

Relación de efectos adversos y grado de eficacia del antídoto del paracetamol después de una sobre dosis, comprobado en conejos

Relationship of adverse effects and degree of efficacy of the paracetamol antidote after an overdose, verified in rabbits

ALMANZA, Mónica, FLORES, Eddith, CONDORI, Laura, LÓPEZ, Soraida, y MENDIETA, Vivian Del Rosario

Universidad Mayor, Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca, Facultad de Medicina, Calle Final Colón s/n

ID 1^{er} Autor: *Mónica, Almanza*

ID 1^{er} Coautor: *Eddith, Flores*

ID 2^{do} Coautor: *Laura, Condori*

ID 3^{er} Coautor: *Soraida, López*

ID 4^{to} Coautor: *Vivian Del Rosario, Mendieta*

DOI: 10.35429/JNT.2019.10.3.23.34

Recibido 06 de Agosto 2019; Aceptado 30 de Diciembre, 2019

Resumen

El presente trabajo se realizó bajo la visión de investigar y fundamentar las consecuencias que tiene el consumo excesivo del paracetamol y el daño que produce al ingerir altas dosis. El trabajo es de tipo: Científico experimental, explicativo de corte longitudinal. Se pudo observar efectivamente que la dosis administrada a cada uno de los conejos fue positiva llegando a provocar efectos adversos: siendo un 1er conejos libre de dosificación lo cual nos sirva para poder valorar los cambios. Da el caso del 2do que fue dosificado con una dosis normal de 1ml de acuerdo a su peso, pero que igualmente demostró tener efectos adversos; el 3ro con una dosis de 2ml y el 4to con una dosis de 3ml cada 5 hrs. durante cuatro días. Siendo estos dos últimos los más afectados anatófisiológicamente. Como también se pudo evidenciar la eficacia del antídoto (acetilcisteína) antes de las 16 hrs de la última dosis de paracetamol. Después del análisis de los datos laboratoriales (hemograma), la conclusión es que la automedicación, el consumo frecuente y excesivo del paracetamol conlleva a un daño hepático irreversible, así como un daño renal, pulmonar, y un daño hemático afectando principalmente a la coagulación sanguínea.

Dosis, Adversos, Antídoto, Paracetamol, Hemograma, Conejos

Abstract

The present work was carried out under the vision of to investigate and to base the consequences of the excessive consumption of paracetamol and the damage that it takes place when ingesting high doses. The type of work is: Scientific experimental, explanatory of longitudinal court. It could observe indeed that the dose administered to each one of the rabbits was positive causing adverse effects: being one rabbit free of dosage that which is good us to be able to value the changes. It gives us the case of the second one that was dosed with a normal dose of 1ml according to their weight, but that equally it demonstrated to have adverse effects; the third one with a dose of 2ml and the fourth with a dose of 3ml every 5 hrs. during four days. Being these two last the most affected anatóphysiologically. As well as you could evidence the effectiveness of the antidote (acetilcistein) before 16hrs of the last paracetamol dose. After the analysis of the laboratory data (hemogram), the conclusion is that the self- medication, the frequent and excessive consumption of the paracetamol bears to an irreversible hepatic damage, as well as a renal, lung damage, and a damage in blood affecting mainly to the sanguine clotting.

Dose, Effects, Antidote, Paracetamol, CBC, Rabbits

Citación: ALMANZA, Mónica, FLORES, Eddith, CONDORI, Laura, LÓPEZ, Soraida, y MENDIETA, Vivian Del Rosario. Relación de efectos adversos y grado de eficacia del antídoto del paracetamol después de una sobre dosis, comprobado en conejos. Revista de Técnicas de la Enfermería y Salud. 2019, 3-10: 23-34

*Correspondencia al Autor (Correo electrónico: decano-med@usfx.edu.bo)

† Investigador contribuyendo como primer Autor.

Introducción

El paracetamol 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. Se metaboliza en el hígado, donde un 90% es sulfatado y glucoronizado, eliminándose finalmente a través de la orina. Del 10% restante, la mitad es excretada directamente a nivel renal y la otra mitad metabolizado por el sistema citocromo P450, produciendo una sustancia intermedia, N-acetyl-p- benzoquinona (NAPQI), altamente reactiva y electrofílica, responsable de la toxicidad del PCT.

La dosis recomendada del PCT es de 10-15 mg/kg/dosis 1, con un tope de 80 mg/kg/día.

La aparición de efectos tóxicos en adultos tiene lugar tras la ingestión de 10-15 g (150-250 mg/Kg de peso), mientras que el efecto letal aparece con dosis superiores a 20-25 g.

El cuadro clínico se caracteriza por presentar un período de latencia de 2-3 días, durante el cual solo hay náuseas y vómitos en las primeras horas. La gravedad del cuadro y su pronóstico ha de valorarse midiendo los niveles plasmáticos de paracetamol puro, en relación con el tiempo transcurrido desde la ingestión, conforme al nomograma de Rumack et al.

Cuando se desarrolla insuficiencia renal, los valores de creatinina se elevan más rápidamente que los de urea. En ciertas series publicadas, la nefrotoxicidad por paracetamol alcanza el 8,9%, sin que se hayan podido identificar factores predictivos de esta complicación.

Para este estudio es importante el seguir las normas correctas basadas en experimentación de animales.

Planteamiento del problema

¿Cuál es la relación de efectos adversos y grado de eficacia del antídoto del paracetamol después de una sobre dosis, comprobado en conejos?

