



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HEPATOTOXICIDAD POR SOBREDOSIS DE PARACETAMOL, DERIVADA DE AUTOMEDICACION

T E S I S A

QUE PARA OBTENER DEL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JUAN CARLOS FLORES BOJORGES

DIRECTOR: M.C. HUMBERTO PÉREZ RAMIREZ



México, D.F.

MAYO 2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

A mis padres: Reyna y Francisco

*Perdónenme por no ser el estudiante ejemplar
que tal vez soñaron, perdónenme por el tiempo
perdido, perdónenme si alguna vez los hice sentir
mal, de la manera más humilde les dedico este
pequeño trabajo, el cual, hicieron realidad ustedes.*

GRACIAS

A mis hermanas: Mary y Adri

*Espero siempre contar con ustedes,
con la misma unión de siempre*

Lety

*Estas conmigo desde el inicio de esto, y de nuestra aventura
espero tener en mis manos en lo futuro estas líneas y decir
juntos... lo logramos.*

Gracias por todo, Te Amo

SEBASTIÁN

*Estoy seguro que superarás por mucho una meta como esta,
Cuando no lo se, por lo pronto... esto es para ti y para mami*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

CAPÍTULO 1. AUTOMEDICACIÓN

1.1 DEFINICION Y GENERALIDADES 5

CAPITULO 2. CONCEPTOS TOXICO-FARMACOLOGICOS

2.1 FARMACOCINÉTICA 9

2.2 ABSORCIÓN 10

2.3 DISTRIBUCIÓN 10

2.4 VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN 11

2.5 ELIMINACION

2.5.1 BIOTRANSFORMACION 11

2.5.2 EXCRECIÓN 12

CAPITULO 3. PARACETAMOL 16

3.1 MONOGRAFÍA

CAPÍTULO 4. HIGADO, ASPECTOS GENERALES

4.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA 21

CAPITULO 5. HEPATOTOXICIDAD POR SOBREDOSIS DE PARACETAMOL

5.1 ACERCAMIENTO FARMACOLÓGICO 26

5.2 METABOLIZACIÓN Y TOXICIDAD 27

5.3 CLINICA 29

5.4 DIAGNOSTICO Y PRONOSTICO 32

5.5 TRATAMIENTO 35

5.6 CASOS ESPECIALES: EMBARAZADAS Y NIÑOS 40

CONCLUSIONES 42

BIBLIOGRAFÍA 43

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Es muy probable que desde el principio de la humanidad el hombre conociera los efectos que los tóxicos causan en el organismo al ingerir plantas venenosas o sufrir mordeduras o picaduras de animales ponzoñosos.

Por siglos se tuvo un concepto simplista, puramente cualitativo de los tóxicos y en un intento para causar daño a sus semejantes, el hombre los utilizó mojando con ellos las puntas de sus flechas, lo que originó la palabra TÓXICO (del griego toxikov = flecha), o bien administrándolos en pociones o en forma de VENENOS (Venenum = poción de amor de Venus). No fue sino hasta PARACELSO que se introduce el concepto cuantitativo de la toxicología y que este genial autor, médico, químico y alquimista, sintetizó en su apotegma "dosis sola facit venenum" que se podría traducir libremente como: "todo es veneno dependiendo la dosis. Más tarde , CLAUDIO BERNARD introduce el método científico en el estudio de los efectos tóxicos al emplear algunos de ellos, como el curare para explicar algunas funciones nerviosas. Pero sin lugar a dudas, es MATEO JOSE BUENAVENTURA ORFILA el que sustenta las bases de la toxicología tal como se concibe actualmente y por lo que con toda justicia se le considera como el padre de la Toxicología Moderna.⁶

De acuerdo a su etimología, los conceptos tóxico o veneno tienen más un valor histórico y anecdótico que real a pesar de lo cual se siguen utilizando ampliamente e indistintamente hasta nuestros tiempos. Lo anterior a motivado a los toxicólogos a dar una definición a estos términos, que esté acorde a los conceptos cuantitativos que los fundamentan y así se aceptan actualmente las siguientes definiciones:

TOXICO: Es toda sustancia de naturaleza química, que dependiendo de la concentraciones que alcance el organismo, va a actuar sobre sistemas biológicos bien definidos causando alteraciones morfológicas, funcionales o bioquímicas que se van a traducir como enfermedad e incluso la muerte. Es decir, que toda sustancia química es potencialmente tóxica dependiendo de la dosis y del tiempo en el que va a ejercer sus efectos adversos.⁶

VENENO: Son sustancias químicas, con características similares, pero que se encuentran contenidas en plantas o en las secreciones de ciertos animales.⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El paracetamol ha estado disponible como producto de venta libre desde 1960, pasando a ser la medicación más utilizada para el alivio del dolor y la fiebre en bebés y niños⁴, incrementándose a la par la información sobre el autocuidado de la salud. Por citar un ejemplo en Internet han aumentado de forma considerable los sitios relacionados con la salud, así como las recetas vía correo y las farmacias en línea.²

Los fármacos se venden con o sin receta médica, toda vez que son vistos en televisión, revistas, librerías, publicidad exterior etc, además de que ha aumentado la venta de libros sobre autocuidados en el hogar. Son muchos los pacientes que recurren a los fármacos que se venden sin receta médica, a los suplementos vitamínicos y a los derivados de las hierbas con el fin de mejorar sus dolencias. Hasta 95% de todas las enfermedades son tratadas inicialmente con algún tipo de autocuidado que no incluye al profesional de salud.¹

En nuestro país, un alto porcentaje de gente esta influenciada por la cultura de la automedicación, orillada en gran medida por la situación económica actual. Muchos pacientes prefieren cuidar su salud por su cuenta y de esta manera evitar gastos.³

1. AUTOMEDICACIÓN

DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

Se ha definido de forma clásica como "el consumo de medicamentos, hierbas y remedios caseros por propia iniciativa o por consejo de otra persona, sin consultar al médico". El paciente ha aprendido su decisión en un ámbito más o menos próximo: familia, amigos o vecinos, farmacéutico, la reutilización de la receta de un médico o la sugerencia de un anuncio. Hoy en día la automedicación debería ser entendida como "la voluntad y la capacidad de las personas-pacientes para participar de manera inteligente y autónoma (es decir informada) en las decisiones y en la gestión de las actividades preventivas, diagnósticas y terapéuticas que les atañen.⁵

Esta se ha practicado desde épocas ancestrales, impulsada por el deseo de combatir la enfermedad y la muerte.

Otras corrientes han definido a la automedicación como la costumbre o conducta que adquiere la población al administrarse el medicamento, ya sea por cuanta propia o por consejos de personas sin conocimientos respecto al uso de medicamentos, a diferencia de las personas relacionadas con el sector salud.⁴

Los factores más importantes que parecen haber desencadenado esta cultura de administración de fármacos en domicilio por parte del propio enfermo sin consulta médica previa, podrían ser los siguientes:

1. Escasez de tiempo para acudir a la consulta medica en una sociedad actual dominada por las obligaciones laborales y domésticas.

2. Pérdida de la credibilidad sanitaria basada en el deterioro de la relación médico-paciente (se confía mas hoy en día en el desarrollo tecnológico que en las "manos" de un doctor...).
3. Procesos patológicos banales que por su carácter de cronicidad son poco valorados por el propio enfermo e interpretados por éste como "automedicables" (resfriado común y gripe, cefaleas, trastornos gastrointestinales leves...).
4. Contribución actual de los medios de comunicación y mala interpretación por parte de los pacientes de la cultura sanitaria aportada: hoy en día existe mucha información y "todo el mundo entiende de Medicina".

La lista de productos farmacológicos que con más frecuencia se utilizan habitualmente para la automedicación es lamentablemente amplia, destacando entre ellos al paracetamol.

