Revista del Hospital Privado de Comunidad 2003;vol 6, nº 2

ACERCA DE LA HEPATOTOXICIDAD DEL PARACETAMOL

Dr. Ignacio A. Sisamón

El paracetamol o acetaminofén es una droga analgésica-antipirética que se comercializa libremente sin necesidad de prescripción médica. Este fármaco está presente en más de 200 presentaciones en nuestro mercado.

Este artículo intenta exponer las características del peor de sus efectos adversos, la toxicidad hepática.

FARMACOLOGÍA[1]

El acetaminofén, introducido en la medicina desde 1893 por von Mering, es un metabolito activo de la fenacetina, analgésico derivado de la anilina (una tintura). Posee efectos analgésicos y antipiréticos pero su mecanismo de acción no se ha explicado satisfactoriamente. A diferencia de los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) presenta una acción antiinflamatoria débil, inhibe pobremente a la ciclooxigenasa (COX), principalmente en el sistema nervioso central y no interactúa en la activación de los neutrófilos.

Se absorbe rápido por el tubo digestivo, alcanzando concentraciones máximas a los 30-60 min; su vida media es de 2 hs; se distribuye uniformemente en los líquidos corporales.

El paracetamol presenta metabolismo hepático por conjugación con ácido glucurónico (60%), ácido sulfúrico (35%) y cisteína (5%). Una pequeña parte del fármaco (5%) se N-hidroxila por el citocromo P450 (CyP) 2E1 hasta formar N-acetil p-benzoquinoneimina (NAPQI) que interacciona con los grupos sulfidrilos del glutation. El NAPQI normalmente es detoxificado (reducido) por el glutation y la unión a grupos sulfidrilos.

En dosis terapéuticas el acetaminofén suele ser bien tolerado; ocasionalmente surgen erupciones cutáneas (urticaria, eritema); rara vez se asocia con fiebre medicamentosa, metahemoglobina, y hay reportes aislados de neutropenia, y pancitopenia, puede producir déficit de glucosa-6 fosfato-dehidrogenasa. Sus tres efectos adversos más severos son la toxicidad hepática por intoxicación aguda, el coma hipoglucémico y la nefropatía asociada al consumo crónico. Los dos últimos son eventos menos habituales y no se discutirán en este artículo.

HEPATOTOXICIDAD

Las drogas que inducen injuria hepática presentan distintos mecanismos y patrones de lesión. Así, el daño puede ser consecuencia de reacciones idiosincráticas, alérgicas, autoinmunes o dependientes de dosis. Por otro lado los patrones de lesión pueden diferir entre necrosis hepatocelular, colestasis, fibrosis y esteatosis, entre otras.

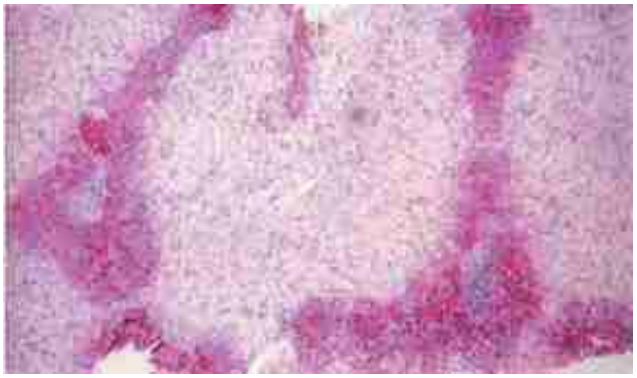

Figura 1. Necrosis centrolobulillar severa con conservación de los espacios portales y los hepatocitos periportales.

El acetaminofén presenta efectos tóxicos dependientes de la dosis, causando necrosis de los hepatocitos predominantemente en la región centrolobulillar, correspondiente a la zona 3 del acino hepático de Rappapport[2] (fig. 1)

Las bases de la toxicidad por paracetamol están bien estudiadas. Al ingerir dosis grandes de la droga el citocromo P450 (CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A) genera cantidades de NAPQI capaces de agotar las reservas hepáticas de glutation. Este metabolito ejerce su toxicidad al unirse de forma covalente a macromoléculas y produciendo radicales libres, desarrollando necrosis hepática en tan sólo 12 horas[3]. En mucha menor medida, el mismo proceso puede ocurrir en el riñón y contribuir a la nefrotoxicidad.

