

Ilustre Colegio Oficial de
Médicos de Teruel



Atalaya

MÉDICA TUROLENSE

2015

Nº 7



Presidente: Ismael Sánchez Hernández

Vicepresidente: Jesús Ángel Martínez Burgui

Atalaya Medica Turolense es el nombre de la cabecera de la revista que edita el Colegio Oficial de Médicos de Teruel. Esta revista servirá también para publicar aquellos temas que en cada momento interesen o preocupen a la profesión médica: Documentos de ética y deontología, observaciones o recomendaciones sobre aspectos asistenciales, legislación, convocatoria de premios, concursos, temas de interés médico actual, actividades colegiales, etc.

Se trata de una publicación de carácter semestral, abierta a todos los Médicos Colegiados en Teruel.

Comité Editorial:

Director: Jesús Ángel Martínez Burgui

Subdirector: Jesús Sánchez Padilla

Vocales del Colegio de Médicos de Teruel:

Sonia Sebastián Checa

Pedro I. Bono Lamarca

Beatriz Sanchís Yago

Agustín Galve Royo

Miguel Nassif Torbey

Comité Científico:

Coordinador: Jesús Ángel Martínez Burgui

José Manuel Sanz Asín (Servicio de Neurología del Hospital Obispo Polanco)

Clemente Millán Giner (Atención Primaria de Alcañiz)

Antonio Martínez Oviedo (Servicio de Urgencias del Hospital Obispo Polanco)

Carlos Izquierdo Clemente (Atención Primaria de Zaragoza)

Francisco Rodilla Calvelo (Servicio de Farmacología del Hospital Obispo Polanco)

Vicente Estopiñán García (Servicio de Endocrinología del Hospital obispo Polanco)

Rafael Saenz Guallar (Atención Primaria de Alcañiz)

José Enrique Ruiz Laiglesia (Servicio de Nefrología del Hospital Clínico)

Juan Carlos Cobeta García (Servicio de Reumatología del Hospital Miguel Servet)

Juan Antonio Domingo Morera (Servicio de Neumología del Hospital Miguel Servet)

Ivan Ulises Fernández-Bedoya Korón (Servicio de Radiodiagnostico del Hospital Obispo Polanco)

Joaquín Velilla Moliner (Servicio de Urgencias del Hospital Miguel Servet)

Enrique Alonso Formento (Servicio de Urgencias del Hospital Miguel Servet)

Ana Cristina Utrillas Martínez (Servicio de Cir. General y Aparato Digestivo del Hospital Obispo Polanco)

DISEÑO y MAQUETACIÓN: M.A. Cano

Edita: Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Teruel

Depósito Legal TE-131-2013

ISSN 2254-2671

Indexada en LATINDEX - Folio 24152

SUMARIO

Colaboración científica

Fray Luis de Granada y Juan de Arfe. Anatomistas del Renacimiento. F. Valle

5

Revisión científica

Mordedura por víboras. A. Martínez / M^a J. Borruel / L.J. Floria / M^a T. Espallargas / I. Burgués

9

Originales

Nuevos tratamientos en la Esclerosis Múltiple. A. González / L. Jarauta / J. Borrás / V. Caballero / F. Rodilla

Tratamiento de la Hepatitis C en la era de los nuevos antivirales. A. González / E. Garza / V. Caballero / F. Rodilla

Influencia de la vacunación antirrotaviral en la prevención de casos de gastroenteritis aguda en niños nacidos en el Sector Teruel entre los años 2011-2012. Á. Domingo

15

Notas Clínicas

Doctor, ¿otra apendicitis?. M^a J. Borruel / A. Martínez / A. Arturo Moreno / V. Estabén

Leishmaniasis visceral en pediatría. Revisión de nuestra casuística. T. Díaz / P. Sanz / V. Caballero / L. García / N. Martín / C. Castaño

Intoxicación con dosis inusualmente altas de Paracetamol. A. Díaz de Tuesta / L. Usieto / J. Velilla / D. Lahoz

Detección casual de un paraganglioma familiar en un niño afecto de acalasia. V. Caballero / P. Sanz / A. González / T. Ojuel

