



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL EN NIÑOS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

EVELYN LIZETH RODRÍGUEZ CABALLERO

TUTOR: C.D. y M.C. AFRANIO SERAFÍN SALAZAR ROSALES

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradezco a Dios que me ha dado la serenidad cuando lo necesitaba y que me haya permitido llegar hasta el día de hoy.

Gracias a mis Padres Rafa y Emma porque sin su apoyo, comprensión, amor y esfuerzo no lo habría logrado, nunca me dejan caer los amo.

Gracias a mis hermanos y a mis sobrinos que con su alegría me llenaron de entusiasmo para seguir adelante.

Gracias Alfre que con tu amor he podido superar los momentos difíciles porque siempre has estado conmigo apoyándome te amo.

Agradezco al doctor Afranio Salazar del aprendí mucho y que me guío para sacar adelante este trabajo.

Agradezco a mi familia en general que con sus buenos y malos comentarios me hicieron ser más fuerte para luchar por lo que quiero.

OBJETIVO

Mediante una revisión bibliográfica, analizar cuáles son las consecuencias de ingerir paracetamol en dosis elevadas, así como saber cuál es el tratamiento del paciente intoxicado por dicho fármaco, ya que es un medicamento de uso muy común en México y Estados Unidos; administrado principalmente en niños en los que no se puede administrar ácido acetil salicílico.

Así como conocer el manejo odontológico de pacientes que sufrieron intoxicación por paracetamol y quedaron con secuelas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1. PROSTANOIDES	
1.1. Prostaglandinas	3
1.2. Ciclooxygenasas (COX-1 y COX-2)	5
1.2.1. Síntesis, estructura y propiedades de la COX-3	7
1.2.2. Distribución de la COX-3	7
1.2.3. Función de la COX-3 en la fiebre, el dolor y la inflamación	8
CAPÍTULO 2. AINES	
2.1. Dolor	9
2.2. Fiebre	9
2.3. Inflamación	9
2.4. Inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINES	10
2.5. Efectos terapéuticos	10
2.6. Farmacocinética y farmacodinamia	10
2.7. Metabolismo de los fármacos	11
CAPÍTULO 3. PARACETAMOL	
3.1. Propiedades Farmacológicas	15
3.2. Farmacocinética y metabolismo	16
3.3. Usos terapéuticos	16
3.4. Efectos tóxicos y adversos	17
CAPÍTULO 4. INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN)	
4.1. Diagnóstico	19
4.2. Intoxicación en niños	19

4.3. Manifestaciones clínicas y analíticas	21
4.4. Valoración del riesgo utilizando el nomograma del tratamiento	25
4.5. Contraindicaciones del nomograma	25
4.6. Lesión hepática	26
4.7. Exposición crónica al paracetamol	26
4.8. Tratamiento	27
4.9. Complicaciones del tratamiento	31
4.9.1. Lineamientos para el tratamiento	32
4.9.2. Indicación de trasplante hepático	33
4.9.3. Insuficiencia Hepática Fulminante	34
4.10. Consideraciones Especiales	35
4.11. Preparaciones de liberación prolongada de paracetamol	36
4.12. Pronóstico	37
CAPÍTULO 5. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON DAÑO HEPÁTICO	
5.1. Consideraciones farmacológicas	39
5.2. Manejo del paciente con trasplante hepático	41
5.2.1. Estado pretrasplante	41
5.2.2. Estado temprano postrasplante	42
5.2.3. Estado postrasplante	42
Conclusiones	43
Referencias Bibliográficas	44

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, son fármacos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios. Los AINES se clasifican como analgésicos leves; sin embargo, para valorar su eficacia como analgésicos es importante considerar el tipo de dolor y también su intensidad.

Los principales efectos terapéuticos de los AINES provienen de su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas. En dosis terapéuticas, los AINES disminuyen la biosíntesis de prostaglandinas en el ser humano.

Gran parte de los antiinflamatorios no esteroideos se absorben de manera rápida y completa en las vías gastrointestinales y alcanzan concentraciones máximas de 1 a 4 horas. La presencia de alimentos tiende a retrasar la absorción sin modificar la concentración máxima. El paracetamol puede utilizarse eficazmente en lugar de la aspirina como agente analgésico-antipirético; sin embargo, son mucho más débiles sus efectos antiinflamatorios.

Estudios observacionales sugieren que el paracetamol, que es un agente antiinflamatorio muy débil en las dosis típicas de 1000 mg, conlleva una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, en comparación con los otros AINES. Es el más popular de los analgésicos que se venden sin receta médica en Estados Unidos y en la ciudad de México, se utiliza como analgésico casero común; sin embargo, en dosis excesivas y a muy breve plazo puede originar daño intenso en el hígado, y va aumentando el número de casos de intoxicación deliberada, accidental de niños o en intentos de suicidios con este producto.

El paracetamol se encuentra en muchos medicamentos, como único ingrediente o en combinación con otras sustancias activas; algunos se venden con receta médica y otros sin ella. Por lo tanto, muchos pacientes no saben que tomaron paracetamol. El tratamiento de los pacientes con niveles plasmáticos potencialmente tóxicos de paracetamol consiste en descontaminación gastrointestinal, administración oportuna del antídoto (NAC) N-acetilcisteína, y cuidados de sostén.

CAPÍTULO 1

PROSTANOIDES

PROSTAGLANDINAS

Una de las razones, por la cual los ácidos grasos esenciales son necesarios para mantener la salud es que son los precursores de las prostaglandinas (PG), prostaciclina, tromboxanos (Tx), lipoxinas, leucotrienos y compuestos relacionados. Estas sustancias se llaman eicosanoides por referirse a su origen del ácido araquidónico. Los eicosanoides no son almacenados, pero sí producidos por casi todas las células cuyos diversos estímulos de tipo físico, químico y hormonal activan las acilhidrolasas que permiten la aparición y la actividad del ácido araquidónico. Los eicosanoides afectan gran variedad de procesos biológicos como son agregación plaquetaria, secreción del ácido gástrico, mediadores en el dolor y la inflamación.⁽¹⁾

Las prostaglandinas son una serie de ácidos grasos insaturados de 20 carbonos que contienen un anillo ciclopentano. Todas las prostaglandinas son derivados hipotéticos del ácido graso llamado ácido prostanoico. Las prostaglandinas, de la A hasta la I, se diferencian en los sustituyentes situados sobre el anillo del ciclopentano. Las PGAs son cetonas α,β -insaturadas, las PGEs son β -hidroxicetonas, las PGFs son 1,3-dioles, etc. El subíndice numérico en el nombre se refiere al número de enlaces dobles contenidos en las cadenas laterales del anillo ciclopentano.

En el hombre, el precursor más importante de las prostaglandinas es el ácido araquidónico, un ácido graso polinsaturado que posee cuatro enlaces dobles no conjugados; este ácido proviene del ácido linoleico de los alimentos o se ingiere directamente en la alimentación.⁽⁸⁾

⁽¹⁾Lehninger.Principios de bioquímica.

⁽⁸⁾Ganong.Fisiología médica.

La biosíntesis de los eicosanoides depende de la disponibilidad del sustrato y principalmente de la liberación de ácido araquidónico.

Las prostaglandinas regulan muchos procesos fisiológicos, entre ellos la agregación plaquetaria, la contracción uterina, el dolor, la inflamación y la secreción de mucinas que protegen la mucosa gástrica del ácido y las enzimas proteolíticas en el estómago. ⁽¹⁾

En el estomago la PGE₂ y la PGI₂ intensifican la secreción de moco (citoprotección), disminuyen la secreción de ácido y aminoran el contenido de pepsina. Tales efectos son consecuencia de sus propiedades vasodilatadoras y de efectos probablemente directos en células secretorias. Estas prostaglandinas intensifican en grado extraordinario la formación de edema y la infiltración por leucocitos, al estimular el flujo de sangre por la región inflamada. Las dos sustancias se han vinculado con el dolor e inflamación y ambas potencian la actividad algógena de la bradicinina y otros autocoides. ⁽³⁾

Las PGE₂ y sus análogos inhiben también la lesión gástrica que causan diversos agentes ulcerógenos y estimulan la cicatrización de úlceras duodenales y gástricas.

La síntesis de prostanoides se realiza en forma gradual gracias a un complejo de enzimas microsómicas. La primera en esta vía sintética es la sintasa de endoperóxido de las prostaglandinas G y H, llamadas comúnmente ciclooxigenasas o COX. Se conocen dos isoformas diferentes que son la COX-1 y la COX-2⁽³⁾; éstas tienen funciones diferentes pero secuencia de aminoácidos muy similares (60 – 65% de identidad de secuencia) y mecanismos de reacción parecidos en centros catalíticos. ⁽¹⁾

⁽¹⁾Lehninger.Principios de bioquímica.

⁽³⁾Godman y Gilman.Las bases farmacológicas de la terapéutica.