Hipótesis

La toxicidad del paracetamol y sus efectos adversos pueden ser neutralizados con la utilización oportuna de su antídoto. Teniendo complicaciones posteriormente, más aun cuando no es para la patología adecuada.

Antecedentes

A nivel mundial es un medicamento de venta libre. Si se usan correctamente no tienen ningún riesgo para la salud, pero su abuso, en niños como en adultos, puede producir una insuficiencia hepática aguda, donde la única posibilidad de sobrevida es un trasplante

Actualmente en Estados Unidos el consumo paracetamol sin prescripción médica es de una 61% al 70 % mientras el resto lo usan con indicaciones médicas ya que es una droga segura y las dosis que se recomiendan con fines terapéuticos, están lejos de las que se consideran tóxicas.

Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Hospital Universitario San Cecilio, en España, revelan que 30% de los adultos y 15% de los niños tratados con paracetamol desencadenaron insuficiencias hepáticas mientras q el resto fueron tratados exitosamente.

En Latinoamérica un estudio de 800 chilenos realizado por la Escuela de Medicina de la Universidad Católica reveló que un 23% de los sujetos estudiados desarrollaron insuficiencias hepáticas ya que estos habían sobredosificado la dosis recomendada.

En Bolivia se estima que el consumo de paracetamol es uno de los problemas de mayor proporción en la población adulta y por padres de familia, por ser accesible y económico, ya que este medicamento es de venta libre en farmacias y los sujetos consumen sin conocer los efectos adversos de este fármaco.

Sin embargo, su uso en niños debe estar restringido a una fiebre sobre 38,5° axilar y/o al tratamiento de algún dolor. En el caso de los adultos, la dosis máxima recomendada es de cuatro gramos diarios, equivalente a ocho comprimidos de 500 mg.

“Hay personas que no creen en el paracetamol y aseguran que no sirve”.

Objetivos Objetivo general

Determinar la relación de efectos adversos y grado de eficacia del antídoto del paracetamol después de una sobre dosis, comprobado en conejos

Objetivos específicos

- Adquirir cuatro conejos que tengan características similares en edad-peso-talla.
- Administrar el fármaco a dosis establecidas provocando una sobre dosificación en escala distinta de paracetamol a cada conejo
- Evaluar los cambios fisiológicos durante la administración de paracetamol en conejos.
- Identificar los efectos adversos producidos por el consumo excesivo del paracetamol.
- Determinar la eficacia del antídoto en las primeras 16 hrs en relación a la dosis administrada
- Analizar los datos obtenidos en laboratorio, valorizando el cambio que presenta cada conejo
- Realizar una comparación anatómica de los daños causados por el paracetamol mediante una autopsia, con las normas de manipulación correcta.

Justificación

La justificación del presente trabajo se fundamenta precisamente al consumo excesivo del paracetamol y el daño que produce a nivel hepátorenal. En nuestro medio la auto medicación es el uso de medicamentos por propia iniciativa, para conseguir alivio para ciertas enfermedades o malestares. A dosis estándar es casi seguro, pero su bajo precio y amplia disponibilidad han dado como resultado frecuentes casos de sobredosificación.

El presente estudio representa un análisis de los signos y síntomas que se manifiestan entre los organismos vivos, para poder evidenciar la acción, efecto farmacológico en el organismo de dicha especie y relacionar los resultados con los humanos. Teniendo el apoyo de personal veterinario, el cual identifique las características normales y patológicas de dichos conejos.

Materiales y métodos Metodología

El tipo de estudio de esta investigación científica es experimental y explicativo por que la investigación esta dirigida a describir y analizar las características, reacciones y efectos adversos del uso excesivo del paracetamol, tomando en cuenta los resultados obtenidos en laboratorio, longitudinal ya que las variables fueron estudiadas en un periodo dado y el tiempo es un factor determinante en la relación causa-efecto, que nos permitirá validar o rechazar la hipótesis formulada.

Diseño metodológico Universo

Nuestro trabajo presenta un universo de cuatro conejos de sexo femenino, todas de una edad de 13 meses.

Muestra

Debido a que este trabajo se trata de un estudio cualitativo en animales siendo estos elegidos al azar para que tengan una distinta dosificación, por la misma el primero será el conejo blanco sin dosificación alguna; el segundo será dosificado con la dosis normal; el tercero tendrá una dosis doble; y por ultimo el cuarto con el triple de la dosis normal. Siendo estos dos últimos los que rebasan los parámetros normales de la dosificación.

Los materiales utilizados son cuatro conejos (hembras) las cuales fueron adquiridas de la facultad de veterinaria de la ciudad de Tupiza, Se utilizo dos frascos de paracetamol en jarabe de 150 ml, jeringas de 5ml para la dosificación diaria del paracetamol como también para la extracción de la muestra hematológica, un bisturí para la autopsia, y guantes en todo el procedimiento experimental.

Las actividades llevadas a cabo durante la investigación fueron:

- Primeramente se realizó una identificación por raza y color de cada conejo y un examen completo de los cuales se obtuvieron datos precisos de la edad, peso, talla y temperatura.

- Se tomó al azar a los conejos para luego separarlos en jaulas distintas de los cuales todos tenían la misma dieta balanceada y la misma ración de alimento y agua.

- Se escogió un 1er conejo (californiano), el cual nos sirve de blanco, no recibirá dosificación alguna; el 2do conejo (new zelandés) el cual recibe una dosis de 1ml, que es la dosis normal según su peso y talla; el 3er conejo (chinchilla oscuro) recibió una dosis de 2ml, siendo este dosificado con el doble de lo normal; 4to conejo (chinchilla claro) que recibió el triple de la dosis normal. Rebasando este los parámetros establecidos.

