



RMS

Revista Médica Sinergia

Volumen **4** Número **7**

PUBLICACION MENSUAL

Julio **2019**

<https://doi.org/10.31434/rms.v4i7.257>

Artículo de revisión bibliográfica:

Intoxicación por acetaminofén: diagnóstico y abordaje en el adulto

Acetaminophen overdose: diagnosis and approach in adults



Autores:

Dr. Christopher Rojas Bermúdez
Dra. Melissa Quesada Vargas
Dra. Natalia Esquivel Rodríguez



Indexada en:



CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Médico independiente, San José, Costa Rica.

EDITOR

- Dr. Esteban Sánchez Gaitán, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose María Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguéz César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.

EQUIPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srita. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail:
revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA
SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA
Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Intoxicación por acetaminofén: diagnóstico y abordaje en el adulto

Acetaminophen overdose: diagnosis and approach in adults



¹**Dr. Christopher Rojas Bermúdez**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-7277-8565>

²**Dra. Melissa Quesada Vargas**

Investigadora Independiente, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-4561-8448>

³**Dra. Natalia Esquivel Rodríguez**

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-3470-6143>

RECIBIDO

29/04/2019

CORREGIDO

10/05/2019

ACEPTADO

RESUMEN

La sobredosis por acetaminofén es la principal causa de insuficiencia hepática aguda, puede ocurrir por una ingesta aguda o por intoxicación con dosis escalonadas. El mecanismo de lesión más estudiado es la acumulación de N-acetyl-p-benzoquinoneimina, que disminuye las reservas del antioxidante glutatión; ocasionando estrés oxidativo a nivel mitocondrial. La presentación clínica se divide en cuatro fases que van desde un cuadro inespecífico en las primeras 24 horas hasta el pico de disfunción hepática a las 72-96 horas. La N-acetyl-cisteína es el antídoto recomendado. La insuficiencia hepática es una complicación rara, pero es la principal causa de mortalidad.

PALABRAS CLAVE: acetaminofén; trasplante; hígado; glutatión; desnutrición

ABSTRACT

Acetaminophen overdose is the main cause of acute liver failure. It can happen because of an acute intake or an intoxication with stepped doses. The most study mechanism of injure is the accumulation of N-acetyl-p-benzoquinoneimine that deceases the reserves of the antioxidant glutathione causing oxidative stress in the mitochondria. The clinical presentation is divided into four phases ranging from an unspecified presentation in the first 24 hours to the peak of liver dysfunction at 72-96 hours. The n-acetylcysteine is the recommended antidote. Hepatic insufficiency is a rare complication, but is the main cause of mortality.

¹Médico general,graduado de Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Investigador independiente. [CodMED16387](#) crojabermudez@gmail.com

²Médica general,graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Investigadora independiente. [CodMED15218](#) melvargas18@gmail.com

³Médica general,graduado de Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Investigador independiente. [CodMED15224](#) nesquivelrodriguez@gmail.com

KEYWORDS: acetaminophen; transplantation; liver; glutathione; malnutrition

INTRODUCCIÓN

Acetaminofén es el analgésico más utilizado a nivel mundial. Se le puede adquirir como componente aislado y también en combinación con otros productos, principalmente analgésicos. La intoxicación secundaria a su ingesta es la principal causa de insuficiencia hepática en USA y Europa. El desarrollo de lesión hepática depende tanto de la dosis consumida como de los factores de riesgo de cada individuo. El antídoto N Acetil Cisteína es ampliamente conocido, seguro y el único aprobado para intoxicaciones, pero tiene sus limitaciones por lo que se estudian nuevos mecanismos de lesión y fármacos.

Es una patología frecuente en los servicios de emergencia, por lo que los médicos generales y especialistas tienen que tener clara su presentación clínica, manejo y complicaciones. Con esta revisión se pretende presentar una actualización en la fisiopatología, factores predisponentes, diagnóstico, manejo, incluyendo el uso adecuado de N acetilcisteína, y el desarrollo de insuficiencia hepática.

EPIDEMIOLOGÍA

El acetaminofén es el analgésico más utilizado a nivel mundial. Más de 28 billones de dosis fueron distribuidas en USA en el año 2003 (1).

Por su amplia disponibilidad, las

personas en general subestiman la toxicidad del acetaminofén.