CICLOOXIGENASAS (COX-1 Y COX-2)

La COX-1 se expresa en forma constitutiva en casi todas las células, está presente en casi todos los tejidos es responsable de la síntesis de prostaglandinas que participan en la homeostasis orgánica. En el estómago, cumple funciones de conservación como sería la citoprotección del epitelio gástrico (regula la secreción de mucina gástrica). En el riñón induce vasodilatación y privilegia la perfusión renal sobre todo en situaciones de hipotensión arterial o deshidratación. A nivel hematológico, la COX-1 origina prostaglandinas que regulan la función hemostática de la sangre: prostaciclina (PGI₂), que produce vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria y tromboxano (TxA₂), que produce fenómenos opuestos, vasoconstricción e inducción de la agregación plaquetaria.

A pesar de que la COX-1 podría ser la fuente dominante de las prostaglandinas citoprotectoras en situaciones fisiológicas, la COX-2 predomina en la fase de cicatrización de úlceras.⁽³⁾

La COX-2 regulada al alza por citocinas, fuerzas de cizallamiento y factores de crecimiento y es el origen principal de los prostanoides formados en la inflamación, fiebre, dolor y el cáncer. Sin embargo, cada día se descubren nuevas funciones fisiológicas de COX-2 en diferentes tejidos (regulación hemostática en la circulación coronaria, balance de agua y electrolitos a nivel renal, actividad osteoblástica en el hueso, ciclo ovulatorio e implantación del cigoto, entre otras). Es considerada de naturaleza inducible.

Las prostaglandinas sintetizadas por acción de COX-2 (por ejemplo PgE₂) median la respuesta inflamatoria y dolorosa, activan los aferentes primarios y sensibilizan los nociceptores a otros mediadores inflamatorios, especialmente sustancia P, bradicinina e histamina.

⁽³⁾Godman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.

La COX-2 muestra una gran actividad en el cuerno posterior de la médula espinal en donde intervienen en el procesamiento de la señal nociceptora, en el inicio y mantenimiento de la sensibilización central.

La COX-1 y la COX-2 tienen estructuras terciarias y cuaternarias prácticamente idénticas, pero difieren sutilmente en un largo y delgado canal hidrofóbico que va desde la membrana interior hasta la superficie del lado de la luz. El canal contiene los sitios catalíticos que se cree que son el sitio de unión para su sustrato hidrofóbico, el araquidonato. Tanto la COX-1 como la COX-2 se han cristalizado en presencia de varios compuestos de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) diferentes, lo que ha permitido la localización del sitio de unión de los AINES.⁽¹⁾

El fármaco unido bloquea el canal hidrofóbico impidiendo la entrada del araquidonato. Las sutiles diferencias entre los canales de la COX-1 y la COX-2 han guiado el diseño de los AINES que se ajustan selectivamente a la COX-2 que a la COX-1.⁽¹⁾ Nuevos medicamentos se desarrollaron basados en el parámetro de la inhibición selectiva de la COX-2, con el objetivo terapéutico de lograr el control del dolor, la fiebre y la inflamación evitando los efectos secundarios de los AINES no selectivos, es decir aquellos que inhiben simultáneamente la síntesis de PGs COX-1 y COX-2.

Los antiinflamatorios no esteroideos comunes en su mayoría son tóxicos para los caninos, en el 2002 el grupo del Dr. Simmons de la Brigham Young University (Provo-Utah-E.U.) realizando un estudio en búsqueda de un analgésico menos tóxico en estos animales, descubrió accidentalmente tres nuevas isoformas de la enzima COX que derivan de la COX-1, denominadas ciclooxigenasas parciales 1a (PCOX-1a), 1b (PCOX-1b) y la ciclooxigenasa-3 (COX-3).

Síntesis, estructura y propiedades de la COX-3

La COX-3 y las PCOX son sintetizadas a partir del gen que codifica la COX-1, la COX-3 ubicada en el cromosoma 9, diferencia de la COX-1 en la retención de 1 intron en su mRNA. Este cambio estructural hace que la COX-3 se oriente a nivel celular hacia el retículo endoplasmático y la envoltura nuclear; la COX-3 posee capacidad de realizar glicosilación similar a la realizada por la COX-1 y la COX-2, es decir, tiene la capacidad de sintetizar PGs a partir del ácido araquidónico; las PCOX no poseen esta capacidad y hasta el momento no se ha postulado función alguna para estas. Las PGs sintetizadas por cada una de las isoformas difieren estructuralmente entre sí y de persona a persona. La COX-2 igualmente su concentración es inversa a la concentración de peróxidos en los tejidos.⁽¹⁵⁾

Distribución de la COX-3

La distribución de la COX-3 se ha establecido en perros, ratas y humanos; la mayor concentración de la isoenzima es a nivel vascular del sistema nervioso central, más específicamente en el endotelio de los plexos coronoides. En el encéfalo, se ha logrado su identificación a nivel de células de soporte como astrocitos, oligodendrocitos y pericitos, entre otros. En cuanto a las regiones del encéfalo donde se identificó la presencia de la isoenzima se encuentran: epítalamo, hipotálamo e hipocampo; en menor proporción se halla en el cerebelo y médula espinal; adicionalmente se ha determinado su presencia en el corazón, la aorta y en el tracto gastrointestinal.⁽¹⁵⁾

⁽¹⁵⁾Prasdilla.Ciclooxigenasa 3: la nueva isoenzima en la familia.

Función de la COX-3 en la fiebre, el dolor y la inflamación

La fiebre es desencadenada a nivel del hipotálamo y la forma cómo interactúan las PGs producidas por las COX se pueden establecer en tres fases, de las cuales las importantes son las primeras; el inicio del estado febril es mediado por las PGs COX-1 y COX-3 que son constitutivas y la segunda fase determinada por las PGs COX-2 que son inducidas. La COX-1 y COX-2 se encuentran en baja concentración a nivel encefálico comparada contra la COX-3, igualmente que sus PGs poseen dificultad en llegar al encéfalo debido a la impermeabilidad selectiva de la barrera hematoencefálica (BHE), estas PGs tienen como dianas las células endoteliales (ricas en COX-3) del área pre-óptica de la región anterior del hipotálamo libre de BHE, al llegar a esta zona, las PGs COX-1 y COX-2 cumplen una función de disparador para la liberación de PGs COX-3 que se hallan en mayor concentración y poseen mayor actividad dentro de la BHE, de estas PGs, es la PGE₂ la que actúa como último mediador en la producción y mantenimiento del estado febril. La inhibición selectiva o no selectiva de la COX-1, COX-2 y COX-3 produce disminución de la temperatura corporal y control de la fiebre como respuesta de bloqueo del estímulo de las PGs COX-1 y PGs COX-2 sobre el área pre-óptica del hipotálamo o por inhibición directa de la COX-3 con bloqueo de las síntesis de las PGE₂ mediador final del proceso. ⁽¹⁵⁾

Las PGS COX-3 no son inducidas y a su vez su expresión es inversa a la concentración de peróxidos, por esto no están en las zonas de inflamación y al igual tampoco toman parte en la insaturación del dolor a nivel periférico el cual es mediado por la PGs COX-2 principalmente. No es claro cómo las PGs COX-3 participan en la instauración del dolor a nivel central, pero sí que la inhibición de la COX-3 producen analgesia a nivel central.

CAPÍTULO 2

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

DOLOR

En general, los AINES se clasifican como analgésicos leves. Sin embargo, para valorar su eficacia como analgésicos es importante considerar el tipo de dolor y también su intensidad. Los fármacos de esta categoría son particularmente eficaces cuando la inflamación ha sensibilizado los receptores de dolor a estímulos mecánicos o químicos que normalmente no son dolorosos. ⁽³⁾

FIEBRE

La regulación de la temperatura corporal obliga a que exista un equilibrio entre la producción y la pérdida de calor; el hipotálamo regula el “nivel del termostato” en el cual se conserva la temperatura corporal; dicho punto de control aumenta en la fiebre y los AINES motivan que retorne a lo normal. Los fármacos de esta categoría no influyen en la temperatura corporal si ésta aumentada con factores como ejercicio o por reacción a la temperatura ambiente. ⁽³⁾

INFLAMACIÓN

El proceso inflamatorio constituye la reacción de un estímulo nocivo. Innumerables mecanismos participan en el desencadenamiento y la resolución del proceso inflamatorio. La expresión de las moléculas de adherencia varían según los tipos celulares que intervienen en la reacción inflamatoria; algunos autores han planteado que los AINES pueden interferir en la adherencia al inhibir la expresión o la actividad de algunas de las moléculas de adherencia. ⁽³⁾

⁽³⁾Godman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS POR LOS AINES

Los principales efectos terapéuticos de los AINES provienen de su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas. En dosis terapéuticas, los AINES disminuyen la biosíntesis de prostaglandinas en el ser humano y existe una correlación razonable satisfactoria entre la potencia de los AINES como inhibidores de la ciclooxigenasa y su actividad inflamatoria.

