

# Efectos tóxicos del paracetamol en la salud humana y el ambiente

## Toxic effects of paracetamol on human health and the environment

### *Efeitos tóxicos do paracetamol na saúde humana e no ambiente*

Rosa Leonor Acevedo-Barrios<sup>1</sup>, Carlos Alberto Severiche-Sierra<sup>2</sup> & Jose Del Carmen Jaimes Morales<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bióloga, Magister en Microbiología, Doctora en Toxicología Ambiental. <sup>2</sup>Químico, Especialista en Ingeniería Sanitaria y Ambiental, Especialista en Seguridad y Salud en el Trabajo, Magister en Desarrollo Sostenible y Medio Ambiente, Doctor en Ciencias. <sup>3</sup>Licenciado en Biología y Química, Ingeniero de Alimentos, Especialista en Ciencia y Tecnología, Magister en Ciencia y Tecnología, Magister en Ingeniería Química, Doctor en Ciencias.

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en GISAH. Grupo de Investigación en Estudios Químicos y Biológicos-Universidad Tecnológica de Bolívar. Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>2,3</sup>Grupo de investigación en Medio Ambiente, Alimentos y Salud MAAS – Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>1</sup>racevedo@unitecnologica.edu.co, <sup>2</sup>cseveriches@unicartagena.edu.co, <sup>3</sup>jjaimesm@unicartagena.edu.co

### Resumen

En este artículo se detallan los efectos tóxicos del paracetamol en la salud humana y el ambiente, detallando las generalidades del paracetamol APAP. El metabolismo del APAP y factores potenciales que influyen en su toxicidad, pasando por estudios de toxicidad y por último el destino ambiental. El paracetamol es un analgésico de uso común, presenta alta hidrosolubilidad, eliminándose hasta un 90% por gluconación o sulfación; pero su metabolito N-acetil-para-benzoilquinoneimina en ocasiones se expulsa por medio de las heces y orina, volviéndose un compuesto tóxico persistente. Se observan efectos crónicos principalmente en organismos acuáticos, a través de la exposición a diferentes concentraciones de APAP durante un prolongado período de tiempo.

**Palabras clave:** ambiente, contaminación, efectos, salud, tóxicos

### Abstract

This article details the toxic effects of paracetamol in human health and the environment, detailing the General characteristics of the APAP acetaminophen. The metabolism of the APAP and potential factors influencing their toxicity, through studies of toxicity and environmental fate. Paracetamol is a commonly used analgesic, presents high water solubility, eliminating up to 90% by gluconation or sulfation; but its metabolite n-acetyl - for-benzoilquinoneimina sometimes is expelled through faeces and urine, becoming a compound toxic persistent. Chronic effects are seen mainly in aquatic organisms, through exposure to different concentrations of APAP for an extended period of time.

**Key-words:** environment, pollution, effects, health, toxic

## Resumo

Neste artigo mostram-se os efeitos tóxicos do paracetamol na saúde humana e no ambiente, detalhando as generalidades do paracetamol APAP. O metabolismo do APAP e fatores potenciais que influenciam na sua toxicidade, estudos de toxicidade e finalmente o destino ambiental. O paracetamol é um analgésico de uso comum que apresenta alta hidro solubilidade, sendo eliminado até 90% por glicação ou sulfatação. No entanto, seu metabolito

N-acetil-para-benzoilquinoneimina, ocasionalmente é expulso nas fezes e na urina se convertendo em um composto tóxico persistente. Observam-se efeitos crônicos principalmente nos organismos aquáticos através da exposição a diferentes concentrações de APAP durante tempo prolongado.

**Palavras-chave:** ambiente, contaminação, efeitos, saúde, tóxicos

## Introducción

El impacto de las descargas de varios contaminantes orgánicos emergentes en ambientes acuáticos; es cada vez más preocupante porque representan una amenaza para el medio, presentándose efectos como la toxicidad aguda y crónica de los organismos y personas expuestas, bioacumulación en el ecosistema, pérdida de hábitats y de biodiversidad, así como amenazas a la salud humana (Vargas & Ruiz, 2007; Iannacone & Alvaríño, 2009; Wu *et al.*, 2011; Rudolph *et al.*, 2011; Emelogu *et al.*, 2013; Jaimes *et al.*, 2014; Yan *et al.*, 2014; Acevedo *et al.*, 2015). Entre los contaminantes orgánicos emergentes, se encuentran los productos farmacéuticos; que debido a su amplio uso por humanos están abundantemente distribuidos en los ecosistemas acuáticos y terrestres y presentes en las heces, residuos sanitarios, plantas de tratamiento de aguas residuales –EDAR-. (Yangali *et al.*, 2010; Kleywegt *et al.*, 2011; Loos *et al.*, 2013; Darryl *et al.*, 2011). La alta distribución ambiental de estos contaminantes orgánicos emergentes como el paracetamol, sus metabolitos y sus posibles efectos ecotoxicológicos ha suscitado preocupación entre los investigadores, las autoridades reguladoras y la comunidad en general (Torreblanca & López, 2005; Söderström *et al.*, 2009; Segura *et al.*, 2011; Yan *et al.*, 2014; Hiroshi *et al.*, 2009).

