



CASOS CLÍNICOS

Fracaso renal agudo debido a intoxicación por paracetamol

J. L. Herrero, I. Castellano, J. R. Gómez-Martino, R. Novillo y A. Covarsí

Sección de Nefrología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

RESUMEN

La intoxicación por paracetamol se manifiesta clásicamente por hepatotoxicidad, siendo la insuficiencia renal un evento inusual, sobre todo en ausencia de daño hepático fulminante o alteraciones hemodinámicas severas.

Presentamos el caso de una mujer de 22 años que, tras la ingestión de 11,5 gramos de acetaminofén presentó un fracaso renal agudo. El curso clínico y los datos de laboratorio apoyaron el diagnóstico de necrosis tubular aguda. La paciente precisó hemodiálisis, pero la recuperación de la función renal fue completa. Revisamos el metabolismo del paracetamol y las posibles causas de fallo renal en los casos de ingesta masiva de dicho fármaco.

Palabras clave: **Paracetamol. Fracaso renal agudo. Necrosis tubular.**

ACUTE RENAL FAILURE SECONDARY TO PARACETAMOL INTOXICATION

SUMMARY

Paracetamol poisoning is manifested by hepatotoxicity, but acute renal failure is very rare, especially when there is no fulminant hepatic damage with encephalopathy or severe haemodynamic alterations.

We present here the case of a 22-year-old woman who presented with acute renal failure after the ingestion of 11.5 g of acetaminophen. The clinical course and laboratory data were consistent with tubular necrosis. The patient required hemodialysis, but finally renal function returned to normal. The acetaminophen pharmacology and the differential diagnosis of acute azotemia in paracetamol overdose are reviewed.

Key words: **Acetaminophen. Acute renal failure. Tubular necrosis.**

Recibido: 27-X-2000.

En versión definitiva: 2-III-2001.

Aceptado: 2-III-2001.

Correspondencia: Dra. Inés Castellano

Sección de Nefrología

Hospital San Pedro de Alcántara

Avda. Millán Astray, s/n.

10003 Cáceres

INTRODUCCIÓN

El paracetamol es uno de los analgésicos más utilizados en nuestro medio y una de las drogas ingeridas con más frecuencia con fines tóxicos¹. Aunque generalmente es una droga segura cuando se utiliza a dosis terapéuticas, puede producir daño hepático severo si se ingiere en cantidades masivas. La insuficiencia renal es rara, produciéndose sólo en el 2% de los pacientes intoxicados², y cuando se produce suele estar asociada a insuficiencia hepática fulminante³; en estos casos, la afectación renal es debida a síndrome hepatorenal o a necrosis tubular aguda por hipotensión. Sin embargo, se han descrito casos de insuficiencia renal no acompañada de daño hepático fulminante⁵⁻⁸, y en menos ocasiones, sin alteración en los parámetros analíticos hepáticos⁹⁻¹¹.

Presentamos aquí el caso de una paciente con fracaso renal agudo tras la ingestión de 11,5 g de paracetamol, en la cual los datos clínicos, analíticos y la evolución fueron concordantes con una necrosis tubular aguda, con recuperación completa de la función renal.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 22 años ingresa en nuestra sección por fracaso renal agudo. Entre sus antecedentes personales destacaba un intento de suicidio a los 14 años por ingesta de fármacos que se resolvió con lavado gástrico, y posteriormente tratamiento antidiurético hasta los 18 años.

Tres días antes de su ingreso ingiere 23 comprimidos de Termalgín® (correspondiente a 11,5 g de paracetamol), comenzando de manera casi inmediata con vómitos y dolor abdominal. El día del ingreso acude al servicio de urgencias donde se objetiva una elevación de las enzimas hepáticas (GOT = 5.058 UI/l, GPT = 7.430 UI/l, LDH = 2.498 UI/l), alteración de las pruebas de coagulación (actividad de protrombina de 38%, tiempo parcial de trombo-plastina activada de 29 segundos) e insuficiencia renal aguda (creatinina sérica 4,4 mg/dl, urea 105 mg/dl), ingresando en la unidad de cuidados intensivos. En las 48 horas siguientes se aprecia descenso de las transaminasas y mejoría de las pruebas de coagulación acompañadas de empeoramiento de la función renal y disminución del volumen de diuresis a 600 cc/24 horas, a pesar de dosis elevadas de furosemida intravenosa (360 mg/día).

