

# **INTOXICACIÓN GRAVE POR PARACETAMOL**

# **INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE**

**\* Se caracteriza por :**

- Hepatitis aguda de menos de 6 meses de evolución.**
- Encefalopatía hepática**
- TP < 40 %/INR > 1.5**

# INTÉRVALO ICTERICIA-ENCEFALOPATÍA

**Trei  
1970**

**Bernuau  
1986**

**Gimson  
1986**

**O'Grady  
1993**

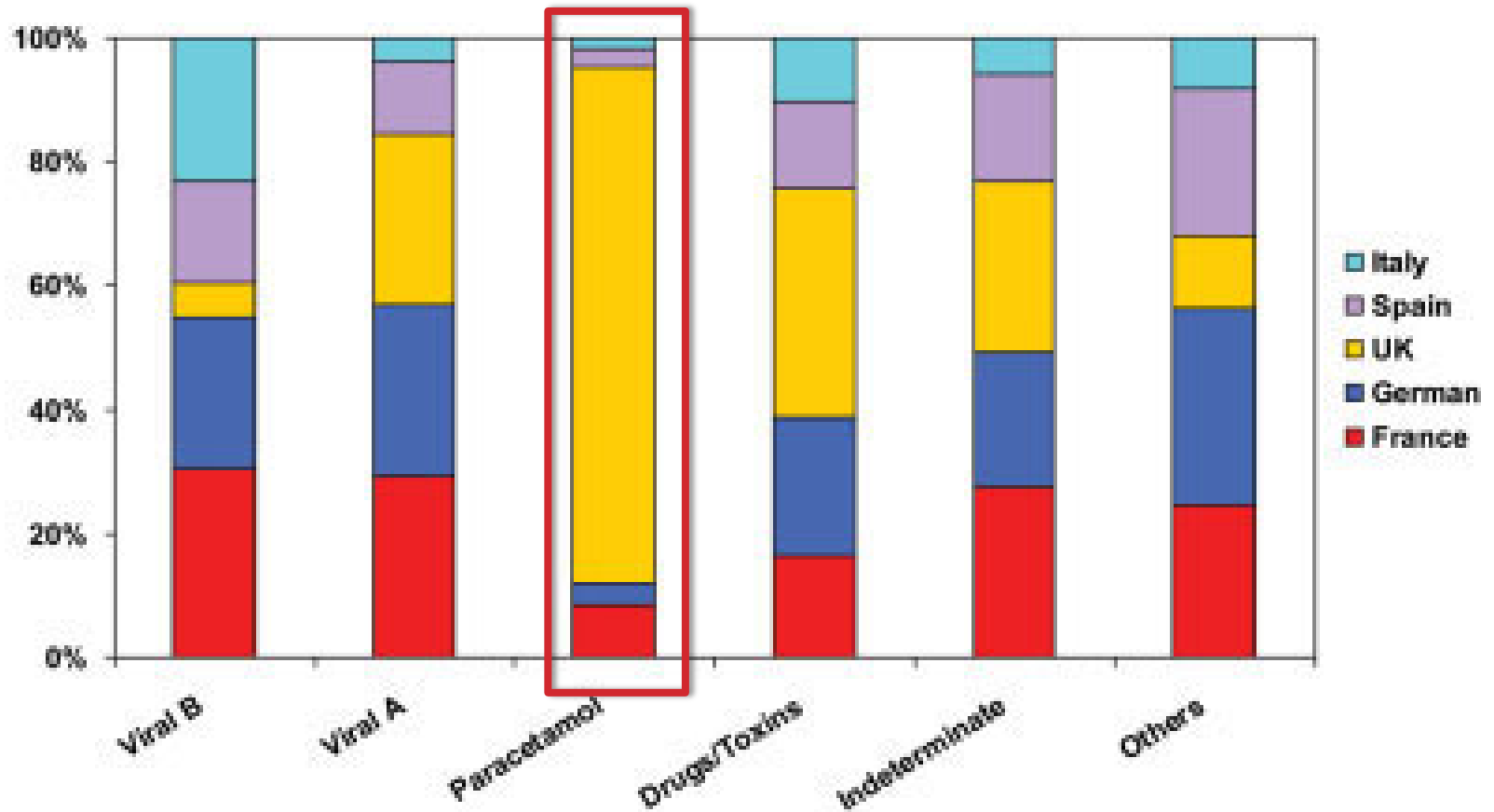
Fulminante 0 - 14 días	Fulminante 0 - 14 días	Fulminante 0 - 14 días	Hiperaguda 0 - 7 días
Subfulminante 15-60 días	Subfulminante 15-90 días	Subfulminante 15 - 60 días	Aguda 8 - 28 días
		Inicio tardío 61 - 180 días	Subaguda 29 - 72 días

# ETIOLOGÍA

	Drug		Viral			Unknown	Other
	Paracetamol	Non-paracetamol	HAV	HBV	HEV		
Spain 1992-2000 <sup>18</sup>	2%	17%	2%	32%	..	35%	12%
Sweden 1994-2003 <sup>19</sup>	42%	15%	3%	4%	..	11%	25%
UK 1999-2008 <sup>20</sup>	57%	11%	2%	5%	1%	17%	7%
Germany 1996-2005 <sup>21</sup>	15%	14%	4%	18%	..	21%	28%
USA 1998-2001 <sup>22</sup>	39%	13%	4%	7%	..	18%	19%
Australia 1988-2001 <sup>23</sup>	36%	6%	4%	10%	..	34%	10%
Pakistan 2003-05 <sup>24</sup>	0%	2%	7%	20%	60%	7%	4%
India 1989-96 <sup>25</sup>	0%	1%	2%	15%	44%	31%	7%
Sudan 2003-04 <sup>26</sup>	0%	8%	0%	22%	5%	38%	27%

..=not reported. HAV=hepatitis A virus. HBV=hepatitis B virus. HEV=hepatitis E virus.

