



Intoxicación por Paracetamol – Diagnóstico y tratamiento

Por Sergio Saracco

El paracetamol es un buen antipirético y analgésico, con escaso poder antiinflamatorio, benigno para la mucosa gástrica y no produce disfunción plaquetaria.

Cuando las dosis superan la capacidad de detoxificación hepática, queda abierta la puerta a la producción de metabolitos altamente tóxicos, que pueden desencadenar rápidamente una necrosis hepatocelular letal.

La dosis necesaria para producir toxicidad no es bien conocida, puesto que varía en función de la actividad del citocromo P-450 (diferente entre individuos), disponibilidad de glutatión, y capacidad de regeneración hepática.

Diferentes estudios retrospectivos sugieren que la dosis aguda hepatotóxica sería superior a 250 mg/Kg de peso, habiéndose descrito lesión hepática tras la ingestión crónica de 5 gr/día durante varios días.

A los fines de la decisión terapéutica, se prefiere aceptar una dosis umbral menor. Con criterio precautorio, se considera dosis tóxica aguda capaz de producir daño hepático:

140 mg/kg en niños

7,5 a 10 gr en adultos

El paracetamol puede administrarse a razón de 325 a 650 mg/dosis cada 4-6 horas, hasta llegar a la dosis máxima de 4 gramos por día en caso de dolor o fiebre en adultos; y en niños: 10 mg/kg/dosis cada 4-6 h, dosis máxima: 2,6 gramos por día, destacándose para todos los casos, que el período de tratamiento no debe superar los 3 a 5 días.



Manifestaciones clínicas

En 1966 Davidson, en Inglaterra, describe el primer caso de lesión hepática vinculado a ingesta de paracetamol, pero recién a partir de 1975 comienzan las comunicaciones de grandes series de pacientes.

El diagnóstico precoz de la intoxicación por paracetamol es vital, pero frecuentemente se ve dificultado por el retraso en la aparición de los primeros síntomas de enfermedad (a veces hasta 48 horas), hecho que demora la consulta y eleva significativamente la morbimortalidad.

Estas intoxicaciones son generalmente de tipo no intencional, con escasas manifestaciones tempranas, que pueden estar ausente o sólo consistir en náuseas, vómitos y anorexia (estadio 1). En algunas oportunidades se acompañan de epigastralgia y/o dolor en hipocondrio derecho (síntoma que puede hacer presumir la aparición de hepatotoxicidad, aún más si se acompaña del aumento temprano en los niveles de gamma-glutamyltranspeptidasa).

Luego de este primer estadio de latencia, que va de 12 a 24 horas, aparecerán las alteraciones hepatotóxicas clásicas (estadio 2), caracterizado por la necrosis centrolobulillar. El intoxicado presentará cuadro típico de hepatitis aguda, que incluye aumento de transaminasas a partir de las 24-36 horas (puede ocurrir antes), ictericia e hígado palpable doloroso por debajo de reborde costal. La bilirrubina y el tiempo de protrombina suelen estar normales o discretamente elevados.

Altos niveles de transaminasas en las primeras 24 horas, o bilirrubina con tiempo de protrombina elevado en las primeras 36 horas, sugieren que el momento de la ingestión es previo al denunciado.

Entre las 48 y 96 horas tras la ingesta, tiene lugar la fase de mayor lesión hepática (estadio 3). El tiempo de protrombina se prolonga, y los demás marcadores de falla hepática se hacen más evidentes.

El óbito suele ocurrir de 3 a 7 días tras ingestión, debido generalmente a alteraciones metabólicas severas que pueden resultar en encefalopatía (edema cerebral), arritmias y hemorragia por coagulopatía.



La alteración hepática puede ir acompañada de hipoglucemia, pudiendo llegar al coma hipoglucémico. En algunos casos hay alteración en los túbulos renales, con degeneración celular y necrosis aguda, que conduce a insuficiencia renal oligoanúrica. Pese a la severidad del fallo renal, este cuadro generalmente es reversible, recuperándose completamente la función.

***Presencia de encefalopatía, acidosis metabólica
y aumento del tiempo de protrombina, son índice de mal pronóstico.***

Finalmente entre el cuarto día y las dos semanas (estadio 4), si una cantidad suficiente de hepatocitos permanecen viables, y el intoxicado sobrevive a las complicaciones, el hígado comenzará a regenerarse (con recuperación completa a los 6-8 días en pacientes poco comprometidos). Si la toxicidad ha sido importante, la recuperación puede prolongarse durante varias semanas dejando alteraciones hepáticas permanentes.

La mortalidad global por esta intoxicación no supera el 2%, aunque puede alcanzar el 47% si ocurre fracaso hepático.

La sobredosis durante el embarazo ha sido asociada a aumento de morbimortalidad fetal y materna.

Diagnóstico Diferencial

Hepatitis virales u otras hepatitis tóxicas.

Laboratorio

La determinación de niveles plasmáticos de paracetamol es importante para la decisión terapéutica. Para iniciar el tratamiento se tomará como punto guía el nomograma adaptado de Rumack-Matthew, obteniendo determinaciones de niveles plasmáticos de paracetamol a partir de las 4 hs de la ingesta, e implantando el tratamiento antidótico en aquellos casos que la línea del nomograma esté por encima de los:

150 mg/L a las 4 horas, o

30 mg/L a las 12 horas.



En los enfermos que han tomado dosis múltiples a lo largo de varias horas o días, esta analítica no podrá descartar el riesgo de hepatotoxicidad, y se considerará el tratamiento más apropiado de manera independiente a la concentración.

Otros controles

Monitorear función renal, hepática, glucemia, amilaseemia, CPK y balance electrolítico.