Estadío final de una enferma con CIA tipo Ostium Primum sin tratamiento quirúrgico. T. Ojuel / V. Caballero / M^a C. Valdovinos

Colgajo libre de músculo gracilis para reparación de eminencia tenar en paciente electrocutado. M^a P. Muniesa / M^a T. Espallargas / L. Javier Floría

Obstrucción completa de la carótida interna diagnosticada por oftalmólogo. María Pastor / T. Perales / N. Navarro

Cefalea hípica secundaria a malformación arteriovenosa cerebral. M. León / W. Pita / V. Suárez / C. Iannuzzelli

Enfisema periorbitario tras sonarse la nariz. C. Blanco / F. Roderó / F. J. Esteban / T. Díaz

37

Diagnóstico por imagen

Sepsis meningocócica. E. C. López / I. Coscollar / C. Castaño

Luxación temporomandibular bilateral secundaria a crisis comicial. E. C. López / V. Estabén / C. López

Tendón Peroneo accesorio en corredera retromaleolar: Conflicto de espacio. A propósito de un caso. M. P. Muniesa / M. Guillén / J. M. Villalba

Calcificación en "palomitas de maíz": Signo patognomónico de Hamartoma. T. Díaz / C. López / A. Martínez

77

Celebraciones y eventos

Cursos impartidos

Celebración del Día de la Patrona

81

INTOXICACIÓN CON DOSIS INUSUALMENTE ALTAS DE PARACETAMOL

Dra. Ana Díaz de Tuesta, Chow-Quan / Dra. Laura Usieto López/ Dr. Joaquín Velilla Moliner/ Dr. Daniel Lahoz Rodríguez
Adjuntos del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

La intoxicación por paracetamol es la principal causa de fracaso hepático agudo (FHA) en países desarrollados, sin embargo, en España es infrecuente (2,2% de los casos). El diagnóstico de FHA se basa en la exploración física (alteración del estado mental) y los hallazgos de laboratorio (INR>1,5). Además de la elevación de las transaminasas, las alteraciones del INR, la hiperbilirrubinemia, la hipoglucemia y la acidosis metabólica son las que definen mejor el grado de insuficiencia hepática. Es frecuente la insuficiencia renal progresiva (25% de la hepatopatía grave) y la encefalopatía que es secundaria a edema cerebral en el FHA de inicio rápido. Presenta una mortalidad del 20-40%. Presentamos un caso de intoxicación por PCT que debuta con fracaso hepático agudo por ingesta de dosis inusualmente altas y letales (100 grm), y realizamos una revisión del tema.

PALABRAS CLAVE

Intoxicación paracetamol, fallo hepático fulminante, trasplante hepático

ANUSUAL HIGH DOSES OF ACETAMINOPHEN POISONING

ABSTRACT

Acetaminophen poisoning is the leading cause of acute liver failure (ALF) in developed countries, however, it is uncommon in Spain (2.2% of cases). ALF diagnosis is based on physical examination (altered mental status) and laboratory findings (INR > 1.5). In addition to the elevation of transaminases, INR disturbances, hyperbilirubinemia, hypoglycemia and metabolic acidosis are best define the degree of hepatic impairment. Often progressive renal insufficiency (25% of severe liver) encephalopathy and cerebral edema secondary to the ALF quick Start. It has a mortality rate of 20-40%. We present a case of poisoning by acetaminophen debuting with acute liver failure by unusually high intake and lethal dose (100 gr), and we review the issue.

KEY WORDS

paracetamol poisoning, fulminant liver failure, liver transplantation

INTRODUCCIÓN

El paracetamol (PCT) o acetaminofén es una de las principales causas de intoxicación medicamentosa en el mundo¹. En España, es la primera causa de intoxicación farmacológica en menores de 5 años². Mientras que en Estados Unidos³ y en el Reino Unido es la principal causa de fracaso hepático agudo (FHA)⁴, en España es infrecuente (2,2% de los casos), siendo la principal causa el virus de la hepatitis B⁵.

