



Manejo de las intoxicaciones por paracetamol e ibuprofeno en perros y gatos

Jill A. Richardson, DVM Centro de
Control de Envenenamiento Animal ASPCA
Urbana, IL

RESUMEN

El paracetamol y el ibuprofeno se usan comúnmente en humanos por sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (ibuprofeno). Entre enero de 1998 y marzo de 2000, los veterinarios del Centro Nacional de Control de Envenenamiento Animal (NAPCC) de la ASPCA consultaron sobre más de 1050 casos de exposición accidental a paracetamol y 1100 casos de ingestión de ibuprofeno en perros y gatos. La exposición a estos medicamentos puede tener efectos graves en la salud del animal. Afortunadamente, con un tratamiento rápido y agresivo y una buena atención de apoyo, la mayoría de los animales se recuperarán por completo.

PARACETAMOL

El acetaminofén (4'-hidroxiacetanilida N-acetil-p-aminofenol N-(4-hidroxifenil) acetamida) es un derivado sintético no opiáceo del p-aminofenol. Las tabletas de acetaminofén, las preparaciones líquidas y los compuestos de acción prolongada están disponibles en más de 200 formulaciones con y sin receta y también se encuentran en productos combinados.¹El paracetamol posee actividad analgésica y antipirética similar a la aspirina.^{1,2}A diferencia de la aspirina, el paracetamol no posee actividad antiinflamatoria ni efectos sobre la función plaquetaria.²El paracetamol aumenta el umbral del dolor al inhibir la ciclooxigenasa central y puede inhibir los mediadores químicos que sensibilizan los receptores del dolor.^{1,3}El paracetamol también inhibe los efectos de los pirógenos al bloquear la síntesis de prostaglandinas.²La toxicidad del paracetamol puede resultar de una sola dosis tóxica o de dosis acumuladas repetidas que conducen a metahemoglobinemia y hepatotoxicidad.²En perros, el paracetamol se usa terapéuticamente para la analgesia a una dosis de 10 mg/kg BID.^{4,5}Normalmente no se observan signos clínicos de toxicidad en perros a menos que la dosis supere los 100 mg/kg, dosis a la que es posible la hepatotoxicidad. A 200 mg/kg, la metahemoglobinemia es una posibilidad.⁵No existe una dosis segura de paracetamol para gatos.⁵

En gatos, 10 mg/kg ha producido signos de toxicidad.⁶Los gatos tienen menos capacidad para metabolizar el paracetamol porque tienen deficiencia de glucuronil transferasa.⁴

Mecanismo toxicológico

El paracetamol se elimina principalmente a través de la conjugación con metabolitos inactivos de glucurónido y sulfato.^{1,2}El paracetamol también sufre un metabolismo menor por la oxidasa de función mixta P-450 a un metabolito altamente reactivo, N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPQI), que se inactiva a través de la glucuronidación con glutatión, en el hígado.^{1,2,3,7}Cuando las vías de glucuronidación y sulfatación se saturan y las reservas de glutatión se agotan a menos del 70 % de los valores normales, el metabolito NAPQI se une a la membrana de la célula hepática y daña la capa lipídica, lo que provoca lesión y muerte de los hepatocitos.^{3,7}NAPQI también causa estrés oxidativo severo a los glóbulos rojos. El daño oxidante a los iones hemo da como resultado la metahemoglobina. El hierro ferroso se oxida a hierro férrico convirtiendo la hemoglobina en metahemoglobina, que no transporta oxígeno.^{4,8}La oxidación de la hemoglobina también puede causar la formación de cuerpos de Heinz.⁴