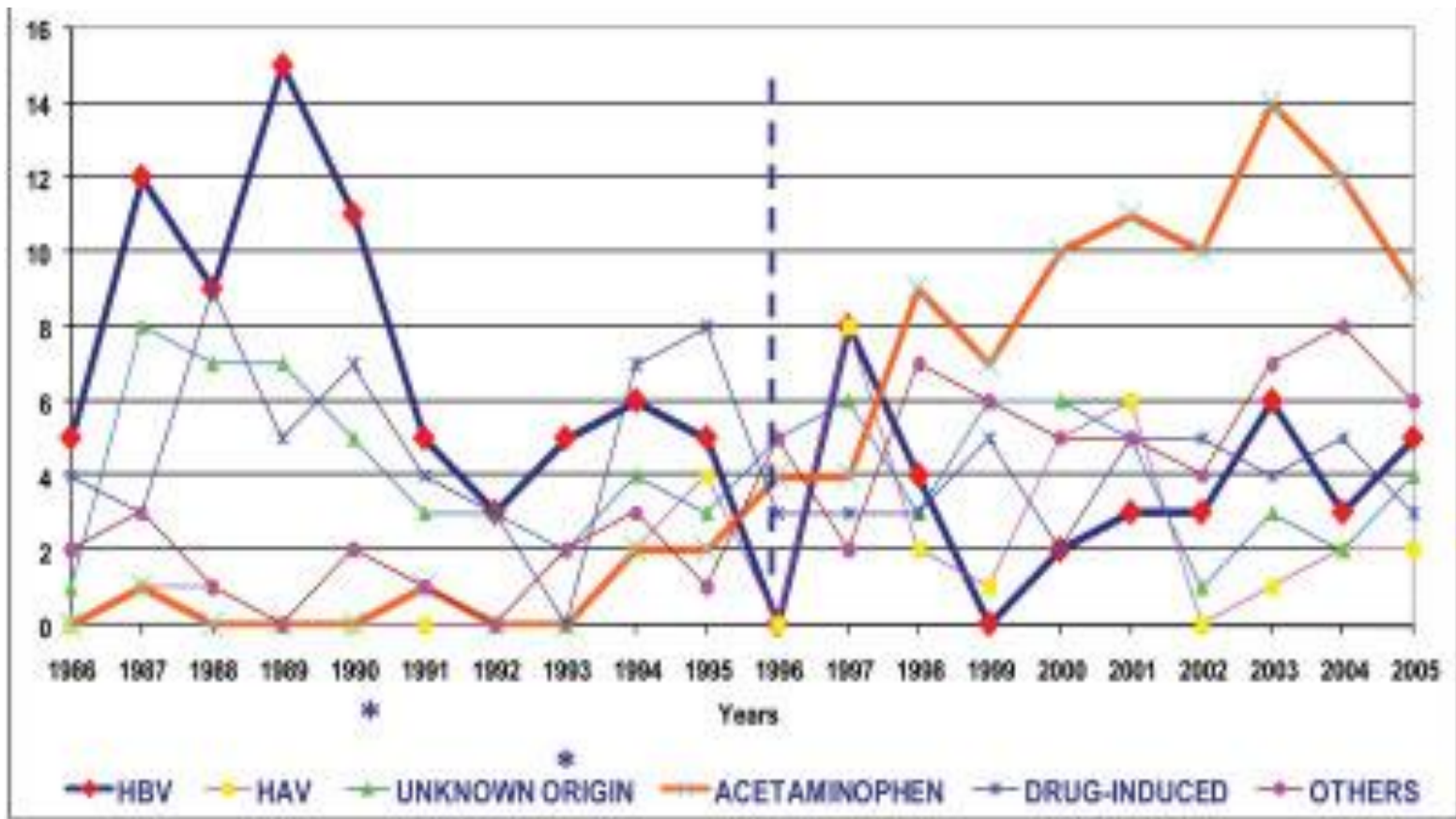
# ETIOLOGÍA Y TOH



# CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS 1988-2010

	Period 1 n=62	Period 2 n=267	Current series n=87
<b>Origin, n (%):</b>			
<b>European Community (EC)</b>	60 (97%)	260 (97%)	66 (76%)
<b>Non-EC</b>	2 (3%)	7 (3%)	21 (24%)
<b>Etiology, n (%):</b>			
<b>Viral</b>	26 (42%)	98 (37%)	25 (29%)
<b>Toxic</b>	5 (8%)	52 (19%)	27 (31%)
<b>Unknown</b>	27 (44%)	86 (32%)	21 (24%)
<b>Other</b>	4 (6%)	31 (12%)	14 (16%)
<b>Viral FH, n (%):</b>			
<b>HBV (<math>\pm</math>HDV)</b>	25 (96%)	86 (88%)	21 (84%)
<b>HAV</b>	1 (4%)	5 (5%)	3 (12%)
<b>Other viruses</b>	0	7 (7%)	1 (4%)
<b>Toxic FH, n (%):</b>			
<b>Paracetamol</b>	0	6 (12%)	8 (30%)
<b>Non paracetamol</b>	5 (100%)	46 (88%)	19 (70%)

Period 1 (1988-1992) (Castells, Gastroenterology 1993); Period 2 (1992-2000) (Escorsell, Liver Transpl 2007).



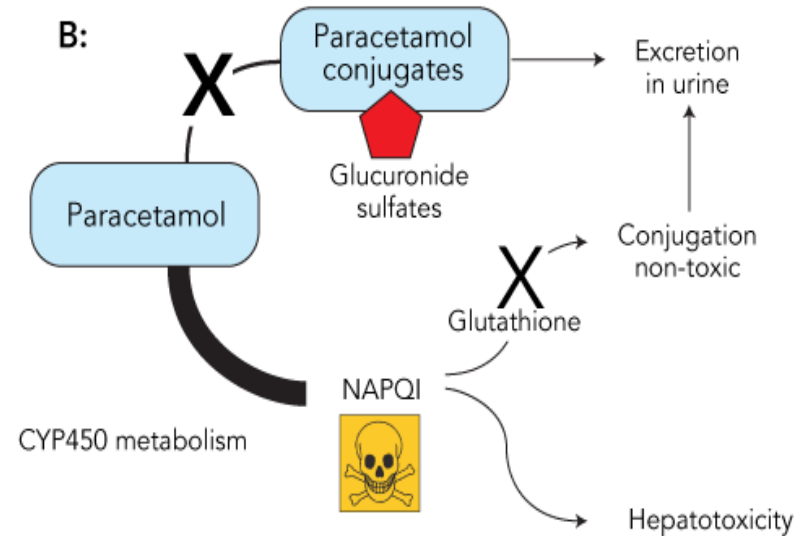
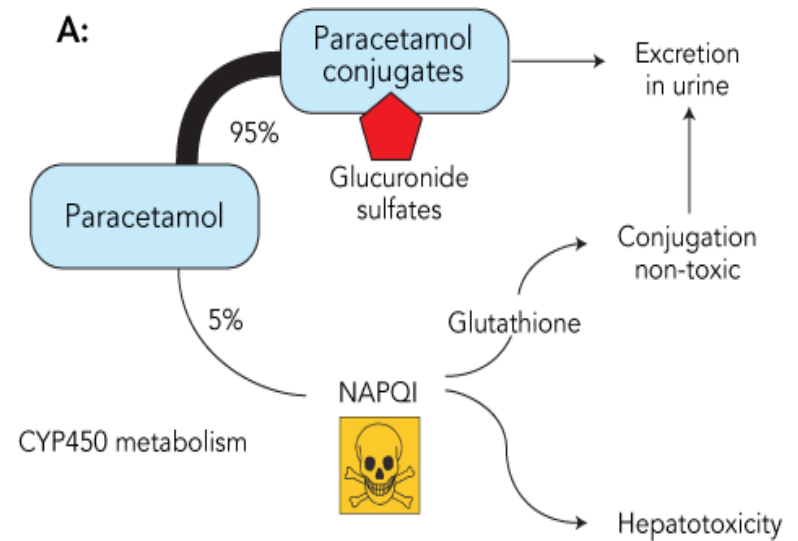
\* not DC