Esto ocurre en gran parte por una incomprendión en la dosis terapéutica o porque no se reconoce que este fármaco viene en conjunto con otras formulaciones (2).

Su sobreuso es la etiología principal de insuficiencia hepática. Es responsable de más casos de falla hepática aguda en USA y el Reino Unido que todas las otras etiologías combinadas (alrededor de un 50%) (3). Su incidencia viene en aumento desde 1990. En USA y Europa ocurren más de 30 000 hospitalizaciones anuales atribuidas a su intoxicación (4). Aproximadamente la mitad de todos los casos de hepatotoxicidad secundaria a consumo de acetaminofén son debido a una sobredosis no intencional y 63 % de estos casos involucran consumo de productos en la que se le combina con opioides (4). En el año 2005 en USA el medicamento más despachado dentro de 89 millones de prescripciones fue la combinación hidrocodeína/acetaminofén (1). Esto ha generado gran preocupación en la Federal Drug Association (FDA), la cual inicio a limitar desde el 2011 a que los productos combinados que contengan acetaminofén no sobrepasen los 325 mg por tableta y también a no suscribir más de 4 gramos / diarios (4, 5). En este país a pesar de dichas recomendaciones un 8,1% de las prescripciones totales de combinaciones con acetaminofén-opioides sobrepasa los 4 gramos/día de acetaminofén con un promedio de 3.7 gramos (6).

MECANISMO DE LESIÓN

La intoxicación por acetaminofén depende de la dosis que ingiera el paciente, puede ir desde síntomas muy sutiles hasta una necrosis de los hepatocitos. No es en si la molécula de ACT la que produce hepatotoxicidad, sino la producción de metabolitos activos (4). El hígado es capaz de metabolizar la N-acetyl-p-aminofenol y sus metabolitos activos, desechándolos sin ocasionar lesión. Aproximadamente un 85-90% del acetaminofén es metabolizado por la UDP glucuronitransferasa (UGT) y la sulfotransferasa (SULT) para ser excretado en la orina. Otro 2% es excretado sin cambios en la orina y menos de un 10% es metabolizado por el sistema del citocromo p450 (principalmente por el CYP2E1) en el metabolito activo N-acetyl-p-benzoquinoneimina (NAPQ1) (4). Ver **FIGURA 1**. En condiciones normales el NAPQ1 es conjugado por el glutatión hepático (GSH) para formar cisteína no tóxica y metabolitos de mercapturato que son excretados en la orina. (1). Las altas dosis de acetaminofén, la ingesta crónica de alcohol y la malnutrición; generan una disminución del GSH disponible, ocasionando la persistencia de NAPQ1 con el consiguiente daño hepático (4).

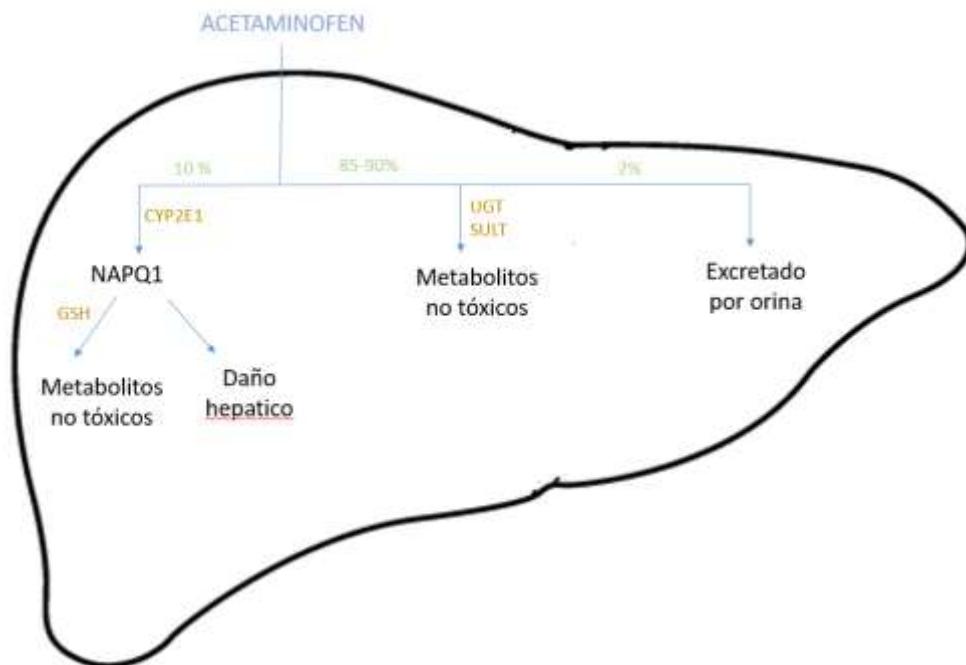
La elevada producción de NAPQ1 va a ocasionar una depleción del glutatión, dejando libre mayor cantidad de este metabolito activo; el cual se va a unir de forma covalente con el grupo sulfhidrilo de las proteínas celulares, especialmente las de la mitocondria. Resultando en estrés oxidativo, modulación del sistema innato del hígado y disfunción mitocondrial, que llevan a la necrosis del hepatocito (5). Las uniones de NAPQ1-proteínas mitocondriales generan estrés

