



UNIVERSIDAD NACIONAL  
DE MEXICO

5234 ON 21277  
A 27/01/1995  
AUTONOMIA 23  
BIIA?

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

EVALUACION DEL EFECTO HEPATOTOXICO Y  
NEFROTOXICO MEDIANTE LA INTERACCION  
FARMACOLOGICA DEL ACETAMINOFEN - NAPROXEN  
EN LA RATA.

FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A:  
LETICIA ALCON GARCIA

UNAM  
FES  
ZARAGOZA



LO TENDRAN QUE  
EN SU MENTE REFLEXION

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADEZCO DE ANTEMANO AL INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL ( ENCB ), POR EL APOYO BRINDADO EN EL LABORATORIO DE INVESTIGACION DE FARMACOLOGIA Y POR LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR ESTE PROYECTO DE TESIS. AL CIVESTAV (CENTRO DE INVESTIGACION DE ESTUDIOS AVANZADOS), POR LA AYUDA OBTENIDA PARA EL MATERIAL BIOLÓGICO.

CON GRAN CARIÑO, ADMIRACION Y RESPETO POR LA AYUDA PROPORCIONADA DE:

**DRA. MA. ESTELA MELENDEZ CAMARGO**

**QFL. ESTELA VALENCIA PLATA**

**LE DOY GRACIAS A DIOS, POR DARMELA  
OPORTUNIDAD DE FORJAR UN CAMINO EN  
LA VIDA.**

**A MIS PADRES**

**MIGUEL Y JUANITA**

**A QUIENES LES DEBO LO QUE SOY, POR SU ESFUERZO, ABNEGACION  
Y APOYO INCONDICIONAL, ENCAMINANDOME AL TRABAJO DE LA  
RECTITUD Y HONESTIDAD .**

**A MIS HERMANOS**

**JUAN MIGUEL, ROSY, JORGE, MIGUEL, MAGDALENA Y CRISTINA .**

**POR SU INFINITA COMPRESION Y DE QUIENES HE APRENDIDO EL ESPIRITU  
DE SUPERACION Y DEDICACION .**

**A MI NOVIO**

**RUBEN HERNANDEZ GALLEGOS**

**POR TODO EL APOYO BRINDADO EN CADA MOMENTO, COMPRESION Y  
AMOR .**

**A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS QUE DE ALGUNA MANERA ME  
APOYARON Y ENSEÑARON EL VALOR DE LA AMISTAD .**

## **JURADO**

**PRESIDENTE: DRA. AMADA LOPEZ GARCIA.**

**VOCAL : QFL ESTELA VALENCIA PLATA.**

**SECRETARIO: QFB. VALENTIN ISLAS PEREZ.**

**SUPLENTE : QFB. MABEL CLARA FRAGOSO SERRANO ;**

**SUPLENTE : QFB. VICTOR HUGO LOPEZ BECERRA.**

# INDICE

	pag.
1.- Resumen	1
2.- Introducción	3
2.1 Acetaminofén	6
2.2 Naproxén	9
2.3 Función hepática y renal	12
3.- Planteamiento del problema	14
4.- Hipótesis	15
5.- Objetivos	16
6.-Material y métodos	17
6.1 Obtención de la muestra de orina y suero	17
6.2 Evaluación del efecto de acetaminofén- naproxén administrados simultáneamente sobre la función hepática en ratas adultas.	18
6.2.1 Determinación de la bilirrubina total y del hematocrito.	18
6.2.2 Determinación de la actividad sérica de la transaminasa glutámico pirúvico y de la fosfatasa alcalina.	18
6.3 Evaluación del efecto de acetaminofén-naproxén administrados simultáneamente sobre la función renal en ratas adultas.	19
6.3.1 Determinación de la concentración de glucosa y proteínas	19
6.3.2 Determinación de la secreción tubular de aniones orgánicos (PAH).	19
6.3.3 Determinación de la velocidad de filtración glomerular (VFG).	20
6.3.4 Evaluación la capacidad de concentración urinaria	21

	pag.
6.4 Evaluación de efecto del acetaminofén- naproxén administrados simultáneamente, sobre el peso de los órganos.	22
6.5 Análisis estadístico	22
7.- Resultados	23
7.1 Efecto de acetaminofén - naproxén administrados simultáneamente, sobre la función hepática.	23
7.1.1. Efecto sobre el hematocrito y la concentración sérica de bilirrubina total.	23
7.1.2. Efecto sobre las actividades séricas de la transaminasa glutámico pirúvica ( TGP ) y la fosfatasa alcalina.	23
7.2 Efecto del acetaminofén - naproxén administrados simultáneamente, sobre la función renal.	30
7.2.1. Efecto de sobre la concentración de glucosa y proteínas	30
7.2.2. Efecto sobre la secreción tubular renal de aniones orgánicos.	30
7.2.3. Efecto sobre la velocidad de filtración glomerular ( VFG ).	30
7.2.4. Efecto sobre de la capacidad de concentración urinaria	37
7.3 Efecto del acetaminofén - naproxén administrados simultáneamente sobre el peso de los órganos.	37
8.- Discusión	42
9.- Conclusiones	45
10.- Bibliografía.	46

## INDICE DE FIGURAS

		pag.
FIGURA 1	Concentración de Bilirrubina total en el tratamiento de 10 días.	26
FIGURA 2	Concentración de Bilirrubina total en el tratamiento de 3 días.	27
FIGURA 3	Concentración de Transaminasa glutámico pirúvico en el tratamiento de 10 días.	28
FIGURA 4	Concentración de Transaminasa glutámico pirúvico en el tratamiento de 3 días.	29
FIGURA 5	Concentración de la Velocidad de filtración glomerular en el tratamiento de 10 días.	35
FIGURA 6	Concentración de la Velocidad de filtración glomerular en el tratamiento de 3 días.	36



## INDICE DE CUADROS

		pag.
CUADRO 1	Efecto del Acetaminofén-Naproxén sobre la concentración de Bilirrubina y las actividades séricas de la TGP y Fosfatasa alcalina en el tratamiento de 10 días.	24
CUADRO 2	Efecto del Acetaminofén-Naproxén sobre la concentración de Bilirrubina y las actividades séricas de la TGP y Fosfatasa alcalina en el tratamiento de 3 días.	25
CUADRO 3	Efecto del Acetaminofén-Naproxén en la excreción urinaria de Glucosa y Proteínas en el tratamiento de 10 días.	31
CUADRO 4	Efecto del Acetaminofén-Naproxén en la excreción urinaria de Glucosa y Proteínas en el tratamiento de 3 días.	32
CUADRO 5	Efecto del Acetaminofén-Naproxén sobre la VFG y la secreción tubular renal PAH en el tratamiento de 10 días.	33
CUADRO 6	Efecto del Acetaminofén-Naproxén sobre la VFG y la secreción tubular renal PAH en el tratamiento de 3 días.	34
CUADRO 7	Efecto del Acetaminofén-Naproxén sobre las depuraciones osmolal, de agua libre y la relación U/P en el tratamiento de 10 días.	38
CUADRO 8	Efecto del Acetaminofén-Naproxén sobre las depuraciones osmolal, de agua libre y la relación U/P en el tratamiento de 3 días.	39
CUADRO 9	Efecto del Acetaminofén-Naproxén sobre el peso corporal y órganos en el tratamiento de 10 días.	40
CUADRO 10	Efecto del Acetaminofén-Naproxén sobre el peso corporal y órganos en el tratamiento de 3 días.	41

## 1. RESUMEN

La presencia simultánea de dos fármacos o más dan lugar a diferentes tipos de interacciones, antagonismo y sinergismo, este último puede tener la ventaja de potenciar la acción farmacológica causando menor daño tóxico que cuando se administran por separado.

En estudios previos con acetaminofén se ha encontrado que produce hepatotoxicidad y nefrotóxicidad a dosis elevadas y en períodos prolongados, el naproxén ha sido menos estudiado debido a que se ha encontrado casos únicos donde interfieren otros fármacos prescritos al tratamiento del paciente.

El acetaminofén y naproxén son fármacos metabolizados en el hígado y eliminados por el riñón por lo que estos órganos están en contacto con los compuestos originales, así como con sus metabolitos debido a las funciones que desempeñan, por esto resulta importante evaluar el efecto de los fármacos administrados en formas individuales y simultánea sobre las funciones renal y hepática.

En base a éstos antecedentes se procedió a evaluar el efecto del acetaminofén-naproxén sobre la toxicidad producida sobre las funciones renal y hepática en ratas adultas tratadas durante 3 y 10 días.

Se trabajó con ratas Wistar hembras adultas ( $197 \pm 25$  g de peso corporal), las cuales se dividieron aleatoriamente formando cuatro grupos : un grupo testigo, al cual se le administró agua/etanol 1:0.02, un grupo tratado con acetaminofén a una dosis de 10mg/kg de peso corporal y otro grupo tratado con naproxén 10mg/kg de peso corporal y al último grupo se le administraron ambos fármacos ( acetaminofén - naproxén ) durante 3 y 10 días, diariamente por vía per os .