Signos clínicos

Los signos clínicos de toxicidad por paracetamol están relacionados con metahemoglobinemia y hepatotoxicidad. Los signos clínicos incluyen depresión, debilidad, taquipnea, disnea, cianosis, ictericia, vómitos, metahemoglobinemia, hipotermia, edema facial o de la pata, necrosis hepática y muerte.⁴La metahemoglobinemia hace que las membranas mucosas se vean turbias o de color marrón y generalmente se acompaña de taquicardia, taquipnea, debilidad y letargo.⁸La necrosis centrolobulillar es la forma más común de daño hepatocelular que se observa con la toxicidad por paracetamol.^{1,9}Se considera que la necrosis hepática es menos común en los gatos que en los perros.¹⁰Grandes dosis de paracetamol también pueden causar nefrotoxicidad caracterizada por necrosis del túbulo proximal.¹¹

Diagnóstico

El diagnóstico de toxicidad por paracetamol se basa con mayor frecuencia en el historial de exposición y el desarrollo de signos clínicos asociados. Los niveles plasmáticos cualitativos de paracetamol se pueden obtener a través de hospitales humanos para confirmar la exposición (se recomiendan niveles de 4 horas posteriores a la exposición).¹Otras descartaciones toxicológicas para metahemoglobinemia incluyen naftalina, anestésicos locales, otras drogas oxidantes (piridio,

fenazopiridina), nitrito y cloratos. Otras sustancias hepatotóxicas comunes incluyen hierro, algunas micotoxinas, fósforo, tetracloruro de carbono, alquitrán de hulla, fenoles, nitrosaminas, tiacetasemida, algunos antielimínticos de benzimidazol, ácido tánico, cobre, vitamina A, plantas que contienen alcaloides de pirrolizidina, algas verdeazuladas y hongos Amanita.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la toxicidad por paracetamol es reponer el glutatión, convertir la metahemoglobina nuevamente en hemoglobina y prevenir o tratar la necrosis hepática. La estabilización es siempre una prioridad. Si el animal está disneico, se debe administrar oxigenoterapia. Pueden ser necesarias transfusiones de sangre completa u Oxyglobin®. Si bien el pronóstico es bueno si el animal se trata de manera rápida y agresiva, los animales con signos graves de metahemoglobinemia o daño hepático tienen un pronóstico entre malo y reservado.

Descontaminación:

La emesis debe inducirse en perros o gatos asintomáticos, a menos que existan contraindicaciones.^{12,13} El lavado gástrico se considera menos eficaz que la emesis, pero se puede realizar si la emesis está contraindicada.¹³ El carbón activado en una dosis de 1 a 3 gramos/kg adsorbe el paracetamol y debe repetirse. Se recomienda una espera de dos a tres horas entre la administración de carbón activado y la administración oral de N-acetilcisteína (NAC), ya que el carbón activado puede adsorber NAC así como acetaminofén. Se debe usar un catártico en combinación con carbón activado, a menos que el animal esté deshidratado o tenga diarrea. La diuresis forzada o la diálisis peritoneal no mejoran la eliminación del paracetamol.²

Reponer el glutatión

La NAC se une directamente a los metabolitos del paracetamol para mejorar la eliminación y sirve como precursor del glutatión.^{10,14} La NAC puede reducir la extensión de la lesión hepática o la metahemoglobinemia al proporcionar un sustrato alternativo para la conjugación con los metabolitos reactivos del paracetamol y al mantener o restaurar los niveles de glutatión.^{10,14,15} La NAC se administra por vía oral a perros o gatos a una dosis de carga inicial de 140 mg/kg y luego 70 mg/kg cada 4 horas durante al menos 3-5 tratamientos.^{10,14} Para animales severamente afectados, se recomienda una dosis inicial de 280 mg/kg PO o IV.¹³ NAC no está etiquetado para uso intravenoso, sin embargo, la dosis de carga se puede administrar lentamente por vía intravenosa, en casos que amenazan la vida, durante un período de 15 a 20 minutos, con el uso de un filtro bacteriostático de 0,2 micras.¹³ Se ha informado anafilaxia con el uso IV de NAC, pero la administración de antihistamínicos suele ser eficaz para contrarrestar los signos.⁷