El Paracetamol (APAP) es un analgésico, antipirético seguro y eficaz. Está ampliamente disponible como un medicamento de uso frecuente. Anualmente se producen 145.000 toneladas de APAP

en el mundo; pero a pesar de su seguridad cuando no se utiliza correctamente, es uno de los fármacos más comunes responsables de reportes de sobredosis en los centros de toxicología. Su toxicidad produce hepatotoxicidad con dosis de 325 mg que también pueden afectar los riñones, corazón y Sistema Nervioso Central (SNC); generando insuficiencia hepática fulminante y en el peor de los casos la muerte. Otros estudios indican que una sobredosis de APAP en mujeres embarazadas, puede producir en el primer trimestre de gestación abortos espontáneos, nacimiento de niños prematuros, con bajo peso al nacer y muerte fetal en el segundo trimestre. (Scialli *et al.*, 2010; Chalermrat *et al.*, 2013, Fahad *et al.*, 2008). La Toxicidad de APAP puede ser la consecuencia de cualquier sobredosis aguda o de dosificación excesiva repetida -ingestión repetida supratrapéutica-, o toxicidad no intencional; que también puede ocurrir por el uso simultáneo de diferentes medicamentos comerciales que contienen APAP (Mancipe *et al.*, 2010). APAP presenta alta hidrosolubilidad, eliminándose hasta un 90% por gluconación o sulfación; pero su metabolito N-acetil-para-benzoilquinoneimina (NAPQI) es más tóxico y más persistentes que el compuesto original APAP. Sus emisiones son un problema porque algunos procesos en aguas residuales sufren diferentes transformaciones produciendo metabolitos tóxicos que pasan en la cadena alimenticia por medio acuoso; este es considerada la entrada de APAP en el medio ambiente; los efectos crónicos, a través de la exposición a diferentes concentraciones de APAP durante un prolongado período de tiempo, se miden a través de la afectación de la biota en parámetros

específicos tales como el índice de crecimiento y las tasas de reproducción en los diferentes niveles tróficos -algas, zooplancton y otros invertebrados y peces- (Santos *et al.*, 2010).

La vía más reportada de contaminación es a través de su excreción inalterada en la orina y las heces; también por mecanismos antropogénica como la descarga accidental de APAP de uso humano; metabolismo post-consumo, eliminación de los hogares a través de los baños -principal fuente de contaminación de los ecosistemas-, e Impactos por actividades de la Planta de Tratamiento de Aguas Residuales (EDAR) (Bastos & Oliveira, 2009). Por eso no sorprende que en Estados Unidos, la principal fuente de fabricación y consumo de APAP, estudios hayan reportado 10 veces mayores intoxicaciones causantes de hepatotoxicidad en humanos que en Europa y Asia; por su alto consumo, sólo en 2010 se formularon más de 30 millones de prescripciones médicas de APAP. Por lo anterior, se hace necesario conocer los valores de referencia de la dosis umbral, cálculo del cociente de peligro para humanos y ambiente; de manera que se pueda identificar el riesgo potencial en personas y seres vivos por la ingestión o exposición a APAP y/o su metabolito tóxico (NAPQI). En este artículo, se analizan una serie de aspectos toxicológicos causados por APAP en la salud y el ambiente obtenidos de la literatura (Novack *et al.*, 2005; Novack *et al.*, 2006; Yan *et al.*, 2014). Se hace una revisión bibliográfica exhaustiva de los efectos del paracetamol en la salud y el ambiente, detallando las generalidades del paracetamol, su metabolismo y factores potenciales que influyen en su toxicidad, y por último las fuentes de contaminación ambiental del paracetamol.

### Generalidades del paracetamol

El paracetamol es indicado en úlcera gástrica y duodenal, gastritis y hernia hiatal, alergia a los salicilatos y en pacientes con hemofilia o que reciben anticoagulantes. Efectos del APAP en órganos han reportado que dosis tóxicas dañan el hígado, riñones, corazón y SNC; producen daño hepático que se desarrolla en horas, como consecuencia de la oxidación a (NAPQI) (Valdivia, 2011). Su toxicidad puede presentar las siguientes reacciones: náuseas,

vómitos, dolor abdominal y malestar general, reacciones de hipersensibilidad, nefropatía, usualmente por uso excesivo o prolongado), alteración de la función hepática, hepatotoxicidad y pancreatitis, -en pacientes que superaron las dosis recomendadas- (Bravo *et al.*, 2012). La literatura científica no reporta hallazgos específicos tempranos después de una sobredosis de APAP. Raramente se pueden producir alteraciones hematológicas y pancreatitis, en pacientes que superaron las dosis recomendadas. Aunque estos síntomas pueden mejorar con las primeras 24 horas, la lesión hepática progresiva se puede manifestar ya en el día de 2 a 3. Las enzimas del hígado normalmente comienzan a aumentar de 24 a 36 horas después de una sobredosis y producir lesiones hepáticas máximas entre 3 a 5 días con la aparición de ictericia, coagulopatía y encefalopatía. El daño renal, oliguria e insuficiencia renal aguda se pueden observar también llegando a producir nefrotoxicidad (Arnao *et al.*, 2012). El estado mental es normalmente claro después de una sobredosis de APAP. En raras ocasiones, las sobredosis pueden resultar en coma. La interacción entre APAP y etanol es compleja, la administración crónica de etanol a ratas aumenta la toxicidad hepática causada por APAP (Mohar *et al.*, 2014).

### Metabolismo del paracetamol y factores potenciales que influyen en su toxicidad

El metabolismo de APAP ocurre en el hígado por conjugación con ácido glucurónico o sulfatos y el resto es metabolizado por el citocromo P-2E1 al Metabolito tóxico (NAPBQ). Tras una ingestión aguda la glucuronidación y sulfatación se saturan. Como resultado hay un incremento en la producción y acumulación de NAPBQ que reacciona agotando el glutatión, uniéndose a residuos de cisteína en las proteínas de la superficie de los hepatocitos hasta causar necrosis. Estudios en ratón indican que el NAPBQ reactivo se une a proteínas mitocondriales produciendo estrés oxidativo mitocondrial (ROS) produciendo aductos (APAP-proteína) hasta causar necrosis del tejido del hepatocito (McGill *et al.*, 2012).