oxidativo, y con esto la producción de especies reactivas de oxígeno dentro de la mitocondria, que generan daño del ADN mitocondrial, apertura de transición de permeabilidad mitocondrial (MPT) y cesación en la producción de ATP. La liberación de estas proteínas mitocondriales y la cesación en la producción de ATP es lo que provoca la lesión celular (4).

La muerte celular temprana causada por el daño mitocondrial provoca la liberación patrones moleculares asociados a lesión (DAMPS, por sus siglas en inglés multiple damage-associated molecular patterns), entre ellos: fragmentos de ADN, proteína de choque térmico (HSPs) y proteína del grupo de alta movilidad Box 1 (HMGB1); quienes a su vez activan los receptores tipo en las células de Kupffer. La activación de estas células genera la liberación de citoquinas y quimiocinas que reclutan neutrófilos y monocitos, responsables de la lesión celular. (4).

El CYP2E1 se encuentra principalmente en la zona 3 del hepatocito, haciendo esta área más vulnerable a la lesión y generando así la clásica lesión histológica de necrosis centrolobulillar, que se observa en la hepatotoxicidad por acetaminofén (1). Se han estudiado otros mecanismos implicados en la lesión hepática, entre ellos la autofagia. En condiciones fisiológicas hay un bajo nivel de autofagia dentro de los hepatocitos, que juega un papel importante en el mantenimiento de la función de este órgano. Pero el estrés oxidativo y la acumulación de daño en las organelas puede inducir o inhibir la actividad autofágica, afectando la función hepática y llevando incluso a muerte celular.

FIGURA 1: Metabolismo del acetaminofén, NAPQ1 (N-acetil-p-benzoquinoneimina) y GSH (glutatión hepático)



Fuente: Autores de este artículo, Rojas C, Quesada M, Esquivel N

Se ha relacionado la autofagia con otras enfermedades como enfermedad hepática inducida por alcohol, esteatosis hepática no alcohólica, cáncer y hepatitis. (7)

DOSIS TÓXICA

La dosis total ingerida de acetaminofén es el factor más importante que determina el desarrollo y la gravedad de la hepatotoxicidad. Una ingestión aguda de 7.5 a 10 g en adultos o 150 a 200 mg/kg en niños mayores de 6 años (siempre que sea consumido en un periodo de 8 horas) es probable que cause hepatotoxicidad. Dosis repetidas de 10 g en 24 horas o 6g en 24-48 horas pueden asociarse también a daño hepático y por lo tanto tales pacientes deben someterse a un período más largo de evaluación. Niveles inferiores entre 4-10 g deben considerarse por su posible

toxicidad en pacientes de alto riesgo, por ejemplo, aquellos con un consumo excesivo de alcohol (1). Aunque la mayoría de los estudios han informado sobre la seguridad del uso de acetaminofén a corto y largo plazo, su uso por más de 14 días seguidos, aunque sea a dosis recomendadas de 4g, se asoció con elevaciones asintomáticas de alanina aminotransferasa (ALT) (> 3 veces los límites superiores de lo normal) en hasta el 40% de los sujetos. (1)