Terapia adyuvante

El ácido ascórbico (vitamina C) proporciona un sistema de reserva para la reducción de metahemoglobina a hemoglobina.^{4,6} Sin embargo, el ácido ascórbico tiene una eficacia cuestionable y puede causar molestias gastrointestinales.¹ La dosis efectiva de vitamina C es de 30 mg/kg BID-QID oral o inyectable. La cimetidina puede inhibir el sistema de oxidación del citocromo p-450 en el hígado y puede ser útil para reducir el metabolismo del paracetamol, aunque su capacidad para prevenir la hepatotoxicidad inducida por paracetamol es controvertida.^{1,6} La dosis de cimetidina es de 5 a 10 mg/kg PO, IM o IV cada 6 a 8 horas en perros y gatos.¹⁴ Se ha demostrado que el uso de cimetidina en combinación con NAC y ácido ascórbico es más efectivo que cualquiera de los agentes solos para prevenir la hepatotoxicidad inducida por paracetamol en estudios con animales.⁶ El paciente debe ser monitoreado por la presencia de metahemoglobinemia. En los gatos, los valores de metahemoglobina aumentan en 2 a 4 horas, seguido de la formación de cuerpos de Heinz.⁸ La sangre metahemoglobinémica aparece de color marrón chocolate. Las enzimas hepáticas deben ser monitoreadas de cerca. La evidencia de laboratorio de hepatotoxicidad generalmente se desarrolla 24 a 36 horas después de la ingestión. Grandes dosis de paracetamol pueden causar nefrotoxicidad con aumentos en los niveles de BUN y creatinina y disminuciones en la TFG.¹¹ La duración del tratamiento depende de la dosis de paracetamol ingerida y de los signos clínicos presentados. El tratamiento de la necrosis hepática puede continuar durante semanas.

IBUPROFENO

El ibuprofeno (ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico) es un ácido fenilalcanoico sustituido con propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas no esteroideas.² El ibuprofeno está disponible en tabletas de 50, 100, 200, 300, 400, 600 y 800 mg y suspensiones pediátricas en concentraciones de 40 mg/ml y 100 mg/5 ml.^{1,2} El ibuprofeno también se puede encontrar como una pomada tópica de ibuprofeno al 5% y en combinación con descongestionantes en medicamentos para el resfriado o la gripe.¹ El ibuprofeno se utiliza como antiinflamatorio en el tratamiento de la artritis, como analgésico en el tratamiento del dolor musculoesquelético agudo y crónico y como antipirético. El ibuprofeno inhibe la síntesis de prostaglandinas al bloquear la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas.^{4,12,16,17} Las prostaglandinas estimulan la reparación de las células epiteliales gastrointestinales, estimulan la secreción de bicarbonato por parte de las células epiteliales y estimulan el movimiento de agua y electrolitos hacia el intestino delgado.^{4,12,16,17} El ibuprofeno se ha utilizado terapéuticamente en perros a 5 mg/kg, pero debido a que puede causar úlceras gástricas y perforaciones, por lo general no se recomienda.^{4,18}

Según estudios de ingestión aguda de ibuprofeno en perros, se pueden observar vómitos, diarrea, náuseas, anorexia, ulceración gástrica y dolor abdominal con dosis de 50-125 mg/kg; estos signos en combinación con

se puede observar daño renal a niveles de 175 mg/kg o superiores; ya niveles de 400 mg/kg o superiores, pueden ocurrir efectos en el SNC tales como convulsiones, ataxia, coma, ataxia.⁷Se considera que los gatos son dos veces más sensibles que los perros porque tienen una capacidad limitada de conjugación de glucuronilo.^{7,17,19}El ibuprofeno disminuye la secreción de la capa mucosa protectora en el estómago y el intestino delgado y puede causar vasoconstricción en la mucosa gástrica, todo lo cual puede contribuir a la formación de úlceras.^{4,12,16,17} El ibuprofeno también puede inhibir significativamente la disminución del flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, el transporte de iones tubulares, la liberación de renina y la homeostasis del agua.^{1,2}El ibuprofeno también puede afectar la agregación plaquetaria y posiblemente la función hepática.²La hepatotoxicosis grave no parece ser un problema común con el ibuprofeno.^{12,16}

