

# Efectos de la desnutrición aguda sobre el metabolismo del acetaminofén

MIRIAM GONZÁLEZ-MENDOZA<sup>1</sup>, NELSON VICUÑA-FERNÁNDEZ<sup>2</sup>,  
RAQUEL NARANJO<sup>2</sup>, JANETH MORA<sup>1</sup>, JUAN L. MARQUEZ<sup>1</sup>  
y GUADALUPE GARCÍA<sup>1</sup>

1. Escuela de Nutrición y Dietética. Departamento de Nutrición y Alimentación

2. Escuela de Medicina. Departamento de Farmacología y Toxicología  
Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida – Venezuela.

## RESUMEN

El acetaminofén es un analgésico y antipirético; por su relativa inocuidad se utiliza en el tratamiento sintomático de niños desnutridos y mujeres embarazadas. Se justifica investigar la influencia de la desnutrición sobre la farmacocinética del acetaminofén, por cuanto la desnutrición afecta el metabolismo medicamentoso. En la presente investigación se evaluó el efecto de una dosis terapéutica de acetaminofén de 100 mg/kg en ratas con desnutrición aguda. Se observó un descenso estadísticamente significativo en los niveles plasmáticos de glucosa ( $p < 0.001$ ), ácido glucurónico ( $p < 0.05$ ) y glucurónido de acetaminofén ( $p < 0.005$ ), y un aumento significativo del acetaminofén plasmático ( $p < 0.05$ ) en los animales desnutridos tratados. La desnutrición afectó el metabolismo, el volumen de distribución y el "clearance" de una dosis terapéutica de acetaminofén en el modelo experimental utilizado.

## SUMMARY

The acetaminophen is an analgesic and antipyretic; for its relative safeness it is used in the symptomatic treatment of undernourished children and pregnant women. It is justified to investigate the influence of the malnutrition on the pharmacokinetics of acetaminophen, since the malnutrition affects the drug metabolism. We evaluated the effect of a therapeutic dose of acetaminophen of 100 mg/kg in rats with acute malnutrition. A statistically significant decrease in plasma levels of glucose ( $p < 0.001$ ), glucuronic acid ( $p < 0.05$ ) and acetaminophen glucuronide ( $p < 0.005$ ), and a significant increase of the plasmatic acetaminophen ( $p < 0.05$ ) was observed in the treated undernourished animals. The malnutrition affected

metabolism, distribution volume and clearance of a therapeutic dose of acetaminophen in the experimental model used.

## PALABRAS CLAVE

Acetaminofén, Desnutrición, Metabolismo, Glucuronidación

## AGRADECIMIENTO

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de los Andes (CDCHT-ULA), por el financiamiento recibido en el proyecto M594-97.

## INTRODUCCIÓN

La desnutrición es uno de los problemas de salud más importantes en los países del tercer mundo, que se produce por la ingesta insuficiente de nutrientes esenciales con relación a la demanda o necesidades del individuo y se caracteriza por la disminución de nutrientes útiles para la síntesis de enzimas y de proteínas, así como para la formación de sustratos necesarios para la biotransformación e inactivación de sustancias tóxicas para el organismo. La Organización Mundial de la Salud estima que al menos 500 millones de niños están desnutridos por deficiencias de proteínas y/o energía (Latham, 1991). Esta patología generalmente está asociada con enfermedades infecciosas parasitarias, gastro-intestinales y bronco-pulmonares (Solano y col, 1998), por lo que estos niños deben recibir tratamiento farmacológico, cuyos efectos colaterales podrían complicar aún más el cuadro clínico del paciente desnutrido.