El diagnóstico de FHA se basa en la alteración del estado mental y los hallazgos de laboratorio (INR>1,5) sobre hígado previamente sano. La evaluación inicial debería incluir una rápida identi-

ficación de la causa subyacente con énfasis en las causas tratables. Además de pruebas serológicas, es importante tóxicos en orina, pruebas de imagen a nivel hepático e indagar sobre la ingesta de medicamentos. El FHA es confundido a veces con otras entidades como la sepsis con colestasis intrahepática, enfermedades sistémicas con afectación hepática y cerebral y descompensación aguda de enfermedad hepática crónica³ que se deben descartar.

CASO CLÍNICO

Varón de 26 años, con esquizofrenia y trastorno por abuso de alcohol y tóxicos, con un inten-

to autolítico hace 10 años. Es encontrado en su domicilio, con disminución del nivel de conciencia (Glasgow 4-1-4), pupilas midriáticas reactivas, taquipneico y con hipoglucemia de 22 mg/dl. Precisa suero glucosado hipertónico intravenoso y tras su corrección, no mejora neurológicamente. En su traslado, cursa con hipotensión de 60/33 mmHg, por lo que se intensifica la fluidoterapia, y ante su persistencia se inicia dopamina intravenosa. Cuarenta y ocho horas antes de su ingreso el paciente había comentado a la familia la ingesta de 10 cajas de paracetamol de 500 mg, (20 comprimidos por caja, equivalente a 100 g), y 24 horas antes presentaba náuseas que cursó con un vómito hemático.

A su llegada a nuestro Centro, en shock, con Glasgow 2-3-4, estuporoso, con fluctuación del nivel de conciencia, pupilas midriáticas poco reactivas, mirada conjugada neutra e hipotonía de miembros. Presentaba taquipnea, sin signos de hipoperfusión periférica y leve ictericia cutánea. La auscultación cardiopulmonar era normal y a nivel abdominal destacaba dolor a la palpación en hipocondrio derecho, sin defensa. No mostraba lesiones de venopunción o hematomas.

En la analítica (datos reflejados en la Tabla 1) destacaba importante leucocitosis con neutrofilia, coagulopatía, hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas e hiperamonemia. Además acidosis metabólica severa, insuficiencia renal aguda, hiperpotasemia, y elevación de la mioglobina en sangre y en orina. La presencia de coma de origen metabólico, junto a los resultados analíticos confirmaron el fracaso hepático agudo y al PCT como responsable. Precisó intubación orotraqueal, así como medidas de soporte y perfusión de N-acetilcisteína. Cursó con hemorragia digestiva alta (a través de la sonda nasogástrica) por diátesis hemorrágica. Fue derivado para la realización de trasplante hepático donde se procedió al mismo con buena evolución clínica.

DISCUSIÓN

El PCT se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, con una vida media de 2 a 4 horas. En sobredosis, la mayor parte de PCT se absorbe en 2 horas, pero no alcanza el pico plasmático hasta las 4 horas⁶. El PCT es una hepatotóxina dosis-dependiente siendo la dosis potencial-

mente tóxica en adultos si es por ingesta única de >200 mg/kg (o 10 grm) en 8 h, y si es con dosis repetidas supraterapéuticas de >200 mg/kg (o 10 grm) en 24 horas, >150 mg/kg (o 6 grm) durante 24 h en las 48 horas previas, o >100 mg/kg (o 4 grm) en pacientes con factores de riesgo⁷.

El PCT se metaboliza en el hígado por tres vías distintas: la sulfatación, la glucoronización y la oxidación microsomal en el citocromo P450. Las dos primeras se encargan del 95% del fármaco y producen metabolitos inofensivos que se excretan en orina. En el contexto de una sobredosis, se saturan la sulfatación y la glucoronización, desviándose mayor cantidad de fármaco hacia la oxidación, que produce N-acetil-p-benzoquinonamina (NAPQI), metabolito hepatotóxico. NAPQI en condiciones normales se conjuga con el glutatión "hepatoprotector" para ser eliminado vía renal. Cuando el glutatión se agota, el NAPQI se liga a macromoléculas hepáticas y provoca necrosis centrolobulillar e insuficiencia hepatocelular secundaria. Existen factores de riesgo como las drogas que inducen el citocromo P450 (anti-convulsivantes) o la depleción de glutatión (ingesta crónica de alcohol, desnutrición o ayuno) que potencian el daño hepático en pacientes con sobredosis de PCT⁸.