Signos clínicos

Los signos más comunes de intoxicación por ibuprofeno incluyen anorexia, náuseas, vómitos, letargo, diarrea, melena, ataxia, poliuria y polidipsia.^{1,2,12}Además, se pueden observar debilidad, hipotensión y convulsiones. Se han informado arritmias cardíacas como hipotensión, bradicardia, taquicardia y fibrilación auricular en humanos con sobredosis de ibuprofeno. También son posibles la insuficiencia renal aguda, la depresión grave del SNC, la hiperpotasemia, la depresión respiratoria y la acidosis metabólica, aunque las alteraciones acidobásicas graves son raras y por lo general transitorias.^{1,2,12}Las lesiones post-mortem asociadas con intoxicaciones por ibuprofeno incluyen perforaciones, erosión, ulceración y hemorragia del tracto gastrointestinal superior (estómago y duodeno) y, en ocasiones, del tracto gastrointestinal inferior (colon).^{dieciséis}En humanos, el inicio de molestias gastrointestinales ocurre generalmente dentro de las primeras 2 a 6 horas después de la ingestión, con el inicio de hemorragia gastrointestinal y ulceración entre 12 horas y 4 días después de la ingestión. El inicio de la insuficiencia renal, en humanos, a menudo ocurre dentro de las primeras 12 horas después de la exposición masiva a AINE, pero puede retrasarse hasta 3-5 días después de la exposición.²En una revisión de 35 casos de ingestión de ibuprofeno en perros, 7 vomitaron poco después de la exposición y 6 desarrollaron vómitos o hematemesis dentro de las 20 a 24 horas posteriores a la exposición.²La gastroenteritis hemorrágica severa se desarrolló 48 horas después de la exposición en un caso.²

Diagnóstico

El diagnóstico de toxicidad por ibuprofeno en perros o gatos generalmente se basa en el historial de exposición y el desarrollo de

signos clínicos asociados. Los niveles de ibuprofeno en sangre no están ampliamente disponibles, aunque el análisis cualitativo podría ser

realizado en suero, orina o tejidos hepáticos mediante cromatografía de gases y espectrofotometría de masas.^{2,18}

Otras descartaciones toxicológicas para la insuficiencia renal incluyen etilenglicol, toxicosis por lirio en el gato, calcipotrieno, colecalciferol y toxicidad por zinc.

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es prevenir o tratar la ulceración gástrica, la insuficiencia renal, los efectos sobre el SNC y posiblemente los efectos hepáticos. El pronóstico es bueno si el animal se trata de manera oportuna y adecuada. El retraso en el tratamiento puede disminuir el potencial de supervivencia con grandes exposiciones.

Estabilización

Es posible que se requiera ventilación asistida y oxígeno suplementario si el animal está en coma. Las convulsiones deben tratarse con diazepam (0,5-1,0 mg/kg IV en incrementos de 5-10 mg para efecto en gatos y perros).^{12,14,19}

Deben administrarse líquidos intravenosos, sangre completa, agentes inotrópicos como la dopamina (2-5 microgramos/kg por minuto en perros y gatos) y electrolitos para controlar la hipotensión y la hemorragia, tratar las úlceras sangrantes agudas, mantener la función renal y corregir las anomalías electrolíticas.^{14,19}Los desequilibrios ácido base deben corregirse. La acidosis metabólica se trata con una infusión intravenosa lenta de bicarbonato de sodio en los líquidos. La terapia con bicarbonato y fluidos debe monitorearse de cerca a través de gases en sangre y ajustarse si se desarrolla edema pulmonar o alcalosis metabólica.