Al final del tratamiento, se colectaron muestras de orina antes y después de someter a los animales a un período de 8-10 horas sin ingesta de agua y de sangre ( para obtener el suero ). En la sangre total se determinó el hematocrito. En el suero se determinaron las actividades de la TGP y la fosfatasa alcalina, así como la concentración total de bilirrubina.

La secreción tubular renal de aniones orgánicos se midió en rebanadas de corteza renal, para lo cual se cuantificó la concentración de creatinina en plasma y orina y se calculó la depuración de la misma. Para estimar la capacidad de concentración urinaria, se midieron el volumen urinario por minuto y la relación U/P, así como la depuración osmolar y de agua libre. También en orina se determinó la concentración de glucosa y proteínas.

Se registró el peso de los órganos (hígado y riñón) y se compararon con el valor del grupo testigo.

La presencia de ambos fármacos no modificó el hematocrito en el tratamiento de 3 y 10 días. La concentración total sérica de bilirrubina en ambos tratamientos se incrementó, comparándolo con el testigo ( $p < 0.05$ ).

Las actividades séricas de la TGP y de la fosfatasa alcalina no se modificaron, el mismo comportamiento mostró la relación T/M, las depuraciones osmolar y de agua libre, así como la excreción urinaria de glucosa y proteínas.

Solo en el tratamiento de 3 días la VFG mostró una disminución estadísticamente significativa en los grupos de naproxén y acetaminofén-naproxén en comparación con el grupo testigo.

En la relación U/P disminuyó en el tratamiento de 3 días con acetaminofén-naproxén que fue ( $P < 0.05$ ).

Por los resultados obtenidos se puede sugerir que los fármacos solos o administrados simultáneamente afectaron la función renal y hepática de manera similar y en algunos parámetros el efecto es mayor a los 10 días de tratamiento.

## 2. INTRODUCCION

El naproxén sódico es un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético no esterooidal que inhibe la síntesis de las prostanglandinas (PGs), esta inhibición depende únicamente de la interacción del fármaco con la enzima prostaglandina sintetasa (ciclooxigenasa), debido a que esta enzima cataliza la conversión del ácido araquidónico al endoperoxido intermediario inestable, PGG<sub>2</sub> (Bowman y Rand, 1980), precursor de las prostanglandinas.

El paracetamol es un analgésico antipirético no narcótico, débil inhibidor de la síntesis de PGs, (Meléndez y col, 1990). De acción selectiva sobre el sistema nervioso central, este efecto explica su actividad antipirética.

Existe en el mercado la asociación de estos fármacos probablemente con la finalidad de potenciar el efecto analgésico - antipirético de acción rápida y de mantenerlo por periodos más prolongados. En la clínica y en la terapéutica médica es frecuente el uso de dos o más fármacos prescritos, para ser administrados simultáneamente o el medicamento que contiene una asociación de dos o más fármacos.

La presencia simultánea de dos o más agentes terapéuticos dan lugar a diferentes tipos de interacciones; las principales son antagonismo y sinergismo. En el antagonismo los efectos de los fármacos se bloquean es decir son opuestos y esta interacción puede realizarse a nivel de receptores (macromoléculas específicas para la unión de los fármacos), o a nivel de la absorción, distribución, metabolismo o eliminación del o de los fármacos; es decir interacciones farmacodinámicas y/o farmacocinéticas.

El sinergismo de un fármaco, aumenta el efecto del otro al modificar su biotransformación, distribución o excreción, puede producir potenciación de la intensidad del efecto o un aumento de la duración de la acción, es decir es la acción combinada de fármacos que actúan con mayor eficacia cuando se administran juntos que por separado.

Si el receptor de una célula muscular lisa o glandular innervada por el parasimpático, es ocupado por acetilcolina, se produce el efecto típico o sea la concentración muscular o la secreción glandular si dicho receptor es ocupado por la atropina, no puede hacerlo por la acetilcolina sus efectos son antagonizados ejemplo: adrenalina y su antagonista dibenamina (Litter 1972).

El efecto cuantitativo de un fármaco está determinado por la concentración y el grado de interacción química en el punto de acción, la tolerancia puede desarrollarse por la disminución efectiva del agente agonista en el sitio de acción y por la reducción de la reactividad normal del receptor.

Cuando están presentes 2 o más fármacos suceden interacciones farmacológicas que pueden ser leves o incluso provocar efectos tóxicos.

Dos fármacos pueden presentar sumaación cuando ambos fármacos evocan la misma respuesta aparente. Un efecto aditivo suele manifestarse en los casos en que el efecto combinado tiene un mismo mecanismo de acción.

#### Existen cuatro tipos de antagonismos que son:

**Antagonismo Farmacológico:** los dos fármacos interactúan sobre el mismo receptor y el efecto resultante es menor al del agonista.

**El antagonismo fisiológico o funcional:** se produce cuando dos agonistas que actúan en puntos distintos se contrarrestan mutuamente al producir efectos opuestos. Cada uno actúa sobre su propio receptor.

**El antagonismo bioquímico:** se produce siempre que un fármaco disminuye indirectamente la cantidad de un segundo fármaco.

Con lo que respecta al antagonismo químico: consiste en la reacción entre los dos fármacos para formar un producto inactivo. La inactivación del agonista es directamente proporcional al grado de interacción química con el antagonista.

Una causa de la disminución de la absorción de fármacos son ciertas interacciones con preparados antiácidos por lo que suelen disminuir la absorción de un fármaco básico.

La cantidad de un fármaco excretada en la orina depende ante todo del aporte de tal fármaco al riñón, esto depende de la cantidad de fármaco que queda en el cuerpo, el grado de fijación a las proteínas plasmáticas y el volumen de distribución del agente ( Levine, 1978 ).

Cualquier agente que provoque una alcalinización de la orina estimula la excreción de los fármacos débilmente ácidos, mientras que un agente que acidifique la orina incrementa la excreción urinaria de los fármacos débilmente básicos.

Cuando existen asociaciones de fármacos hay desventajas como la dosificación individual de cada componente, así como cuando aparecen efectos tóxicos de alguno de los fármacos, no se sabe quién provocó el efecto .

En el caso de la asociación de acetaminofén - naproxén ( febrax ) ha demostrado tener un efecto analgésico y antipirético más rápidos y por periodos más prolongados ( Rosenstein, 1988 ).

Los fármacos capaces de aliviar el dolor o analgésicos son de dos tipos :

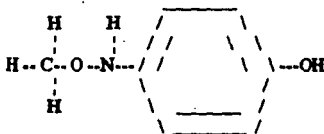
- a) los hipnoanalgésicos, que además provocan sueño y son generalmente fármacos que producen dependencia (analgésicos adictivos) diacetilmorfina, metadona, dextropropoxifeno y otros.
- b) los antipiréticos analgésicos, que provocan descenso térmico, no provocan dependencia (Litter, 1972).

## 2.1 ACETAMINOFEN

El acetaminofén , paracetamol, p-acetamidofenol, n- acetyl-p-aminofenol , APAP,tempra, tylenol , es el metabolito activo de la fenacetina responsable de su efecto analgésico . Es un inhibidor débil de las prostaglandinas y no posee efectos antiinflamatorios importantes (Shearn 1987 , Meléndez y col., 1990 ).

En 1893 fue introducido por Von Mering, quien concluyó que a pesar de su efecto analgésico - antipirético rápido , no debería ser recomendado su uso terapéutico debido a sus efectos colaterales ( Meléndez y Hernández, 1991 ).

**Propiedades físico - químicas :** cristales blancos , inodoros , punto de fusión de 169°C a 172 °C , solubilidad; 1g se disuelve en aproximadamente 70 ml de agua a 25°C , en 20 ml de agua caliente, en 7 ml de alcohol , en 13 ml de acetona, en 50 ml de cloroformo , en 40 ml de glicerina y en 9 ml de propilenglicol. Es insoluble en benceno y es soluble en soluciones alcalinas de hidróxidos, en soluciones saturadas con un pH aproximado a 6 ( Connors y Gordon, 1986 ).



Estructura química del Acetaminofén

### Propiedades farmacológicas

Se cree que el tratamiento crónico con derivados anilínicos por ejemplo, la fenacetina (la cual forma parte de numerosos preparados comerciales) puede provocar lesiones renales (Levine, 1978).

El acetaminofén se administra por vía oral. La absorción se lleva a cabo en el tracto gastrointestinal y alcanza las máximas concentraciones sanguíneas en un lapso de 30 - 60 minutos. La vida media es de 2 - 3 horas, se une poco a las proteínas plasmáticas y es metabolizado en forma parcial por enzimas microsómicas hepáticas y convertido en sulfato de acetaminofén y glucurónido, los cuales son farmacológicamente inactivos. Menos del 5% es excretado sin cambio. Un metabolito menor pero sumamente activo (N-acetil benzoquinoniminina) es importante en dosis grande debido a su toxicidad sobre el hígado y el riñón (Shearn, 1987).

La distribución del acetaminofén es bastante uniforme en la mayoría de los líquidos corporales (Insel, 1991).

En cuanto a la toxicidad es considerada que como compuesto derivado anílico puede originar un compuesto capaz de oxidar la hemoglobina a metahemoglobina. La metahemoglobina carece de las propiedades de fijación de O<sub>2</sub> típicas de la hemoglobina.