Farmacocinética del paracetamol: APAP se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal (TGI) con concentraciones máximas alcanzadas dentro de los

90 minutos de una dosis terapéutica. La presencia de alimentos en el estómago puede retrasar el pico, pero no el grado de absorción. Su distribución es rápida con un volumen de distribución (V<sub>d</sub>) de aproximadamente 0,9 l/kg. La vida media de APAP es de 2,0 a 2,5 h, en caso de lesión hepática, la vida media se prolonga a más de 4 h; Siendo prácticamente indetectable en el plasma 8 h después de su administración. La absorción rápida y completa de APAP ocurre por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-60 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos. En la insuficiencia renal pueden acumularse los metabolitos pero no el fármaco sin alterar (De Laurentiis *et al.*, 2014; Larocque & Bailey, 2010).

Mecanismo de acción del paracetamol: Se desconoce el mecanismo exacto de la acción de APAP aunque se sabe que actúa a nivel central. Se cree

que APAP aumenta el umbral al dolor inhibiendo las ciclooxigenasas en el sistema nervioso central, enzimas que participan en la síntesis de las prostaglandinas. El APAP no inhibe las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, razón por la cual carece de actividad antiinflamatoria (Aránguez *et al.*, 1999). No altera la función plaquetaria. El APAP también parece inhibir la síntesis y/o los efectos de varios mediadores químicos que sensibilizan los receptores del dolor a los estímulos mecánicos o químicos. Bloqueando el pirógeno endógeno en el centro hipotalámico regulador de la temperatura inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas. El calor es disipado por vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo periférico y sudoración. El paracetamol no es teratogénico, pero si existe traspaso a la leche materna y la ingestión neonatal máxima del 2% de la dosis materna (Péry *et al.*, 2013). En la Tabla 1, se muestran los efectos adversos observados en intoxicaciones agudas por APAP.

**Tabla 1.** Efectos adversos observados en intoxicaciones agudas por APAP

Estadios Intoxicación Aguda	Síntomas	Horas post ingestión	Tiempo de recuperación
I	Los enfermos suelen encontrarse completamente asintomáticos, o aparición de náuseas, vómitos y malestar general.	0-24 horas	1 día
II	El paciente puede seguir asintomático o presentar hepatotoxicidad, hepatomegalia dolorosa e ictericia. La elevación de las transaminasas, signos de disfunción renal (necrosis tubular)	24-48 horas	3-4 días
III	El paciente puede mostrarse asintomático o sufrir un fallo hepático fulminante con encefalopatía y coma, muerte de 3 a 7 días por hemorragia por coagulopatía y fallo multiorgánico.	72-96 horas	5 día
IV	Si el daño generado durante el estadio III no ha sido irreversible, los hepatocitos pueden regenerarse y el paciente sobrevive.	4 días-2 semanas	5-6 días

Fuente: Hodgman & Garrard, 2012.

### Estudios de toxicidad por exposición a APAP

APAP sufre un extenso metabolismo hepático. Aproximadamente el 85% de una dosis terapéutica se somete a la fase II de conjugación a metabolitos sulfatados y glucuronizados que se eliminan por vía renal. De estas dos vías, la glucuronidación es predominante en los adultos, mientras que la sulfatación predomina en niños hasta aproximadamente 12 años de edad.

El 10% de APAP se somete a la fase I de oxidación a un intermedio reactivo, (NAPQI), que normalmente está conjugado con glutatión para cisteína y metabolitos mercapturatos no tóxicos. La Citocromo 2E1 es el citocromo P450 primaria (CYP) enzima responsable de esta oxidación a dosis supratrapéuticas de APAP (> 4 g), la sulfatación se satura con incrementos proporcionales en tanto la glucuronidación y más

significativamente, la oxidación de NAPQI. Proporciones más pequeñas de APAP se eliminan sin cambios en la orina y por la oxidación del anillo a un derivado de catecol (Argemi *et al.*, 2005; Mancipe *et al.*, 2010; Hodgman *et al.*, 2012; Hong-Min *et al.*, 2013). Efectos adversos en lesión hepática y formación de aductos en proteínas de ratones: McGill *et al.*, 2013 realizaron

un estudio para medir los efectos tóxicos por exposición a APAP y su efecto hepatotóxico y formación de aductos en proteínas de plasma en ratones; además de la identificación de los end points, los niveles sin efectos observados (NOEL) y los niveles más bajo de efectos adversos observados (LOAEL) que se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Estimaciones NOEL y LOAEL para efectos de la exposición a APAP en ratas

End points	NOAEL (mg de APAP)	LOAEL(mg de APAP)
Lesión hepática	75	200
formación de aductos	150	300

mg / kg de peso corporal por día

Fuente: McGill *et al.*, 2013

Para determinar la dosis-respuesta en la lesión hepática en ratones, estos se trataron con dosis de 0, 15, 75, 150, 300, o 600 mg de APAP/kg de peso corporal; produciendo una lesión hepática después de 75 mg/kg y la formación de aductos en proteínas de plasma con dosis de 150 mg/kg de APAP. Los aductos podrían medirse en el plasma después del

tratamiento con la dosis subtóxica 75 mg/kg, y el aumento dependiente de la dosis detectable en el plasma después de una dosis subtóxica (McGill *et al.*, 2013). En las Tablas 3 y 4 se reporta la identificación de otros *end points* en ratones y ratas en estudios *in vivo* e *in vitro*.

