

Práctica empresarial con énfasis en la clínica de pequeñas especies en la Clínica  
Médica Veterinaria Animal Hospital.

Katherin Muriel Gaviria

Corporación Universitaria Lasallista

Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias

Medicina Veterinaria

Caldas – Antioquia

2018

Práctica empresarial con énfasis en la clínica de pequeñas especies en la Clínica  
Médica Veterinaria Animal Hospital.

Trabajo de grado para optar por el título de Médica Veterinaria

Katherin Muriel Gaviria

Asesor

Viviana Elena Castillo Vanegas

MV UNAL

Corporación Universitaria Lasallista

Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias

Medicina Veterinaria

Caldas – Antioquia

2018

## Contenido

<b>Lista de tablas</b> .....	6
<b>Lista de ilustraciones</b> .....	7
<b>Lista de apéndices</b> .....	8
<b>Glosario</b> .....	9
<b>Resumen</b> .....	10
<b>Introducción</b> .....	11
<b>Objetivos</b> .....	12
<b>Objetivo general</b> .....	12
<b>Objetivos específicos</b> .....	12
<b>Descripción del sitio de práctica</b> .....	13
<b>Lugar</b> .....	13
<b>Ubicación</b> .....	13
<b>Infraestructura</b> .....	13
<b>Recurso humano CMV Animal hospital</b> .....	16
<b>Funciones y actividades realizadas</b> .....	17
<b>Acciones mejoradoras para CMV Animal hospital</b> .....	20
<b>Presentación del caso clínico</b> .....	21
<b>Reseña</b> .....	21
<b>Motivo de consulta</b> .....	21
<b>Datos anamnésticos</b> .....	21
<b>Examen físico general</b> .....	22
<b>Detalles del examen físico</b> .....	22
<b>Examen físico específico</b> .....	24
<b>Lista de problemas</b> .....	24
<b>Diagnósticos diferenciales por hallazgos en el examen clínico</b> .....	25
<b>Diagnósticos diferenciales por hallazgos en ecografía FAST</b> .....	25
<b>Plan diagnóstico</b> .....	25
<b>Diagnóstico de trabajo</b> .....	25
<b>Hemoleucograma</b> .....	26
<b>Química sanguínea</b> .....	27

<b>SNAP FeLV y FIV</b> .....	27
<b>Tratamiento</b> .....	28
<b>Sondaje nasal</b> .....	28
<b>Evolución</b> .....	29
<b>Día 1</b> .....	29
<b>Diagnóstico definitivo</b> .....	30
<b>Día 2</b> .....	31
<b>Marco teórico</b> .....	33
<b>Puntos clave</b> .....	33
<b>Intoxicación por acetaminofén</b> .....	34
<b>Etiología</b> .....	34
<b>Dosis tóxica</b> .....	36
<b>Epidemiología</b> .....	36
<b>Factores de riesgo</b> .....	37
<b>Fisiopatología y mecanismo de toxicidad</b> .....	38
<b>Metahemoglobinemia</b> .....	42
<b>Oxidación en el eritrocito</b> .....	43
<b>Signos clínicos</b> .....	46
<b>Diagnóstico</b> .....	50
<b>Análisis de laboratorio</b> .....	50
<b>Niveles de acetaminofén en suero</b> .....	50
<b>Determinación de la presencia y niveles de metahemoglobina</b> .....	51
<b>Cambios histopatológicos</b> .....	51
<b>Diagnósticos diferenciales</b> .....	53
<b>Tratamiento</b> .....	54
<b>Objetivos terapéuticos:</b> .....	54
<b>Oxigenoterapia</b> .....	54
<b>Detoxificación</b> .....	55
<b>Reducción del daño oxidativo</b> .....	56
<b>Dieta</b> .....	62
<b>Pronóstico</b> .....	63
<b>Prevención y control</b> .....	64

<b>Discusión .....</b>	<b>65</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>69</b>
<b>Apéndices .....</b>	<b>72</b>

## Lista de tablas

<i>Tabla 1. Cronograma de rotación.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabla 2. Ruta de tiempo trabajo de grado.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabla 6. Reseña.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 7. Examen físico general.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabla 8. Examen físico específico.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 9. Hemoleucograma.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 10. Química sanguínea.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabla 11. Tratamiento instaurado.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 12. Receta médica.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 4. Signos clínicos asociados a metahemoglobinemia.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabla 5. Dosis de medicamentos utilizados en el tratamiento de la intoxicación con acetaminofén.....</i>	<i>63</i>

## Lista de ilustraciones

<i>Ilustración 1. Ubicación geográfica de CMV Animal Hospital</i>	13
<i>Ilustración 2. Diagrama de ubicación de áreas de CMV Animal Hospital.</i>	15
<i>Ilustración 11. Edema facial y cianosis.</i>	23
<i>Ilustración 12. Ecografía abdominal</i>	23
<i>Ilustración 13. SNAP FeLV-FIV.</i>	27
<i>Ilustración 14. Sondaje nasal.</i>	28
<i>Ilustración 15. Frotis sanguíneo.</i>	30
<i>Ilustración 16. Muestra de sangre color marrón.</i>	30
<i>Ilustración 17. Paciente el día de la revisión.</i>	32
<i>Ilustración 3. Mecanismos de toxicidad del paracetamol.</i>	41
<i>Ilustración 4. Diferencias entre especies en los mecanismos de intoxicación por paracetamol.</i>	42
<i>Ilustración 5. Membrana mucosa color marrón de un gato intoxicado con acetaminofén.</i>	48
<i>Ilustración 6. Respiración bucal.</i>	49
<i>Ilustración 7. Membranas mucosas pálidas.</i>	49
<i>Ilustración 8. Células fantasmas después de estrés oxidativo.</i>	52
<i>Ilustración 9. Cuerpos de Heinz</i>	53

**Lista de apéndices**

<i>Apéndice A. Total de pacientes atendidos por especie.</i>	72
<i>Apéndice B. Flujo de pacientes por mes.</i>	73
<i>Apéndice C. Sistemas orgánicos afectados.</i>	74
<i>Apéndice D. Tipo de hospitalización.</i>	75



## Glosario

**Glucorinidación:** Vía metabólica en la que el ácido glucurónico se combina con un agente para mejorar la excreción del agente (Steenbergen, 2003).

**Sulfatación:** Vía metabólica en la que el sulfato se combina con un agente para mejorar la excreción del agente (Steenbergen, 2003).

**Cianosis:** Se refiere a la coloración azulada anormal de la piel y las membranas mucosas. El color azul suele representar cantidades excesivas de hemoglobina desoxigenada, aunque en algunos casos obedece a aumento de metahemoglobina (Pinzón, 2016).

## Resumen

La intoxicación por acetaminofén en gatos ocurre debido a exposición accidental o iatrogénica, cuando los propietarios administran la medicación con la intención de tratar a su mascota. Los gatos son deficientes en términos de biotransformación, por lo que incluso pequeñas dosis del medicamento pueden causar toxicidad. Los hallazgos asociados a la intoxicación severa con acetaminofén incluyen, metahemoglobinemia, cianosis, anemia e ictericia. Afortunadamente, con un tratamiento agresivo y cuidado de apoyo apropiado, la mayoría de los animales son capaces de recuperarse por completo. Teniendo en cuenta la gran cantidad de gatos tratados en emergencia veterinaria con signos clínicos de toxicidad por paracetamol, el objetivo de esta revisión bibliográfica es presentar información sobre esta enfermedad para que los médicos de pequeños animales identifiquen el cuadro y así tratarlo con éxito.

**Palabras claves:** Metahemoglobina, metabolismo, toxicidad.

## **Introducción**

El trabajo de grado fue desarrollado en la modalidad práctica empresarial en CMV Animal Hospital ubicada en el municipio de Sabaneta, Antioquia, considerando que a través de la práctica se afianzan los conocimientos teóricos, que fueron obtenidos durante el proceso de formación (10 semestres académicos) en el programa de Medicina Veterinaria de la Corporación Universitaria Lasallista.

CMV Animal Hospital es una institución que además de ofrecer sus servicios médicos veterinarios en áreas de la medicina interna general y especializada de pequeñas especies, ofrece a los pasantes de medicina veterinaria de la Corporación Universitaria Lasallista avanzar en la práctica clínica, interactuar con las diversas formas de trabajo y manejo de los pacientes, posibilitando el desarrollo de criterio médico propio. A su vez proporciona la rotación por diversas áreas médicas permitiendo la visualización de diferentes campos de acción de la veterinaria, así mismo, propone el enriquecimiento académico a través actividades educativas y formativas con el fin de mantener un ritmo de actualización en patologías de la clínica de pequeñas especies.

## Objetivos

### Objetivo general

Adquirir destrezas en el ámbito práctico de la clínica y medicina de pequeñas especies, con el fin de afianzar los conocimientos teóricos-prácticos obtenidos durante la carrera universitaria, y así aspirar al título de médica veterinaria.

### Objetivos específicos

- ✓ Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades que se presenten de manera casuística en la clínica de pequeños animales.
- ✓ Desarrollo de habilidades y fortalecer el conocimiento teórico-práctico en el campo del quehacer veterinario en áreas como: consulta general, proposición de terapéutica, manejo intrahospitalario del paciente, preparación y asistencia del paciente quirúrgico.
- ✓ Crear buenas relaciones interpersonales que fortalezcan el trabajo en equipo, a través del liderazgo positivo para el aporte de ideas y toma de decisiones médicas que garanticen no solo el bienestar y la salud animal, sino también la salud pública en general.
- ✓ Identificación de un caso clínico de interés, con el fin de profundizar y discutir conocimientos acerca del manejo clínico dado y de esta manera forjar un criterio médico orientado hacia decisiones correctas de aplicación, además, de retroalimentación académica para presentación del trabajo final.



✓ Laboratorio clínico, el cual cuenta con equipos de hematología, química sanguínea, refractómetro y microscopio, para el procesamiento de exámenes en la orientación del diagnóstico clínico del paciente, así mismo, existen convenios con laboratorios más especializados para el desarrollo de pruebas particulares que requieran del médico veterinario especialista en patología clínica.

✓ Hospitalización de felinos.

✓ Hospitalización de caninos.

✓ Área de aislamiento para pacientes con enfermedades infectocontagiosas.

✓ Quirófano y sala de preparación de pacientes.

✓ Imagenología, que ofrece servicios generales en ultrasonido, además, de contratos con externos para las demás ayudas diagnósticas como lo son los rayos X y resonancias magnéticas.

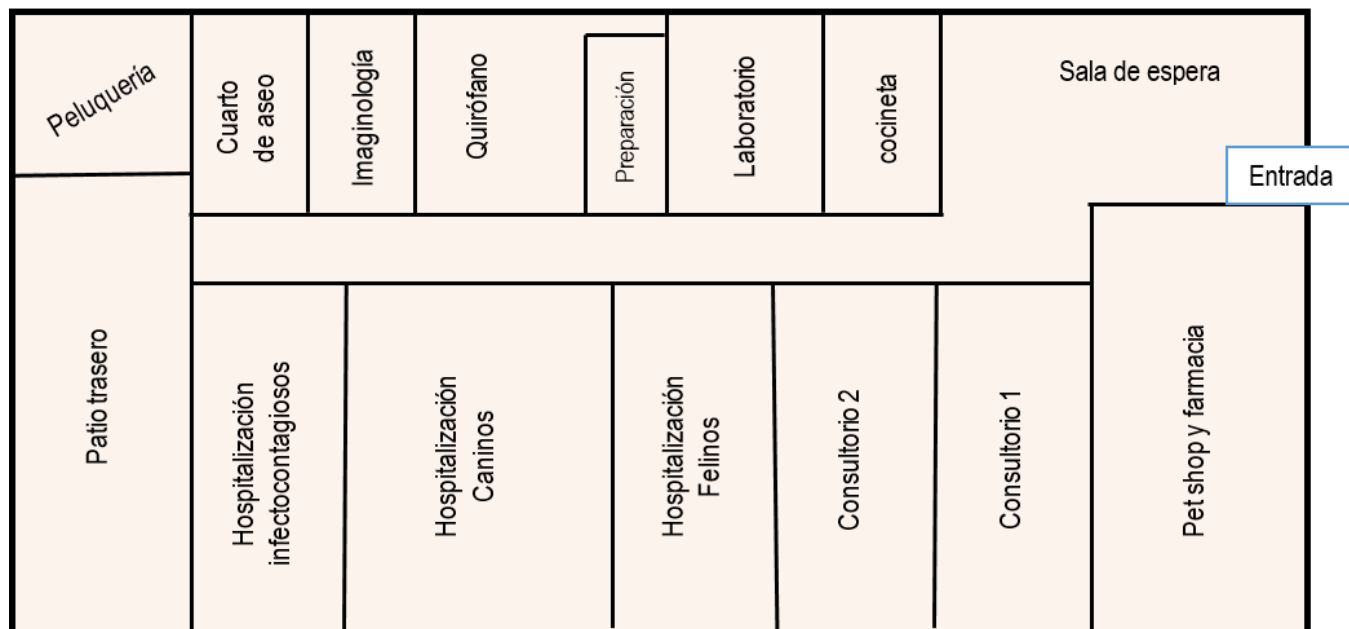
✓ Servicios sanitarios. (2)

✓ Peluquería.

