

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DEL ACETAMINOFÉN

Angélica María Téllez A. Toxicóloga Clínica – Farmacología Clínica (c)

Tabla de contenido

Resumen.....	1
Introducción	2
Características fisico-químicas del acetaminofén:.....	2
Toxicidad.....	3
Toxicocinética	3
Toxicodinámica	4
Manifestaciones clínicas de la intoxicación	9
Diagnóstico	10
Tratamiento.	11
Indicaciones del tratamiento con NAC.....	11

Resumen

El hígado es uno de los órganos blanco frecuente y lamentablemente involucrados en la sobredosis ya sea de forma accidental o voluntaria de medicamentos de uso común. La patogénesis de la hepatotoxicidad involucra usualmente la participación de metabolitos activos que afectan la bioquímica celular, la estructura o la respuesta inmune. Cada hepatotoxina se asocia a un patrón característico de injuria. La susceptibilidad al daño hepático está relacionada a factores genéticos, la edad, factores nutricionales y a enfermedades subyacentes. Existen hepatotoxinas intrínsecas y existen hepatotoxinas idiosincráticas, cuyo daño es independiente de la dosis. El acetaminofén es un xenobiótico que genera metabolitos tóxicos para el hígado generando necrosis centrolobulillar. Su mecanismo de acción tóxica está determinado por la generación de un metabolito reactivo, el cual va a generar alteración proteica, aductos con el ADN, daño mitocondrial y aumento del calcio intracelular lo que finalmente va a conducir a apoptosis y necrosis hepática. Dado el impacto sobre la salud que tiene esta sustancia es necesario conocer su toxicocinética y toxicodinámica, comprendiendo sus mecanismos de acción a nivel molecular, para establecer de esta forma, un manejo oportuno y adecuado tanto en intoxicaciones agudas como crónicas.

Introducción

El hígado es el primer órgano que atraviesan los nutrientes ingeridos, las vitaminas, metales, fármacos y tóxicos. Gracias a la eficacia de los procesos de depuración o de captación, estas sustancias absorbidas son retiradas de la sangre para ser catabolizadas, o excretadas por la bilis. Cualquier exposición aguda o crónica a un agente tóxico pueden alterar todas las funciones hepáticas. Cuando los tóxicos inhiben los procesos de transporte o síntesis a nivel hepático, o cuando se ven alteradas sus funciones puede aparecer insuficiencia hepática que se puede manifestar con hiperamonemia, hiperbilirrubinemia, coagulopatía, hipoalbuminemia, hipoglicemia, acumulación de metales tóxicos, hipercolesterolemia y deficiencia de vitaminas liposolubles.

Los xenobióticos pueden sufrir procesos de bioactivación hepática, siendo los metabolitos resultantes de este proceso y no la sustancia original la responsable del daño tóxico. Otros mecanismos de daño son la producción de radicales libres, electrófilos, alteración del citoesqueleto, daño mitocondrial, aumento del calcio intracelular; alteración del metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos; o mediante la producción de autoanticuerpos al actuar como haptenos.

En este caso se revisará el acetaminofén, uno de los medicamentos de uso común, de muy fácil acceso y que causa clásicamente necrosis hepática centrolubulillar.

El acetaminofén (paracetamol; N-acetil-p-aminofenol) es un metabolito activo de la fenacetina, un analgésico derivado de la anilina. La fenacetina se introdujo en terapéutica en 1887 y fue utilizada con fin analgésico hasta que se consideró un fármaco nefrotóxico¹. Posteriormente en busca de un fármaco con menor toxicidad, se introdujo el acetaminofén, siendo utilizado por primera vez en 1893. Sin embargo desde 1949 ha tenido gran

popularidad, por su efecto antipirético y analgésico, y sus escasos efectos adversos. El acetaminofén posee múltiples nombres comerciales: Tempra, focus, dólex, winadol, aceán, ametrex, antitermina, cibalgina, compofén, dolofén, dolosín, aldorem, tylenol, Anacin-3, Datriil, Panadol entre otros.

Características físico-químicas del acetaminofén:

Fórmula molecular: C₈-H₉-N-O₂

Peso molecular: 151.16

Color y forma: Grandes prismas monocíclicos de agua

Olor: Inoloro

Sabor: Levemente amargo

El acetaminofén posee eficacia antipirética y analgésica siendo menos eficaz en el dolor de origen inflamatorio. La dosis en adultos es de 500 mg a 1000 mg día (máximo 4 g/día). En niños, la dosis varía según la edad, siendo de 10 mg/kg de peso.

Su mecanismo de acción aún es objeto de debate. Se considera ejerce un efecto inhibitor de la actividad de las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos. Se han descubierto, dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), con localizaciones y funciones diferentes, la COX-1 tiene características de enzima constitutiva, y su actividad tiene que ver con la participación de las PG y tromboxanos en el control de funciones fisiológicas. En cambio, la COX-2 tiene características de enzima inducible, en determinadas células, bajo circunstancias patológicas (p. ej., en macrófagos, monocitos, células endoteliales y sinoviales en el curso de un proceso inflamatorio). Las dos isoformas se expresan en circunstancias fisiológicas, pero si existen diversos procesos inflamatorios, la expresión de la COX-2 aumenta hasta 20 veces, mientras la expresión de la COX-1 no

se afecta o lo hace en menor grado (2-3 veces).