**Tabla 3.** Estimaciones de end points de APAP en estudios *in vivo* en ratas y ratones

Estudio	Especie /dosis/tiempo de exposición	End points
Reilly <i>et al.</i> , 2001	Ratón, (300 mg) / 6 h	Estrés oxidativo, apoptosis e inflamación
Ruepp <i>et al.</i> , 2002	Ratón( 150, 500 mg) / 15, 30, 60, 120, 240 min	ROS, la apoptosis, Hepatotoxicidad
Heinloth <i>et al.</i> , 2004	Rata, (15, 50, 150, 1500 mg) / 6, 24, 48 h	Estrés oxidativo, producción de ROS
Huang <i>et al.</i> , 2004	Rata, (4.250 mg)/ 0,25, 1, 3 días	Estrés oxidativo, muerte celular
Williams <i>et al.</i> , 2004	Ratón, (151, 529 mg) / 1, 4, 24 h	Señalización, el metabolismo energético
Kikkawa <i>et al.</i> , 2006	Rata (300, 1000 mg) / 6, 24 h	Estrés oxidativo, alteración de la función mitocondrial.
Yamamoto <i>et al.</i> , 2007	Ratones quiméricos-hígado Humanos, 1.400 mg / 4, 24 h	Estrés oxidativo,
Beyer <i>et al.</i> , 2007	Ratón, 300 mg / 6, 12, 24 h	Apoptosis, la respuesta inmune, e inflamación
Sun <i>et al.</i> , 2008	Rata (400, 1600 mg)/ recolección de orina de 8 h hasta 7 días	Estrés oxidativo,, alteración del metabolismo energético
Wang <i>et al.</i> , 2009	Ratón (300 mg) / 24 h	Apoptosis, alteración de la respuesta inmune

Fuente: McGill *et al.*, 2013.

**Tabla 4.** Estimaciones de end point de APAP en estudios in vitro en ratas y ratones

Estudio	sistema de modelo In vitro	end point
Harris <i>et al.</i> , 2004	Hepatocitos humanos primarios in vitro , células HepG2	No evaluado
Kikkawa <i>et al.</i> , 2005	Hepatocitos primarios de rata	Estrés oxidativo, alteración de la función mitocondrial y el metabolismo energético
Elferink <i>et al.</i> , 2008	Rodajas de hígado de rata in vitro	No evaluado
Kienhuis <i>et al.</i> , 2009	Hepatocitos primarios de rata in vitro; hepatocitos humanos primarios in vitro	Estrés oxidativo, producción de ROS

Fuente: McGill *et al.*, 2012.

El alcohol y el paracetamol: La interacción entre APAP y etanol es compleja. El etanol es un sustrato competitivo para CYP 2E1, que es enzima microsomal primaria responsable del metabolismo de APAP a NAPQI. En ratas, la administración aguda de etanol es hepatoprotector a una dosis tóxica de APAP. Efecto que también se ha observado en pacientes que presentan una sobredosis aguda APAP dentro de las 24 horas (López & Ferrer, 2005; Altun & Nevin, 2001).

Por el contrario, la administración crónica de etanol a ratas aumenta la toxicidad hepática causada por APAP, tanto con la regulación positiva de CYP 2E1 y el agotamiento de glutatión que probablemente contribuye. Ambos efectos son transitorios y duran menos de 1 día en ratas. En los seres humanos, el aumento máximo en la producción de NAPQI después de inducción aguda con etanol se produce después de las 6 a 8 horas de abstinencia y es de corta duración. Este hallazgo sugiere que puede haber una pequeña ventana de mayor riesgo en pacientes alcohólicos abstinentes recientemente que las sobredosis con APAP. El riesgo de hepatotoxicidad en pacientes alcohólicos y sin alcohol en abstinencia después de una sobredosis de APAP aguda se calcula a los 150 microgramos/ml a las 4 h (37,5 mg/ml a las 12 h) de la línea de riesgo. Esto corresponde un riesgo de 1.6% de hepatotoxicidad por debajo de esta línea para los pacientes no alcohólicos. Por debajo de 150 mg/ml a las 4h de la línea, los

alcohólicos abstinentes tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad (10,7%) (Pollard & Woodley, 2007; Getachew *et al.*, 2010; Bravo *et al.*, 2012).

Efecto toxicológico de APAP en ratas y ratones: Valor de referencia umbral (TRV). Con el fin de estimar un valor de umbral para APAP que se aplicarán en diferentes organismos, el primer paso se recogió una serie de NOAEL y valores de LOAEL de diferentes end points biológicos reportados para los datos de dosis-respuesta en las más reciente publicación de Kienhuis *et al.*, 2011. Estos valores fueron organizados en la tabla 5. Una dosis umbral (TD) para cada mezcla de APAP se calculó a partir NOAEL y LOAEL según el método descrito por Hodgman *et al.*, (2000). El TD se calcula como la media geométrica entre NOAEL y LOAEL reporto porque NOAEL como TD puede ser demasiado baja de cualquier efecto adverso mientras LOAEL puede ser demasiado alto para ser un TD. Valores TD estimaciones se muestran en la Tabla 5. Un valor de referencia umbral (TRV) se obtiene a partir del valor de TD y una incertidumbre y factores de corrección (UF) para extrapolar el efecto tóxico de los animales a los humanos, ver ecuación 1.

$$TRV = TD \text{ (mg / kg - día)}/UF \quad (1)$$

UF puede incluir varios factores de corrección, pero entre especies para evidenciar las diferencias individuales inter e intraespecífica, factores de

incertidumbre que un valor de 10 es asumir para ambos. Por lo tanto, UF sugiere aquí cubre la extrapolación de animales a humanos usando un valor de 10 y la extrapolación de la variabilidad humana en respuesta con valor de 10, como se muestra en la ecuación 2:

$$\text{TRV} = \text{TD} (\text{mg} / \text{kg} - \text{día}) / (10 \times 10) \quad (2)$$

El valor más sensible reportado a partir de datos de dosis-respuesta de los estudios para APAP es de 122.13 mg / kg de peso corporal – día, la línea de riesgo se estimó entre 150 y 200 mg. El punto final de toxicidad se obtuvo en modelo de ratones y ratas para hepatotoxicidad y formación de aductos en proteínas (Kienhuis *et al.*, 2011; Hodgman *et al.*, 2012; Bunchorntavakul *et al.*, 2013), observado en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Criterios de valoración toxicológicos de APAP: End point, NOAEL, LOAEL y TD en diferentes especies