Las manifestaciones clínicas siguen clásicamente cuatro fases secuenciales en la intoxicación aguda.

- Pre-lesional (0-24 h post-ingesta): Cursan asintomáticos o malestar, náuseas, vómitos, epigastralgia.

- Inicio daño hepático (24 h- 3 días post-ingesta): Asintomático o moderada afectación del estado general. Se detecta como primera alteración un aumento de transaminasas a la que puede seguir una disminución del Quick, y colostasis con subictericia.

- Daño hepático máximo (a partir del 3-4 día post-ingesta): Puede haber fallo hepático agudo. La GOT y GPT alcanzan valores máximos (pueden superar hasta 100 veces los valores normales), cursa con alteración del INR, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia y acidosis metabólica. Es posible la insuficiencia renal progresiva (25% de la hepatopatía grave) pudiendo ser su mecanismo la necrosis tubular aguda, síndrome hepatorenal, alteración hemodinámica o rabdomiolisis⁹. Tam-

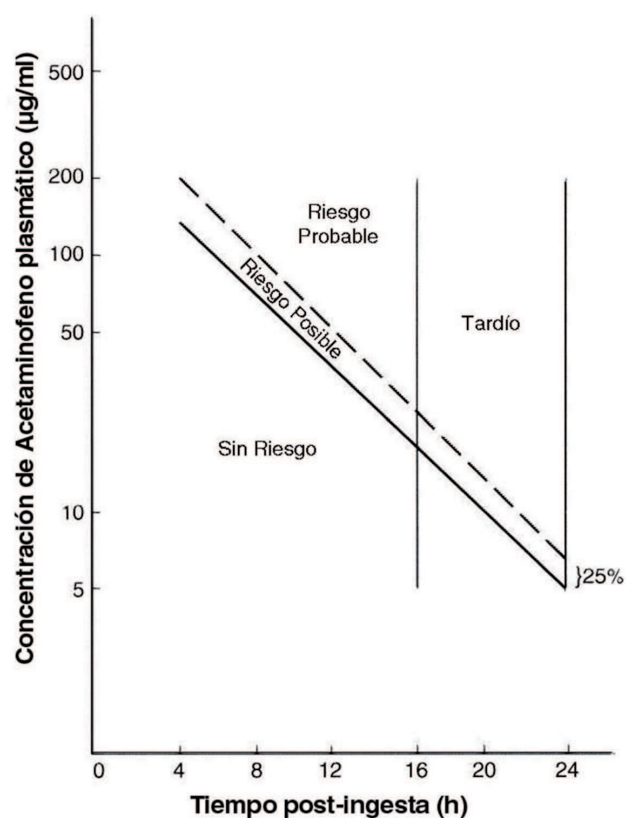


Fig. 1.

bién se han descrito anemia hemolítica, pancreatitis aguda o necrosis miocárdica. Puede llegar a la muerte por hemorragia, distress respiratorio, sepsis, fallo multiorgánico o edema cerebral.

- Periodo de recuperación (4 días-2 semanas post-ingesta): Normalización de enzimas hepáticas. La resolución histológica puede necesitar meses. No presentan disfunción hepática crónica residual^{8,10,11}.

Conociendo los valores de PCT en plasma y las horas transcurridas desde la ingesta, es posible evaluar el riesgo de hepatotoxicidad, aplicando el Normograma adaptado de Rumack-Matthew (Fig. 1)¹² que indica si debe administrarse el antídoto.

Pero sólo es válido cuando la concentración sérica de PCT se obtiene entre las 4 y las 24 horas tras una sobredosis aguda (dosis única), no siendo aplicable si se desconoce el tiempo transcurrido de la ingesta, en ingesta crónica o fraccionada, o hayan transcurrido un mínimo de 4 horas desde la misma. En pacientes con factores de riesgo (previamente descritos) se les puede

reducir los valores de paracetamolemia del nomograma "150" en un 25% adicional para mayor seguridad.

El tratamiento se basa en dos conceptos:

1) Descontaminación gastrointestinal, con el uso de carbón activado. Indicado en las 1-2 horas post-ingesta. Disminuye su absorción en un 90%. La dosis recomendada es de 50 gr vía oral7.