✓ Cocineta.

✓ Cuarto de aseo.

✓ Patio trasero.

**Ilustración 2. Diagrama de ubicación de áreas de CMV Animal Hospital.**

### **Recurso humano CMV Animal hospital**

✓ Conformado por ocho profesionales en el área de la medicina general veterinaria

✓ **Consulta especializada en las siguientes áreas:**

- Cardiología.
- Oncología.
- Oftalmología.
- Dermatología.
- Ortopedia.
- Neurología.
- Cirugía (ortopédica y de tejidos blandos).

✓ Se cuenta con personal de apoyo (auxiliares veterinarios) y estudiantes de medicina veterinaria.

✓ **Roles que desempeña el personal de apoyo:** Encargados de la recepción y primoatención de animal, ocuparse de los pacientes después de procesos de asistencia clínica, de urgencias y de intervenciones quirúrgicas, preparación y desinfección de materiales y de áreas hospitalarias, examinar y encargarse de la higiene de los animales, preparar y administrar medicamentos, recoger muestras biológicas, realizar los procedimientos más comunes de diagnóstico (tomas de sangre, orina, materia fecal), atender a los propietarios, especialmente en lo relacionado con la información y educación de los mismos, y finalmente, realizar tareas administrativas manuales básicas y venta de productos.



### **Funciones y actividades realizadas**

- ✓ Recepción de pacientes y atención a propietarios de mascotas.
- ✓ Acompañamiento en consulta general y especializada. (Supervisado y acompañado por médico veterinario)
- ✓ Manejo y diligenciamiento de historias clínicas y bases de datos de los pacientes en plataforma virtual, de acuerdo, a los lineamientos de la clínica y siguiendo el orden del ECOP. (Supervisado y acompañado por médico veterinario)
- ✓ Examen físico general.
- ✓ Vacunación y orientación a la comunidad acerca de la importancia de la misma, para la salud pública y veterinaria en general, así mismo tomar decisiones de protocolos vacunales de acuerdo a la condición del paciente, edad, procedencia y especie. (Bajo la supervisión médica)
- ✓ Orientación al propietario en cuanto a protocolos de desparasitación, tanto externa como interna, dependiendo de la condición del paciente y edad.
- ✓ Realización de fórmulas médicas en base a la patología que padezca el paciente. (Supervisado por médico veterinario)
- ✓ Manejo de equipo de órganos de los sentidos.
- ✓ Proposición de terapéutica en pacientes intrahospitalarios y velar por el cumplimiento de la misma, bajo la supervisión del médico veterinario.
- ✓ Seguimiento de la evolución de los pacientes.
- ✓ Canalización de vías venosas periféricas.

✓ Administración de medicamentos por las diferentes vías: oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarectal, entre otras, en terapéutica intrahospitalaria y/o ambulatoria.

- ✓ Movilización, Limpieza y cuidado corporal de pacientes hospitalizados.
- ✓ Toma e interpretación de muestras laboratoriales.
- ✓ Colocar, fijar y remover sondaje nasoesofágico y uretral.
- ✓ Instaurar alimentación de pacientes por vía enteral y/o parenteral.
- ✓ Oxigenoterapia, manejo y calibrado del equipo.
- ✓ Inmovilización de fracturas y vendaje de heridas de acuerdo a las características de las mismas. (Supervisado por médico veterinario)
- ✓ Apoyo y análisis de exámenes ecográficos y radiográficos. (Supervisado por médico veterinario)
- ✓ Realización y remoción de puntos o materiales de sutura quirúrgica.
- ✓ Realización de maniobras de emergencia y primeros auxilios, incluyendo la reanimación cardiopulmonar cerebral (RCPC), cumpliendo una función específica dentro del personal o grupo de reanimación. (Supervisado por médico veterinario)
- ✓ Ventilación manual.
- ✓ Acompañamiento gestacional, trabajo de parto, cuidado y alimentación de pacientes neonatos.
- ✓ Identificación de paro cardiorrespiratorio y muerte real del paciente.
- ✓ Apoyo en los procedimientos quirúrgicos como instrumentador o primer ayudante del cirujano.



### **Acciones mejoradoras para CMV Animal hospital**

✓ Proponer una función en la plataforma clínica virtual que permita fácilmente integrar los exámenes paraclínicos a las historias clínicas de los pacientes.

✓ Fomentar más momentos de orientación a la comunidad acerca de la tenencia responsable de mascotas, sus cuidados tanto estéticos como médicos, posible zoonosis, programas de vacunación, entre otros, a través de la realización de eventos, ya sea internos o externos a la clínica veterinaria.

✓ Promover espacios de capacitación integral en temáticas de desastre natural con el fin de que todo el personal de la clínica comprenda, prevenga y respondan oportuna y adecuadamente ante desastres y crisis humanitarias.

✓ Promover espacios con el personal de bomberos, con el fin de conocer el manejo básico ante una situación de incendio, conocer los tipos de extintores y en qué caso usarlos, sistemas de alarmas, rutas de evacuación, diferencias los riesgos de incendio por reactivos en el laboratorio clínico, entre otros.

✓ Alcanzar el control, prevención y concientización de las enfermedades de carácter zoonótico y su impacto en la salud humana, mediante en desarrollo de programas para la previsión de las mismas.

## Presentación del caso clínico

### Reseña

**Tabla 3. Reseña**

<b>Especie:</b>	<b>Felino</b>
Raza:	Mestizo
Sexo:	Hembra
Edad:	4 meses
Color:	Dorado y blanco
Peso (kg):	2.2Kg
Estado Reproductivo:	Esterilizada

### Motivo de consulta

Paciente remitido de otro centro veterinario debido a que presenta aumento de tamaño rostral y una cianosis marcada.

### Datos anamnésticos

- ✓ La paciente fue adoptada. Fue intervenida quirúrgicamente hace 8 días en la jornada de esterilización municipal, estuvo en tratamiento con cefalexina y meloxicam posterior a la cirugía.
- ✓ Anoche estaba normal y juguetona como lo es siempre, sin embargo, hoy amaneció con la cara hinchada y decaída.
- ✓ No tiene contacto con la calle.
- ✓ Estado de vacunación y vermifugación: no reportado.

## Examen físico general

**Tabla 4. Examen físico general.**

Constantes	Resultado	Valor de referencia
Frecuencia cardíaca:	150 LPM	130-200 LPM
Frecuencia Respiratoria:	<b>55 RPM</b>	20-30 RPM
Temperatura:	<b>36.5 °C</b>	38-39°C
TLLC:	Indeterminado	1-2"
Mucosas:	<b>Cianóticas</b>	R/H/B
Pulso:	Concordante	
Condición corporal:	<b>2.5/5</b>	3/5

### Detalles del examen físico

El paciente deprimido, con cianosis marcada, a la auscultación del campo pulmonar se encuentra aumento de la frecuencia y profundidad de las respiraciones con manifiesto de leve dificultad para respirar, presencia de leve sibilancia traqueal, auscultación cardíaca sin alteración patológica aparente con frecuencia normal, se evidencia un aumento de tamaño localizado a nivel rostral, de consistencia blanda, indoloro, sin aumento de temperatura e indentable, a la evaluación de la temperatura rectal se encuentra hipotermia.

Adicionalmente, se encuentra un aumento de tamaño a nivel de la herida quirúrgica en el flanco derecho, de consistencia semidura e indolora. Se realiza ecografía FAST de abdomen donde se descarta colecta de líquido en tres de las ventanas evaluadas, sin embargo, en la ventana cistocólica, se evidencia una zona anecoica entre

capas tisulares ubicada hacia mesogastrio derecho, compatible con una reacción inflamatoria a la sutura, absceso o quiste de la pared abdominal. Se decide realizar punción ecoguiada utilizando un catéter pericraneal calibre #23 acoplado a una jeringa de 5ml colectando una secreción de característica espesa y color amarillento compatible con pus.

**Ilustración 3. Edema facial y cianosis.**



**Ilustración 4. Ecografía abdominal**



## Examen físico específico

**Tabla 5. Examen físico**

PARÁMETRO	N	A	NE	PARÁMETRO	N	A	NE
1. ACTITUD		X		8. S. REPRODUCTIVO			X
2. HIDRATACIÓN	X			9. S. URINARIO			X
3. ESTADO NUTRICIONAL	X			10. S. NERVIOSO		X	X
4. NÓDULOS SUPERFICIALES	X			11. S. MUSCULO ESQUELÉTICO			
5. S. CARDIOVASCULAR		X		12. OJOS			X
6. S. RESPIRATORIO		X		13. PIEL Y ANEXOS		X	
7. S. DIGESTIVO			X	14. OÍDOS			X

### Lista de problemas

1. Cianosis.
2. Hipotermia.
3. Polipnea.
4. Disnea leve.
5. Sibilancia en tráquea.
6. Aumento de tamaño rostral.

### Lista maestra

- I. S. Respiratorio (1,3,4,5).
- II. S. Cardiovascular (2).
- III. S. Piel y anexos (6).



**Diagnósticos diferenciales por hallazgos en el examen clínico**

1. Reacción anafiláctica.
2. Complejo respiratorio felino.
3. SIDA/LEUCEMIA.

**Diagnósticos diferenciales por hallazgos en ecografía FAST**

1. Reacción inflamatoria por el material de sutura.
2. Absceso en pared abdominal.
3. Fascitis de la pared abdominal.
4. Flemón en pared abdominal.

**Plan diagnóstico**

- ✓ Hemoleucograma.
- ✓ Química sanguínea. (ALT y Creatinina)
- ✓ Test de SIDA/LEUCEMIA.
- ✓ Ecografía abdominal.
- ✓ Abdominocentesis.

Se recomienda al propietario dejar al paciente bajo supervisión médica. Se canaliza vena cefálica de MAI con catéter calibre 22G, para la toma de muestras de sangre y la administración rápida de difenhidramina y dexametasona.

**Diagnóstico de trabajo**

Reacción anafiláctica.

## Hemoleucograma

**Tabla 6. Hemoleucograma.**

	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA		RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
Eritrocitos	<b>11.25</b>	4.6 – 10.0 x 10 <sup>12</sup> /L	Plaquetas	288	117 - 514 x 10 <sup>9</sup> /L
Hemoglobina	155	93 - 153 g/L	M.P.V	8.6	5.0 - 11.8 fl
Hematocrito	46	28.0 - 49.0 %	P.W.D	15.5	
M.C.V	40.9	39.0 - 52.0 fl	P.C.T	0.24	%
M.C.H	19	13.0 - 21.0 pg	Proteínas Plasmáticas	7.0	6.2 - 8.0 gr/dl
M.C.H.C	336	300 - 380 g/L			
R.D.W	15.5	14.0 – 18.0 %			
	VALOR				
	RELATIVO	VALOR DE REFERENCIA	VALOR ABSOLUTO	VALOR DE REFERENCIA	INTERPRETACION
Leucocitos			<b>31.5</b>	6.0 – 19.5 x 10 <sup>9</sup> /L	
Neutrófilos	80.1	35.0 - 85.0 %	<b>25.2</b>	2.1 – 15.0 x 10 <sup>9</sup> /L	
Eosinófilos	1.1	1.0 - 7.0 %	0		
Linfocitos	17.4	12.0 – 45.0 %	5.5	0.8 – 7.0 x 10 <sup>9</sup> /L	
Monocitos	2.5	2.0 - 9.0 %	0.8	0.0 - 1.9 x 10 <sup>9</sup> /L	

**Fuente:** (Laboratorio clínico veterinario animal hospital)

\*Se encuentra aumento del conteo de glóbulos rojos con hematocrito y proteínas plasmáticas normales, leucocitosis leve con neutrofilia.