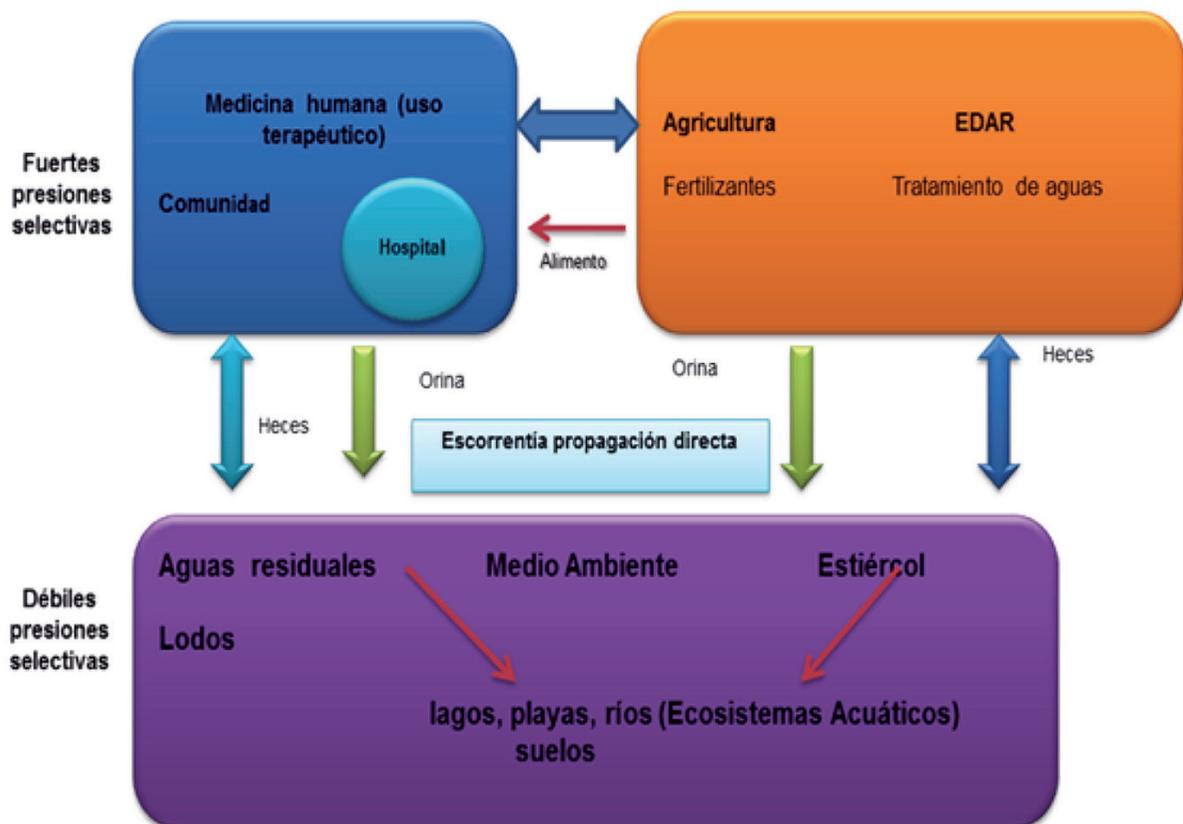
Compuesto	End point	Especies	NOAEL (mg L <sup>-1</sup> )	LOAEL (mg L <sup>-1</sup> )	Dosis Umbral (TD)	TRV	Estudio
Paracetamol	Inmovilización	V. fischeri	150	300	212.13	2.12	Santos et al., 2010
	Inmovilización	D. magna	170	300	225.83	2.25	La Farré et al., 2008
	Inmovilización	D. magna	140	266	192.97	1.92	Fent et al., 2006
	Hepatotoxicidad	O. latipes	135	250	183.71	1.83	De Laurentiis et al., 2014
	Muerte	O. latipes	145	260	194.16	1.94	Kawabata et al., 2012
	Hepatotoxicidad	V. fischeri	170	300	225.83	2.25	Li et al., 2014
	Lesión hepática	Ratas	75	200	122.47	1.22	McGill et al., 2013
	Formación de aductos	Ratas	150	300	212.13	2.12	McGill et al., 2013
	Muerte	Scenedesmus subspicatus	150	234	187.34	1.87	Yu-Chen et al., 2010
	Inmovilización	D. magna	159	300	218.40	2.18	Yamamoto et al., 2009
	Inhibición del crecimiento	Tetrahymena piriformis	140	290	201.49	2.01	Santos et al., 2010
Hepatotoxicidad	B. rerio (pez cebra)	140					

Fuente: Hodgman *et al.*, 2012.

### Las fuentes de contaminación ambiental del paracetamol

La vía reportada para la contaminación ambiental del APAP es a través de su excreción inalterada en la orina y las heces. En la Figura 1 se muestran las posibles entradas de APAP al medio ambiente, en el caso de APAP que tienen una baja volatilidad y la distribución de alta polaridad se hace principalmente por el transporte acuoso (orina, heces, etc) o incluso

a través de la dispersión de la cadena alimentaria; aunque existen otros mecanismos antropogénicos a través de los metabolismo post-consumo, su bioconversión en uno o más metabolitos puede ocurrir por la eliminación de los hogares, hospitales a través de baños y por los Impactos por actividades las EDAR (Román & Alfaro, 2005; Fent *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2014).



**Figura 1.** Representación esquemática propuesta del destino ambiental del APAP y metabolitos, en diferentes ecosistemas.