Al ingreso en nuestra sección su TA era de 130/70 mmHg, su peso de 63 kg y su T.^a de 37° C. La exploración física fue normal. En la analítica se obje-

tivó una urea de 152 mg/dl, creatinina de 6,9 mg/dl, glucosa 82 mg/dl, ácido úrico 7,5 mg/dl, sodio 142 mEq/l, potasio 3,5 mEq/l, calcio 8,6 mg/dl, fósforo 4,6 mg/dl, CPK 29 UI/l, GOT 478 UI/l, GPT 2.595 UI/l, GGT 43 UI/l, LDH 177 UI/l, bilirrubina total 1,5 mg/dl. El hemograma mostró un hematocrito de 40%, hemoglobina de 12,3 g/l, 5.100 leucocitos con fórmula normal y 160.000 plaquetas. Las pruebas de coagulación evidenciaron una actividad de protrombina del 63%, un tiempo de cefalina de 28 segundos y fibrinógeno de 353. En orina la proteinuria fue de 0,5 g/24 h, sodio 42 mmol/l, potasio 7,5 mmol/l y urea 3,5 g/24 h. Se calculó una fracción excrecional de sodio de 2% y un cociente BUN/creatinina de 6,2. En el sedimento se encontraron 5 hematíes y 15 leucocitos por campo. La ecografía abdominal mostró unos riñones de 11 cm, con aumento de la ecogenicidad, sin alteraciones a nivel de otros órganos.

Se realizaron 3 sesiones de hemodiálisis, comenzando al octavo día con aumento de la diuresis, mejoría progresiva de la función renal y normalización de las pruebas de función hepática (tabla I).

DISCUSIÓN

La insuficiencia renal aguda se produce en menos del 2% de todos los envenenamientos por paracetamol y aproximadamente en el 10% de los casos más severos². Se estima que el 1% de los pacientes con intoxicación aguda desarrolla insuficiencia renal lo suficientemente grave como para requerir diálisis⁵. Generalmente se acompaña de daño hepático severo³, y en este caso, la insuficiencia renal es debida a síndrome hepatorenal o necrosis tubular aguda secundaria a hipotensión. Sin embargo, hay casos de fallo renal sin daño hepático fulminante⁴⁻⁸

Tabla I. Evolución de los parámetros analíticos

Día	1	2	3	4	10	16	30
GOT (UI/l)	5.058	3.711	478	175	18	19	
GPT (UI/l)	7.430	6.130	2.585	1.923	233	62	
LDH (UI/l)	2.498	239	177			166	
B.T. (mg/dl)	1,8	1,5		1,5			0,4
Cr (mg/dl)	4,4	6,3	6,9	6,7	8,5	1,6	0,7
U (mg/dl)	105	140	152	95	103	37	23
A. Prot. (%)	38	63			80	95	
Diuresis (ml/24 horas)	1.000	600	500	600	1.700	6.600	2.300

GOT: transaminasa glutámico oxalacética, GPT: transaminasa glutámico pirúvica, LDH: lactato deshidrogenasa; B.T: bilirrubina total; Cr: creatinina; U: urea; A. Prot.: actividad de protrombina.

e incluso, en algunas ocasiones, de manera aislada, sin alteración en las enzimas hepáticas⁹⁻¹¹. No está claro el mecanismo que lleva a la insuficiencia renal en estas situaciones.