2) N-acetilcisteína (NAC), antídoto específico. Precursor metabólico del glutatión que actúa rellenando sus depósitos hepáticos y conjugándose con la NAPQI, con lo que anula su efecto hepatotóxico. Su máxima eficacia se produce en las primeras 10 h de la ingesta, reduciendo la hepatotoxicidad (de 50 a 5%) y mortalidad global (de 8 a 0%); sin embargo, el uso más tardío también ha probado ser beneficioso. Sus indicaciones aparecen reflejadas en la Tabla 2. La dosis recomendada es vía oral o intravenosa (preferible esta última debido a la alta incidencia de vómitos en estos pacientes): Oral (boca o sonda nasogástrica): una carga inicial de 140-150 mg/Kg seguida de 70 mg/kg, cada 4 horas durante 72 horas (total 17 dosis). Intravenosa: 150 mg/kg en 200 ml de suero glucosado al 5% a pasar en 1 hora, seguido de 50 mg/kg en 500 ml de suero glucosado a pasar en 4 horas y posteriormente 100 mg/kg en 1000 ml de suero glucosado a pasar en 16 horas^{1,7}.

Se han descrito por encima del 3%, reacciones anafilactoides con la administración de NAC intravenosa y en pacientes asmáticos, por lo que deben ser monitorizados; si el cuadro es leve o moderado se debe reducir la dosis a la mitad y recibir antihistamínicos y/o corticoides^{3,8}.

Los criterios de transplante hepático en estos enfermos son: pH arterial < 7,3 o la combinación de encefalopatía hepática grado III o IV, creatinina sérica > 300 µmol/L y tiempo de protrombina >100 segundos, o la concentración de lactato arterial > 3,5 mmol/L a su ingreso o > 3 mmol/L 24 h tras la ingesta del PCT o tras la reposición de líquidos. Ante su identificación, es mejor comentarlo con la Unidad de transplante hepático tan pronto sea posible¹³.

Tabla 1. Datos de laboratorio

	A su ingreso	A las 2 horas del ingreso	Valores de referencia
<i>Hemograma</i>			
Leucocitos (103/ μ L)	33.0	16.7	3.7-9.5
Neutrófilos (%)	94.9	94.9	40-70
Hematíes (106/ μ L)	4.41	3.27	4.32-5.66
Hemoglobina (g/dl)	14.3	10.6	13.2-18
Hematocrito (%)	43.7	32.2	39-51
Plaquetas (103/ μ L)	195	165	125-450
<i>Hemostasia</i>			
Actividad de Protrombina (%)	7		80-120
INR	8.73		0.9-1.44
TTPA (seg)	48		26-39
Fibrinogeno (g/dl)	1.2		1.4-4
<i>Gasometría venosa</i>			
pH	7.04	7.14	7.35-7.45
pCO ₂ (mmHg)	19.3	30.9	35-45
Bicarbonato (mEq/L)	5	10	21-26
Exceso de base (mEq/L)	-25.6	-18.4	-2-3
<i>Bioquímica</i>			
Glucosa (mg/dl)	100	687	74-106
Urea (mg/dl)	66	52	17-43
Creatinina (mg/dl)	2.95	2.62	0.67-1.17
Sodio (mEq/L)	125	120	136-146
Potasio (mEq/L)	7	5.2	3.5-5.1
Cloro (mEq/L)	92	84	101-109
Bilirrubina total (mg/dl)	3.9	3.2	0.3-1.2
Bilirrubina directa (mg/dl)	1.73	1.71	0-0.2
<i>Enzimas</i>			
Fosfatasa alcalina (U/L)		143	30-120
GGT (U/L)	110	72	0-55
AST (U/L)	15776	8359	0-50
ALT (U/L)	477	11936	0-50
LDH (U/L)		11096	0-248
CPK (U/L)	756		0-171
<i>Marcadores Cardíacos</i>			
Troponina (ng/ml)	0.72	0.66	0-0.06
Mioglobina (ng/ml)	10245	13145.1	17.4-105.7
<i>Otros</i>			
Amonio en plasma (μ Mol/L)	910		9-35
Lactato en plasma (mg/dl)	76.7		4.5-19.8
<i>Tóxicos en orina*</i>	negativos		
<i>Niveles de paracetamol</i>			
<i>en sangre (μg/ml)</i>	210		
INR: Cociente internacional normalizado. TTPA: Tiempo de tromboplastina Parcial Activado. GGT: Gammaglutamil transpeptidasa. AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanina aminotransferasa. LDH: Lactato deshidrogenasa CPK: Creatin fosfoquinasa.*Determinación en orina a anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiazepinas, cannabinoides, metabolitos de la cocaína, metadona, metaanfetaminas y opiáceos			