El acetaminofén o paracetamol (N-acetil-p-aminofenol) es un medicamento con propiedades analgésicas y antipiréticas con poca actividad antiinflamatoria. Se absorbe fácilmente a través del tracto gastrointestinal, alcanzando una concentración plasmática máxima en 30 a 60 minutos. Se distribuye uniformemente en casi todos los tejidos y líquidos corporales. La unión de este fármaco a las proteínas plasmáticas es variable, en intoxicaciones agudas se ha encontrado ligado a las proteínas del 20 al 50 %. Se metaboliza principalmente en el hígado por conjugación con ácido glucurónico, con ácido sulfúrico o con cisteína (Insel, 1996). Aproximadamente un 60% del medicamento se excreta por vía renal como glucuronido de acetaminofén, 30% como sulfato de acetaminofén, cerca del 4% es eliminado sin cambio y del 8 al 10 % del fármaco es convertido, por una reacción de N-hidroxilación dependiente del citocromo P450 microsomal (CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4), a un metabolito activo el N-Acetil p-benzoquinonaimina, el cual es inactivado por conjugación con el glutatión hepático y luego excretado por la orina como derivados de cisteína y de ácido mercaptúrico (Yamamoto, 1990; Parkinson 1996). La automedicación con acetaminofén es muy común, lo cual conlleva a la utilización sin control de la dosis y menos del estado nutricional del paciente. En dosis terapéutica el acetaminofén está considerado como uno de los medicamentos más seguros, sin embargo, en animales desnutridos se ha señalado que una dosis terapéutica aumenta la actividad hepática de las enzimas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (González, 1991), que ha sido relacionada con lesiones del tejido hepático. Por otra parte, es necesario tener presente los riesgos de toxicidad que pueden presentarse con una sobredosis. En ratas una sobredosis es capaz de inducir necrosis hepática e insuficiencia renal (Hinson y Roberts, 1992). También ha sido señalado que una dieta con un 1 % de acetaminofén, administrado en forma crónica, reduce significativamente el crecimiento lineal de estos animales (Mc Lean y col. 1989), quizá debido a la utilización de aminoácidos azufrados necesarios para la biotransformación del medicamento (Ghauri y col. 1993). En ratas sometidas a ayuno el aumento en la toxicidad hepática, inducida por el acetaminofén, ha sido asociado con una disminución de la capacidad protectora del glutatión hepático. Price y Yallow (1988) observaron, una disminución de la depuración del metabolito conjugado con glucuronido, debido a una reducción de la capacidad de glucuronidación en las ratas tratadas con una sobredosis de acetaminofén (700 mg/kg), con saturación de las vías principales del metabolismo y estimulación de la vía del citocromo P450, con aumento en la producción del metabolito

activo responsable de las lesiones hepáticas y renales (Kobusch y Souich, 1990). La sobredosis de este medicamento generalmente se presenta en niños con episodios recurrentes de fiebre y si está asociado con desnutrición, por disminución en la ingesta de proteínas y/o calorías, se observa que la biotransformación del medicamento por la vía de la glucuronidación, sulfatación y producción de glutatión se modifica (Heubi y col. 1998). En los estudios donde se han utilizado dosis tóxicas de acetaminofén, no se precisa el estado nutricional de los animales de experimentación. El propósito de la presente investigación es utilizar dosis terapéuticas únicas de 100 mg/kg del medicamento en ratas Wistar machos desnutridas, para observar los cambios en el metabolismo del fármaco. Por ello nos hemos planteado la siguiente hipótesis: La desnutrición aguda modifica el metabolismo de dosis no tóxicas (terapéuticas) del acetaminofén en ratas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales

80 ratas Wistar machos, de 6 a 8 semanas de edad con un peso comprendido entre 148 y 220 g, provenientes del Bioterio Central de la Universidad de Los Andes, fueron sometidas a un período de adaptación en el vivario de la Escuela de Nutrición. Durante quince días solo recibieron como alimento Ratarina Protinal<sup>®</sup> (Composición Porcentual: Proteínas Cruda 26%, Grasas Cruda 2%, Fibra Cruda 6%, Extractos Libres de Nitrógeno 40 %, suplementada con Vitaminas A, B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, D<sub>3</sub>, E, Ácido Pantoténico, Biotina, Colina y Niacina, y Minerales Traza Co, Cu, Fe, Mn, I y Zn) y agua "Ad Libitum". Las ratas consumieron en promedio 19.86 g de Ratarina / día.

### Fármaco

Se utilizó acetaminofén (Merck, lote 220785), disuelto en una solución salina isotónica a 40 °C, con una concentración de 100 mg /ml, pH 7.35 y administrado por vía oral, utilizando una cánula de acero inoxidable (Snawder y col. 1994).