- Previo a la dosificación que se llevaría a cabo por 4 días, se obtuvieron pruebas hemáticas de los cuatro conejos, esto para obtener los parámetros normales con los que se está comenzando el estudio.

- En las primeras 24 hrs. de la dosificación se pudo observar que no hubo cambios notables en los tres primeros conejos, con excepción del 4to conejo que presentaba sueño amplio.

- A las 48 hrs. No se encontró cambios en el 1er y 2do conejos. Se observó una disminución relativa de la actividad física y pérdida de apetito del 3er y 4to conejos.

- A las 72 hrs. Se observó dificultad en la administración del paracetamol los cuales rechazaban el medicamento demostrando agresividad en el 2do, 3er, 4to, una considerable falta de apetito y ausencia parcial de orina.

- Al las 96 hrs. se observa estrés en los cuatro conejos; y falta total de apetito, orina en el 2do, 3ro, 4to siendo mucho más considerable en los dos últimos conejos.

- Se realizó un examen general y la extracción de una muestra hemática al final de la última dosificación del día cuarto en la que se pudo observar una baja de peso y temperatura de los cuatro conejos, pero con mayor grado en el 3er y 4to conejos.

- Teniendo en cuenta la dosificación, se prosiguió a la administración del antídoto (acetilcisteína) por un tiempo de 16hrs después de la última dosificación de paracetamol.

- Se dosificó acetilcisteína de 600mg diluidos en 60ml de agua, a la primera dosis se administró 450 mg (45ml) a todos los conejos por igual, en la segunda y tercera dosis se disminuyó a 200 mg (20 ml); cada dosis se suministró cada 4hrs. vía oral.

- Y se finalizó con la última toma de la muestra sanguínea, para evaluar laboratorialmente la eficacia del antídoto.

Los datos exactos de observación y registro recolectados en el trabajo se encuentran representados en tablas y gráficos, para un mejor entendimiento y análisis de los mismos.

Marco contextual

En nuestro país por el factor económico bajo de la sociedad, las personas no están acostumbradas a asistir al médico periódicamente, ya que les resulta más factible la automedicación por información de otros medios que dicen hacerles bien algún medicamento en común.

Y más aun por la venta libre y costo accesible de fármacos que no llevan a un consumo y uso exagerado de los medicamentos.

Debido a las carentes campañas y falta de concientización en la población hay un concepto erróneo del uso correcto de los fármacos.

Es por tal motivo que el estudio de este trabajo es para concientizar a la población de los daños posteriores e irreparables a los que se podría estar exponiendo, al consumir fármacos sin una prescripción médica o que no sean los indicados para la patología indicada.

Por el cual nuestra inquietud nos lleva a realizar el presente estudio en conejos, tomando en cuenta las normas correctas en experimentación.

Marco teórico Características de los conejo

Orden: Lagomorfos

Familia: Leporidos Género: Oryctolagus

Especie: Oryctolagus cuniculus (Linnaeus, 1758) conejo doméstico. Longitud del cuerpo: entre 40 y 45 cms.

Longitud de la cola: de 4 a 6 cms.

Longitud de las orejas: De 7,5 a 9 cms. Alzada a la cruz: De 15 a 20 cms. Peso: De 900 a 1.500 gramos.

Status de la especie: Especie cinegética que no se encuentra amenazada, ni en peligro.(7)

Características anatómicas de los conejos

El conejo esta dotado de un cuerpo recubierto de pelo fino, excepto en el hocico, en la zona de vulva o escroto (zona de la ingle) y en la parte interna del pabellón auricular. Su pelaje puede ser blanco o diferentes colore depende la raza. La estructura general del conejo es de forma redondeada y en ella destacan en particular dos zonas que tienen valor comercial muy distinto la cabeza y el tronco.(13)

La cabeza: el aspecto anatómico más evidente de la cabeza del conejo lo constituyen, sin ninguna duda las orejas, que normalmente mantienen erguidas (en algunas razas están dobladas como el berlier). Los pabellones auriculares, que son de gran tamaño, permiten que se produzcan la dispersión del calor (esto es muy importante ya que el conejo no tiene glándulas sudoríparas repartidas por su cuerpo).

Su boca es pequeña y esta rodeada de un numero considerable de pelos sensoriales (vibrisas), su labio superior tiene una forma muy característica (labio leporino) y presenta una incisión en la parte central que lo divide en dos partes independientes una de la otra.

Sus dientes de crecimiento continuo y su longitud se ven controlada por la acción abrasiva de los alimentos duros que el conejo roe con frecuencia.

Las cuerdas vocales son muy rudimentarias por lo que el conejo puede ser considerado un animal mudo. El hocico del conejo puede moverse en función de los actos respiratorios y olfativos y constituye uno de los principales indicadores de las patologías del aparato respiratorio. Los ojos son de color (en los ejemplares albinos), azul o marrón. La piel del cuello forma un pliegue (papada), mas o menos desarrollado y homogéneo según la raza y la edad. El tronco: En el conejo de carne, el tronco es la parte mas importante, cuanto mas desarrollado este el tronco, mayores serán las capacidades reproductivas del animal. En este se pueden distinguir el tórax, el abdomen y la cavidad pélvica.(9)

Longevidad: Entre 3 y 4 años en libertad, mientras que en cautividad puede alcanzar de 6 a 8 años de vida.

Madurez sexual: Alcanzan la madurez sexual entre los 4 y 7 meses. Antes cuanto mejor alimentado esté el conejo. Se considera que un conejo es adulto a partir de los 8 ó 9 meses, cuando pesa unos 900 gramos. (14)

Gestación: La gestación dura de 28 a 33 días.