El paracetamol se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, presentando un pico plasmático a los 30-60 minutos de la ingestión. En circunstancias normales, se metaboliza en el hígado mediante 3 vías: glucuronización conjugada, conjugación no sulfato y oxidación microsomal¹². Las dos primeras suponen las vías mayores de metabolización, excretándose por vía renal como glucurónido (63%) y sulfato (34%). Menos del 5% utiliza el sistema citocromo P-450, convirtiéndose en un metabolito activo que se liga al glutatión y se elimina como ácido mercaptúrico. Un 1% de la droga se excreta sin metabolizar.

Cuando se consumen cantidades muy elevadas de paracetamol, se deplecionan las reservas hepáticas de glucurónido y sulfato, produciéndose un aumento en la formación de un metabolito activo por la vía menor, que si no está ligado al glutatión, se une a proteínas citosólicas tisulares en una o dos horas, produciendo necrosis celular. Las drogas que inducen el citocromo P-450, como los anticonvulsivantes, o la depleción de glutatión, en casos de ingesta crónica de alcohol, desnutrición o ayuno, potencian el daño hepático en pacientes con sobredosis de paracetamol¹².

Al igual que en el hígado, el riñón también se afecta en la intoxicación por acetaminofén². El mecanismo por el cual se produce la insuficiencia renal aguda tras la ingestión de cantidades tóxicas de dicha droga no se conoce. La mayoría de los casos de lesión renal sin toxicidad hepática se han producido en pacientes jóvenes⁹. Con la edad se produce una depleción de glutatión, lo que ha llevado a pensar que los jóvenes pueden estar protegidos de la hepatotoxicidad debido a unos niveles más elevados de glutatión en el hígado, produciéndose daño a nivel renal por una vía diferente. Algunos de estos casos de jóvenes habían recibido tratamiento con N-acetilcisteína, lo cual soporta la hipótesis de que la depleción de glutatión lleva a la hepatotoxicidad, pero no a la nefrotoxicidad.

La alteración renal se puede producir por varios mecanismos: 1) insuficiencia renal prerrenal en pacientes muy graves, con inestabilidad hemodinámica e hipotensión, 2) síndrome hepatorenal, 3) necrosis tubular aguda, 4) rhabdomiolisis⁸.

Los primeros síntomas de la intoxicación por paracetamol son anorexia, náuseas y vómitos, que ocurren a partir de las 4 horas de la ingestión. La elevación de las transaminasas es más tardía, detectándose a veces cuando ya no hay niveles ele-

vados de paracetamol en sangre, y recuperan su valor normal al cabo de una o dos semanas. A veces se acompaña de alteración en la síntesis de factores de la coagulación, con alargamiento del tiempo de protrombina. Los niveles de bilirrubina suelen ser normales.

Son necesarias dosis > 140 mg/kg para producir daño hepático¹³. Los niveles de paracetamol en sangre determinan el riesgo de hepatotoxicidad y puede utilizarse el nomograma de Rumack-Matthew para predecirlo¹⁴.

Como tratamiento de la intoxicación puede realizarse aspiración y lavado gástrico, pero sólo son útiles cuando se llevan a cabo en las primeras horas tras la ingestión. El carbón activado disminuye la absorción, aunque tiene utilidad solamente treinta minutos después de la ingesta².

Los pacientes que presentan riesgo de hepatotoxicidad según el nomograma de Rumack-Matthew, deben recibir tratamiento con un antídoto del paracetamol, la N-acetilcisteína. Es segura y eficaz, evitando la necrosis hepatocelular mediante la reposición de las reservas de glutatión, o bien actuando como un sustrato alternativo para conjugarse con el metabolito reactivo. No parece que la N-acetilcisteína disminuya el daño renal, y no está indicada en pacientes con nefrotoxicidad aislada¹⁵.

La hemodiálisis no es eficaz para la eliminación del paracetamol¹⁶, y el papel de la hemoperfusión es controvertido, pudiendo ser útil en las primeras horas¹⁷.