### Diseño Experimental

Una vez finalizado el período de acondicionamiento, las ratas fueron distribuidas utilizando el método aleatorio simple en los siguientes grupos:

#### A. Grupo Normal Sin Restricción Alimentaria (Normal Control)

Este grupo estuvo integrado por 15 ratas con un peso promedio de 157.95 ± 44.95 g, fue alimentado con Ratarina Protinal<sup>®</sup> y agua "Ad Libitum" durante quince días: Al finalizar este período a todos los animales se

les administró entre 8 y 9 de la mañana, una dosis de solución salina isotónica por vía oral de acuerdo al peso corporal. Luego se subdividieron en tres subgrupos con 5 animales c/u, que fueron sacrificadas a las 2, 4 y 6 horas de administrada la solución salina.

#### **B. Grupo Normal Sin Restricción Alimentaria Tratado con Acetaminofén (Normal Tratado)**

Este grupo estuvo conformado por 15 ratas con un peso promedio de  $170.62 \pm 42.63$  g, fue alimentado con Ratarina Protinal<sup>R</sup> y agua "Ad Libitum" durante quince días. Al finalizar este período a todos los animales se les administró entre las 8 y 9 de la mañana, una dosis única de acetaminofén de 100 mg/kg por vía oral. Luego se subdividieron en tres subgrupos de 5 animales c/u, que fueron sacrificados a las 2, 4 y 6 horas de administrado el fármaco.

#### **C. Grupo Desnutrido por Restricción Alimentaria (Desnutrido Control)**

Este grupo constituido por 15 ratas con un peso promedio inicial de  $205.58 \pm 46.43$  g, fue sometido a una restricción alimentaria del 75 % de la ingesta consumida durante el período de acondicionamiento, para provocar la desnutrición aguda (Bravo, 1987). Fue alimentado con 4,96 gramos de Ratarina Protinal<sup>R</sup> (25 % del consumo promedio en el período de adaptación) y agua "Ad Libitum" durante quince días. Al finalizar este período a todos los animales se les administró entre las 8 a 9 de la mañana, una dosis de solución salina isotónica por vía oral de acuerdo al peso corporal. Luego se subdividieron en tres subgrupos de 5 animales c/u y peso promedio  $148.08 \pm 45.63$  g, para ser sacrificados a las 2, 4 y 6 horas de administrada la solución fisiológica.

#### **D. Grupo Desnutrido Tratado con Acetaminofén (Desnutrido Tratado)**

Este grupo estuvo conformado por 35 ratas con un peso promedio inicial de  $219.67 \pm 44.58$  g, fue sometido a un período de restricción alimentaria del 75% para provocar la desnutrición aguda. Recibieron 4,96 gramos de Ratarina Protinal<sup>R</sup> y agua "Ad Libitum" durante quince días. Al finalizar este período a todos los animales les fue suministrada entre las 8 y 9 de la mañana, una dosis única de acetaminofén de 100 mg/kg. Luego fueron subdivididos en tres subgrupos de 12, 12 y 11 animales cada uno y peso promedio  $153.95 \pm 44.05$ , para ser sacrificado a las 2, 4 y 6 horas de administrado el fármaco.

Todos los animales tuvieron un ayuno de 24 horas antes de la administración del medicamento, una vez finalizado el período de experimentación fueron

sacrificados en los intervalos de tiempo establecidos, previa anestesia con éter. Se les extrajo por punción de la vena cava inferior 6 ml de sangre, la cual fue inmediatamente tratada con EDTA, centrifugada y separado el plasma y luego refrigerado a  $-5^{\circ}\text{C}$  hasta el momento del análisis.

