointestinal y hepática en la unidad de cuidados intensivos. En: Rogers M, Helfaer M, editores. Cuidados Intensivos en Pediatría. 2ª edición. México 1997.p.536-570.