

## ARTÍCULO

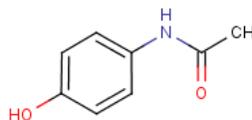
# Paracetamol

Diana K. Russo

Alumna de 4º. Año de la Licenciatura en Ciencias Químicas

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Universidad de Belgrano



### Introducción:

El Paracetamol (Acetaminofén) es un analgésico para-aminofenólico y es uno de los medicamentos más usados en niños, lo que en parte explica el lugar preponderante que ocupa como causa de intoxicaciones en la edad pediátrica.

Este fármaco posee propiedades analgésicas y antipiréticas similares a las de la aspirina. Sin embargo, no tiene actividad antiinflamatoria periférica ni afecta la función plaquetaria. Se absorbe rápidamente, alcanzando su nivel plasmático máximo a las 2 horas, con una vida media de 2-4 horas. En dosis mayores a 4g/día puede causar daños al hígado, los riñones y las células sanguíneas.

Los alcohólicos crónicos presentan especial riesgo, ya que pueden verse afectados incluso tomando las dosis recomendadas.

### Metabolización y toxicidad:

El acetaminofeno es metabolizado en el hígado tras su ingestión primariamente mediante conjugación de su grupo parahidroxiilo con sulfatos y ácido glucurónico, hasta en un 90 % del total del fármaco. Por esta razón, el paracetamol es un fármaco muy seguro cuando es consumido a las dosis terapéuticas. En adultos, la vía de conjugación principal es la glucuronización, mientras que en niños hasta los 12 años es la sulfatación. Las formas conjugadas, finalmente, son eliminadas por la orina.

Un 5 % del total consumido es convertido en metabolito activo por el sistema de oxidación del citocromo P-450 que se encuentra presente en las células hepáticas, dando lugar a la N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPBQ). A dosis normales de paracetamol, la pequeña cantidad de metabolito activo producido es detoxicada mediante conjugación preferente con glutatión reducido y eliminada en la orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercaptúrico. En el paciente sobredosificado, la cantidad de metabolito activo formada por la vía del citocromo P-450 se ve incrementada por las grandes cantidades totales de fármaco ofrecidas al hígado. Cuando el aumento es lo suficientemente importante como para disminuir el glutatión un 70 % ó más, y éste no es adecuadamente regenerado, la NAPBQ no podrá ser detoxicada totalmente por esta vía. Se producen, por lo tanto, enlaces covalentes entre el tóxico y las proteínas macromoleculares de la célula y, con ello, se origina una necrosis hepatocelular.

Otra pequeña fracción del 5 % del acetaminofeno es eliminada directamente por vía renal sin sufrir cambio alguno, ni conjugación ni oxidación. Los diferentes aspectos de proceso de detoxificación están descriptos en la Fig. 1.

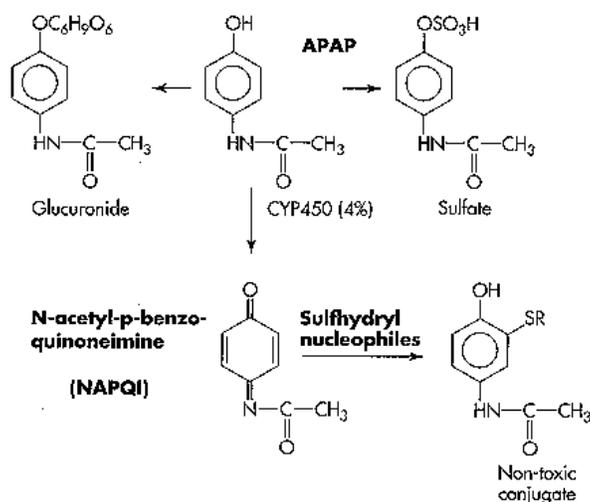


Fig. 1 Procesos de detoxificación

La dosis requerida para producir toxicidad es desconocida, pues ésta varía en función de la actividad del citocromo P-450 (que es variable entre las personas), cantidad de glutatión, y su capacidad de regeneración. Sin embargo, en varios estudios retrospectivos se sugiere que puede existir toxicidad con dosis únicas superiores a 250 mg/Kg de peso, pero se prefiere aceptar una dosis menor para definir el riesgo de toxicidad, quedando ésta en una sola dosis de 7,5 g o más en adultos o 140-150 mg/Kg en niños.

La intoxicación suele ocurrir dentro de distintos contextos, siendo el más frecuente la ingestión intencionada aguda en grandes dosis con fines suicidas. También se ha descrito la ingestión accidental, y la coingestión no intencionada de grandes dosis con fármacos opiáceos como el propoxifeno o la codeína. Otras formas de sobredosificación son el cálculo erróneo de la dosis, la excesiva automedicación por parte del enfermo, el uso de fórmulas de adultos para niños u otros errores en el reconocimiento de las distintas formas de presentación del medicamento o, incluso, la adulteración del producto.