#### **Metodología Analítica**

Las proteínas totales se cuantificaron mediante el método del Biuret (Henry, 1974), la albúmina plasmática se valoró según el método Verde de Bromo Cresol (Henry, 1974), los valores de globulina plasmática se obtuvieron por diferencia, entre los valores de proteínas totales y los de albúmina. La glucosa por el método enzimático de Trinder (1969). El ácido glucurónico se determinó utilizando el método enzimático de Sigma Diagnostics (Catálogo N° 325). El acetaminofén y el glucuronido de acetaminofén, se determinaron utilizando el método de Baselt (1980),

La absorbancia de las reacciones colorimétricas correspondientes a proteínas, albúmina, glucosa y ácido glucurónico, se midió en un espectrofotómetro modelo Spectronic-20 B & L, en las longitudes de onda correspondientes a cada técnica. Las concentraciones de las proteínas totales y fraccionadas se expresan en g/dL. La absorbancia del acetaminofén y su correspondiente glucuronido, se midió en un cromatógrafo de líquidos (Waters) a 254 nm.

#### **Análisis Farmacocinético**

Utilizamos los métodos comunes de análisis farmacocinético (Cid, 1982), se elaboró la curva de concentración plasmática promedio versus tiempo (Log  $C_p$  vs  $t$ ). Para determinar el volumen de distribución (Vd), se usó la relación  $\text{Dosis} / C_{p_0}$  ( $C_{p_0}$  = Concentración plasmática a 0 tiempo), obtenida de la extrapolación de la línea de decaimiento plasmático; la constante de eliminación (Kel) a partir de la pendiente de la línea de decaimiento plasmático y la vida media se obtuvo utilizando la relación  $T_{1/2} = 0.693 / \text{Kel}$

#### **Análisis Estadístico**

Los resultados se presentan en promedios  $\pm$  DE. Para verificar la hipótesis establecida se utilizó el análisis de los componentes principales, un método descriptivo multivariante de exploración, que permite además, reducir el número de variables, es decir deja aquellas variables, que tienen mayor peso explicativo en el estudio. Se fundamenta en la combinación lineal de las variables aleatorias originales, que poseen propiedades especiales en términos de varianzas y covarianzas (Pla, 1986), también se utilizó el diseño jerárquico factorial (Montgomery 1991), para establecer

diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (tratamiento, horas post-tratamiento y estado nutricional) y luego se realizó la prueba de rango múltiple de Duncan (Test de Duncan), para ubicar las mencionadas diferencias. La línea de decaimiento plasmático (Concentración plasmática Vs. tiempo) se determinó por análisis de regresión lineal. Los resultados se presentan como valores promedios más o menos la desviación estándar. Las diferencias se consideraron significativas cuando tenían una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

La restricción alimentaria del 75 % de la ingesta consumida durante el período de acondicionamiento, produjo en los animales una pérdida promedio del 30 % del peso inicial ( $p < 0.05$ ). Se observó un descenso estadísticamente significativo en los niveles plasmáticos de proteínas totales en las ratas desnutridas tratadas con acetaminofén ( $p < 0.001$ ), con respecto al resto de los grupos. También se presentaron diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) cuando se consideró el tiempo post-tratamiento (Tabla 1). En cuanto a la albúmina plasmática, las ratas desnutridas tratadas mostraron valores significativamente menores ( $p < 0.001$ ), con relación al resto de las ratas, y el tiempo post-tratamiento también produjo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) con relación al resto de los grupos (Tabla 2). Se encontró además, que los valores de globulinas de las ratas desnutridas tratadas, son significativamente menores ( $p < 0.001$ ) con relación a los grupos estudiados, el tiempo de post-tratamiento en las ratas desnutridas, provocó cambios significativos ( $p < 0.01$ ) en los niveles de globulinas con relación al resto de los grupos (Tabla 3).

Los niveles de glucosa en las ratas desnutridas tratadas presentan un descenso estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ) con relación al resto de los grupos, además, se observó con relación al tiempo de post-tratamiento, que las ratas desnutridas mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ), respecto al resto. (Tabla 4).

Los niveles plasmáticos del ácido glucurónico muestran una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en las ratas desnutridas tratadas con relación al resto de los grupos. Con respecto al tiempo de post-tratamiento se observó un descenso estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ) en las ratas desnutridas con relación a su control respectivo (Tabla 5). Los niveles plasmáticos de acetaminofén en las ratas desnutridas son significativamente mayores ( $p < 0.005$ ) que en las normales (Tabla 6). Con relación a los parámetros farmacocinéticos promedio evaluados, en

las ratas desnutridas se observó una disminución en el volumen de distribución y en la depuración del acetaminofén (Tabla 7).

