

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE
LAS AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**“VARIACIÓN EN LA ACTIVIDAD METABÓLICA DE
LAS ISOENZIMAS DEL CYP 450 INVOLUCRADAS EN
EL METABOLISMO HEPÁTICO DEL PARACETAMOL:
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA POBLACIÓN
PEDIÁTRICA Y GERIÁTRICA”**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR
POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA.**

MARÍA JOSÉ GONZÁLEZ SALAZAR

TUTORA: DRA. YAJAIRA QUESADA ROJAS

SAN JOSÉ, AGOSTO, 2018

Agradecimientos

Al concluir una etapa tan importante en mi vida no puedo más que agradecer; primero a Dios, pues fue él quien me dio la sabiduría, la fortaleza, la fe y la perseverancia para aceptar que en manos suyas esta cada uno de mis anhelos y metas, también quiero agradecerle profundamente por cada uno de mis pilares de vida, las personas que han estado ahí desde que tengo memoria y que sin ellos, sin su amor y apoyo incondicional definitivamente yo no estaría en este punto.

Les agradezco con todo mi corazón a mis padres, María Isabel Salazar Montero y Pablo González Medina, por ser mi cable a tierra, por ser para mí la representación tangible del amor de Dios, por ser siempre mi bastón y sostenerme incluso en momentos en los que yo no podía, gracias infinitamente por estar aquí en cada etapa de mi vida, y como les digo, este y cada uno de mis logros es más suyo que mío, por ustedes soy y estoy; son mi inspiración.

A mis hermanos, Michael Medina Salazar y Paola González Salazar, por ser siempre un apoyo fundamental en mi vida y por alivianar mis luchas de vida, gracias por cada muestra de amor y por cada regaño cuando más lo necesité, gracias por estar para mí sin pedir nada a cambio; le agradezco específicamente a mi hermana, Pao, por darme el mejor regalo, mi sobrino, Ian, pues desde que supe que sería tía él se convirtió en el amor más puro y sincero, él que sin darse cuenta con una sonrisa ilumina mi vida y me da fuerzas de seguir y ser cada día mejor, porque quiero ser el mejor ejemplo posible, porque él me inspira a seguir soñando.

Le doy gracias también a mi tía Ana Gómez, a mi prima Nancy Palma y por supuesto a mis abuelitos, María Anita Medina y Pablo González, por ser parte de mi historia, por tantos recuerdos que atesoro, por siempre tener palabras de apoyo, por siempre tener un abrazo lleno de amor para mí. Le agradezco profunda y especialmente a mi ángel, Domingo Salazar Burgos, por darme la paz y la fortaleza en los momentos que más lo necesito, por darme tanta felicidad con solo recordar el amor que me transmitía con cada palabra o caricia que logro recordar.

A mis compañeras y amigas que estuvieron durante todo este proceso, Kimberly Feng; Fernanda Gallo, Marcela Chavarría, Nicole García, Elena Ku y Arianna Pérez; gracias por

cada recuerdo compartido, cada risa, cada lágrima, cada palabra de apoyo, cada buen deseo, gracias por acompañarme, escucharme y animarme hasta el último momento.

Le agradezco a mi tutora, la Dra. Yajaira Quesada por confiar en mí para desarrollar este proyecto, por ayudarme, apoyarme y motivarme hasta el último día, por todo el esfuerzo y la dedicación que brindó durante todo este tiempo.

Le doy gracias a todas las personas que Dios puso en mi camino para demostrarme que acompañada siempre se llega más lejos, a esas personas que me brindaron todo el cariño y ánimo durante esta etapa.

Dedicatoria

Principalmente a Dios, pues sin su bondad, sin sus infinitas muestras amor y perdón yo no hubiese podido culminar esta etapa, este sueño.

Con el más profundo amor y agradecimiento a mis padres y mis hermanos por ser mi inspiración de vida, mi fuente de amor, mi soporte.

A mi sobrino, por enseñarme a amar de una manera que no creí posible, por iluminarme mis días, por tantas muestras del amor más sincero e incondicional.

