

acetaminofén – acetaminophen

Authored by
memjavad

October 17, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *acetaminofén – acetaminophen*. Spanish Psychological Databases.
Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=587>

Acetaminofén (Paracetamol)

Primary Disciplinary Field(s): Farmacología Clínica, Química Farmacéutica

1. Definición Central y Clasificación

El **acetaminofén**, conocido internacionalmente como **paracetamol** (N-acetil-p-aminofenol o APAP), es uno de los medicamentos de venta libre más utilizados a nivel mundial, clasificándose primariamente como un **analgésico** y **antipirético**. A diferencia de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el acetaminofén carece de propiedades antiinflamatorias significativas a dosis terapéuticas, lo que define una distinción crucial en su perfil clínico y mecanismo de acción. Esta característica lo convierte en una opción preferente para el manejo del dolor y la fiebre en poblaciones donde los AINEs están contraindicados, como en pacientes con úlceras gastrointestinales o riesgo de sangrado. Su eficacia en el alivio del dolor leve a moderado y la reducción de la temperatura corporal elevada lo posicionan como un pilar fundamental en la medicina sintomática, siendo accesible y generalmente bien tolerado cuando se administra siguiendo las pautas posológicas estrictas.

Desde una perspectiva química, el acetaminofén es un derivado del p-aminofenol, y su descubrimiento y posterior introducción masiva representaron un avance significativo en la búsqueda de alternativas más seguras a los antiguos analgésicos basados en anilina, como la fenacetina, que presentaba riesgos de toxicidad renal. La nomenclatura varía geográficamente; mientras que en Estados Unidos, Canadá y Japón predomina el término **acetaminofén** (derivado de N-acetil-p-aminofenol), en Europa, América Latina y Australia se utiliza predominantemente el término **paracetamol**. Esta dualidad terminológica, aunque confusa, se refiere al mismo compuesto activo y subraya su ubicuidad y la complejidad regulatoria global que rodea a los medicamentos esenciales. Su perfil de seguridad, aunque alto a dosis terapéuticas, está intrínsecamente ligado a la dosis, estableciendo un estrecho margen entre la eficacia clínica y el riesgo de toxicidad hepática grave, una preocupación constante en la práctica clínica.

La relevancia del acetaminofén se extiende más allá del ámbito de la automedicación, siendo un componente vital en numerosas formulaciones farmacéuticas combinadas, especialmente aquellas destinadas al tratamiento de los síntomas del resfriado y la gripe, así como en formulaciones para el dolor postoperatorio. Su mecanismo de acción, aunque todavía no completamente dilucidado, se centra principalmente en el sistema nervioso central (SNC), lo que explica su potente efecto antipirético y analgésico sin la inhibición periférica intensa de la ciclooxigenasa (COX) típica de los AINEs. Esta selectividad relativa lo diferencia funcionalmente de otros analgésicos no opioides, permitiendo su uso concomitante con otros agentes para lograr una analgesia multimodal. El entendimiento detallado de su farmacología es crucial para maximizar sus beneficios terapéuticos y mitigar los riesgos asociados a su mal uso o sobredosis.

2. Estructura Química y Nomenclatura

Químicamente, el acetaminofén posee la fórmula $C_8H_9NO_2$. Su estructura se define por un anillo de benceno sustituido en la posición para (p-) con un grupo hidroxilo (-OH) y un grupo acetamido (-NHCOCH₃). El nombre sistemático de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) es N-(4-hidroxifenil)etanamida. Esta estructura simple pero potente es la base de su actividad farmacológica. El grupo acetamido es crucial para reducir la toxicidad inherente que poseían los derivados de anilina no acetilados, mientras que la posición para del grupo hidroxilo es fundamental para su interacción con los sistemas enzimáticos y receptores en el SNC. La estabilidad de la molécula y su solubilidad moderada facilitan su rápida absorción gastrointestinal y su posterior metabolismo hepático.

La nomenclatura química subraya la relación con sus precursores y metabolitos. El término **paracetamol** deriva de la abreviación de p-acetilaminofenol, mientras que **acetaminofén** deriva de N-acetil-p-aminofenol. Esta base química común es importante porque el metabolismo del acetaminofén implica la conjugación de los grupos funcionales para formar metabolitos hidrosolubles que pueden ser excretados. La presencia del grupo hidroxilo permite la glucuronidación y sulfatación, vías metabólicas principales que representan la ruta de detoxificación del fármaco. Sin embargo, una pequeña porción del fármaco se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450, específicamente CYP2E1, generando un metabolito altamente reactivo y tóxico, el N-acetil-p-benzoquinona imina (**NAPQI**), cuya formación y gestión por el glutatión es el punto central de la toxicidad por sobredosis.