EFFECTOS TERAPÉUTICOS

Los antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, son fármacos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios. Cuando se utilizan como analgésicos, los fármacos de este grupo suelen ser eficaces solamente contra el dolor leve o moderado, por ejemplo en los órganos dentales. A pesar de que su eficacia máxima es mucho menor que la de los opioides, los antiinflamatorios no esteroideos no generan los efectos adversos de estos últimos en el sistema nervioso central, como son la depresión respiratoria y la aparición de dependencia física.⁽³⁾

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMIA

Gran parte de los antiinflamatorios no esteroideos se absorben de manera rápida y completa en las vías gastrointestinales y alcanzan concentraciones máximas de 1 a 4 horas. La presencia de alimentos tiende a retrasar la absorción sin modificar la concentración máxima. Casi todos los antiinflamatorios no esteroideos se ligan extensamente a proteínas (95 a 99%) y experimentan metabolismo en el hígado y excreción por los riñones. En términos generales, no se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos en hepatopatía o nefropatía avanzadas, por sus efectos farmacodinámicos adversos.

⁽³⁾Godman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.

METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

La capacidad que tiene el ser humano de metabolizar y depurar los fármacos es un proceso natural que incluye las mismas vías enzimáticas y sistemas de transporte que se utilizan para el metabolismo normal de los componentes de la dieta.

La mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado. Entre otros efectos, este metabolismo hepático suele aumentar la hidrofilia de los fármacos y, por lo tanto, su capacidad de ser secretados. Generalmente, los metabolitos que se producen son menos activos farmacológicamente que el fármaco sustrato; sin embargo, algunos profármacos inactivos se convierten en sus formas activas como resultado de su procesamiento en el hígado. Es necesario que los sistemas hepáticos metabolizadores de fármacos actúen sobre una gama infinita de moléculas; esto se consigue porque las enzimas implicadas tienen una baja especificidad al sustrato. El metabolismo tiene lugar en dos fases⁽⁴⁾:

- Fase I: La polaridad del fármaco aumenta por oxidación o hidrolización catalizada por una familia de citocromo oxidases P450 microsomales.
- Fase II: Las enzimas citoplasmáticas conjugan los grupos funcionales introducidos en las reacciones de la primera fase, generalmente mediante la glucuronización o sulfatación.

⁽⁴⁾ Baynes. Bioquímica Médica.

El metabolismo de la fase 1 se conoce como fase de funcionalización del metabolismo del fármaco; las reacciones que llevan a cabo las enzimas de esta fase inactivan al medicamento activo. Las enzimas de la fase 2 facilitan la eliminación de los fármacos y la inactivación biológica del fármaco, las reacciones de fase 2 producen un metabolito más hidrosoluble y de mayor peso molecular, lo que facilita la eliminación del fármaco del tejido.⁽³⁾

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMON.	NOTA
Paracetamol (acetaminofén)	10-15mg/kg/dosis cada 4-6 horas	Vía oral, vía rectal	No sobrepasar 5 dosis en 24 hrs. FDA aprobado desde recién nacidos.
Ibuprofeno	5-10mg/kg/dosis cada 6-8 horas	Vía oral	FDA aprobado desde los 6 meses de edad.
Naproxeno	5-7mg/kg/dosis cada 8-12 horas	Vía oral	FDA aprobado desde los 2 años de edad.
Diclofenaco	0.5-2mg/kg/día dividido en 2-3 tomas	Vía oral, Vía rectal	No aprobada por FDA. El fabricante recomienda desde el año de edad.
Nimesulide	5mg/kg/día dividido en 2-3 tomas	Vía oral	No aprobado por FDA. El fabricante recomienda desde los 3 años.

⁽³⁾Godman y Gilman.Las bases farmacológicas de la terapéutica.

CAPÍTULO 3

PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN)

El acetaminofén (paracetamol, N-acetil-p-aminofenol) es el metabolito activo de la fenacetina, el analgésico derivado del alquitrán. El paracetamol puede utilizarse eficazmente en lugar de la aspirina como agente analgésico-antipirético; sin embargo, son mucho más débiles sus efectos antiinflamatorios.⁽³⁾

Estudios observacionales sugieren que el paracetamol, que es un agente antiinflamatorio muy débil en las dosis típicas de 1000 mg, conlleva una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, en comparación con los otros AINES. En esas dosis, el paracetamol inhibe en 50% las dos ciclooxigenasas. La capacidad de dicho fármaco para inhibir la enzima está condicionada por la tonicidad del peróxido en el entorno inmediato; esto contribuiría a explicar la escasa actividad antiinflamatoria del medicamento, porque los sitios de inflamación por lo común contienen mayores concentraciones de peróxidos generados por leucocitos.

El fármaco es bien tolerado y es pequeña su incidencia de efectos adversos gastrointestinales. Es el más popular de los analgésicos que se venden sin receta médica en Estados Unidos y en la ciudad de México, se utiliza como analgésico casero común. Sin embargo, en dosis excesivas y a muy breve plazo puede originar daño intenso en el hígado, y va aumentando el número de casos de intoxicación deliberada, accidental de niños o en intentos de suicidios con este producto. Se encuentra entre las causas de toxicidad que se registran con mayor frecuencia en los centros de envenenamiento estadounidenses.⁽⁶⁾

⁽³⁾Godman y Gilman.Las bases farmacológicas de la terapéutica.

⁽⁶⁾Tintinalli.Medicina de urgencias.

Según el Toxic Exposure Surveillance System, en 1996 el paracetamol fue causa del 5% de las exposiciones a tóxicos y del 11% de las muertes registradas por envenenamiento. ⁽⁶⁾



Presentaciones de paracetamol, solo y combinado

⁽⁶⁾Tintinalli.Medicina de urgencias.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El paracetamol genera grandes efectos analgésicos y antipiréticos similares a los de la aspirina. Sin embargo, sus efectos antiinflamatorios son muy débiles. En condiciones normales el paracetamol es glucuronizado y sulfatado en el hígado en un 90% y luego eliminado por vía urinaria. Del 10% restante, la mitad es excretada directamente por los riñones y la otra mitad es metabolizada por el citocromo P450.

La dosis de 1000 mg/día, que es la de uso más frecuente, inhibe aproximadamente 50% de la actividad de la COX-1 y la COX-2 en las cuantificaciones en sangre en voluntarios sanos. Se ha sugerido que la inhibición de la COX puede ser desproporcionadamente intensa en el encéfalo, lo cual explicaría su eficacia antipirética. La COX-3, una variante de la COX-1 identificada en el encéfalo canino, tiene moderada predisposición a la inhibición in vitro por el paracetamol. Sin embargo, no se sabe si tal variante existe en el encéfalo humano o si su inhibición se vincula con la eficacia del paracetamol en nuestra especie.⁽³⁾ Los metabolitos menores contribuyen en grado relevante a los efectos tóxicos del paracetamol.

Las dosis terapéuticas únicas o repetidas del paracetamol no ejercen efecto alguno en los aparatos cardiovascular o respiratorio, en las plaquetas ni en la coagulación. El fármaco no origina irritación, erosión o hemorragia gástrica.⁽³⁾

⁽³⁾Godman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO

Por vía oral, el paracetamol muestra excelente biodisponibilidad; de 30 minutos a 2 horas de ingerido surgen las concentraciones máximas en plasma. El fármaco se distribuye con relativa uniformidad en casi todos los líquidos corporales; su unión a las proteínas plasmáticas es variable, pero menos que la de los otros antiinflamatorios no esteroideos; solamente 20 a 50% se liga en las concentraciones que se observan en la intoxicación aguda. Entre el 90 y 100% del medicamento se recupera en la orina antes de 24 horas de la primera dosis terapéutica, predominantemente después de conjugación por el hígado.⁽³⁾

USOS TERAPÉUTICOS

EL paracetamol es un sustituto apropiado de la aspirina, como analgésico o antipirético; es de particular utilidad en personas en quien está contraindicada la aspirina. Las dosis usuales de paracetamol por vía oral es de 325 a 1000 mg. (650 mg. por vía rectal); y la cantidad total al día no debe excederse de 4000 mg. (2000 mg/día en pacientes alcohólicos crónicos).⁽³⁾ La dosis recomendada de paracetamol en los adultos es de 500 mg cada 4 a 6 horas sin rebasar los 4 gramos en 24 horas. Las dosis para niños varía de 40 a 480 mg, (2 gotas por kg de peso) según su edad y peso; en un lapso de 24 horas no deben administrarse más de cinco dosis.⁽³⁾ También pueden utilizarse dosis de 10 a 15 mg/kg cada 4 a 6 horas.⁽⁶⁾ El paracetamol se absorbe rápidamente en las vías gastrointestinales. La dosis diaria más común es de 500 mg, que según los estudios epidemiológicos conlleva a una menor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales que las dosis terapéuticas de los AINES. Las dosis mayores con que podría lograrse la inhibición completa de las COX pueden aproximarse a los efectos adversos de los AINES.

