

Paracetamol y fallo hepático agudo, ¿la gota que colma el vaso?

P. Madurga Revilla, J.P. García Íñiguez, D. Palanca Arias, R. Conchello Monleón,
M.L. Rodríguez Sanz, I. García Osés, I. García Jiménez

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Unidad de Metabolopatías.
Hospital Infantil Universitario «Miguel Servet». Zaragoza*

Resumen

El fallo hepático agudo (FHA) es una patología poco frecuente, pero fatal en pediatría. Su segunda causa más habitual es la tóxica, y el paracetamol es el agente más frecuente en esta edad, incluso en una dosis adecuada. Presentamos 2 casos de FHA sin etiología clara, en los que el paracetamol pudo ser determinante. El primer caso corresponde a una lactante con bronquiolitis complicada con sobreinfección bacteriana, que presenta un fallo hepático agudo atribuido a una posible idiosincrasia del paracetamol, favorecida por una hipoperfusión hepática, desestimando la inestabilidad hemodinámica como única causa, dado su carácter leve y tardío. El segundo caso corresponde a otra lactante que desarrolló un FHA en el contexto de una deshidratación hipernatrémica por una gastroenteritis aguda; su estudio metabólico era compatible con un déficit de 3-OH metilglutaril-CoA liasa (no confirmado en el estudio molecular), considerándose una posible inhibición de la betaoxidación agravada por paracetamol (idiosincrasia) y favorecida por una hipoperfusión hepática ante una deshidratación severa. En ambos casos se empleó N-acetilcisteína (NAC) como parte del tratamiento del FHA y la evolución fue favorable. La acumulación del metabolito tóxico del paracetamol en un hígado previamente dañado, puede empeorar su función. Se deben solicitar sus niveles ante un FHA en los pacientes que han recibido este fármaco, considerando su toxicidad en función del tiempo transcurrido tras la administración. El tratamiento con NAC puede ser beneficioso en todo paciente con FHA.

Palabras clave: Fallo hepático agudo, paracetamol, N-acetil-cisteína

Fecha de recepción: 8/08/12. Fecha de aceptación: 17/10/12.

Correspondencia: P. Madurga Revilla. Vía Universitat, 10, portal 3, 2.º B. 50009 Zaragoza. Correo electrónico: paumare@hotmail.com

Cómo citar este artículo: P. Madurga Revilla, J.P. García Íñiguez, D. Palanca Arias, R. Conchello Monleón, M.L. Rodríguez Sanz, I. García Osés, et al. Paracetamol y fallo hepático agudo, ¿la gota que colma el vaso? Acta Pediatr Esp. 2013; 71(7): e199-e203.

Abstract

Title: Acetaminophen and acute liver failure, was it the last thing needed?

Acute liver failure (ALF) in children is a rare but often fatal condition. Drugs are the second most common identified cause in most of the series in children. Acetaminophen is the most frequent agent in these patients, even when it is administered in correct dosage. We present two acute liver failure cases without evident cause, in which acetaminophene could be a determinant agent. An infant with bronchiolitis complicated with bacterial reinfection, who presents ALF. ALF is attributed to possible acetaminophen idiosyncrasy, enhanced by hepatic hypoperfusion; rejecting hemodynamic instability as the only cause because its mild and late nature. Another infant who presents ALF in context of hypernatremic dehydration secondary to acute gastroenteritis. Metabolic study is compatible with a deficit of 3-OH methyl-glutaryl-CoA lyase (not confirmed by molecular study). It is considered possible β -oxidation inhibition exacerbated by acetaminophen (idiosyncrasy) and enhanced by liver hypoperfusion due to severe dehydration. In both cases, we use N-acetylcysteine (NAC) as part of ALF treatment; the course is favorable, normalizing liver function. The accumulation of acetaminophen toxic metabolite in a previously damaged liver can worsen its function. We must request its level in every patient with ALF who have received this drug, given its toxicity based on the time after administration. The administration of NAC to children with ALF not caused by acetaminophen toxicity appeared to be safe and may be associated with a better outcome.