**Tabla con índices de toxicidad y efectos en la salud:**

Organism	Test Type	Route	Reported Dose (Normalized Dose)	Effect	Source
Child	LDLo	oral	140mg/kg/7D-I (140mg/kg)	BEHAVIORAL: COMA  LIVER: "HEPATITIS (HEPATOCELLULAR NECROSIS), ZONAL"  BLOOD: "CHANGES IN SERUM COMPOSITION (E.G., TP, BILIRUBIN, CHOLESTEROL)"	Medical Journal of Australia. Vol. 171, Pg. 472, 1999. <a href="#">Link to PubMed</a>
Child	TDLo	oral	591mg/kg/2D-I (591mg/kg)	LIVER: LIVER FUNCTION TESTS IMPAIRED  KIDNEY, URETER, AND BLADDER: "CHANGES IN TUBULES (INCLUDING ACUTE RENAL FAILURE, ACUTE TUBULAR NECROSIS)"	Clinical Pediatrics Vol. 33, Pg. 42, 1994. <a href="#">Link to PubMed</a>

Organism	Test Type	Route	Reported Dose (Normalized Dose)	Effect	Source
				BLOOD: APLASTIC ANEMIA	
Man	LDLo	oral	143mg/kg/24H- (143mg/kg)	BEHAVIORAL: ANOREXIA (HUMAN)  LIVER: "JAUNDICE, OTHER OR UNCLASSIFIED"  LIVER: "HEPATITIS (HEPATOCELLULAR NECROSIS), ZONAL"	American Journal of Medicine. Vol. 74, Pg. 349, 1983. <a href="#">Link to PubMed</a>
Man	TDLo	oral	714mg/kg (714mg/kg)	CARDIAC: EKG CHANGES NOT DIAGNOSTIC OF ABOVE	Postgraduate Medical Journal. Vol. 69, Pg. 52, 1993. <a href="#">Link to PubMed</a>
Woman	LDLo	oral	260mg/kg (260mg/kg)	BEHAVIORAL: COMA  GASTROINTESTINAL: NAUSEA OR VOMITING  KIDNEY, URETER, AND BLADDER: "CHANGES IN TUBULES (INCLUDING ACUTE RENAL FAILURE, ACUTE TUBULAR NECROSIS)"	JAMA, Journal of the American Medical Association. Vol. 236, Pg. 1874, 1976. <a href="#">Link to PubMed</a>
Woman	TDLo	oral	4962ug/kg (4.962mg/kg)	GASTROINTESTINAL: CHANGES IN STRUCTURE OR FUNCTION OF ENDOCRINE PANCREAS  BLOOD: OTHER CHANGES  LIVER: LIVER FUNCTION TESTS IMPAIRED	Journal of Toxicology, Clinical Toxicology. Vol. 29, Pg. 223, 1991. <a href="#">Link to PubMed</a>

Fuente: United States National Library of Medicine.

**TDLo:** Menor dosis tóxica publicada (lowest published toxic dose).

**LDLo:** Menor dosis letal publicada (lowest published lethal dose).

### Manifestaciones clínicas:

La intoxicación por paracetamol produce un cuadro clínico dominado ante todo por el desarrollo de una insuficiencia hepática por necrosis. Este cuadro puede ser dividido en cuatro etapas clínicas bien diferenciadas según el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de ingestión:

- **Etapa I (primeras 24 hs):** puede haber náuseas, vómitos, malestar general, palidez, sudoración, aunque también puede ser completamente asintomático.
- **Etapa II (24 a 72 hs):** comienzan las evidencias de hepatotoxicidad en los exámenes de laboratorio, al mismo tiempo que los síntomas iniciales pueden cambiar por dolor en el hipocondrio derecho. En la exploración física a menudo se palpa hepatomegalia. Puede aparecer concomitantemente oliguria y pancreatitis.
- **Etapa III (72 a 96 hs):** se llega al máximo de elevación de transaminasas. Clínicamente puede haber ictericia, encefalopatía y coagulopatía. El 25 a 50% de los afectados presenta concomitantemente insuficiencia renal por necrosis tubular aguda.

- **Etapa IV (4 días a 2 semanas):** los pacientes que sobreviven la etapa anterior entran a una etapa de recuperación cuya duración depende de la gravedad del compromiso inicial.

Después de una sobredosis, se deben medir niveles sanguíneos entre las 4 y las 24 horas de la ingestión. Niveles tomados antes de las 4 horas no son confiables para la toma de decisiones.