Las ciclooxigenasas, dependiendo de su localización son sensibles de manera diferente al acetaminofén. Así, puede estimular la síntesis de PG (p. ej., en la mucosa gástrica), no modificarla (pulmón y plaquetas) o inhibirla moderadamente (SNC). Quizás esto explique su casi nula actividad antiinflamatoria, su acción antipirética y analgésica, su incapacidad para alterar la agregación plaquetaria y su inocuidad para la mucosa gástrica.

Toxicidad

La principal vía de exposición al acetaminofén es la gastrointestinal. Las intoxicaciones son generalmente accidentales, principalmente en niños; iatrogénicas por error en la formulación o automedicación y voluntarias con fines suicidas².

La aparición de efectos tóxicos en adultos tiene lugar tras la ingestión de 10-15 g (150-250 mg/Kg de peso), mientras que el efecto letal aparece con dosis superiores a 20-25 g.

Toxicocinética

El acetaminofén se absorbe de forma rápida y casi completa en el intestino delgado con una biodisponibilidad dosis-dependiente entre el 75 y el 90 %. La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad de vaciamiento gástrico: se retrasa con los alimentos (especialmente aquéllos ricos en carbohidratos) y fármacos que demoren el vaciamiento (opioides y anticolinérgicos), y se facilita con aquellos que lo aceleren (metoclopramida). La $C_{máx}$ se alcanza en 30-90 min. Se absorbe bien por vía rectal, aunque más lentamente que en el tubo digestivo alto.

Se distribuye de forma casi uniforme por los tejidos y líquidos orgánicos, con un V_d de 0,9 l/kg. En la leche materna puede alcanzar concentraciones de 10-15 $\mu\text{g/ml}$, 2

horas después de la ingestión materna de una simple dosis de 650 mg.

A concentraciones terapéuticas (5-20 $\mu\text{g/ml}$) no se fija a proteínas plasmáticas, aunque a concentraciones tóxicas (p. ej., 300 $\mu\text{g/ml}$), la fijación varía entre el 20 y el 50 %. Es metabolizado hasta el 95 % en el hígado (Figura 1). Los principales metabolitos son conjugados con ácido glucurónico (60 %) o sulfato (35 %). Una pequeña fracción (4-5 %) se convierte en la fracción microsómica, utilizando el sistema de oxidasas mixtas y citocromo P-450, en un metabolito extremadamente reactivo, la N-acetilbenzoquinoneimida, que en condiciones normales es inactivado por reacción con los grupos sulfhidrilo del glutatión hepático reducido y, posteriormente, eliminado por la orina como conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Con dosis de paracetamol muy elevadas, las vías metabólicas primarias se saturan y la velocidad de formación de este metabolito excede a la de síntesis de glutatión hepático, reaccionando covalentemente con aminoácidos de enzimas y proteínas hepáticas a las que inactiva, y provoca una necrosis hepática aguda.

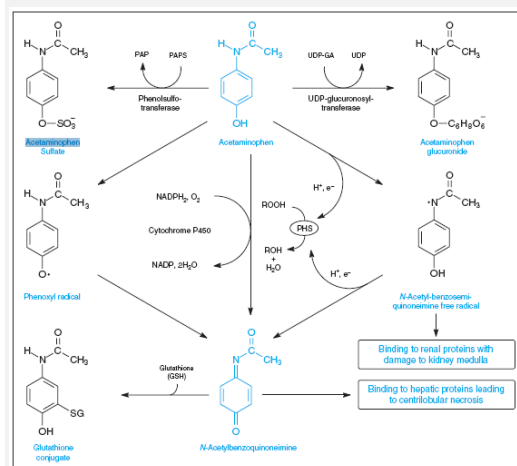


Ilustración 1 Metabolismo del acetaminofén. Tomado de Casarett and Doull, *The Basic Science of Poisons* by Curtis D. Klaassen. McGraw-Hill Professional. 7th edition. 2008

La semivida de eliminación es de unas 2-2,5 horas, que aumenta en recién nacidos y con insuficiencia hepática intensa.

Determinados factores como la edad, la dieta carencial, el estado nutricional deficiente, el alcoholismo, enfermedad hepática subyacente o la asociación con ciertos fármacos inductores del citocromo

P450 (tabla1), dosis crónicas de acetaminofén mayores a las recomendadas, aumentan la susceptibilidad a esta substancia.

Las dosis crónicas de acetaminofén mayores a las recomendadas incrementan la susceptibilidad a intoxicación dado que incrementan la capacidad del CYP2E1 para formar NAPQ1, disminuyen la disponibilidad de GSH y disminuyen la capacidad de glucuronidación y sulfatación³.

Tabla 1. Agentes implicados en inducción del citocromo P450

Agentes implicados en Inducción de la cit P450
Carbamazepina
Etanol
Isoniazida
Fenobarbital
Fenitoina
Rifampicina
Sulfonilureas
Primidona

Desde el punto de vista molecular, la inducción de CYP está regulada por diferentes mecanismos. CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1 son regulados vía AHR (Aromatic hydrocarbon receptor). CYP3A regulada por PRX (pregnane X receptor) y CYP2B6, CYP3A y CYP2C mediada por CAR (constitutively active receptor).