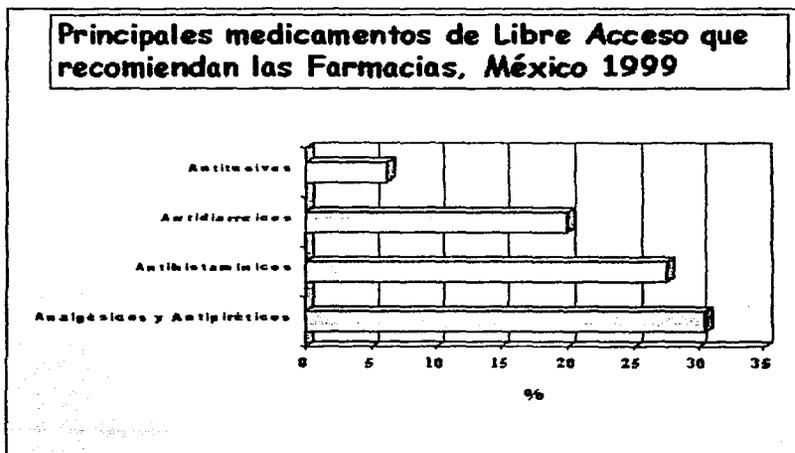


Fig. 1

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Principales medicamentos que recomiendan las Farmacias y que requieren receta médica, México 1999

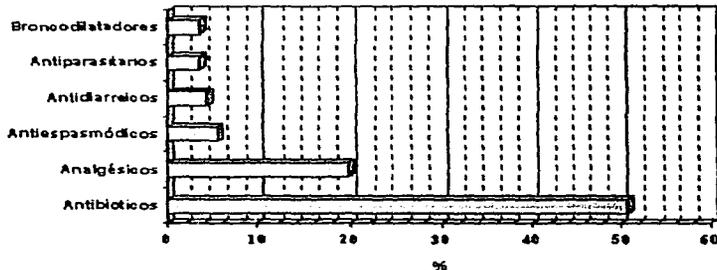


Fig. 2

Principales medicamentos de Libre Acceso que compraron los consumidores, México 1999

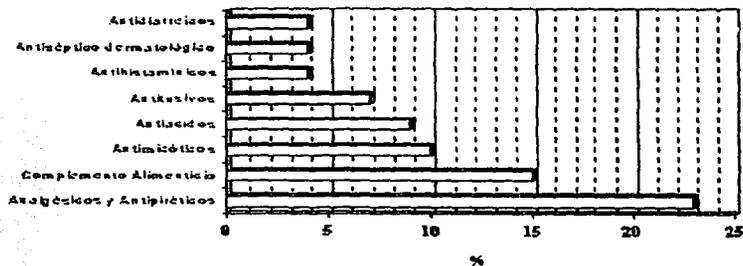


Fig. 3

Principales medicamentos que compraron los consumidores y que requieren receta médica, México 1999

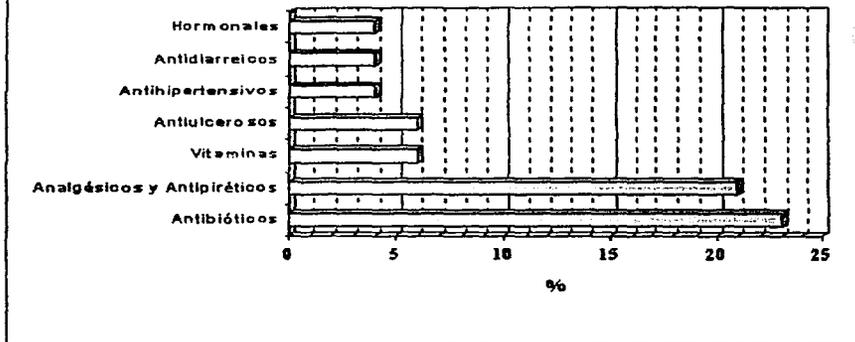


Fig.4

2. CONCEPTOS TOXICO-FARMACOLOGICOS

Se citan algunos conceptos útiles para el odontólogo que sirven para comprender los mecanismos de acción de los tóxicos y racionalizar las medidas terapéuticas:

1. FARMACOCINÉTICA (TOXICOCINÉTICA) Es el curso temporal de una droga o de un tóxico desde su absorción, distribución y eliminación del organismo.6

Se han identificado muchas de las variables que afectan los parámetros farmacocinéticos, las cuales deben tenerse en cuenta para ajustar la dosis administrada a las necesidades de cada paciente. Dado que incluso después del ajuste de las dosis suele persistir una notable variabilidad, es necesaria una monitorización cuidadosa de la respuesta farmacológica y, en muchos casos, de la concentración plasmática.

Las enfermedades hepáticas producen modificaciones en el aclaramiento metabólico, pero no se dispone de buenos predictores de estos cambios. Se ha descrito una reducción espectacular de la metabolización de fármacos en la cirrosis hepática. En esta enfermedad a menudo se observa una disminución de la fijación a las proteínas plasmáticas debido a la menor concentración de albúmina en sangre. Habitualmente, la hepatitis aguda cursa con elevación de las enzimas séricas, por eso no se asocia a una alteración del metabolismo.

2. **ABSORCIÓN.** Es el movimiento de la droga o del tóxico, desde su sitio de aplicación hasta que llega a la circulación general. Refiriéndose a medicamentos, la cantidad que llega a la sangre sin cambios se le conoce como disponibilidad o biodisponibilidad.⁶

3. **DISTRIBUCIÓN.** Es la dispersión de las drogas o tóxicos a los diferentes tejidos corporales. La mayor parte se unen a las proteínas del plasma, en particular la albúmina. La fracción libre es la responsable de los efectos farmacológicos o tóxicos, de ahí la utilidad de conocer sus concentraciones tanto en situaciones farmacológicas (concentraciones terapéuticas en el caso de medicamentos), como tóxicas (límites o umbrales tóxicos)⁶

Tras llegar a la circulación general, el fármaco pasa a los tejidos del organismo. Por lo común la distribución es desigual por las diferencias en la perfusión sanguínea, el grado de unión a los tejidos, las variaciones regionales del pH y la distinta permeabilidad de las membranas celulares.

La velocidad de penetración del fármaco en el tejido depende del flujo sanguíneo, de la masa de tejido y de la proporción del fármaco en sangre y en tejido. En las zonas con una vascularización rica se alcanza el equilibrio de distribución (la velocidad de entrada y la velocidad de salida son iguales) entre el plasma y el tejido más rápidamente que en las zonas poco perfundidas, a no ser que la difusión a través de las membranas sea un paso limitante. Tras alcanzar el equilibrio de distribución, las concentraciones del fármaco (libre y unida a proteínas, v. más adelante) en los tejidos y en el líquido extracelular quedan reflejadas por la concentración plasmática. El metabolismo y la excreción tienen lugar simultáneamente con la distribución, lo que determina un proceso dinámico y complejo

4. **VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN.** Es la magnitud con que una droga se distribuye en otros líquidos que no sean el plasma, a las mismas concentraciones que alcancen en este último. A pesar de ser un concepto teórico, tiene gran utilidad en toxicología, así los compuestos lipofílicos tienen un gran volumen de distribución en tanto que en los hidrofílicos por lo general es bajo. De manera general se puede afirmar que aquellos compuestos con volumen de distribución de alrededor de 100%, cruzan fácilmente las membranas de las diálisis y se incrementa su excreción con el uso de diuréticos; aquellos con volumen de distribución superior, no son eliminados por los diuréticos ni por los procedimientos dialíticos. Este concepto resulta de gran utilidad en la práctica clínica. Algunas drogas con volumen de distribución igual o menor al 100% son las amfetaminas, los salicilatos, la carbamacepina, el cloramfenicol, los barbitúricos en general y el fenobarbital en particular, el metronidazol y las penicilinas; con volúmenes superiores que pueden llegar hasta el 3,000 % tenemos a la clorpromacina, la codeína y otros narcóticos, la glutetimida, el haloperidol, la imipramina y otros depresores tricíclicos, el paracetamol, la meperidina, la metadona y de otro tipo de tóxicos, el DDT, endrín, aldrín, etc.

5. **ELIMINACIÓN.** Es la suma de todos los procesos que reducen la concentración efectiva de la droga, los más importantes son la biotransformación y la excreción.⁶

5.1 **BIOTRANSFORMACIÓN.** Sin lugar a dudas es una de las partes más importantes de la cinética de los compuestos químicos en el organismo y se refiere a los procesos mediante los cuales se biotransforma (término más correcto que metaboliza) en otros compuestos que tienen diferente actividad a la del compuesto

original. Así un producto potencialmente tóxico puede transformarse en otro producto inerte ó en otro más tóxico que el original. A manera de ejemplo, el insecticida paratión es en sí poco tóxico pero al biotransformarse en paraoxón incrementa su toxicidad cincuenta veces. La biotransformación se lleva a cabo en distintos sitios del organismo, el principal es el sistema microsomal hepático pero hay otros sistemas semejantes en la piel, el intestino, el riñón y otros sitios. Las reacciones químicas son de dos tipos: a) tipo I; oxidación, reducción e hidrólisis y b) tipo II conjugación. El tipo I origina compuestos atóxicos o más tóxicos en tanto que el tipo II sólo da lugar a compuestos inertes, polares que fácilmente se eliminan por la orina, la bilis u otros productos biológicos. Es posible el paso de metabolitos del tipo I al II, pero no a la inversa.

