

TRASPLANTE HEPÁTICO COMO TRATAMIENTO DE INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

JOSÉ G. CERVANTES¹, RODRIGO A. GASQUE¹, MARCELO E. LENZ¹, MANUEL BARBERO², LUCÍA, NAVARRO²,
IGNACIO ROCA², FERNANDO CAIRO², FRANCISCO J. MATTERA¹, EMILIO G. QUIÑONEZ¹

¹Unidad de Cirugía Hepatobiliar Compleja, Pancreática y Trasplante Hepático, ²Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Trasplante de Órganos Sólidos, Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: José G. Cervantes, Unidad de Cirugía Hepatobiliar Compleja, Pancreática y Trasplante Hepático, Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Av. Calchaquí 5401, 1888 Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina

E-mail: gabacervantes@gmail.com

Recibido: 15-XI-2023

Aceptado: 22-I-2024

Resumen

El paracetamol es una droga analgésica y antipirética comúnmente utilizada, que ha experimentado un aumento en su consumo en los últimos años en nuestro medio. También se ha observado un incremento en el número de sobredosis accidentales e intencionales que fueron atendidas por el sistema de salud. Su toxicidad es dosis dependiente y puede causar falla hepática fulminante, convirtiéndose en una de las principales razones de trasplante hepático en países angloparlantes. Se presenta el caso de una mujer de 28 años con antecedentes de depresión mayor y cinco intentos de suicidio previos, quien ingirió deliberadamente una cantidad significativa de comprimidos de paracetamol. Desarrolló una falla hepática fulminante y acidosis metabólica, por lo que fue sometida a un trasplante hepático de emergencia debido a la gravedad de su condición evolucionando favorablemente. La decisión de realizar un trasplante hepático en casos graves como este y bajo una condición de vulnerabilidad psiquiátrica grave, es un desafío y debe considerarse cuidadosamente. Este caso en particular ilustra la importancia de la atención multidisciplinaria incluyendo la evaluación psiquiátrica en pacientes con intoxicación por paracetamol.

Palabras clave: acetaminofeno, trasplante de hígado, fallo hepático agudo

Abstract

Liver transplantation as treatment for acetaminophen poisoning

Acetaminophen is a commonly used analgesic and antipyretic drug, which has experienced an increase in its consumption in recent years in our environment. There has also been an increase in the number of accidental and intentional overdoses that were treated by the health system. Its toxicity is dose-dependent and can cause fulminant liver failure, becoming one of the main reasons for liver transplantation in English-speaking countries. The case of a 28-year-old woman with a history of major depression and five previous suicide attempts, who deliberately ingested a significant amount of paracetamol tablets, is here presented. She developed fulminant liver failure and metabolic acidosis, for which she underwent an emergency liver transplant due to the severity of her condition, from which she evolved favorably. The decision to perform a liver transplant in serious cases like this and under a condition of severe psychiatric vulnerability is challenging and must be carefully considered. This particular case illustrates the importance of multidisciplinary care including psychiatric evaluation in patients with acetaminophen poisoning.

Key words: acetaminophen, liver transplantation, acute liver failure

El paracetamol o acetaminofeno es una droga analgésica y antipirética ampliamente conocida, con una acción antiinflamatoria casi nula. Debido a su disponibilidad sin necesidad de receta médica, su consumo ha aumentado significativamente en los últimos años, convirtiéndose en uno de los agentes más comunes en las sobredosis accidentales e intencionales en nuestro medio. Su toxicidad es dependiente de la dosis, y en los casos más graves puede dar lugar a una falla hepática fulminante (FHF) que requiere un trasplante hepático si no responde a la terapia con n-acetilcisteína¹. La FHF por paracetamol es la causa más frecuente de trasplante hepático a nivel mundial asociado a fármacos. La intoxicación por paracetamol es responsable de 56 000 visitas a servicios de urgencia, 2600 hospitalizaciones y 500 muertes al año en los EE. UU. (50% de estas por sobredosis no intencionales)². En Argentina, hasta la fecha, ha habido pocos informes de FHF secundaria al consumo de paracetamol, y aún menos casos que hayan resultado en la necesidad de un trasplante hepático³.