Toxicodinámica

En la sobredosis, las vías de conjugación con sulfato y glucurónido se saturan, por lo que el acetaminofén empieza a metabolizarse por el CYP2E1, incrementando la formación de su metabolito intermediario reactivo NAPQ1 (**bioactivación**). Este es un metabolito muy reactivo, que reacciona y se une covalentemente con componentes celulares y macromoléculas (Tabla 2) y al no ser detoxificado por el GSH por agotamiento de los depósitos, induce estrés oxidativo.

Principales proteínas ariladas por el acetaminofén	
Organelo hepatocelular	Proteína
Reticulo endoplásmico	Glutamina sintetasa Glutación-S-transferasa Calreticulina Tiol-Protein-disulfuro oxidorreductasa

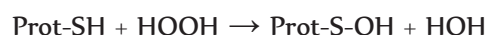
Mitocondria	Glutamato deshidrogenasa Carbamil fosfato sintetasa Aldehído deshidrogenasa
Citosol	Glutación-S-transferasa Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa 10-formil-tetrahydroformato deshidrogenasa

Tabla 2. Principales proteínas ariladas por el acetaminofén

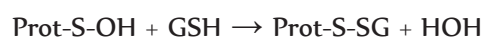
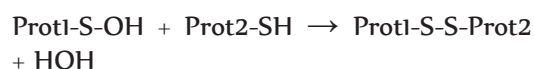
Así, la sobredosis de acetaminofén, induce depleción de glutatión, seguido de oxidación y arilación de residuos de cisteína en proteínas celulares y macromoléculas.

La **arilación de proteínas** mitocondriales de carácter covalente, es decir de carácter prácticamente irreversible, es de gran importancia desde el punto de vista toxicológico, porque indica una alteración permanente de las moléculas endógenas. La formación de aductos covalentes es frecuente entre sustancias electrofílicas (como lo es el metabolito tóxico del acetaminofén) y una sustancia nucleofílica, las cuales se encuentran en abundancia en los sistemas biológicos, como proteínas y ácidos nucleicos.

La reacción covalente de la NAPQ1 con los sistemas biológicos tiene lugar entre el HOOH del electrófilo y los grupos tiol de las proteínas. La reacción produce proteína ácido sulfénico (Prot-S-OH):



El átomo de S en un ácido sulfénico es electrofílico, así una proteína - ácido sulfénico puede reaccionar con otro grupo tiol de la misma o de otras proteínas o del glutatión, generando respectivamente, un disulfido intramolecular, un disulfido intermolecular, o una mezcla de disulfido de proteína y glutatión (glutacionilación de proteína):



La arilación de proteínas, como ya se expuso, principalmente mitocondriales, generan metabolitos reactivos, que conducen a disfunción mitocondrial y generación de especies reactivas de oxígeno y peroxinitrito, que a su vez van a unirse a proteínas, lípidos, DNA y carbohidratos. Al aumentar la formación de especies reactivas de oxígeno y de especies reactivas de óxido nítrico y agotarse los mecanismos de defensa antioxidante, se genera un daño oxidativo, lo que llamamos **estrés oxidativo**.

Entonces de esta forma se genera daño a nivel del DNA donde se producen rompimientos de cadena, alteraciones en las bases, aductos con el DNA y mutaciones. Una consecuencia de la oxidación del DNA, es su unión a proteínas por enlaces de radicales carbono con carbono de cadenas de aminoácidos, induciendo errores en la replicación, adicional a la alteración en la estructura y función de la proteína.

Se pueden generar mutaciones en regiones de enzimas antioxidantes, incrementando de esta forma el estrés oxidativo.

La oxidación de proteínas va generar formación de uniones proteína-proteína y fragmentación de proteínas.

Ante la oxidación de proteínas se van a generar mecanismos de defensa:

- Liberación de HSP (proteínas de shock térmico): Cuya función es regenerar proteínas dañadas o resolubilizar agregados de proteínas dañadas
- Degradación de proteínas por proteosomas

Al superar los mecanismos de defensa, se genera resistencia de las proteínas a la degradación proteosomal, pérdida de su función catalítica, alteración de la función de proteínas estructurales y agregación de proteínas, lo que finalmente va a conducir a muerte celular.

Los PUFA (ácidos grasos poliinsaturados), fundamentales para la célula, constituyentes principales de las membranas, son susceptibles al estrés oxidativo y su degradación se denomina peroxidación lipídica que consta de una serie de reacciones en cadena (1. Iniciación: extracción de un átomo de hidrógeno de un radical metileno de un PUFA, produciéndose la captación del hidrógeno por el iniciador y la formación de un radical orgánico lipídico; 2. Propagación: El radical lipídico sufre reacciones de combinación o adición con el oxígeno, formando radicales peroxilo orgánicos, éstos radicales tienen la capacidad de captar un átomo de hidrógeno desde una molécula lipídica vecina formando hidroperóxidos; 3. Terminación: Se produce la combinación de los radicales lipídicos para dar lugar a compuestos no radicales o no reactivos mediante reacciones con antioxidantes. Ilustración 3).