La toxicidad es mayor cuando se asocian inductores del citocromo P450 (etanol -CyP2E y CYP3A -; fenobarbital -CYP2B y CYP3A-, carbamacepina, fenitoína, rifampicina, zidovudina) o aquellos que compiten en la conjugación (dicumarol, morfina, prednisona, salicilatos, estrógenos) incrementando la formación del metabolito tóxico.

El consumo crónico de etanol, que también provoca lesión centrolobulillar, altera el metabolismo del paracetamol por dos mecanismos. Por un lado, agota las reservas de glutation *per se*, disminuyendo la capacidad de detoxificación del NAPQI. Además, como inductor del citocromo P450 (CYP2E1 Y CYP1A2) incrementa la transcripción de este grupo enzimático, aumentando la proporción de la droga que es convertida en NAPQI.[5-6]

Servicio de Clínica Médica. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata. Argentina. e-mail:ignaciosisamon@hotmail.com

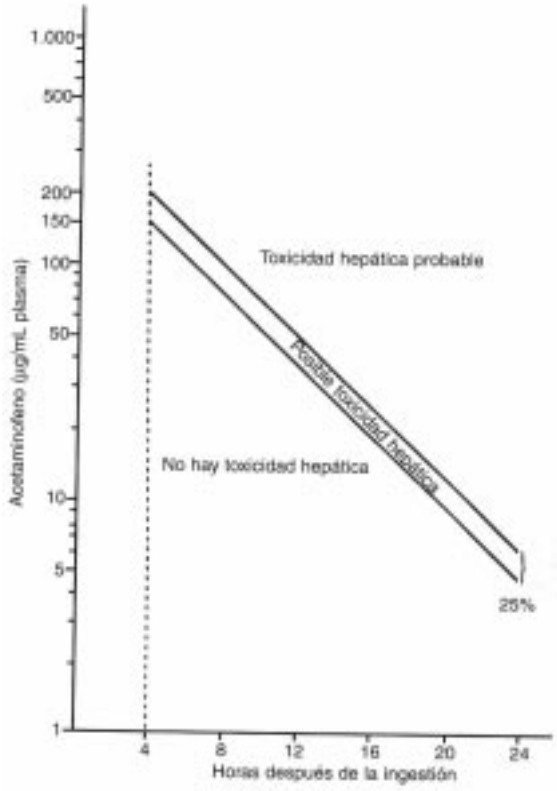

Figura 2. Gráfico de los niveles plasmáticos de paracetamol en función del tiempo. La línea continua 25% inferior por debajo de la línea estándar del nomograma toma en consideración los errores entre el tiempo de la ingesta y la determinación plasmática.

Otro factor que predispone a la toxicidad por acetaminofén es el ayuno prolongado, situación frecuente en los alcoholistas crónicos, cuya fisiopatología se postula como multifactorial.[7]

Además el paracetamol también es peroxidado por la mieloperoxidasa y la COX-1, produciendo también metabolitos hepatotóxicos y provocando daño hepático en pacientes con insuficiencia renal crónica y asma, en particular por la supuesta seguridad del paracetamol en estas enfermedades[8].

La expresión fenotípica del a-factor de necrosis tumoral está implicada como un factor de severidad en la toxicidad por paracetamol.

El receptor constitutivo de androstanol (RCA) mostró ser otro modulador de esta toxicidad en un estudio con ratones y potencialmente en humanos. La pérdida de este receptor resulta en resistencia a la toxicidad por paracetamol con ausencia de la inducción de las enzimas que lo metabolizan. El uso concomitante de androstanol, que bloquea al receptor, también disminuye la toxicidad en ratones, no así en humanos. La identificación de un agonista inverso del RCA humano se propone como un nuevo objetivo para las estrategias de hepatoproteción no relacionadas con la inmunidad. Este enfoque es parte del desarrollo de la farmaco-genética[9].