Los niveles de glucurónido de acetaminofén presentes en el plasma de las ratas normales y desnutridas tratadas con acetaminofén, se muestran en la tabla 8. Se observó una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ) en las ratas desnutridas con relación a las normales, respecto al tiempo de post-tratamiento.

## DISCUSIÓN

La restricción alimentaria del 75 % de la ingesta durante el período de experimentación, provocó en las ratas una pérdida de peso corporal del 30 %, considerándose ésta, como desnutrición aguda severa; en humanos esta pérdida de peso se corresponde con una desnutrición grave (Suskind y Lewinter, 1990). La condición de ratas desnutridas por restricción alimentaria, se corrobora por el descenso de las proteínas totales, ampliamente establecido en la literatura especializada (Mahan y Arlin, 1995), observándose que la disminución de las proteínas es más acentuada ( $p < 0.001$ ) en las ratas desnutridas tratadas con acetaminofén. El ácido glucurónico, elemento esencial para la biotransformación del 60% de una dosis de acetaminofén, se obtiene por oxidación de la glucosa (Orten y Neuhaus, 1984). Estudios hechos con ratas en ayunas tratadas con una sobredosis de acetaminofén (700mg/ Kg.) mostraron una disminución de la glucuronidación, debido a la disminución de los niveles basales del ácido glucurónico activado (Price y Jallow, 1988), que pudiera deberse a la reducción de los niveles de glucosa. Los resultados obtenidos en el presente estudio, muestran que las ratas desnutridas tratadas con una dosis terapéutica de acetaminofén, presentan niveles plasmáticos de glucosa significativamente menores ( $p < 0.001$ ), lo cual podría explicar la disminución de la síntesis del ácido glucurónico, la reducción de la tasa de formación de glucurónido de acetaminofén y el aumento de la concentración de acetaminofén en sangre con relación a las ratas normales. La disminución del ácido glucurónico en las ratas desnutridas tratadas, conduce a una disminución de la conjugación del acetaminofén y a un aumento de la concentración del medicamento en sangre, así como a una disminución del volumen de distribución y del "clearance". Sin embargo, la vida media y la constante de eliminación no varían, por lo que la disminución del "clearance" total en las ratas desnutridas, se explicaría además de la disminución de la glucuronidación, por otros factores como la deshidratación (Waterlow - Alleyne 1971).

**CONCLUSIONES**

1. La disminución del peso corporal y la reducción de las proteínas del plasma en las ratas desnutridas, corroboran la desnutrición alcanzada en el período de experimentación.

2. En las ratas desnutridas el tratamiento con una dosis de 100 mg/kg de peso, redujo significativamente los niveles de proteínas totales y de albúmina, mientras que aumentaron los niveles de globulinas totales.

3. La desnutrición indujo una disminución del ácido glucurónico plasmático y del glucuronido de acetaminofén de una dosis terapéutica de acetaminofén.

4. La desnutrición modificó el volumen de distribución y la depuración corporal total del acetaminofén en el modelo experimental utilizado.

5. Estos resultados permiten comprobar la hipótesis establecida, al demostrarse que la desnutrición aguda modifica el metabolismo de dosis no tóxicas (terapéuticas) de acetaminofén en ratas.

**TABLA 1**

**Niveles plasmáticos <sup>1</sup> de proteínas totales en ratas normales y desnutridas tratadas con acetaminofén.**

Tiempo (horas)	NORMALES		DESNUTRIDAS	
	CONTROL	TRATADAS	CONTROL	TRATADAS
2	5.31 ± 0.26	5.16 ± 0.94	4.98 ± 0.22	4.31 ± 0.43 <sup>a b</sup>
4	5.43 ± 0.45	5.56 ± 0.40	4.39 ± 0.72	4.36 ± 0.35 <sup>ab</sup>
6	4.97 ± 0.37	5.77 ± 0.33	4.69 ± 0.53	4.20 ± 0.27 <sup>ab</sup>

<sup>1</sup> Los resultados se expresan en g /dL ( promedios ± DE)

<sup>a</sup> p < 0.001 estadísticamente significativo al comparar desnutridos tratados vs normales tratadas

<sup>b</sup> p < 0.05 estadísticamente significativo, al comparar con el valor obtenido a las 2, 4 y 6 horas de administrado el acetaminofén ( 100 mg/ Kg de peso corporal) en las ratas desnutridas vs ratas normales

Fuente: Los datos provienen de un estudio experimental con ratas Wistar machos.