El grado de metahemoglobina es directamente proporcional a la dosis de derivados anilínicos.

En el organismo la fenacetina se transforma en acetaminofén y éste parece ser el compuesto activo de mayor potencia, aunque también la fenacetina posee cierta actividad analgésica pero es más tóxica, (Levine, 1978).

Después de la dosis terapéutica 10mg/kg, puede recuperarse un 90 a 100% del fármaco en la orina, principalmente después de la conjugación hepática con ácido glucurónico (cerca del 60%), ácido sulfúrico (alrededor del 35%), cisteína (un 3%); también se detectaron pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados. (Insel, 1991).



Una pequeña cantidad de acetaminofén sufre N-hidroxilación mediada por el citocromo P450, para formar N-acetil-p-benzoquinonaimina, un intermediario de alta actividad (Shearn, 1987).

En trabajos realizados con diferentes cepas de ratas machos Fischer-334 y Sprague Dawley se indujo nefrototoxicidad con paracetamol, las diferentes dosis fueron de 250-1000 mg/kg, los investigadores evaluaron la farmacocinética (volumen de distribución, la depuración, vida media de APAP). Observaron que no hubo diferencia en la presencia de metabolitos en la orina por lo que en la nefrototoxicidad no parece deberse a cambios en el metabolismo de APAP (Tarloff y col, 1989).

En estudios realizados con ratones administrando 0-0.5 mM de paracetamol, se realizó la evaluación en hepatocitos aislados de ratón donde se observaron los siguientes resultados; que existe una estimulación con la glucólisis de paracetamol, probablemente debido a una disminución en la concentración de glucógeno (Burchamand y col 1989).

En un estudio realizado con pacientes de 18-41 años de edad, no fumadores y ocasionalmente tomadores se les administró 1 g de acetaminofén cada 6 horas durante 50 horas y 2 horas después 300 mg de cimetidina cada 6 horas durante 22 horas se evaluaron los parámetros cinéticos de  $V_{max}$ ,  $K_m$  y  $K_i$ , se encontró que no hay competitividad entre el acetaminofén y la cimetidina por los receptores (Slattery T. y col 1989).

En un estudio en ratones Swiss-Webster se les administró 43.5 mMol/kg de etanol, después de 30 minutos se administró 3.64 mMol/kg de APAP en un periodo de 150-240 minutos, se propone la hipótesis que sugiere que el etanol sirve como protector de la hepatotoxicidad del APAP. Con los resultados obtenidos se supone que el etanol inhibe al P450, lo que produce un bloqueo del metabolismo de APAP a NAPQI (N-acetil-p-benzoquinonaimina) el metabolito tóxico del APAP que induce hepatotoxicidad (Thammel y col 1989).

El acetaminofén es un producto no recomendado para niños, es de suma importancia saber sus propiedades y consecuencias, ya que se encontró un caso donde los síntomas no eran específicos y se le asociaba a una infección (sepsis) pero anteriormente se le medicó acetaminofén dando lugar a una hospitalización, estos problemas se deben a no seguir las recomendaciones y dosificaciones prescritos del fármaco en infantes (Wallander, 1990).

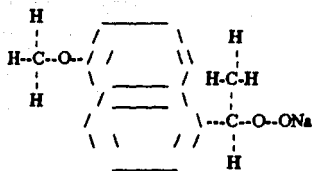
Estudios previos con dosis de 400mg/kg de acetaminofén con ratones B6C3F1 nos indican que conforme transcurre el tiempo hay una disminución en la insulina sérica, esto probablemente cause daño sobre el páncreas el cual se suma al efecto hepatotóxico (Ferguson y col, 1990).

## 2.2 NAPROXEN

El naproxén ác. 6 - metoxi alfa - metil -2 - naftaleno acético ; ác. d-2-( 6- metoxi -2- naftil ) propiónico, naproxeno , naxen , etc. ( Merck, 1990).

El naproxén es un fármaco no esteroideo que actúa inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas ( PGs ) lo que le confiere propiedades farmacológicas como analgésico , antipirético y antiinflamatorio (Treviño y col, 1988).

**Propiedades físico - químicas :** Es polvo cristalino blanco, inodoro, prácticamente insoluble en agua , insoluble en alcohol, punto de fusión de 155°C, DL 50 en ratones (mg/kg) 435 iv ; oralmente es 1234 ; en ratas (mg/kg) 575ip ; 534 oral ( Merck 1990).



**Estructura química del Naproxén**

### **Propiedades fisicoquímicas**

En el hombre, el naproxén se absorbe totalmente después de la administración oral. Los niveles plasmáticos máximos se observan dentro de las primeras 2 a 4 horas, después de cada dosis.

El naproxén tiene una vida biológica de aproximadamente 13 a 14 horas, el 99% de naproxén en la sangre se encuentra unido a la albúmina sérica.

La absorción puede acelerarse agregando bicarbonato de sodio o reducirse con óxido de magnesio o hidróxido de aluminio. Cerca del 30% del fármaco sufre 6-desmetilación y la mayor parte de este metabolito, así como el mismo naproxén, se excretan como glucurónido u otros conjugados.

El naproxén después de dosis terapéuticas normales de 10 mg/kg. Los metabolitos del naproxén se excretan casi por completo en orina (95%), por filtración glomerular, por lo que el naproxén debe administrarse con precaución a pacientes con alteraciones significativas en la función renal (Insel, 1991).

Estudios en animales mostraron que el naproxén tiene efecto antiinflamatorio y analgésico notables, y no debe administrarse a pacientes con manifestaciones alérgicas a este fármaco.

El uso de naproxén en pacientes con alteraciones renales debe ser vigilada por el médico. Puesto que el naproxén y sus metabolitos se eliminan por filtración glomerular, debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones en la función renal. El nivel de creatinina en el suero y/o la depuración de creatinina debe vigilarse en tales pacientes. El naproxén no debe usarse en pacientes que tengan una depuración de creatinina menor de 20 ml/min.

En pacientes tratados con diuréticos y naproxén se debe evaluar la función renal antes y después del tratamiento. En pacientes gestantes el naproxén produjo un aumento en el período de parto.

Se ha informado de interacciones tóxicas con el naproxén y los anticoagulantes, así como antihipertensivos .

Un reporte de un hombre de 62 años de edad que ingirió 500mg de naproxén dos veces al día aunque antes se le administro otros antiinflamatorio no esteroideos se observó que con el naproxén no proliferaban los linfocitos produciendo probablemente eosinofilia (McFadden y col 1989).

La Pseudoporfiria es el resultado común de uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Un caso de una mujer que se le administraba 500mg oral dos veces al día obteniendo que la Pseudoporfiria es fotoinducida cutáneamente desarrollando ampollas e incrementando la fragilidad a la exposición de la piel ( Suarez y col, 1990).

En pacientes ancianos con enfermedad de artritis o de osteoartritis es importante dar la administración adecuada para no inducir mas complicaciones al paciente (Geczy y col 1987).

## 2.3 FUNCION HEPATICA Y RENAL

El hígado tiene varias funciones de naturaleza compleja entre ellas la formación de bilis, el almacenamiento de carbohidratos. Las proteínas son metabolizadas y sus productos finales, como la urea son eliminados. También se lleva a cabo la oxidación de ácidos grasos sintetizados, fosfolípidos y cetonas, reacciones de oxidación, reducción y conjugación, tipos de detoxificación de sustancias químicas dañinas (Kimber, 1979).

Existen pruebas clínicas con las que se puede evaluar la función hepática como es la concentración sérica de bilirrubina, aproximadamente el 80% de la bilirrubina que se excreta proviene de la hemoglobina de glóbulos rojos antiguos, que han llegado al final de su ciclo vital. La bilirrubina es transportada en el plasma, firmemente unida a la albúmina, después se separa y entra a la célula hepática, para ser excretada en forma de diglucurónido que es un pigmento (Guytón, 1977).

La determinación de la concentración total de bilirrubina en el suero, es de utilidad para determinar el tipo de anomalía que puede crear :

- producción excesiva de bilirrubina.
- mala captación .
- falta de conjugación.
- trastornos en la excreción .
- obstrucción de las vías excretoras en el hígado.
- obstrucción extrahepática de los conductos biliares (Lynch, 1977).

La fosfatasa alcalina es una enzima indicadora del funcionamiento hepático, cuando se encuentra elevada existe ictericia obstructiva, aunque también puede elevarse en pacientes que tengan la enfermedad osteoblástica.

La aspartatotransaminasa ha sido estudiada extensamente en relación con los padecimientos cardíacos, investigadores demostraron que se hallaban cifras aumentadas de esta enzima en el suero sanguíneo de pacientes con infarto en el miocardio.

Los riñones efectúan dos funciones principales: en primer lugar excretan los productos terminales del metabolismo; en segundo lugar, controlan concentraciones de la mayor parte de los constituyentes de los líquidos corporales. Los dos riñones juntos contienen aproximadamente 2, 400, 000 nefronas y cada nefrona es capaz de producir orina .

El coeficiente de filtración probablemente no cambie mucho del valor normal, excepto cuando los riñones enferman. El filtrado glomerular que penetra en los túbulos de la nefrona tiene el siguiente recorrido:

- 1) por el túbulo proximal
- 2) a través de las asas de Henle
- 3) hacia el túbulo distal
- 4) por el tubo colector hacia la pelvis del riñón.