# MECANISMO DE TOXICIDAD POR PARACETAMOL

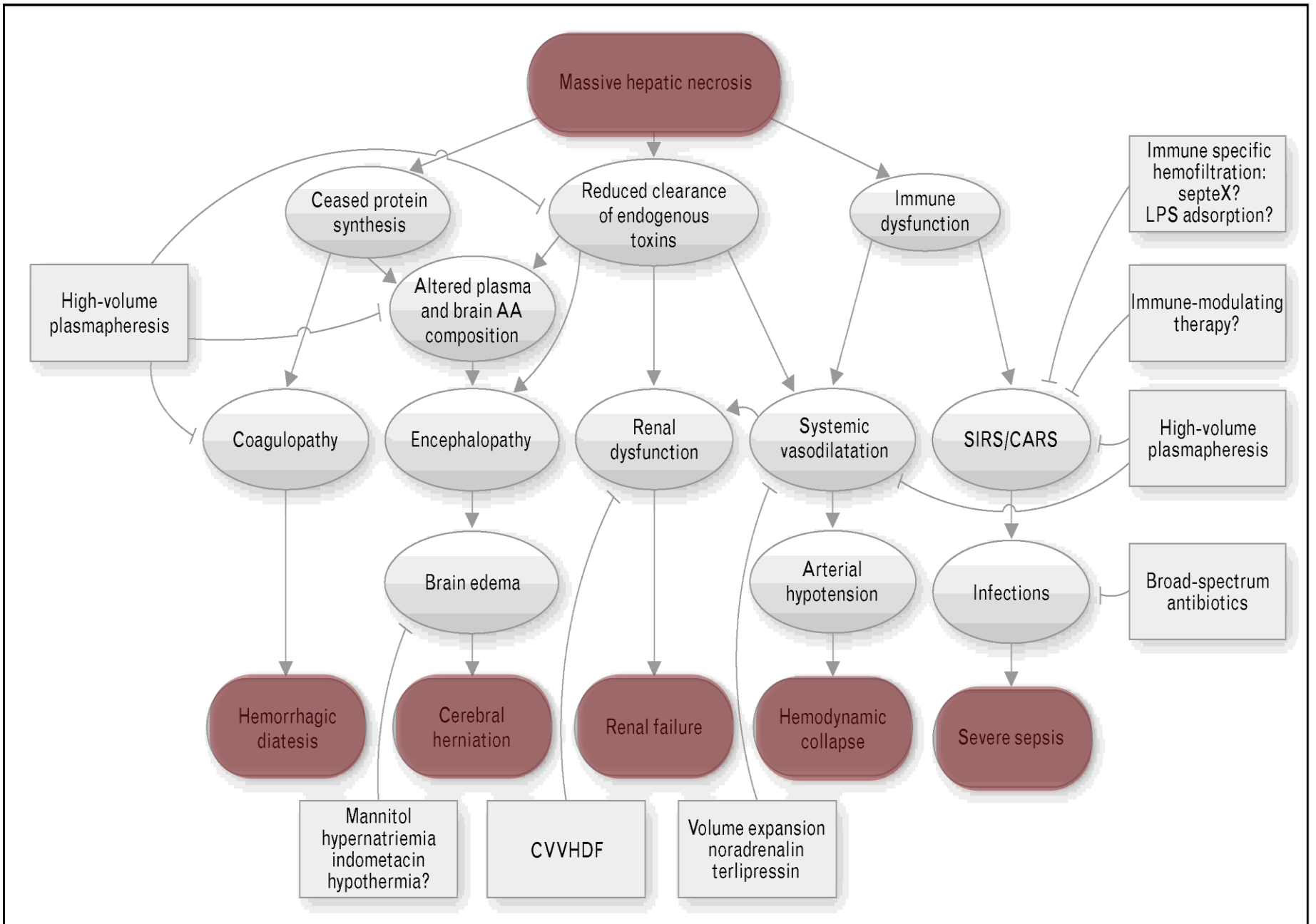
## METABOLITOS TÓXICOS

## DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

## ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA







# **CASO CLÍNICO**

**Mujer de 48 años con consumo de enol (4-5 cervezas/día), sin AMC. Casada con dos hijos.**

**Antecedentes patológicos:**

- Trastorno depresivo con dos intentos previos de autolisis. Tto. Con fluoxetina y topiramato.**
- Trastorno de conducta alimentaria (anorexia, bulimia). Controles por PSQ de Manresa.**
- Asma extrínseca sin descompensaciones graves.**
- TBC pleural en la infancia. Se desconoce si realizó tratamiento.**

# **CUADRO CLÍNICO**

**Consumo de 24 g de paracetamol + una botella de cava con intento de autolisis**

**Consulta tras 48 hrs por vómitos y dolor abdominal en el hospital de Manresa.**

**Al ingreso hemodinámicamente estable, consciente, orientada y sin datos de EH.**

# ANALÍTICA INICIAL

DÍA	1
BT	2.9
AST/ALT	3600/6300
Ph/BIC/EB	7.23/15.5/-12
TP	18%

# **MANEJO INICIAL**

**Se inicia el manejo habitual de IHAG por paracetamol con:**

- N-acetilcisteína**
- Profilaxis antibiótica y antifúngica**
- Monitorización hemodinámica, analítica y del estado de consciencia**

**Al ingreso:  
hemodinámicamente  
estable, afebril.  
Destaca bradipsiquia  
leve, no flapping, leve  
dolor a la palpación  
abdominal en  
epigastrio.**

	1	1
BT/BD	3,5/2.4	
AST/ALT	12935/8710	14240/10.120
TP/Fib/INR	25/1.4/3	indetectable
LEUC./N	13.000/96	
Cr./pH	1.9/7.2	2,5
Na/K/ca	139/3.8/<5	
LDH/GGT/FA	16.300/57/16 8	
Hto/Hb	33/11	
NH4/Lact	201/66	
Alb.	26	