Escuela de nutrición. Facultad de Medicina. ULA.

**TABLA 2**

**Niveles plasmáticos <sup>1</sup> de albúmina en ratas normales y desnutridas tratadas con acetaminofén.**

Tiempo (horas)	NORMALES		DESNUTRIDAS	
	CONTROL	TRATADAS	CONTROL	TRATADAS
2	3.67 ± 0.31	2.50 ± 0.58	2.10 ± 0.31	1.73 ± 0.33 <sup>a b</sup>
4	3.80 ± 0.79	3.71 ± 0.98	2.03 ± 0.27	1.91 ± 0.31 <sup>ab</sup>
6	3.19 ± 0.62	3.86 ± 0.81	1.99 ± 0.06	1.93 ± 0.27 <sup>ab</sup>

<sup>1</sup> Los resultados se expresan en g /dL ( promedios ± DE)

<sup>a</sup> p < 0.001 estadísticamente significativo al comparar desnutridos tratados vs normales

<sup>b</sup> p < 0.05 estadísticamente significativo, al comparar con el valor obtenido a las 2, 4 y 6 horas de administrado el acetaminofén ( 100 mg/ Kg de peso corporal) en las ratas desnutridas vs ratas normales

Fuente: Los datos provienen de un estudio experimental con ratas Wistar machos.

Escuela de nutrición. Facultad de Medicina. ULA.

**TABLA 3**

**Niveles plasmáticos <sup>1</sup> de globulinas totales en ratas normales y desnutridas tratadas con acetaminofén**

Tiempo (horas)	NORMALES		DESNUTRIDAS	
	CONTROL	TRATADAS	CONTROL	TRATADAS
2	1.62 ± 0.32	2.65 ± 0.26	2.41 ± 0.27	2.60 ± 0.44 <sup>a b</sup>
4	1.51 ± 0.35	1.84 ± 0.94	2.10 ± 0.51	2.45 ± 0.50 <sup>ab</sup>
6	2.25 ± 0.65	1.90 ± 0.73	2.64 ± 0.62	2.26 ± 0.40 <sup>ab</sup>

<sup>1</sup> Los resultados se expresan en g /dL ( promedios ± DE)

<sup>a</sup> p < 0.001 estadísticamente significativo al comparar desnutridos tratados vs normales

<sup>b</sup> p < 0.01 estadísticamente significativo, al comparar con el valor obtenido a las 2, 4 y 6 horas de administrado el acetaminofén ( 100 mg/ Kg de peso corporal) en las ratas desnutridas vs ratas normales

Fuente: Los datos provienen de un estudio experimental con ratas Wistar machos.

Escuela de nutrición. Facultad de Medicina. ULA.

**TABLA 4**  
**Niveles plasmáticos<sup>1</sup> de glucosa en ratas normales y desnutridastratadas con acetaminofén**

NORMALES Tiempo (horas)	DESNUTRIDAS			
	CONTROL	TRATADAS	CONTROL	TRATADAS
2	114.11±11.29	97.64±23.09	70.34±19.81	56.01 ± 13.49 <sup>a b</sup>
4	130.28±12.92	130.00±56.47	55.81±8.61	36.21 ± 23.09 <sup>ab</sup>
6	115.87±17.22	86.46±33.24	68.25±7.74	54.13 ± 12.25 <sup>ab</sup>

<sup>1</sup> Los resultados se expresan en mg /dL ( promedios ± DE)

<sup>a</sup> p< 0.001 estadísticamente significativo al comparar desnutridos tratados vs normales

<sup>b</sup> p < 0.01 estadísticamente significativo, al comparar con el valor obtenido a las 2, 4 y 6 horas de administrado el acetaminofén ( 100 mg/ Kg de peso corporal) en las ratas desnutridas vs ratas normales

Fuente: Los datos provienen de un estudio experimental con ratas Wistar machos.