Las pruebas clínicas de las funciones renales se detectan por medición cuantitativa del trastorno de la función , entre las pruebas de utilidad son: depuración de la creatinina (VFG), la capacidad de concentración urinaria y la secreción tubular renal ( Guytón, 1977 ).

En estudio realizados con acetaminofén en ratas adultas , se observó una alteración en la función hepática con aumento en la concentración sérica de bilirrubina y en la actividad de la fosfatasa alcalina , TGP y una disminución en la concentración de glucosa ( Meyers, 1980; Meléndez y Hernández, 1991 ).

La orina en condiciones normales contiene poca cantidad de glucosa que clínicamente no es detectable pero cuando aparece un aumento, nos indica que los tubulos son incapaces de absorber glucosa.

Ambos fármacos acetaminofén-naproxén son metabolizados en el hígado y eliminados por el riñón para lo que estos órganos están en contacto con los compuestos originales, así como con sus metabolitos debido a las funciones que desempeñan, por esto resulta importante evaluar el efecto de los fármacos administrados en formas individuales o simultáneamente sobre las funciones hepática y renal.

### 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la clínica y en la medicina es muy frecuente el uso de dos ó más fármacos prescritos para ser administrados, por lo que en el mercado existen asociaciones probablemente con la finalidad de potenciar su efecto y mantenerse por periodos prolongados cuando se administran simultáneamente.

El naproxén y el acetaminofén son fármacos que son tóxicos administrados individualmente, lo que hace suponer que la administración simultánea de la asociación de los dos fármacos pueden sumar sus efectos tóxicos, quizás por las posibles interacciones que se pudieran tener (antagonismo ó el sinergismo).

Por lo anterior es importante evaluar el efecto hepatotóxico y nefrotóxico de acetaminofén y naproxén administrados juntos utilizando las siguientes técnicas para detectar el daño que causó en hígado : hematocrito, bilirrubina , TGP y la fosfatasa alcalina y para el riñón las técnicas son : glucosa, proteínas, captación del PAH y la velocidad de filtración glomerular .

#### **4.- HIPOTESIS**

Cuando dos fármacos que en forma individual producen toxicidad (acetaminofén y naproxén ), al asociarse, pueden presentar una mayor toxicidad o bien, la presencia de uno de ellos disminuye el efecto tóxico del otro fármaco.



### **3.- OBJETIVOS**

- 1. Evaluar el efecto hepatotóxico y nefrotóxico del naproxén en presencia y en ausencia de acetaminofén en la rata wistar adulta.**
- 2. Evaluar el efecto sobre la función hepática mediante las determinaciones de las actividades enzimáticas de la transaminasa glutámico pirúvico (TGP), la fosfatasa alcalina, así como la concentración de bilirrubina y el hematocrito.**
- 3. Evaluar el efecto sobre la función renal mediante la medición de las concentraciones de glucosa y proteínas en orina, de la captación del ácido para-amino hipúrico (secreción tubular renal de aniones orgánicos), de la velocidad de filtración glomerular (VFG) y de la capacidad de concentración urinaria.**

## 6.- MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 96 ratas hembras Wistar con un peso corporal de  $197 \pm 25$ g. Se adaptaron a las condiciones del bioterio durante 8 días. El agua y el alimento fueron proporcionados *ad libitum*.

Se formaron 4 grupos aleatoriamente : un grupo testigo al que se le administró el vehículo ( agua / etanol a una proporción 1: 0.02 ) a otro grupo se le administró el acetaminofén a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal al grupo siguiente se le administró naproxén 10 mg/kg de peso corporal y al último se le administró ambos fármacos acetaminofén y naproxén a las mismas dosis durante 3 y 10 días según fuera el tratamiento , la vía de administración fue per os.

### 6.1 OBTENCION DE MUESTRAS DE ORINA Y SUERO

Obtención de las muestras de orina en deshidratación .

El último día del tratamiento las ratas fueron colocadas en jaulas metabólicas de acero inoxidable, sin comida ni agua.

Se colectó la orina en envases de polipropileno en un tiempo aproximado de deshidratación de 8 a 10 horas (tiempo de recolección) , al término de este tiempo se obtiene las muestras y si era necesario con ligera compresión abdominal se vacía la vejiga.

Obtención de las muestras de sangre.

Los animales se anestesiaron ligeramente con éter etílico y se sacrificaron por decapitación, en ese momento se colectaron las muestras de sangre que posteriormente se centrifugaron durante 20 minutos a 3 500 rpm. (Centrífuga Solvat v 115) .

## 6.2 EVALUACION DEL EFECTO DEL ACETAMINOFEN - NAPROXEN ADMINISTRADOS SIMULTANEAMENTE, SOBRE LA FUNCION HEPATICA.

### 6.2.1 Determinación de la bilirrubina total y el hematocrito.

**Bilirrubina :** La concentración sérica de bilirrubina total se determinó por el método de Jendrassik y Grof, basado en la copulación de la bilirrubina con ácido sulfanílico diazotado tras la adición de cafeína, benzoato de sodio y acetato de sodio; y la posterior formación en solución alcalina de azobilirrubina, compuesto azul que se lee en el espectrofotómetro a 578 nm (Werner, 1976).

**METODO :** Se colocaron 200 µl de ácido sulfanílico, una gota de nitrato de sodio 1ml de acelerador y 200 µl de plasma se mezcló y dejó reposar de 10 a 60 min. a temperatura entre 15- 25 °C despues se adicionó solución de Fehling 1 ml se mezcló y despues de 5 a 30 min. se midió las absorbancias esto contra agua destilada utilizandose como blanco .

**Hematocrito :** Después de decapitar a la rata se toma la muestra de sangre en el capilar con cada una de las ratas una vez obtenidas todas las muestras se procede a centrifugar durante 10 minutos a 11 000 rpm. en la centrifuga para capilares (Microhematocrit Damon / IEC).

### 6.2.2 Determinación de la actividad sérica de la transaminasa glutámico pirúvico ( TGP ) y fosfatasa alcalina.

**Transaminasa glutámico pirúvico ( TGP ) :** Esta enzima cataliza la transferencia del grupo amino del glutamato al piruvato para formar el alfa cetoglutarato y alanina, y viceversa . Su actividad sérica fue determinada de acuerdo al método de Reitman y Frankel, ( 1957 ) basado en la cuantificación espectrofotométrica del piruvato producido, como 2,4-dinitrofenilhidrazona en solución alcalina, a una longitud de onda de 546 nm .

**Fosfatasa Alcalina:** La enzima cataliza la hidrólisis de los ésteres del ácido fosfórico, a un pH óptimo alcalino. Su determinación en suero se llevó a cabo por el método de Bessey, Lowry y Brock, en el cual se utiliza como sustrato al p-nitrofenilfosfato, que por acción de la enzima se escinde en p-nitrofenol y ácido fosfórico. El p-nitrofenol liberado se determina espectrofotométricamente a una longitud de onda de 405 nm, cuya concentración es directamente proporcional a la actividad de la enzima (Bordansky y Schwartz, 1961).

**METODO:** Se colocaron 1 ml de sustrato - amortiguador se dejó por 5 min. en un baño de agua a 37°C después se añadieron 100µl de plasma se mezcló y dejó exactamente 30 min. en baño de agua a 37°C luego se adicionaron 10 ml de hidróxido de sodio 0.02 N se mezcló y se midió las absorbancias realizándose un blanco con las mismas condiciones excepto que en vez del suero se adiciona agua destilada y se hizo curva estándar.

### **6.3 EVALUACION DEL EFECTO DEL ACETAMINOFEN - NAPROXEN ADMINISTRADOS SIMULTANEAMENTE, SOBRE LA FUNCION RENAL.**

#### **6.3.1 Determinación de la concentración de glucosa y proteínas.**

La cuantificación de glucosa se basa en la oxidación por la enzima glucosa oxidasa (GOD) liberando peróxidos de hidrógeno; éste reacciona con fenol y 4-aminofenazona en presencia de peroxidasa (POD), dando una coloración violeta de antipirilquinonimina proporcional a la glucosa presente. Leer la absorción del blanco contra el patrón y las muestras problemas a 510 nm.

**Proteínas:** Con la solución de albúmina sérica y el reactivo de Bradford se lleva a cabo una reacción inestable pero muy efectiva para cuantificar la concentración de proteína obtenida. Se lee a 590 nm (Bradford, 1976).

### 6.3.2 Determinación de la secreción tubular de aniones orgánicos (PAH).

Preparación de las cámaras: con 9.9 ml de Ringer y 0.1 ml de ácido paraamino hipúrico (PAH), a una concentración de 1 mM se colocaron en cada cámara y una con 10 ml de Ringer.

Obtención de las rebanadas de corteza renal: las ratas se anestesiaron con éter etílico, se sacrificaron por decapitación y se extirparon ambos riñones sin dañarlos y lo más rápido posible, se colocaron en Ringer frío a 4°C se descapsularon sin lesionar tejido, después se obtuvieron las rebanadas de corteza renal que se colocaron en Ringer con oxigenación constante.