Descontaminación:

Los procedimientos de descontaminación con ibuprofeno son similares a los descritos para las intoxicaciones por paracetamol. El carbón activado adsorbe ibuprofeno y debe repetirse, ya que el ibuprofeno sufre recirculación enterohepática. La diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión no mejoran la eliminación del ibuprofeno.^{12,16}

Prevención de la insuficiencia renal

Se recomienda la diuresis de líquidos durante 24-48 horas con dosis de ibuprofeno cercanas o superiores a 175 mg/kg en perros o 87 mg/kg en gatos). El uso de dobutamina (5-20 microgramos/kg/min infusión IV en perros) puede aumentar perfusión renal.¹⁴La diálisis peritoneal puede ser necesaria si se desarrolla insuficiencia renal oligúrica o anúrica que no responde. El desarrollo de necrosis papilar es probablemente una condición irreversible.^{12,17}

Protección gástrica

La protección gástrica es una parte importante del tratamiento de una intoxicación por ibuprofeno. Se recomienda protección gástrica durante al menos 5-7 días. El misoprostol (Cytotec®) puede ser útil para tratar o prevenir la ulceración gástrica causada por el ibuprofeno.^{4,14,20} El misoprostol es una prostaglandina sintética que inhibe el ácido gástrico y tiene un efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica.^{14,20} El misoprostol también estimula la secreción de moco y bicarbonato y aumenta el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica. La dosis utilizada en perros es de 1-3 mcg/kg q6-8 horas PO.^{14,20}

El sucralfato se puede usar para adherirse a las erosiones y úlceras y protegerlas de la exposición al ácido gástrico, los ácidos biliares o la pepsina.¹⁴ El sucralfato también puede ser citoprotector al estimular la producción de prostaglandinas.¹⁴

El sucralfato se administra en dosis de 0,5 a 1 gramo cada 8 a 12 horas por vía oral en perros y 0,25 gramos cada 8 a 12 horas en gatos.¹⁴ Dado que el sucralfato puede unirse a otros medicamentos y retrasar la absorción, se recomienda esperar 2 horas antes de administrar otros medicamentos.^{12,20}

Otros medicamentos útiles

Los antagonistas H2 inhiben la histamina y disminuyen la secreción de ácido gástrico y pueden ser útiles con las sobredosis de ibuprofeno. La ranitidina es de 3 a 13 veces más potente que la cimetidina y se puede administrar en dosis de 2 mg/kg cada 8 horas IV o PO en perros y 2,5 mg/kg cada 12 horas IV o 3,5 mg/kg cada 12 horas PO en gatos.^{14,20} El uso de cimetidina con intoxicación por ibuprofeno parece ser controvertido. La cimetidina disminuye el flujo sanguíneo hepático e inhibe las enzimas microsomales hepáticas.^{14,21} Se encontró que el pretratamiento con cimetidina aumenta tanto la tasa como el grado de absorción de ibuprofeno en ratas.²¹ Sin embargo, el grado de disminución del aclaramiento mediado por cimetidina con la ingestión de una dosis única de ibuprofeno en humanos se considera insignificante.²² La metoclopramida (0,2 a 0,4 mg/kg cada 6 a 8 horas PO o SC en perros y gatos) puede usarse para controlar los vómitos.^{4,14,20} La irritación gastrointestinal leve puede tratarse sintomáticamente con antiácidos, como hidróxido de magnesio o aluminio. Las formulaciones antiácidas de subsalicilato de bismuto están contraindicadas.^{4,12,20}

Tratamiento auxiliar

Cuando existe la posibilidad de insuficiencia renal, se debe controlar de cerca el BUN, la creatinina y la gravedad específica de la orina. Se recomienda un nivel de referencia y luego volver a verificar a las 36, 48 y 72 horas. El animal también debe ser monitoreado por acidosis y cambios de electrolitos durante el tratamiento. Se debe administrar un tratamiento sintomático para los signos gástricos y la insuficiencia renal hasta que el animal se recupere por completo.