Época de parto: Son posibles de 5 a 7 partos al año, excepcionalmente hasta 11, siendo lo habitual 2 ó 4 camadas al año que se producen dentro de madrigueras, constituidas por túneles de hasta 40 metros de longitud, llamado vivar, que cuenta con varias bocas. Este vivar exclusivamente es ocupado por las hembras de mayor rango social, mientras que el resto de hembras de la colonia lo hacen en túneles más pequeños llamados

Parto: De 3 a 9 crías por camada, normalmente 4 ó 5, que pesan al nacer unos 40-50 gramos y que nacen con los ojos cerrados, los que mantienen así hasta el décimo día.(8)

Alimentación: El conejo se alimenta básicamente de plantas herbáceas y gramíneas, raíces y bulbos, además de cortezas de plantas leñosas y frutos silvestres y de las huertas. Muy curiosa dentro de la etología del conejo es la producción por el animal de unos excrementos esféricos y húmedos recubiertos de mucus que son reingeridos, tomados directamente del mismo ano, sin masticar, ricos en vitamina B12 y microflora, necesarios para la digestión de la celulosa.

Excrementos: Los excrementos de conejo tienen un característico e inconfundible aspecto esférico de 1 cm. de diámetro, siendo su color oscuro, aunque más o menos variable, dependiendo de los alimentos consumidos y va desde un color grisáceo hasta el negro, pasando por tonos marrones.(10)

Especies de conejos Californian (californiano)

A principios de los años 20, criadores de Estados Unidos cruzaron Nueva Zelandas blancos, Himalayos y Chinchillas para producir finalmente el californiano. El Californiano tiene orejas erectas de talla moderada, pesa entre 3.5 y 4.75 kg. El color original de esta raza era muy similar al del Himalayo. Con un cuerpo blanco predominante y negro en pies, nariz, orejas y cola. El Californiano se encuentra hoy en chocolate, azul y lila, todos desarrollados en Gran Bretaña. La cabeza es grande, con cuello corto. La longitud de las orejas debe estar bien en relación con el cuerpo. Los ojos son brillantes y rosados. La capa está marcada en nariz, pies, orejas y cola, cuanto más oscuro mejor. El color del cuerpo es blanco.

New zealand (nueva Zelanda)

Es una raza fuerte y con buen carácter. Como todos los conejos de gran tamaño, el New Zealand necesita una zona más grande para vivir. Necesitan hacer ejercicio regularmente ya que son propensos a la obesidad. Pesa alrededor de 5 kgs. El New Zealand se presenta generalmente en blanco con ojos rojos, pero también se encuentra en rojizo o negro

Chinchilla

El primer Chinchilla fue creado por un ingeniero Francés, M.J. Dybowski y fueron mostrados por primera vez en abril del 1913 en Saint-Maur, Francia. La nueva raza resultó ser el conejo ideal por su piel, que se parecía a la chinchilla suramericana. El color del chinchilla es sal y pimienta.

Paracetamol

El paracetamol es un metabolito de la fenacetina, creado por el norteamericano Harmon Morse en 1873, pero su uso médico llegó con posterioridad.

El paracetamol es un analgésico para aliviar dolores musculares, articulares, menstruales, de espalda, garganta, cefaleas y combate la fiebre Y no posee propiedades antiinflamatorias. En dosis adecuadas no suele presentar efectos secundarios, por lo que suele recomendarse para niños. Este componente está presente en diversos medicamentos.(1) Los nombres paracetamol y acetaminofén pertenecen a la historia de este compuesto y provienen de la nomenclatura tradicional de la química orgánica, N-acetil-para-aminofenol y para-acetil-aminofenol.

Contraindicaciones del paracetamol:

El uso continuo de este fármaco o una sobredosis, pueden ocasionar hepatotoxicidad y nefropatía, debidas a la producción de un metabolito oxidativo en el hígado y el riñón, que ocasiona necrosis celular al unirse con proteínas que contengan azufre. La toxicidad hepática puede reducirse mediante la administración de Metionina o N-acetilcisteína, pero no ocurre lo mismo con el riñón.

Farmacodinamia

Sin embargo, hay diferencias importantes entre los efectos del ácido acetilsalicílico y el paracetamol. Las prostaglandinas participan en los procesos inflamatorios, pero el paracetamol no presenta actividad antiinflamatoria apreciable. Además, la COX también participa en la síntesis de tromboxanos que favorecen la coagulación de la sangre; el AAS tiene efectos anticoagulantes, pero el paracetamol no. Finalmente, el AAS y otros AINEs son perjudiciales para la mucosa gástrica, donde las prostaglandinas desempeñan un papel protector, pero en este caso el paracetamol es seguro.

De esta forma, mientras el AAS actúa como un inhibidor irreversible de la COX y bloquea el centro activo de la enzima directamente, el paracetamol la bloquea indirectamente y este bloqueo es inútil en presencia de peróxidos. Esto podría explicar por qué el paracetamol es eficaz en el sistema nervioso central y en células endoteliales, pero no en plaquetas y células del sistema inmunitario, las cuales tienen niveles altos de peróxidos.