⁽³⁾Godman y Gilman.Las bases farmacológicas de la terapéutica. ⁽⁶⁾Tintinalli.Medicina de urgencias.

EFFECTOS TÓXICOS Y ADVERSOS

Por lo regular el paracetamol es bien tolerado en las dosis terapéuticas recomendadas, si bien surgen erupciones y otras reacciones alérgicas. Las primeras suelen ser de tipo eritematoso o urticariano, aunque a veces son más graves y pueden acompañarse de fiebre y lesiones de mucosas. El empleo de paracetamol solo en ocasiones ha originado neutropenia, trombocitopenia. El efecto adverso agudo más grave en la sobredosis de paracetamol es la necrosis hepática, que puede ser fatal.⁽³⁾

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado, por sulfatación (20 a 46%) y glucuronización (40 a 67%). Un pequeño porcentaje, menos del 5%, se elimina; otro pequeño porcentaje es oxidado por el citocromo P-450, en un metabolito tóxico.⁽⁶⁾ Es decir el paracetamol se metaboliza principalmente por una reacción de fase II a metabolitos sulfato y glucurónico inocuos; sin embargo, una pequeña porción se metaboliza en una reacción de fase I a un metabolito hepatotóxico formado a partir del compuesto inicial a 2E1 del citocromo P450. Este metabolito, la N-acetilbenzoquinona-imida (NAPQI), se neutraliza cuando se une al glutatión “hepatoprotector” para convertirse en el inocuo e hidrosoluble ácido mercaptopúrico, que se elimina por la orina. Cuando se forman cantidades excesivas de NAPQI, o los valores de glutatión son bajos, éste se reduce y es superado, permitiendo la unión covalente del compuesto tóxico a macromoléculas nucleófilas de los hepatocitos. Se considera que este proceso conduce a la necrosis del hepatocito; no se conoce la secuencia exacta de los acontecimientos ni su mecanismo.⁽⁹⁾

⁽⁶⁾Tintinalli.Medicina de urgencias.

⁽⁹⁾Harrison.Principios de medicina Interna.

La lesión hepática puede verse potenciada por la administración previa de alcohol o de otros medicamentos, por circunstancias que estimulen el sistema de oxidasas de función mixta o por trastornos que, como la desnutrición, reducen el contenido hepático de glutatión.

La capacidad de glucuronización del medicamento es menor en niños que en adultos. Después de ingerir grandes dosis de paracetamol se forma el metabolito en cantidades suficientes para que se agote la reserva de los grupos sulfhidrilo en el glutatión (GSH) en el hígado, lo cual contribuye en grado relevante a los efectos tóxicos de las dosis excesivas.

CAPÍTULO 4

INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN)

DIAGNOSTICO

Es posible que ocurra exposición tóxica al paracetamol cuando se ingieren más de 140 mg/kg en una sola dosis o cuando ingieren de 10 a 15 g dentro de un periodo de 24 horas; el diagnóstico de toxicidad depende de los exámenes de laboratorio debido a que el cuadro clínico inicial no ayuda o es inespecífico. Se debe determinar la concentración de este compuesto en todos los pacientes que llegaron al servicio de urgencias (emergency department ED) con sobredosis de cualquier fármaco. El paracetamol se encuentra en muchos medicamentos, como único ingrediente o en combinación con otras sustancias activas; algunos se venden con receta médica y otros sin ella. Por lo tanto, muchos pacientes no saben que tomaron paracetamol. Un estudio mostró que en una de cada 500 personas que llegaron al ED con sobredosis y que negaron la ingestión de paracetamol, se encontraron niveles potencialmente tóxicos de este fármaco.⁽⁶⁾

INTOXICACIÓN EN NIÑOS

El paracetamol se ha convertido en el analgésico antipirético más utilizado, debido en parte al hallazgo de una relación entre el síndrome de Reyé y los salicilatos.⁽⁵⁾ En consecuencia, el paracetamol está más al alcance de la utilización accidental o intencionada por parte de los niños pequeños y de los adolescentes en el hogar.

⁽⁵⁾Nelson.Tratado de Pediatría.

⁽⁶⁾Tintinalli.Medicina de urgencias.

Existen diferencias significativas en cuanto al grado de toxicidad que se puede producir en los niños menores de 6 años y los mayores. El paracetamol se metaboliza principalmente a sulfato o glucurónido (94%), y el paso del predominio de sulfato glucurónido entre los 9 y 12 años va paralelo al cambio en el grado de toxicidad a esas edades.

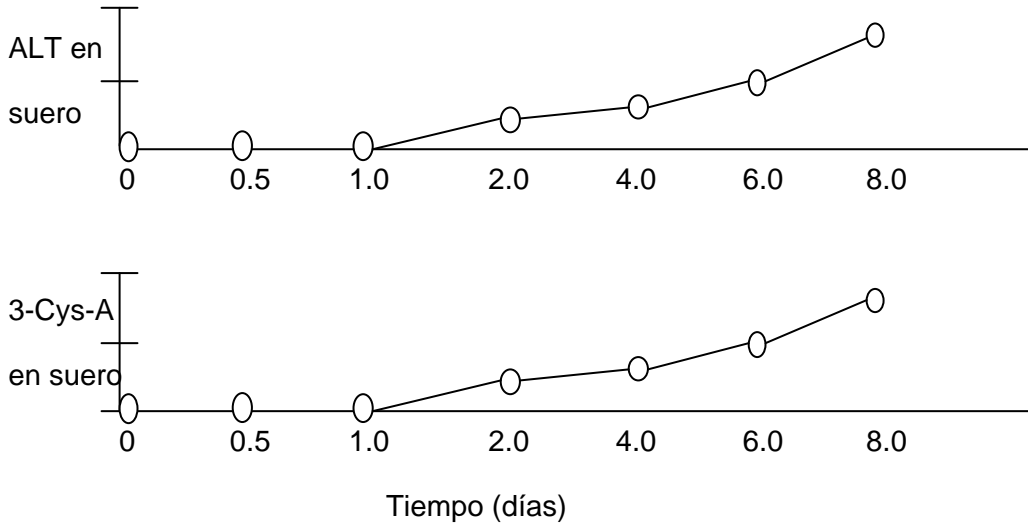
EXAMENES DE LABORATORIO EN CASO DE INTOXICACIÓN

Laboratorio	Indicación
Cuadro hemático	Cáusticos, AINES, litio, anticoagulantes
Pruebas de función renal	AINES, litio, alcoholes, teofilina, digoxina, cocaína, anticonvulsivantes, sustancias de abuso, paracetamol .
Pruebas de función hepática	AINES, paracetamol , barbitúricos, opiáceos.
Pruebas de coagulación	Anticoagulantes, AINES.

Aunque las manifestaciones clínicas de la toxicidad por paracetamol suelen ser tardías, en realidad el daño hepático ocurre muy pronto. En un modelo animal de toxicidad hepática por paracetamol, los primeros signos de hepatonecrosis aparecieron a las 12 horas de la exposición, había signos de necrosis celular hepática. La necrosis hepática continúa hasta el segundo día, cuando hay lisis celular que libere enzimas hepáticas en la circulación, y ya pueden ser detectadas en el suero. En este momento corresponde a las manifestaciones clínicas de la toxicidad en humanos (figura 1).⁽⁶⁾

⁽⁶⁾Tintinalli.Medicina de urgencias.

Figura 1. Curso cronológico de la intoxicación por paracetamol



MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

Los pacientes con sobredosis no tratados pasan por 4 fases de toxicidad (cuadro1). Sin un antecedente de ingestión o un alto índice de sospecha, el pediatra quizá no diagnostique la ingestión. Si existe un antecedente de ingestión de paracetamol, se evaluarán los niveles plasmáticos transcurridas las 4 horas como mínimo desde la misma.⁽⁵⁾

Etapas de toxicidad:

- ETAPA 1: Durante las primeras 24 horas posteriores a la exposición, a menudo los signos y síntomas de toxicidad son los mismos; muchos pacientes se encuentran asintomáticos y su aspecto es normal, algunos pueden tener signos y síntomas gastrointestinales inespecíficos, como anorexia, náusea, vómito y malestar.

⁽⁵⁾Nelson.Tratado de Pediatría.