Tabla 2. Manejo de la intoxicación por Paracetamol (PCT)⁷.**Manejo de intoxicación aguda de PCT**

A. < 1 hora de la ingesta: Carbón Activado y continuar algoritmo B.

B. 1-8 horas de la ingesta: Medir niveles de PCT en plasma entre las 4-8 horas de ingesta y aplicar el normograma:

- Por debajo de la línea: No requiere tratamiento
- Por encima de la línea: Iniciar NAC

C. > 8 horas de la ingesta: Iniciar NAC. Medir niveles de PCT y analizar ALT.

Aplicar normograma:

- Por debajo de la línea o > 24 horas postingesta:
 - Si ALT normal: Suspender NAC
 - Si ALT alterada: Continuar NAC
- Por encima de la línea: Iniciar NAC. Medir ALT al acabar infusión de NAC:
 - Si ALT normal: No necesita continuar estudio
 - Si ALT alterada: Continuar NAC y monitorización

Manejo de la intoxicación con dosis repetidas supraterapéuticas de PCT.

Medir niveles de PCT y ALT:

- ALT normal y niveles de PCT <120 µmol/L (20 mg/L): No necesita tratamiento
- Otros resultados: Iniciar NAC. Repetir niveles de PCT y ALT a las 8 horas:
 - ALT normal o igual: - Si: No necesita tratamiento
 - No: Continuar NAC y comprobar ALT cada 12 horas, con otros parámetros BQ

NAC: N-acetilcisteína. ALT: Alanina aminotransferasa. BQ: Bioquímicos: Transaminasas, tiempo de protrombina, creatinina, urea, glucosa séricas y gasometría arterial basal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kennon J, Heard. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. N Engl J Med 2008; 359:285-92.
2. Noguera Julián A, Martínez Sánchez L, Luaces Cubells C. Intoxicación por paracetamol. En: Mintegui S, editor. Manual de intoxicaciones en pediatría. Madrid: Ergón SA; 2008; p.134.
3. Fontana RJ. Acute Liver Failure including Acetaminophen. Med Clin North Am. 2008; 92(4): 761-94.
4. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. J Clin Gastroenterol. 2009;43(4):342-9.
5. Escorsell A, Mas A, de la Mata M, and the Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: Analysis of 267 cases. Liver Transpl. 2007;13:1389-95.
6. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Hepatitis inducida por agentes tóxicos y medicamentos. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al., eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. Aravaca: Mc-Graw-Hill. p.2026-7.
7. Daly FFS, Fountain JS, Murray L, Graudis A, Buckley NA. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand-explanation and elaboration. MJA 2008; 188 (5): 296-302.

8. Algren A. Review of N-acetylcysteine for the treatment of acetaminophen (paracetamol) toxicity in pediatrics. Second meeting of the subcommittee of the expert committee on the selection and use of essential medicines. Sept 2008. (consultado 29-9-2011). Disponible en:

http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/acetylcysteine_rev.pdf

9. Kleinman JG, Breitenfeld RV, Roth DA: Acute renal failure associated with acetaminophen ingestion: report of a case and review of the literature. *Clin Nephrol* 1980;14: 201-205.
10. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007 Aug;11(3):525-48.
11. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010 Jul 17;376(9736):190-201.
12. Rumack Bh, Matthew H. acetaminophen poisoning ant toxicity. *Pediatrics* 1975; 55:871-876.
13. Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Manegement of paracetamol poisoning. *BMJ* 2011; 342:d2218 doi: 10.1136/bmj.d2218.