El hígado es el órgano principal donde se produce la biotransformación de los fármacos (modificaciones químicas), pero no es el único. Algunos metabolitos tienen actividad farmacológica. Cuando la substancia administrada es inactiva pero da lugar a un metabolito activo, el compuesto administrado se denomina profármaco, especialmente si ha sido diseñado para liberar eficazmente el principio activo.

5.2 EXCRECIÓN. Se refiere a la eliminación final del compuesto químico o sus metabolitos, fuera del organismo. Las dos vías principales de excreción son la orina y la bilis, pero existen otras más que en algunos casos adquiere gran importancia clínica, por citar el sudor, la saliva, la leche materna y otras.6

El riñón es el principal órgano de excreción y es el responsable de eliminar las sustancias hidrosolubles. El sistema biliar también elimina algunos fármacos y metabolitos. Aunque los fármacos también pueden eliminarse por otras vías (como el intestino, la saliva, el sudor, la leche materna y los pulmones), la contribución global de estas vías suele ser pequeña. La excreción de los anestésicos volátiles a través del aire espirado por los pulmones constituye una excepción. Aunque la eliminación por la leche materna no es demasiado importante para la madre, puede serlo para el lactante.

Dentro de la función de excreción hay dos factores de capital importancia, con aplicaciones en la clínica, son la vida media ($t_{1/2}$) y el pKa.

- a) La vida media es el tiempo que se necesita para reducir en un 50% la concentración plasmática de la droga o tóxico. Tiene una relación directa con el volumen de distribución y con los mecanismos de depuración de los compuestos, incluida la biotransformación
- b) El pKa es el pH al cual un compuesto ácido o básico mantiene en equilibrio su porción ionizada y la no ionizada. En general se sabe que las drogas atraviesan las membranas tisulares en su forma no ionizada y actúan sobre las células en su forma ionizada. Esto es aplicable al tratamiento de algunas intoxicaciones, así la excreción de medicamentos con pKa bajo, como la aspirina o el fenobarbital, se incrementa hasta diez veces al alcalinizar la orina pues al ionizarse se impide su reabsorción tubular. Lo mismo sucede con medicamentos con pKa elevado pero en este caso hay que acidificar la orina.

Relaciones entre la dosis, el tiempo y la respuesta.

DOSIS: Es la concentración del compuesto químico en su sitio de acción, capaz de originar una respuesta. El término también se emplea para indicar la cantidad administrada.

RESPUESTA: Es la proporción de una población que muestra un efecto específico.

DOSIS MINIMA-LETAL: Es la dosis necesaria para matar a un individuo aislado. Se usa frecuentemente en medicina pero su valor es escaso ya que no toma en cuenta la variación biológica.

DOSIS LETAL MEDIA (DL₅₀): Es un concepto estadístico que nos indica la dosis que se necesita para matar al 50% de una población de animales de prueba. El dato sirve como una guía general cuando se transpola a los humanos.

RELACIÓN TIEMPO-RESPUESTA: La magnitud de la respuesta no sólo es función de la dosis sino del tiempo que tarde en llevarse tal respuesta, de esta manera indirecta nos informa de la cinética del agente en el organismo. El curso temporal de cualquier compuesto químico, se puede dividir en tres etapas: a) tiempo de latencia, b) tiempo de efecto máximo y c) tiempo de duración total del efecto.

Efectos Sub-Crítico y Crítico

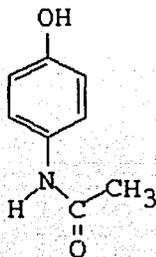
También de interés para el clínico son estos dos conceptos:

EFECTO SUB-CRÍTICO: Se refiere a la presencia del tóxico en el organismo y a las alteraciones que causa en los sistemas biológicos en una etapa en la que aún no hay manifestaciones clínicas. Su reconocimiento mediante ciertos estudios de laboratorio, permiten aplicar medidas adecuadas para la prevención de la fase crítica o sea la enfermedad propiamente dicha.

EFECTO CRÍTICO: Cuando al anterior se agregan los síntomas y signos clásicos de la intoxicación. En este caso, su identificación permite aplicar medidas terapéuticas oportunas.

3. PARACETAMOL

El Paracetamol (Acetaminofén N-acetil-*p*-aminofenol;) es el metabolito activo de la fenacetina, un analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla). El paracetamol es un fármaco eficaz que puede utilizarse en vez de la aspirina como analgésico-antipirético; sin embargo, es poca su actividad antiinflamatoria y por ello no es útil para combatir trastornos inflamatorios. El paracetamol es bien tolerado y no genera muchos de los efectos colaterales de la aspirina y puede obtenerse sin receta, razón por la cual ha ocupado un sitio destacado como analgésico casero común. Sin embargo, la sobredosis aguda ocasiona lesión hepática mortal, y en años recientes ha crecido en forma alarmante el número de autointoxicaciones y suicidios con dicho producto.



Paracetamol

La acetanilida fue la sustancia original de la que se sintetizaron todos los fármacos de este grupo, y fue introducida en medicina, en 1886, con el nombre de antifebrina, por Cahn y Hepp que descubrieron de forma accidental su acción antipirética, pero ésta resulto ser demasiado tóxica.

El Paracetamol fue utilizado por primera vez en medicina por von Mering en 1893. Sin embargo, desde 1949 ha tenido gran popularidad, fecha en la cual se identificó que constituía el metabolito activo principal de la acetanilida y la fenacetina. La actividad antipirética de ella reside en su estructura aminobenceno. El Paracetamol posee efectos analgésicos y antipiréticos muy similares a los de la aspirina. El hecho de que el Paracetamol no posea actividad antiinflamatoria puede atribuirse a que constituye un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que aparecen en lesiones inflamatorias.

Dosis terapéuticas únicas o repetidas del Paracetamol no tienen efecto alguno en el aparato cardiovascular ni en el respiratorio. No surgen cambios acidobásicos, ni el producto irrita el estómago, no causa erosión ni hemorragia que a veces se observan después de administración de salicilato. El Paracetamol no genera efecto alguno en plaquetas, tiempo de sangrado ni en la excreción de ácido úrico. Se absorbe en forma rápida y casi completa en el tubo gastrointestinal. Su concentración plasmática llega a un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media en plasma es de unas dos horas después del consumo de dosis terapéuticas. El Paracetamol se distribuye de manera relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Es variable la unión de este fármaco a proteínas plasmáticas, y sólo 20 a 50 % puede ligarse en las concentraciones que se detectan durante la intoxicación aguda. Los niños muestran menor capacidad de glucuronidación del Paracetamol que los adultos. Una proporción pequeña del fármaco muestra N-hidroxilación mediada por citocromo P450 hasta formar N-acetilbenzoquinoneimina, un producto intermediario fuertemente reactivo que reacciona en circunstancias normales con los grupos sulfhidrilo de glutatión. Sin embargo, después de la ingestión de grandes dosis de Paracetamol se forma el metabolito en cantidades que bastan para agotar el glutatión hepático; en dichas circunstancias, aumenta la reacción con grupos sulfhidrúlicos en proteínas hepáticas y pueden presentarse necrosis de

hepatocitos, tal vez en parte como consecuencia de la acumulación intracelular de calcio, activación de la endonucleasa que depende de dicho ion y fragmentación resultante del ácido desoxinucleico.

El Paracetamol es un sustitutivo útil del Ácido Acetil Salicílico, como analgésico ó antipirético; es particularmente útil en sujetos en quienes aquélla sustancia esta contraindicada ó cuando sería desventajosa la prolongación del tiempo de sangrado causada por el Ácido acetilsalicílico. La dosis ingerible habitual de Paracetamol es de 325 a 1,000 mg; la dosis diaria total no debe rebasar los 4,000 mg. En niños, la dosis única es de 40 a 480 mg, según la edad y el peso, y es mejor no administrar más de cinco dosis en 24 hrs. La dosis de 10 mg/kg de peso también puede utilizarse.