FACTORES DE RIESGO

Cuando se presenta una sobredosis, no todos los pacientes desarrollan una falla hepática aguda. Esto depende de la presencia de múltiples factores de riesgo entre los cuales están bajas reservas de glutatión e inductores de CYP 450. La

desnutrición, ayuno, hepatopatía crónica disminuyen las reservas de glutatión. Entre las drogas inductoras de CYP 450 están isoniazida, fenobarbital y rifampicina y abuso crónico de alcohol (4). El etilismo crónico parece ser el factor más importante. La ingesta aguda de alcohol no es un riesgo, de hecho, puede ser protector al competir por el CYP 2E1 (1). Dentro de las causas donde no existe un mecanismo conocido están los antiinflamatorios no esteroideos y estatinas (solo en mujeres, porque en hombres reducen mortalidad). Ver lista en **TABLA 1**. Otro factor importante es la existencia de Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) en sujetos obesos. En estos se ha encontrado un aumento de la actividad hepática del CYP2E1, aumentando el riesgo de 4-7 % de hepatotoxicidad (8). La obesidad por si sola sin NAFLD no presenta aumento de riesgo.

TABLA 1. Factores de riesgo para desarrollo hepatotoxicidad con el sobreuso de acetaminofén.

Riesgo	Ejemplos
Baja reserva de glutatión	Desnutrición Ayuno Hepatopatía crónica
Inductores de CYP 450	Isoniazida Rifampicina Fenobarbital Etilismo crónico
Inductor CYP2E1	NAFLD
Mecanismos no claros	AINES Estatinas * Fibratos

*En hombres las estatinas disminuyen mortalidad. En mujeres si representan un factor riesgo. NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease.

Modificado de Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. Archives of Toxicology.

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. (2)

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 anormalidades en la función renal. (2)

Fase III. Alrededor de las 72 a 96 horas, las anormalidades en la función hepática llegan al pico máximo. Los síntomas de la fase I reaparecen y asocian ictericia, encefalopatía y diátesis hemorrágica. (2) 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. (4)

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. (2)

La recuperación histológica puede tomar hasta tres meses. La insuficiencia hepática crónica no es una secuela de intoxicación por acetaminofén. (4)

MANEJO

Un diagnóstico temprano es crucial para el tratamiento debido a que las intervenciones tempranas pueden disminuir significativamente el riesgo de insuficiencia hepática (4). Esto también importa debido a que el tipo de tratamiento a aplicar depende de las horas transcurridas después de la ingestión.

Como se describe previamente, en las primeras 24 horas la presentación clínica puede ser inespecífica con dolor abdominal, fiebre, fatiga, anorexia y después evolucionar a encefalopatía en los primeros 7 días. Por lo que el manejo inicial depende de los síntomas al momento de la valoración clínica. Como en toda valoración inicial de una emergencia, se tiene que valorar el estado de conciencia y estabilidad hemodinámica por medio del ABCDE. En todo paciente con sospecha de intoxicación se deben tomar una batería de laboratorios iniciales que incluyen pruebas de función hepática, hemograma completo, pruebas de función renal, tiempos de coagulación, amonio, gases arteriales y niveles séricos de

acetaminofén. A pesar de que el metabolismo hepático está reducido en casos de insuficiencia hepática, usualmente los niveles séricos están indetectables al momento de presentación por lo que el diagnóstico se tendrá que basar en la presentación clínica y resultados típicos de otros laboratorios (9).

La presentación clínica y evolución entre hepatotoxicidad por acetaminofén y la debida a otras drogas es muy diferente. La toxicidad por otros fármacos se presenta con menor elevación de transaminasas, niveles mayores de bilirrubinas y menor daño extrahepático. Es común observar un patrón mixto o colestásico (9). El mecanismo de lesión es diferente también por lo que el NAC no es beneficioso. En estos casos cuando se desarrolla insuficiencia hepática la mortalidad es muy alta, hasta un 80%.

- Administración de carbón activado
Limita la absorción gástrica del fármaco en casos de administración aguda si se administra dentro de las primeras 4 horas posterior a la ingestión (4). Se utiliza a una dosis de 1g/kg (máximo 50g) (2). No hay beneficios en su uso después de las 4 horas. No se debe dar si hay duda de compromiso de vía aérea o lesión del tracto gastrointestinal (4).