# **CRITERIOS DE TOH EN H. FULMINANTE**

**Insuficiencia hepática aguda (TP < 40% o INR > 1.5) + la aparición de encefalopatía hepática grado III-IV.**

**En la hepatitis fulminante por intoxicación por paracetamol:**

**pH < 7.3 con independencia del grado de encefalopatía**

**o**

**Tres criterios siguientes:**

- Encefalopatía II-IV +**
  - INR > 6.5 +**
- Creatinina sérica > 3.4 mg/dl.**



**NÚMERO DE MUERTOS POR ENFERMEDADES HEPÁTICAS: 10.000/AÑO**

**NÚMERO DE TRASPLANTES/AÑO: 1000**



**ACCESO AL TRASPLANTE: 10 %**





# CONTRAINDICACIONES PSIQUIÁTRICAS

- **Absolutas:**

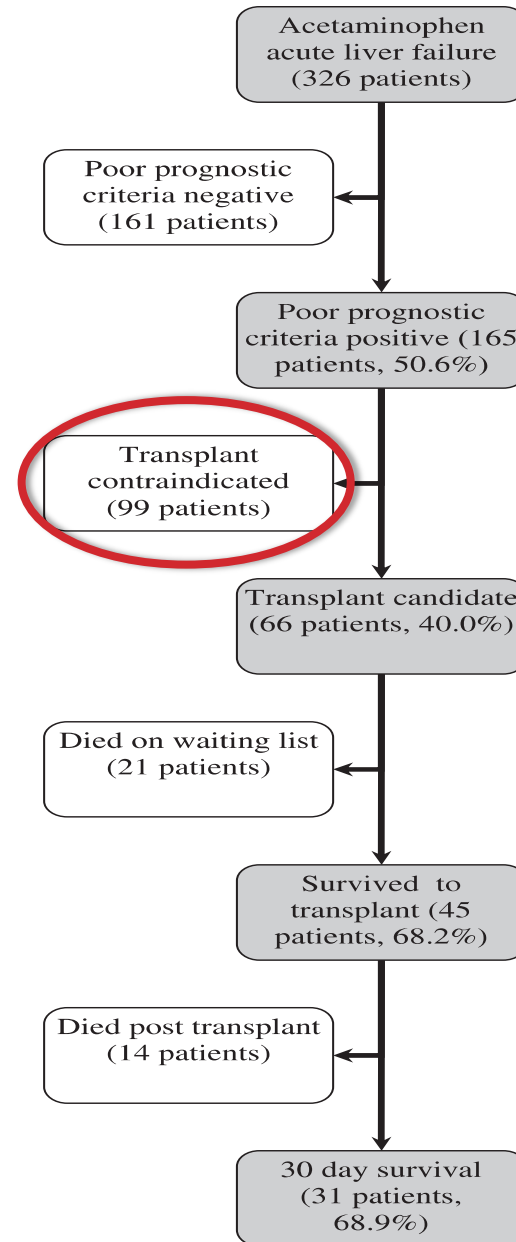
- Esquizofrenia descompensada
- Trastorno bipolar descompensado
- Trastorno mental orgánico crónico: retardo mental, demencia, trastorno mental con soporte que no corrige el déficit

- **Relativas:**

- Trastorno de personalidad (en especial tr. antisocial)
- Depresión severa
- Trastorno de la conducta alimentaria
- Trastorno mental orgánico crónico que se corrige con soporte

# NÚMERO Y EVOLUCIÓN DE TOH EN FHA POR PARACETAMOL

57% P  
43% O

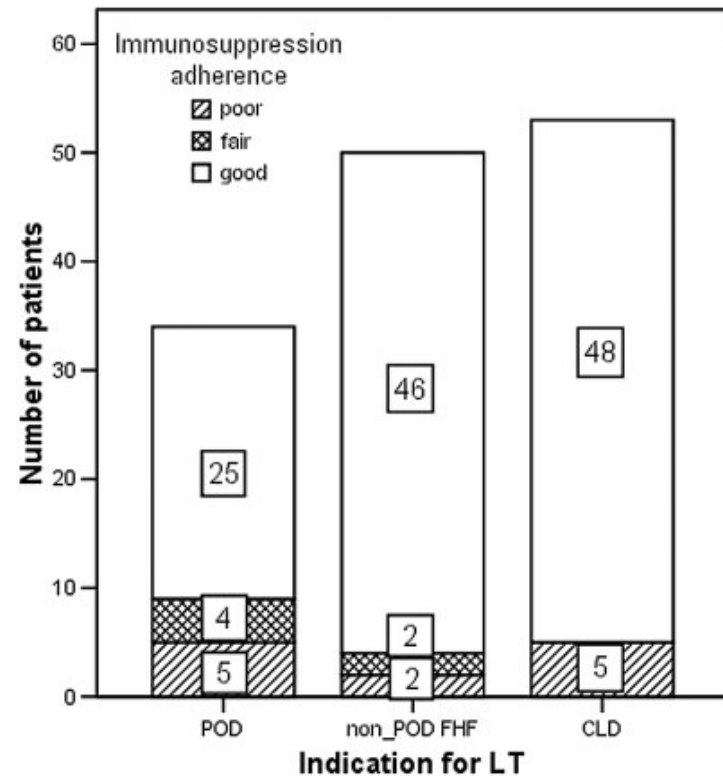
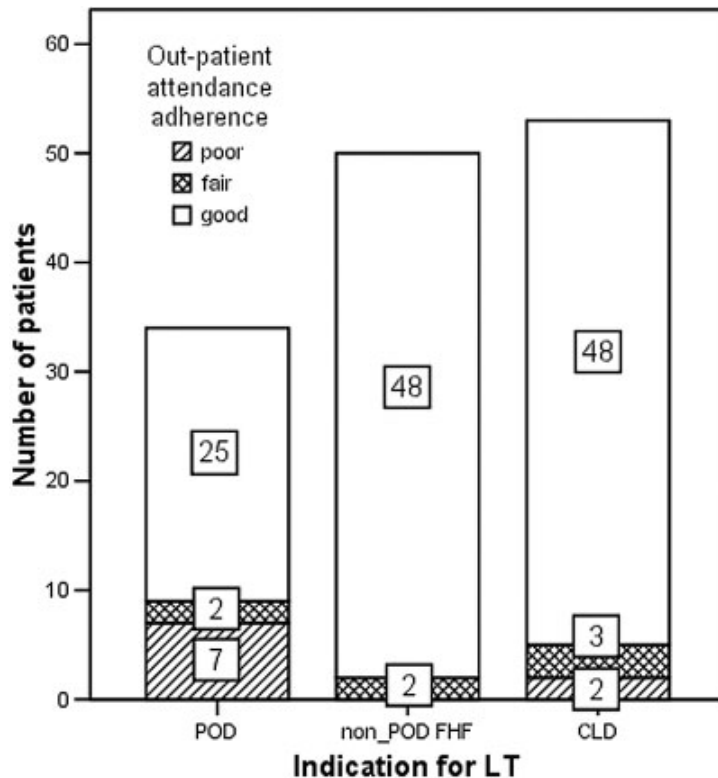