3.1 MONOGRAFÍA

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Analgésico-antipirético. Es útil para reducir la fiebre y en la analgesia temporal de algias menores, dolores y malestares asociados con fiebre y dolor, cefalea, neuralgias, dolores articulares menores, otalgias, síntomas del resfriado común, fiebre posvacunal, postamigdalectomía, odontalgias, postextracciones y algunos otros procesos invasivos del área estomatológica que cursen con dolor y fiebre.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

El paracetamol se absorbe rápida y casi completamente del tracto gastrointestinal después de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan a 30-60 min, siendo su vida media plasmática cerca de 2 horas. El paracetamol se distribuye de forma uniforme en la mayoría de los fluidos corporales. Se une a proteínas plasmáticas (20-50%). Del 90-100% del paracetamol puede ser recuperado en la orina después de

la conjugación hepática con ácido glucurónico 60%, ácido sulfúrico 35% o cisteína 3%.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, ingestión de anticoagulantes, trastornos de la coagulación y úlcera péptica activa.

PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se administre durante la lactancia ni por periodos prolongados. El empleo de paracetamol durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico. Si la fiebre o el dolor persisten por más de 72 horas se deberá de reevaluar al paciente.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En pocos casos se ha asociado al paracetamol con neutropenia, pancitopenia y leucopenia. A dosis terapéuticas el paracetamol es bien tolerado pudiéndose presentar ocasionalmente erupciones cutáneas, náuseas, vómito, dolor epigástrico, somnolencia, ictericia, anemia, daño hepático, daño renal y metahemoglobinemia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO

El paracetamol puede potencializar el efecto de los anticoagulantes y disminuir el efecto del fenobarbital.

ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

En casos de hepatotoxicidad, puede registrarse una elevación de la actividad plasmática de transaminasas, así como de la bilirrubina plasmática. Puede ocasionar prolongación en el tiempo de protrombina.

PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No descritas a la fecha.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Niños mayores de 12 años

1 tableta cada 6 horas como máximo.

Adultos

1-2 tabletas cada 6 horas como máximo.

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):

Las manifestaciones de una ingestión masiva durante las primeras 24 horas incluyen: Palidez, náuseas, vómito, gastritis y anorexia. La sobredosificación de paracetamol puede producir hepatotoxicidad y las manifestaciones se hacen aparentes entre 12-48 horas postingestión con aumento en la concentración de aminotransferasas, bilirrubina y tiempo de protrombina; pueden ocurrir alteraciones del metabolismo de la glucosa y aun acidosis metabólica.

En el envenenamiento grave, puede encontrarse insuficiencia hepática, necrosis tubular y arritmias cardíacas.

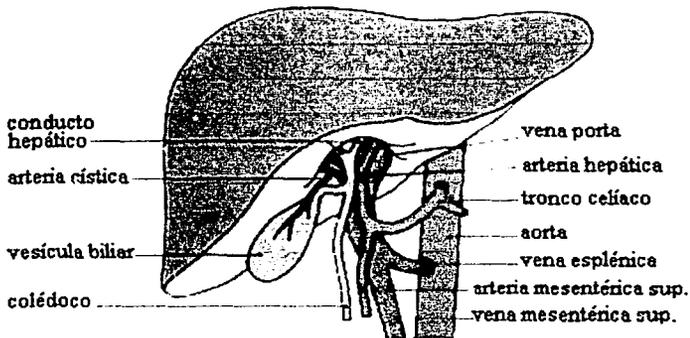
En cualquier caso de sobredosificación de paracetamol adminístrese acetilcisteína a dosis de 140 mg/kg como dosis de carga y 70 mg/kg como dosis de sostén, implementando medidas de soporte como lavado gástrico, inducción de emesis con jarabe de ipecacuana.

4. HIGADO, ASPECTOS GENERALES ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El hígado es el órgano de mayor tamaño y complejidad metabólica del organismo. Está constituido por numerosas unidades microscópicas, denominadas clásicamente lobulillos, rodeadas por las tríadas portales y las venas centrales. Según Rappaport, no obstante, la división funcional del hígado es fisiológica: cada tríada portal es concebida como el centro, no la periferia, de una unidad microvascular funcional o ácino. Cada ácino está dividido en tres zonas según la distancia desde los vasos nutricios; la región de la zona central clásica del lobulillo es en realidad la periferia (zona 3) de dos o más acinos.

Hígado, sus relaciones anatómicas



Con fines clínicos, el hígado se puede estudiar en términos de irrigación sanguínea, hepatocitos, vías biliares, células de revestimiento sinusoidales y matriz extracelular. La irrigación sanguínea hacia el hígado procede tanto

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

de la vena porta como de la arteria hepática; la primera suministra aproximadamente un 75% del flujo total, que es de 1.500 ml/min. Las ramas pequeñas de cada vaso, la vénula porta terminal y la arteriola hepática terminal, entran en cada acino por la tríada portal (zona 1). La sangre mezclada fluye después a través de los sinusoides, entre las placas de hepatocitos. Los nutrientes se intercambian a través de los espacios de Disse, que separan los hepatocitos del revestimiento sinusoidal poroso. El flujo de los sinusoides de acinos adyacentes se reúne en las vénulas hepáticas terminales (venas centrales, zona 3). Estos vasos diminutos coalescen y forman en último término la vena hepática, que transporta toda la sangre eferente hacia la vena cava inferior. Una rica dotación de vasos linfáticos drena también el hígado. La interferencia con la irrigación sanguínea hepática es frecuente en la cirrosis y en otras enfermedades crónicas, y suele manifestarse por hipertensión portal .



Los **hepatocitos** (células parenquimatosas) constituyen la mayor parte del hígado. Estas células poligonales están situadas cerca de los sinusoides llenos de sangre, y están organizadas en láminas o placas que irradian

desde cada tríada portal hacia las venas centrales adyacentes. Los hepatocitos representan el papel central del hígado en el metabolismo. Sus importantes funciones comprenden: formación y excreción de la bilis; regulación de la homeostasis de los hidratos de carbono; síntesis de lípidos y secreción de lipoproteínas plasmáticas; control del metabolismo del colesterol; formación de urea, albúmina sérica, factores de la coagulación, enzimas y muchas otras proteínas, y metabolismo y desintoxicación de fármacos y otras sustancias extrañas. Los hepatocitos de diferentes regiones del acino manifiestan una heterogeneidad metabólica al realizar esos complejos procesos (p. ej., la gluconeogénesis es principalmente una función de las células de la zona 1, mientras que la glicólisis se produce sobre todo en las células de la zona 3). En la mayoría de las hepatopatías tiene lugar algún grado de disfunción hepatocelular y se producen anomalías diversas clínicas y de laboratorio.



Las vías biliares se inician en forma de diminutos canaliculos biliares formados por los hepatocitos adyacentes. Estas estructuras revestidas de microvellosidades coalescen progresivamente formando conductillos,

conductos biliares interlobulillares y conductos hepáticos mayores. Por fuera de la porta hepática, el conducto hepático principal se une al conducto cístico que procede de la vesícula biliar para formar el colédoco, el cual drena en el duodeno. La interferencia con el flujo de bilis en cualquier parte a lo largo de esta vía produce el cuadro clínico y bioquímico característico de la colestasis

Las células de revestimiento de los sinusoides incluyen al menos cuatro tipos de células: células endoteliales, células de Kupffer, células perisinusoidales almacenadoras de grasa y células foveolares. 1) Las células endoteliales difieren de las que se encuentran en los endotelios de otras partes del organismo en que carecen de membrana basal y contienen numerosos poros (*fenestrae*), permitiendo así el intercambio de nutrientes y macromoléculas con los hepatocitos contiguos a través de los espacios de Disse. Las células endoteliales realizan también la endocitosis (internalización) de diversas moléculas y partículas, sintetizan proteínas que influyen sobre la matriz extracelular y representan un papel en el metabolismo de las lipoproteínas. 2) Las células fusiformes de Kupffer revisten los sinusoides hepáticos y constituyen una parte importante del sistema reticuloendotelial; proceden de precursores de la médula ósea y funcionan como los macrófagos tisulares. Las principales funciones son la fagocitosis de partículas extrañas, la eliminación de endotoxinas y otras sustancias nocivas y la modulación de la respuesta inmunológica. A causa del contenido en células de Kupffer y de su rica irrigación sanguínea, el hígado suele afectarse secundariamente en infecciones y otros trastornos sistémicos. 3) Las células almacenadoras de grasa perisinusoidales (células de Ito) almacenan vitamina A, sintetizan diversas proteínas de la matriz y pueden transformarse en fibroblastos en respuesta a lesiones del hígado. Probablemente son el principal origen de la fibrosis hepática. 4) Se cree que las raras células foveolares son linfocitos tisulares con funciones celulares

citotóxicas naturales (*natural killer*). Su papel en los trastornos hepáticos es desconocido.