Swierkosz et al. (2002) encontró evidencias que indican que el paracetamol inhibe una variante de la enzima COX que es diferente a las variantes COX-1 y COX-2, denominada ahora COX-3. Su mecanismo de acción exacto no es bien comprendido aún, pero futuras investigaciones pueden esclarecerlo.(1)

Farmacocinética

El paracetamol se absorbe rápida y completamente por vía oral, y bastante bien por vía rectal, teniendo la ventaja de evitar el primer paso hepático. Existen también preparaciones intravenosas.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica, con un tiempo, hasta la concentración máxima, de 0,5-2 horas. El paracetamol se distribuye rápidamente por todos los tejidos. Las concentraciones son similares en la sangre, la saliva y el plasma. La tasa de unión a las proteínas plasmáticas es baja. La biodisponibilidad es muy elevada (cerca al 100%), siendo la biodisponibilidad por vía oral del 75-85%. El paracetamol se metaboliza principalmente a nivel del hígado. Las dos principales rutas metabólicas son la glucuro y sulfuro conjugación. Esta última vía se satura rápidamente con dosis superiores a las terapéuticas. Solamente una pequeña proporción se metaboliza mediante el sistema enzimático del citocromo P-450 en el hígado, por acción de las oxidasas mixtas, generando un intermedio reactivo, N-acetilbenzoquinoneimida que en condiciones normales es inactivado (se detoxifica) por reacción con los grupos sulfhidrilo del glutatión y eliminado en la orina conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico.

Por el contrario, durante las intoxicaciones graves aumenta la cantidad de este metabolito tóxico. Dosis elevadas de paracetamol, saturan sus otras dos vías metabólicas y se crea un exceso de N-acetilbenzoquinoneimida que agota los niveles hepáticos de glutatión. Entonces el metabolito puede reaccionar covalentemente con aminoácidos de las enzimas y proteínas hepáticas, a las que inactiva y llega a provocar necrosis hepática aguda. Los niños tienen una menor capacidad de glucuronidación, lo que los hace más susceptibles a sufrir este trastorno.

La eliminación es principalmente urinaria. El 90% de la dosis ingerida la elimina el riñón en 24 horas, principalmente como glucurónidos (60 a 80%) y sulfoconjugados (20 a 30%). Menos del 5% se elimina sin modificar. La semi-vida de eliminación del paracetamol es de 2-4 horas en los pacientes con la función hepática normal, siendo prácticamente indetectable en el plasma 8 horas después de su administración. En los pacientes con disfunción hepática la semi-vida aumenta sustancialmente, lo que puede ocasionar el desarrollo de una necrosis hepática.(3)

Mecanismo de la toxicidad

Como se mencionó anteriormente, el paracetamol es metabolizado a compuestos inactivos por combinación con sulfato y ácido glucurónico, siendo una pequeña parte metabolizada por el sistema del citocromo P-450. Éste oxida al paracetamol para producir un intermedio muy reactivo, la imina N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI).

En condiciones normales, la NAPQI se neutraliza por acción del glutatión. En episodios de toxicidad por paracetamol, las vías metabólicas del sulfato y la glucuronida se saturan y mayor cantidad de paracetamol se desvía al sistema del citocromo P-450 donde se produce NAPQI. Consecuentemente, los suministros hepatocelulares de glutatión se agotan y en NAPQI puede reaccionar libremente con las membranas celulares, causando amplios daños y muerte de muchos hepatocitos, dando como resultado necrosis hepática aguda.

En estudios en animales, debe consumirse el 70% del glutatión hepático antes de que se dé hepatotoxicidad.(2)

Evolución

Las personas que han ingerido una sobredosis de paracetamol, por lo general no presentan síntomas durante las primeras 24 horas. Aunque inicialmente son síntomas comunes náuseas, vómitos y diaforesis, éstos remiten pasadas varias horas. Tras aliviarse estos síntomas, los pacientes experimentan una mejoría, pudiendo llegar a pensar que lo peor ha pasado. Sin embargo, tras ingerir una dosis tóxica, tras estos síntomas se produciría un fallo hepático.

El daño se da generalmente en los hepatocitos a medida que van metabolizando el paracetamol. Sin embargo, también puede darse insuficiencia renal aguda. (1)

Antidoto

Lavado gástrico.- El tratamiento para sobredosis de paracetamol, sin complicaciones, es similar al usado en otros medicamentos, un lavado gastrointestinal. Adicionalmente, administrar N- acetilcisteína, ya sea por vía intravenosa u oral, ayuda mucho en estos casos. Hay suficiente margen para que el médico juzgue en este caso si es necesario un lavado gastrointestinal completo o basta con administrar carbón activado.

La absorción total del paracetamol por parte del tracto gastrointestinal se completa en aproximadamente dos horas. En estos casos, el jarabede ipecacuana (un emético) no es efectivo, debido a que induce vómitos y esto lo único que hace es retrasar la efectividad del carbón activado y la N-acetilcisteína, al tener que administrarlos después de que finalicen los vómitos.

El lavado gástrico es efectivo durante la 1º hora posterior a la ingestión. Posterior a eso, no tiene utilidad clínica.(5)

Carbón activado.- Normalmente, la administración de carbón activado es más efectivo que el lavado gástrico. Éste absorbe bien el paracetamol. Además, también plantea menos riesgo de aspiración que el lavado gástrico. Hace tiempo había cierta renuencia a administrar carbón activado, debido al temor a que también absorbiese la N-acetilcisteína.

Estudios recientes han demostrado que la cantidad absorbida por esta vía no supera el 39% cuando ambos se administran conjuntamente Si hay dudas sobre la ingestión de paracetamol junto a otros medicamentos, entonces debe administrarse carbón activado. Hay discrepancias en cuanto a cambiar la dosis de N-acetilcisteína administrada, o incluso si ésta debe modificarse.