# CARÁCTERÍSTICAS PRE TOH

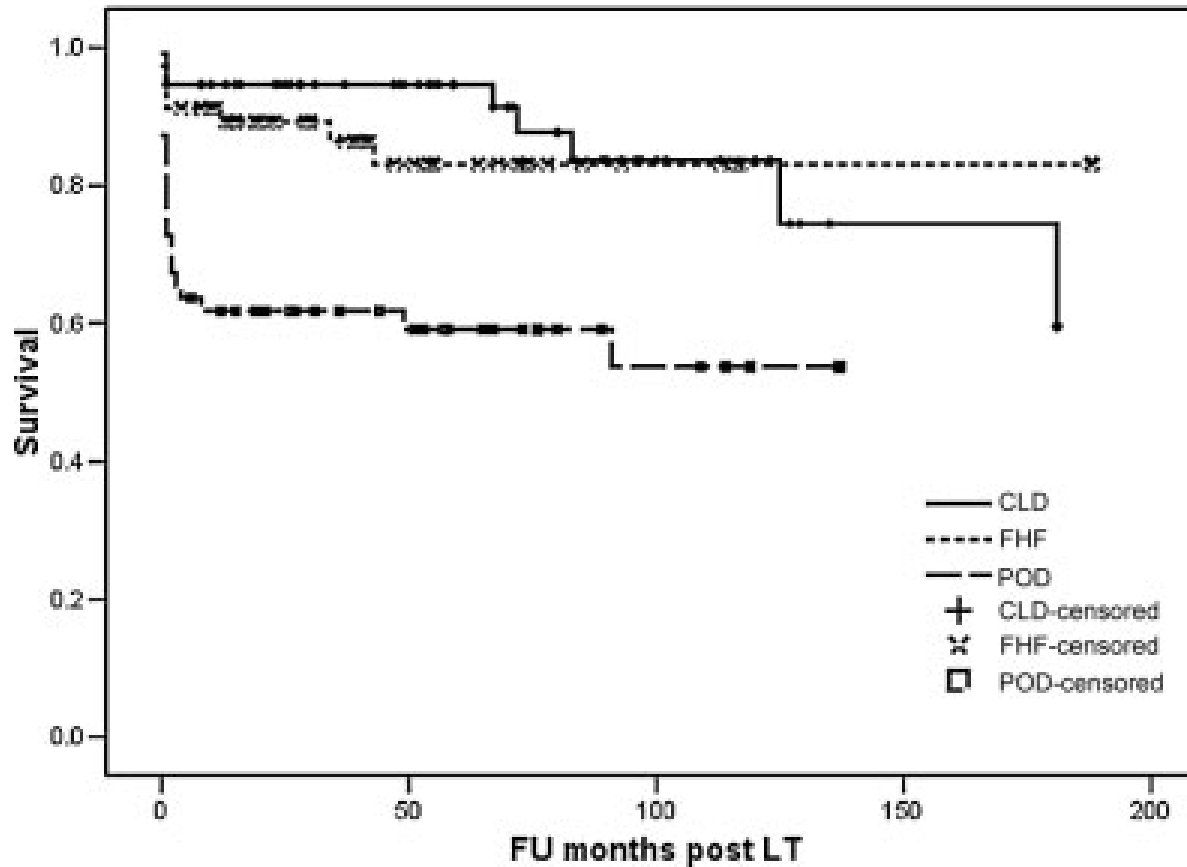
TABLE 1. Pretransplant Characteristics by Disease Group

	POD (n = 55)	Non-POD FHF (n = 57)	CLD (n = 56)
Gender: male	17	26	20
Median age in years (range)	32 (12-57)	32 (14-64)	34.5 (15-57)
Median follow-up in months (range)	53 (1-137)	41.5 (1-188)	67 (1-181)
30-day mortality ( $P < 0.0001$ )	14/55 (25%)	3/57 (5%)	1/56 (2%)
Alcohol misuse	12/54 (22%)	7/55 (13%)	8/55 (15%)
Drug abuse	4/54 (7%)	8/53 (15%)	3/54 (6%)
Psychiatric history ( $P < 0.0001$ )	23/54 (43%)	2/56 (4%)	4/56 (7%)
Inpatient psychiatric treatment	3/54 (6%)	1/56 (2%)	0/56
Outpatient psychiatric treatment ( $P = 0.007$ )	10/54 (19%)	3/56 (5%)	1/56 (2%)
Depression ( $P < 0.0001$ )	19/54 (35%)	2/56 (4%)	2/56 (4%)
Anxiety	1/54 (2%)	0/56	1/56 (2%)
Personality disorder	1/54 (2%)	1/56 (2%)	1/56 (2%)
Eating disorder	2/54 (4%)	0/56	0/56

# ADHERENCIA A VISITAS E IS EN EL POST-TOH



# SV SEGÚN MOTIVO DEL TOH



# EVOLUCIÓN

- **Progresivamente presenta empeoramiento del estado del consciencia hasta - EH IV -> . IOT+VM**
  - . Catéter de PIC**
  - Oligoanuria**
- **Se inician sesiones de MARS**