La **matriz extracelular** del hígado incluye la trama de reticulina del órgano, que está constituida por varias formas moleculares de colágeno, laminina, fibronectina y otras glucoproteínas extracelulares. Las interacciones y funciones de la matriz no son del todo conocidas.

Las enfermedades específicas tienden a afectar a esos componentes con patrones predecibles, a menudo con consecuencias características clínicas y bioquímicas (p. ej., la hepatitis vírica aguda se manifiesta principalmente mediante una lesión hepatocelular, la cirrosis biliar primaria por una alteración de la secreción biliar y la cirrosis criptogénica por fibrogénesis y una interferencia resultante con el flujo vascular). Algunas enfermedades (p. ej., la hepatopatía alcohólica grave) afectan a todas las estructuras del hígado y producen alteraciones funcionales múltiples.

Los síntomas de las hepatopatías son casi siempre un reflejo de la necrosis hepatocelular o del deterioro de la secreción biliar. Estos defectos suelen ser reversibles, y el hígado tiene una notable capacidad de regeneración en respuesta a la lesión hepatocelular. Los mecanismos de la necrosis hepatocelular son extremadamente complicados; la atención se ha concentrado recientemente sobre la apoptosis, una forma de muerte celular programada regulada por el material genético de la célula y las vías de señalización de la matriz. Incluso una extensa necrosis en placas puede resolverse por completo (p. ej., en la hepatitis vírica aguda). Sin embargo, pueden producirse una regeneración incompleta y fibrosis a partir de lesiones confluentes que abarcan acinos enteros, o por una lesión crónica evolutiva menos intensa. La fibrosis no causa síntomas por sí misma; las manifestaciones clínicas suelen estar causadas por la hipertensión portal resultante.

5. HEPATOTOXICIDAD POR SOBREDOSIS DE PARACETAMOL

1. 1. ACERCAMIENTO FARMACOLOGICO

El paracetamol o acetaminofeno (n-acetil-para-aminofenol) es un derivado del paraaminofenol al igual que la fenacetina, manteniendo, como ésta, un efecto antipirético y analgésico, pero sin apenas efecto antiinflamatorio, a diferencia del ácido acetil salicílico. El acetaminofeno tiene menos toxicidad total que la fenacetina, por eso se le prefiere. Además, el acetaminofeno es el metabolito activo de la fenacetina pero, al contrario que ésta, causa nefrotoxicidad más raramente y no causa metahemoglobinemia ni anemia hemolítica. A diferencia de la aspirina, el paracetamol no posee efecto lesivo sobre la barrera mucosa del tracto gastrointestinal, no produce disfunción plaquetaria, posee mayor rango terapéutico y no ha sido implicado con la misma frecuencia con el síndrome de Reye .

En España es posible encontrar este principio activo en distintas presentaciones, tanto vía oral como combinados con otros fármacos.

El acetaminofeno es un ácido débil y tiene un pKa de 9.5 debido a su grupo hidroxilo aromático. La absorción digestiva (oral y rectal) es rápida consiguiéndose niveles terapéuticos (10-20 microg/Kg) y efecto clínico entre 30 min. y 2 horas después de una dosis (10-15 mg/Kg cada 4 horas). El volumen de distribución es 0.9-1 L/Kg, y la unión a proteínas transportadoras es prácticamente insignificante. La eliminación, vía urinaria tras su metabolización en gran parte en el hígado, muestra una cinética de primer orden, con una vida media de 2-4 horas, alargándose en niños, ancianos y en pacientes con disfunción hepática. Los efectos clínicos persisten 3-4 horas después de ingerir la dosis terapéutica .

1. 2. METABOLIZACION Y TOXICIDAD

El acetaminofeno es metabolizado en el hígado tras su ingestión primariamente mediante conjugación de su grupo parahidroxilo con sulfatos y ácido glucurónico hasta en un 90 % del total del fármaco. Sin embargo, ni el acetaminofeno ni sus conjugados presentan toxicidad y no poseen ninguna actividad farmacológica. Por esta razón el paracetamol es un fármaco muy seguro cuando es consumido a las dosis terapéuticas. En adultos, la vía de conjugación principal es la glucuronización, mientras que en niños hasta los 12 años es la sulfatación. Las formas conjugadas, finalmente, son eliminadas por la orina.

Un 5 % del total consumido es convertido en metabolito activo por el sistema de oxidación del citocromo P-450 que se encuentra presente en las células hepáticas, dando lugar a la N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPBQ). Dosis normales de paracetamol, la pequeña cantidad de metabolito activo producido es detoxicada mediante conjugación preferente con glutatión reducido y eliminada en la orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercaptúrico. En el paciente sobredosificado, la cantidad de metabolito activo formada por la vía del citocromo P-450 se ve incrementada por las grandes cantidades totales de fármaco ofrecidas al hígado. Cuando el aumento es lo suficientemente importante como para disminuir el glutatión un 70 % ó más, y éste no es adecuadamente regenerado, la NAPBQ no podrá ser detoxicada totalmente por esta vía, produciéndose el enlace covalente entre el tóxico y las proteínas macromoleculares de la célula, por lo que aromatiza a los elementos donadores de electrones celulares, produciendo necrosis.

Otra pequeña fracción del 5 % del acetaminofeno es eliminada directamente por vía renal sin sufrir cambio alguno, ni conjugación ni oxidación.

La dosis requerida para producir toxicidad es desconocida, pues ésta varía en función de la actividad del citocromo P-450 (variable entre personas), cantidad de glutatión, y su capacidad de regeneración. Sin embargo, en varios estudios retrospectivos se sugiere que puede existir toxicidad con dosis únicas superiores a 250 mg/Kg de peso, pero se prefiere aceptar una dosis menor para definir el riesgo de toxicidad, quedando ésta en una sola dosis de 7,5 g o más en adultos o, 140-150 mg/Kg en niños.

La toxicidad hepática puede presentarse, aunque ya de forma muy poco frecuente durante la ingestión crónica de dosis terapéuticas de paracetamol, sobre todo en pacientes alcohólicos, pero esta afirmación está muy discutida y se desconoce qué cantidad y que frecuencia en la dosis podría dar lugar a este tipo de toxicidad.

También parece ser que, tratamientos previos con productos y enzimas inductores del citocromo P-450, como pueden ser los barbitúricos y la difenhidramina entre otros, pueden incrementar la formación del metabolito activo NAPBQ.

Existen otros tipos de toxicidad, mucho menos frecuentes y/o banales, cuyo mecanismo de producción es desconocido en la mayoría de los casos e incluso es dudoso que puedan estar relacionados con la toxicidad directa que pueda producir el acetaminofeno. Éstas son las formas atípicas:

- Reacciones de hipersensibilidad como urticaria u otros tipos de erupción cutánea, angioedema, edema laríngeo o broncoconstricción son extremadamente raros.
- La insuficiencia renal crónica asociada a altas dosis del fármaco es cuestionable.
- La hepatotoxicidad no dosis-dependiente (idiosincrasia) ha sido descrita en dos ocasiones en la literatura médica.

- También raro, el fracaso renal agudo tras una sobredosis del fármaco sin aparecer fracaso hepático, aunque suele recuperarse en pocas semanas .
- Asimismo puede aparecer pancreatitis, incluso necrohemorrágica .
- Necrosis miocárdica difusa, en casos fatales. Arritmias. Miocardiopatías. Anormalidades en el ECG .
- Coma no hepático .
- Acidosis metabólica
- Fallo multisistémico (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).
- Metahemoglobinemia .
- Anemia hemolítica

1. 3. CLINICA

El primer caso de lesión hepática asociado a ingesta de paracetamol fue descrito por Davidson en Gran Bretaña en 1966 . Este caso fue seguido de varios comunicados adicionales que describían un pequeño número de casos en los cuatro años siguientes. A partir de 1970 se comienzan a comunicar grandes series de pacientes, pero hasta 1975 sólo había un caso publicado de hepatotoxicidad lo cual se explica por que probablemente existía un fallo en el diagnóstico correcto de estas ingestiones. La importancia de un correcto diagnóstico precoz de una intoxicación por acetaminofeno radica en que se encuentra entre el tipo de intoxicaciones más frecuentes que producen un aumento de la morbimortalidad y, porque este diagnóstico puede verse dificultado por el hecho de que los primeros

síntomas de sobredosis pueden no aparecer hasta más allá de 48 horas después de la ingestión.