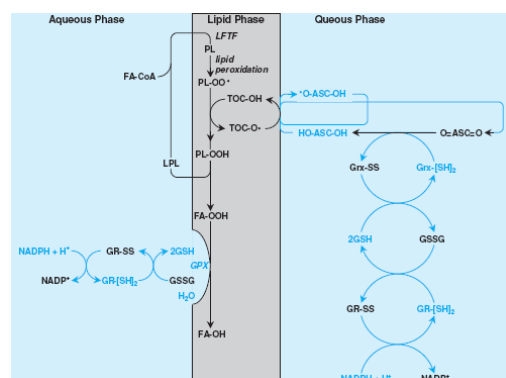


Ilustración 3 Reparación de la peroxidación lipídica. Los radicales peroxil fosfolípidos (PL-OO*) pueden abstraer un hidrógeno del alfa tocoferol (TOC-OH) y formar un fosfolípido hidroperóxido (PL-OOH). Posteriormente por hidrólisis catalizada por la fosfolipasa (PLase), se genera un ácido graso hidroperóxido (FAOOH) y un lisofosfolípido (LPL). Por la glutatión oxidasa que utiliza GSH, se reduce a hidroxiácido graso (FA-OH), el fosfolípido es reacetilado a fosfolípido (PL) por la lisofosfatidil acilcoenzima A transferasa (LFTF). La ilustración también expone la regeneración de TOC-OH por el ácido ascórbico (HO-ASC-OH). Tomado de Casarett and Doull, *The Basic Science of Poisons*: by Curtis D. Klaassen. McGraw-Hill Professional. 7th edition. 2008

La oxidación de los PUFA, junto con la formación de puentes disulfuro en las cadenas proteicas y la ruptura de éstas,

provoca una alteración de la estructura de la membrana con pérdida de la permeabilidad y muerte celular.

El estrés oxidativo va a generar alteración de la permeabilidad de la membrana mitocondrial y alteración en el potencial de membrana. Se **disminuye la capacidad de síntesis de ATP** acompañado de la liberación de proteínas mitocondriales como endonucleasas, citocromo c, y otras proteínas.

Concomitantemente, el NAPQI se une covalentemente a la Ca ATPasa de la membrana celular y del retículo endoplásmico y de esta forma las inhibe.

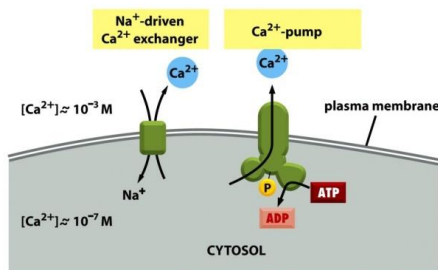


Ilustración 2 Ca ATPasa de la membrana plasmática.

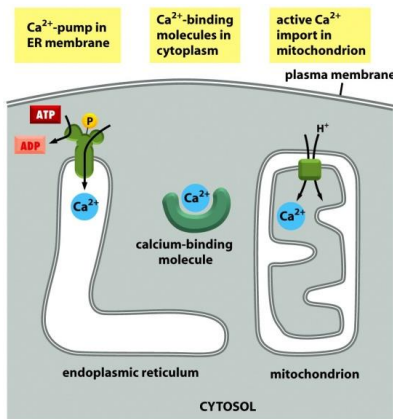


Ilustración 3 Ca ATPasa del retículo endoplásmico.

A nivel de la membrana celular la bomba representa un transporte activo primario, ya que utiliza ATP y va en contra de un gradiente de concentración. Esta bomba es de tipo B, la cual tiene dos subunidades, la subunidad alfa y la beta, siendo la primera catalítica con sitio de unión al ATP y la segunda se comporta como la subunidad reguladora. Al alterarse la Ca ATPasa, el calcio va dejar de dirigirse en contra del

gradiente de concentración (es decir desde el citosol al espacio extracelular) y se va a acumular en el citosol. Adicionalmente, desde el retículo endoplásmico, donde se encuentra otra bomba Ca ATPasa, al verse inhibida esta, se liberará calcio desde el retículo. De esta manera **incrementa el calcio intracelular**.

Ya que el calcio es un modulador determinante de la PTP (permeability transition pore) (Figura 4), de la membrana mitocondrial, el incremento de la concentración de calcio citosólico, genera un cambio conformacional del ANT (adenine nucleotide translocase), lo que conduce a apertura del poro.

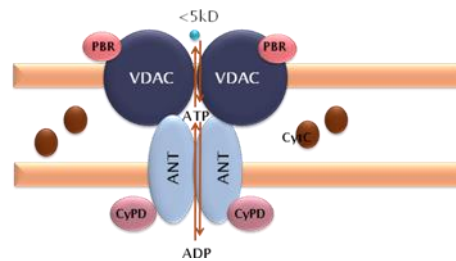


Ilustración 4 Permeability transition pore (PTP). Consiste en un canal de aniones voltaje dependiente (VDAC), adenine nucleotido translocasa (ANT), moléculas asociadas de cilopidina D y receptor periférico de benzodiazepina (PBR).

La apertura de PTP conduce a pérdida de la impermeabilidad de la membrana interna mitocondrial, de esta forma hay flujo de agua y solutos a la matriz mitocondrial, que conduce a edema celular. A la vez, se liberan proteínas proapoptóticas al citosol como el citocromo c, AIF (apoptosis inducing factor), Diablo y la endonucleasa G. La liberación del citocromo c, está regulada por las proteínas Bcl2. Siendo inhibida la Bcl2 por la BH3, y estimulando la agregación de proteína BH123 para formar el canal a través del cual sale el citocromo c al citosol (Figura 5).

