

# HEPATITIS TÓXICA: ACETAMINOFENO Y OTRAS

## TOXIC ACETAMINOPHEN-INDUCED HEPATITIS AND OTHERS

ALEJANDRO SOZA R.<sup>(1)</sup>

La toxicidad hepática por paracetamol es una importante causa de insuficiencia hepática aguda y de trasplante hepático en ciertos lugares del mundo. En esta revisión abordaremos conceptos respecto del diagnóstico y manejo de la intoxicación por paracetamol o acetaminofeno y además, se tocarán algunos aspectos de otra intoxicación, menos frecuente, pero que puede producir efectos catastróficos en el hígado: el consumo de *Amanita phalloides*.

### HEPATOTOXICIDAD POR PARACETAMOL

El paracetamol fue introducido hace medio siglo, considerándose un analgésico eficaz y seguro. Sin embargo, desde la primera descripción de hepatotoxicidad en 1966, se ha acumulado un conocimiento considerable acerca de su patogenia. En la actualidad la toxicidad es una causa considerable de mortalidad por intoxicación en muchos países. Su pronóstico depende en forma importante de su reconocimiento oportuno y del inicio de las medidas terapéuticas específicas en forma temprana.

### Farmacocinética

La dosis terapéutica de paracetamol es de 10 a 15 mg/Kg en niños y 250 a 1.000 mg en

adultos, siendo la dosis máxima recomendada 80 mg/Kg en niños y 4 g al día en adultos. La dosis tóxica mínima es de 150 mg/Kg para niños y 10 g para adultos, sin embargo, esta dosis puede variar dependiendo de los niveles basales de glutatión, entre otros factores. El paracetamol se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones máximas en plasma a las 2 horas de ingerido. La concentración plasmática terapéutica es de 10 a 20 µg/mL y su vida media es de 2 a 4 horas.

### Patogenia de la toxicidad

En condiciones normales el paracetamol es glucoronizado y sulfatado en un 90% en el hígado y luego eliminado por vía urinaria. Del 10% restante, la mitad es excretado directamente por los riñones y la otra mitad es metabolizado por el citocromo P450. La subfamilias CYP2E1, 1A1 y 3A4 de este citocromo transforman al paracetamol en N-acetil-p-benzoquinonemina (NAPQI), un metabolito intermedio altamente reactivo y electrofílico. Este compuesto es capaz de unirse covalentemente a macromoléculas del hepatocito, produciendo stress oxidativo y necrosis hepatocelular. NAPQI es conjugado rápidamente con glutatión, formando cisteína y mercaptano, que no son tóxicos. Cuando hay una sobredosis de paracetamol, las otras vías se saturan y una

---

<sup>(1)</sup> Unidad de Hígado, Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

proporción mayor del medicamento va a la vía del citocromo. Cuando las reservas de glutatión se repletan en un 70%, NAPQI comienza a acumularse produciendo daño hepatocelular.

De lo anterior se desprenden los factores que pueden influir en la toxicidad por paracetamol:

1. Inducción del citocromo P450: Puede ser por otros medicamentos o por consumo crónico de alcohol. Es interesante notar que la ingesta aguda de alcohol puede ser incluso protectora frente al daño por paracetamol, ya que compite en su metabolismo por CYP2E1, disminuyendo la producción de NAPQI.
2. Depleción de glutatión: Períodos de ayuno y desnutrición, condiciones frecuentes en el alcoholismo, pueden llevar a su depleción y aumento del riesgo de toxicidad por paracetamol.
3. Factores genéticos: Los polimorfismos existentes en los diferentes citocromos pueden explicar diferencias en la susceptibilidad a la intoxicación. Asimismo, se ha reportado que la glucuronización disminuida en el síndrome de Gilbert aumenta la toxicidad por paracetamol.

### Manifestaciones clínicas

Si bien las manifestaciones tempranas de toxicidad por paracetamol son leves e inespecíficas (y no predicen la gravedad de la hepatotoxicidad), son importantes de reconocer tempranamente.