La intoxicación suele ocurrir dentro de distintos contextos, siendo el más frecuente con enorme diferencia sobre el resto la ingestión intencionada aguda en grandes dosis con fines suicidas. También se ha descrito la ingestión accidental, y la coingestión de grandes dosis, no intencionada, con fármacos opiáceos como el propoxifeno o la codeína. Otras formas de sobredosificación son el cálculo erróneo de la dosis, excesiva automedicación por parte del enfermo, el uso de fórmulas de adultos para niños u otros errores en el reconocimiento de las distintas formas de presentación del medicamento o, incluso, la adulteración del producto.

La intoxicación por paracetamol produce un cuadro clínico dominado ante todo por el desarrollo de una insuficiencia hepática por necrosis. Este cuadro puede ser dividido en cuatro etapas clínicas bien diferenciadas según el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de ingestión:

1. El estadio I es generalmente un periodo latente. Se considera entre las 0 y 24 horas tras la ingestión. Los enfermos suelen encontrarse completamente asintomáticos pero también es habitual la aparición de náuseas, vómitos y malestar general, que pueden acompañarse de palidez y sudoración. Además, puede comenzar a existir un indicador sensible del comienzo de lesión hepática como son los niveles de gamma-glutamyltranspeptidasa. Otros estudios de laboratorio aún permanecerán en sus niveles normales. Se han descrito en este periodo la aparición de coma y acidosis metabólica, pero estos hallazgos son infrecuentes y se pueden encontrar otras causas que expliquen su desarrollo ; esto sólo puede ser atribuido a ingestión de paracetamol cuando los niveles en sangre estén muy elevados y se hallan descartado otras causas. No existe, de todas formas, correlación alguna entre la aparición de síntomas menores en un principio y el desarrollo

posterior de una mayor o menor lesión hepática, sino más bien parece un proceso idiosincrásico.

2. Los síntomas durante el estadio II (entre las 24 y 48 horas post-ingestión) suponen el comienzo de la hepatotoxicidad, son típicos de hepatitis e incluyen dolor en hipocondrio derecho, náuseas, cansancio y malestar general. En la exploración física a menudo se palpa hepatomegalia. La elevación de las transaminasas comienza entre las 24 y 36 horas, pero en algunos casos puede ocurrir a las 16 horas o antes. En los estudios de laboratorio la bilirrubina y el tiempo de protrombina son normales o se encuentran ligeramente elevados.

Marcadas elevaciones de niveles de transaminasas, mayores de 1000 UI/L en las primeras 24 horas, o una bilirrubina o un tiempo de protrombina en las primeras 36 horas sugieren que el tiempo de ingestión es previo al mencionado.

Las complicaciones se relacionan directamente con el grado de disfunción hepática, y pueden aparecer hipoglucemia, encefalopatía hepática, alteraciones de la coagulación o acidosis, aunque estas alteraciones son propias de la fase III ; estos problemas no suelen aparecer en las primeras 48 horas, y el fallecimiento del paciente en la fase II es raro. Puede aumentar la uremia, pero en presencia de fracaso hepático los valores pueden ser normales, por disminución de la síntesis. Puede aparecer también fallo renal, aunque suele ser posterior a la aparición de la hepatopatía.

3. El estadio III es la fase de mayor lesión hepática. Comprende el tiempo transcurrido entre las 48 y 96 horas tras la ingesta. Los marcadores de fallo hepático se hacen más evidentes. Sin embargo, cuando el tratamiento ha sido exitoso el pico de transaminasas puede ocurrir antes. El fallecimiento ocurre de tres a siete días tras la ingestión y se produce por alteraciones metabólicas intratables, complicaciones secundarias como edema cerebral y

arritmias, o hemorragia por coagulopatía, a lo que se puede sumar fracaso renal agudo. El fracaso renal anúrico u oligúrico suele deberse a necrosis tubular aguda y con frecuencia se acompaña de dolor en flancos. Aunque el fallo renal sea severo, éste también es casi siempre reversible. La gran mayoría de pacientes se recuperará completamente.

4. Durante el estadio IV el hígado se regenera si suficientes hepatocitos permanecen viables y el paciente sobrevive. Comprende el periodo entre el cuarto día y las 2 semanas. La recuperación es a menudo completa en 5-6 días en pacientes poco afectados, pero si la toxicidad ha sido importante, la recuperación se prolonga dos semanas o más. Existen, sin embargo, pacientes en los cuales persisten de forma crónica algunas alteraciones hepáticas.

1. 4. DIAGNOSTICO Y PRONOSTICO

En la mayoría de los casos el propio paciente acude a un servicio de Urgencias, dando a conocer cuál o cuáles son los fármacos consumidos, e indicando la cantidad y el momento de ingestión..

Para comenzar un tratamiento se debe tomar como punto guía el nomograma adaptado de Rumack por tanto, se deben tomar determinaciones de niveles de acetaminofeno en plasma y comenzar el tratamiento oportuno antidótico, a partir de las cuatro horas tras la ingesta en caso de que aquellos se encuentren por encima de la línea del nomograma : éstos son 150 mg/L a las 4 horas, y 30 mg/L a las 12 horas. Evidentemente la determinación del riesgo de toxicidad no sólo depende de los niveles plasmáticos, sino también de otros factores imposible de conocer como son el estado y regeneración del glutation de esa persona, la actividad del citocromo P450 y de la formación de NAPBQ.

En caso de duda acerca del momento de la intoxicación, siempre se debe colocar, para su aplicación en el nomograma, el valor del nivel plasmático lo más retrasado posible, de forma que ésta será una actitud en la que se comenzará tratamiento con el antídoto con más probabilidad.

La determinación seriada de niveles plasmáticos puede ayudar también a determinar aproximadamente en qué momento post-ingestión nos encontramos. En caso de que el paciente haya superado el pico plasmático y los niveles estén descendiendo esto significa que hay que comenzar el tratamiento lo más rápidamente posible, sobre todo cuando el paciente ha tomado un producto de mayor vida media, debiendo entonces alargar la pauta de tratamiento.

Pero la línea de tratamiento habitual puede modificarse. En pacientes alcohólicos puede existir riesgo con concentraciones menores de paracetamol, pues tanto el glutathion hepático como plasmático se encuentra en niveles menores, produciendo además nefrotoxicidad en un gran número de pacientes con concentraciones plasmáticas superiores a 200 mg/L. En este tipo de enfermo el nomograma bajará hasta 100 mg/L a las 4 horas y 15 mg/L a las 15 horas. Además puede existir mayor predisposición a la toxicidad si existe otra agresión hepática, ya sea viral, tóxica o farmacológica.

En pacientes que toman fármacos inductores del citocromo P450, como pueden ser los anticonvulsivantes, isoniacida, griseofulvina, tolbutamida e hipnótico-sedantes, puede existir un riesgo mayor de lesión hepática, por lo que se recomienda comenzar tratamiento con concentraciones plasmáticas a partir de 100 mg/L.

En pacientes con desórdenes metabólicos (malnutridos, anorexia nerviosa,...), el acúmulo de glutathion se depleciona y se han publicado casos de lesión hepática tras ingerir dosis discretas de paracetamol o después de

múltiples dosis importantes . También se debe comenzar tratamiento a partir de la línea 100 del nomograma a las 4 horas .

También existen casos de lesión hepática después de múltiples sobredosis, mientras una sola dosis igual no produce lesión . En estos casos, la línea de tratamiento del nomograma no es apropiada y se debe considerar el tratamiento independientemente de la concentración.

En los enfermos que desarrollan lesión hepática severa deben tenerse en cuenta diversos factores pronósticos :

1. Alteraciones de la coagulación. Desde finales de la década de los 80 se ha descrito la importancia del alargamiento del tiempo de protrombina . Harrison y col. indican que un pico de tiempo de protrombina mayor de 180 en los cuatro primeros días post-ingestión sólo implica un 8 % de supervivencia, frente al 80 % de aquellos que no llegan a un tiempo mayor de 90.