Keywords: Acute liver failure, acetaminophen, N-acetylcysteine

Introducción

El fallo hepático agudo (FHA) es una patología poco frecuente, pero mortal en pediatría^{1,2}. La causa más frecuente es infecciosa, seguida de la tóxica, pero a menudo es difícil de establecer^{2,3}. El paracetamol, el fármaco más empleado en pediatría, pese a su gran seguridad, es el agente más frecuentemente implicado, generalmente cuando no se emplean dosis adecuadas. Pero no siempre es dosis-dependiente: su dosis no es un factor pronóstico⁴⁻⁶. Sus niveles a partir de las 4 horas son un buen indicador de toxicidad (normograma Rumack-Matthew). En la intoxicación por paracetamol, el glutatión, encargado de conjugarse con el metabolito hepatotóxico del paracetamol (N-acetil-benzo-quinoinamina) para eliminarlo por la orina, es insuficiente, de modo que este metabolito se comporta como hepatotóxico⁷. La N-acetilcisteína (NAC) rellena los depósitos de glutatión, y previene así el efecto tóxico del paracetamol, comportándose como antídoto si se administra precozmente (en las primeras 8 h tras la ingesta). Pasado este tiempo, también ha mostrado su efectividad, y así justifica su eficacia y seguridad en el FHA de otro origen (menor estancia hospitalaria, mayor recuperación sin necesidad de trasplante y mayor supervivencia postrasplante), por lo que debe considerarse en todo paciente con FHA^{1,8}.

Casos clínicos

Presentamos 2 casos de FHA sin etiología clara, en los que el paracetamol pudo desempeñar un papel determinante.

Caso 1

Lactante de 10 meses de edad, que en el contexto de una bronquiolitis por metapneumovirus con sobreinfección por *Pseudomonas aeruginosa*, presentó un FHA. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP) debido a un empeoramiento respiratorio, que precisó soporte ventilatorio (inicialmente no invasivo y en pocas horas, ante un síndrome de dificultad respiratoria aguda, requirió intubación y soporte ventilatorio invasivo). Se detectó un FHA sin causa clara. Descartada la etiología infecciosa (cabe destacar que la madre tenía una hepatitis C), autoinmune, y la presencia de un error innato del metabolismo, se consideró la posibilidad de una reacción idiosincrásica por paracetamol, favorecida por la hipoperfusión hepática secundaria al cuadro séptico, dada la detección (hallazgo casual) de paracetamol en orina de 48 horas tras la última dosis (adecuada), y desestimada la inestabilidad hemodinámica como causa única suficiente para justificarlo, dado su carácter leve y más tardío. Tras el diagnóstico de FHA se inició tratamiento con NAC, prostaglandina E1, vitamina K, neomicina y lactulosa. Ante la falta de sospecha inicial, se carecía de una muestra sanguínea para la detección de paracetamol en las primeras horas, pero la persistencia de la eliminación renal después de 48 horas de la última dosis sería un indicador útil de dicha toxicidad. Al recibir dicho resultado en orina, se mantuvo la NAC hasta la normalización de la función hepática. Ante la sobrecarga hídrica y las alteraciones metabólico-electrolíticas, junto con la disfunción renal leve oligúrica, se inició una hemodiafiltración venovenosa continua. La evolución clínica fue favorable, y la paciente recuperó completamente la función hepática.

Caso 2

Lactante sana, de 5 meses de edad, que presentó una deshidratación hipernatrémica severa secundaria a un cuadro de gastroenteritis aguda. Ante la deshidratación severa, con disminución del nivel de conciencia, fue intubada en su centro de atención primaria y se le colocó una vía intraósea para su rehidratación y corrección de la hipoglucemia. En el momento de su ingreso en la UCIP presentaba signos de deshidratación severa, y se observó un FHA. Se realizó una rehidratación intravenosa, una corrección de los trastornos electrolíticos y se inició el tratamiento del FHA. Se encontraba estable respiratoria y hemodinámicamente, y ante la mejoría del nivel de conciencia (encefalopatía hepática en estadio II), fue extubada en las primeras horas. Dada la falta de inestabilidad hemodinámica, descartada la etiología infecciosa, y ante una hipoglucemia hipocetósica asociada al FHA, se realizó un estudio para la detección de errores congénitos del metabolismo. El estudio de ácidos orgánicos en orina mostró un perfil compatible con una deficiencia de 3-OH-metilglutaril-CoA-liasa, no confirmado en una muestra posterior. Se consideró que podría tratarse de una inhibición de la betaoxidación agravada por la ingesta

de paracetamol (reacción idiosincrásica), favorecida por una hipoperfusión hepática en el contexto de una deshidratación severa. Ante el empeoramiento de la función hepática, se trasladó a la paciente a un centro con posibilidad de trasplante hepático, que finalmente no fue necesario, dada su evolución favorable con la normalización de la función hepática. Los controles de la función hepática y el estudio molecular de 3-OH-metil-glutaril-coA-liasa fueron normales.