En cada cámara se incubaron las rebanadas de la corteza del riñón en Ringer a pH = 7.4 con una temperatura de 25°C con burbujeo constante de oxígeno y bióxido de carbono (95 y 5% respectivamente) durante una hora.

Terminando el período de incubación, se seca ligeramente sobre papel filtro para eliminar el exceso de Ringer, se registró el peso húmedo y se transfirieron las rebanadas (40 - 60 mg de tejido húmedo) a tubos conteniendo 4.5 ml de agua destilada, rotulándolos de acuerdo al grupo correspondiente.

Precipitación de proteínas: se agregaron a cada tubo 0.25 ml de sulfato de zinc 0.5 N y se agitó después se añadió 0.25 ml de hidróxido de sodio 2 N, se agitó y se dejó reposar durante 10 minutos.

Centrifugar a 3 000 rpm durante 20 minutos y se tomaron alícuotas de 3 ml de cada tubo y se agregaron los siguientes reactivos en el orden indicado. Se desarrolló color en las muestras al añadir:

- 0.2 ml de ácido clorhídrico.
- 0.1 ml de solución de nitrito de sodio, se agitó y se dejó reposar de 3 - 5 minutos del siguiente reactivo.
- 0.1 ml de la solución de clorhidrato de N-naftil - etilendiamina.

Se agitó y dejó reposar 20 minutos en la obscuridad y se determina la absorbancia a 540 nm. El blanco se realizó tomando 3 ml de agua destilada y se agregaron los reactivos de igual forma que en las muestras realizándose curva estándar.

Esta cuantificación se realizó por el método de Bratton y Marshall (1939), la captación de PAH fue expresada como la relación tejido / medio (T/M).

### 6.3.3 Determinar la velocidad de filtración glomerular (VFG).

Se determinó la concentración sérica y urinaria de creatinina mediante el método de Jaffé, basado en la formación de un complejo rojo-amarillento, a partir de la creatinina en solución alcalina con ácido pícrico, y cuya absorbancia se mide a 515 nm de acuerdo al método previamente descrito (Meléndez y col, 1991).

Una vez leídas las muestras y la curva estándar, el valor de la absorbancia se interpola en la curva para obtener la concentración de creatinina presente en cada muestra. El valor de concentración obtenido se multiplica por el factor de dilución correspondiente de cada muestra, para obtener el valor real de la concentración de creatinina.

Ya obtenido el valor de concentración de creatinina, se aplicó la siguiente ecuación para determinar la depuración de creatinina en cada grupo:

- Grupo testigo.
- Grupo tratado con acetaminofén.
- Grupo tratado con naproxén.
- Grupo tratado con ambos fármacos acetaminofén y aproxén.

Ecuación:

$$DCr = Cu V / Cp.$$

Donde:

Cu = concentración del fármaco en orina.  
V = volumen de orina por unidad de tiempo.  
Cp = concentración del fármaco en plasma.  
DCr = depuración del fármaco en ml/min.

#### 6.3.4. Determinación de la capacidad de concentración urinaria.

Para evaluar la concentración urinaria se midió el volumen urinario ( volumen / minuto ) y la osmolalidad urinaria ( U ), así como la osmolalidad plasmática ( P ). ( Wescor INC. USA pressure vapor osmometer ).

Con los datos anteriores se calculó la relación U/P, la depuración osmolal ( C<sub>osm</sub> ) y la depuración de agua libre ( C<sub>H<sub>2</sub>O</sub> ), de acuerdo al procedimiento descrito ( Meléndez y col, 1991 ).

#### 6.4 Evaluación del efecto de acetaminofén - naproxén administrados simultáneamente, sobre el peso de los órganos .

Inmediatamente después de sacrificar a las ratas, se extirparon los riñones e hígado registrando su peso, los resultados se expresaron en g % , en relación al peso corporal.

#### 6.5 Análisis estadístico

Para la evaluación de los resultados se utilizó un análisis de varianza bifactorial considerando un nivel de significancia de  $P < 0.05$  contrastando las siguientes hipótesis

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_p$$

$H_a$  : Uno o más pares de medias poblacionales son distintos .

## **7. RESULTADOS**

### **7.1 EFECTO DE ACETAMINOFEN - NAPROXEN ADMINISTRADO SIMULTANEAMENTE SOBRE LA FUNCION HEPATICA.**

#### **7.1.1 Efecto sobre el hematocrito y la concentración sérica de bilirrubina total.**

El hematocrito no se modificó, en ninguno de los grupos tratados con respecto al testigo; en los dos periodos de tratamiento ( 3 y 10 días).

En los cuadros 1y 2 se representan los valores obtenidos para la concentración sérica de bilirrubina total. Se observó un incremento estadísticamente significativo en la concentración total de bilirrubina en los grupos tratados durante 3 y 10 días, con respecto al testigo (figura 1,2) .

#### **7.1.2. Efecto sobre las actividades séricas de la transaminasa glutámico pirúvica ( TGP ) y de la fosfatasa alcalina.**

Los valores obtenidos para las actividades séricas de la TGP, y la fosfatasa alcalina, también son presentados en los cuadros 1 y 2.

Con ambos tratamientos la actividad de la TGP, mostró un incremento en los diferentes grupos con respecto al testigo, pero no fue estadísticamente significativo en ningún grupo (figura 3 , 4).

La actividad de la fosfatasa alcalina aumentó en ambos tratamientos de 3 y 10 días en los 3 grupos (acetaminofén, naproxén y ambos fármacos), estos incrementos no fueron estadísticamente significativos (cuadros 1y 2).



## CUADRO 1

### EFECTO DEL ACETAMINOFEN-NAPROXEN SOBRE LA CONCENTRACION DE BILIRRUBINA Y LAS ACTIVIDADES SERICAS DE LA TGP Y LA FOSFATASA ALCALINA.

	TESTIGO	ACBTAMINOFEN	NAPROXEN	ACETAMINOFEN- NAPROXEN
BILIRRUBINA (mg/100 ml)	0.864±0.211 (12)	1.64±0.708 *	1.06±0.200 *	1.68±.425 *
T G P (mU/ml)	11.24±7.13 (9)	15.43±4.72 (9)	14.82±6.99 (9)	11.76±6.17 (9)
FOSFATASA ALCALINA (mU/ml)	76.46±17.26 (12)	80.02±15.89 (12)	78.45±19.88 (12)	87.36±15.97 (12)

TRATAMIENTO DE 10 DIAS

Se representa la media ± el error estándar

( ) número de animales

\* p<0.05 %

## CUADRO 2

### EFECTO DEL ACETAMINOFEN-NAPROXEN SOBRE LA CONCENTRACION DE BILIRRUBINA Y LAS ACTIVIDADES SERICAS DE LA TGP Y LA FOSFATASA ALCALINA.

	TESTIGO	ACETAMINOFEN	NAPROXEN	ACETAMINOFEN- NAPROXEN
BILIRRUBINA (mg/100ml)	0.861±0.093 (12)	1.44±0.338 *	1.39±0.305 *	1.23±0.401 *
T G P (mU/ml)	9.61±4.62 (10)	9.85±4.60 (10)	12.01±5.07 (10)	9.63±4.15 (10)
POSTATASA ALCALINA (mU/ml)	44.68±10.43 (12)	56.21±16.32 (12)	49.32±11.23 (12)	50.52±16.05 (12)

TRATAMIENTO DE 3 DIAS.