## Química sanguínea

**Tabla 7. Química sanguínea.**

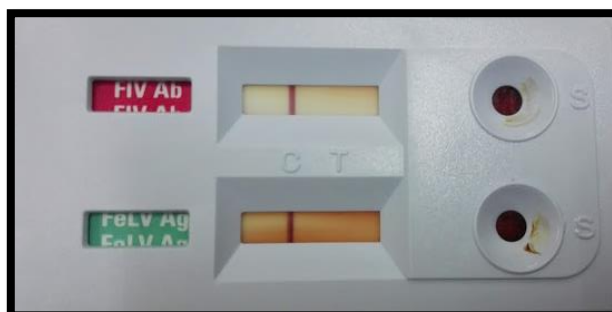
	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
CREATININA	1.2	0.5- 1.9 mg/dl
ALT	51.85	20 – 70 U/L

**Fuente:** (Laboratorio clínico veterinario animal hospital)

## SNAP FeLV y FIV

Negativo.

**Ilustración 5. SNAP FeLV-FIV.**



## Tratamiento

**Tabla 8. Tratamiento instaurado.**

Medicamentos	Dosis relativa	Vía de administración	Frecuencia
Dexametasona	1mg/kg	IV	BID
Difenhidramina	2mg/kg	IV	BID
Omeprazol	1mg/kg	IV	SID
Oxitetraciclina	5mg/kg	IV	BID
Tramadol	3mg/kg	IV	TID

Fluidos intravenosos a razón de 70ml/kg/día con cristalóide isotónico (Hartmann)

### Sondaje nasal

- ✓ Utilizando sonda nélaton de calibre N° 6 acoplada al concentrador de oxígeno.
- ✓ La utilización de un flujo de 100ml/kg/min. en una de las fosas nasales logra hasta 50% de FiO<sub>2</sub> (flujo inspirado de oxígeno), pudiendo alcanzar hasta 65% cuando se utilizan ambos ollares. (Ramirez, 2012)

**Ilustración 6. Sondaje nasal.**

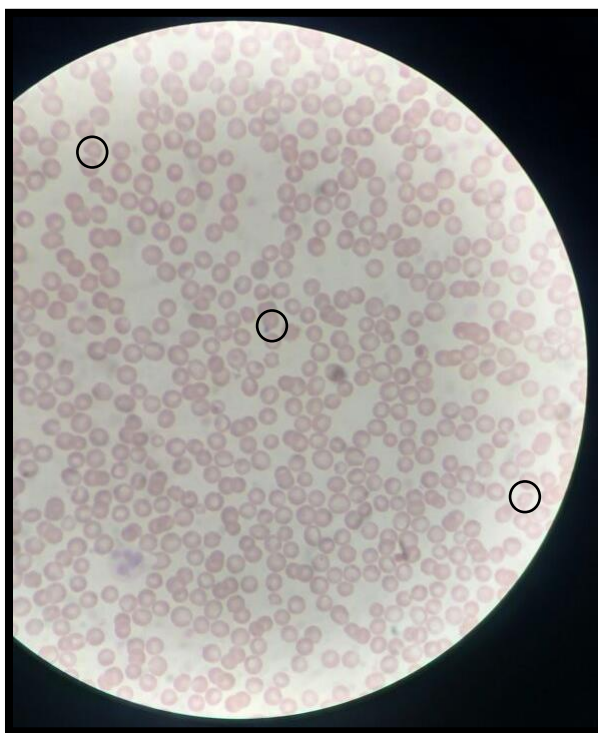


## **Evolución**

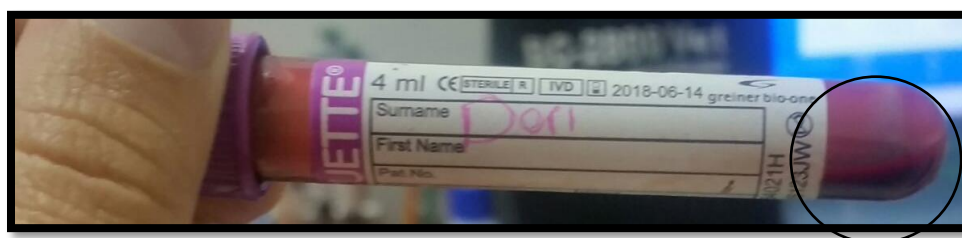
### **Día 1**

paciente clínicamente estable, permanece cianótica, pero sin disnea, al tomar las muestras para realizar perfil básico llama la atención que la sangre colectada presenta una coloración más oscura comparada con la de los demás pacientes lo que hace sospechar de metahemoglobinemia. La coloración marrón, la inflamación y la cianosis son signos inherentes de pacientes que presentan metahemoglobinemia, por esta razón se contacta a los propietarios vía telefónica para indagar acerca del consumo de tóxicos, plantas, medicamentos que pudiesen dar origen a dicho cuadro y finalmente una de las familiares reporta haberle administrado una tableta de acetaminofén (500mg) por que la vio muy decaída, una vez obtenida dicha información, se adiciona al tratamiento N Acetil Cisteína a dosis de carga 140 mg/kg IV, seguido de dosis de mantenimiento a 70 mg/kg IV cada 6 horas por otros 6 tratamientos, dextrosa al 50% a razón de 0,5ml totales cada 2 horas, se decide no administrar carbón activado ya que el paciente había consumido el medicamento ya hace bastante tiempo. Se continua con la administración de fluidos IV (Hartmann) a razón de 70ml/kg/día, se suspende la dexametasona y continúa con tratamiento instaurado anteriormente. se ofrece alimentación mostrando apetito voraz y se espera evolución.

**Ilustración 7. Frotis sanguíneo.**



**Ilustración 8. Muestra de sangre color marrón.**



**Diagnóstico definitivo**

Intoxicación por acetaminofén.

**Día 2**

Paciente clínicamente estable, atenta y alerta al medio, activa, con apetito voraz, presenta patrón respiratorio normal, sin cianosis. Continua con terapia instaurada. Debido a la evolución favorable se decide dar de alta al paciente con la siguiente fórmula.

**Tabla 9. Receta médica.**

<p><b>I. Cefalexina Suspensión 250mg/5ml _____ # 1Fco</b> Administrar vía oral 1.2 cc cada 12 horas durante 7 días consecutivos.</p>
<p><b>II. Silimarina cápsulas 150mg _____ # 7 cáp</b> Administrar vía oral 1 cápsula cada 24 horas, durante 7 días consecutivos.</p>
<p><b>III. Fluimucil sobre 600mg _____ # 5 sobres</b> Diluir la totalidad del sobre en 10 cc de agua y revolverlo bien, luego administrar vía oral 2.3 cc cada 8 horas durante 7 días consecutivos.</p>
<p><b>IV. Aciflux tabletas 500mg _____ # 7 Tab</b> Administrar vía oral ½ tableta cada 12 horas durante 7 días consecutivos.</p>
<p><b>V. Ixer spray _____ #1Fco</b> Realizar limpieza de la herida quirúrgica 3 veces al día durante 7 días.</p>
<p><b>Recomendación</b></p> <p>✓ Revisión en 7 días.</p>

El paciente regresó nuevamente a la clínica 7 días después de haber sido dado de alta para realizar revisión, los propietarios reportaron una excelente evolución, no manifiesta ningún signo de dificultad respiratoria ni cianosis, además de no presentar el edema facial. De igual manera disminuyó el aumento de tamaño en el sitio quirúrgico y su consistencia pasó a ser un poco más blanda. Consume alimento y toma agua favorablemente, reportan además que está muy activa como siempre había sido.

***Ilustración 9. Paciente el día de la revisión.***





## Marco teórico

### Puntos clave

- ✓ El acetaminofén está disponible y es una causa común de intoxicación en mascotas.
- ✓ Los gatos son particularmente susceptibles a la intoxicación por paracetamol.
- ✓ La metahemoglobina (metHb) es la hemoglobina en la que la molécula ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ) se oxida a la forma férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ). La metahemoglobina es incapaz de transportar oxígeno, y los niveles altos (más del 20%) pueden causar hipoxia celular y shock.
- ✓ La metahemoglobinemia clínica ocurre cuando los sistemas de defensa de los eritrocitos se ven superados y no pueden reducir la metahemoglobina a la hemoglobina lo suficientemente rápido para mantenerse al día con el daño oxidativo.
- ✓ El antídoto de elección es el N acetil cisteína, acompañado de terapia antioxidante, aumento del aclaramiento o disminución del metabolismo de cualquier toxina presente.

## **Intoxicación por acetaminofén**

Es una intoxicación oral aguda resultante de medicamentos que contienen acetaminofén (generalmente productos humanos sin receta médica), que se caracteriza por metahemoglobinemia, daño hepático agudo o ambos. (Côté. E, 2015). La acetilcisteína es el antídoto de elección en el tratamiento de la intoxicación de paracetamol. (Bates, 2016).

### **Etiología**

El acetaminofén es un derivado sintético no opiáceo del p-aminofenol que funciona como analgésico y antipirético, es además, ampliamente utilizado en la medicina humana, debido a la reducción del riesgo de úlcera gástrica y a que no posee actividad en la inhibición de la adhesión plaquetaria. (Merck Sharp y Dohme, 2015). Sin embargo, en perros, el paracetamol a dosis bajas se metaboliza a metabolitos no tóxicos, pero cuando estas vías se saturan (comúnmente por sobredosis), lo lleva al metabolismo por vías alternas que resultan en la producción de metabolitos tóxicos. Gatos y hurones carecen de las enzimas necesarias para el metabolismo seguro de paracetamol y son por lo tanto susceptibles a dosis más bajas. (Bates, 2016)

El paracetamol se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas generalmente se observan en una hora, pero pueden retrasarse con formulaciones de liberación prolongada. Se distribuye uniformemente en la mayoría de los tejidos corporales. La unión a proteínas varía de 5% a 20%. El metabolismo del acetaminofén implica dos vías principales de conjugación en

la mayoría de las especies. Ambas implican metabolismo del citocromo P450, seguido de glucuronidación o sulfatación. (Merck Sharp y Dohme, 2015)

El acetaminofén se vende bajo muchas marcas y está disponible en diversas presentaciones: incluyendo tabletas, cápsulas, suspensiones líquidas y preparaciones en polvo (normalmente para mezclar con agua). Las tabletas son típicamente de 500 mg (o 250 mg para niños menores de 6 años de edad) y suspensiones de 120 mg / 5 ml o 250 mg / 5 ml. El acetaminofén también es comúnmente asequible en productos compuestos con otros fármacos, incluyendo los antihistamínicos, la codeína, la cafeína, la aspirina, el ibuprofeno y algunos descongestionantes. (Steenbergen, 2003). Los animales pueden estar expuestos después de comer un producto que contenga paracetamol, pero sin duda, “la gran mayoría de las intoxicaciones por acetaminofén en los pequeños animales se deben a la administración intencionada por el propietario en un intento de tratar el dolor o malestar en sus mascotas” (Rahilly, 2015), suministrando una tableta completa o una parte de ella, o más comúnmente una presentación pediátrica de acetaminofén. (Bates, 2016)

Los perros son más propensos a la necrosis hepática que se produce con una toxicidad tal, mientras que los gatos son más propensos a la metahemoglobinemia y la anemia por la formación de cuerpos de Heinz. A pesar, de que dosis terapéuticas del paracetamol están disponibles en perros, el medicamento no se utiliza comúnmente en dicha especie debido a su bajo nivel de seguridad. Su uso está totalmente contraindicado en gatos. (Steenbergen, 2003)

## **Dosis tóxica**

En los perros, el paracetamol se utiliza terapéuticamente para analgesia a una dosis de 10 mg / kg BID, en dicha especie, los signos clínicos de toxicidad no se observan a menos que la dosis exceda de 100 mg / kg, en la cual la hepatotoxicidad es posible (Richardson, 2000). Se han notificado signos clínicos de metahemoglobinemia en 3 de 4 perros a 200 mg/kg. La toxicidad se puede observar a dosis más bajas con exposiciones repetidas (Merck Sharp y Dohme, 2015). No existe una dosis de acetaminofén segura para los gatos. La dosis tóxica es de 50-100 mg/kg, sin embargo, dosis de tan poco como 10 mg/kg de paracetamol ya genera toxicidad (Rahilly, 2015).