Discusión y conclusiones

Está bien documentado el efecto de la NAC administrada precozmente como antídoto tras la intoxicación por paracetamol, al rellenar los depósitos de glutatión para favorecer la eliminación del metabolito hepatotóxico del paracetamol. Pasado este tiempo, también ha mostrado su efectividad, probablemente debido a su capacidad de mejorar la oxigenación tisular. La presencia de un daño hepático previo, pese a ser leve, hace que este órgano sea incapaz de conjuguar y eliminar el paracetamol, aun cuando su dosificación sea adecuada. Esta acumulación de su metabolito hepatotóxico puede provocar un importante empeoramiento de la disfunción hepática. También está descrita la hepatotoxicidad tras unas dosis adecuadas, durante varios días, de paracetamol⁴. Para evitar este infradiagnóstico del papel del paracetamol en el daño hepático, se deben solicitar los niveles de paracetamol ante todo paciente con FHA, siempre y cuando haya recibido este fármaco, pese a haber recibido una dosis correcta y tenga otro origen clasificado³⁻⁶; considerando su toxicidad en función del tiempo transcurrido tras la administración. En este sentido, es útil la detección de la cisteína aductora de paracetamol, que, tal como se recoge en el estudio de James et al.⁹, ayudaría al reconocimiento y el diagnóstico de fallo hepático secundario a paracetamol. El posible infradiagnóstico de la capacidad tóxica del paracetamol, así como el efecto de la NAC más allá de su papel como antídoto, justificarían la eficacia de la NAC en el fallo hepático de cualquier origen, tal como se recoge en diversos estudios, como el pediátrico retrospectivo de Kortsalioudaki et al., en el que se analizan 111 pacientes tratados con NAC frente a 170 sin este tratamiento, y se observa una menor estancia hospitalaria, una mayor recuperación sin necesidad de trasplante y una mayor supervivencia postrasplante en los pacientes del primer grupo, sin apreciarse efectos secundarios⁸. Por tanto, y a la espera de los resultados de un estudio prospectivo pediátrico ya en marcha, deberíamos plantear y valorar el tratamiento con NAC en todos los pacientes con un FHA de cualquier origen^{1,2,8}.

Bibliografía

1. Leonis MA, Balistreri WF. Is there a NAC to treating acute liver failure in children? *Liver Transpl.* 2008; 14: 7-8.
2. Jiménez Gómez J, Ibarra de la Rosa I. Fallo hepático agudo. En: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Baltodano Agüero A, Rey Galán C, Rodríguez Núñez A, Lorente Costa MJ, eds. *Manual de cuidados intensivos pediátricos*, 3.ª ed. Madrid: Publimed, 2009; 487-495.

3. Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure. *Liver Transpl.* 2008; 14(10) Supl 2: 80-84.
4. Savino F, Lupica MM, Tarasco V, Locatelli E, Garazzino S, Tovo PA. Fulminant hepatitis after 10 days of acetaminophen treatment at recommended dosage in an infant. *Pediatrics.* 2011; 127(2): e494-e497.
5. Gregory B, Larson AM, Reisch J, Lee WM. Acute liver failure group. Acetaminophen dose does not predict outcome in acetaminophen-induced acute liver failure. *J Invest Med.* 2010; 58(5): 707-710.
6. Gentili A, Latrofa ME, Giuntoli L, Melchionda F, Pession A, Lima M, et al. Acute liver failure associated with a prolonged course of acetaminophen at recommended dosages in paediatric age. *Pediatr Med Chir.* 2008; 30(6): 302-305.
7. Jara Vega P, Ortega López J, Iglesias Berengue J. Insuficiencia hepática aguda. En: Ruza Tarrío F, ed. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos*, 3.^a ed. Madrid: Ediciones Norma-Capitel, 2003; 1.264-1.278.
8. Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhaqan A. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl.* 2008; 14: 25-30.
9. James LP, Alonso EM, Hynan LS, et al. Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics.* 2006; 118: e676-681.