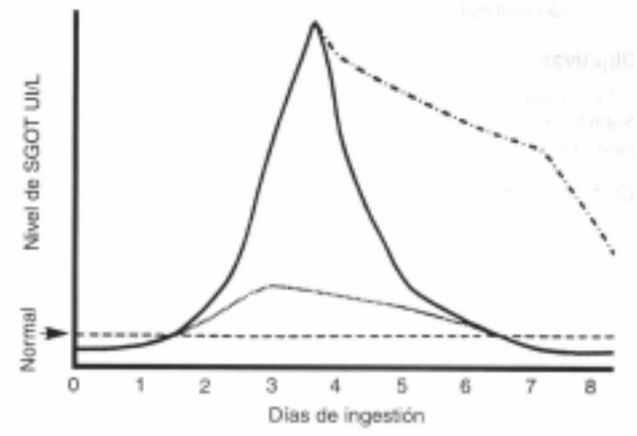

Figura 3. Curso clínico de los pacientes con niveles tóxicos de acetaminofén. Línea de puntos, pacientes que están recibiendo NAC; línea continua, curso natural sin tratamiento; línea de puntos y rayas, curso severo. (SGOT: transaminasa sérica glutámico-oxalacética)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS[3-4]

La toxicidad por paracetamol suele expresarse por medio de 4 etapas:

I. Durante las primeras 24 horas el paciente se encuentra asintomático o con síntomas inespecíficos como malestar general, náuseas, dolor abdominal, vómitos, sudoración; es el período de toxicidad potencial.

II. Entre las 24 y 72 hs el dolor puede localizarse en hipocondrio derecho y típicamente comienzan a elevarse las transaminasas hepáticas.

III. Alrededor del tercero o cuarto día es cuando se produce el máximo daño hepático, pudiendo presentarse diátesis hemorrágica, encefalopatía, convulsiones, hipoglucemia, mostrando valores de transaminasas extremadamente elevados (fueron reportados valores mayores de 30.000 UI / l) y marcadores de insuficiencia hepática.

La insuficiencia hepática aguda se desarrolla en este período, y se caracteriza por encefalopatía y deterioro severo de la función hepática en pacientes sin hepatopatía crónica. Esta entidad es potencialmente reversible.

IV. Los que sobreviven hasta este período comienzan la recuperación clínica y el descenso de los niveles enzimáticos. El proceso se puede prolongar por tres semanas o más.

Por otra parte, si el daño ha sido extenso se pueden presentar complicaciones como sepsis, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal (también mediada por NAPQI), infarto agudo de miocardio, y hemólisis.

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente intoxicado es fundamental el inte-

rrogatorio para determinar cuál o cuáles fueron las sustancias.

En el caso particular del acetaminofén se debe interrogar además sobre el consumo de alcohol, el consumo crónico, el ayuno prolongado, fármacos inductores del citocromo y otros analgésicos.

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras causas de injuria hepática como las hepatitis virales, la alcohólica, el hígado de shock, síndrome de Reye y otros hepatotóxicos (*Amanita phalloides*, hidrocarburos)

Durante el estadío 1 es muy importante determinar la cantidad ingerida y el tiempo desde la ingesta. La obtención de niveles séricos de paracetamol dentro de las primeras 4-24 horas permite estadificar la severidad de la intoxicación sobre la base del nomograma de Rumack-Matthews[10], que es un parámetro para la indicación de N-acetil cisteína (NAC). Existe una relación directa entre la concentración plasmática de acetaminofén y el desarrollo de hepatotoxicidad.

La dosis terapéutica de paracetamol es 10-15 mg/kg; se estipula riesgo de toxicidad cuando la dosis supera los 7,5 gramos o 140 mg/kg en niños. Se estipula toxicidad severa cuando la ingesta supera los 20 gramos.

Se debe valorar y monitorizar la función hepática y renal, el estado ácido-base y el medio interno, y el trazado electrocardiográfico.

TRATAMIENTO

Como ante cualquier intoxicación medicamentos se deben establecer las medidas generales con el algoritmo del ABCDE. Luego se toman muestras para dosar o detectar el tóxico al ingreso y valorar función renal, hepática, glucemia, etc.

En el caso del paracetamol, se debe dosar el nivel plasmático pasadas las 4 horas (fase de distribución) desde la ingesta. Este valor se correlaciona directamente con el riesgo de lesión hepática y determina la indicación del tratamiento.

La evacuación del contenido gástrico se recomienda dentro de las primeras cuatro horas desde la ingesta. Esto incluye el lavado gástrico y la utilización de carbón activado y catárticos. Los emetizantes deben evitarse por interferir con la acción del carbón y la NAC.