- Etapa I (primeras 24 h): Puede haber náuseas, vómitos, letargia, aunque puede ser completamente asintomático.
- Etapa II (24 a 72 h): Comienzan las evidencias de hepatotoxicidad en los exámenes de laboratorio, al mismo tiempo que los síntomas iniciales pueden cambiar por dolor en hipocondro derecho, con hepatomegalia. Puede aparecer concomitantemente oliguria y pancreatitis.
- Etapa III (72 a 96 h): Se llega al máximo de elevación de transaminasas, pudiendo en ocasiones a exceder de 10.000 IU/mL. Clínicamente puede existir ictericia,

encefalopatía y coagulopatía. El 25 a 50% de los afectados presenta concomitantemente insuficiencia renal por necrosis tubular aguda.

- Etapa IV (4 días a 2 semanas): Los pacientes que sobreviven la etapa anterior entran a una etapa de recuperación, cuya duración depende de la gravedad del compromiso inicial. Los cambios histológicos afectan preferentemente a la zona III (centrolobulillar), que es la de mayor concentración de CYP2E1. No hay casos reportados de daño hepático crónico por paracetamol.

### Diagnóstico

En el manejo inicial es crucial intentar determinar la dosis ingerida y el tiempo de evolución. Cuando la ingestión es con fines suicidas, debe buscarse la presencia de otras sustancias tóxicas concomitantes.

Después de una sobredosis, se debe medir niveles sanguíneos entre las 4 y 24 horas de la ingestión. Niveles tomados antes de las 4 horas no son confiables para la toma de decisiones. El valor obtenido debe evaluarse de acuerdo al nomograma de Rumack-Matthew (Figura 1).

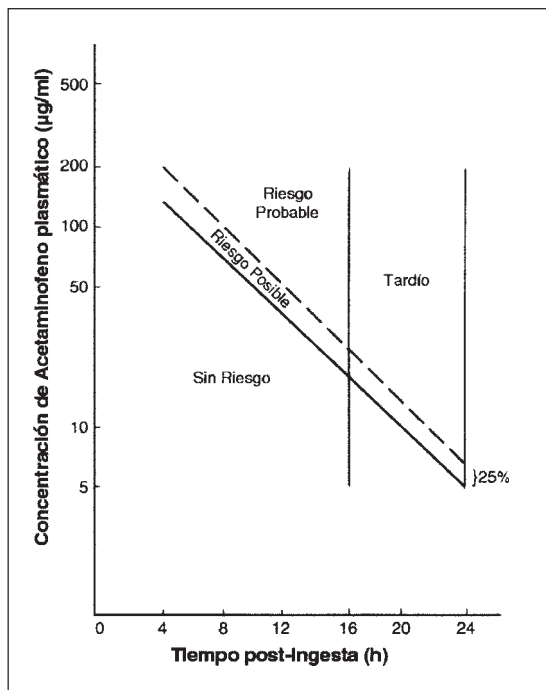
El diagnóstico de toxicidad por uso crónico de paracetamol es bastante más difícil, ya que los síntomas son de presentación más insidiosa y el dato de ingesta del fármaco no siempre es obtenido en la evaluación inicial. Se debe sospechar hepatotoxicidad por paracetamol cuando un paciente con factores de riesgo (alcoholismo, ayuno, uso de inductores de citocromo P450) ha tomado más de 4 g en un período de 24 h.

El diagnóstico diferencial debe incluir la hepatitis isquémica, hepatitis viral, toxicidad por otras drogas o toxinas y el síndrome de Reye.

### Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por paracetamol se basa en dos conceptos: Decontaminación gastrointestinal con carbón activado y el uso de N-acetilcisteína (NAC).