Se representa la media ± el error estándar

( ) número de animales

\* p<0.05 %

# Bilirrubina

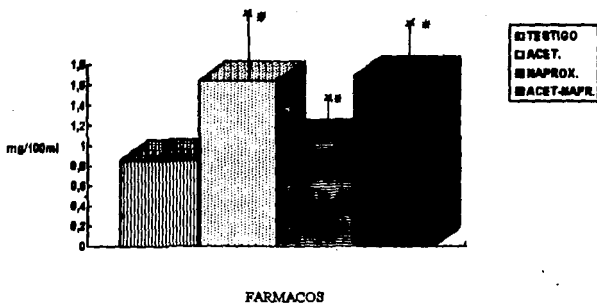


fig. 1

Tratamiento de 10 días

Se representa la media  $\pm$  el error estándar

# Bilirrubina

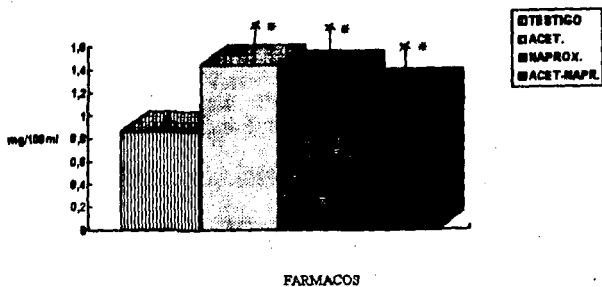


fig. 2

Tratamiento de 3 días

Se representa la media  $\pm$  el error estándar

## Transaminasa Glutámico Pirúvico

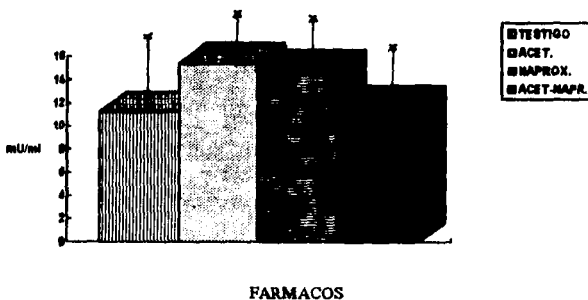


fig. 3

Tratamiento de 10 días

Se representa la media  $\pm$  el error estándar

# Transaminasa Glutámico Pirúvico

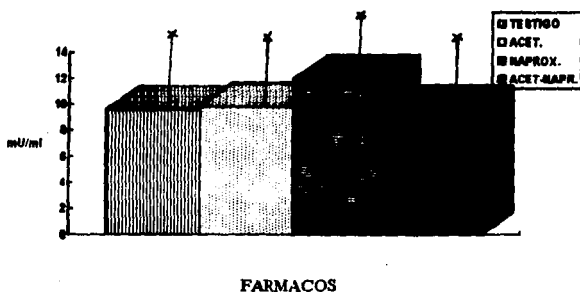


fig. 4

Tratamiento de 3 días

Se representa la media  $\pm$  el error estándar

## **7.2 EFECTO DE LA ADMINISTRACION SIMULTANEA ACETAMINOFEN - NAPROXEN SOBRE LA FUNCION RENAL.**

### **7.2.1 Efecto del acetaminofén-naproxén sobre la excreción urinaria de proteínas y glucosa.**

La concentración de glucosa en orina mostró valores altos en los grupos testigos, la cual no se modificó en los diferentes grupos experimentales. La concentración de proteína tampoco se modificó en ningún grupo con respecto al testigo ni en los periodos de 10 y 3 días de tratamiento ( cuadros 3 y 4 )

### **7.2.2. Efecto sobre la secreción tubular renal de aniones orgánicos.**

Se utilizó como marcador al PAH, se midió la captación del mismo y se expresó como relación tejido/medio ( T/M ) .

En ambos tratamientos no se observaron cambios estadísticamente significativos en la relación T/M de los grupos tratados con respecto a los grupos testigos cuadro 5,6.

### **7.2.3. Efecto sobre la velocidad de filtración glomerular ( VFG).**

Para medir la velocidad de filtración glomerular, se utilizó como indicador la depuración de creatinina..

En el tratamiento de 10 días no se observaron diferencia significativa en la velocidad de filtración glomerular en los diferentes grupos experimentales, con respecto al testigo. En el tratamiento de 3 días se observó una disminución estadísticamente significativa en los grupos de naproxén y acetaminofén- naproxén; con acetaminofén la velocidad de filtración glomerular no se modificó ( fig 5 y 6 , cuadros 5,6).

### CUADRO 3

#### EFFECTO DEL ACETAMINOFEN-NAPROXEN EN LA EXCRECION URINARIA DE GLUCOSA Y PROTEINAS.

	TESTIGO	ACETAMINOFEN	NAPROXEN	ACETAMINOFEN- NAPROXEN
GLUCOSA (mg/dl)	57.39±33.06 (12)	42.45±20.93 (12)	55.85±32.75 (12)	37.55±28.97 (12)
PROTEINAS (mg/100ml)	2.25±0.531 (12)	2.24±0.836 (12)	1.38±0.552 (12)	1.87±0.488 (12)

TRATAMIENTO 10 DIAS

Se representa la media ± el error estándar

( ) número de animales

\* p<0.05 %



## CUADRO 4

### EFFECTO DEL ACETAMINOFEN-NAPROXEN EN LA EXCRECION URINARIA DE GLUCOSA Y PROTEINAS.

	TESTIGO	ACETAMINOFEN	NAPROXEN	ACETAMINOFEN- NAPROXEN
GLUCOSA (mg/dl)	47.16±10.33 (12)	43.68±19.09 (12)	46.55±15.18 (12)	43.96±16.02 (12)
PROTEINAS (mg/100ml)	2.01±0.363 (12)	1.93±0.814 (12)	1.73±0.616 (12)	1.58±0.384 (12)

#### TRATAMIENTO DE 3 DIAS

Se representa la media ± el error estándar

( ) número de animales

\*  $p < 0.05$  %

## CUADRO 5

### EFECTO DEL ACETAMINOFEN-NAPROXEN SOBRE LA VFG Y LA SECRECIÓN TUBULAR RENAL DE PAH.

	TESTIGO	ACETAMINOFEN	NAPROXEN	ACETAMINOFEN- NAPROXEN
VELOCIDAD DE FILTRACION GLOMERULAR (ml/mín.g de riñón)	13.48±5.41 (10)	11.36±2.68 (10)	11.77±1.65 (10)	12.77±4.89 (10)
RELACION T/M DE PAH	1.59±0.329 (20)	1.82±0.44 (20)	1.60±0.332 (20)	1.64±0.192 (20)

TRATAMIENTO 10 DIAS

Se representa la media ± el error estándar

( ) número de animales

\* p<0.05 %

## CUADRO 6

### EFECTO DEL ACETAMINOFEN-NAPROXEN SOBRE LA VFG Y LA SECRECIÓN TUBULAR RENAL DE PAH.

	TESTIGO	ACETAMINOFEN	NAPROXEN	ACETAMINOFEN- NAPROXEN
VELOCIDAD DE FILTRACION GLOMERULAR (ml/min.g de riñón)	15.34±2.45 (12)	12.51±4.63 (12)	10.75±4.80 * (12)	12.23±3.01 * (12)
RELACION T/M DB PAH	1.72±0.502 (20)	2.35±0.613 (20)	1.85±0.636 (20)	2.02±0.768 (20)

TRATAMIENTO DE 3 DIAS

Se representa la media ± el error estándar

( ) número de animales

\* p<0.05 %

## Velocidad de Filtración Glomerular

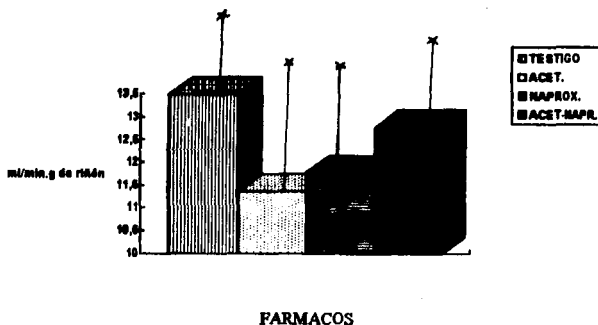


fig. 5

Tratamiento de 10 días

Se representa la media  $\pm$  el error estándar

## Velocidad de Filtración Glomerular

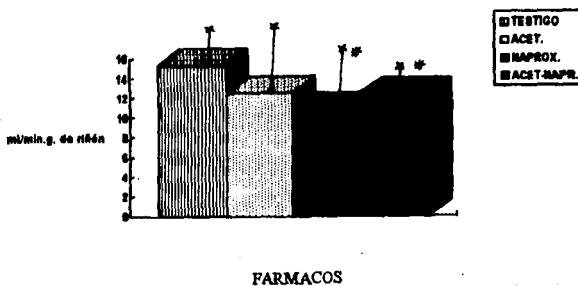


fig. 6

Tratamiento de 3 días

Se representa la media  $\pm$  el error estándar

#### **7.2.4. Efecto sobre la capacidad de concentración urinaria.**

Las depuraciones osmolal y la relación U/P no se modificaron, pero en la depuración de agua libre en el grupo de naproxén disminuyó este efecto fue estadísticamente significativo en el tratamiento de 10 días. Las depuraciones osmolal y de agua libre no se modificaron en los grupos experimentales, únicamente la relación U/P disminuyó significativamente en el grupo donde se administraron ambos fármacos en el tratamiento de 3 días, cuadros 7 y 8.

### **7.3 EFECTO DE LA ADMINISTRACION SIMULTANEA DE ACETAMINOFEN-NAPROXEN SOBRE EL PESO CORPORAL Y DE LOS ORGANOS.**

#### **7.3.1. Pesos corporales**

Con lo que respecta a los pesos corporales de las ratas hembra Wistar no se modificó, en ninguno de los grupos tratados con respecto al testigo en ambos tratamientos de 3 y 10 días.

#### **7.3.2. Efecto de los fármacos sobre los pesos corporales de hígado y riñón.**

Los pesos registrados de los órganos fueron normalizados a porcentaje de peso corporal.

En los tratamientos de 10 y 3 días no se observaron diferencias significativas en los pesos de los órganos de los animales de los diferentes grupos experimentales, con respecto al grupo testigo y a los diferentes periodos de tratamiento (cuadros 9 y 10).