Escuela de nutrición. Facultad de Medicina. ULA.

**TABLA 5**  
**Niveles plasmáticos<sup>1</sup> de ácido glucurónico en ratas normales y desnutridas tratadas con acetaminofén.**

Tiempo (horas)	NORMALES		DESNUTRIDAS	
	CONTROL	TRATADAS	CONTROL	TRATADAS
2	81.20±29.97	66.00±12.72	80.00±14.74	60.36 ± 9.13 <sup>a b</sup>
4	82.80±24.54	66.60±20.72	56.00±13.70	56.72 ± 12.33 <sup>ab</sup>
6	78.00±20.34	58.50±13.68	72.00±26.03	57.00 ± 13.91 <sup>ab</sup>

<sup>1</sup> Los resultados se expresan en mmoles / mL ( promedios ± DE)

<sup>a</sup> p< 0.05 estadísticamente significativo al comparar desnutridos tratados vs normales

<sup>b</sup> p < 0.001 estadísticamente significativo, al comparar con el valor obtenido a las 2, 4 y 6 horas de administrado el acetaminofén ( 100 mg/ Kg de peso corporal) en las ratas desnutridas vs ratas normales

Fuente: Los datos provienen de un estudio experimental con ratas Wistar machos.

Escuela de nutrición. Facultad de Medicina. ULA.

**TABLA 6**  
**Niveles plasmáticos<sup>1</sup> de acetaminofén en ratas normales y desnutridastratadas con acetaminofén.**

Tiempo (horas)	NORMALES	DESNUTRIDAS
2	20.27 ± 6.17	37.20 ± 24.57 <sup>a</sup>
4	9.02 ± 2.25	8.99 ± 6.33 <sup>a</sup>
6	3.74 ± 2.25	6.51 ± 3.31 <sup>a</sup>

<sup>1</sup> Los resultados se expresan en mg / mL ( promedios ± DE)

<sup>a</sup> p< 0.05 estadísticamente significativo al comparar desnutridos vs normales

Fuente: Los datos provienen de un estudio experimental con ratas Wistar machos.

Escuela de nutrición. Facultad de Medicina. ULA.

**TABLA 7**  
**Parámetros farmacocinéticos promedio en ratas normales y desnutridas tratadas con acetaminofén.**

Estado Nutricional	Volumen de Distribución (L/Kg)	Constante de Eliminación (1/h)	Vida Media (h)	Clearance (L/Kg/h)
NORMALES	2.14	0.421	1.65	0.900
DESNUTRIDAS	1.35	0.435	1.59	0.587

Fuente: Los datos provienen de un estudio experimental con ratas Wistar machos.

Escuela de nutrición. Facultad de Medicina. ULA.

**TABLA 8**  
**Niveles plasmáticos <sup>1</sup> de glucurónido de acetaminofén en ratas normales y desnutridas tratadas con acetaminofén**

Tiempo (horas)	NORMALES	DESNUTRIDAS
2	30.60 ± 12.96	22.50 ± 2.46 <sup>a</sup>
4	17.95 ± 5.22	10.54 ± 1.75 <sup>a</sup>
6	6.58 ± 1.88	8.79 ± 4.78 <sup>a</sup>

<sup>1</sup> Los resultados se expresan en mg / mL ( promedios ± DE)

<sup>a</sup> p < 0.005 estadísticamente significativo al comparar desnutridos vs normales

Fuente: Los datos provienen de un estudio experimental con ratas Wistar machos.

Escuela de nutrición. Facultad de Medicina. ULA.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

Baselt, R. C. 1980. **Analytical procedures for therapeutics drugs. Monitoring and emergency toxicology.** España. Editorial Biomedical Publications. p 3-7

Bravo, A. 1987. **Ácidos Nucleicos y Proteínas en Hígado de Ratas con Desnutrición e Hipotiroidismo.** Tesis de grado "Magíster en Nutrición Clínica". Universidad Simón Bolívar. Caracas. Venezuela.