## **Epidemiología**

A medida que el acetaminofén estuvo disponible en muchos productos de venta libre y recetados, los informes de toxicidad por paracetamol en perros y gatos se volvieron más comunes (Horowitz, 2000). La ingestión de paracetamol por gatos fue reportada varias veces al Centro de Control de Envenenamientos para Animales de la Universidad de Illinois, durante sus primeros 36 meses de servicio, desde septiembre de 1978 hasta agosto de 1981. Durante los 19 meses comprendidos entre enero de 1989 y julio de 1990, el Centro de información sobre venenos para animales de Georgia recibió 95 consultas sobre toxicosis por paracetamol en perros y gatos (Jones, 1990). Por otra parte, en los 27 meses entre enero de 1998 y marzo de 2000, veterinarios en la Sociedad Estadounidense para la Prevención de la Crueldad a los Animales (National Animal Poison Control Center) consultaron sobre más de 1050 casos de exposición accidental

al paracetamol en perros y gatos (Richardson, 2000). Mientras que los perros a menudo ingieren dosis tóxicas accidentalmente, los gatos generalmente son envenenados por dueños bien intencionados pero desinformados. (Andrew, 2003)

Se evaluaron algunos de los registros médicos gatos diagnosticados con intoxicación por paracetamol que se presentaron al Servicio de Urgencias en el Hospital Veterinario de la Universidad de Pennsylvania entre 1980-1992, encontrándose información similar a la reportada por el Centro de Control de Envenenamientos de animales (Univ of Illinois, Urbana, IL). La causa más común de intoxicación en nuestro estudio de caso fue la administración por parte del propietario. Los propietarios estaban preocupados de que sus gatos estuvieran enfermos. Las razones para la administración incluyen: estornudos, artritis, secreción ocular, pérdida de peso, dolor después de un evento traumático, posible fiebre, apatía y laceración superficial. La administración documentada de acetaminofén por los dueños de mascotas ocurrió en catorce gatos (82%) de 17 que fueron evaluados. (Aronson y Drobatz, 2004)

### **Factores de riesgo**

- ✓ **Especie:** Los gatos son más susceptibles a los efectos tóxicos (desarrollan toxicosis a dosis más bajas que los perros, y los signos son más severos para dosis equivalentes).
- ✓ **Edad:** Los animales inmaduros pueden ser más resistentes a la hepatotoxicosis, porque la vía P450 no es completamente funcional (el metabolito tóxico no se forma fácilmente) (Côté. E, 2015).

- ✓ No existe evidencia de predisposición racial, sin embargo, el doméstico pelo corto es la raza más comúnmente afectada (Andrew, 2003).
- ✓ Enfermedades hepáticas subyacentes.
- ✓ Anemia preexistente.
- ✓ Enfermedades cardiovasculares (Côté. E, 2015).

### **Fisiopatología y mecanismo de toxicidad**

El acetaminofén se metaboliza en el hígado a través de tres vías en competencia: glucuronidación, sulfatación y oxidación. Los conjugados glucurónidos y sulfato no son tóxicos y se excretan en la bilis y la orina. En la mayoría de las especies la vía de oxidación es de menor importancia, mientras que la glucuronidación es la principal vía de metabolismo del paracetamol. (Court, 2013). Sin embargo, los gatos tienen una capacidad restringida para conjugar con el ácido glucurónico, ya que tienen bajos niveles de glucuronil transferasa, la enzima que cataliza la etapa final de la ruta de glucuronidación, así mismo, posee capacidad limitada para la conjugación con sulfato. Por tanto, estas especies tienen una capacidad limitada para metabolizar paracetamol a metabolitos no tóxicos.

La vía de oxidación a través del citocromo P-450 produce un compuesto altamente reactivo llamado N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). Normalmente este compuesto se conjuga con el glutatión, dando lugar a metabolitos no tóxicos. A dosis bajas esto es una vía eficaz y eficiente para la desintoxicación, pero a dosis más altas de paracetamol, cuando las rutas de glucuronidación y sulfatación se saturan, la vía de oxidación aumenta en la actividad. (Bates, 2016). Esto se traduce en una mayor producción de NAPQI, y

la subsiguiente depleción de glutatión en el hígado a menos del 70% de los valores normales. (Richardson, 2000). Cuando el NAPQI ya no puede ser inactivado por el hígado se une a la membrana celular hepática y daña la capa lipídica, causando lesiones en los hepatocitos y posterior muerte celular. (Steenbergen, 2003)

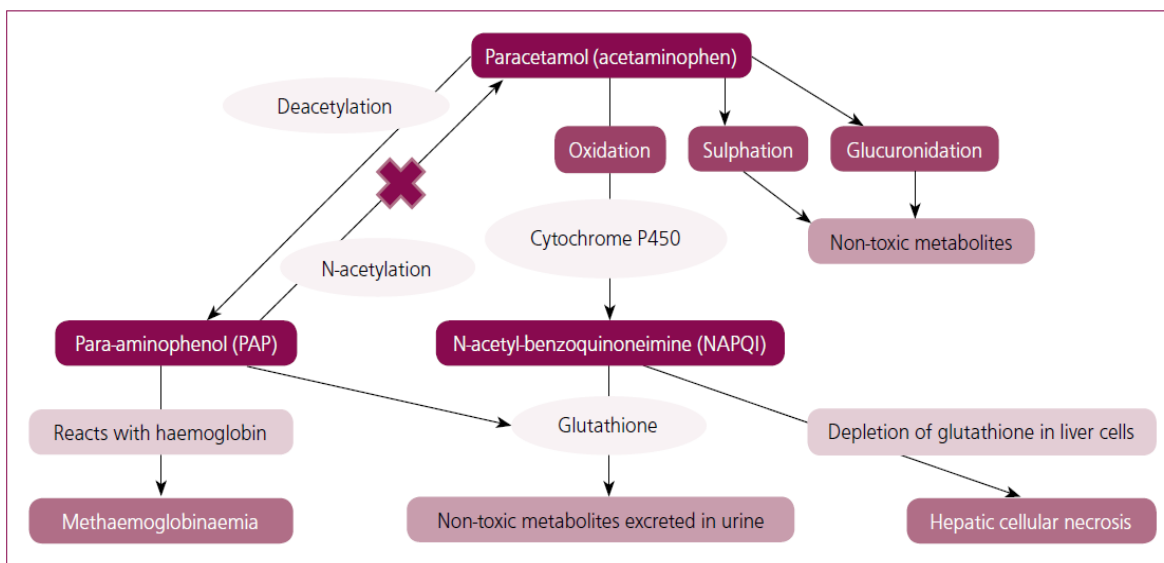
El NAPQI también causa estrés oxidativo severo a las células rojas de la sangre, en presencia de glutatión, la metahemoglobina se reducirá a hemoglobina. Sin embargo, como el glutatión se agota, estarán disponibles cantidades insuficientes para esta reacción de reducción. Las concentraciones de metahemoglobina en sangre aumentan generando hipoxia tisular y los consecuentes signos de shock (Taquicardia, disminución de la presión arterial y mala perfusión). (Richardson, 2000). La oxidación de la hemoglobina también puede causar la formación de cuerpos de Heinz (cadenas desnaturalizadas de hemoglobina con grupos sulfhidrilo oxidados) precipitan y migran hacia las membranas celulares, haciendo que las células sean frágiles. La hemólisis y el paso restringido de eritrocitos a través de la microcirculación y el bazo pueden ocurrir, lo que resulta en anemia. Los gatos tienen un mayor riesgo de formación de cuerpos de Heinz porque su hemoglobina es diferente a la de los perros y tiene ocho grupos sulfhidrilos reactivos (Taketa et al. 2003), el doble del número en hemoglobina canina esto da como resultado una mayor susceptibilidad al daño oxidativo y una mayor formación del cuerpo de Heinz.

McConkey y colegas han explorado una hipótesis alternativa (2009). Proponen la existencia de un ciclo fútil en los eritrocitos que implica la desacetilación de acetaminofén a p-aminofenol por carboxiesterasas (CES) y luego reacetilación de p-aminofenol de vuelta a acetaminofén por la N-acetiltransferasa (NAT) isoforma 2. Se sabe que el p-aminofenol es un compuesto reactivo que puede co-oxidarse con la hemoglobina para formar metahemoglobina. A pesar de que la metahemoglobina puede reducirse nuevamente a la hemoglobina mediante nicotinamida adenina dinucleótido (NADH), esta capacidad es limitada. Se propone que el p-aminofenol se acumula en los eritrocitos de gato y de perro (y no en los eritrocitos humanos) porque tanto el gato como el perro (a diferencia de los humanos y la mayoría de las otras especies) carecen de NAT2. Los gatos pueden ser más susceptibles que los perros a la toxicidad del acetaminofén porque también carecen de varias glucuronosiltransferasas difosfato de uridina (UGT), incluidas UGT1A6 y UGT1A9, que son esenciales para la eliminación eficaz del acetaminofén por glucuronidación. En apoyo de esto, la glucuronidación del acetaminofén por microsomas de hígado de gato es lenta y el glucurónido de paracetamol es el metabolito menor en la orina de gato (menos del 3%), mientras que es el metabolito principal en perros y humanos (50-60%). Como resultado, “el aclaramiento de paracetamol es menor, y la vida media es más larga en los gatos (5.0 horas, comparado con 1.1 horas en perros), lo que resulta en un aumento de los niveles



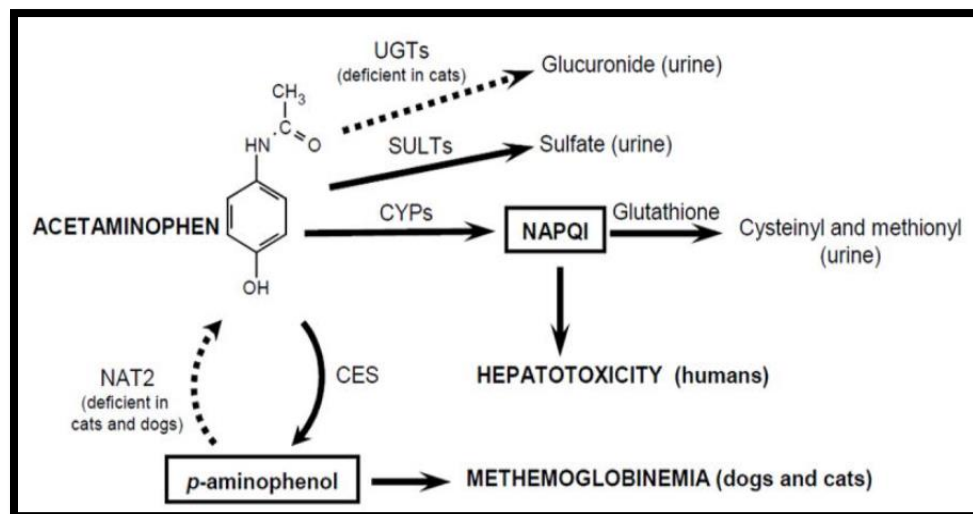
circulantes de paracetamol y, probablemente, niveles más altos de p-aminofenol en la sangre”. (Court, 2013)

**Ilustración 10. Mecanismos de toxicidad del paracetamol.**



**Fuente:** (Bates, 2016)

**Ilustración 11. Diferencias entre especies en los mecanismos de intoxicación por paracetamol.**



**Fuente:** (Court, 2013)

### Metahemoglobinemia

La hemoglobina, la molécula que confiere capacidad de transporte de oxígeno a los eritrocitos, se compone de cuatro cadenas polipeptídicas (globinas); cada uno está unido a una molécula hemo. El hemo se compone de un tetrapirrol con una molécula de hierro central. La molécula de hierro debe mantenerse en estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) para que la hemoglobina se una al oxígeno. (McConkey, 2009).

La metahemoglobina (MetHb) es una forma inactiva de hemoglobina creada cuando la molécula de hierro de la hemoglobina se oxida al estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) debido al daño oxidativo dentro del glóbulo rojo. Le da al glóbulo rojo un color marrón más oscuro y da como resultado membranas mucosas oscuras cianóticas o de color chocolate. (Skold et al. 2011). La MetHb aumenta la afinidad por el oxígeno en los restos ferrosos restantes de la molécula de hemoglobina, disminuyendo la liberación de oxígeno a los

tejidos. Aproximadamente 0,5% a 3% de la hemoglobina se oxida a metHb cada día en animales normales. Sin embargo, numerosos mecanismos previenen la lesión oxidativa en los eritrocitos y la metHb se reduce rápidamente a la hemoglobina funcional, por lo que la metHb representa menos de 3% de la hemoglobina total en perros y gatos normales. Las sustancias exógenas que superan las defensas antioxidantes, o una anomalía congénita o adquirida dentro de la respuesta adaptativa, pueden dar como resultado niveles elevados de metHb (Zaldivar, et al. 2011).