2. Alteración del estado ácido-base. En aquellos enfermos con intoxicación severa el pH después de las 24 horas tras la sobredosis se relaciona con la supervivencia, apareciendo sólo un 15 % de supervivencia si el pH es menor de 7.30 .

3. Creatinina plasmática. La supervivencia cuando los valores son menores de 100 micromoles/L es del 65 %, bajando al 23 % cuando los niveles superan los 300 micromoles/L. Cuando se encuentran entre 100 y 300 la supervivencia se queda en el 40 %

4. Hipofosfatemia y fosfaturia . Tanto si existe lesión hepática como si no la hay, Jones observa que en la intoxicación por paracetamol se produce hipofosfatemia , de forma que este descenso de nivel se correlaciona con otros índices de severidad del envenenamiento por acetaminofeno.

5. Bilirrubina sérica. El pico plasmático se correlaciona con la supervivencia, ya que se asocia a fracaso hepático, como el edema cerebral y la hipotensión.

6. Edad y grado de encefalopatía al ingreso. Como es de esperar los pacientes jóvenes tienen mayor supervivencia que los ancianos. El grado de encefalopatía, además, se correlaciona con el grado de lesión hepática, y la mortalidad aumenta al 76 % en pacientes con grado IV.

7. Hipoglucemia. Es reflejo de un severo fallo hepático.

La hepatotoxicidad severa se ha definido como el ascenso de transaminasas mayor de 1000 U/L, y se presenta en mayor porcentaje de enfermos conforme éstos presentan mayor nivel pico sanguíneo, dependiendo también la mortalidad del tiempo de comienzo de infusión de N-acetilcisteína (NAC), siendo la muerte una complicación poco frecuente, sobre todo en pacientes que han recibido pautas de NAC oral o intravenoso.

En conjunto, la mortalidad global no supera el 2 %, aunque puede alcanzar el 47 % si ocurre fallo hepático.

1. 5. TRATAMIENTO

Inicialmente la toxicidad por acetaminofeno fue tratada con medidas de soporte solamente, pero a medida que aumentó la experiencia se probaron otras técnicas, como diuresis forzada, hemodiálisis y hemoperfusión con carbón, sin obtener beneficio. Incluso se llegó a abogar a favor de corticoides y antihistamínicos, sin resultado positivo. El BAL tampoco aportó resultados positivos y la penicilamina probablemente contribuyó a la nefrotoxicidad 4 .

De esta forma se llegó a la publicación en 1974 de artículos que indicaban sustancias regeneradoras del glutatión (donantes de grupos sulfidrílo), como la L-cisteína, L-metionina, cisteamina y la N-acetilcisteína (NAC). En años posteriores se demostraría su utilidad clínica.

Los primeros pasos a dar en este tipo de enfermos es el tratamiento general de las intoxicaciones, ya ilustradas convenientemente al comienzo del capítulo de intoxicaciones. El lavado gástrico produce, según algunos estudios, un descenso medio del 39 % de la concentración de paracetamol en plasma. El tratamiento con jarabe de ipecacuana produce una disminución demostrada en el área que queda bajo la curva del nomograma; pero lo que parece mejor es el tratamiento con carbón activado, que reduce una media de 52 % la curva de concentración de paracetamol, siempre que se administre dentro de la primera hora post-ingesta. La indicación del carbón activado puede entrar en conflicto con la indicación de NAC oral. En España se preconiza el uso de NAC intravenoso (iv) actualmente, por lo que este problema se encuentra solucionado.

También se pueden utilizar catárticos y medidas de soporte como el mantenimiento del balance hídrico y electrolítico, administración de plasma si el tiempo de protrombina se alarga, y la administración de suero glucosado en importantes concentraciones si existe hipoglucemia. Deben evitarse asimismo los fármacos potencialmente hepatotóxicos. Además se debe ofrecer al enfermo el apoyo hemodinámico (fármacos vasopresores) necesario, y protección de vía aérea y conexión a ventilación mecánica si aparece insuficiencia respiratoria de cualquier causa o alteración del nivel de conciencia.

Esto conduce a considerar que, en caso de que exista alguna probabilidad de toxicidad hepática el enfermo debe ser cuidadosamente monitorizado (constantes habituales, función renal, hepática y nivel de conciencia) en una unidad de cuidados intensivos.

Sin embargo, el tratamiento que desde hace unos 20 años ha mejorado la supervivencia en mayor cuantía ha sido el antídoto por excelencia: la NAC., cuyo efecto reside, sobre todo, en la posibilidad de regeneración del glutatión.

Otro medicamento con este poder es la metionina. El mejor estudio sobre NAC ha sido un multicéntrico realizado en EEUU , concebido como un programa nacional, realizado entre 1976 y 1985. No se pudo incluir un grupo control porque ya fue considerado no ético. Por tanto se realizó como un ensayo abierto, entrando en el mismo todos los pacientes mayores de 12 años con historia confirmada o sospecha de ingestión aguda de 7.5 g. o más de paracetamol, y que había recibido una dosis inicial de NAC en las 24 horas siguientes a la ingestión, siguiendo o no el protocolo completo de 72 horas de NAC oral, tras una dosis de carga de 140 mg/Kg y un mantenimiento de 70 mg/Kg/4 horas de mantenimiento. El tratamiento se suspendía si aparecía encefalopatía hepática, pero no hay evidencia de que la NAC sea perjudicial en este caso. En este estudio se demostró la disminución en la mortalidad como resultado del tratamiento con NAC, que existía un menor daño o menor alteración de la función hepática en aquellos tratados con NAC, respecto de lo que cabría esperar si no se diese antídoto específico. Se valoró también el efecto del tiempo transcurrido entre la sobredosis y el inicio del tratamiento llegando a la conclusión de que la eficacia era mucho mayor si se empezaba en las ocho primeras horas.

Por tanto, la indicación de NAC se debe hacer lo más precoz posible, existiendo una disminución de la capacidad terapéutica a medida que la indicación se retrasa.

Los mecanismos de acción de la NAC incluyen tras su administración la repleción primaria mitocondrial y citosólica de los niveles de glutatión deplecionados. Puede reparar la lesión oxidativa causada por la NAPBQ. Además, cuando se administra muchas tiempo después de la sobredosis, la NAC puede proteger de la lesión hepática por su acción sobre los neutrófilos y por restaurar el flujo de la microcirculación. Esto sugiere que la NAC es una droga con propiedades inotrópicas y un potente vasodilatador.

Existen varias pautas de tratamiento con NAC, una oral y 2 intravenosas. En estos estudios , que incluyen el Multicéntrico de EEUU, sólo se incluyen pacientes cuyo tratamiento comienza en las primeras 24 horas. Posteriormente las tres pautas son comparadas entre sí. La indicación de NAC oral puede entrar en conflicto con la indicación concomitante de carbón activado ; algunos autores americanos preconizan la indicación precoz de carbón activado (en las primeras 4 horas), pues la indicación de NAC sigue siendo efectiva 8 horas tras la ingesta, comenzando después la pauta de antídoto por vía oral. Sin embargo también se ha comprobado que los pacientes no reciben un máximo beneficio , pues el vómito se induce con mayor facilidad con antídoto vía oral ; por eso se postula cada vez más el tratamiento intravenoso, hasta el punto de ser, actualmente, el tratamiento de elección.

Las pautas de tratamiento a elegir son :

- Vía oral: dosis inicial de carga de 140 mg/Kg, seguida de 70 mg/Kg cada 4 horas un total de 17 dosis . En total 72 horas y 1330 mg/Kg.
- Vía intravenosa : dosis inicial de 150 mg/Kg en 15 minutos. Posteriormente, 50 mg/Kg en 4 horas y, por último, 100 mg/Kg en 16 horas. En total, 20 horas y 15 minutos y, 300 mg/Kg.
- Vía intravenosa : dosis inicial de 140 mg/Kg en una hora. Cuatro horas después se inician 12 dosis de mantenimiento de 70 mg/Kg en una hora cada 4 horas. En total 980 mg/Kg en 48 horas.

Cuando el tratamiento se comienza antes de las 10 horas después de la sobredosis, la probabilidad de fallecimiento es mínima, apareciendo lesión hepática grave (transaminasas en niveles superiores a 1000 UI/L) entre el 1-13 % de los pacientes. En los enfermos tratados entre las 10 y 24 horas tras la sobredosis se desarrolla lesión hepática grave entre el 26.4 y el 63 % y entre el 1.1 y el 7.4 % fallecen. Además se observan incrementos

significativos de AST conforme se retrasa el comienzo del tratamiento. Sin embargo no existen claros indicios de mejoría si la pauta de tratamiento comienza tras 24 horas después de la sobredosis.