En cuanto a la Ecotoxicología del APAP, se observan efectos crónicos principalmente en organismos acuáticos, a través de la exposición a diferentes concentraciones de APAP durante un prolongado período de tiempo. Estos se miden por medio de los parámetros específicos tales como el índice de crecimiento o tasas de reproducción en los diferentes niveles tróficos -algas, zooplankton y otros invertebrados y peces-, debido a que metabolito (NAPBQ) más persistentes que el APAP (La Farré *et al.*, 2008; Yu-Chen *et al.*, 2010; Jiang *et al.*, 2014).

#### **Técnica analítica recomendada para la cuantificación de paracetamol**

En Toxicología en la última década, la cuantificación de las drogas y sus metabolitos ha sido impulsada por el uso de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrómetro de masas con triple cuádrupolo debido a sus capacidades de alto rendimiento, así como su selectividad

y sensibilidad. El espectrómetro de masas se han utilizado para adquirir datos de forma simultánea análisis combinado cualitativa y cuantitativa de la muestra, pero la interpretación espectros sigue siendo un reto basado sólo en los datos de baja resolución (Fahad *et al.*, 2008).

Los métodos de cuantificación utilizados habitualmente en la toxicología de emergencia a menudo se basan en la detección de los inmunoensayos. Estos son muy utilizados, pero sufren de una falta de selectividad. La reactividad cruzada de los inmunoensayos es difícil de predecir, porque afecta potencialmente resultados y la capacidad de cuantificación y problemas de sensibilidad de los métodos; por eso se ha introducido HPLC-MS/MS recientemente para la medición de APAP generando mejor sensibilidad en los resultados para detectar paracetamol. Esta técnica permite la cuantificación de APAP en plasma humano, en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en

manchas de sangre seca (DBS); con una precisión del 85-115% y un coeficiente de correlación de 0,98. HPLC-MS/MS. Su aplicación está orientada hacia la separación, la detección general y potencial de la identificación y la cuantificación de paracetamol y sus metabolitos en masas particulares donde hay presencia de otros productos químicos -mezclas complejas- (Tonoli *et al.*, 2012).

La HPLC es capaz de separar macromoléculas y especies iónicas, productos naturales lábiles,

materiales poliméricos y una gran variedad de otros grupos polifuncionales de alto peso molecular. Con una fase móvil líquida interactiva, otro parámetro se encuentra disponible para la selectividad, en adición a una fase estacionaria activa. La HPLC ofrece una mayor variedad de fases estacionarias, lo que permite una mayor gama de estas interacciones selectivas y más posibilidades para la separación. En la Tabla 6 se muestran algunas condiciones cromatográficas recomendadas por investigadores para la cuantificación de paracetamol (Kawabata *et al.*, 2012).

**Tabla 6.** Algunas condiciones cromatográficas para la cuantificación de paracetamol.

Parámetros HPLC-MS	Estudio 1 de APAP (Barfield <i>et al.</i> , 2008)	Estudio 2 de APAP (Altun <i>et al.</i> , 2010)	Estudio 3 de APAP (Taylor <i>et al.</i> , 2013)
<b>Inyector de HPLC</b>	Inyector automático con horno de columna integrada	Inyector automático con horno de columna integrada	Inyector automático con horno de columna integrada
<b>Columna</b>	C18 200 × 4,6 mm ID	C18, 250 x 4,6 mm ID	C18, 150 x 4,6 mm ID
<b>Flujo</b>	0,25 mL / min	1 mL / min	1 mL/min.
<b>Fase móvil</b>	Ácido fórmico-metanol-agua en la proporción de 120:80:1 v / v, ajustado a pH 4,25	7 partes en volumen de acetonitrilo y 3partes en volumen de agua	Acetonitrilo-Agua (70:30, v:v) (pH 6.3).
<b>Temperatura</b>	(25 ° C) ambiente	(25 ° C) ambiente	(25 ° C) ambiente
<b>Detector MS</b>	Fuente de iones electrospray. Temperatura de la fuente 450 ° C con un flujo de gas de turbo de 7 L / min (n <sub>2</sub> ) y un entorno de gas nebulizador de 10 (N <sub>2</sub> ).	Fuente de iones electrospray. Temperatura de la fuente 450 ° C	Fuente de iones electrospray. Temperatura de la fuente 450 ° C

## Conclusiones

Se puede concluir que, 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 mono-droga 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 observan efectos crónicos

principalmente en organismos acuáticos, a través de la exposición a diferentes concentraciones de APAP durante un prolongado período de tiempo; estos se miden por medio de los parámetros específicos tales como el índice de crecimiento o tasas de reproducción en los diferentes niveles tróficos -algas, zooplancton y otros invertebrados y peces- debido a que metabolitos (NAPBQ) son más persistentes que el APAP.