- ETAPA 2: Durante los días dos y tres, los signos clínicos de hepatotoxicidad que se pueden encontrar en los pacientes consisten en dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen que aumenta a la palpación y alteraciones en las pruebas de función hepática, tales como elevación en el suero de aminotransferasa de aspartato (aspartate aminotransferase, AST), aminotransferasa de alanina (alanine aminotransferase, ALT) y bilirrubina. Aún sin tratamiento, la mayoría de estos pacientes se recupera sin secuelas.⁽⁶⁾
- ETAPA 3: En el transcurso de los días tres y cuatro, el estado de algunos pacientes evoluciona a insuficiencia hepática fulminante. Los datos característicos incluyen acidosis metabólica, coagulopatía, insuficiencia renal, encefalopatía y síntomas GI recurrentes.
- ETAPA 4: Los pacientes que sobreviven a las complicaciones de la insuficiencia hepática fulminante se empiezan a recuperar en las siguientes semanas, y recuperan totalmente la función hepática.

Los niños, que tienen más capacidad para metabolizar el paracetamol por sulfatación hepática, tienen menor riesgo de hepatotoxicidad que los adultos. El paracetamol también puede causar efectos tóxicos extrahepáticos, posiblemente debido a la presencia del citocromo P450 en otros órganos. La ingestión de dosis masivas de paracetamol se relaciona con el desarrollo agudo de alteraciones sensoriales (coma o agitación) y acidosis metabólica.⁽⁶⁾

⁽⁶⁾Tintinalli. Medicina de urgencias.

CUADRO 1. FASES DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

FASE	TIEMPO TRAS LA INGESTIÓN	CARACTERÍSTICAS
I	½-24 horas	Anorexia, náuseas, vómitos, malestar, palidez, diaforesis.
II	24-48 horas	Resolución de las anteriores; dolor e hiperestesia, en cuadrante abdominal superior; bilirrubina, tiempo de protrombina, enzimas hepáticas elevadas; oliguria.
III	72-96 horas	Anomalías máximas de la función hepática; pueden reaparecer: anorexia, náuseas, vómitos, malestar.
IV	4 días-2 semanas	Resolución de la disfunción hepática.

Para interpretar la concentración medida de este fármaco, se representa gráficamente su valor en el nomograma de Rumack-Matthew (figura 2). Este nomograma se basó empíricamente en un análisis retrospectivo de sobredosis previas de paracetamol y del resultado clínico final.

Es importante tomar en cuenta que el nomograma sólo se aplica a una concentración de paracetamol medida después de 4 horas y antes de cumplidas las primeras 24 horas de la ingestión. No se puede aplicar a valores de este compuesto determinados fuera de este periodo.

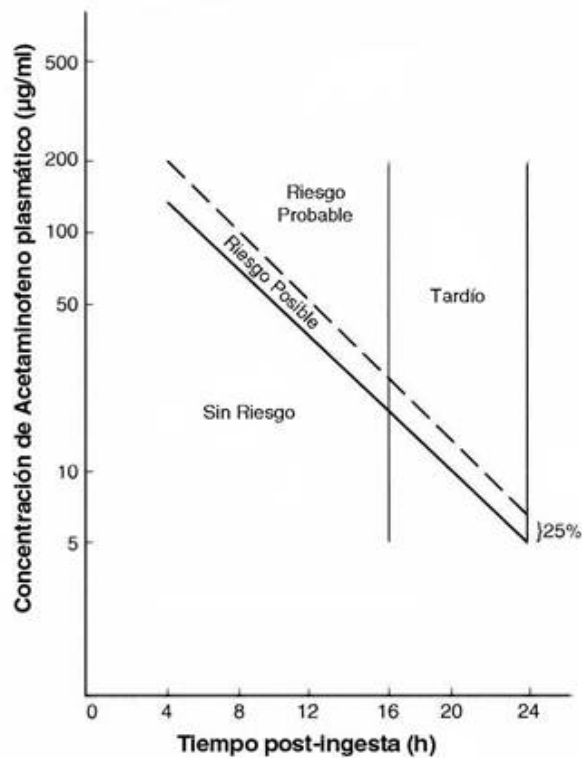


Figura 2. Representación semilogarítmica de los niveles plasmáticos de paracetamol con respecto al tiempo. Las coordenadas de tiempo se refieren al transcurrido desde la ingestión. Los niveles séricos obtenidos antes de las 4 horas quizá no representen niveles máximos. La gráfica tan sólo se debe utilizar en caso de una única ingestión aguda.

VALORACIÓN DEL RIESGO UTILIZANDO EL NOMOGRAMA DEL TRATAMIENTO

El riesgo de hepatotoxicidad debe establecerse con detalle usando el nomograma adaptado de Rumack-Matthew. Los pacientes con concentración de paracetamol en la línea de tratamiento o por encima de la misma deben recibir tratamiento.

El nomograma de tratamiento es un método de detección selectiva sensible. Para mantener la sensibilidad, se recomienda elegir el tiempo más temprano posible de ingestión (según la historia clínica), donde se anotará la concentración de paracetamol. Utilizando esto, los pacientes con concentración de paracetamol por debajo de la línea de tratamiento no necesitarán tratamiento, cualquiera que sea su variabilidad en su metabolismo del paracetamol y los factores que pueden predisponerles a hepatotoxicidad.⁽¹⁰⁾

CONTRAINDICACIONES DEL NOMOGRAMA

El nomograma de tratamiento no debe utilizarse cuando no es posible obtener las concentraciones de paracetamol, no se puede establecer el momento de ingestión o el paciente se presenta después de 24 horas de la ingestión. Cuando no se dispone de las concentraciones de paracetamol, se recomienda tratar a todos los niños que han tomado más de 150 mg/kg, o también cuando la historia no sea fiable. Si es imposible establecer el tiempo de ingestión, se recomienda medir primero las concentraciones de paracetamol y los niveles de AST. De cualquier forma, en la mayoría de los casos sí es posible obtener una ventana de tiempo de ingestión.

⁽¹⁰⁾Rosen.Medicina de urgencias conceptos y prácticas.

Se recomienda dar tratamiento cuando la AST esta elevada o cuando la concentración de paracetamol supera los límites de detección. En los pacientes con concentraciones de paracetamol inferior a los límites de detección y AST normal no se recomienda tratamiento.⁽¹⁰⁾

LESIÓN HEPÁTICA

La presencia de dolor en el hipocondrio derecho o dolor epigástrico en un paciente con antecedentes de ingestión por paracetamol sugiere daño hepático, lo que obliga a pedir niveles de AST. Sin embargo, en algunos casos se obtiene una AST elevada, lo que indicaría lesión hepática, pero la concentración de paracetamol esta bajo la línea de tratamiento del nomograma. Como posibles causas están los fallos en la información el tiempo de ingestión o la presencia de otras causas de daño hepático. En esas ocasiones hay que revisar la historia, pedir otras pruebas de función hepática, considerar otras causas de daño y tratar con NAC.⁽¹⁰⁾

EXPOSICIÓN CRÓNICA AL PARACETAMOL

La evaluación tras la sobredosis crónica de paracetamol debe seguir un patrón similar para establecer el riesgo potencial en la anamnesis y en la exploración física, y luego en las pruebas de laboratorio. El primer problema es la falta de estudios rigurosos de valoración selectiva para evaluar el riesgo de hepatotoxicidad. La necesidad de medidas de laboratorio en pacientes con historia de sobredosis crónicas estará basada en los síntomas y los hallazgos de la exploración física, teniendo en cuenta la valoración de otros posibles factores que puedan explicar una posible hepatotoxicidad en los pacientes que hayan ingerido dosis muy elevadas en un periodo de 24 horas. En cualquier paciente con signos y síntomas de lesión hepática tras el uso crónico de paracetamol, hay que realizar un análisis de laboratorio.

⁽¹⁰⁾Rosen.Medicina de urgencias conceptos y prácticas.

Los factores que pueden predisponer a un paciente a fallo hepático tras la exposición crónica son: malnutrición, alcoholismo crónico, consumo de fármacos y enfermedades febriles en los niños. ⁽¹⁰⁾

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con niveles plasmáticos potencialmente tóxicos de paracetamol consiste en descontaminación GI, administración oportuna del antídoto (NAC) N-acetilcisteína (Mucomyst), y cuidados de sostén. En la mayor parte de los casos de este tipo de envenenamiento, la descontaminación adecuada de las vías GI consiste en la administración temprana de carbón activado por vía oral o por sonda nasogástrica; las formas más agresivas de descontaminación, tales como lavado orogástrico o irrigación de todo el intestino son innecesarias debido a la rápida absorción del fármaco y a los excelentes resultados del tratamiento con NAC. ⁽⁵⁾



⁽¹⁰⁾Rosen.Medicina de urgencias conceptos y prácticas.

⁽⁵⁾Nelson.Tratado de Pediatría.