La síntesis del acetaminofén, generalmente a partir de p-aminofenol, implica la acetilación del grupo amino. Este proceso no solo es industrialmente viable sino que también ilustra cómo la modificación química de compuestos base puede mejorar significativamente el perfil de seguridad de un agente terapéutico. La simplicidad estructural del acetaminofén ha permitido que se desarrolle en diversas formas farmacéuticas, incluyendo tabletas, cápsulas, jarabes, supositorios y formulaciones intravenosas, esta última particularmente útil en entornos hospitalarios para el manejo del dolor agudo cuando la vía oral no es factible. La versatilidad de su estructura contribuye a su amplio espectro de aplicación clínica.

3. Mecanismo de Acción Farmacológica

El mecanismo de acción del acetaminofén es notoriamente complejo y ha sido objeto de intensa investigación y debate, diferenciándose sustancialmente del mecanismo periférico de los AINEs. Se acepta que su acción principal se localiza en el **sistema nervioso central** (SNC), lo que explica su potente efecto antipirético y analgésico. A diferencia de los AINEs, que inhiben fuertemente las isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) a nivel periférico, el acetaminofén es un inhibidor débil de estas enzimas en presencia de peróxidos elevados (típicos

de los sitios de inflamación periférica). Sin embargo, en el entorno de bajo peróxido del SNC, el acetaminofén puede inhibir una tercera isoforma, la **COX-3**, aunque la existencia y relevancia de COX-3 en humanos sigue siendo un tema controvertido.

Una hipótesis más robusta y ampliamente aceptada sugiere que el acetaminofén actúa a través de la modulación de las vías descendentes del dolor. Se ha demostrado que el acetaminofén, o su metabolito activo, el N-acil-etanolamina (AM404), actúa sobre el sistema cannabinoide endógeno. El AM404 es un inhibidor de la recaptación de anandamida (AEA) y puede activar indirectamente los **receptores cannabinoide CB1** en el cerebro. La activación de estos receptores está asociada con la analgesia. Además, el acetaminofén parece ejercer una acción significativa a través de las vías serotoninérgicas y, potencialmente, inhibiendo la liberación de óxido nítrico, un neurotransmisor implicado en la nocicepción. Esta acción multimodal y central explica por qué el acetaminofén es efectivo contra el dolor nociceptivo y la fiebre, pero no contra la inflamación periférica.

El efecto antipirético se debe a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo, el centro termorregulador del cerebro. La fiebre es típicamente inducida por pirógenos que estimulan la liberación de prostaglandina E2 (PGE2) en el hipotálamo, elevando el punto de ajuste de la temperatura corporal. Al inhibir la producción de PGE2 en esta región, el acetaminofén permite que el cuerpo reajuste el punto de ajuste a la normalidad, facilitando la disipación del calor a través de mecanismos como la vasodilatación y la sudoración. Es fundamental comprender que la eficacia clínica del acetaminofén se deriva de esta compleja interacción entre la inhibición de COX a nivel central y la modulación de otros sistemas neurotransmisores, lo que lo distingue farmacológicamente de los AINEs tradicionales.

4. Farmacocinética y Metabolismo

El acetaminofén se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas típicamente entre 30 y 60 minutos después de la administración oral. La biodisponibilidad es alta, generalmente superior al 80%. Una vez en la circulación, se distribuye rápidamente en la mayoría de los tejidos corporales, aunque solo una pequeña porción se une a las proteínas plasmáticas, facilitando su acceso al SNC. La vida media plasmática es relativamente corta, oscilando entre 1.5 y 3 horas en adultos sanos, lo que justifica la necesidad de dosificación repetida para mantener niveles terapéuticos de analgesia.

El metabolismo es predominantemente hepático y sigue tres vías principales de conjugación para formar metabolitos inactivos, hidrosolubles y fácilmente excretables por vía renal. La vía principal es la **glucuronidación**, mediada por las enzimas UGT (Uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas), que representa aproximadamente el 45-55% del metabolismo total. La segunda vía más importante es la **sulfatación**, mediada por las sulfotransferasas (SULTs), que

representa el 20-40%. Estas dos vías son las rutas de detoxificación y saturación, lo que significa que a dosis terapéuticas, la mayor parte del fármaco se elimina de forma segura a través de estos conjugados. En niños pequeños, la sulfatación suele ser la vía dominante, mientras que la glucuronidación se vuelve más relevante con la edad.