## Literatura citada

1. Acevedo, R.; Severiche, C. & Jaimes, J. (2015). *Bacterias resistentes a antibióticos en ecosistemas acuáticos*. *Revista Produccion mas Limpia*. 15(2): 160-172.
2. Altun, L. & Nevin, E. (2001). The rapid quantitative analysis of phenprobamate and acetaminophen by RP-LC and compensation technique. *Rev Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 25(1): 85-92.
3. Aránguez, E.; Ordóñez, J.; Serrano, J.; Aragonés, N.; Fernández, R.; Gandarillas, A.; & Galán, I. (1999). Contaminantes atmosféricos y su vigilancia. *Revista Española de Salud Pública*, 73(2): 123-132.
4. Argemi, F.; Cianni, N. & Porta, A. (2005). Disrupción endócrina: perspectivas ambientales y salud pública. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 39(3): 291-300.
5. Arnao, A.; Suárez, S.; Trabucco, J. & Cisneros, R. (2012). Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de *Smillanthus sonchifolius* (yacón) en un modelo de intoxicación con acetaminofén. *An. Fac. med.* 73(3): 239-244.
6. Bastos, C. & Oliveira, M. (2009). Quantitative determination of acetaminophen, phenylephrine and carbinoxamine in tablets by high-performance liquid chromatography. *Química Nova*. 32(7): 1951-1955.
7. Bravo, V.; Román, M.; Bettini, M.; Cerda, P.; Mieres, J., Paris, E. & Ríos, J. (2012). Caracterización de la ingestión por sobredosis de paracetamol: Reporte de un centro de información toxicológica chileno. *Revista médica de Chile*. 140(3): 313-318.
8. Chalermrat, B. & Rajender, K. (2013). *Acetaminophen-related Hepatotoxicity*. *Clinics in Liver Disease*. 17(4): 587-607.
9. Darryl, H.; Cumming, J.; Neale, P.; Bartkow, M. & Escher, B. (2011). A screening level fate model of organic contaminants from advanced water treatment in a potable water supply reservoir. *Rev Water Research*. 45(2): 768-780.
10. De Laurentiis, I.; Carsten, T.; Ternes, M.; Valter, M.; Claudio, M.; Marcello, D. (2014). Assessing the photochemical transformation pathways of acetaminophen relevant to surface waters: Transformation kinetics, intermediates, and modeling. *Rev. Water Research*. 53: 235-248.
11. Emelogu, E.; Pat, P.; Robinson, C.; Webster, L.; McKenzie, C.; Dobson, J.; Bresnan, E.; Moffat, C. (2013). Occurrence and potential combined toxicity of dissolved organic contaminants in the Forth estuary and Firth of Forth, Scotland assessed using passive samplers and an algal toxicity test. *Science of The Total Environment*. *Revisit Water Research*. 461(462): 230-239.
12. Fahad, A.; Edward, B.; Steven, B.; (2008). Estimated risk of hepatotoxicity after an acute acetaminophen overdose in alcoholics. *Revista Alcohol*. 42(3):213-218.
13. Fent, K.; Weston, A.; Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Revista Aquatic Toxicology*. 76(2): 122-159.
14. Getachew, Y.; James, L.; Lee, W.; Thiele, D.; Miller, B. (2010). Susceptibility to acetaminophen (APAP) toxicity unexpectedly is decreased during acute viral hepatitis in mice. *Rev Biochemical Pharmacology*. 79: 1363-1371.
15. Hiroshi, Y.; Nakamura, Y.; Moriguchi, S.; Nakamura, Y.; Honda, Y.; Tamura, I.; Hirata, Y.; Hayashi, A.; Sekizawa, Y. (2009). Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: Laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Rev Water Research*. 43(2): 351-362.
16. Hodgman, M. & Garrard, A. (2012). A Review of Acetaminophen Poisoning. *Rev Critical Care Clinics*. 28(4): 499-516.
17. Hong-Min, N.; Williams, J.; Hartmut, J. & Wen-Xing, D. (2013). Induction of autophagy and mitochondrial spheroids limits acetaminophen-induced necrosis in the liver. *Rev Redox Biology*. 1(1): 427-432.
18. Iannacone, J. & Alvario, L. (2009). Evaluación del riesgo acuático de siete productos farmacéuticos sobre *daphnia magna*. *Revista Ecología Aplicada*. 8(1-2): 71-80.
19. Jaimes, J.; Marrugo, Y. & Severiche, C. (2014). Tóxicos en el ambiente y la seguridad alimentaria. *Revista Cap & Cua*. 6(11): 16-23.
20. Jian, J.; Chon-Lin, L.; Fang, M. (2014). Emerging organic contaminants in coastal waters: Anthropogenic impact, environmental release and ecological risk. *Rev Marine Pollution Bulletin*. 85: 391-399.
21. Kawabata, O.; Sugihara, K.; Sanoh, S.; Kitamura, S. & Ohta, S. (2012). Ultraviolet-photoproduct of acetaminophen: Structure determination and evaluation of ecotoxicological effect. *Rev Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 249: 29-35.
22. Kienhuis, A.; Bessems, J.; Pennings, J.; Driessen, M.; Mirjam Luijten, van Delft, J.; Peijnenburg, A.; van der Ven, L. (2011). Application of toxicogenomics in hepatic systems toxicology for risk assessment: Acetaminophen as a case study. *Rev Toxicology and Applied Pharmacology*. 250(2): 96-107.
23. Kleywegt, S.; Vince, P.; Paul, Y.; Chunyan, H.; Xiaoming, Z.; Carline, R.; Serei T.; Patrick, Ch.; Brian, W. (2011). Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada — Occurrence and treatment efficiency. *Rev Science of The Total Environment*. 409(8): 1481-1488.
24. La Farré, M.; Pérez, S.; Kantiani, L.; Barceló, D. (2008). Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 27(11): 991-1007.
25. Larocque, A. & Bailey, B. (2010). Évaluation du risque d'hépatotoxicité après ingestion de paracétamol: où en sommes-nous. *Rev Réanimation*. 19(6): 545-551.
26. Li, J.; Qingfu, Y.; Gan, Y. (2014). Degradation and transformation products of acetaminophen in soil. *Rev Water Research*. 49: 44-52.
27. Loos, R.; Carvalho, R.; António, D.; Comero, S.; Locoro, G.; Tavazzi, S.; Paracchini, B.; Ghiani, M.; Lettieri, T.; Blaha, L.; Jarosova, B.; Voorspoels, S.; Servaes, K.; Haglund, P.; Fick, J.; Lindberg, R.H.; Schwesig, D.; Gawlik, B.M. (2013). EU-wide monitoring survey on

- emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents. *Rev Water Research*. 47(17): 6475-6487.
28. López, M. & Ferrer, A. (2005). Interés de la analítica toxicológica y no toxicológica en la atención del intoxicado. *Revista de Toxicología*, 22(2): 71-72.
  29. Mancipe, L.; Fernández, D.; Fernández, D. (2010). Intoxicación por acetaminofén. *Revista Med*. 18(2): 221-227.
  30. McGill, M.; Lebofsky, M.; Norris, H.K.; Slawson, M.; Bajt, M.; Xie, Y.; Williams, D.; Wilkins, D.G.; Rollins, D.; Jaeschke, H. (2013). Plasma and liver acetaminophen-protein adduct levels in mice after acetaminophen treatment: Dose-response, mechanisms, and clinical implications. *Rev Toxicology and Applied Pharmacology*. 269(3): 240-249.
  31. McGill, M.; Williams, D.; Xie, Y.; Ramachandran, A.; Jaeschke, H. (2012). Acetaminophen-induced liver injury in rats and mice: Comparison of protein adducts, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the mechanism of toxicity. *Rev Toxicology and Applied Pharmacology*. 264(3): 387-394.
  32. Mohar, I.; Stamper, B.; Rademacher, P.; White, C.; Nelson, S.; Kavanagh, T. (2014). Acetaminophen-induced liver damage in mice is associated with gender-specific adduction of peroxiredoxin-6. *Rev Redox Biology*. 2: 377-387.
  33. Novack, V.; Jotkowitz, A.; Delgado, J.; Novack, L.; Elbaz, G.; Shleyfer, E.; Barski, L.; Porath, A. (2006). General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. *Rev European Journal of Internal Medicine*. 17(7): 485-489.
  34. Novack, V.; Jotkowitz, A.; Delgado, J.; Shleyfer, E.; Barski, L.; Porath, A. (2005). Deliberate self-poisoning with acetaminophen: A comparison with other medications. *European Journal of Internal Medicine*. 16(8): 585-589.
  35. Péry, A.; Brochot, C.; Zeman, F.; Mombelli, E.; Desmots, S.; Pavan, M.; Fioravanzo, E.; Zaldivar, J. (2013). Prediction of dose-hepatotoxic response in humans based on toxicokinetic/toxicodynamic modeling with or without in vivo data: A case study with acetaminophen. *Toxicology Letters*. 220 (1): 26-34.
  36. Pollard, D. & Woodley J. (2007). Biocatalysis for pharmaceutical intermediates: the future is now. *Rev Trends Biotechnol*. 25: 66-73.
  37. Román, A. & Alfaro, J. (2005). Nuevos disruptores endocrinos: su importancia en la población pediátrica. *Rev Iatreia*. 18(4): 446-45.
  38. Rudolph, A.; Medina, P.; Ahumada, R.; Novoa, V. (2011). Calidad ecotoxicológica de los sedimentos en fiordos del sur de Chile. *Revista de biología marina y oceanografía*. 46(1): 79-84.
  39. Santos, L.; Araújo, A.; Fachini, A.; Pena, A.; Delerue-Matos, C. & Montenegro, M. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Rev Journal of Hazardous Materials*. 175 (1-3): 45-95.
  40. Scialli, A.; Ang, R.; Breitmeyer, J.; Royal, M. (2010). A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Rev Reproductive Toxicology*. 30(4): 495-507.
  41. Segura, P.; MacLeod, S.; Lemoine, P.; Sauvé, S.; Gagnon, C. (2011). Quantification of carbamazepine and atrazine and screening of suspect organic contaminants in surface and drinking waters. *Rev Chemosphere*. 84(8): 1085-1094.
  42. Söderström, H.; Lindberg, R.; Fick, J. (2009). Strategies for monitoring the emerging polar organic contaminants in water with emphasis on integrative passive sampling. *Journal of Chromatography A*. 1216(3): 623-630.
  43. Tonoli, D.; Varesio, E. & Hopfgartner, G. (2012). Quantification of acetaminophen and two of its metabolites in human plasma by ultra-high performance liquid chromatography-low and high resolution tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 904: 42-50.
  44. Torreblanca, A. & López, J. (2005). Proteómica: conceptos, desarrollo actual y aplicación en monitorización ambiental. *Revista de Toxicología*, 22(2): 72-73.
  45. Valdivia, M. (2011). Gastritis y gastropatías. *Rev gastroenterol. Perú*. 31(1): 38-48.
  46. Vargas, E. & Ruiz, L. (2007). Química Verde en el siglo XXI: Química Verde, Una Química Limpia. *Revista Cubana de Química*. 14: 29-32.
  47. Wu, J.; Wang, X.; Ying, F.; Hu, G.; Wang, X.; Li, D.; Yu, D.; Xiaodong Han. 2011. In vitro assessment of reproductive toxicity on rats induced by organic contaminants of source water. *Rev Ecotoxicology and Environmental Safety*. 74(6): 1756-1764.
  48. Yan, Z.; Yang, X.; Lu, G.; Liu, J.; Xie, Z.; Wu, D. (2014). Potential environmental implications of emerging organic contaminants in Taihu Lake, China: Comparison of two ecotoxicological assessment approaches. *Rev Science of The Total Environment*. 470 (471): 171-179.
  49. Yangali-Quintanilla, V.; Kyu Maeng, S.; Takahiro F.; Kennedy, M.; Gary, A. (2010). Proposing nanofiltration as acceptable barrier for organic contaminants in water reuse. *Journal of Membrane Science*. 362(1-2): 334-345.
  50. Yu-Chen Lin, A.; Chih-Ann, L.; Hsin-Hsin Tung, N.; Chary, S. (2010). Potential for biodegradation and sorption of acetaminophen, caffeine, propranolol and acebutolol in lab-scale aqueous environments. *Journal of Hazardous Materials*. 183(1-3) 242-250.

**Conflicto de Intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

**Recibido:** octubre 11 de 2016  
**Aceptado:** octubre 28 de 2016