**Tabla 10. Signos clínicos asociados a metahemoglobinemia.**

<b>% De metahemoglobina en sangre</b>	<b>Signos clínicos</b>
<b>20-40%</b>	Disnea
<b>40-55%</b>	Depresión neurológica
<b>70%</b>	Amenaza de vida aguda

**Fuente:** (Côté, 2015)

### **Oxidación en el eritrocito**

Las especies reactivas derivadas del oxígeno pueden causar daño oxidativo dentro del cuerpo transfiriendo o extrayendo un electrón no apareado hacia o desde otra molécula. Los mecanismos de protección que previenen o revierten el daño oxidativo incluyen proteínas que actúan como eliminadores de radicales libres y agentes reductores que pueden eliminar el desemparejado electrón de una molécula oxidada

(McConkey, 2009). Los eritrocitos son especialmente vulnerables al daño oxidativo porque transportan oxígeno, están expuestos a diversos químicos en el plasma y no tienen núcleo ni mitocondria (Harvey, 2008). La falta de organelos celulares hace que la membrana tenga la deformabilidad necesaria para navegar capilares, pero da como resultado una célula que es incapaz de producir proteínas o realizar una producción eficiente de energía. Por lo tanto, tienen un número finito de proteínas celulares y dependen de la respiración anaeróbica para generar energía y reducir los agentes. Los oxidantes continuamente generados in vivo incluyen peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radicales libres de superóxido ( $O_2^-$ ) y radicales hidroxilos ( $OH^-$ ) (Rahilly, 2015).

A pesar de su capacidad limitada para producir energía y proteínas, los eritrocitos tienen muchos mecanismos para protegerse del daño oxidativo. Estos incluyen superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión y metHb reductasa (también conocida como citocromo b5 reductasa o nicotinamida adenina dinucleótido diaforasa) (McConkey, 2009). El glutatión (GSH) es un tripéptido producido en los eritrocitos y compuesto de ácido glutámico, cisteína y glicina, y contiene un grupo sulfhidrilo (SH) fácilmente oxidable. Es un poderoso antioxidante que funciona como eliminador de radicales libres. Agentes reductores como nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) son fundamentales para reducir la oxidación de glutatión y metHb a moléculas funcionales. (Rahilly, 2015).

## **Cuerpos Heinz**

Los cuerpos de Heinz son agregados de hemoglobina precipitada desnaturalizada dentro de los eritrocitos que se forman a la medida que se metaboliza la hemoglobina con daño oxidativo. (Rahilly, 2015). La oxidación de los grupos sulfhidrilo de la hemoglobina, causa cambios conformacionales en las cadenas de globina que dan como resultado la precipitación de la globina desnaturalizada. Agregados de globina desnaturalizada y metHb metabolizada se agrupan en cuerpos de Heinz y continúan fusionándose hasta que se hacen visibles estructuras pálidas dentro del citoplasma de los glóbulos rojos. Se cree que la formación de metHb es necesaria para el desarrollo de los cuerpos de Heinz (Thrall, 2012). Los cuerpos de Heinz tienen una afinidad por las proteínas de membrana, la unión éstos a las proteínas causa una disrupción del transporte aniónico, la disminución de la deformabilidad de la membrana y la agregación de complejos proteicos de membrana que pueden actuar como autoanticuerpos. Numerosos cuerpos de Heinz pueden alterar la membrana lo suficiente como para producir células "fantasmas", glóbulos rojos vacíos con solo una membrana celular y cuerpos de Heinz restantes, que están asociados con la hemólisis intravascular inducida por la oxidación. Sin embargo, con mayor frecuencia los eritrocitos que han sufrido daño oxidativo son eliminados por el sistema fagocítico mononuclear, particularmente dentro del bazo (Christopher, et al. 1990). Células con cuerpos de Heinz grandes que sobresalen de la superficie se alojan en las aberturas estrechas entre las células endoteliales esplénicas y se someten a fagocitosis por los macrófagos esplénicos. En la mayoría de los animales, el bazo puede realizar funciones de fagocitosis y eliminar los cuerpos de Heinz del eritrocito. Sin embargo, el bazo felino tiene una variación

ultraestructural y una capacidad limitada para atrapar y eliminar los glóbulos rojos oxidados. Como resultado de la combinación de más grupos SH disponibles para la oxidación en la hemoglobina felina y el bazo único en esta especie, los gatos sanos a menudo tienen cuerpos de Heinz notable en circulación. (Thrall, 2012). Varios agentes y procesos de enfermedad inducen daño oxidativo de diferentes maneras y en diferentes grados, y la naturaleza del daño, la cantidad de hemoglobina afectada dentro de una célula, y las variaciones individuales parecen determinar si un determinado gato desarrolla una hemólisis clínicamente significativa. (Rahilly, 2015).

### **Signos clínicos**

Las manifestaciones clínicas de intoxicación pueden ocurrir dentro de unas pocas horas tras la ingestión del acetaminofén (1-4 horas), pero definitivamente ocurren dentro de las 6-24 horas (Bates, 2016). Los primeros signos pueden ser no muy específicos y el animal puede presentarlos muchas horas más tarde. El daño hepático es evidente dentro de 24-36 horas. (Kolf-Clauw y Keck, 1994).

La presentación clínica de los pacientes con metahemoglobinemia “se desarrolla dentro de las 3-12 horas posteriores a la ingestión de una dosis tóxica” (Merck Sharp & Dohme, 2015) y es consistente con una menor capacidad de transporte de oxígeno, hipoxia celular y shock. Estos signos comienzan con un nivel de metHb del 20% e incluyen taquicardia, taquipnea, disnea, letargo, anorexia, diarrea, vómitos, debilidad, ataxia, estupor, hipotermia, ptilismo y convulsiones en gatos. El coma y la muerte pueden presentarse si los niveles de metHb alcanzan el 80% (Skold et al. 2011). Las membranas mucosas color marrón chocolate o la cianosis son hallazgos comunes, dicha

cianosis aparece a niveles de metHb de 12% a 14% o más. En los animales pequeños es frecuentemente reportado el desarrollo de edema de cabeza, conjuntiva, cuello y extremidades tras 12-48 horas de la sobredosis con paracetamol, pero esto es más común en gatos. El edema facial también se ha informado con la administración repetida de propofol en gatos (Rahilly, 2015). La hematuria y la hemoglobinuria pueden aparecer primero, cuando los niveles de metahemoglobina en sangre son alrededor del 20% (Steenbergen, 2003).

En los animales con edema facial severo puede reducirse la producción de lágrimas sin riesgo de daño ocular, sin embargo, la queratoconjuntivitis seca (KCS) ha sido reportada en un pequeño número de perros con edema facial después de la sobredosis de paracetamol (Burwell, 2008). El mecanismo del edema es desconocido, pero la KCS puede ser debido a la reducción de la producción de lágrimas, y ulceración de la córnea a partir de la obstrucción física del sistema lagrimal y la exposición de la córnea (Mariani, 2001). Ocasionalmente ocurre en perros a dosis inferiores a las que causan daño hepático o metahemoglobinemia, la Toy puede ser más susceptible (Côté, 2015).

La necrosis hepática es más común en perros que en gatos. El daño hepático aparece generalmente en una fase secundaria (24-48 horas posingestión) acompañado de ictericia y dolor abdominal (Bates, 2016). La necrosis centrolobulillar es la forma más común de necrosis hepática que se observa con la toxicidad del paracetamol. (Merck Sharp & Dohme, 2015). El Coma, convulsiones y edema pulmonar se presentan de vez en cuando. Altas dosis de acetaminofén también pueden causar nefrotoxicidad, con

aumentos en los niveles de nitrógeno ureico y creatinina en sangre, acompañados de disminución en la tasa de filtración glomerular (Steenbergen, 2003)

La muerte, por lo general se produce entre 2-6 días postingestion en los casos donde el paciente se presenta tarde al centro médico o permanecen sin tratar. La recuperación puede tomar varios días (Aronson y Drobatz, 1996).

***Ilustración 12. Membrana mucosa color marrón de un gato intoxicado con acetaminofén.***



***Fuente: (Rahilly, 2015)***

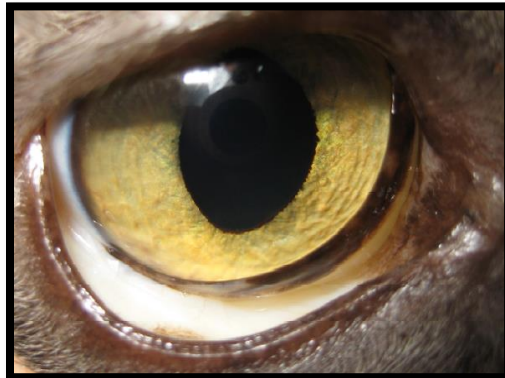


***Ilustración 13. Respiración***



***Fuente: (Dorigon, 2012)***

***Ilustración 14. Membranas mucosas pálidas.***



***Fuente: (Dorigon, 2012)***

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de la intoxicación por paracetamol se basa con mayor frecuencia en la historia de la exposición y el desarrollo de los signos clínicos asociados (Merck Sharp y Dohme, 2015).

### **Análisis de laboratorio**

Puede haber aumento de algunas enzimas hepáticas incluyendo: alanina aminotransferasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP), además aumento de bilirrubina total y directa que son indicativas de ictericia. Las enzimas hepáticas aumentan de 24 a 36 horas (Richardson, 2000). Disminución del volumen de células empaquetadas (PCV) hematocrito, metahemoglobinemia (color chocolate de muestras de sangre) y la formación de cuerpos Heinz pueden ser evidente. En el urianálisis se han informado hemoglobinuria, proteinuria y bilirrubinuria, además de la coloración marrón de la orina. Dependiendo de la gravedad de los signos las anomalías bioquímicas pueden tomar varias semanas para volver a las concentraciones normales (Bates, 2016).

### **Niveles de acetaminofén en suero**

La cuantificación de los niveles plasmáticos de acetaminofén puede obtenerse a través de hospitales humanos para confirmar la exposición (4 horas posteriores al consumo del medicamento), Útil si la historia es cuestionable (Richardson, 2000).

### **Determinación de la presencia y niveles de metahemoglobina**

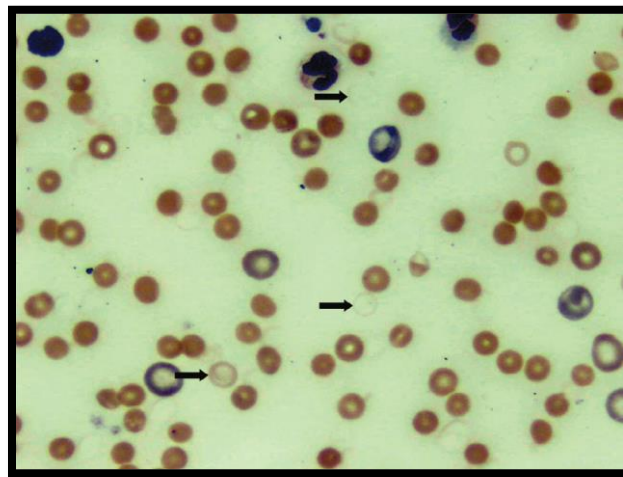
La metahemoglobinemia es evidente en el muestreo de sangre por su coloración marrón chocolate. Se puede realizar una prueba de calificación simple colocando una gota de sangre venosa del paciente en una hoja de papel blanca junto a una gota de sangre de control. Después de la exposición al oxígeno en el aire, la sangre de control tiene un aspecto claramente rojo, pero la sangre con más de 10% de metHb permanece oscura con una decoloración marrón (Harvey, 2008). Del mismo modo, se puede observar sangre en un tubo que contiene ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Si la sangre contiene desoxihemoglobina como resultado de enfermedad cardíaca o respiratoria, se vuelve roja cuando se expone al aire ambiental durante 15 minutos. Sin embargo, si la sangre contiene niveles elevados de metHb, permanece oscura. El diagnóstico definitivo y la cuantificación de los niveles de metHb requieren medición directa a través de un cooxímetro o ensayo (Skold et al. 2011). Un cooxímetro es una máquina que se usa para medir el contenido de hemoglobina, la saturación de oxígeno, el porcentaje de carboxihemoglobina y el porcentaje de metHb. Se puede realizar un ensayo para metHb en algunos laboratorios veterinarios y humanos e implica cuantificar espectrofotométricamente el cambio en la absorbancia a 630 nm antes y después de la adición de cianuro a la muestra. El cianuro convierte el metHb en cianometahemoglobina, que tiene una absorbancia diferente que metHb. (Rahilly, 2015)

### **Cambios histopatológicos**

La congestión hepática y necrosis centrolobulillar es característico de los perros y los cambios en el hígado son mucho más graves en comparación con los gatos, que por lo general mueren de metahemoglobinemia progresiva e hipoxia

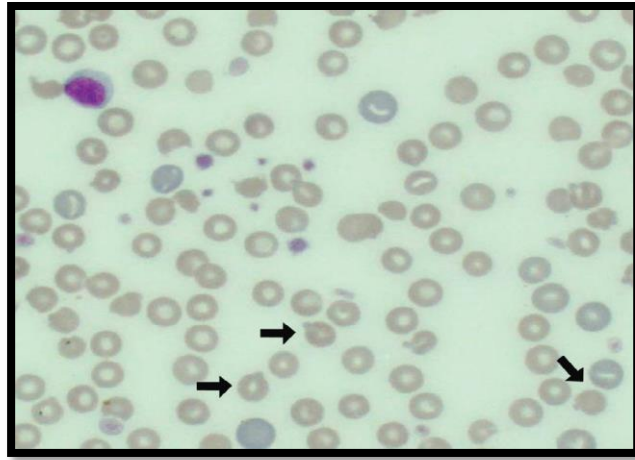
secundaria (Huppel, 2012). Cambios degenerativos periféricos en el hígado incluyen pericolangitis, infiltrados de células mononucleares, proliferación de las vías biliares, estasis biliar y la presencia de hepatocitos vacuolados (Bates, 2016). Congestión pulmonar y edema se observan a veces. sangre de color de chocolate no coagulada indicativo de que la metahemoglobinemia puede estar presente, y también puede haber cambios renales, con cilindros tubulares, congestión y nefrosis, además de necrosis del túbulo proximal de la nefrona (Steenbergen, 2003).