Cid, E. 1982. **Introducción a la Farmacocinética.** Washington DC. Organización de Estados Americanos ( OEA ). Monografía N° 25. p 12-15

Ghauri, F. , Mc Lean, A. , Beales, D., Wilson, I., Nicholson, J. 1993. **Induction of 5-oxoprolinuria in the rat following chronic feeding with N-acetyl 4-aminophenol (paracetamol).** Biochem. Pharmacol. 46: 953-957

González, M. 1991. **Hepatotoxicidad del Acetaminofén en Ratas Desnutridas.** Tesis de grado "Magíster en Ciencias Médicas Fundamentales". Biblioteca Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

Henry, R. 1974. **Clinical Chemistry, Principles and Techniques.** 2<sup>nd</sup> Edition. Harper & Row Publishers Inc. New York. p 1288

Heubi, J., Barbacci, M., Zimmerman, H. 1998. **Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children.** J. Pediatric. 132: 22-27

Hinson, J., Roberts, D. 1992. **Role of covalent and noncovalent interactions in cell toxicity: Effects on Proteins.** Ann. Rev. Pharmacol Toxicol. 32: 471 - 510

Insel, P. 1996. **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.** En : Gilman & Goodman. Novena Edición. México. Editorial Mc Graw -Hill. Vol I. p 677-79

Kobusch, A., Souich, P. 1990. **Effect of Diltiazem on Acetaminophen and Phalloidine Hepatotoxicity.** Res. Comm.Chem. Pathol. and Pharmacol. 68 : 143 -157

Latham, M.C. 1991. **Malnutrición Proteico – Energética.** En: Conocimientos Actuales sobre Nutrición. Washington D.C. Organización

Panamericana de la Salud (OPS). Sexta Edición. Publicación Científica N° 532. p 49 - 55

Mahan, L. and Arlin, M. 1995. **Krause. Nutrición y Dietoterapia.** Octava Edición Méjico. Editorial Interamericana. p 57-69

Mc,Lean A. , Armstrong, G. , Beales, D. 1989. **Effects of D or L methionine and cysteine on growth inhibitory . Effects of feeding 1% paracetamol to rats.** Biochem. Pharmacol. 38 : 347-352

Montgomery, D. 1991. **Diseño y análisis de experimentos.** Méjico. Editorial Iberoamericana. p 405-07

Orten, J. and Neuhaus, O. 1984. **Bioquímica Humana.** Argentina. Editorial Médica Panamericana. p 284 - 285

Parkinson, A. 1996. **Biotransformation of xenobiotics.** En: Casarett & Doull's Toxicology. International Edition. Editor Curtis D. Klassen. New York. Mc Graw -Hill. p 149

Pla, L. 1986. **Análisis Multivariado. Método de Componentes Principales.** Universidad Experimental Francisco de Miranda. Coro .Venezuela.

Price, V. , Jallow, D. 1988. **Mechanism of Decreased Acetaminophen Glucuronidation in Fasted Rat.** Biochem. Pharmacol. 37 : 1067-1077

Snawder, J. , Roe, A. , Wayne, R. and Roberts, D. 1994. **Loss of CYP2E1 and activity as a function of acetaminophen dose. Relation to toxicity.** Biochem. Biophys. Res. Comm. 203: 532 – 539

Solano, L., Meertens, L., Peña, E. y Arguello, F. 1998. **Deficiencias de micronutrientes. Situación actual.** An. Ven. Nutr. 11: 48 – 54

Suskind, R. and Lewinter-Suskind, L. 1990. **The Malnourished Child.** New York. Raven Press. Nestlé Nutrition. 19: 1-22

Trinder, P. 1969. **Determinación enzimática de glucosa. Método GOD-PAP.** Ann. Clin. Biochem. 6: 24

Waterlow, J. and Alleyne, G. 1971. **Protein malnutrition in children. Advances in knowledge in last ten years.** Ad. Chemistry. 25: 117-241

Yamamoto, H. 1990. **Antagonism of Acetaminophen Induced hepatocellular destruction by Trifluoperazine in mice.** Pharmacol Toxicol. 67: 115 - 119