- Administración de N acetil Cisteína (NAC)

Es un fármaco ampliamente conocido y estudiado que mejora el pronóstico en la intoxicación aguda por acetaminofén. La Asociación Americana de Gastroenterólogos (AGA) y la Guía Europea de Falla hepática aguda recomiendan su uso (9 y 10). No se

recomienda en insuficiencia hepática por intoxicación con otras drogas (10). Su mecanismo de acción es el proveer cisteína para restablecer las reservas de glutatión, además aumenta la vía de sulfatación y directamente reduce NAPQ1 (1).

Se ha demostrado que mejora la inestabilidad hemodinámica, metabolismo hepático y edema hepático al disminuir radicales libres (4). Es un antídoto efectivo si se administra antes del desarrollo de lesión hepática. Cuando se administra dentro de las primeras 8 horas solo <5%–10% desarrollan hepatotoxicidad severa comparado al 20-30% a las 10 horas (1). Si ya se estableció la lesión hepática o insuficiencia hepática aún hay beneficio en el uso de NAC. Se reduce la mortalidad en un 20-30 % en los casos de insuficiencia hepática (1). El mecanismo de acción de NAC en estas etapas de la intoxicación está relacionado con el incremento de producción óxido nítrico, mejorar la perfusión hepática, oxigenación hepática y producción energética mitocondrial.

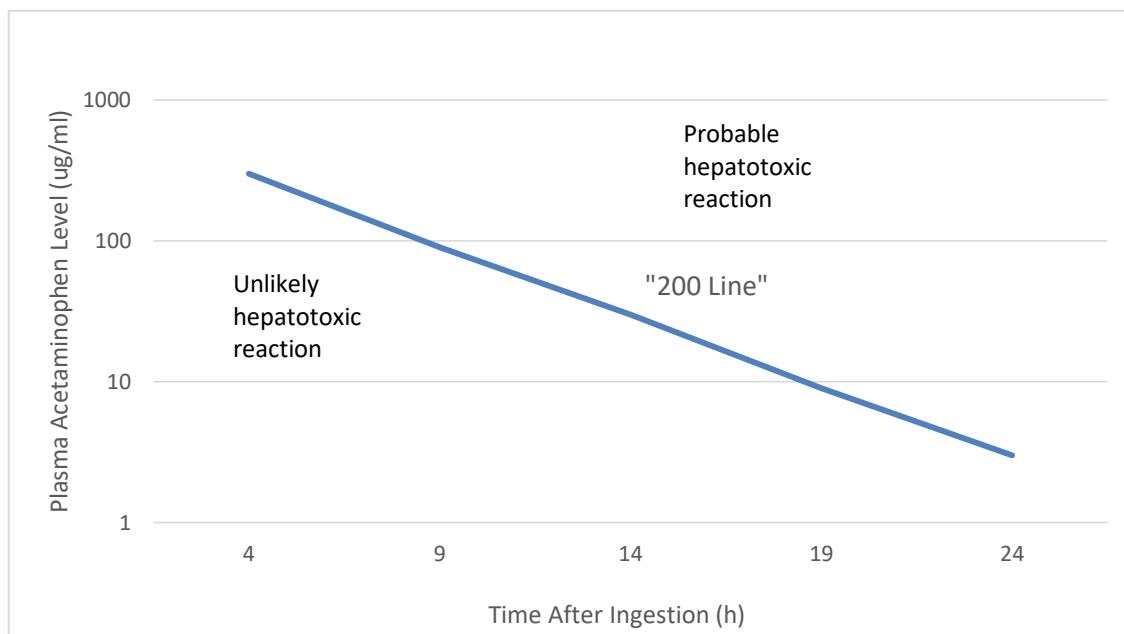
Para su indicación se necesitan los niveles séricos de acetaminofén. El normograma de Rumack -Mathew en **FIGURA 2** representa una línea de tiempo posterior a la ingesta aguda vs niveles séricos del fármaco. La “línea de 200” equivale 200 µg/ml a las 4 horas post ingesta. Esta línea tradicionalmente representaba el valor al cual se iniciaba el tratamiento debido a que sobre ese nivel el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática aumenta significativamente (4). Cabe destacar que este normograma no es útil en los casos donde la intoxicación fue por dosis escalonadas y cuando ya se desarrolló hepatotoxicidad o

insuficiencia hepática. En estos últimos 2 casos los valores séricos de acetaminofén pueden estar negativos. El inicio de terapia empírica con NAC se debe considerar en cualquier paciente con elevaciones agudas de AST/ALT e historia de consumo mayor a 4 gramos del fármaco independientemente de los valores séricos (1). Es importante tener en cuenta que elevaciones importantes en la bilirrubina que son más comunes en otras causas de hepatitis pueden ocasionar falsas elevaciones de los niveles séricos del fármaco