La dosis de carbón activado es de 2 g/kg de peso del paciente hasta un tope de 100 gramos totales. En niños, la dosis es de 1 g/kg.(6)

Acetil cisteína

Como antidoto del paracetamol.

Los grupos sulhidrilo de la acetilcisteína sirven como sustrato para el metabolito tóxico del paracetamol, sustituyendo al glutatión. En efecto, se cree que la hepatotoxicidad del paracetamol es debida a una depleción del glutatión hepático. Para que la acetilcisteína sea efectiva en estos casos, debe administrarse a las pocas horas de la ingestión masiva del paracetamol. (2)

Los grupos sulhidrilos son también importantes para la respuesta de los nitratos vasodilatadores empleados en el tratamiento de las enfermedades isquémicas del miocardio. Es bien sabido que el uso prolongado de los nitratos induce tolerancia con pérdida de efectividad. Se cree que esta inducción de tolerancia se debe a la depleción de glutatión y otras sustancias que llevan grupos SH, por lo que la administración de acetilisteína puede restaurar la eficacia de los nitratos.(4)

Propiedades farmacocinéticas

El paracetamol es rápidamente absorbido por el tracto digestivo superior con niveles máximos que aparecen entre los 30 y 60 minutos de una dosis terapéutica y a las 4 horas después de una sobredosis.

El fármaco no es tóxico por sí mismo, pero es metabolizado extensamente en el hígado a conjugados sulfatados y glucurónidos que son eliminados por la orina y que tampoco son tóxicos. Sin embargo, una pequeña fracción es metabolizada por el citocromo P-450 y una enzima con función de oxidasa generando un metabolito tóxico que se conjuga con el glutatión para producir cisteína y derivados del ácido mercaptúrico que son posteriormente eliminados por los riñones.

Las dosis terapéuticas de paracetamol no saturan las vías metabólicas de conjugación, no produciéndose suficiente metabolito reactivo para ocasionar depleción de glutatión. Sin embargo, dosis de 150 mg/kg o más de paracetamol (30 o más comprimidos de paracetamol en un adulto) saturan las vías metabólicas de conjugación y una cierta cantidad del producto es metabolizado a través del citocromo P-450.

La depleción del glutatión hepático y la unión del metabolito a las proteínas de los hepatocitos ocasionan una necrosis celular que puede llegar a provocar una insuficiencia hepática. La administración de acetilcisteína reduce el daño hepático provocado por la sobredosis de paracetamol siempre y cuando se administre antes de las primeras 16 horas después de la sobredosis.

Resultados y discusión Resultados directos

Tablas laboratoriales de los conejos de estudio

Exámenes	Muestra 1 (antes de la dosificación)	Muestra 2 (después de la dosificación)	Muestra 3 (eficacia del antídoto)
Recuento GR	540000	510000	520000
Hematocrito	34	33	33
Hemoglobina	10,9	10,7	10,6
Recuento GB	3100	4500	3600
Neutrófilos	47	50	48
Linfocitos	42	41	42
Monocitos	11	9	10
Transaminasa GOT	55,7	48,3	24,5
Transaminasa GPT	77,8	62,3	32,4
Fosfatasa alcalina	41,2	52,3	31,6
Bilirrubina Directa	0,6	0,4	0,3
Bilirrubina Indirecta	0,9	0,8	0,8
Bilirrubina Total	1,5	1,2	1,1

Tabla 1 Conejo # 1. Californiano

Discusión: En cuanto a los resultados del conejo blanco (sin medicación) observamos una ligera baja de los glóbulos rojos y un aumento de los glóbulos blancos, pudiendo deberse a la toma de muestras hemáticas reiteradas, pudiendo demostrar así una variación mínima en los resultados finales, siendo esta a causa del estrés en la que estaban sometidos.

Exámenes	Muestra 1 (antes de la dosificación)	Muestra 2 Después de la dosificación)	Muestra 3 (eficacia del antídoto)
Recuento GR	6210000	5832000	5980000
Hematocrito	37	34	35
Hemoglobina	11,9	11,2	11,1
Recuento GB	5000	4300	4500
Neutrófilos	45	47	46
Linfocitos	43	42	44
Monocitos	12	11	10
Transaminasa GOT	54,3	42,6	22,3
Transaminasa GPT	46,8	32,4	26,3
Fosfatasa alcalina	36,4	19,2	20,1
Bilirrubina Directa	0,4	0,3	0,1
Bilirrubina Indirecta	0,9	0,8	0,8
Bilirrubina Total	1,3	1,1	0,9

Tabla 2 Conejo # 2 New Zelandés

Discusión: Podemos observar leve disminución de los GR lo que consideramos que presenta una anemia normocítica normocromica, y una disminución leve de los GB; en cuanto al perfil hepático presenta una variación mínima, el cual no presenta daño hepático alguno. Al administrar el antídoto se puede observar gran mejoramiento hepático.

Exámenes	Muestra 1 (antes de la dosificación)	Muestra 2 Después de la dosificación)	Muestra 3 (eficacia del antídoto)
Recuento GR	5750000	4900000	5100000
Hematocrito	35	33	34
Hemoglobina	11,4	10,3	10,7
Recuento GB	3900	3100	3500
Neutrófilos	47	49	46
Linfocitos	42	43	42
Monocitos	11	8	12
Transaminasa GOT	42,6	54,3	77,2
Transaminasa GPT	45,4	48,7	56,4
Fosfatasa alcalina	32,4	40,6	38,2
Bilirrubina Directa	0,4	1,2	0,4
Bilirrubina Indirecta	0,8	1,2	1,1
Bilirrubina Total	1,2	2,4	1,5

Tabla 3 Conejo # 3 Chinchilla PO

Discusión: se observa una disminución considerable de los GR y GB, demostrando así la presencia DE una anemia hemolítica normocromica normocítica, por aumento de la bilirrubinas especialmente indirecta, podemos corroborar que existe una elevación de lastransaminasas GOT glutamicooxalacetica por lo cual presenta un trastorno hepático, GPT transaminasa glutamicapirubica hay destrucción e inflamación de los hepatocitos demostrando así lesión hepática.