Descontaminación: El uso de carbón activado está indicado en todos los pacientes que se presentan en las primeras 4 horas de la ingestión y después si hay uso de preparados de liberación prolongada o ingesta simultánea de drogas que retarden el vaciamiento gástrico. El carbón activado absorbe eficazmente el paracetamol, disminuyendo su absorción en un 90%. Se debe administrar en una dosis única de 1 g/Kg pero el carbón activado puede absorber la NAC oral, limitando su eficacia. En la mayoría de los casos no existe problema, ya que la administración se hacen por separado, la de carbón activado se hace durante las 2-3 primeras horas y posteriormente se hace la administración de NAC. Si la administración de carbón activado se retrasara o se necesitara tratamiento con dosis múltiples de carbón activado porque se sospecha la ingestión de múltiples tóxicos, la dosis de NAC y de carbón activado deben separarse en 1-2 horas, ya que la NAC se absorbe rápidamente antes de la siguiente dosis de carbón activado.

Otras medidas: El uso de cimetidina, que inhibe las enzimas del citocromo P450, posee la capacidad de reducir la generación del metabolito tóxico aunque no ha tenido el efecto esperado. La hemodiálisis y la hemoperfusión son alternativas de manejo que tampoco han demostrado claro beneficio. El uso de sistemas de diálisis hepática podría ser de utilidad en casos que se presentan con más de 10 horas de evolución.⁽¹⁷⁾

Aunque los mecanismos de acción del antídoto, NAC no se comprenden totalmente, se cree que tiene dos efectos benéficos importantes. En la etapa temprana del envenenamiento (menos de 8 horas después de la ingestión), la NAC evita la toxicidad al inhibir la unión del metabolito tóxico NAPQI a las proteínas hepáticas. En la intoxicación tardía (más de 24 horas después de la ingestión), la NAC disminuye la necrosis hepática por mecanismos inespecíficos.

⁽¹⁷⁾ Soza. Hepatitis tóxica: Acetaminofeno y otras.

Actúa como antioxidante, disminuye la proliferación de neutrófilos, mejora el flujo sanguíneo en la microcirculación y aumenta el aporte de oxígeno a los tejidos y su extracción.⁽⁶⁾ Hay indicios de que en casos de efectos tóxicos establecidos del paracetamol, la NAC puede proteger de lesión extrahepática por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Entre las reacciones adversas de la NAC están erupción (incluye urticaria, pero no obliga a interrumpir el uso del fármaco), náuseas, vómito, diarrea y en raras ocasiones reacciones anafilactoides.⁽³⁾

El régimen estándar de 72 horas de NAC por vía oral consiste en una impregnación de 140 mg/kg seguida por una dosis de mantenimiento de 70 mg/kg cada 4 horas durante 17 dosis. Si el tratamiento se inicia dentro de las primeras 8 horas posteriores a la ingestión del paracetamol, la NAC es casi 100% efectiva en la prevención del desarrollo de hepatotoxicidad, definida como un nivel de AST mayor de 1000.

Cuanto más se demore la terapia con NAC después de las primeras 8 horas que siguen a la ingestión, mayor será el riesgo de hepatotoxicidad. Sin embargo, aún después de 24 horas de la ingestión de paracetamol, el tratamiento se acompaña de un menor riesgo de hepatotoxicidad del que corresponde a su historia natural. (figura3).

⁽³⁾ Godman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.

⁽⁶⁾ Tintinalli. Medicina de urgencias.

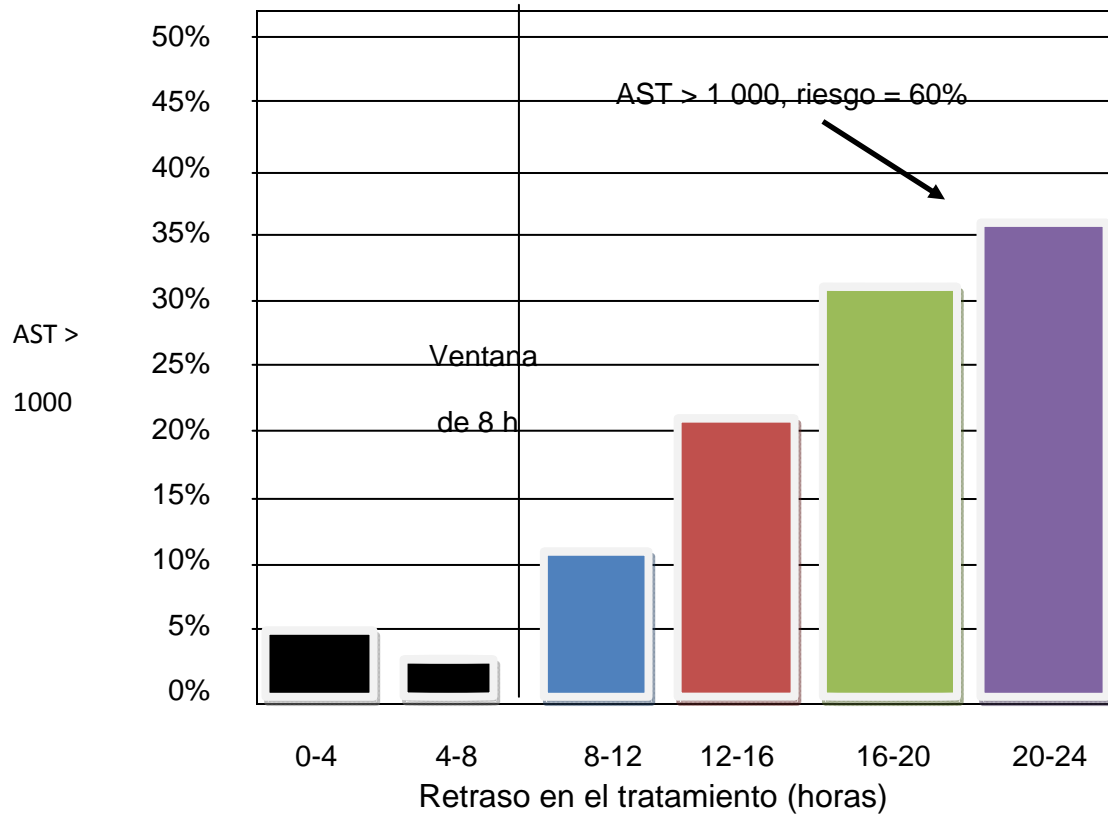


Figura.3. Hepatotoxicidad: acetaminofén n N-acetilcisteína (n=11115 casos). AST, aminotransferasa de aspartato.⁽⁶⁾

⁽⁶⁾ Tintinalli. Medicina de urgencias.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Las principales complicaciones con NAC por vía oral son náusea y vómito debido a su olor fétido y su sabor a huevo podrido. Para esconder estas características desagradables, la solución estándar al 10% ó 20% se diluye a una concentración del 5% en alguna bebida fría, por ejemplo jugo de frutas o refresco, antes de administrarlo. El olor de la NAC se puede disminuir aún más si se coloca en una taza y se bebe con un popote, o si se administra la dosis por sonda nasogástrica o duodenal. Algunos pacientes con náusea persistente y vómito en ocasiones requieren tratamiento antiemético concomitante por vía intravenosa, por ejemplo metoclopramida, 0.1 a 1.0 mg/kg, para prevenir el vómito y administrar la NAC sin problema.

En algunos países se han utilizado con buenos resultados la NAC por vía intravenosa por más de 20 años, pero en Estados Unidos esta vía de administración aún es experimental. Estos regímenes tienen limitaciones potenciales; la administración intravenosa (IV) puede ser menos eficaz en el tratamiento de la sobredosis de paracetamol en los pacientes que acuden al servicio de urgencia más de 10 horas después de la ingestión; también se ha relacionado con reacciones anafilactoides. En Estados Unidos es demasiado escasa la experiencia clínica del antídoto por vía IV como para recomendar que sustituya su empleo tradicional por vía oral en el tratamiento temprano del envenenamiento por paracetamol. Sin embargo, se puede requerir su administración por vía IV en los pacientes con vómito refractario y los que tienen contraindicada la vía oral.⁽⁶⁾ La vía IV también puede ser preferible a la oral para el tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante inducida por el paracetamol.

⁽⁶⁾ Tintinalli. Medicina de urgencias.

En muchas situaciones clínicas, el tratamiento con NAC a menudo se empieza muy cerca del momento en el que se administra carbón activado. La dosis de NAC se basa en el peso del paciente y no tiene relación alguna con la cantidad de paracetamol que se ingirió. Además, parece ser que la NAC es igualmente eficaz para prevenir la hepatotoxicidad después de la sobredosis mayor del fármaco.

LINEAMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO

Estos se basan en el tiempo transcurrido entre la ingestión del paracetamol y el momento en el que el paciente acude al servicio de urgencias: ingestión ocurrida menos de 4 horas antes; ingestión que tiene más de 4 horas pero menos de 24 horas de ocurrida, e ingestión que tiene más de 24 horas cuyo momento de ocurrencia se desconoce.