# Soporte hepático extracorpóreo

- **Sistemas de detoxificación**

Hemodiálisis

Hemofiltración

Plasmaféresis

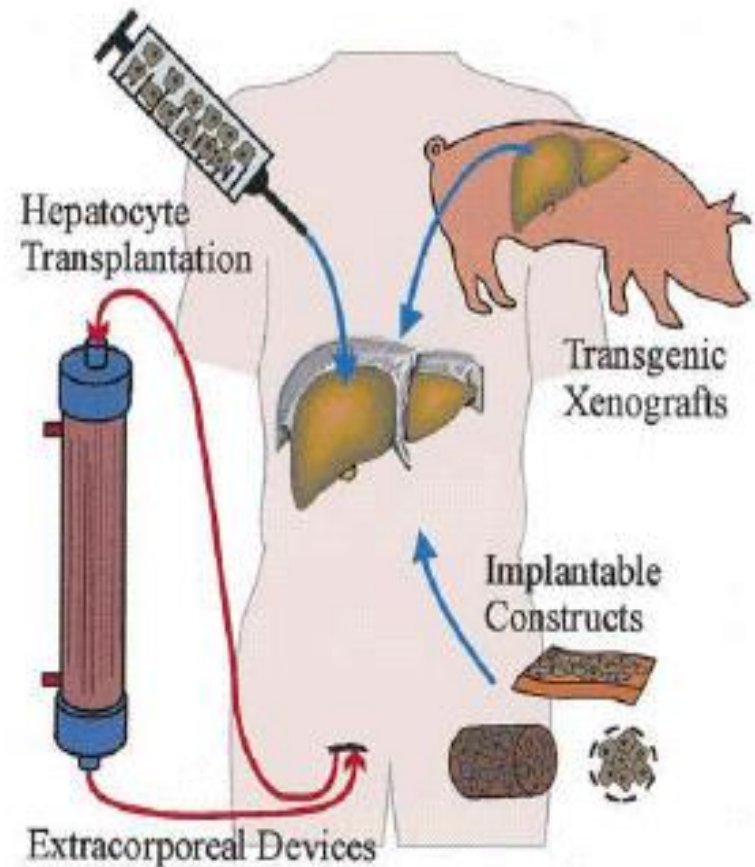
Perfusión resinas

Perfusión carbón

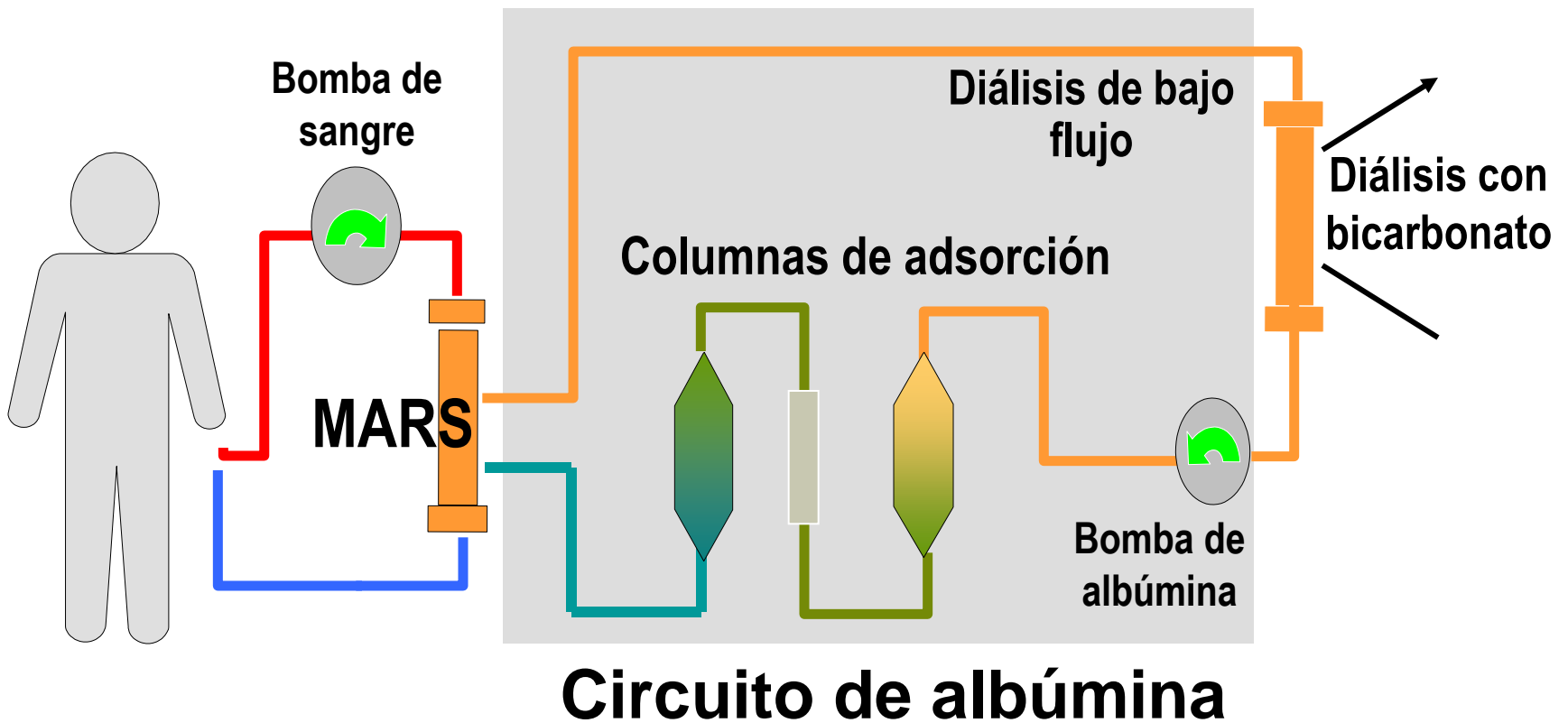
Diálisis contra albúmina

- **Hígado bioartificial**

- **Trasplante de hepatocitos**



# Sistema MARS





## **Substancias hidrosolubles dializadas:**

**Amonio, creatinina, urea**

## **Substancias unidas a albúmina dializadas:**

**Bilirubina, AB, BZP, cobre, A. grasos de cadena media, A. araquidónico, triptófano, metabolitos de l'ON, citoquinas (IL-6, TNF), elimina ác. Aromáticos y aumenta los ramificados.**

# Acute Liver Failure

Optimal Medical Care

Liver Support Systems

Bridge

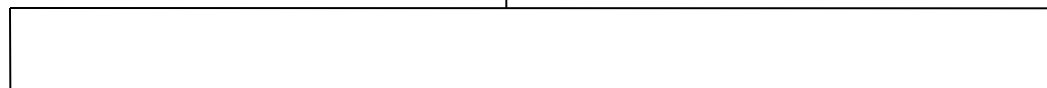


Liver Transplantation

Liver Regeneration

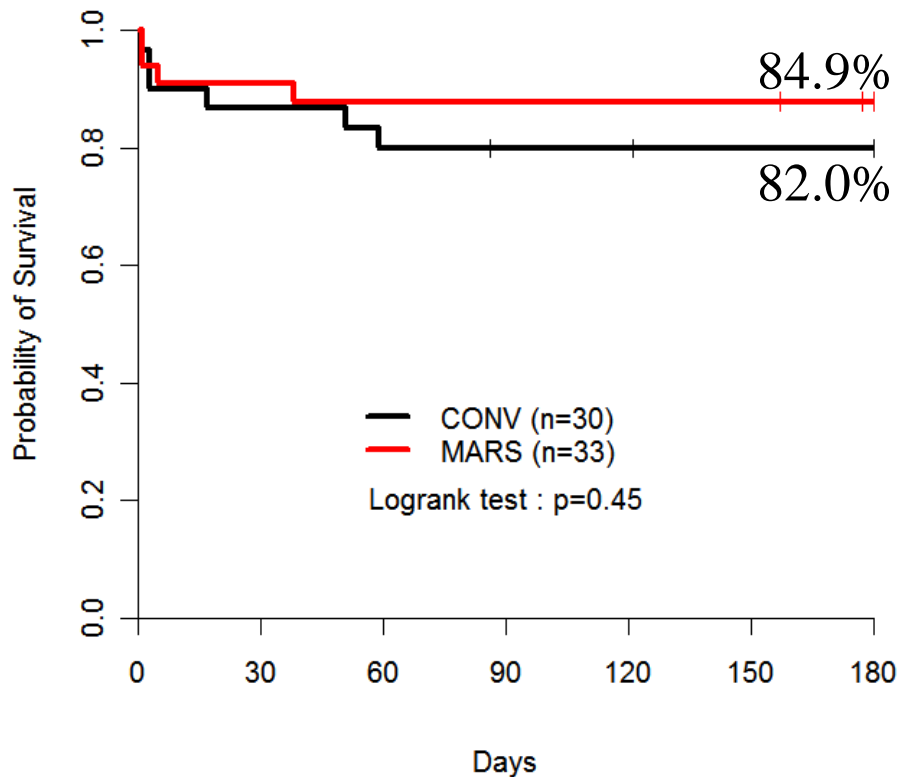
Recovery/Survival

Patient improvement  
Neurological  
Hemodynamic  
Biological  
Liver, kidney  
Inflammation/Sepsis