Este valor corte para inicio tratamiento ha cambiado en los últimos años, por ejemplo, en el Reino Unido a diferencia de USA y Canadá desde el 2012 se trata cualquier paciente con valores inferiores a 100 µg/ml a las 4 horas posterior a ingesta, cualquier paciente con tiempo desconocido desde la ingesta y cualquiera con sobreuso a dosis escalonadas. Estos cambios en este país han aumentado la cantidad de admisiones relacionadas a la sobreingesta en un 7.1%, aumento en personas tratadas en 13.2 % costo de 17.3 millones de euros por cada persona salvada y una estimación de una vida salvada cada 2 años (11).

Según el estado mental y la tolerancia oral del paciente, NAC se puede administrar por vía oral o intravenosa. La dosis de carga IV es de 150 mg /kg en 1 hora y 50 mg /kg en las próximas 4 horas y luego 100 mg /kg a dar en 16 horas (Dosis máxima de 100 mg). La dosis de carga oral es de 140 mg /kg y 4 horas después se dan 70 mg /kg cada 4 horas con un total de 18 dosis totales. (4) Dentro de los efectos adversos más frecuentes a su uso se encuentran náuseas y vómitos, por lo cual se

FIGURA 2 El normograma de Rumack -Mathew



Fuente: Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. Archives of Toxicology.

recomienda el uso de antieméticos. En caso de que haya vomitado se debe repetir la dosis (2). Existe riesgo de reacción de hipersensibilidad, por lo que se recomienda monitoreo continuo y estricto. La mayoría de expertos recomienda que el tratamiento IV se prolongue hasta el trasplante, que las transaminasas hayan alcanzado su pico y estén disminuyendo, resolución de encefalopatía y un INR menor a 1.5 (1). Otros sugieren un tope de 5 días por el riesgo de sepsis por su efecto antinflamatorio.

COMPLICACIONES

Algunos de los factores de riesgo para su desarrollo son: edad elevada, falla hepática aguda inducida por acetaminofén, hipotensión, presencia de

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica e infección (12)

Hay estrategias utilizadas para prevenir el desarrollo de LRA, por ejemplo: la corrección de la hipotensión, tratamiento temprano de la infección, evitar medicamentos nefrotóxicos y un uso juicioso de los procedimientos radiológicos que requieren contraste intravenoso

La incidencia de la disfunción renal está relacionada con la gravedad de la intoxicación. La lesión 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. (2). El uso de NAC no

muestra ningún beneficio en nefropatía por intoxicación con acetaminofén, el tratamiento es solo de soporte.

- Lesión renal aguda

La metabolización del paracetamol es principalmente hepática, por lo que es el órgano diana en los casos de sobredosis. Aun así, se han descrito daños a otros órganos como el riñón. Es de suma importancia valorar siempre la función renal en este tipo de intoxicaciones por el riesgo de lesión renal aguda y necesidad de terapia reemplazo renal.

Se han descrito intoxicaciones con lesión renal y sin insuficiencia hepática (13). La coexistencia entre ambas lesiones orgánicas empeora el pronóstico. La fisiopatología de lesión no es clara. La elevación de la creatinina suele acontecer a partir del segundo día tras la ingesta de paracetamol, siendo su pico máximo a los 5-7 días, comenzando posteriormente un descenso progresivo (13).

- Insuficiencia Hepática Aguda

El fallo hepático agudo se refiere a un síndrome caracterizado por alteración de las pruebas de función hepática, con elevación de 2 a 3 veces los valores de transaminasas, aumento de bilirrubinas, coagulopatía con $INR \geq 1.5$, y en algunos casos alteración del estado de conciencia debido a encefalopatía hepática, en un individuo sin enfermedad hepática crónica de base.