También podemos observar que hay una elevación mínima en la fosfatasa alcalina afirmando así hepatotoxicidad medicamentosa También hay una eficacia del antídoto retardo por (posible metabolismo)

Exámenes	Muestra 1 (antes de la dosificación)	Muestra 2 (después de la dosificación)	Muestra 3 (eficacia del antídoto)
Recuento GR	5950000	3910000	3865000
Hematocrito	34	25	24
Hemoglobina	11,6	8,6	8,1
Recuento GB	3100	3600	3200
Neutrófilos	45	56	60
Linfocitos	43	32	30
Monocitos	11	12	10
Transaminasa GOT	66,4	164,6	149,6
Transaminasa GPT	58,3	102,6	96,5
Fosfatasa alcalina	35,6	140,2	129,5
Bilirrubina Directa	0,6	0,9	0,8
Bilirrubina Indirecta	0,9	1,4	1,3
Bilirrubina Total	1,5	2,3	2,1

Tabla 4 Conejo # 4. Chinchilla CI

Discusión: con el recuento de los GR y GB podemos observar una anemia hemolítica microcítica hipocromica, por aumento de la bilirrubinas especialmente indirecta, se puede observar también que existe una elevación de lastransaminasas GOT glutamicooxalacetica por el cual demuestra presentar un trastorno hepático, GPT transaminasa glutamicapirubica hay destrucción e inflamación de los hepatocitos demostrando así una severa lesión hepática.

También podemos observar que hay una elevación amplia en la fosfatasa alcalina con lo que corroboramos una hepatotoxicidad por medicamentos. Demostrando una eficacia del antídoto.

Gráficas laboratoriales de los conejos de estudio

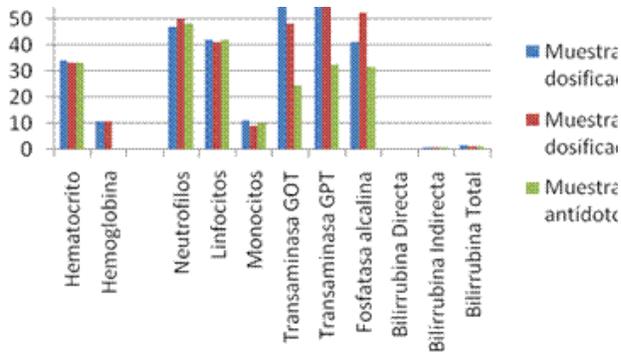
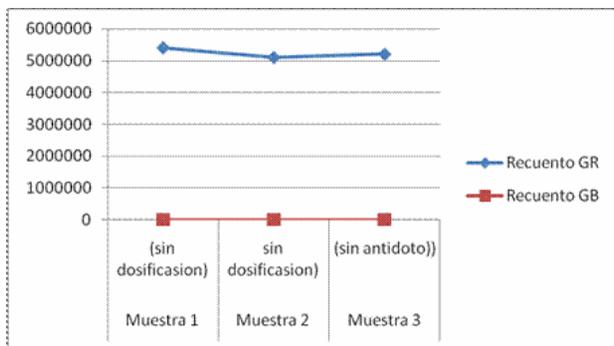
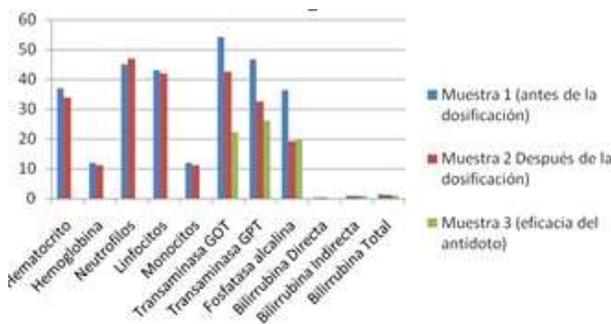