Caso clínico

Se describe el caso de una mujer de 28 años con estudios universitarios completos y trabajo estable, en tratamiento psiquiátrico por depresión mayor con antecedente de cinco intentos autolíticos, medicada con quetiapina, risperidona, sertralina y clonazepam. Realizó una primera consulta a un centro de baja complejidad por cuadro de dolor abdominal asociado a vómitos, relacionado con la ingesta intencional de gran cantidad de comprimidos de paracetamol. Según la estimación aproximada, la dosis ingerida fue de 20 gramos el día previo y 10 gramos el mismo día. Su laboratorio demostró elevación de enzimas hepáticas (TGO 3475 UI/L y TGP 2798 UI/L), caída del tiempo de protrombina (TP 1%) y acidosis metabólica. Se inició tratamiento con carbón activado y N-acetilcisteína. A las 24 horas del evento, la paciente es derivada a la unidad de cuidados intensivos de nuestro centro por presentar encefalopatía grado III, taquicardia, hipotensión arterial y oliguria. Se realizó intubación orotraqueal, infusión de drogas vasoactivas (noradrenalina 0.08 gammas/k/hs), hemodiálisis (balance -1500), cultivos y tratamiento antibiótico empírico con piperacilina/tazobactam. El laboratorio de ingreso evidenció TP 10% (RIN 6.2), Factor V 5%, TGO 9711 UI/L, TGP 8030 UI/L, BT 6.5 mg/dL y acidosis metabólica hiperlactacidémica (pH 7.25; pCO₂ 21 mm/Hg; PO₂ 74 mm/Hg; HCO₃ 9.1 mmol/L y lactato 12.7 mmol/L). Se

diagnosticó FHF, Score de Clichy⁴ positivo, King's College⁵ 3 puntos, MELD⁶ 34 puntos. En la tomografía computada de cerebro no se evidenciaron signos de efecto de masa o edema. A nivel pulmonar consolidación en pulmón derecho a predominio del lóbulo superior (Fig. 1). En el lavado bronquioalveolar se aisló *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible por lo que se adecuó el esquema antibiótico. Luego de 48 horas del ingreso y sin progresión de fallas, se decidió inscripción en lista de trasplante de emergencia. A las 24 horas de ingresar en lista accedió a un donante cadavérico ideal. La duración del procedimiento quirúrgico fue de 5 horas, con técnica de explante de Piggy-Back con un tiempo de isquemia fría de 6 horas y 30 minutos. Requirió durante la cirugía 5 unidades de glóbulos rojos, 10 unidades de plasma fresco congelado, 12 unidades de plaquetas y 16 de crioprecipitados. La paciente evolucionó en las primeras 24 horas post operatorias, con mejoría clínica y bioquímica (TP 82%, TGO 621 UI/L, TGP 1519 UI/L, bilirrubina total 6.1 mg/dL, normalización del medio interno y del lactato) (Fig.2). A las 48 horas pudo desvincularse de la asistencia respiratoria mecánica. Al quinto día postoperatorio presentó episodio convulsivo aislado que cedió espontáneamente, sin necesidad de drogas antimicrobianas. Evolucionó favorablemente y se mantuvo en seguimiento multidisciplinario junto al servicio de salud mental donde se decidió otorgar el alta hospitalaria continuando su tratamiento psiquiátrico en un centro de rehabilitación manteniendo controles ambulatorios con las especialidades intervinientes. Actualmente se encuentra cursando su sexto año postrasplante con controles adecuados, buena función del injerto y adherencia al tratamiento inmunosupresor (tacrolimus XL y micofenolato mofetil). Mantiene seguimiento estricto por equipo de psiquiatría y se encuentra en tratamiento con litio, levomepromazina, quetiapina y sertralina.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este caso y las imágenes que lo acompañan. Una copia del consentimiento por escrito está disponible para su revisión a pedido.

Discusión

El paracetamol, también conocido como acetaminofeno o N-acetil-aminofeno, se encuentra clasificado dentro de la categoría farmacoterapéutica de los AINES (antiinflamatorios no esteroideos). Presenta efecto analgésico y antipirético, lo que lo diferencia significativamente de otros medicamentos de su misma categoría. La dosis máxima recomendada para adultos es de 15 mg/kg/dosis cada 4-6 horas o 150 mg/kg/día. Las in-

Figura 1 | Tomografía computarizada. A) Cerebro: Adecuada diferenciación córtico subcortical sin presentar signos de edema o efecto de masa locales. B) Tórax: Consolidación en lóbulo medio derecho asociado a derrame pleural