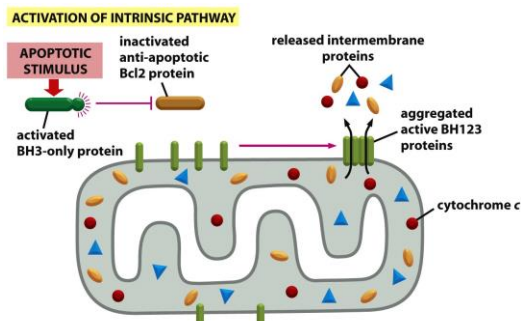


Ilustración 5 Activación de la vía intrínseca de apoptosis

El AIF y la endonucleasa G producen fragmentación del DNA y condensación de la cromatina.

El aumento de calcio citosólico produce adicionalmente, activación de proteínas calpains. Estas son una familia de proteínas calcio dependientes. Son enzimas proteolíticas no lisosomales que al activarse van a producir proteólisis de proteínas estructurales del citoesqueleto. Las calpains existen como heterodímeros zimógenos y el calcio induce su autólisis y activación. Una vez activadas, se unen principalmente a residuos de valina, leucina o isoleucina de posiciones terminales de proteínas vecinas. Las proteínas más sensibles a la acción de las calpains son las del citoesqueleto, incluyendo la espectrina, vimentina y la queratina. Sin embargo también induce proteólisis de proteínas plasmáticas, proteínas asociadas a la membrana (ej. Receptor del factor de crecimiento), proteínas involucradas en vías de señalización celular y factores de transcripción. Las calpains junto con fosfolipasas, endonucleasas, ATPasas, van a ser liberadas y van a agotar las reservas de ATP, produciendo fragmentación del DNA, y alteración de lípidos y proteínas.

Dentro de las fosfolipasas activadas por el aumento de la concentración intracelular de calcio, particularmente se encuentra la fosfolipasa A, cuya activación puede causar la liberación de ácido araquidónico y alteración de la membrana plasmática y la mitocondrial interna, y de esta forma induce MPT (mitochondrial membrane permeability transition).

Concomitantemente a este proceso, se altera la función de la cadena respiratoria

por alteración de la impermeabilidad de la membrana interna, generando pérdida del potencial de membrana y de esta manera alterando la síntesis de ATP.

La liberación del citocromo c al citosol, por pérdida de la impermeabilidad de la membrana interna mitocondrial, participa en la formación del apoptosoma al activar el Apaf1 (Apoptotic protease activating factor 1), activa la caspasa 9 (caspasa iniciadora), activa caspasas efectoras y de esta forma la apoptosis por la vía intrínseca. Sin embargo, la pérdida de ATP previene la muerte celular por apoptosis y se induce la muerte celular por necrosis, debido a daño mitocondrial irreversible y pérdida significativa de ATP.

Adicionalmente, el acetaminofén induce una alteración en la activación de las caspasas por acción de su metabolito tóxico sobre las enzimas. El sitio activo de las caspasas está compuesto por un pentapéptido (QACXG) que tiene una cisteína reactiva. A altas concentraciones, los electrófilos y oxidantes (ROS) pueden reaccionar con la cisteína, inhibiendo la apoptosis y estimulando la necrosis.

Finalmente, el calcio media la expresión de ligandos que activan la vía Fas death receptor, la cual induce apoptosis y de esta manera el aumento de calcio citosólico tiene varios mecanismos por los cuales induce apoptosis y muerte celular.

Otro mecanismo adicional propuesto de inducción de apoptosis por parte del acetaminofén es la transducción de señales modificadas químicamente con efecto anti-proliferativo:

La disminución de la regulación de señales mitogénicas normales, es un paso hacia la muerte celular. Los inhibidores de la degradación de IκB son inductores apoptóticos. El acetaminofén podría funcionar como un inductor apoptótico a

través de este mecanismo. Esto se concluyó a partir de un estudio en células Hepa 1-6 expuestas a acetaminofén, en donde se documentó la inhibición del Raf (MAP quinasa-quinasa-quinasa) →con consecuente disminución de la degradación de IκB→ disminución de la unión de NF-κB al DNA→ disminución de la expresión del c-Myc: inducción de apoptosis.

Respuesta ante la generación de electrófilos (Figura 6):

Existe un mecanismo de respuesta ante la presencia de electrófilos, en este caso ante la presencia del NAPQI. Generando respuestas dirigidas a la eliminación del xenobiótico, de sus metabolitos activos, y eliminación de ROS y RNS.

Los compuestos electrófilos reactivos al grupo tiol, son percibidos por el complejo proteico citosólico Keap1-Nrf2, el cual activa genes de respuesta a electrófilos (EpRE) en su región regulatoria.

Normalmente el Nrf2 es retenido en el citoplasma por el Keap1, una proteína homodimérica con actividad ligasa ubiquitina. Keap 1 mantiene el Nrf2 inactivo y en bajos niveles intracelulares, ya que estimula su ubiquitinación y posterior degradación por proteosomas.

Al existir una alteración en el complejo de Keap1-Nrf2, se libera el Nrf2 activo, escapando a la degradación proteosomal y acumulándose en la célula.