Tratamiento

Si la atención es realizada en las primeras 2 horas de la ingestión, es de rigor proceder con las medidas de rescate gastrointestinal convencionales:

- *Lavado Gástrico* (produce un descenso medio del 39% de la concentración de paracetamol en plasma) y
- *Carbón Activado* (reduce una media de 52% la curva de concentración de paracetamol, administrado dentro de la primera hora post ingesta).
- El uso de carbón activado seriado cada 4 horas se decidirá en función de la disponibilidad del antídoto (NAC) para uso parenteral. Si la NAC se puede administrar por vía parenteral, el CA se mantendrá no menos de 48 horas (por tener el paracetamol circuito entero-hepático). Queda totalmente contraindicado cuando la NAC es administrada por vía oral. Con el carbón activado seriado se indicará una dosis de catártico al día.

Junto a las acciones de rescate se aplicarán las medidas de soporte vital, basadas en la protección de vía aérea, control de la mecánica ventilatoria, aporte de oxígeno y apoyo hemodinámico. Además de mantener un buen balance hidroelectrolítico, administrar plasma fresco si el tiempo de protrombina se prolonga, y suministrar soluciones glucosadas ante la confirmación de hipoglucemia.

Todo enfermo debe ser ingresado a la unidad de cuidados intensivos ante la confirmación de toxicidad hepática, a fin de permanecer cuidadosamente monitoreado, manteniendo bajo estricta vigilancia la evolución de funciones hepática y renal.

En todo momento se evitará el uso fármacos potencialmente hepatotóxicos.



Antídoto

Desde hace más de 20 años se utiliza la N-acetilcisteína (NAC) como antídoto específico que ha mejorado la supervivencia de los intoxicados por paracetamol. Ya en 1974 algunos artículos apuntaban que esta sustancia es regeneradora del glutatión (donante de grupos sulfhidrilos), debiendo ser indicada por vía oral o I.V. dentro de las primeras 8 horas tras la ingestión. El plazo puede prolongarse hasta las primeras 24 horas, si bien el riesgo de desarrollar una lesión hepática irreversible aumenta a medida que se retrasa el comienzo del tratamiento.

Como alternativa, otro medicamento útil es la metionina,

Ante la imposibilidad de medir la concentración plasmática dentro de las primeras 4-8 horas, se recomienda empezar con la NAC si el paciente ha ingerido más de 7,5 gr (adultos) o 140 mg/kg (niños).

Calcule el tiempo transcurrido desde la ingesta para no perder tiempo con las medidas de rescate que interfieren con la administración del antídoto.

Sólo se requerirá un dosaje de paracetamol plasmático entre las 4 y las 12 horas tras la ingesta y no será necesario solicitar un nuevo control de laboratorio, ya que la decisión terapéutica se guía por el nivel inicial obtenido.

El paciente que precisa tratamiento con NAC, deberá ser internado y recibir sistemáticamente hidratación parenteral, cimetidina y vitamina K₁ (que permite valorar mejor un descenso del tiempo de protrombina).

N-acetil-citeína

* **Vía oral:** adquiere mejor concentración hepática que en forma parenteral, a razón de 140 mg/Kg como primera dosis, seguido de 70 mg/Kg cada 4 horas hasta completar 17 dosis (72 horas de tratamiento o 1330 mg/Kg). Si hay vómitos abundantes, es obligada la administración por vía IV.

* **Vía intravenosa (IV):** 150 mg/kg en 200 ml de glucosa al 5% a pasar en 15 min., luego 50 mg/kg en 500 ml de glucosa al 5% a pasar en 4 horas, y finalmente 100 mg/kg en 1000 ml de glucosa al 5% a pasar en 16 horas. (20 horas y 15 minutos ó 300 mg/Kg).

Retrasar la administración de NAC después de la intoxicación por paracetamol aumenta significativamente el riesgo de mortalidad



Las reacciones adversas al tratamiento con NAC suelen ser frecuentes, pero raramente serias, caracterizadas por vómitos, diarreas y cefaleas. Hay que tener presente la eventualidad de una reacción anafiláctica a la NAC.

Metionina

Al igual que la NAC, actúa como donante de grupos sulfhidrilos. Se utiliza por vía oral y la dosis es de 200 mg/kg/día cada 4 horas hasta un total de 4 dosis. En adultos se calcula 2,5 gr cada 4 horas.

Trasplante hepático

Esta posibilidad terapéutica, a considerar en los pacientes más graves, es controvertida, ya que no hay publicaciones que demuestren acabadamente una mejoría en la supervivencia de pacientes con fallo hepático fulminante.

Las indicaciones de trasplante hepático son cuatro: 1) pH menor a 7,30; 2) Tiempo de Protombina mayor de 100 segundos; 3) Creatinina sérica mayor de 3 mg/dL (300 µg/L) y 4) Encefalopatía hepática grado III o mayor.

Las contraindicaciones son el edema cerebral con hipertensión endocraneal (> 25 mmHg), fallo hemodinámico con shock refractario al tratamiento, sepsis y pancreatitis. Además existiría una contraindicación psiquiátrica en enfermos con antecedentes de tentativas de suicidio repetidas.

Casos Especiales

Si el paciente tiene diagnóstico tardío de hepatitis tóxica por paracetamol, igualmente inicie y continúe con toda la pauta de NAC, por tarde o inútil que parezca.

Ante la presencia de daño hepático severo está indicada la Hemodiálisis ó Hemoperfusión con Carbón Activado.



Embarazo

El paracetamol atraviesa la barrera placentaria y puede ser hepatotóxico para el feto. Sin embargo ni con el paracetamol, ni con la NAC se ha demostrado riesgo teratogénico, por lo que en la embarazada se utilizará la NAC con los mismos criterios que en el resto de los casos. La intoxicación por paracetamol no justifica un aborto terapéutico.