***Ilustración 15. Células fantasmas después de estrés oxidativo.***



***Fuente: (Rahilly, 2015)***

**Ilustración 16. Cuerpos de Heinz**



**Fuente:** (Rahilly, 2015)

**Diagnósticos diferenciales**

✓ Descartar otras causas de metahemoglobinemia (generalmente intoxicaciones): por ajo, cebolla, formulaciones tóxicas como la benzocaína, fenazopiridina (un analgésico del tracto urinario), nitritos, nitratos, propilenglicol, hidroxycarbamida (Côté, 2015).

✓ Descartar otras causas de daño hepático agudo (comúnmente intoxicación): hierro, aflatoxinas, ricino, alga verde azul y metaldehído (Côté, 2015).

## Tratamiento

El tratamiento está encaminado en la descontaminación temprana, disminuir la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal, prevenir el daño hepático y de glóbulos rojos, y garantizar atención de apoyo (soporte de volumen intravascular, corregir estado de hidratación, alteraciones electrolíticas y ácido-básicas) (Rahilly, 2015).

### Objetivos terapéuticos:

- ✓ Reposición de glutatión con N-acetil cisteína para mejorar la glucoronidación e inactivación de los NAPQI.
- ✓ Convertir metahemoglobina a hemoglobina.
- ✓ Asegurar niveles adecuados de oxígeno tisular (Côté, 2015).

La estabilización es la prioridad cuando el paciente ingresa a la clínica. Se debe de iniciar terapia de fluidos intravenosos para promover la diuresis para aumentar la tasa de eliminación o disminuir la producción de metabolitos tóxicos (Rahilly, 2015). “Cuando el paciente está hipovolémico puede beneficiarse de la carga importante de fluidos” (Merck Sharp y Dohme, 2015). Se utilizan cristaloides isotónicos a razón de 40-60ml/kg/día más la corrección de deshidratación, con el fin de mejorar la perfusión tisular.

### Oxigenoterapia

Aunque la oxigenoterapia aumenta la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre, suele ser la primera línea de tratamiento hasta que se establezca una evaluación completa y un plan de tratamiento, la hemoglobina capaz de transportar oxígeno suele estar saturada al máximo y el oxígeno suplementario no es suficiente como única terapia (Harvey, 2008). Una transfusión de sangre y / o la administración de Oxyglobin (OPK

Biotech) pueden ser necesarios y deben adaptarse a los signos clínicos del gato (Grave, 2010). Ambos se han utilizado para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre en casos graves como: hemólisis grave por formación de cuerpos de Heinz, disminución significativa del hematocrito o anemia severa (Rahilly, 2015). El Oxyglobin se ha utilizado con éxito, en el tratamiento de gatos gravemente disneicos con intoxicación por acetaminofén proporcionando una mejora de los signos clínicos durante al menos 24 horas. (Steenbergen, 2003). La dosis recomendada de Oxyglobin es de 30 ml/kg IV a razón de 10 ml/kg/hora, sólo está indicado para administración única. En algunas situaciones clínicas, puede ser conveniente una dosis de 15-30 ml/kg (Dechra Veterinary Products SAS).

### **Detoxificación**

Si la ingestión fue reciente (dentro de 1-2 horas) se debe inducir emesis en perros o gatos asintomáticos, a menos que existan contraindicaciones. La introducción de una sonda para lavado gástrico se considera que es menos efectivo que el vómito y no beneficioso para más de unas pocas horas después de la exposición, pero puede llevarse a cabo si está contraindicada la emesis (Bates, 2016), además, “el procedimiento puede ser muy estresante corriendo riesgo de vida el paciente hipóxico” (Merck Sharp y Dohme, 2015). El carbón activado se puede considerar, dependiendo de la condición clínica del animal, en una dosis de 1-3 gramos/kg adsorbe el acetaminofén y se debe repetir, ya que el acetaminofén sufre recirculación enterohepática. Se recomienda un esperar 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 la NAC, así como el acetaminofén

(Richardson, 2000). Debe utilizarse un catártico en combinación con carbón activado (con cada tercera dosis de carbón) a menos que el animal este deshidratado o presente diarrea, muchas formas de carbón activado contienen un catártico, como el sorbitol. En los seres humanos, la hemodiálisis elimina el 10% de la dosis ingerida del acetaminofén, sin embargo, no ha sido demostrado que aumente la eliminación del tóxico en los animales, al igual que la diálisis peritoneal (Steenbergen, 2003).

### **Reducción del daño oxidativo**

Aunque los pacientes requieren el reemplazo del glutatión, la terapia con glutatión (GSH) exógeno tiene un valor mínimo, ya que no es capaz de penetrar las células y debe sintetizarse dentro de la célula (Rahilly, 2015), por lo tanto, el tratamiento se basa en la administración de precursores del glutatión que fácilmente entran a las células y mejoran la tasa de síntesis de glutatión in vivo. El glutatión requiere de tres aminoácidos para su síntesis: cisteína, glutamina y glicina, debido a que fácilmente diversas rutas metabólicas producen glutamina y glicina, el objetivo se centra en proveer cisteína para el paciente (Huppes, 2012).

### ***Acetilcisteína (previamente N-acetilcisteína, NAC):***

Es antídoto más ampliamente utilizado en la intoxicación por paracetamol, debido a que puede reducir los efectos tóxicos de la droga por una variedad de mecanismos. En primer lugar, es un precursor de glutatión endógeno a medida que se hidroliza a cisteína (sustrato para la síntesis de glutatión en los eritrocitos y el hígado) (Rahilly, 2015). En segundo lugar, la acetilcisteína actúa directamente sobre el NAPQI metabolito reactivo para formar un conjugado de acetilcisteína (no tóxico), que puede ser excretado (aunque esta reacción es lenta). En tercer lugar, se oxida en el hígado para formar sulfato,



umentando de este modo la capacidad de la vía de sulfatación (Bates, 2016). Además, ayuda a eliminar los radicales libres y aumenta la producción endógena de óxido nítrico, promueve la dilatación de los vasos hepáticos, mejorando el flujo sanguíneo y reduciendo la lesión hepática (Dorigon, 2012). La administración de acetilcisteína también ha demostrado que reduce la vida media de paracetamol en gatos (Rumbeiha et al, 1995). Se puede administrar a una dosis de carga de 140 mg/kg PO o IV (280 mg/kg en animales gravemente afectados), seguida por 70 mg/kg PO o IV cada 4-6 horas durante cinco a siete tratamientos (Bates, 2016). La administración oral puede ser un desafío, su sabor amargo puede causar hipersalivación por lo que requiere ser diluido para mejorar su palatabilidad, en ocasiones podría ser necesario el uso de un tubo gástrico (Grave, 2010). Debido a la prolongada vida media del acetaminofén en los gatos, la NAC se debe dar a los gatos con signos clínicos independientemente del tiempo transcurrido desde la ingestión (Steenbergen, 2003), sin embargo, es más eficaz si se administra durante las primeras 12 horas de la ingestión, pero aún se recomienda hasta 36 a 80 horas después de la ingestión (Rahilly, 2015).

Generalmente causa náuseas y vómitos cuando se administran por vía oral, hipotensión y broncoespasmo si se administran rápidamente por vía intravenosa, y flebitis si se filtra perivascularmente (Plumb, 2017). Debido a estos efectos adversos, la vía de administración recomendada es una infusión intravenosa lenta diluida con dextrosa al 5% o solución salina fisiológica, durante 30 a 60 minutos (Bahri, 2003) o “a dosis de carga en fluidos IV si el filtro bacteriostático (0.2-  $\mu$  m) está disponible” (Côté, 2015). Se ha reportado anafilaxia con el uso IV de NAC, pero la administración de

antihistamínicos es generalmente eficaz en la lucha contra los signos (Richardson, 2000).

***S-adenosil-metionina (SAME):***

Es un metabolito esencial para los hepatocitos con propiedades antioxidantes y disminuye la fragilidad osmótica de los eritrocitos (Rahilly, 2015). También es un precursor del glutatión, reduciendo metahemoglobina a hemoglobina. En ratones, SAME redujo significativamente la gravedad de la toxicosis paracetamol y fue más potente que la acetilcisteína para reducir la toxicidad hepática. La administración 1 hora después de la ingestión de paracetamol proporciona protección al reducir la oxidación y la formación de cuerpos de Heinz, pero el tratamiento después de 4 horas en los gatos puede ser de beneficio limitado (Bates, 2016). Se ha demostrado que la -S-adenosilmetionina (SAME) protege a los eritrocitos de gato de la lesión oxidativa en un modelo experimental felino. Se administró a dosis de 180 mg PO q12 h durante 3 días y luego a 90 mg PO q12h durante 14 días (Grave, 2010). También puede ayudar en un tratamiento continuo para la lesión hepática provocada por paracetamol. La dosis recomendada es de 18 mg / kg durante uno a tres meses (Steenbergen, 2003) o “hasta que las enzimas hepáticas se encuentren dentro del rango normal” (Côté, 2015).

Adicionalmente, se ha sugerido que algunos bioflavonoides son antioxidantes que funcionan al aumentar la actividad del sistema NADPH reductasa, un sistema alternativo fisiológico que usa flavinas como sustratos para la reducción. Una prueba experimental que evaluó gatos que fueron sometidos a toxicidad por paracetamol demostró una cantidad significativamente menor de cuerpos de Heinz formados en los gatos que recibieron bioflavonoides (Rahilly, 2015).

**Silimarina:**

Es un complejo antioxidante flavonoide derivado del cardo mariano (*Silybum marianum*), se ha utilizado durante mucho tiempo en tratamiento de enfermedades hepáticas. Esta propiedad parece deberse a su capacidad para secuestrar radicales libres y quelar iones metálicos. La silimarina es un atrapante de radicales, como hidroxilo, superóxido y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), aumenta sorbitol deshidrogenasa (SOD) y disminuye la peroxidación lipídica. Protege las células hepáticas directamente al estabilizarse la permeabilidad de la membrana a través de la inhibición de la peroxidación lipídica, además previene el hígado de la depleción de glutatión (Avizeh et al. 2010). También inhibe los efectos citotóxicos, inflamatorios y apoptóticos del factor de necrosis tumoral. Al parecer, puede alterar la membrana celular externa de los hepatocitos lo que impide la penetración de toxinas (Plumb, 2017).

En un estudio comparativo de la acción hepatoprotectora de silimarina y N-acetilcisteína (NAC) en el envenenamiento por acetaminofén en gatos, se evidencia que tras una sola administración intencionada de acetaminofén se aumentaron significativamente las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), alcalina fosfatasa (ALP), lactato deshidrogenasa (LDH), metahemoglobina, y total (tomadas a las 4, 24 y 72 horas posteriores). En los grupos que recibieron el acetaminofén más NAC o silimarina (a dosis de 30mg/kg), los niveles de las enzimáticas en suero, la metahemoglobina y la bilirrubina total y directa permanecieron dentro de los valores normales. Se concluyó que tanto la silimarina como el NAC pueden proteger el tejido hepático contra el estrés oxidativo en gatos con intoxicación por paracetamol (Avizeh et al. 2010).