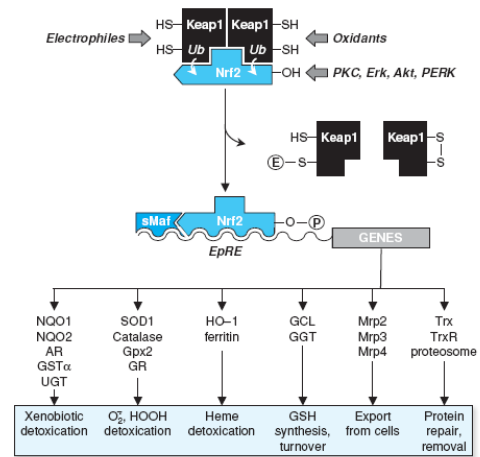


Ilustración 6 Mecanismo de defensa ante la generación de electrófilos. Tomado de Casarett and Doull, The Basic Science of Poisons: by Curtis D. Klaassen. McGraw-Hill Professional. 7th edition. 2008

El metabolito reactivo electrofílico del acetaminofén, es oxidante. Y pueden atacar al Keap1 a su sitio activo de cisteína a nivel de los grupos tiol y liberar el Nrf2. Alternativamente el Nrf2 liberado, puede inducir fosforilación del Keap1 por quinasas, por vías de señalización de PKC, MAPK. Después de liberado el Nrf2 se transloca al núcleo, forma un heterodímero con pequeñas proteínas Maf y activa genes a través de unión a EpREs.

Estos genes incluyen genes que codifican para

1. Enzimas que detoxifican xenobióticos (NQO1, NQO2, AR, GST, UGT),
2. Enzimas que eliminan O_2^- and HOOH (e.g., SOD1, GPX2, catalasa),
3. Proteínas relacionadas con detoxificación del heme (e.g., HO-1, ferritin),
4. Enzimas involucradas en la síntesis y regeneración de GSH (e.g., GCL and the NADPH-G6PDH)
5. Transportadores (e.g., Mrp2, 3 and 4) de xenobióticos

Nrf2 es una proteína protectora que media cambios adaptativos para facilitar la eliminación y detoxificación de electrófilos y ROS y asiste la reparación o remoción de proteínas alteradas.

En síntesis, el NAPQI es un metabolito reactivo que arila proteínas y macromoléculas, también es un intermediario de especies oxidantes y causa daño mitocondrial por formación de aductos con proteínas mitocondriales y estrés oxidativo mitocondrial⁴. Secundario al daño mitocondrial se produce disminución de ATP e incremento de la concentración de calcio intracelular, el cual participa en la activación de endonucleasas, causando daño a nivel del DNA y muerte celular (Ilustración 7).

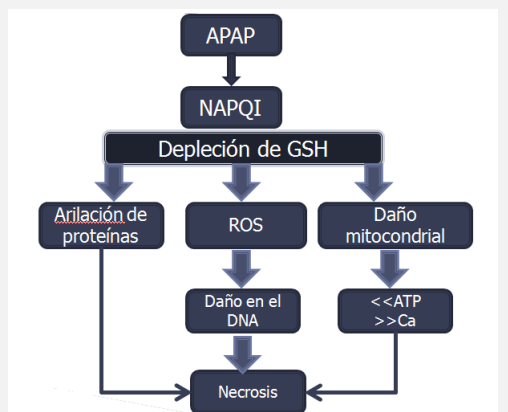


Ilustración 7. Mecanismos de hepatotoxicidad del acetaminofén⁵

Manifestaciones clínicas de la intoxicación

El cuadro clínico después de una intoxicación aguda se puede dividir en cuatro estados⁶:

Estado I. Asintomático, o se presentan síntomas inespecíficos como náuseas, vómito, malestar, palidez, diaforesis. Los laboratorios de función hepática son normales. En casos de sobredosis significativa pueden presentarse alteración del estado de conciencia y acidosis metabólica en ausencia de signos de hepatotoxicidad.

Estado II. Común dentro de las primeras 24 horas posteriores a la ingestión. Los signos y síntomas varían según la severidad de la injuria hepática. Aumentos de la aspartato aminotransferasa, prolongación del PT, elevación de las concentraciones de

bilirrubina, hipoglicemia y acidosis metabólica.

Estado III. Definido como el tiempo de máxima hepatotoxicidad. Ocurre principalmente entre las 72 a 96 horas después de la ingestión. Las manifestaciones clínicas incluyen falla hepática fulminante con encefalopatía, coma y coagulopatía severa. Los laboratorios pueden variar: Transaminasas mayor a 10000 IU/L (reportándose casos de hasta 100000IU/L), anomalías del PT, la concentración de bilirrubinas, glucosa, lactato, fosfato y gases arteriales.

Se puede presentar la muerte por falla multiorgánica, hemorragias, dificultad respiratoria severa, sepsis, edema cerebral.

Estado IV. Definida como la fase de recuperación. Inicia la regeneración hepática. El tiempo de recuperación varía desde 5 días a varios meses.

Las anomalías de la función renal no son comunes. Pueden ocurrir en 25-50% de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad severa. Cuando se presenta nefrotoxicidad se puede llegar a requerir hemodiálisis. Existen otras manifestaciones clínicas poco frecuentes: Daño miocárdico expresado por alteraciones electrocardiográficas, hiperamilasemia y pancreatitis. Ésta última ha sido atribuida a sobredosis de acetaminofén en combinaciones con etanol.

El diagnóstico diferencial de la intoxicación con acetaminofén se debe realizar principalmente con tóxicos que desarrollen injuria a nivel hepática como son el tetracloruro de carbono (CCl₄), el bromobenceno, la nitrofurantoína, paraquat, la isoniazida, el ácido valproico y el halotano. También con infecciones y con el alcoholismo³.