La tercera vía metabólica, aunque minoritaria (menos del 5% a dosis terapéuticas), es la más crítica desde el punto de vista toxicológico: la oxidación por el sistema del citocromo P450, principalmente la isoenzima CYP2E1. Esta vía genera el intermediario altamente reactivo y electrofílico, el **N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI)**. Bajo condiciones normales, el NAPQI es rápidamente detoxificado por la conjugación con el tripéptido endógeno **glutati6n**. El conjugado resultante de glutati6n es no t6xico y se excreta. Sin embargo, en casos de sobredosis, las vfas de glucuronidaci6n y sulfataci6n se saturan, lo que desvfa una proporci6n mucho mayor del acetaminof6n hacia la vfa del CYP2E1. Esta sobreproducci6n de NAPQI agota r6pidamente las reservas hep6ticas de glutati6n, permitiendo que el NAPQI libre se una covalentemente a las macromol6culas celulares, iniciando la peroxidaci6n lipfdica y el da6o mitocondrial que culmina en la necrosis hepatocelular caracterfstica de la toxicidad por acetaminof6n.

5. Historia y Desarrollo Clfnico

El acetaminof6n tiene una historia que se remonta al siglo XIX, aunque su uso clfnico generalizado es mucho m6s reciente. Su precursor, la acetanilida, fue introducida en 1886. Sin embargo, la acetanilida demostr6 ser t6xica debido a la formaci6n de metahemoglobinemia. El acetaminof6n fue sintetizado por primera vez en 1877 por Harmon Morse en la Johns Hopkins University, pero permaneci6 inexplorado hasta que se identific6 como un metabolito de la fenacetina. La fenacetina, introducida en 1887, se convirti6 en un analg6sico popular, aunque m6s tarde se asoci6 con nefropatfa y c6ncer.

No fue hasta 1947 que los investigadores del Instituto de Investigaci6n del Analg6sico y el Narc6tico de Nueva York, Brodie y Axelrod, establecieron que el acetaminof6n era el metabolito activo de la acetanilida y la fenacetina, y que, a diferencia de sus precursores, no producfa metahemoglobinemia. Este hallazgo fue fundamental para reintroducir el compuesto como un agente terap6utico seguro. A pesar de estos hallazgos prometedores, la comunidad m6dica fue inicialmente cautelosa debido a las preocupaciones sobre la toxicidad de los derivados de anilina.

El punto de inflexi6n lleg6 en la d6cada de 1950. En 1953, McNeil Laboratories introdujo el acetaminof6n bajo la marca **Tylenol**, comercializado inicialmente para ni6os y luego para adultos. Poco despu6s, en 1956, Sterling Drug Co. lanz6 el **Panadol** en el Reino Unido. Estos lanzamientos marcaron el inicio del uso masivo del acetaminof6n. Su comercializaci6n se centr6 en su capacidad para reducir la fiebre y el dolor sin los efectos secundarios gastrointestinales asociados con la aspirina. Desde entonces, el acetaminof6n ha crecido hasta convertirse en el

analgésico de venta libre más consumido, con una aceptación global que se basa en su eficacia y su favorable perfil de seguridad cuando se utiliza correctamente.

6. Usos Terapéuticos y Posología

El acetaminofén está indicado principalmente para el tratamiento sintomático del dolor leve a moderado y la reducción de la fiebre. Es altamente efectivo en condiciones como cefaleas, dolores musculares, dolor menstrual, dolor dental y osteoartritis. Su uso es particularmente valioso en pacientes pediátricos y en adultos mayores que pueden tener contraindicaciones para el uso de AINEs o aspirina, como aquellos con asma sensible a la aspirina o riesgo de sangrado gastrointestinal. Además, se utiliza frecuentemente en combinación con opioides para proporcionar una analgesia aditiva en el manejo del dolor más severo, permitiendo la reducción de la dosis de opioides y minimizando sus efectos secundarios.

La **posología** es el aspecto más crítico de su uso seguro. Para la mayoría de los adultos, la dosis oral terapéutica estándar es de 325 mg a 1000 mg cada 4 a 6 horas, según sea necesario. La dosis máxima diaria recomendada para adultos sanos ha sido históricamente de 4000 mg (4 gramos), aunque debido a la alta prevalencia de sobredosis accidentales, muchas agencias reguladoras y profesionales de la salud han recomendado reducir este límite a 3000 mg para minimizar el riesgo de toxicidad hepática. Es crucial que los pacientes sean conscientes de la presencia de acetaminofén en múltiples productos combinados, ya que la ingesta inadvertida de varios productos que contienen el fármaco es una causa frecuente de sobredosis.

En el ámbito pediátrico, la dosificación se calcula rigurosamente en función del peso corporal (generalmente 10-15 mg/kg por dosis) y debe ser monitoreada de cerca para evitar errores. La formulación intravenosa (IV) se ha convertido en una herramienta importante en el manejo del dolor agudo postoperatorio, ofreciendo un inicio de acción rápido y consistente, y contribuyendo a estrategias de ahorro de opioides. La estricta adherencia a los límites de dosis y la conciencia de la toxicidad potencial son esenciales para mantener el perfil de seguridad del acetaminofén, un medicamento que, a pesar de su ubicuidad, requiere respeto por su estrecho margen terapéutico.