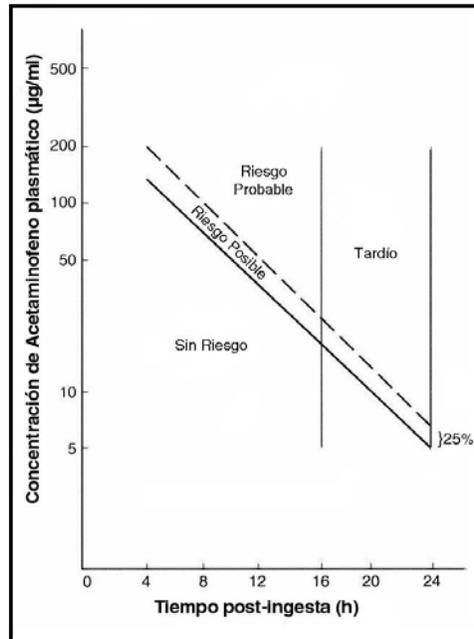


Fig. 2. Nomograma de Rumack-Matthew

Para comenzar un tratamiento se debe tomar como punto guía el nomograma adaptado de Rumack-Matthew (Fog. 2). De acuerdo con este, se deben tomar determinaciones de niveles de acetaminofeno en plasma y comenzar el tratamiento oportuno antidótico a partir de las cuatro horas tras la ingesta, corresponde a los casos en que estos niveles se encuentren por encima de la línea del nomograma; es decir, por encima de 150 mg/L a las 4 horas, y de 30 mg/L a las 12 horas.

**Tratamiento:** Se están estudiando los tratamientos posibles. Según la gravedad, los aplicados actualmente son:

- Medidas de descontaminación:
  - Lavado gástrico
  - Tratamiento con jarabe de ipecacuana
  - Tratamiento con carbón activado
- Tratamiento con N-acetilcisteína
- Transplante de hígado

## **Conclusiones:**

El paracetamol, medicamento de uso frecuente, tiene potenciales efectos tóxicos por lo que debe ser usado cuidadosamente. Las diferentes formas de presentación, ya que se expende como monodroga en diversas presentaciones (comprimidos, gotas, jarabe) en dosis que oscilan entre 100 mg. y 1 g., pueden ser fuente de confusión y mal uso, por lo que es importante conocerlas.

Se debe tener especial precaución en la administración de este medicamento a embarazadas, niños, alcohólicos crónicos y pacientes con insuficiencias hepáticas.

## **Glosario:**

**Citocromo P-450:** el sistema citocromo P-450 es un grupo de enzimas, que se encuentran sobre todo en el hígado y la mucosa intestinal, que controla la concentración de muchas sustancias endógenas y medicamentos. La actividad de cada enzima puede variar con el tiempo y de una persona a otra en respuesta al régimen de alimentación, los medicamentos o la exposición a contaminantes ambientales.

**Coagulopatía:** grupo de afecciones que involucran el proceso de coagulación sanguínea del cuerpo, los cuales pueden llevar a que se presente sangrado intenso y prolongado después de una lesión.

**Encefalopatía:** trastorno del cerebro. Su causa puede ser una enfermedad, una lesión, medicamentos o sustancias químicas.

**Glutación:** tripéptido existente en los tejidos animales y vegetales, que actúa en los mecanismos de oxidorreducción.

**Ictericia:** enfermedad caracterizada por coloración amarilla de la piel, debida a la presencia en la sangre de los tejidos de pigmentos biliares.

**Hepatomegalia:** aumento del volumen del hígado.

**Hipocondrio:** parte lateral de la región superior del abdomen.

**Necrosis hepatocelular:** muerte de células del hígado.

**Necrosis tubular aguda:** trastorno renal que involucra daño a las células de los túbulos [renales](#), ocasionando una [insuficiencia renal aguda](#).

**Oliguria:** trastorno que reduce la capacidad para producir y eliminar la orina.

**Pancreatitis:** inflamación del páncreas, una glándula localizada detrás del estómago que secreta enzimas digestivas y las hormonas insulina y [glucagón](#).

**Transaminasas:** las transaminasas son unas enzimas, principalmente localizadas en el hígado. Para determinar las transaminasas es necesario un análisis de sangre.

**Nota adicional:** los enlaces indicados permiten acceder a fuentes aclaratorias de los términos indicados

## **Bibliografía consultada:**

1. Dart R., Erdman A. Acetaminophen Poisoning: an Evidence-Based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management. *Clinical Toxicology* 2006, 44:1; 1-18.
2. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans Vol:73 (1999) pp 401-49.
3. IPCS; Poisons Information Monograph 396: Paracetamol. (1998).
4. Gilman, A. G., L. S. Goodman, and A. Gilman. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11a. Ed. New York: McGraw Hill Publishing Co., Inc. 2005, Cap. 26.

5. McEvoy, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2007., p. 2182.
6. Reynolds, J.E.F., Prasad, A.B. (eds.) Martindale-The Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982., p. 269.