No se ha llegado a un consenso de cual es la dosis apropiada de este compuesto para los pacientes tanto humanos como veterinarios. “El rango de dosis propuesto para perros y gatos es de 50-250mg/día” (Plumb, 2017).

Un tratamiento alternativo es la combinación de la cimetidina con NAC y ácido ascórbico. Esta combinación ha demostrado ser más eficaz que cualquier agente por sí solo en la minimización de la hepatotoxicidad inducida por el acetaminofén (Steenbergen, 2003).

#### ***Ácido ascórbico (Vitamina c):***

El ácido ascórbico puede administrarse como antioxidante y para aumentar la conversión de metahemoglobina a la hemoglobina mediante reducción no enzimática (aunque se produzca lentamente) (Rahilly, 2015). Existe alguna evidencia que sugiere que también puede vencer NAPQI antes de que se una a las proteínas, posiblemente reduciéndola de nuevo a paracetamol. El ácido ascórbico se administra normalmente en combinación con los otros antídotos (Steenbergen, 2003). Se utiliza a una dosis de 30 mg / kg PO, IM o IV cada 6 horas por lo menos durante 36 horas (Bates, 2016). Su efecto es insuficiente para ser clínicamente útil, si se administra como única terapia (Grave, 2010).

#### ***Cimetidina:***

La cimetidina es un potente inhibidor del metabolismo del citocromo P450 en el hígado lo que reduce la producción de NAPQI (Grave, 2010). La dosis es de 5-10mg/kg PO, IM o IV cada 6-8 horas durante 48 horas (Steenbergen, 2003). Sin embargo, no

existe evidencia para respaldar su uso y las dosis necesarias para lograr este efecto pueden ser demasiado altas para ser útiles clínicamente. No se usa en la administración de sobredosis de paracetamol en humanos (Bates, 2016).

***Azul de metileno:***

El azul de metileno se ha utilizado con éxito en ciertos entornos humanos para contrarrestar la metahemoglobinemia, pero no ha sido tan exitoso en gatos (Graves, 2012). El azul de metileno aumenta la tasa de reducción de metHb mediante el uso de otro sistema reductor dentro del eritrocito, NADPH deshidrogenasa (Harvey, 2008). El azul de metileno se administra como una solución al 1% durante varios minutos a una dosis de 1-1.5 mg/kg una única vez. La mejora de los parámetros clínicos debe notarse dentro de los 30 minutos posteriores a la administración. Sin embargo, el azul de metileno causa daño oxidativo en los glóbulos rojos, particularmente en los gatos, y puede potenciar una anemia por formación de cuerpos de Heinz causada por el daño oxidativo original (Rahilly, 2015). “Puede ocurrir una reacción retardada (días después administración de Drogas); por lo tanto, el hematocrito y el frotis sanguíneo deben controlarse estrechamente durante 3 a 4 días después de la administración” (Bates, 2016). Un estudio que comparó la efectividad del azul de metileno con el de NAC para el tratamiento de la toxicidad del paracetamol en gatos demostró un efecto mínimo en la vida media de metHb. Un estudio adicional, mostró que el azul de metileno y la N-acetilcisteína juntos no fueron mucho más efectivos que la N-acetilcisteína sola (Grave, 2010)

**Metionina:**

La metionina es otro precursor del glutatión y tiene cierto uso en el envenenamiento por paracetamol; anteriormente fue ampliamente utilizado en la intoxicación humana. Se puede administrar cuando la acetilcisteína no está disponible, o se usa junto con la terapia con acetilcisteína, pero no está disponible ampliamente y solo como una preparación oral (Bates, 2016).

La duración del tratamiento depende de la dosis ingerida y los signos clínicos que presente el animal. El daño hepático podría requerir semanas de tratamiento (Steenbergen, 2003).

**Dieta**

Proporcionar proteínas dietéticas y calorías adecuadas. No restrinja la proteína de la dieta a menos que haya evidencia de encefalopatía hepática. Considere usar proteínas sin carne (huevos) (Côté, 2015). Se ha demostrado mayor incidencia de la metahemoglobinemia inducida por acetaminofén en los gatos alimentados con una dieta alta en propilenglicol que en los gatos alimentados con dietas bajas en propilenglicol. Dietas para felinos en presentación de paté contiene 7% a 13% de propilenglicol, que puede inducir la formación de metahemoglobinemia o cuerpos de Heinz en los gatos. Preexistencia de lesiones en los glóbulos rojos debido al consumo de propilenglicol puede contribuir a una mayor sensibilidad en ellos al estrés oxidativo causado por la ingestión de acetaminofén (Steenbergen, 2003).

**Tabla 11. Dosis de medicamentos utilizados en el tratamiento de la intoxicación con acetaminofén.**

Table 1. Dosages of drugs used in the management of paracetamol poisoning			
Drug	Dogs	Cats	Ferrets
Acetylcysteine	Intravenously (IV): 140 mg/kg (or 280 mg/kg if methaemoglobinaemia is present) diluted in 12–25 ml/kg of fluid IV over 6 hours, followed immediately by another slow infusion of 70 mg/kg IV (similarly diluted) every 6 hours for 36 hours or more dependent on the clinical condition of the animal. Oral: can be given orally (same dose as above) but should be diluted to improve palatability.		IV: 140 mg/kg diluted in 12–25 ml/kg of fluid IV over 6 hours, followed immediately by another slow infusion of 70 mg/kg IV (similarly diluted) every 6 hours for 36 hours or more dependent on the clinical condition of the animal. Oral: can be given orally (same dose as above) but should be diluted to improve palatability.
S-adenosyl methionine (S-Ame)	40 mg/kg once then 20 mg/kg once daily for 7 days or more.	90 mg twice daily for 3 days, then 90 mg daily for 14 days.	20–100 mg/kg daily.
Ascorbic acid	30 mg/kg IV every 6–8 hours until no cyanosis is present.	30–40 mg/kg subcutaneously every 6 hours for at least 36 hours	30 mg/kg orally every 6–12 hours.
Methylene blue	Moderate methaemoglobinaemia: 1–1.5 mg/kg IV once. Severe methaemoglobinaemia: 1 mg/kg as a 1% solution by slow IV injection over several minutes. May be repeated with caution.		

**Fuente:** (Bates, 2016)

### **Dextrosa:**

La hipoglicemia en la insuficiencia hepática es causada por la gluconeogénesis alterada y la movilización de las reservas de glucógeno. Los niveles séricos de glucosa deben ser controlados regularmente y suministrar dextrosa a dosis de 0.5-1ml/kg al 50% por vía IV (Hupples, 2012).

### **Pronóstico**

El pronóstico para los gatos con la intoxicación por paracetamol es bueno con el tratamiento oportuno, pero depende de la gravedad de la metahemoglobinemia (bates, 2016). La descontaminación temprana del paciente (inducción de la emesis, suministro de carbón activado) antes del comienzo de los signos clínicos se asocia con un pronóstico bueno. Sí hay menos de 14 horas entre la ingestión y el tratamiento, el

tratamiento agresivo de apoyo puede ser efectivo en la mayoría de los animales. Una vez que se desarrollan los signos clínicos, el pronóstico es reservado debido a la posibilidad de metahemoglobinemia potencialmente mortal (frecuente en los gatos) y hemólisis, hepatopatía y nefropatía inducida por el pigmento en cualquier animal con hemólisis. (Côté, 2015).

También parece que el tiempo entre la ingestión y el tratamiento puede ser tan importante, o más importante, que la dosis ingerida (Bates, 2016). Clínicamente, la capacidad de predecir el resultado con precisión después del tratamiento inicial es difícil, complicado por el hecho de que la capacidad metabólica felina y, por lo tanto, la vulnerabilidad a la toxina es variable (Grave, 2012).

La muerte de los gatos es más frecuentemente causada por la metahemoglobinemia, dando lugar a la hipoxia, del mismo modo, el coma, convulsiones y edema pulmonar son signos de mal pronóstico (Dorigon, 2012).

### **Prevención y control**

Orientación al propietario de la mascota para que mantenga los medicamentos de uso humano fuera del alcance de los animales (Côté, 2015).

Entregar información al cliente referente a que los animales son muy sensibles a diversos medicamentos que los humanos toman con relativa seguridad, por tanto, se debe evitar automedicar a las mascotas sin orientación veterinaria (Dorigon, 2012).



## Discusión

A pesar de que no existe una predisposición racial para la intoxicación con el acetaminofén, estudios revelan que el gato doméstico pelo corto fue la raza más comúnmente afectada, puesto que en nuestro entorno es la de mayor tenencia (Aronson, 2004), sin embargo, cualquier raza es susceptible.

Aronson, (2004), afirma que los signos comúnmente presentados en los gatos con intoxicación por acetaminofén incluyen: depresión, taquipnea, disnea, cianosis e hipotermia, todos relacionados con la metahemoglobina (Forma inactiva de la hemoglobina con una molécula de hierro en forma reducida que se caracteriza por su incapacidad para transportar el oxígeno), su producción es el primer signo y el más grave que aparece dichas toxicosis a razón de 50-100mg/kg de acetaminofén (incluso 10mg/kg) (Sánchez, 2006), coincidiendo con la sintomatología presentada en este caso.

Aunque a través de los años se ha desarrollado la posibilidad de implementar pruebas de detección del fármaco en sangre (en colaboración con laboratorios de medicina humana), el reconocimiento precoz de la exposición y la sintomatología clínica son clave para emitir un diagnóstico acertado, iniciar el tratamiento cuanto antes y garantizar un mejor pronóstico (Sánchez, 2006).

Los gatos son las especies más informadas en las que la toxicidad del acetaminofén se asocia con hematotoxicidad, principalmente metahemoglobinemia y anemia hemolítica. Los gatos probablemente experimentan hematotoxicidad en lugar de hepatotoxicidad debido a la mayor acumulación de PAP (p-aminofenol) sistémico en

ausencia de N-acetilación efectiva por la carencia de la NAT2 enzima que cumple dicha función. Esta teoría debe tenerse en consideración ya que indica que el principal metabolito reactivo responsable de la metahemoglobinemia es el p-aminofenol en perros y gatos, y no el NAPQI como se creía anteriormente.

Las bases del tratamiento para la toxicidad del paracetamol implican la restauración de las reservas agotadas de glutatión, la conversión de metahemoglobina a hemoglobina y garantizar el aporte de oxígeno tisular (Aronson, 2004). Siendo este el curso dado al tratamiento presentado en el caso clínico.

En un estudio de toxicosis por acetaminofén en 17 gatos, cuatro de las cinco muertes no recibió tratamiento hasta 17 horas después de la exposición, mientras que diez sobrevivientes recibieron terapia dentro de las 14 horas de ingestión. Adicionalmente, la dosis media de paracetamol en los gatos que sobrevivieron fue de 170 mg/kg, en comparación con 100 mg/kg en los gatos que murieron. Estos resultados sugerirían que el tiempo entre la ingestión y el tratamiento puede ser tan importante o más importante que la cantidad de paracetamol ingerido (Aronson, 2004). Esta teoría la ratifica el caso clínico presentado, debido a que la dosis de ingestión supero los 200 mg/kg, sin embargo, con el tratamiento oportuno presentó una evolución favorable. Además, también debe ser considerada la enfermedad subyacente en cualquier gato que haya recibido acetaminofén (Bates, 2016), debido a que, en el mismo estudio, 10 mg/kg produjeron signos de toxicidad en dos gatos; uno de estos gatos sobrevivió y el otro gato murió. El gato que murió fue diagnosticado en la necropsia con cardiomiopatía (Aronson, 2004).

La N-acetil-cisteína es en antídoto de elección para la intoxicación con acetaminofén (Bates 2016). La capacidad de la acetilcisteína para proporcionar cisteína, que sirve como precursor del glutatión, se ha extendido considerablemente como un agente terapéutico principal para la eliminación de radicales libres. La administración conjunta con la silimarina tuvo efectos mayores sobre la hepatotoxicidad inducida por acetaminofén en un estudio actual. Este régimen terapéutico fue incluso mejor que la aplicación sola de N- acetil- cisteína (Avizeh et al. 2010). Esto corrobora sin duda el efecto positivo que presentó el paciente del caso clínico.

El azul de metileno causa daño oxidativo en los glóbulos rojos, particularmente en los gatos, y puede potenciar una anemia por formación de cuerpos de Heinz causada por el daño oxidativo original (Rahilly, 2015). Aunque la administración de azul de metileno a las dosis sugeridas no debería causar ningún efecto adverso en el paciente, en este caso fue eximido de la terapia, debido a que su uso junto con la N-acetil-cisteína no ha tenido mejores efectos benéficos que la administración sola de N-acetil-cisteína.