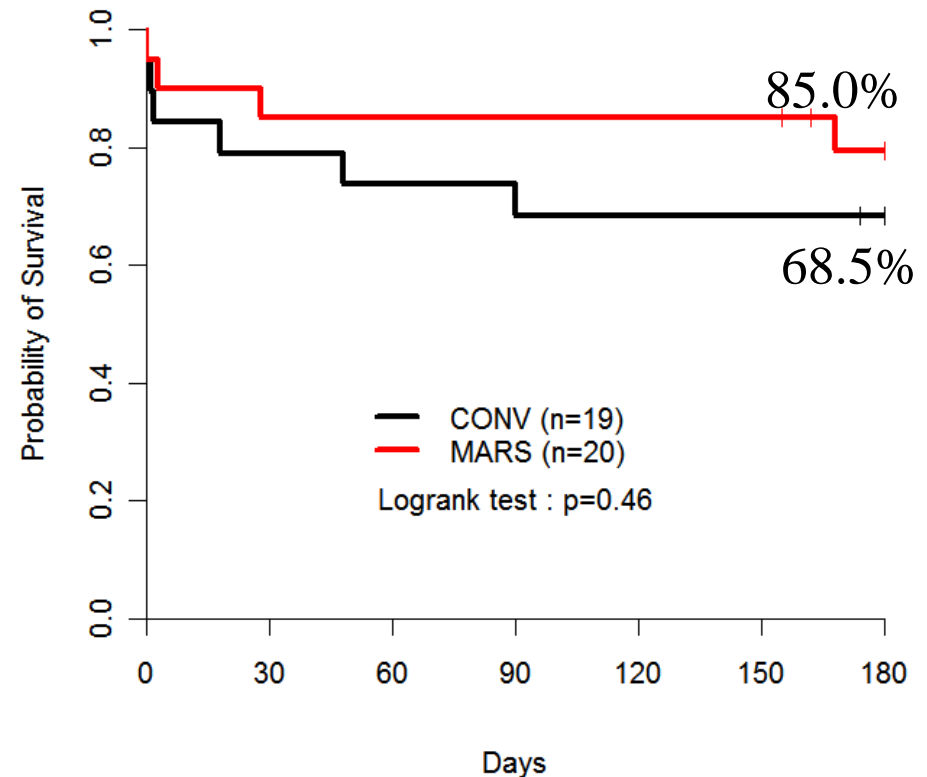


# MARS vs Tratamiento Convencional en IHAG: Supervivencia a 6 meses

Survival curve for ITT patients with non paracetamol etiology



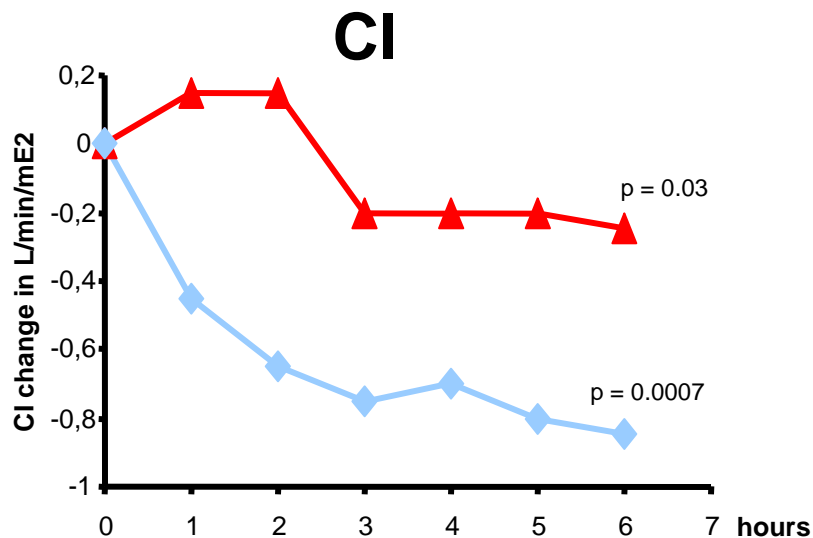
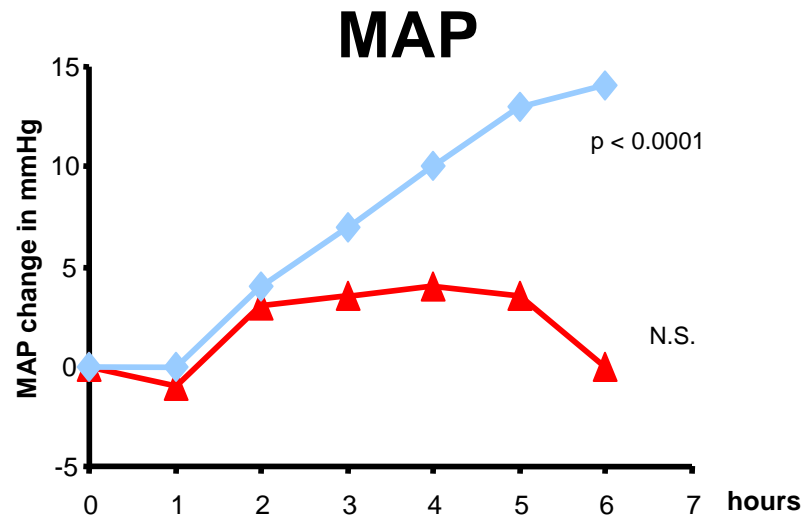
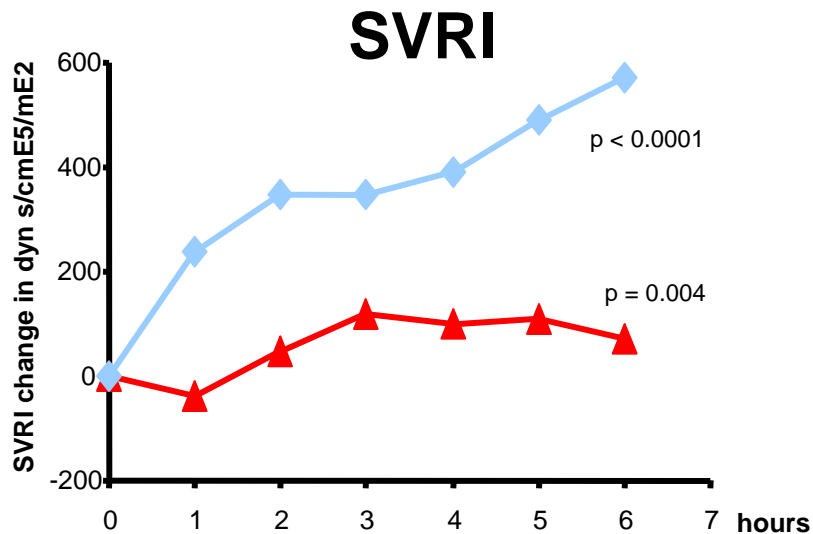
Survival curve for ITT patients with paracetamol etiology