La administración de NAC[11] previene la hepatotoxicidad inducida por paracetamol restituyendo los niveles hepáticos de glutation, y probablemente contribuya a reparar el daño oxidativo al reponer los depósitos de glutation y generar cisteína y, tal vez, sea una fuente de sulfato, mejorando la conjugación de paracetamol.

NAC previene el 100% de la intoxicaciones si es administrado dentro de las primeras 12 horas. Está claramente indicado entre las primeras 16 y 36 horas, y puede ser beneficioso incluso hasta las 72 horas.

NAC se administra vía oral: 140 mg/kg, luego 70 mg/kg cada 4hs por 17 dosis, diluído al 5% en cola o jugo de tomate; o intravenosa: 150 mg/kg en 200 ml de dextrosa 5% (15 min), seguido de 50 mg/kg en 500 ml de dextrosa 5%(4 horas), y 100 mg/kg en 1000 ml de dextrosa 5%.

Si el paciente vomita se debe repetir la dosis oral. De persistir los vómitos puede usarse metoclopramida, ondansentrón, y considerar la vía venosa.

Otras estrategias utilizadas, basadas en la inhibición microsomal, son los análogos de prostaglandinas y la cimetidina, aunque son eficaces en modelos animales, no han mostrado mejorías clínicas.

El transplante hepático y los dispositivos de soporte hepático transitorio son una opción terapéutica para pacientes seleccionados que desarrollan insuficiencia hepática por paracetamol. De estos pacientes seleccionados el 60% llega a ser transplantado, siendo la supervivencia de los mismos más del 70%.

Los criterios de insuficiencia hepática aguda para el traslado a una unidad crítica son: encefalopatía III-IV (estupor, coma) o signos de hipertensión endocraneana (hipertensión arterial, bradicardia, descerebración, papiledema); prolongación del tiempo de protombina), o disminución de los Factores V y VIII; insuficiencia renal aguda (puede requerir hemodiálisis); acidosis láctica e hipotensión arterial severa.

EPIDEMIOLOGÍA[12-13]

El primer caso reportado de hepatotoxicidad por paracetamol fue en el año 1966, Inglaterra.

La toxicidad por paracetamol afecta mayoritariamente a personas de mediana edad (42 años), más frecuentemente en mujeres (3:2).

La sobredosis con paracetamol es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda (40%), seguida de las reacciones idiosincráticas (12%), desplazando a las de origen viral (HVA y HVB). En un 20% se desconoce la etiología.

Acetaminofen es usado y vendido como analgésico para los alcoholistas por causar menos gastritis que la aspirina. Los alcoholistas presentan un riesgo mayor de consumir paracetamol y de exceder las dosis recomendadas. Sin embargo, queda claro que esta asociación empeora la toxicidad hepática y este riesgo está pobremente reconocido por los médicos y los organismos reguladores.

Inglaterra, en 1998, ante el gran número de muertes por año debidas a sobredosis con AINEs y paracetamol (en ese país asociado con más de la mitad de los casos de insuficiencia hepática), se legisló la disminución de la cantidad de comprimidos por venta y la inclusión de advertencias sobre la toxicidad en el envase. Esta medida disminuyó la morbi-mortalidad (20%), así como el número de transplantes hepáticos relacionados con la ingesta de paracetamol (50%).

PRONÓSTICO[12]

En la insuficiencia hepática aguda, la causa apa-

rente al momento del ingreso, el grado de encefalopatía y las complicaciones, especialmente las infecciones, son los factores pronósticos generales más importantes. Cuando el paracetamol es responsable de la toxicidad hay factores específicos que marcan el pronóstico y son un INR mayor a 6,5, creatinina mayor a 3,4 mg / dl y pH mayor a 7,3.[14]

Un 40% sobrevive sin necesidad del transplante, en un 30% es necesario el transplante hepático y el otro 30% muere. Los dispositivos de soporte hepático no han mostrado un impacto beneficioso hasta la fecha. Queda claro que la NAC previene el daño hepático y favorece la recuperación en la toxicidad relacionada con acetaminofén, sin embargo sus efectos en otros tipos de insuficiencia hepática están bajo estudio.

La morbilidad de la sobredosis del paracetamol aumenta si se demora el tratamiento con NAC. La hepatotoxicidad es extraordinariamente rara (<5%) cuando se inicia el tratamiento antes de las 8 horas. Por otro lado, los pacientes con niveles elevados de paracetamol tratados por primera vez 16 a 24 horas después de la ingesta desarrollan toxicidad en 41% de los casos. El curso del tiempo de la toxicidad para los casos tratados, no tratados y los severos se ilustra en la fig. 3[10].