## CUADRO 7

### EFECTO DEL ACETAMINOFEN-NAPROXEN SOBRE LAS DEPURACIONES OSMOLAL, DE AGUA LIBRE Y LA RELACION U/P

	TESTIGO	ACETAMINOFEN	NAPROXEN	ACETAMINOFEN- NAPROXEN
C osm ( $\mu\text{l}/\text{min}$ )	29.3 $\pm$ 9.77 (6)	20.0 $\pm$ 5.06 (6)	18.6 $\pm$ 4.74 (6)	27.7 $\pm$ 11.11 (6)
C H <sub>2</sub> O ( $\mu\text{l}/\text{min}$ )	-27.0 $\pm$ 9.06 (6)	-17.4 $\pm$ 4.29 (6)	-15.8 $\pm$ 3.39 * (6)	-24.2 $\pm$ 10.87 (6)
U/P	12.5 $\pm$ 0.570 (6)	7.7 $\pm$ 1.17 (6)	7.4 $\pm$ 1.56 (6)	8.0 $\pm$ 3.06 (6)

TRATAMIENTO DE 10 DIAS

Se representa la media  $\pm$  el error estándar

( ) número de animales

\*  $p < 0.05$  %

## CUADRO 8

### EFECTO DEL ACETAMINOFEN-NAPROXEN SOBRE LAS DEPURACIONES OSMOLAL, DE AGUA LIBRE Y LA RELACION U/P

	TESTIGO	ACETAMINOFEN	NAPROXEN	ACETAMINOFEN- NAPROXEN
C <sub>osm</sub> ( $\mu$ l/min)	25.6 $\pm$ 12.34 (12)	26.3 $\pm$ 12.24 (12)	27.7 $\pm$ 14.10 (12)	21.7 $\pm$ 6.79 (12)
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> ( $\mu$ l/min)	-23.4 $\pm$ 12.08 (12)	-24.0 $\pm$ 11.99 (12)	-24.8 $\pm$ 13.48 (12)	-18.0 $\pm$ 6.74 (12)
U/P	11.2 $\pm$ 4.02 (12)	11.5 $\pm$ 5.84 (12)	9.5 $\pm$ 4.13 (12)	6.6 $\pm$ 2.17 * (12)

#### TRATAMIENTO 3 DIAS

Se representa la media  $\pm$  el error estándar

( ) número de animales

\* p<0.05 %



## CUADRO 9

### EFECTO DEL ACETAMINOFEN-NAPROXEN SOBRE EL PESO CORPORAL Y ORGANOS.

	TESTIGO	ACETAMINOFEN	NAPROXEN	ACETAMINOFEN- NAPROXEN
PESO CORPORAL (g)	206.9 ±6.6 (12)	200.8±5.3 (12)	202.7±5.5 (12)	204.0±5.7 (12)
RIÑON (g %)	0.374±0.201 (6)	0.409±0.010 (6)	0.389±0.022 (6)	0.387±0.010 (6)
HIGADO (g %)	3.02±0.288 (12)	3.21±0.259 (12)	3.23±0.350 (12)	3.13±0.298 (12)

TRATAMIENTO 10 DIAS

Se representa la media ± el error estándar

( ) número de animales

\* p<0.05 %

## CUADRO 10

### EFECTO DEL ACETAMINOFEN-NAPROXEN SOBRE EL PESO CORPORAL Y ORGANOS

	TESTIGO	ACETAMINOFEN	NAPROXEN	ACETAMINOFEN- NAPROXEN
PESO CORPORAL (g)	198.8 ± 7.0 (12)	193.3 ± 8.8 (12)	197.7 ± 8.8 (12)	199.3 ± 7.0 (12)
RIÑON (g %)	0.360 ± 0.019 (6)	0.398 ± 0.012 (6)	0.380 ± 0.026 (6)	0.372 ± 0.009 (6)
HIGADO (g %)	3.10 ± 0.191 (12)	3.26 ± 0.366 (12)	3.13 ± 0.207 (12)	3.09 ± 0.144 (12)

TRATAMIENTO 3 DIAS

Se representa la media ± el error estándar

( ) número de animales

\* p < 0.05 %

## 8. DISCUSION

Se conoce que la respuesta biológica de una gran cantidad de fármacos es modificada por varios factores, como son la edad, sexo, dosis, periodo de tratamiento, vía de administración.

Sobre la toxicidad producida por acetaminofén-naproxén se evaluaron las funciones renal y hepática debido a que en estos órganos se deposita la mayor parte de la carga corporal total, resultando ser los más afectados .

Se trabajó con tratamientos que duraron 3 a 10 días y las dosis administradas fueron : acetaminofén 10mg/kg de peso corporal y de naproxén de 10mg/kg de peso corporal para los grupos respectivos, administrados a las mismas dosis por vía per os.

El hematocrito no se modificó se mantuvo cerca al valor del grupo testigo, en ambos tratamientos de 3 y 10 días, sin embargo la concentración de bilirrubina en ambos tratamientos se incrementó con respecto al grupo testigo en ambos fue estadísticamente significativo, estos resultados están de acuerdo a los hallazgos experimentales de otros estudios donde se sugiere que las células parenquimatosas que están dañadas proporcionan una vía de escape del glucurónico de bilirrubina, el cual regresa a los sinusoides causando un aumento de bilirrubina, esto debido al efecto hepatotóxico del acetaminofén (Meléndez y Hernández 1991).

La actividad de la TGP aumentó con acetaminofén pero no alcanzó significancia estadística a diferencia de lo observado por Meléndez y Hernández. Con acetaminofén-naproxén en ambos tratamientos ( 3 y 10 días) los resultados fueron muy similares al testigo. En un estudio con APAP, donde se administró en un intervalo de dosis 50-75 mg/kg de peso corporal, y después de 30 minutos se administró ranitidina a la dosis de 50-120 mg/kg de peso corporal, se observó que el incremento en la actividad de la TGP disminuyó en presencia de ranitidina y al transcurrir

el tiempo y aumentar la concentración la actividad de la TGP aumenta probablemente causando hepatotoxicidad ( Panella y col, 1990 ) .

En la actividad de la Fosfatasa Alcalina se observó un incremento mayor en el tratamiento de 10 días que en 3 días pero no fue significativo para ninguno de los grupos experimentales .

La concentración de glucosa y proteínas así como la captación de PAH expresado como la relación tejido/medio (T/M), en ambos tratamientos no mostraron cambios significativos en los grupos tratados con respecto al testigo , en estudios previos de otros autores se ha encontrado que el APAP produjo una disminución en la captación de PAH, y en la acumulación de TEA conforme transcurrió el tiempo ( Tarloff y col, 1990 ), en este experimento el acetaminofén se utilizó a una concentración de 0 - 50 mM y los experimentos se realizaron in vitro que es la diferencia con los que se realizaron en nuestro estudio que fue in vivo.

La VFG en ambos tratamientos el valor de acetaminofén-naproxén se asemeja al testigo en el tratamiento de 10 días, sin embargo en el tratamiento de 3 días hay diferencia significativa con naproxén y acetaminofén-naproxén. Como era de esperarse debido a que estos fármacos inhiben la síntesis de prostaglandinas y en consecuencia disminuye el flujo plasmático renal, efecto similar obtuvo Gutiérrez ( 1994 ), con acetaminofén a la dosis de 10 mg/kg de peso corporal en la rata hembra a diferentes edades.

En estudios de naproxén se reportó que las concentraciones elevadas de creatinina, sugiere a que el fármaco puede producir nefrototoxicidad ( Siegers y Moller - Hartmann , 1989 ) otro trabajo con acetaminofén con dosis de 4g durante 4 días y de amoxicilina 24g por 10 días se evaluó la concentración de creatinina y C<sub>cr</sub>, los resultados revelan cuando los niveles de creatinina en suero aumentan con respecto al tiempo sin embargo en el caso de la C<sub>cr</sub>, con respecto al tiempo inicialmente incrementa la concentración, pero transcurriendo el tiempo tiende a disminuir la concentración de C<sub>cr</sub> ( Nortier J y col, 1991).

En otro estudio se encontró una disminución de la VFG a dosis elevadas de acetaminofén este efecto puede explicarse tomando en cuenta que los eicoisanoideos ( metabolitos del ácido araquidónico ) parece ser necesarios para el crecimiento y desarrollo del riñón, actuando también como antagonista de la ADH en la rata adulta ( Reyes y Meléndez, 1984 ).

En C<sub>osm</sub> en ambos tratamientos ( 3 y 10 días ) disminuyó pero no fue significativo, sin embargo en la C<sub>H<sub>2</sub>O</sub> disminuyó, pero únicamente fue estadísticamente significativo en el grupo de naproxén en el tratamiento de 10 días.

En la relación U/P en el tratamiento de 3 y 10 días existió una disminución, únicamente con el acetaminofén-naproxén hubo significancia estadísticamente en el tratamiento de 3 días.

Con respecto al peso corporal y de órganos no se modificó en hígado y riñón por lo cual no tiene ninguna significancia estadísticamente. En estudios presentados se dice que el paracetamol induce daño en el hígado en animales de laboratorio, sugieren que la toxicidad se debió a la oxidación del metabolito reactivo N-acetyl-p-benzoquinonaimina ( Hinson y col, 1990 ).

Además se descarta cualquier efecto de etanol por la concentración que se utilizó, que es pequeña ( Tummel y col, 1989 ), trabajando en un intervalo de 43.5 - 65.2 mM/kg de peso corporal se observó una disminución en la enzima ALT.

Es importante evaluar estos parámetros para poder sugerir que sucede con los fármacos trabajados ( acetaminofén-naproxén ), además es de importancia proponer estudios para niños para observar los daños causados debido a que no han desarrollado por completo sus órganos ( Wallander y col, 1990 ).