# SLT según número de sesiones de MARS

	0-2 sessions	$\geq 3$ sessions	p
MARS group (n=53)	3/39 pts (7.7%)	8/14 pts (57.1%)	0.0004
ITT whole group (n=102)	16/88 (18.2%)	8/14 pts (57.1%)	0.004

# MARS A LA IHAG HIPERAGUDA

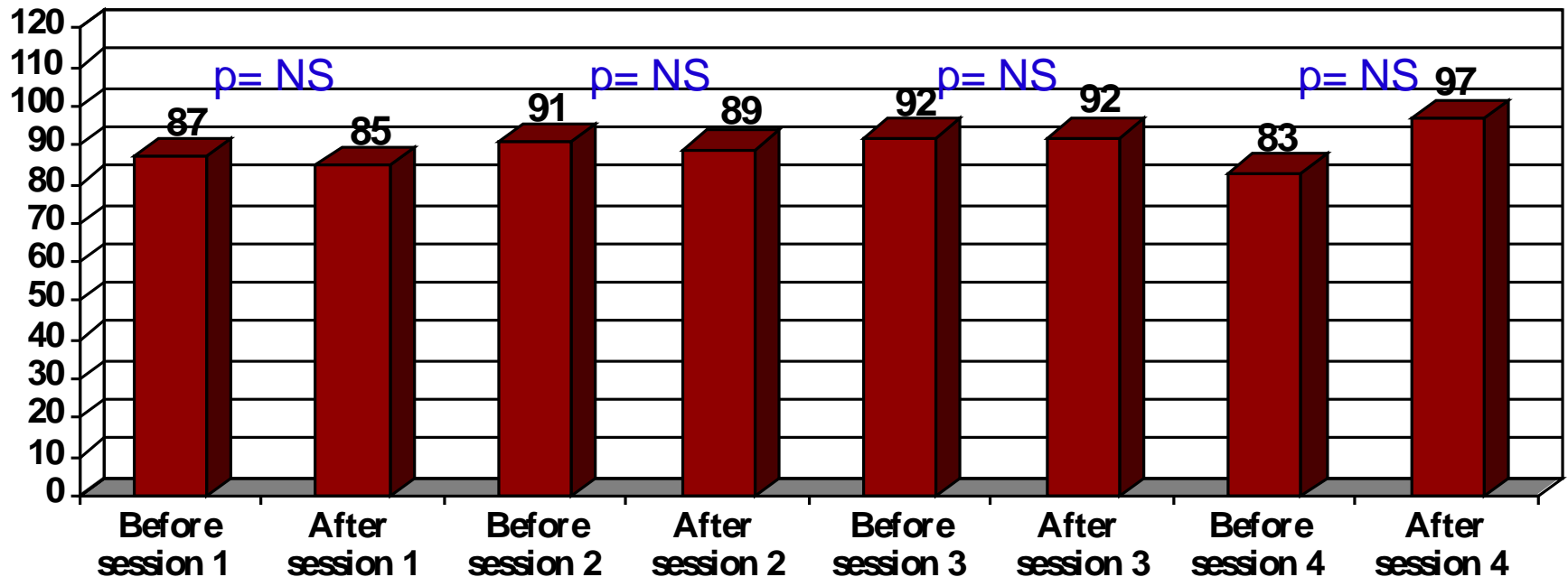


— Hypothermia  
— MARS

# SAFETY : HEMODYNAMICS IN MARS GROUP

Mean Aortic pressure prior and after each session of MARS®

■ MAP



# SAFETY PARAMETERS IN MARS GROUP

	Before session 1	After session 1	p
<b>Hemoglobin</b> (g/L)	11 ± 2.4	10 ± 1.9	0.007
<b>INR</b>	7.5 ± 4.1	10.4 ± 7.2	0.009
<b>ATT</b> (sec)	90 ± 57	105 ± 58	0.35
<b>Platelets</b> (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	145 ± 87	109 ± 67	< 0.001
<b>Fibrinogen</b> (g/L)	1.5 ± 0.7	1.2 ± 0.7	0.045
<b>D-dimers</b> (median, mg/L)	8000	9466	0.03
<b>Prothrombin level</b> (%)	15.2 ± 6.3	16 ± 9.7	0.60
<b>WBC</b> (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	11.8 ± 5.4	10.6 ± 4.9	0.16
<b>PNN</b> (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	10.5 ± 5.4	9.9 ± 4.2	0.95

<b>Característica</b>	<b>Vivos (n=5)</b>	<b>Muertos (n=5)</b>	<b>p</b>
<b>Edad*</b>	60±7	44±10	0.02
<b>Tipo (fulminante/subaguda) (n)</b>	3/2	4/1	0.49
<b>Bilirrubina máxima (mg/dL)*</b>	27.4±22.5	24.6±7.6	0.80
<b>INR máximo*</b>	2.5±1.4	4.2±1.9	0.19
<b>Encefalopatía al ingreso (si/no) (n)</b>	0/5	4/1	0.01
<b>Etiología (n):</b>			0.25
• Vírica	0	2	
• Tóxica	0	2	
• Farmacológica	1	1	
• Posthepatectomía	2	1	
• Otros	0	1	
<b>Tipo contraindicación (n):</b>			0.53
• Enfermedad concomitante	3	2	
• Situación actual	2	3	
<b>Sesiones de MARS*</b>	5±1.4	2.8±1.1	0.02



## Respuesta parcial al tratamiento con MARS

	8
BT/BD	6.6/5.2
AST/ALT	112/296
TP/Fib/INR	27/1./2.7
Cr.	2.3
GGT/FA	142/195
Alb.	25

# COMPLICACIONES

- Inestabilidad hemodinámica en contexto de sepsis sin foco claro.
- Insuficiencia renal que requirió dos sesiones de hemodiálisis además del MARS. Creatinina final de 2 mg/d con diuresis conservada.
- Traqueotomía por destete prolongado.
- Bacteriemia por *S. Epidermidis*
- ITU por *C. Tropicalis*
- Traqueobronquitis por *S. Aureus*.
- EH grado II/III que responde con tto habitual.
- HDA por sangrado difuso y perioral en contexto de coagulopatía
- Miopatía del enfermo crítico

	34
BT/BD	34/30
AST/ALT	31/40
TP/INR	40/1.9
Cr.	2
GGT/FA	87/489
Alb.	25

# **BIOPSIA HEPÁTICA**

**Se realiza hca hepática que informa un GHVP de 10 mmHg.**

**BTY: necrosis confluentes y en puentes centrolobulares con colapso reticulínico sin infiltrado inflamatorio asociado ni enfermedad cónica de base compatible con efecto tóxico medicamentoso de días/semanas de evolución.**

**Marcada bilirrubinostasis con trombos colangiulares pericentrales y agregados de macrófagos xantomatosos indicativos de colestasis (NPT/sepsis)**

**A pesar de estar con NE y sin datos de infección dicha colestasis no presenta mejoría.**

**La paciente fallece 14 días más tarde por fallo multiorgánico.**