También se sugiere incluso que las pautas de NAC oral 72 horas y NAC iv 48 horas son mejores que las pautas más cortas, aunque esto debe ser demostrado en estudios sin sesgos, específicamente diseñados para ello.

Se ha demostrado asimismo que la NAC puede ser beneficiosa en el fallo hepático fulminante inducido por sobredosis de paracetamol, descubriendo diferencias en la mortalidad de los pacientes, a favor de aquellos que recibieron el antídoto.

La NAC iv, por otra parte, tiene sus efectos adversos, acaparando desde simples reacciones locales a cuadros anafilácticos (muy poco frecuentes), siendo éstos últimos más probables en la primera hora de tratamiento durante la fase de tratamiento de cebado (dosis de carga). Otros efectos adversos descritos, y que afectan de forma idiosincrásica a los enfermos son náuseas, flush, urticaria y prurito como los más comunes. Otros de mayor importancia son angioedema, broncoconstricción, SDRA, hipo e hipertensión, siendo estos muy raros.

Por último, las indicaciones de tratamiento con NAC son fáciles de interpretar : se debe instaurar el tratamiento siempre que exista la menor duda de intoxicación por paracetamol con una dosis mayor de 7.5 g en un adulto o 150 mg/Kg en el niño. Algunos autores preconizan incluso persistir en el tratamiento iv más allá de 48 horas cuando la lesión hepática está instaurada.

A pesar de tener un grado de adsorción importante al carbón activado, el tratamiento de estos pacientes con hemoperfusión ha sido desplazado por el enorme valor de la NAC en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol,

y probablemente, además, no juegue un papel importante evitando el desarrollo de fracaso hepático fulminante.

Otra posibilidad terapéutica a valorar sería el trasplante hepático ; por supuesto, los enfermos candidatos a este tratamiento serían los más graves, pero con ciertos reparos. Existe algún país, como Dinamarca, donde se ha desarrollado un Programa Nacional de Trasplante Hepático en pacientes que desarrollan fallo fulminante tras intoxicación aguda por acetaminofén, pero no ha demostrado eficacia en cuanto al descenso de mortalidad en dichos enfermos.

Sin embargo existen algunas publicaciones, que demuestran una mejoría de la supervivencia en pacientes transplantados tras fallo hepático fulminante .

- Las indicaciones de trasplante en estos enfermos son cuatro principalmente : pH menor de 7,30, tiempo de protrombina mayor de 100 segundos, creatinina sérica mayor de 300 microg/l (3 mg/dl) y encefalopatía hepática grado III ó mayor.
- Las contraindicaciones son el edema cerebral con hipertensión endocraneal (mayor de 25 mm Hg), fallo hemodinámico con shock refractario al tratamiento con fármacos vasopresores e inotrópicos, sepsis y pancreatitis. Existe asimismo una contraindicación psiquiátrica en enfermos con historia clínica de repetidos intentos de suicidio por este u otros métodos.

1. 6. CASOS ESPECIALES: EMBARAZADAS Y NIÑOS

1.6.1. Mujer embarazada.

La sobredosis produce un aumento de la morbimortalidad en feto y madre. La NAC es hepatoprotectora en la madre, y no hay evidencia de que sea perjudicial para el feto, por lo que se aconseja completar la pauta habitual de NAC en la madre.

1.6.2. Pacientes pediátricos.

En la intoxicación de niños menores de 9-12 años se ha demostrado una menor hepatotoxicidad para niveles altos de paracetamol (excepto en el recién nacido). Aunque se sabe que la predominancia de metabolitos cambia de sulfato a glucurónido entre los 9 y 12 años de edad, la relación de esto con la hepatotoxicidad no está clara. Además, se sabe que fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P450 como la fenitoína y la isoniacida presentan una vida media más corta en el niño. También presentan respuesta terapéutica a más bajos niveles de paracetamol en plasma (7 microg/ml frente a 20 en el adulto), lo cual es difícil de explicar. La emesis es un factor favorecedor, pues los niños tienden al vómito más precozmente que el adulto en el curso de la intoxicación, lo cual disminuye el riesgo de hepatotoxicidad. En suma, todos estos factores provocan que los niños menores de 12 años tengan una incidencia de hepatotoxicidad cinco veces menor que el adulto.

CONCLUSIONES

Al término de la revisión bibliografía concluimos:

1. La hepatotoxicidad por paracetamol no es una Emergencia Medico-Odontologica, toda vez que su tratamiento se efectúa de primera instancia a nivel hospitalario. Esto derivado a que los primeros síntomas se presentan en un mínimo de 10 horas postingestión del medicamento.
2. No tratamos de erradicar la automedicación en nuestro País, tratamos de que el Cirujano Dentista este conciente que debe educar a sus pacientes para que éstos se hagan cargo de su Salud de forma autónoma y responsable en caso de que tengan que ingerir algún medicamento, esto siempre de la mano del personal sanitario en caso de ser imposible la visita al Consultorio Dental.
3. La toxicidad por paracetamol en nuestro país en realidad no es un problema actual sanitario, más sin embargo, las estadísticas muestran un incremento en la compra de medicamentos de libre acceso, entre ellos el Paracetamol ocupa un lugar importante.
4. Con la basta información circulante en nuestra sociedad, todos sabemos mucho de Medicina, todos somos excelentes recetando, desde lo que podría tomarse como un insignificante analgésico para disminuir el dolor, hasta recomendar la ingesta de varios remedios caseros que aunque sean tema de otro interés por sus características químicas de algunos preparados no deja de ser automedicación, con sus respectivas consecuencias.

5. Otros de las causas no menos importantes, son las de origen psíquico, lo que lleva a un problema muy serio: "el suicidio". Es bien conocido por personas con trastornos de origen psicógeno que un medio eficaz para lograr sus propósitos es la sobredosis con Paracetamol.

6. Como es bien sabido por la mayoría de los Cirujanos Dentistas, un alto porcentaje de los pacientes acuden a la visita odontológica con un cuadro de dolor, con evolución de por lo menos 2 días, previamente medicado por personal ajeno al personal sanitario, es aquí donde debemos prestar especial atención al poner en marcha nuestro tratamiento terapéutico, esto con el fin de evitar interacciones medicamentosas o sobredosis farmacológicas.

7. Los estudios al respecto en México son escasos, pero bien estudiados en la sociedad española, de ahí la referencia de haber tomado como similar a España para la recopilación de algunos datos.

BIBLIOGRAFIA

1. Atención Médica. Diciembre, 2000 Vol13, No.12 Automedicación
Pag. 54 Dr. Arnold W. Karig, Dra. Jane L. Murray, Dr. W.Steven Pray
2. European Commission. Telematics in community pharmacies for
responsible Self-Medication (TESEMED).
<http://dis.sema.es/projects/TESEMED/>
3. AFAMELA. Hábitos sobre medicación en México, s/f. Informe técnico.
México 1997.
4. E.Heubi, M.B. Barbacci, H.J. Zimmermen
Desventuras terapéuticas por mal uso del paracetamol:
hepatotoxicidad luego de múltiples dosis en niños.
Journal Pediatría 1998;132:22-27
5. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud
2000;24: 147-152
6. Toxicología Clínica. Dreishach, Robert
6ª. Ed. Manual Moderno México D.F.
7. Robbins SI, Cotran Rs, Kumar V. Patología Estructural y Funcional.
6ª. Ed. Mc Graw Hill-Interamericana
8. Cohen SD, Khairallah
Selective protein and acetaminofen induced hepatotoxicity
Droug Metab Rev 29:59, 1997

9. Harrison, Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill, Interamericana, Barcelona, España, 1992
10. Rose F.L., Kaje., Medicina Interna en Odontología. Salvat, 2ª Ed. Barcelona España 1992
11. Kelly W.N., Medicina Interna Ed. Medica Panamericana 2ª Ed. Buenos Aires Argentina 1993
12. Guyton, Tratado de fisiología Medica, Interamericana McGraw Hill, 7ª Ed. México 1989
13. Paracetamol induced toxicities molecular and biochemical mechanism, analogues and protective approaches.
Bessemers JG Crit Rev Toxicol Jan 2001 31(1) 55-58