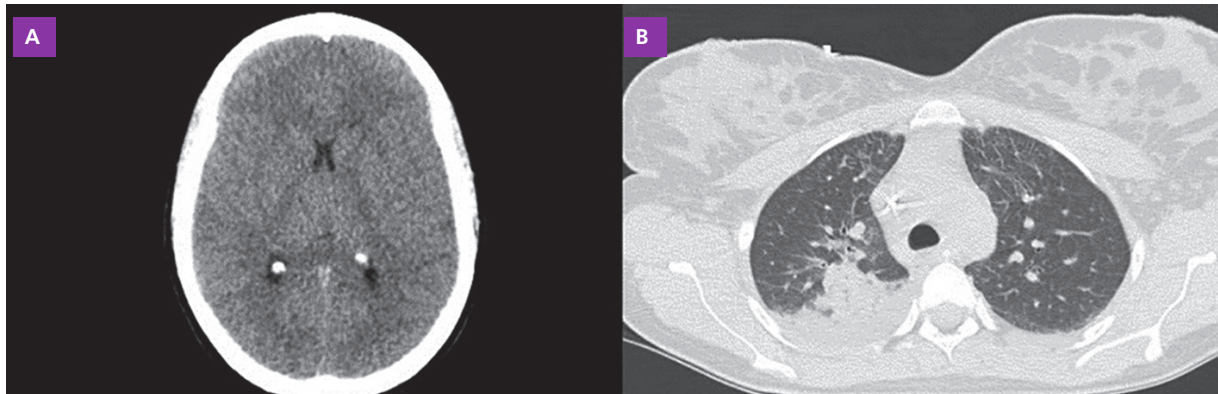
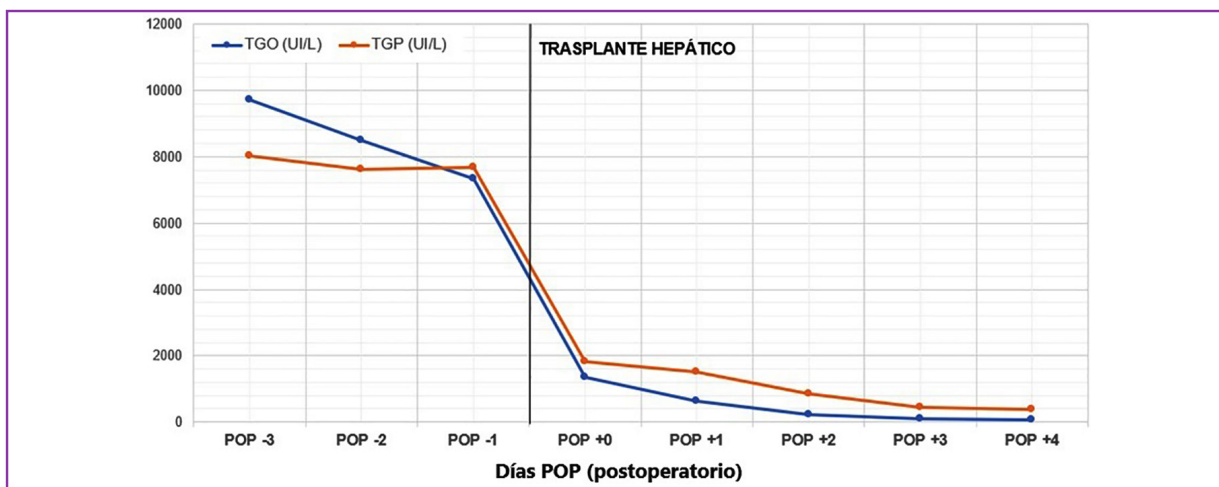


Figura 2 | Curva de transaminasas hepáticas antes y después del trasplante hepático POP (postoperatorio)



toxicaciones por paracetamol ocurren en niños debido a ingestas accidentales o a la sobredosificación por parte de sus padres, y en adultos, principalmente debido a la automedicación, el uso prolongado o intentos de suicidio. A pesar de su amplia disponibilidad sin necesidad de receta médica y su uso común, gran parte de la población no es consciente de sus efectos perjudiciales. A su vez, la utilización en formulaciones combinadas incluyendo cafeína, antihistamínicos y opiáceos, aumenta el riesgo de intoxicación. Esto ha producido que la intoxicación por paracetamol sea cada vez más frecuente tanto en la atención de emergencia pediátrica como en adultos. El curso clínico de la hepatotoxicidad por acetaminofeno en pacientes con una única sobredosis se puede dividir clásicamente