Gráfico 1 Conejo # 1. Californiano B/N



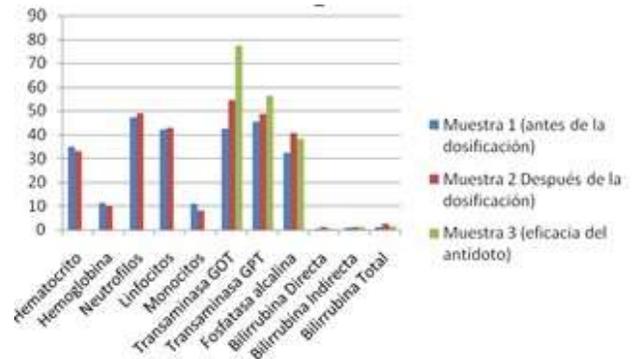
Gráfica 2 Recuento Hemático



Gráfica 3 Conejo # 2 New Zelandés B



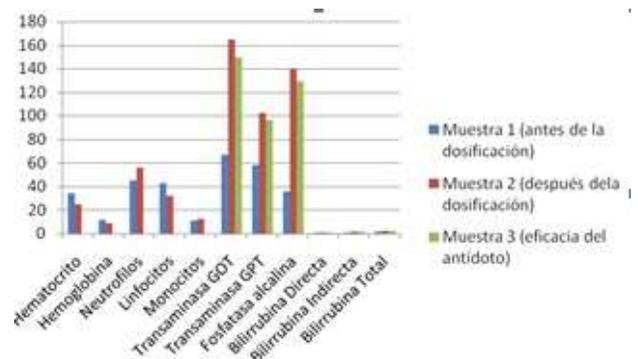
Gráfica 4 Recuento hemático



Gráfica 5 Recuento Hemático



Gráfica 6 Conejo # 4. Chinchilla CH /CL



Gráfica 7 Recuento hemático



Resultados indirectos

Debido a las consecuencias del uso indiscriminado del paracetamol, encontramos también daños pulmonares con presencia de líquido abundante, calcificaciones en el mesenterio.

Impacto

Lo más relevante en cuanto al estudio realizado del uso indiscriminado de paracetamol las dosis altas provocan grandes daños hepáticos, renales, hemáticos, llegando a ser irreversibles.

En dosis muy altas un antídoto no tiene una positiva eficacia.

Estrategias de comunicación

El presente trabajo esta dirigida a la población con el objetivo de concientizar sobre el uso indiscriminado del paracetamol. Demostrando nuestros datos verídicos de estudio a la sociedad.

Conclusiones

- Se pudo observar cambios fisiológicos como anemia, anorexia (perdida de peso), stress (agresividad), adinamia, fatiga, oliguria, en el caso del cuarto conejo somnolencia, anuria e hipotermia.
- Los efectos adversos identificados fueron una hepatotoxicidad medicamentosa, afectando también a sistema renal, como a nivel hemático.
- Teniendo en cuenta la anatomía normal de un organismo de conejo y otro afectado por el paracetamol, se pudo observar la decoloración general de órganos, la presencia de bordes necrotizantes a nivel hepático, hipertrofia renal, y la disminución de volemia de la sangre.
- Se concluyo que la efectividad del antídoto (acetilcisteina) fue positiva en el 2do y 4er conejo, con diferencia del 3er conejo que analizando determinamos que presenta un metabolismo retardado, debido al retardo de asimilación al medicamento.

- Haciendo una revisión detenida observamos que todos los conejos en general tienen diferentes grados de anemia, demostrando que el primer conejo al no ser dosificado presento una anemia leve debido a la extracción continua de sangre; el segundo conejo presentaba un grado también leve de anemia pero tenia cierto grado de daño hepático; y el tercero y cuarto conejo presentaban alteraciones anatomofisiológicas, graves.

Agradecimientos

A la realización del presente trabajo nuestros más distinguidos agradecimientos al Dr. Jorge Rodríguez por su indispensable colaboración en el transcurso de la investigación ya que es parte de un ente de salud importante en nuestro medio, como también forma parte del plantel docente de la Facultad De Medicina de la Universidad Autónoma Tomás Frías aportando día a día con sus conocimientos.

Así también gradecemos la colaboración de la Dra. Lourdes Acuña Fuertes y el Dr. Eliot Arce Médicos Veterinarios, por el asesoramiento del manejo adecuado de los conejos del presente estudio, y por la proporción de bibliografía indispensable al tema de investigación científica.

Como también a nuestros cuatro conejitos por los días que estuvieron en estudio, en pro de los avances de la ciencia.

Referencias

- Aménagementetéquipement du clapierdestine à l'élevage du lapin Angora.Cuniculture, 8:203-208. Guide de l'élevage du lapin. RentabilitéMédecine. septembre de 1992. Zaragoza,
- Delanty N, Fitzgerald DJ.Paracetamol poisoning: the action line and the timing of acetylcysteine therap. Ir Med J 1996 Sep-Oct 89:5 156, 158
- Domenighetti G, Quattropani C, Schaller MD.Therapeutic use of N-acetylcysteine in acute lung diseases. Rev Mal Respir 1999 Feb 16:1 29-37

Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J ToxicolClinToxicol* 1998 36:4 277-85

MacNee W, Bridgeman MM, Marsden M, Drost E, Lannan S, Selby C, Donaldson K. The effects of N-acetylcysteine and glutathione on smoke-induced changes in lung phagocytes and epithelial cells. *Am J Med* 1991 Sep 30 91:3C 60S-66S

Rochambeau, H. de, Fuente, L.F. de la, Rouvier, R. y Ouhayoun, J. 1989. Sélection sur la vitesse de croissance post sevrage chez le lapin. *Genet. Sel. Evol.*, 21:527-546.

Rouvier, R. 1970. Variabilité génétique du rendement à l'abattage et de la composition anatomique de lapins de trois races. *Ann.*

Santagreu, M.A. 1992. Estimación de los parámetros genéticos de la tasa de ovulación, supervivencia prenatal y tamaño de camada en el conejo. Tesis doctoral,

Thébault, R.G., Rougeot, J. y Bonnet, M. 1981. Univ. Valencia, España. Stephen, R. 1952. Seasonal observations on the wild rabbit in the West Wales. *Proc. zool. Soc.*, London, 122:417-474.

Van Herwaarden CL, Bast A, Dekhuijzen PN. The role of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Neth J Med* 1995 Aug 47:2 45-8

Watson WA, McKinney PE. Activated charcoal and acetylcysteine absorption: issues in interpreting pharmacokinetic data. *DICP* 1991 Oct 25:10 1081-4

Yamani, K. 1992. Rabbit production methods (systems). En *Conférences sur les systèmes de production du lapin de chair*, Valencia, España,