El tratamiento de sostén del envenenamiento por paracetamol, como en todos los casos de sobredosis que acuden al servicio médico, incluye la canalización de una vena y la interpretación de un electrocardiograma de 12 derivaciones para excluir toxinas cardiacas (ejemplo, antidepresivos cíclicos, digoxina, bloqueadores beta y bloqueadores de los canales de calcio). Todos las personas que requieren tratamiento con NAC deben ser hospitalizados hasta que esté termine.⁽⁶⁾

Utilizar la concentración en suero de paracetamol como guía para la gravedad de la intoxicación y hospitalizar a todos los pacientes que requieran terapia con NAC y los que muestren evidencia de hepatotoxicidad.⁽¹¹⁾

⁽⁶⁾ Tintinalli. Medicina de urgencias.

⁽¹¹⁾ Keith Stone. diagnóstico y tratamiento de urgencias.

El tratamiento debe interrumpirse cuando la concentración plasmática de paracetamol indica que el peligro de la lesión hepática es bajo. Si surgen signos de insuficiencia hepática (como ictericia progresiva, coagulopatía, confusión) a pesar de administrar la NAC contra los efectos tóxicos del paracetamol en el hígado, quizá la única opción sea el trasplante de dicha glándula.⁽⁹⁾

Indicación de trasplante hepático

Datos preliminares sugieren que los valores tempranos de lactato en sangre arterial en los pacientes de insuficiencia aguda hepática permitirán diferenciar a quienes tienen mayor probabilidad de necesitar trasplante de hígado (valores de lactato >3.5 mmol/L).⁽⁹⁾ Cuando hay falla hepática fulminante establecida, la NAC debe administrarse continuamente hasta obtener mejoría del tiempo de protrombina (Internacional Normalized Ratio) (INR < 2). El criterio de indicación de trasplante hepático en pacientes con falla hepática fulminante por paracetamol clásicamente propuesta por el King's College Hospital incluyen factores diferentes a los usados para otras etiologías. Más recientemente se ha propuesto como criterio de trasplante un tiempo de protrombina en segundos que exceda el tiempo de sobredosis en horas o cualquiera de los siguientes criterios: INR >5 en cualquier momento, acidosis metabólica, hipoglicemia o insuficiencia renal.⁽¹⁷⁾

⁽⁹⁾Harrison.Principios de medicina Interna.

⁽¹⁷⁾Soza.Hepatitis tóxica:Acetaminofeno y otras.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE

Un pequeño porcentaje de las personas con ingestión tóxica de paracetamol desarrollan insuficiencia hepática fulminante. El término falla hepática fulminante fue utilizado por primera vez por Trey cerca de 1970 para describir el inicio de encefalopatía hepática en un individuo sin antecedentes de enfermedad hepática previa. ⁽¹⁶⁾

La insuficiencia hepática fulminante se define como una necrosis hepatocelular masiva de inicio agudo, catastrófico y rápidamente fatal. Es un síndrome clínico resultado de una variedad de etiologías que condicionan daño hepático grave.

Clínicamente se manifiesta como una alteración en la función hepática de inicio repentino, manifestada por ictericia y seguida de encefalopatía hepática en las primeras ocho semanas; en ausencia de una enfermedad hepática previa.

Se estima que la tasa de mortalidad de estos pacientes sin tratamiento es de 58 a 80%. La mayoría de los decesos ocurren entre los días tres y cinco después de la sobredosis y las causas son complicaciones tales como edema cerebral, hemorragia, choque, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis e insuficiencia orgánica múltiple. Los pacientes que sobreviven a la insuficiencia hepática fulminante suelen empezar a mostrar signos de mejoría entre los días cinco y siete. A la larga, en todos los sobrevivientes se regenera el hígado sin dejar secuelas.

Se han desarrollado indicadores pronósticos para determinar cuáles son los pacientes con mayor riesgo de muerte por insuficiencia hepática fulminante inducida por paracetamol; también sirven para identificar a los pacientes que van a requerir trasplante de hígado.

⁽¹⁶⁾Lizardi. Insuficiencia Hepática Fulminante

Se han utilizado diversos marcadores clínicos y de laboratorio, incluyendo pH sérico, tiempo de protrombina, creatinina en suero y valoración del estado mental.

El tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante consiste en la administración de NAC, corrección intensiva de la coagulopatía y de la acidosis, vigilancia y tratamiento del edema cerebral y transferencia oportuna a un centro de trasplante hepático. A diferencia del tratamiento de la intoxicación temprana por paracetamol, en este caso el tratamiento con NAC debe continuarse más allá de las 72 horas habituales, hasta que el paciente se recupere, reciba un trasplante hepático o muera.

Es importante, señalar que la presencia de necrosis del parénquima hepático en más de un 50% ha sido reportada como un marcador de mal pronóstico.⁽¹⁶⁾

CONSIDERACIONES ESPECIALES: INGESTIÓN DE DOSIS MÚLTIPLES DE PARACETAMOL

La ingestión de dosis múltiples representa un aspecto muy particular del envenenamiento por paracetamol puesto que el nomograma de Rumack-Matthew no es útil en estos casos; además existe poca información clínica con respecto a esta entidad y el tratamiento sigue siendo conservador.

Los casos de ingestión de múltiples dosis de paracetamol en un periodo de tiempo son problemáticos porque el nivel del fármaco en sangre no se puede interpretar en el nomograma puesto que no se ingirió en un solo momento.

⁽¹⁶⁾ Lizardi. Insuficiencia Hepática Fulminante

Teóricamente, la ingestión de dosis múltiples en un periodo de tiempo debería ser menos tóxico que cuando se toma la dosis total al mismo tiempo. Cuando se toman dosis múltiples, es posible que el hígado pueda regenerar las reservas de glutatión entre las tomas y que esto disminuya la gravedad de la toxicidad hepática.⁽⁶⁾

PREPARACIONES DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE PARACETAMOL

Suponen un problema a la hora de utilizar el nomograma. El laboratorio que las comercializa inicialmente recomienda medir la concentración de paracetamol con tres resultados posibles:

1. Si el valor es indetectable, se excluye el riesgo de toxicidad.
2. Si el valor supera la línea de tratamiento del nomograma, se considera al paciente en riesgo y se debe tratar al paciente con NAC.
3. Si el valor está por debajo de la línea, se repite la concentración de paracetamol a las 4-6 horas. Se excluye la toxicidad cuando la segunda determinación está por debajo de la línea, pero si el valor está sobre la misma hay que tratar con NAC.

Aunque el primer paso lógico es el tratamiento conservador, análisis más detallados han demostrado que es innecesario. A no ser que concurren circunstancias inusuales, entonces una determinación única de la concentración de paracetamol basta para saber si hay que tratar o no una sospecha de sobredosis de paracetamol en formulación de liberación prolongada retardada utilizando el nomograma.⁽¹⁰⁾

⁽⁶⁾Tintinalli.Medicina de urgencias.

⁽¹⁰⁾Rosen.Medicina de urgencias conceptos y prácticas.

PRONÓSTICO

Los niños menores de 6 años es poco probable que presenten una toxicidad significativa después de la ingestión de cantidades relativamente elevadas de paracetamol. En una gran serie, desarrollaron niveles plasmáticos potencialmente tóxicos después de la ingestión, 55 niños de 417, pero tan sólo presentaron picos de AST superiores a 1000 UI/L, considerada una respuesta tóxica, 3 de los 417 niños.⁽⁵⁾ No obstante, en el momento actual, los niños con ingestión significativa deber ser sometidos a determinación de los niveles plasmáticos y recibir tratamiento con el antídoto si los mismos se encuentran dentro de los límites tóxicos del nomograma.

Los adolescentes presentan una mayor incidencia (23.2%) de niveles plasmáticos tóxicos después de la ingestión que los niños, y un 29% de los que presentan niveles tóxicos es probable que desarrollen cifras de AST superiores a 1000 UI/L. Incluso en caso de hepatotoxicidad grave, la tasa de mortalidad es muy inferior al 0.5%. Los pacientes que se recuperan no presentan secuelas en los controles a los 3-12 meses de la intoxicación aguda. Los pacientes gravemente afectados pueden requerir un trasplante hepático.⁽⁵⁾

⁽⁵⁾Nelson.Tratado de Pediatría.

CAPÍTULO 5

MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON DAÑO HEPÁTICO

En la práctica clínica para establecer la extensión del daño hepático se utiliza la clasificación de Child-Pugh, y más recientemente la puntuación de MELD (Mayo End-Stage Liver Disease). En la primera se consideran cinco parámetros: presencia y grado de encefalopatía hepática y ascitis; niveles de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina; riesgo mediante una fórmula que incluye los valores de creatinina sérica, bilirrubina total y el INR. De esa manera se pueden clasificar a los pacientes en tres grupos: A, B, C, en orden de menor a mayor grado de daño hepático. A mayor grado de daño hepático mayor posibilidad de complicaciones durante el manejo quirúrgico y después del mismo.