en 4 etapas. Aunque cabe señalar que el curso es variable y está influenciado por varios factores, como la dosis y formulación del fármaco, la combinación con otras drogas y la presencia de enfermedad hepática preexistente. Las primeras manifestaciones de una sobredosis son leves e inespecíficas incluyendo náuseas, vómitos, malestar general y dolor abdominal. En general, estos síntomas no predicen de manera confiable la hepatotoxicidad posterior. La hepatotoxicidad por paracetamol se caracteriza por una marcada elevación de las transaminasas séricas (a menudo >3000 UI/L) dentro de las 24 a 36 horas que alcanza su pico máximo a las 72 horas. La TGO puede ser >10000 UI/L y típicamente más elevada que la TGP. El grado de elevación de transaminasas se correlaciona con el grado de daño

hepatocelular. La rápida progresión de la injuria hepática demuestra que la derivación temprana a un centro de trasplante es un factor clave para mejorar la supervivencia. La N-acetilcisteína es el fármaco que actúa como antídoto del paracetamol. Su eficacia máxima se obtiene en las diez horas postingesta, reduciendo la hepatotoxicidad entre 5-50%⁷. Aunque la FHF inducida por acetaminofeno se asocia con resultados más favorables en comparación con las otras etiologías, la mortalidad sin trasplante hepático es alta en aquellas personas que no responden a la N-acetilcisteína. La decisión de proceder al trasplante hepático es un desafío en el que debe evaluarse el riesgo de un retraso en la inclusión en lista de espera, la posibilidad de recuperación espontánea con el tratamiento médico, el estado crítico del paciente, la escasez de órganos y la necesidad de inmunosupresión a largo plazo. Debe tenerse en cuenta que más del 30% de los pacientes que cumplen los criterios de trasplante padecen de enfermedades psiquiátricas importantes, abuso de alcohol y otras sustancias tóxicas. Podemos mencionar que de los 452 trasplantes hepáticos realizados en nuestro hospital en sus primeros 10 años (2013-2022), 46 (10.2%) correspondieron a falla hepática fulminante y de ellos 9 casos por injuria hepática inducida por drogas. El caso descrito constituye el único de intoxicación por paracetamol en nuestra serie. En el estudio multicéntrico argentino publicado hasta el 2014

por Mendizábal y col.⁸ no se informó ningún caso de FHF por paracetamol, estos resultados contrastan con los reportes de EE. UU. y Europa donde el paracetamol es una de las etiologías más comunes de FHF⁹. Las posibles explicaciones de la baja incidencia de toxicidad en nuestro medio podrían ser que rara vez se utiliza como método de suicidio; rara vez se combina con otros analgésicos; y finalmente, los polimorfismos genéticos con mayor riesgo de desarrollar injuria hepática. Los resultados de sobrevida a 5 años para pacientes trasplantados de emergencia por paracetamol fueron comparables a los trasplantados por FHF por otras causas y a los cirróticos. A su vez, según la base de datos del Registro Europeo de Trasplante Hepático¹⁰, los problemas sociales postrasplante, el suicidio y la falta de adherencia a la inmunosupresión fueron casi un 10% mayor en el grupo acetaminofeno que para otras etiologías. Por lo tanto, la decisión de incluir y proceder con el trasplante hepático debe realizarse tempranamente en la injuria hepática aguda inducida por paracetamol, con consideraciones adicionales para pacientes psiquiátricos y problemas sociales. El enfoque multidisciplinario con seguimiento psiquiátrico a largo plazo puede reducir las tasas de suicidio postrasplante, mejorar la adherencia al tratamiento, y reducir el riesgo de pérdida del injerto.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Rajaram P, Subramanian R. Management of acute liver failure in the intensive care unit setting. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 403-8.
2. Athersuch TJ, Antoine DJ, Boobis AR, et al. Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: a perspective. *Toxicol Res (Camb)* 2018; 7: 347-57.
3. Mendizabal M, Tagliafichi V, Rubinstein F, et al. Liver transplantation in adults with acute liver failure: Outcomes from the Argentinean Transplant Registry. *Ann Hepatol* 2019; 18: 338-44.
4. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6: 648-51.
5. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
6. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
7. Mendizabal M, Marciano S, Videla MG, et al. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: perspectives from 6 transplant centers in Argentina. *Liver Transpl* 2014; 20: 483-89.
8. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen Toxicity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 9, 2023.
9. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 325-46.
10. Karvellas CJ, Safinia N, Auzinger G, et al. Medical and psychiatric outcomes for patients transplanted for acetaminophen-induced acute liver failure: a case-control study. *Liver Int* 2010; 30: 826-33.