7. Toxicidad: Hepatotoxicidad y Manejo

La **hepatotoxicidad** es la principal preocupación de seguridad asociada al acetaminofén y es la causa más común de insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos en muchos países desarrollados. Como se mencionó, la toxicidad resulta de la acumulación excesiva del metabolito tóxico NAPQI cuando las reservas de glutatión hepático se agotan tras una sobredosis (ya sea aguda o crónica/escalonada). Los factores de riesgo que aumentan la susceptibilidad a la toxicidad incluyen el consumo crónico de alcohol (que induce el CYP2E1), el ayuno o la desnutrición (que disminuyen las reservas de glutatión) y la coexistencia de enfermedad hepática.

La sobredosis aguda se define típicamente por la ingesta de más de 7.5 a 10 gramos en un período de 24 horas. Los síntomas iniciales (Fase I: 0-24 horas) pueden ser inespecíficos o nulos, incluyendo náuseas y vómitos. La Fase II (24-72 horas) se caracteriza por la elevación de las enzimas hepáticas (AST y ALT), que indican daño hepático. La Fase III (72-96 horas) es la fase de máxima hepatotoxicidad, donde se manifiesta la insuficiencia hepática aguda, coagulopatía, encefalopatía y, potencialmente, falla renal. Si el paciente sobrevive a esta fase crítica, la Fase IV implica la recuperación gradual, ya que el hígado tiene una notable capacidad de regeneración.

El manejo de la sobredosis de acetaminofén es una emergencia médica que requiere la administración oportuna del antídoto: la **N-acetilcisteína (NAC)**. La NAC actúa de dos maneras principales: primero, como precursor del glutatión, reponiendo las reservas hepáticas y permitiendo la detoxificación del NAPQI; y segundo, actúa como un donante de sulfhidrilo que puede inactivar directamente al NAPQI. La eficacia de la NAC es altamente dependiente del tiempo; si se administra dentro de las 8 horas posteriores a la ingestión, es casi 100% efectiva para prevenir la hepatotoxicidad grave. El tratamiento se guía por el nomograma de Rumack-Matthew, que relaciona los niveles séricos de acetaminofén con el tiempo transcurrido desde la ingestión para determinar el riesgo y la necesidad de tratamiento con NAC. En casos de insuficiencia hepática fulminante a pesar del tratamiento con NAC, el trasplante de hígado puede ser la única opción de supervivencia.

8. Debates y Perspectivas Futuras

A pesar de su antigüedad y uso generalizado, el acetaminofén sigue siendo objeto de debates científicos y regulatorios. Uno de los principales focos de discusión es su mecanismo de acción exacto, especialmente la relevancia de la COX-3 y su interacción con el sistema cannabinoide. Una comprensión más profunda de su farmacodinámica podría permitir la síntesis de análogos con un perfil de toxicidad reducido o una eficacia mejorada. Otro debate persistente se centra en la seguridad durante el embarazo, con algunos estudios observacionales sugiriendo una posible asociación entre la exposición prenatal y ciertos resultados neuroconductuales en la descendencia, aunque estos hallazgos aún no son concluyentes y requieren más investigación epidemiológica rigurosa.

Desde una perspectiva de salud pública, el debate se centra en la regulación de las dosis máximas y el empaquetado. Dada la facilidad de acceso y el riesgo de sobredosis accidental, ha habido movimientos regulatorios para reducir la dosis unitaria máxima en productos de venta libre y limitar la cantidad total de acetaminofén disponible en un solo paquete. El objetivo es reducir la incidencia de insuficiencia hepática aguda, que impone una carga significativa en los sistemas de salud. La educación pública sobre la identificación del acetaminofén en productos combinados y la estricta adherencia a las pautas de dosificación son estrategias esenciales para mitigar este riesgo inherente.

Las perspectivas futuras incluyen la investigación de nuevas formulaciones de liberación controlada y el desarrollo de biomarcadores más sensibles para la detección temprana de la toxicidad hepática. Además, la investigación continúa explorando el papel del acetaminofén en el manejo del dolor crónico y su potencial uso en la reducción de la ansiedad o el dolor emocional, un área de investigación emergente que sugiere que sus efectos centrales podrían extenderse a la modulación de respuestas psicológicas. En resumen, el acetaminofén, aunque un medicamento bien establecido, continúa evolucionando en términos de comprensión científica y regulación clínica.

9. Lecturas Adicionales

[Paracetamol - Wikipedia, la enciclopedia libre.](#)

[Acetaminophen Toxicity - StatPearls \(NCBI Bookshelf\).](#)

[FDA: Acetaminophen Safety and Availability.](#)

[Mechanism of Action of Acetaminophen: A Central Cyclooxygenase Inhibition?](#)