Nuestra paciente ingirió una dosis de 175 mg/kg de paracetamol, comenzando de manera casi inmediata con náuseas y vómitos, lo que probablemente evitó un desenlace fatal. A nivel analítico presentó una elevación importante de las transaminasas, con alteración de las pruebas de coagulación, e insuficiencia renal, pero en ningún momento manifestó datos de encefalopatía hepática. El mecanismo por el cual se produjo fallo renal no está claro, aunque posiblemente fuese debido a una necrosis tubular aguda. Otros factores etiológicos, tales como síndrome hepatorenal, alteración hemodinámica o rhabdomiolisis fueron descartados en base a los datos analíticos.

Aunque no es frecuente el desarrollo de un fracaso renal lo suficientemente severo como para requerir diálisis, nuestra paciente precisó tres sesiones, comenzando posteriormente con poliuria y recuperación total de la función renal.

Respecto al tratamiento, no recibió medicación específica, puesto que al ingreso ya habían pasado más de 72 horas y todas las medidas conocidas para evitar la hepatotoxicidad son ya ineficaces en esta fase.

En resumen, aunque el mecanismo por el cual se produce el fracaso renal agudo en pacientes intoxi-

cados por acetaminofén en ausencia de daño hepático fulminante no está claro, parece tratarse de una necrosis tubular aguda. La recuperación completa de la función renal es la norma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gunnell D, Hawton K, Murray V: Use of paracetamol for suicide and non-fatal poisoning in the UK and France: are restrictions on availability justified? *J Epidemiol Community Health* 51: 175-179, 1997.
2. Blakely P, McDonald BR: Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* 6: 48-53, 1995.
3. Proudfoot AT, Wright N: Acute paracetamol poisoning. *BMJ* 3: 557-558, 1970.
4. Boyer TD, Rouff SL: Acetaminophen-induced hepatic necrosis and renal failure. *JAMA* 218: 440-441, 1971.
5. Eguía L, Materson BJ: Acetaminophen-related acute renal failure without fulminant liver failure. *Pharmacotherapy* 17: 363-370, 1997.
6. Cobden I, Record CO, Ward MK, Kerr DNS: Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *BMJ* 284: 21-22, 1982.
7. Akça S, Süleymanlar I, Tuncer M, Ersoy F, Süleymanlar G: Isolate acute renal failure due to paracetamol intoxication in an alcoholic patient. *Nephron* 83: 270-271, 1999.
8. Kleinman JG, Breitenfeld RV, Roth DA: Acute renal failure associated with acetaminophen ingestion: report of a case and review of the literature. *Clin Nephrol* 14: 201-205, 1980.
9. Ammenti A, Ferrante R, Spagna A: Renal impairment without hepatic damage after acetaminophen overdose. *Pediatr Nephrol* 13: 271-272, 1999.
10. Ker K, Makker S: Acute renal failure due to acetaminophen ingestion without concurrent hepatotoxicity. *Am J Med* 82: 1280-1281, 1987.
11. Campbell NRC, Baylis B: Renal impairment associated with an acute paracetamol overdose in the absence of hepatotoxicity. *Postgrad Med J* 68: 116-118, 1992.
12. Mitchell JR, Thorgeirsson SS, Potter WZ, Jollow DJ, Keiser H: Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *Clin Pharmacol Ther* 19: 676-684, 1974.
13. Lovejoy FH Jr, Linden CH: Intoxicación aguda y sobredosis medicamentosa. En: *Principios de Medicina Interna*. Editores: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martín JB, Fauci AS, Root RK. Madrid: Editorial McGraw-Hill-Interamericana de España. p. 2.518. 12.^a edición, 1991.
14. Rumack BH, Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 55: 871-876, 1975.
15. Anker AL, Smilkstein MJ: Acetaminophen concepts and controversies. *Emerg Med Clin North Am* 12: 335-349, 1994.
16. Farid NR, Glynn JP, Kerr DNS: Hemodialysis in paracetamol self-poisoning. *Lancet* 2: 396-398, 1972.
17. Gimson AES, Brande S, Mellon PJ, Canalese J, Williams R: Earlier charcoal haemoperfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet* 2: 681-683, 1982.