Lo más importante en el manejo y cuidado dental adecuado de los pacientes, es tener la capacidad de detectar aquellos que potencialmente sufren una enfermedad hepática, conocidos o no como portadores de hepatopatía; averiguar si existen factores de riesgo para una enfermedad hepática; definir si se trata de un proceso agudo o crónico, así como determinar su gravedad, la urgencia de la intervención dental y la valoración por un médico especialista en medicina interna y un gastroenterólogo en conjunto, para establecer el manejo más apropiado.⁽¹³⁾

⁽¹³⁾ Gutierrez Lizardi. Urgencias medicas en odontología.

El manejo odontológico dependerá de las manifestaciones clínicas observadas y de la capacidad funcional remanente. Entre los aspectos más relevantes que se deben de considerar son:

- a) Alteraciones hemostáticas por deficiencia de factores de coagulación.
- b) Alteraciones de la capacidad de respuesta a infecciones.
- c) Capacidad metabólica disminuida, por lo que la selección de medicamentos de uso frecuente en odontología pudieran modificarse.

Es importante indagar sobre el historial de extracciones y eventos quirúrgicos, se debe establecer un manejo conjunto con el médico en caso de haber indicios clínicos de propensión hemorrágica; respecto a la susceptibilidad a infecciones que estos pacientes pudieran presentar, no es necesario el uso de antibióticos de manera profiláctica.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS

Los que sobreviven a una sobredosis aguda de paracetamol no suelen mostrar indicios de secuelas hepáticas. En un pequeño número de pacientes, la administración prolongada o repetida de paracetamol en dosis terapéuticas causa hepatitis crónica y cirrosis.⁽¹⁴⁾

En pacientes con disfunción hepática deben tenerse algunas precauciones en la prescripción de fármacos (cuadro 2).

⁽¹⁴⁾Castellanos. Medicina en Odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas.

Cuadro2. Algunos fármacos de uso común en Odontología que deben ser evitados o usados con precaución en pacientes con hepatopatías moderadas o severas⁽¹⁴⁾

<u>Analgésicos y Antiinflamatorios</u>	
AINE	Incrementan el riesgo de toxicidad gastrointestinal y pueden causar retención de líquidos como disfunción renal.
Salicilatos	Evitar, son hepatóxicos Debe considerarse el efecto antiagregante plaquetario por razones hemostáticas.
Corticoides	Efectos adversos más frecuentes.
Paracetamol (acetaminofén)	Puede producir necrosis hepática masiva en dosis mayores a 10 g. diarios. Toxicidad hepática dependiente de la dosis.
<u>Antibióticos</u>	
Clindamicina	Reducir la dosis por aumento de toxicidad
Eritromicina	Toxicidad hepática
Tetraciclina	Toxicidad hepática dependiente de la dosis por vía intravenosa.

⁽¹⁴⁾Castellanos. Medicina en Odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas.

Los anestésicos locales del tipo lidocaína (xilocaína) y la mepivacaína (carbocaina), tienen poco efecto sobre el hígado, a pesar de ser metabolizados por este.⁽¹⁴⁾

MANEJO DEL PACIENTE CON TRASPLANTE HEPÁTICO

La razón para indicar un trasplante hepático es la disfunción hepática severa. El manejo odontológico de estos pacientes incluye acciones previas y posteriores a la cirugía de trasplante. Algunos puntos de interés para el manejo odontológico de pacientes con trasplante hepático:

- a. Deficiencias en el metabolismo de fármacos.
- b. Deficiencias hemostáticas.
- c. Inmunosupresión y aumento consecuente del riesgo infeccioso.
- d. Posibilidad de sufrir deficiencia suprarrenal, por el uso prolongado de inmunosupresores esteroideos.
- e. El uso de múltiples fármacos.
- f. El rechazo del hígado trasplantado.

ESTADO PRETRASLANTE

Al paciente que va a recibir un trasplante un factor de riesgo a controlar es la infección. Debe ser eliminado con excelente pronóstico y baja posibilidad de recidiva, cualquier foco de infección aguda o crónica. Cuando hayan sido controlados los focos de infección e inflamación de cualquier origen, el paciente estará en las mejores condiciones de recibir y conservar un trasplante orgánico.⁽¹⁴⁾

⁽¹⁴⁾Castellanos. Medicina en Odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas.

ESTADO TEMPRANO POSTRASPLANTE

Durante esta fase que corresponde a los primeros tres meses siguientes al trasplante de hígado, el paciente estará inmunodeprimido de manera severa y el injerto en proceso de integración, a través de la creación de anastomosis y su epitelización. Cualquier manejo odontológico sólo debe incluir procedimientos que resuelvan situaciones de urgencia. En caso de requerir un proceso invasivo, será necesario realizarlo en un medio hospitalario junto con el resto del equipo médico que maneja al paciente, vigilando su respuesta a la coagulación y aminorando el riesgo infeccioso.⁽¹⁴⁾

En estos casos es conveniente utilizar terapia profiláctica antibiótica para prevenir una infección, ya que las áreas en proceso de epitelización son susceptibles a la colonización de bacterias.

ESTADO POSTRASPLANTE

Muchos de los indicadores funcionales habrán mejorado en esta etapa, los signos de deficiencia hepática habrán desaparecido o mejorado; sin embargo, antes de iniciar el tratamiento dental, estas variables deben revalorarse por medio de exámenes de laboratorio recientes, indicados de manera específica. No todos los fármacos de uso odontológico pueden ser utilizados, unos por su efecto hepático desfavorable.⁽¹⁴⁾

⁽¹⁴⁾Castellanos. Medicina en Odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas.

CONCLUSIONES

El paracetamol es un medicamento de uso común que se vende incluso sin receta médica; es un excelente fármaco analgésico y antipirético aunque con poco efecto antiinflamatorio el cuál es utilizado como primera elección en niños siempre y cuando se administre adecuadamente ya que la ingestión en dosis elevadas puede causar una intoxicación seria, la cual afectaría de manera grave el hígado e incluso puede causar hasta la muerte.

El paracetamol seguirá siendo una buena opción en el manejo del dolor y la fiebre en niños, si se maneja adecuadamente y se educa al paciente para evitar la automedicación además, se debe recordar a los padres de los pacientes que su uso debe ser controlado y fuera del alcance de los niños.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Lehninger. Principios de bioquímica. 4ª. ed. Editorial Omega, 2005. Pp. 800-803.
- (2) Voet D. Bioquímica. Barcelona. Ed. Omega, 1992.
- (3) Brunton L, Lazo J, Parker K. Godman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. Undécima edición. Colombia. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2007. Pp. 71-73, 653-665, 671-694.
- (4) Baynes J. Bioquímica Médica. 2ª. ed. España. 2006. Pp. 412, 565-568.
- (5) Nelson. Tratado de Pediatría. Volumen II. España. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1997. Pp. 2510-2513.
- (6) Tintinalli J. Medicina de Urgencias. 6ª. ed. Volumen II. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2006. Pp. 1276-1284.
- (7) Katzung B. Farmacología básica y clínica. México. Editorial Manual Moderno, 2005.
- (8) Ganong W. Fisiología médica. 20ª. ed. México. Editorial Manual Moderno, 2006.
- (9) Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª. ed. Volumen II. Chile. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2006. Pp. 2024-2027.
- (10) Rosen. Medicina de urgencias conceptos y prácticas. 5ª. ed. Volumen II. Editorial El Seiver Science, 2003. Pp. 2069-2074.
- (11) Stone K, Humphries R. Diagnóstico y Tratamiento de Urgencias. 4ª. ed. Editorial Manual Moderno, 2005. Pp. 1060.
- (12) Malagón-Londoño G. Manejo Integral de urgencias. 3ª. ed. Bogotá Colombia. Editorial Panamericana, 2004.

- (13) Gutierrez Lizardi P. Urgencias Médicas en Odontología. México. Editorial McGraw-Hill, 2005. Pp. 352, 358.
- (14) Castellanos JL. Medicina en Odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 2ª. ed. Editorial Manual Moderno, 2002. Pp. 96, 99-101.
- (15) Prasdilla OE. Ciclooxygenasa 3: la nueva isoenzima en la familia. Med UNAB. Vol. 7, núm. 21, Diciembre 2004. http://www.revistamedunab/númerosanteriores/revista721/rt_c3.pdf.
- (16) Lizardi J. Insuficiencia Hepática Fulminante. Médica Sur México. Vol. 12, núm. 3, julio-septiembre 2005. <http://www.medigraphic.com/español/e-htms/e-medsur/e-ms2005/e-ms05-3/em-ms053.htm>.
- (17) Soza A. Hepatitis tóxica: Acetaminofeno y otras. Gast. Latinoam. Vol. 15, núm. 2, 2004. Pp.158-162. <http://www.hepatitis.cl/articulos/2004-2-hepatitis%20tóxica%20acetaminofeno%20y%20otras.pdf>.