## 9. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, se establecen las siguientes conclusiones:

- 1.- La concentración de bilirrubina total se incremento con ambos periodos de tratamiento en todos los grupos experimentales con respecto al testigo, lo que nos sugiere que los fármacos o más bien el acetaminofén produzca efectos colaterales, aunque la actividad de la fosfatasa alcalina y la TGP no se modificaron en forma significativa, el hecho de que la actividad de la TGP no se modificó nos permite suponer que no causan toxicidad a nivel de la integridad del hepatocito.
- 2.- La excreción urinaria de glucosa y proteínas disminuyeron pero no alcanzó significancia estadísticamente, así como tampoco se modificó en la secreción tubular renal del PAH, lo que indica que nuestras condiciones experimentales, los fármacos no afectaron la porción proximal de la nefrona.
- 3.- La VFG disminuyó ( $p < 0.05$ ) a los tres días probablemente debido a la disminución de la síntesis de prostaglandinas que inducen disminución del flujo renal.
- 4.- La relación U/P disminuyó en el tratamiento de 3 días fue significativo de ( $P < 0.05$ ), lo que sugiere la probable pérdida de la capacidad de concentración urinaria
- 5.- Comparando el tratamiento de 10 y 3 días se observó que en algunos parámetros el efecto es mayor en 10 días, lo que sugiere que con ambos fármacos (acetaminofén - naproxén), administrados simultáneamente no perjudican la función renal y hepática; si el tiempo de administración es menor de 10 días.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Bondarsky O. y Schwartz M., Fosfatasa ácida y alcalina, métodos de investigación médica 9: 79-98, (1961).
- 2) Bowman, D.G. and Rand M.J., Textboox of pharmacology segunda edición pp. 1617-1629, 1980.
- 3) Bradford Marión M., A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein- dye binding., Analytical biochemistry 72: 248-254, (1976).
- 4) Bratton A. and Marshall E., A new coupling componentet for sulfenamide determination J. Biol. chem. 128: 573-550, (1939).
- 5) Burchamand Philip C, Harman Andrew H., Paracetamol induced stimulation of glycogenolysis in isolated mouse hepatocytes is not directive associated witch cell death Toxicology and applied pharmacology 38: 2357-2362, (1989).
- 6) Cornors A. Kenneth, Gordon L. Amidon Valerino Chemical stability of pharmaceutical a ham book for pharmacists segunda edición Ed. Jonh wiley & sons inc. united states of America pp. 163-168, 1986.
- 7) Ferguson D.V, D.W. Roberts, H. Han-Shui, A. Andrews, Benson R.W., Bucsi T.J. and Hinson J.A., Acetaminophen-induced alterations in pancreatic beta cells and serum insulin concetions in B6C3F1 mice Toxicology and applied pharmacology 104: 225-234 (1990).

- 8) Geczy Maria , Peltier Lauric and Wolbach Robert Naproxén tolerability in the elderly: a summary report The journal of rheumatology pp. 348-354 , 1987.
  
- 9) Gutiérrez Zarza Luis Alberto Desarrollo de la velocidad de filtración glomerular en la rata afecto del acetaminofén y de la amiflacin ENCB IPN 1994
  
- 10) Guytón Arthur C. Tratado de fisiología médica quinta edición Ed. interamericana México pp. 438-469 , 1977.
  
- 11) Hinson J.A., D.W. Roberts, Benson R.W. , Dalhoff K. Mechanism of paracetamol toxicity The lancet 732 , 1990.
  
- 12) Insel Paul A. Agentes analgésicos - antipiréticos y antiinflamatorios; drogas empleadas en el tratamiento de la artritis reumatoidea y la gota. En : Goodman Gilman A, Goodman Lovis S, Rall W. Theodore , Nies Alan S, Talor Palmer , Las bases farmacológicas de la terapéutica octava edición Ed. panamericana México pp. 624 - 643 , 1991 .
  
- 13) Kimber Gray Stackpole Manual de anatomía y fisiología segunda edición Ed. La prensa médica pp.563, 685-706 , 1979.
  
- 14) Levine R. Pharmacology drug action and reactions segunda edición Ed. brown and company Boston pp. 266-297 , 1978.
  
- 15) Litter Manuel Farmacología Ed. El ateneo pp. 399-407 , 1972.



- 16) Lynch J. Motthew & Stancey S. Raphael **Métodos de laboratorio** segunda edición Ed. interamericana pp.15-45 , 1985.
- 17) McFadden Robin G., Fraher J. and Thompson M. **Gold-Naproxén pneumonitis** Chest - vol. 96 No. 1 pp. 216-217 , 1989.
- 18) Meléndez Estela y Hernández Silvia **Efecto hepatotóxico del acetaminofén en la rata recién destetada** Acta mexicana de ciencia y tecnología vol. VIII No. 29-32; pp. 53-63 , 1991.
- 19) Meléndez E, Reyes J, Meléndez M. **Effects of furosemide on the renal functions of the unanesthetized newborn rat** Dev. pharmacol ther 17 : 210 - 219 ( 1991 ).
- 20) Meléndez E, Reyes J, Escalante B, Meléndez M. **Development of the receptors to prostaglandin E2 in the rat kidney and neonatal renal functions** Dev. pharmacol ther vol. 14 pp. 125-134 , 1990.
- 21) Merck & Co. Inc. **The merck index** tenth edition Rahway N.Y., U.S.A. pp. 43, 26663 , 1983.
- 22) Meyers Frederick, Jawetz Ernest y Goldfien Alan et al. **Farmacología clínica** Ed. El manual moderno México pp. 794, 1980.
- 23) Moller-Hartmann W. and Siegers C. P. **Nephrotoxicity of paracetamol in the rat-mechanistic and therapeutic aspects** Journal of applied toxicology vol. 11 No. 2 pp. 141-146 , 1991.

- 24) Nortier J, Depierreux M, Bourgeois V, Ducobu J, and Dupont P. Progression of a naproxén and amoxicillin induced acute interstitial nephritis with nephrotic syndrome : case report clinical nephrology vol. 35 No. 5 pp.187-189, 1991.
- 25) Panella C, Makowka L, Polimeno L, Rizzi S, J. Demetris, Bell S, Guglielmi F.W, Frelich J.G, Van Thiel D.H, Starzl T.E. and Franca Villa A. Effect on ranitidine on acetaminophen-induced hepatotoxicity in dogs Digestive diseases and sciences 35: 385-391, ( 1990).
- 26) Reiman S, Frankel S The transaminase test in liver disease Am J. clin path 28: 56-63, ( 1957).
- 27) Reyes L. and Meléndez Role of prostaglandins in water balance during the perinatal period Dev. pharmacol ther pp. 355-363, 1984.
- 28) Rosenstein Emilio Diccionario de especialidades farmacéuticas (PLM) 34 edición pp.89-991, 1988.
- 29) Sieger C. and Moller-Hartmann W. Cholestyramine as an antidote against paracetamol - induced hepato and nephrotoxicity in the rat Toxicology letters 47: 179-184, ( 1989).
- 30) Shearn Martin A. Agentes antiinflamatorios no esteroides; analgésicos no opiáceos ; medicamentos empleados en la gota. En : Katsung B:G Farmacología básica y clínica tercera edición Ed. El manual moderno México pp. 411 - 420, 1987.

- 31) Slattery T., McRorie I., Rozanne, Kalhorn F., Kharasch E. and Craig E. Lack of effect of cimetidine on acetaminophen disposition in Clin humans pharmacol ther pp.163-168, 1989.
- 32) Suarez M. Silvia, Cohen Philip R. and DeLeo Vicent A. Bullous photosensitivity to naproxén "Pseudoporphyria" arthritis and rheumatism vol. 33 No. 6 pp.903-908, 1990.
- 33) Tarloff Joan B, Goldstein Robin S. and Hook Jerry B. Strain difference in acetaminophen nephrotoxicity in rats: role of pharmacokinetics Toxicology 56: 167-177, (1989).
- 34) Tarloff Joan B, Goldstein Robin S, Hook Jerry B, Silver Anthony C. and Hewit William R. Intrinsic susceptibility of the kidney to acetaminophen toxicity in middle-aged rats Toxicology pp. 101-110, 1990.
- 35) Thummel Kenneth E, Slattery John T, Sidney D. Nelson, Lee A. Caroline and Pearson G. Paul Effect of ethanol on hepatotoxicity of acetaminophen in mice and on reactive metabolite formation by mouse and human liver microsomes Toxicology and applied pharmacology 100: 391-397, (1989).
- 36) Treviño León Diana E, Girard Cuesy María Elena, Jung Cook Helgi, Cervantes Campos Carlos, Montoya Cabrera Miguel Angel Estudio de bioequivalencia de tabletas de naproxén Revista mexicana de ciencias farmacéuticas vol. 19 No.1 pp. 22-25, 1988
- 37) Wallander Kay A. Using acetaminophen in infants american pharmacy vol. 30 No. 8 pp. 440, 1990.
- 38) Werner M. Microtechniques for the clinical laboratory; concepts and applications Ed. Wiley biomedical publication U.S.A. pp. 379, 1976.