- **Decontaminación:** El uso de carbón activado está indicado en todos los pacientes



**Figura 1.** Nomograma de Rumack-Matthew para la predicción del riesgo luego de la ingestión de una dosis única de paracetamol. “Riesgo probable” se asocia a una probabilidad de hepatotoxicidad > 60% y mortalidad > 5%.

que se presentan en las primeras 4 horas de la ingestión, y después si hay uso de preparados de liberación prolongada o ingesta simultánea de drogas que retarden el vaciamiento gástrico. El carbón activado adsorbe el paracetamol, disminuyendo su absorción en un 90%. Se debe administrar en una dosis única de 1 g/Kg. El carbón activado puede unirse a NAC cuando se administra conjuntamente, pero su absorción es mayor que la requerida para revertir la toxicidad por paracetamol, por lo que no se recomienda aumentar la dosis de NAC.

- **N-acetilcisteína (NAC):** Es un precursor de glutatión que previene la toxicidad por paracetamol al limitar la acumulación de NAPQI. Además, puede unirse directamente a NAPQI como sustituto del glutatión y aumenta la vía no tóxica de sulfatación del paracetamol. En etapas más tardías de la intoxicación, NAC es beneficioso a través

de mecanismos anti-inflamatorios y antioxidantes, además de tener propiedades inotrópicas y vasodilatadores.

La máxima eficacia de la NAC se produce cuando se usa dentro de las primeras 10 horas de la ingesta, reduciendo la hepatotoxicidad de 50 a 5% y la mortalidad global de un 8 a 0%. Sin embargo, el uso más tardío también ha probado ser beneficioso en estos pacientes.

Las indicaciones de tratamiento con NAC son:

- Pacientes con concentraciones plasmáticas sobre la línea de toxicidad posible en el nomograma de Rumack-Matthew (Figura 1).
- Ingesta única mayor a 7,5 g en un adulto (o 150 mg/Kg en niños) si no hay disponibilidad de contar con niveles dentro de las primeras 8 horas.
- Pacientes con hora de ingestión desconocida y niveles plasmáticos sobre 10 µg/mL.
- Pacientes con historia de consumo excesivo de paracetamol y evidencias de hepatotoxicidad en exámenes de laboratorio.

La dosis recomendada es una carga inicial de 140 mg/Kg seguida de 17 dosis de 70 mg/Kg cada 4 horas por vía oral. La formulación intravenosa, usada en Europa, no está disponible en Chile, en donde la única presentación disponible es el “Mucolítico” en frascos de 15 mL, con una concentración de 1 g por cada 10 mL (un adulto de 70 Kg requeriría una dosis de carga de aproximadamente 6 frascos). La NAC tiene un olor desagradable y puede producir náuseas o vómitos que disminuyen al mezclarse con jugo de frutas o bebidas, agregando hielo y/o administrando anti-eméticos.

- **Otras medidas:** El uso de cimetidina con el fin de inhibir el citocromo P450 no ha tenido el efecto esperado. La hemodiálisis y la hemoperfusión son alternativas de manejo que tampoco han demostrado claro beneficio. El uso de sistemas de diálisis hepática (p. ej. MARS) podría ser de utilidad en casos que se presentan con más de 10 horas de evolución.

**Indicación de trasplante hepático**

Cuando existe falla hepática fulminante establecida, la NAC debe administrarse continuamente hasta obtener mejoría del tiempo de protrombina (INR < 2). El criterio de indicación de trasplante hepático en pacientes con falla hepática fulminante por paracetamol, clásicamente propuesta por el King's College Hospital, incluye factores diferentes a los usados para otras etiologías (Tabla 1). Más recientemente, se ha propuesto como criterio de trasplante un tiempo de protrombina en segundos que exceda el tiempo de sobredosis en horas o cualquiera de los siguientes criterios: INR > 5 en cualquier momento, acidosis metabólica, hipoglicemia o insuficiencia renal.

**HEPATOTOXICIDAD POR HONGOS**

El consumo de hongos silvestres del género *Amanita* produce hepatotoxicidad y falla hepática fulminante en diversos lugares, incluyendo Chile. Los casos de intoxicación han aumentado posiblemente al creciente uso de hongos con finalidad halucinógena.

*Amanita phalloides* es la variedad que más frecuentemente causa intoxicación (90%), es un hongo que crece en lugares húmedos y sombríos, de color variable de pardo a amarillo o verdoso, con láminas de color blanco bajo el sombrero. Es muy importante destacar que su diferenciación con otros hongos comestibles puede ser muy difícil. (Figura 2).