Luego de la recuperación no se conocen secuelas crónicas ni recaídas y no es necesario un seguimiento médico por el daño hepático. Sí es necesario dirigir el seguimiento a los factores psicosociales que condujeron al paciente a este evento.

ECONOMÍA DE COSTOS

La prevención de las intoxicaciones es un problema complejo que abarca desde la identificación de los pacientes de riesgo (alcohólicos, automedicación por dolor, intentos suicidas), la reducción de la libre disponbilidad en el mercado de la droga, hasta la implementación de envases «a prueba de niños», y la educación de los pacientes y los profesionales de la salud respecto de la toxicidad del paracetamol.

Los costos innecesarios resultan de pruebas de laboratorio inapropiadas, del uso de NAC cuando no está indicado y del fracaso terapéutico y el aumento de la morbi-mortalidad que implica.

Para evaluar la necesidad de tratamiento luego de una sobredosis aguda es suficiente con una sola medición de paracetamol plasmático, obtenido luego de las cuatro horas de la ingesta. Las determinaciones múltiples no son útiles para evaluar el riesgo, y la absorción y la distribución del acetaminofen hace difícil la interpretación de las pruebas dentro de las primeras cuatro horas. Si la historia es precisa y el nivel de paracetamol no está en el intervalo tóxico, no hay necesidad de efectuar más determinaciones o de iniciar el tratamiento con NAC.

La mayor reducción del costo resulta de minimizar las secuelas graves. Es importante el diagnóstico precoz, la determinación oportuna de paracetamol y, si está indicado, comenzar el tratamiento con NAC en forma temprana.

CONCLUSIÓN

La popularidad del paracetamol como antipirético y analgésico seguro y eficaz ha aumentado en el último tiempo. Su uso ha subido rápidamente y el incremento en la disponibilidad lo ha transformado en uno de los agentes más comunes en las sobredosis accidentales como intencionales.

Los efectos de la toxicidad por paracetamol radican en la lesión del hígado, y en países desarrollados ha pasado ha ser la primera causa de insuficiencia hepática.

El tratamiento oportuno con NAC disminuye notablemente la morbi-mortalidad de esta entidad.

Los objetivos para el futuro se centran en disminuir la cantidad de casos, difundir la educación, identificar los a los pacientes en riesgo, optimizar el tratamiento rápido, el desarrollo de los dispositivos de soporte hepático temporario en el marco de un plan de transplante y el advenimiento de las terapias fármaco-genéticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Howard CM, Thomas RC. Acetaminophen. En: Viccellio P Emergency Toxicology 1998. 2 da Ed. Lippincott-Raven:559-80.*
2. *Insel PA. Acetaminophen. Goodman & Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma Ed. McGraw-Hill 2000;677.*
3. *William ML. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:474-85.*
4. *Farrel GC. Liver disease caused by drugs, anesthetics and toxins. Sleisenger & Fordtran. Gastrointestinal and Liver disease.6ta Edición. Ed Saunders 1998;1232.*
5. *Thummel KE, Slattery JT. Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2000;67(6):591-9.*
6. *Takahashi T, Lasker JM, Rosman AS, et al. Induction of cytochrome P-4502E1 in the human liver by ethanol is caused by a corresponding increase in encoding messenger RNA. Hepatology 1993;17(2):236-45.*
7. *Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. JAMA 1994;272(23)21:1845-50.*
8. *Graham G, Scott K, Day R. Tolerability of paracetamol. Drugs 2003;63 (Special Issue 2):39-42.*
9. *Zhang J, Huang W, Chua S. Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. Science 2002;298(5592):422-4.*
10. *Rumack BH. Acetaminophen overdose, 662 cases with evaluation of NAC. Arch Intern Med 1981;5:871.*
11. *Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). N Engl J Med 319(24):1557-62.*
12. *Keith H, Ellen T. Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the united kingdom: before and after study BMJ 2001;322:1–7.*
13. *Bernal W. Changing Patterns of Causation and the use of transplantation in the United Kingdom. Seminars in Liver Disease. Fulminant Hepatic Failure 2003;23(3):227-37.*
14. *O'Grady J, Alexander G. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439.*