La toxicidad crónica principalmente se desarrolla con ingestiones crónicas mayores de 60 a 420 mg/kg/día. Principalmente se desarrolla por errores de los padres en las dosis de administración a los niños, errores iatrogénicos y en pacientes que utilizan el acetaminofén crónicamente asociado a otro tipo de hepatotóxicos.

El consumo crónico está asociado con aumento del CYP2E1 y disminución de glutatión, por lo cual se genera susceptibilidad a subsiguientes dosis. La toxicidad se manifiesta como injuria hepática aguda y nefropatía.

Diagnóstico

Dado por la anamnesis completa, consignado tiempo de evolución, dosis ingerida aproximada, tipo de intoxicación, antecedentes personales del paciente, fármacos que esté tomando, antecedente de ingesta de alimentos en las últimas horas, signos y síntomas que haya presentado. Además de la anamnesis se debe desarrollar un muy buen exámen físico, vigilando signos vitales, signos de deshidratación, glasgow, signos de sangrado, presencia de petequias, equimosis, dolor abdominal, hepatomegalia.

Otra pieza importante para el diagnóstico y el tratamiento es la determinación de la concentración de acetaminofén, cuya interpretación se basa en el nomograma de Rumack-Mattew:

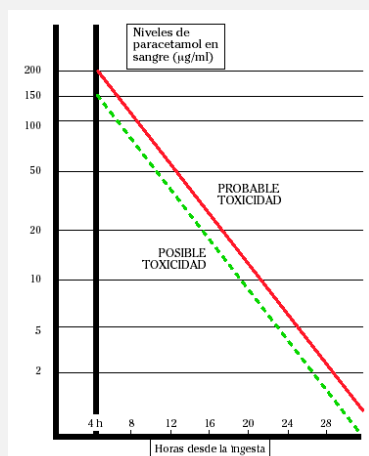


Ilustración 7. Nomograma de Rumack-Mattew. Utilizado para determinar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por acetaminofén, después de una intoxicación aguda.

El nivel plasmático de acetaminofén alcanza su pico de 2.5 a 4 horas después de la ingestión. El nivel plasmático del fármaco se mide aproximadamente 4 horas después de la ingestión para decidir el tratamiento, ya que los niveles se asocian con el pronóstico y el probable riesgo de

hepatotoxicidad. Así, niveles mayores de 200 mcg/ml indican instaurar terapia antidotal con N acetil cisteína (NAC), dado que el riesgo de hepatotoxicidad es muy alto. Niveles entre 150 mcg/ml y 200 mcg/ml indican que es recomendable administrar el antídoto dado que 25-30% de pacientes desarrollan injuria hepática. El nomograma solo es válido para intoxicaciones agudas, no para las crónicas⁶.

Si la concentración de acetaminofén en sangre no puede ser medida dentro de las primeras 8 horas siguientes a la sobredosis, se considera adecuado iniciar terapia con NAC. Si por el contrario los niveles se toman entre la primera y cuarta hora posterior a la ingesta, solo sirven para excluir o confirmar la ingestión del fármaco. Niveles menores de 10 mcg/ml en este tiempo significan que se puede excluir la intoxicación. Cuando se desconoce el tiempo de ingestión, se deben determinar las concentraciones en sangre de acetaminofén y aspartato aminotransferasa. Si los niveles de AST están elevados se debe iniciar NAC.

Se debe realizar la determinación de aspartato aminotransferasa, cuyos valores reflejan el grado de injuria hepática. Si no hay elevación inicial de AST, repetir cada 24 horas hasta que la evolución y el tratamiento excluyan el desarrollo de hepatotoxicidad. Si se encuentra una elevación de la concentración de AST, deben ser medidos el PT (la prolongación del PT puede ocurrir entre la cuarta hora y el primer día postingestión, secundaria a la inhibición de los factores vitamina K dependientes II, VII, IX y X) y la creatinina y repetir cada 24 horas⁷.

Si se evidencia falla hepática se deben determinar niveles de glucosa en sangre, creatinina, fosfato, lactato, gases arteriales, electrocardiograma y amilasa.

En caso de intoxicaciones crónicas la principal determinación de laboratorio es la concentración de AST. La concentración de acetaminofén si evidencia niveles mayores de 10 mcg/ml pueden reflejar hepatopatía.

Tratamiento.

Se debe enfocar sobre tres puntos fundamentales: 1) Limitar la absorción; 2) Medidas generales y sintomáticas; y 3) Antídoto terapia.

- Se limita absorción con lavado gástrico en caso de que la consulta sea inmediata, debido a la rápida absorción del acetaminofén. El carbón activado, resulta beneficioso, pero está discutido su uso, por probable interferencia con la N acetil cisteína. En estos caso se pueden separar 2 horas las dosis de carbón activado y NAC o cuando se requiera utilizar la presentación parenteral de NAC.
- Control de náuseas, vómito, manejo de la injuria hepática, la disfunción renal y las otras manifestaciones. Monitorizar niveles de glicemia, y corrección con soluciones glucosiladas si se presenta hipoglicemia. Se administra vitamina K en caso de alteraciones del PT o evidencia de coagulopatía y en casos en que esté indicado se administrará plasma fresco congelado. Hay ciertos criterios para trasplante hepático que se deben considerar:

Criterios de trasplante hepático

- pH < 7.3
- pH normal pero:
 - PT > 100 seg
 - INR > 6.5
 - Creatinina > 3.4 mg/dl
 - Grado III o IV de encefalopatía hepática

Ilustración 8. Criterios de trasplante hepático

- Antídoto terapia con NAC: La N acetil cisteína se considera juega un papel importante en la terapia de la intoxicación con acetaminofén dado que se le atribuyen tres principales efectos:
 - Es un precursor de glutatión,
 - El grupo sulfuro reducido de NAC puede unirse y detoxificar NAPQI
 - Incrementa el sustrato para sulfatación no tóxica

Además de los mecanismos conocidos para limitar la hepatotoxicidad, se ha involucrado en protección multiorgánica,

disminución del estrés oxidativo, por decremento en la formación de radicales libres y electrófilos; se le ha atribuido el aumento de la capacidad de enzimas proteolíticas para degradar aductos de proteínas-NAPQI.

Indicaciones del tratamiento con NAC.

- Pacientes dentro de primeras 4 h sobre línea de tratamiento de nomograma
- Niveles de acetaminofén normales pero AST elevada
- Pacientes que presentan después de 24 horas postingestión elevación de AST o niveles detectables de acetaminofén
- Pacientes con niveles elevados de acetaminofén desconociendo tiempo de ingesta

Existe presentación parenteral y oral de la N acetil cisteína. La presentación parenteral tiene menor tiempo de tratamiento pero puede presentar reacciones de hipersensibilidad y shock anafiláctico. La presentación oral puede presentar como efectos secundarios náuseas, vómito, diarrea y tiene el inconveniente que su absorción puede completarse hasta una hora después de su administración, pero tiene muy bajo costo.

La administración por vía parenteral tiene sus indicaciones específicas: falla hepática fulminante, alteración del estado de conciencia, intolerancia a la vía oral y embarazo.

La dosis de NAC intravenoso es de 140 mg/Kg inicial, seguida de 17 dosis de 70 mg/Kg cada 4 horas. El tratamiento se continúa hasta que no se detecten niveles de acetaminofén y no haya evidencia de injuria hepática. En intoxicación crónica la duración del tratamiento es de 24-36h.

Se puede administrar la NAC en infusión continua: 150 mg/kg en una hora, continuar 50 mg/kg para pasar en 4 horas y 100 mg/kg para pasar en 16 horas.

¹ Gilman, G. & Hardman, J. G.; Limbird, L. E.; Molinoff, P. B.; Ruddon, R. W. & Gilman, A. G. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la terapéutica*. Novena edición. McGraw-Hill. 1996.

· Blanco Pampín J., Morte Tamayo N.. Intoxicación suicida por paracetamol. Cuad. med. forense. [periódico en la Internet]. 2002 Jul [citado 2007 Jun 29]; (29): 37-43. Disponible en: http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-76062002000300003&lng=es&nrm=iso.

· Ford Marsha; Delaney Kathleen, *Clinical Toxicology*; Primera edición. WB Saunders Company. 2001.

· Casarett and Doull, *The Basic Science of Poisons*: by Curtis D. Klaassen. McGraw-Hill Professional. 7th edition. 2008

· Flomenbaum, N. E.; Howland, M. A.; Goldfrank, L. R.; Lewin, N. A.; Hoffman, R. S. & Nelson, L. S. Lange, A. & *Goldfrank's TOXICOLOGIC EMERGENCIAS*. Octava edición. Mc Graw-Hill. 2006.

· C I Wallace, P I Dargan, and A L Jones
Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management
Emerg. Med. J., May 2002; 19: 202 - 205.

Brent, Jeffrey [et al.]. *Critical care toxicology : diagnosis and management of the critically poisoned patient*. St. Louis : Mosby, 2005.

Barile, Frank A. *Clinical toxicology : principles and mechanisms*. Boca Raton: CRC Press, 2004.

Erickson, Timothy; Ahrens, William; Aks, Steven; Baum, Carl; Ling, Louis. *Pediatric Toxicology: Diagnosis and management of the poisoned child*. McGraw-Hill, 2005

Smart, Robert; Hodgson, Ernest. *Molecular and Biochemical toxicology*. Fourth edition. Wiley, 2008

Boelsterli, Urs A. *Mechanistic toxicology : the molecular basis of how chemicals disrupt biological targets*. 2a. Ed. Boca Raton: CRC Press, 2007.

Masutani H, Oxidative stress and redox imbalance in acetaminophen toxicity, *The Pharmacogenomics Journal*.

Autoevaluación

1. ¿Cómo es la farmacocinética del acetaminofén a dosis terapéuticas?
2. ¿Cómo es la toxicocinética del acetaminofén?
3. ¿Cuál es la dosis tóxica del acetaminofén?
4. Explique por qué la dosis tóxica en niños de 2 a 6 años es mayor que la dosis tóxica en adultos
5. ¿Cuáles son los factores de riesgo de toxicidad por acetaminofén?
6. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por acetaminofén?
7. ¿Cuál es el mecanismo de acción tóxica del acetaminofén?
8. ¿Qué laboratorios solicita en un paciente con sospecha de intoxicación por acetaminofén?
9. ¿Cuál es el mecanismo de acción por el que la N-acetil cisteína es el antídoto de la intoxicación por acetaminofén?
10. ¿Cuáles son las indicaciones de terapia con N-acetil cisteína?