Usualmente los niveles de ACT van a estar ya negativos para el momento en que se establece la hepatotoxicidad, pero esto no excluye la sobredosis de ACT como una posible etiología de la lesión hepática (1). Basados en la información del US ALF Study Group (n=386) los

pacientes con una lesión hepática agudo debido a ACT tienen mayor posibilidad de tener malos resultados (progresión a fallo hepático agudo, trasplante o muerte) cuando se compara con la lesión hepática aguda debida a otras causas (7.2% vrs 40% respectivamente) (1).

Los síntomas de una intoxicación por ACT podrían progresar rápidamente a falla orgánica múltiple y encefalopatía hepática la cual puede ir desde un grado 1 hasta un grado 4 en periodo de horas. Los pacientes que no cumplen criterios para trasplante hepático de emergencia tiene un buen pronóstico, y aquellos que sí cumplen los criterios tiene una tasa de supervivencia del 20-40% (12).

En pacientes con hepatotoxicidad causada por ACT, un monitoreo cuidadoso de la clínica y los laboratorios es vital, más de un 90% de los casos se espera que resuelva de forma espontánea. Los niveles de alanino aminotransferasa no correlacionan bien con la severidad de la lesión hepática, pero la protrombina y la bilirrubina son los indicadores claves del progreso clínico (1).

La causa más frecuente de muerte en pacientes con fallo hepático agudo es la falla multiorganica y la sepsis severa. El desarrollo de irritación cerebral o cambios en el nivel de conciencia debe de asumirse como encefalopatía hepática. Una monitorización estricta del empeoramiento de los síntomas neurológicos debe de realizarse cada 2 horas. El desarrollo de una encefalopatía de grado 2 o mayor es indicación para trasladar al paciente a una unidad de cuidados intensivos, donde se tenga la capacidad de proveer manejo ventilatorio si así el paciente lo requiere (12).

El uso de N-acetil-cisteína no solamente ayuda a disminuir la progresión de la lesión hepática cuando se usa antes de las 15 horas, sino que también tiene un efecto beneficioso sobre de la disfunción de los órganos cuando es utilizado antes de las 48 horas de una sobredosis por acetaminofén (12).

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante de hígado es el tratamiento definitivo para los pacientes con sobredosis de paracetamol que progresan a pesar de tratamiento. Sin trasplante hepático, la supervivencia es como un 36% para hepatotoxicidad. El aspecto más importante y desafiante es determinar qué pacientes requerirán y se beneficiarán del trasplante. El sistema de criterios de King's College es el más comúnmente utilizado para el pronóstico, su principal inconveniente es que solo es aplicable en pacientes con encefalopatía, siendo los pacientes no aptos para la cirugía cuando cumplen los criterios de pH arterial <7.3 o TP > 100 s (INR > 6.5) y Cr > 300 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (3.4 mg / dL) con grado encefalopatía hepática III o IV (14). La modificación del lactato, proponiendo que los pacientes deben ser considerados para trasplante con un lactato temprano > 3.5 mmol / L o un lactato post resucitación > 3 mmol / L, mostró una precisión pronóstica mejorada inicialmente y cuando los pacientes llegan a esta etapa, su condición a menudo se deteriora rápidamente y mueren a la espera de trasplante de hígado. El modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) puntuación es una alternativa a la de King. Un alto puntaje MELD en el ingreso significa enfermedad avanzada, y los

pacientes con un alto puntaje MELD tienden a tener un peor pronóstico que los que tienen una puntuación baja (14). En pacientes seleccionados, el trasplante de hígado auxiliar proporciona un puente hacia la supervivencia sin necesidad de una vida permanente inmunosupresión. En trasplante hepático auxiliar, más comúnmente un injerto del lóbulo derecho se trasplanta ortópicamente después de un receptor de hepatectomía derecha (14). Esto deja el lóbulo izquierdo in situ con los objetivos de regeneración del hígado nativo y destete de medicamentos inmunosupresores después de 1-3 años. El éxito del trasplante auxiliar depende de la capacidad del hígado nativo para regenerarse. Este procedimiento es el más adecuado para pacientes con fallo hepático hiperagudo debido a la toxicidad del paracetamol sin ninguna enfermedad hepática (14). Con el trasplante se logró reducir en la sangre el nivel de amoníaco y mejora de la presión de perfusión cerebral y la función cardíaca, reemplazo del 1% al 2% de la masa celular hepática total (15).

NUEVAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

NAC es una fármaco bien conocido y seguro como antídoto para insuficiencia hepática por sobredosis de acetaminofén si se administra en etapas tempranas. NAC presenta un periodo ventana pequeño de administración, que limita su uso (5). Esto hace que se estén estudiando otros fármacos que tiene su efecto en los nuevos mecanismos de acción que se han descubierto de la hepatotoxicidad de acetaminofén, más allá del ya conocido estrés oxidativo

mitocondrial. Estos mecanismos incluyen metabolismo hepático de fase 1 y 2, autofagia, disfunción micro circulatoria, regeneración hepática y estrés del retículo endoplásmatico (5). A pesar de esto actualmente ninguno otro fármaco diferente de NAC está aprobado para manejo y prevención del daño hepático.

CONCLUSIONES

La intoxicación por acetaminofén es la principal causa de insuficiencia hepática aguda, aumentando este riesgo si no se diagnostica en el momento adecuado. Por lo tanto, es de suma importancia el conocimiento sobre dicha patología para

realizar un diagnóstico oportuno, buscar un tratamiento a tiempo y evitar complicaciones más severas como lo es la encefalopatía y diátesis hemorrágica. El diagnóstico temprano es crucial para el tratamiento debido a que por medio de este se pretende disminuir el riesgo de insuficiencia hepática, dado que el tratamiento a aplicar depende de las horas transcurridas desde la ingesta. La variedad de factores de riesgo hace que se deba diferenciar de otras causas de insuficiencia hepática. El inicio de un tratamiento adecuado mejorará el pronóstico y evitará complicaciones, como el trasplante hepático.

REFERENCIAS

1. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clinics in Liver Disease*. 2018 05;22(2):325-346. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.01.007>
2. Vargas MP. Intoxicación por acetaminofén en adultos. *Med. leg. Costa Rica [Internet]*. 2016 Mar [cited 2019 Apr 01] ; 33(1): 103-109. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000100103&lng=en
3. Jaeschke H. Acetaminophen: Dose-Dependent Drug Hepatotoxicity and Acute Liver Failure in Patients. *Digestive Diseases*. 2015;33(4):464-471. <https://doi.org/10.1159/000374090>
4. Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Archives of Toxicology*. 2014 Dec 24;89(2):193-199. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1432-2>
5. Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biology* 2018 Jul; 17:274-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.019>
6. Bleden M, Paramore LC, Shah D, Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2014 Mar 28;7(3):341–8. <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2014.904744>
7. Shan S, Shen Z, Song F. Autophagy and acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*. 2018 06 06;92(7):2153-2161. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2237-5>
8. Michaut, A., Moreau, C., Robin, M.-A., & Fromenty, B. (2014). Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 34(7), e171–e179. <https://doi.org/10.1111/liv.12514>
9. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*. 2017 05;66(5):1047-1081. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>

10. Flamm SL, Yang Y, Singh S, Falck-Ytter YT, Flamm SL, Lim JK, Rubenstein JH, Smalley WE, Stollman N, Vege SS, Wani SB, Weinberg DS, Yang Y. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology*. 2017 02;152(3):644-647. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.026>
11. Bateman DN, Dear JW, Carroll R, Pettie J, Yamamoto T, Elamin MEMO, Pearl L, Dow M, Coyle J, Gray A, Dargan PI, Wood DM, Eddleston M, Thomas SHL. Impact of reducing the threshold for acetylcysteine treatment in acute paracetamol poisoning: The recent United Kingdom experience. *Clinical Toxicology*. 2014 09;52(8):868-872. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.954125>
12. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, Aithal GP. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*. 2017 03 23;66(6):1154-1164. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313369>
13. Martín B, Jiménez-Hernández M, Prado V, Nogué S. Lesión renal aguda en la intoxicación por paracetamol. *Medicina Clínica*. 2016 03;146(5):233-234. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.07.007>
14. MORAES ACO de, OLIVEIRA PC de, FONSECA-NETO OCL da. THE IMPACT OF THE MELD SCORE ON LIVER TRANSPLANT ALLOCATION AND RESULTS: AN INTEGRATIVE REVIEW. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (Sao Paulo)* 2017 Mar;30(1):65-8. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020170001001>
15. SINGH T, GUPTA N, ALKHOURI N, CAREY WD, HANOUNEH IA. A guide to managing acute liver failure. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2016 06 01;83(6):453-462. <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.15101>