REFERENCIAS

1. Información sobre medicamentos de AHFS. Paracetamol. Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud. Editado por McEvoy, GK; 1815, 1937, 2000.
2. CD-ROM Poisindex®, acetaminofeno e ibuprofeno. Manejo toxicológico Denver: Microdex Inc. Vence el 9-2000.
3. Insel, PA: Agentes y fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios empleados en el tratamiento de la gota. Las bases farmacológicas de la terapéutica, novena edición. McGraw-Hill, Nueva York; 617-655, 1996.
4. Perry, H: Acetaminofeno. Manejo Clínico de Intoxicaciones y Sobredosis. Manejo Clínico de Envenenamiento y Sobredosis de Drogas, 3ra ed. WB Saunders Company, Filadelfia; 88-198, 1998
5. Fisher, DJ: Trastornos de los glóbulos rojos. Manual de práctica de pequeños animales, 3ª edición. Saunders, Filadelfia; 656-673, 1997.
6. Osweiler, Gary. Medicamentos domésticos. The Handbook of Small Animal Practice, 3.ª edición, Churchill Livingstone, Nueva York: 1279-1283; 1997.
7. Villar D & Buck WB: Toxicosis por ibuprofeno, aspirina y paracetamol y tratamiento en perros y gatos. Toxicol humano veterinario; 40:156-162, 1998.
8. Aaronson, LR: Toxicosis por paracetamol en 17 gatos. Revista de Urgencias Veterinarias y Cuidados Críticos. Vol6., No2; 65-69, 2000.
9. Haschek, Wanda M. Sistema hepatobiliar. Fundamentos de Patología Toxicológica. Prensa Académica, San Diego; 127-151, 1998.
10. Oehme FW Aspirina y acetaminofén: Kirk RW Terapia veterinaria actual IX. Filadelfia: WB Saunders; 188-190, 1986.
11. Goldstein, RS, Schnellmann, RG: Respuestas tóxicas del riñón. Toxicología, la ciencia básica de los venenos. McGraw-Hill, Nueva York. 417-442; 1996.
12. Kore, Anita M. Toxicología de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Clínicas Veterinarias de América del Norte: Práctica de Pequeños Animales. Volumen 20, No. 2; 419-428, 1998
13. Beasley, VR, et al: Un enfoque de sistemas afectados para la toxicología veterinaria. Prensa de la Universidad de Illinois, Urbana, Illinois; 27-69, 862-864, 1999.
14. Plumb, DC: Manual de Medicamentos Veterinarios, 3ra ed. Prensa de la Universidad Estatal de Iowa, Ames Iowa; 8,134, 462, 562, 583, 434, 221; 1999.
15. Donova, J Ward. Antiinflamatorios no esteroideos y cohicina. Manejo Clínico de Intoxicaciones y Sobredosis de Drogas, 3ra edición. 687-699; 1998.
16. Rumbelha, Wilson K. Nefrotoxinas, Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice. 212-217; 2000.

17. Owens-Clark, Jane, Dorman, David C. Toxicidad de los medicamentos de venta libre más nuevos. XIII Terapia Veterinaria Práctica de Pequeños Animales. 227-231; 2000.
18. Cathers, TE: Toxicosis aguda por ibuprofeno en un hurón. JAVMA, vol. 216, núm. 9. 1426-1428; 2000.
19. Willard, MD Fármacos gastrointestinales. Farmacología Clínica y Terapéutica. Volumen 28, Número 2. 2000; 377-392; 1998.
20. Parrott KA, Christensen JM: Influencia de la cimetidina en la disposición de ibuprofeno en la rata. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. marzo;43(3):369-80; 1984.
21. Ochs HR, et al: Interacción del ibuprofeno con los antagonistas del receptor H-2 ranitidina y cimetidina. Clin Pharmacol Ther. Dic;38(6):648-51;1985. Centro de Control de Envenenamiento Animal ASPCA. Datos no publicados. Urbana, Illinois. 1995-1997.

Derechos de autor © 2000, *El Diario de Emergencia Veterinaria y Cuidados Críticos*. Reimpreso con autorización del número de julio-septiembre de 2000. Reservados todos los derechos. Para más información/VECC, visita <http://www.veccs.org/>.