**Patogenia**

*Amanita* posee al menos dos potentes tipos de toxinas: amatoxinas y phallotoxinas, que son péptidos bicíclicos. Las amatoxinas determinan daño hepatocelular gracias a su capacidad de inhibir la enzima RNA

topoisomerasa II bloqueando la transcripción de genes en el núcleo del hepatocito. La alfa-amanitina es extremadamente tóxica: 5 mg son capaces de producir la muerte de un adulto. Un píleo ("sombbrero") promedio contiene 30 a 90 mg de esta sustancia. La alfa-amanitina puede ser detectada por radioinmunoensayo en sangre u orina, aunque su determinación no se realiza rutinariamente. Las toxinas no se inactivan con la cocción.

**Presentación clínica**

La presentación clínica típicamente se describe como una progresión de tres etapas desde el momento de la ingestión:

- **Primera etapa (6 a 24 h):** Predominan síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, deshidratación, hipotensión y alteraciones hidroelectrolíticas.
- **Segunda etapa (24 a 48 h):** Los síntomas iniciales mejoran, aunque las alteraciones hepáticas y renales pueden seguir progresando.
- **Tercera etapa (3 a 5 días):** Ictericia, encefalopatía e insuficiencia hepática. La mortalidad asociada con su ingestión es de 20 a 30%.

**Tratamiento**

No existe un antídoto específico demostradamente eficaz. Se ha usado silimarina, penicilina en altas dosis y NAC, pero la utilidad de estas aproximaciones es debatida. La hemodiálisis y hemoperfusión puede remover el tóxico si se inicia precozmente. En forma similar, es posible que los sistemas de diálisis hepática de albúmina (MARS) sean útiles. El trasplante hepático es el único tratamiento

**Tabla 1. Criterios del King Collage Hospital**

pH arterial < 7,3 (independiente del grado de encefalopatía)  
o  
Encefalopatía grado III o IV y  
Protrombina > 100 segundos y  
Creatinina > 3,4 mg/dL

El valor predictivo positivo es de 88% de estos criterios, para mortalidad sin trasplante.



Figura 2. *Amanita phalloides*.

demostrado cuando hay insuficiencia hepática aguda y se cumplen los criterios habituales.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- DAVIDSON D, EASTHAM W. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. Br Med J 1966; 5512: 497-9.
- 2.- BROMER M, BLACK M. Acetaminophen hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2003; 7: 351-67.
- 3.- REX D, KUMAR S. Recognizing acetaminophen hepatotoxicity in chronic alcoholics. Postgrad Med 1992; 91: 241-5.
- 4.- LAUTERBURG B, VELEZ M. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. Gut 1988; 29: 1153-7.
- 5.- CHEUNG L, POTTS R, MEYER K. Acetaminophen treatment nomogram. N Engl J Med 1994; 330: 1907-8.
- 6.- SMILKSTEIN M, KNAPP G, KULIG K, RUMACK B. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). N Engl J Med 1988; 319: 1557-62.
- 7.- MAKIN A, WENDON J, WILLIAMS R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). Gastroenterology 1995; 109: 1907-16.
- 8.- BERNAL W, WENDON J, RELA M, HEATON N, WILLIAMS R. Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure. Hepatology 1998; 27: 1050-5.
- 9.- ZAROR M, SANHUEZA E, REYNOLDS E, HEPP J, RÍOS H, SUÁREZ L. Falla hepática fulminante por *Amanita phalloides*. Gastr Latinoam 1999; 10: 330A.
- 10.- SIERRALTA A, JERIA M, FIGUEROA G et al. Intoxicación por callampas venenosas en la IX Región. Rol de *Amanita gemmata*. Rev Méd Chile 1994; 122: 795-802.
- 11.- KOPPEL C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. Toxicol 1993; 31: 1513-40.
- 12.- KLEIN A, HART J, BREMS J et al. *Amanita* poisoning: treatment and the role of liver transplantation. Am J Med 1989; 86: 187-93.