Se pensaría que la ranitidina antagonista de la histamina en el receptor H2, podría tener efectos similares a la cimetidina en la intoxicación por acetaminofén, sin embargo, la ranitidina es entre 5 y 12 veces más potente que la cimetidina como antagonista en el receptor H2 y muestra una menor afinidad hacia el sistema enzimático hepático del citocromo P450 (Plumb, 2017) por lo que no tendría ninguna acción en la reducción del NAPQI, evitando su uso en este caso.

El acetaminofén es uno de los ingredientes más comunes en la mayoría de los botiquines de medicina para el hogar (Avizeh et al. 2010), concordando con lo anterior,

la etiología más frecuente es la administración voluntaria y consciente por parte del propietario al ver su mascota enferma, por lo tanto, la educación al cliente es el pilar fundamental en la prevención de este tipo de toxicosis.

A pesar de que la literatura reporta que la terapia conjunta del N-acetil-cisteína con el ácido ascórbico tienen más efectos positivos en la lesión oxidativa, en el caso abordado no se utilizó en la terapia debido a la falta de disponibilidad del medicamento como componente único en su presentación inyectable. El kavitex 20/20 disponible en el centro médico posee una concentración de baja (10mg) de vitamina C, aumentando costos que superarían el límite económico de los propietarios de la mascota.

Finalmente, la orientación veterinaria en el manejo dietario de los pacientes intoxicados con acetaminofén debe ser un punto en consideración de las terapias futuras. El aporte proteico es elemental para reestablecer la producción endógena del glutatión a partir de los aminoácidos derivados. Considerar el uso de proteína no animal en caso de sospecharse de encefalopatía hepática (Côté, 2015).

## Referencias

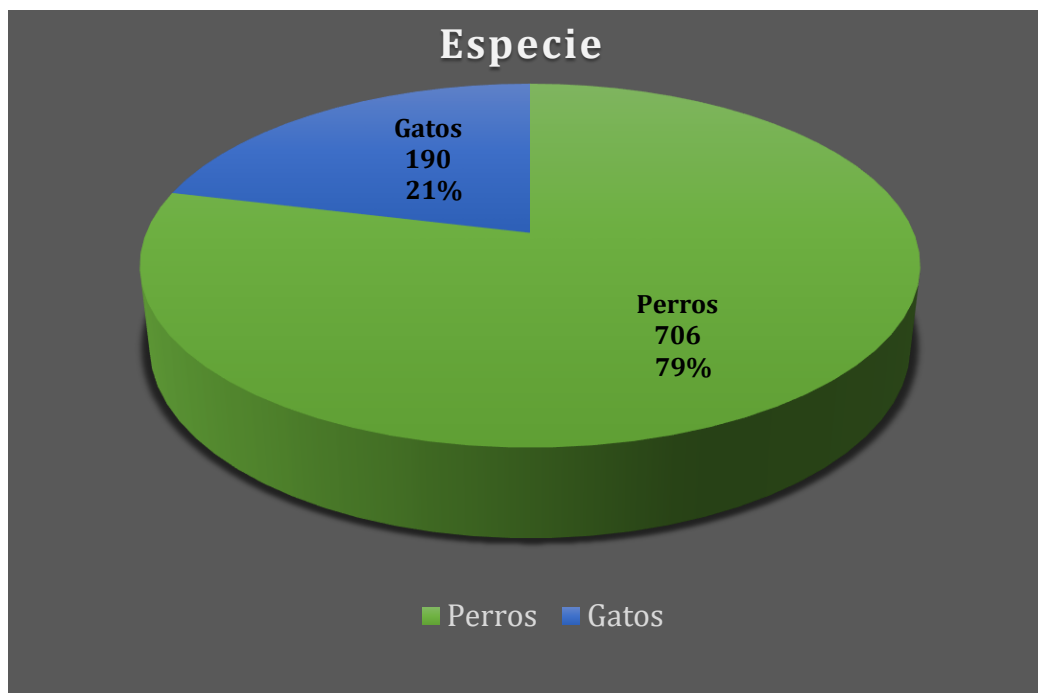
- Andrew L. (2003). The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. *Can Vet Journal*, 44, (19), 509-510.
- Aronson, L.R. Drobatz, K. (2004). Acetaminophen Toxicosis In 17 Cats. Department of Clinical Studies Philadelphia School of Veterinary Medicine University of Pennsylvania. *The journal of veterinary emergency and critical care*, 6, (2), 65-69.
- Avizeh, R., Najafzadeh, H., Razijalali, M., & Shirali, S. (2010). Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin and N-acetylcysteine in acetaminophen-induced hepatotoxicity in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33, (1), 95-9.
- Bahri LE, Lariviere, N. (2003): Pharm profile: N-acetylcysteine, *Compend Contin Educ Vet Pract*, 25, (4), 276.-278.
- Bates, N. (2016). Paracetamol poisoning. Medical Toxicology and Information Services. *Topics in Companion Animal Medicine Journal*, 21, (10), 576-580.
- Christopher MM, White JG, Eaton JW (1990): Erythrocyte pathology and mechanisms of Heinz body-mediated hemolysis in cats, *Vet Pathol Journal*, 27, (5), 299-310
- Côté, E. (2015). *Clinical veterinary advisor dogs and cat*. Canada. St. Louis: Elsevier Saunders.
- Court, MH. (2013). Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43, (10), 39–54.
- Court, MH. (2001). Acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase in ferrets: species and gender differences, and sequence analysis of ferret UGT1A6. *J Vet Pharmacol Ther* 24, (6), 415-22.
- Dechra Veterinary Products SAS. Oxyglobin, hemoglobina glutamer-200. Características del producto. Recuperado de: [https://ec.europa.eu/health/documents/community\\_register/2016/20160708135397/anx\\_135397\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2016/20160708135397/anx_135397_es.pdf).
- García, G. A. (2007). *Semiología veterinaria: Clínica general*. Bogotá: Librería Médica Celsus.
- Grave, W. & Boag, A.K. (2010). Feline Toxicological Emergencies: When to Suspect and what to do. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12, (11), 849-860.
- Harvey J, W. (2008). The erythrocyte: physiology, metabolism and biochemical disorders. *Clinical biochemistry of domestic animals*, 23, (3), 157-203.

- Horowitz RS. (2000). Acetaminophen B acute single ingestion. In: Dart RC, ed. *The 5 Minute Toxicology Consultant* (pp.164–167). New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Huppel, R.R et al. (2012). El acetaminofén toxicidad en perros y gatos. *Revista clínica veterinaria*, 97, (2), 45-49.
- Jones RD, Baynes, Nimitz CT. (1990). Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases. *J Am Vet Med Assoc*; 201, (3), 475–477.
- Kolf-Clauw M, Keck G. (1994). Envenenamiento Paracetamol en perros y gatos. *Europeo Journal of Companion Animal Practice*, 4, (2), 85-92.
- Latimer, K. S., Mahaffey, E. A., & Prasse, K. W. (2005). *Patología clínica veterinaria*. España: Multimédica.
- Mariani CL, Fulton RB Jr. (2001). Atypical reaction to acetaminophen intoxication in a dog. *J Vet Emerg Crit Care*,11, (4), 123–126.
- McConkey SE, Grant DM, Cribb AE. (2009). El papel de para-aminofenol en metahemoglobinemia inducida por paracetamol en perros y gatos. *Journal Vet Pharmacol Ther* 2; 32 (6): 585-95.
- Merck Sharp & Dohme. (2015). *The Merck veterinary manual*. Whitehouse Station, New Jersey. Recuperado de: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.html>.
- Pinzón, A. (2016). Central and peripheral cyanosis. *Acta Médica Colombiana*,41, (4), 274.
- Plumb, D. C. (2017). *Plumb's veterinary drug handbook*. Buenos Aires.Editorial Intermédica.
- Rahilly, L, J., Mandell, D, C. (2015). Methemoglobinemia. En Deborah, S. & Hopper, k. *Small animal critical care medicine*. chapter 109 (pp. 580-585) Amsterdam: Elsevier.
- Ramirez, E. (2012). Oxigenoterapia en animales de compañía. Servicios Veterinarios Albéitar Vall de Uixó – Castellón. Recuperado de: <http://www.norvet.com.mx/wp-content/uploads/2011/09/Oxigenoterapia-en-perros-y-gatos-DR-ENRIQUE-YNARAJA-RAMIREZ.pdf>.
- Richardson, J. A. (2000). Management of Acetaminophen and Ibuprofen Toxicoses in Dogs and Cats. *The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 10, (4), 285-291.

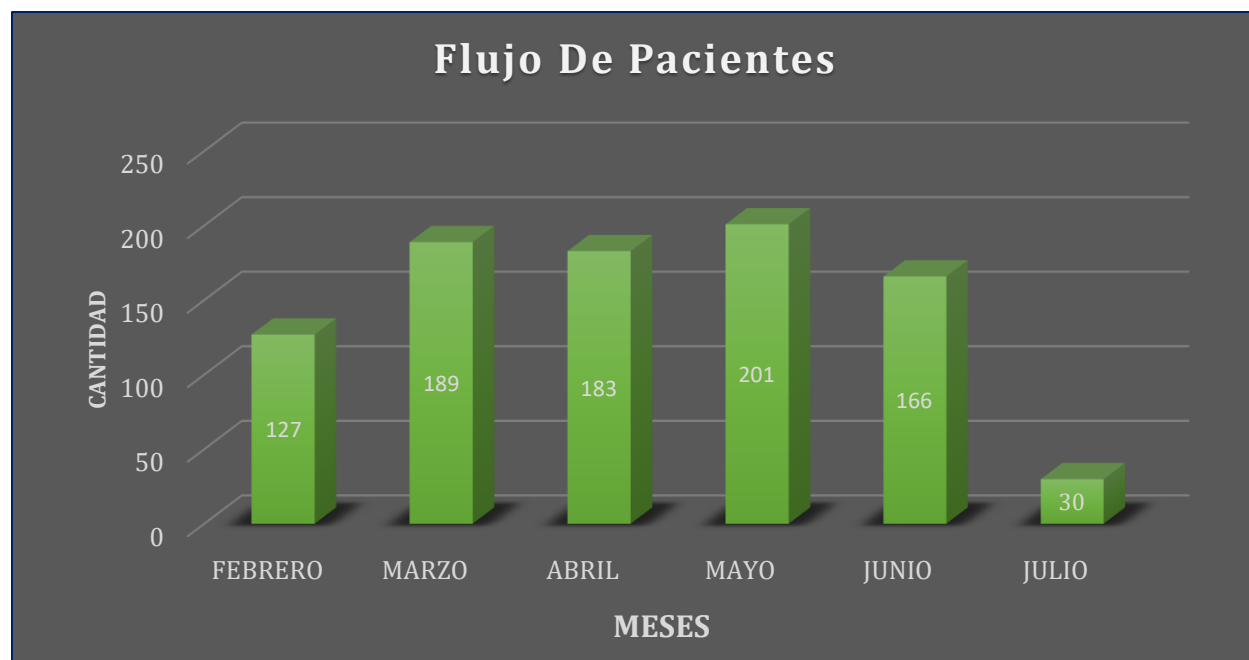
- Rumbeiha WK, Yu-Shange L, Oehme W, et al. (1995). Comparison of N-acetylcysteine and methylene blue, alone or in combination, for treatment of acetaminophen toxicosis in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 56, (11), 152-157.
- Sánchez, S. et al. (2006). Intoxicación por acetaminofén en dos gatos: caso clínico. *Revista AVEPA*, 26, (2), 181.
- Skold A, Cosco DL, Klein R. (2011). Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *Southern Medical Journal*, 104, (11), 757-61.
- Steenbergen, V. (2003). Acetaminofén y gatos. *Revista de Ciencias Agroveterinarias*. 12, (1), 88-93.
- Thrall MA. (2012). Regenerative anemia. En Thrall MA, Weiser G, Allison RW, et al, editors: *Veterinary hematology and clinical chemistry*. Oxford, Wiley-Blackwell. Editorial offices.
- Zaldivar, López S, Chisnell HK, Couto CG, et al. (2011). Blood gas analysis and cooximetry in retired racing Greyhounds, *J Veterinary Emergency Critical Care* 4, (21), 24–28.

## Apéndices

### *Apéndice A. Total de pacientes atendidos por especie.*





**Apéndice B. Flujo de pacientes por mes.**

**Apéndice C. Sistemas orgánicos afectados.**

**Apéndice D.** *Tipo de hospitalización.*