Pensamiento

“El éxito debe medirse no por la posición a que una persona ha llegado, sino por su esfuerzo para triunfar”.

Brooker T. Washington

CONTENIDO

Resumen.....	6
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN	7
Planteamiento del problema.....	7
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
Justificación	10
Internacionales	12
Nacionales	15
CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL	17
Uso de medicamentos en pediatría	19
Paracetamol.....	26
Farmacología	29
Farmacocinética	30
Toxicidad.....	31
Citocromo P-450	35
Historia	36
Nomenclatura.....	36
Clasificación	37
Características generales	38
Mecanismos de biotransformación	40
Metabolismo de xenobióticos.....	41
Mecanismo de acción del citocromo P-450	42
Contenido hepático de isoenzimas del CYP-450 durante el desarrollo	51
CYP-450 durante la ontogenia	52
Variaciones en reacciones de Fase II respecto a la edad	57
Glutación S- transferasa.....	57

N-acetiltransferasa (NAT)	59
UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)	59
Sulfotransferasa (SULT)	60
Cambios farmacológicos del paracetamol en edad geriátrica	62
Cambios metabólicos relacionados con la edad	65
Efecto del envejecimiento sobre la lesión hepática inducida por paracetamol	67
Intoxicación por paracetamol.....	67
Diagnóstico.....	68
Manejo general	71
Manejo específico	74
Definición de la lesión hepática y consecuencias de la hepatotoxicidad	79
Factores de riesgo de hepatotoxicidad.....	80
Factores genéticos.....	80
Edad	81
Sexo.....	81
Estado nutricional	81
Enfermedades concomitantes	82
Hepatopatías previas	82
Uso de paracetamol en edad gestacional	83
El paracetamol y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)	83
Uso de paracetamol en pediatría	84
Farmacocinética y farmacodinamia del paracetamol en neonatos	85
Uso de paracetamol en geriatría	86
Fallo renal agudo debido a la intoxicación por paracetamol	90
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	92
Método	92
Fuentes de información	92
Tabla 2. Fuentes de información	93
Categoría 1. Actividad enzimática.....	99

Categoría 2. Actividad metabólica.....	99
Categoría 3. Isoenzimas del citocromo P-450.....	99
Categoría 4. Toxicidad hepática del paracetamol.....	99
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	100
Categoría 1. Actividad enzimática	100
Categoría 2. Actividad metabólica	103
Categoría 3. Isoenzimas del citocromo P-450	106
Categoría 4. Toxicidad hepática del paracetamol	110
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	115
Conclusiones	115
Recomendaciones.....	118
Universidad Internacional de las Américas.....	118
Estudiantes de farmacia.....	118
Farmacéuticos.....	118
Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica.....	118
Profesionales en medicina	119
Caja Costarricense del Seguro Social	119
Población en general	119
Centro Nacional de Control de Intoxicaciones.....	119
Área investigativa	120
REFERENCIAS	121

Tablas

Tabla 1. Comparación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos entre niños y adultos.....	21
Tabla 2. Fuentes de información.....	89

Figuras

Figura 1. Cambios fisiológicos y metabólicos durante el desarrollo asociados a la farmacocinética de los medicamentos.....	22
Figura 2. Ciclo catalítico general del Citocromo P-450..	40
Figura 3. A) Distribución porcentual del contenido de CYP450 en hígado adulto humano; B) Estimación porcentual de la contribución de enzimas CYP en el metabolismo de fármacos disponibles actualmente en el mercado.	42
Figura 4. Flujograma de tratamiento de intoxicación por paracetamol.	69
Figura 5. Aplicación de nomograma de Rumack Mathew en intoxicación por paracetamol.	73
Figura 6. Algoritmo de detección y actuación ante una intoxicación por paracetamol con tiempo desde la ingesta conocido	74
Figura 7. Efecto de la edad en el mecanismo hepatotóxico del paracetamol	85

Resumen

El presente trabajo de investigación posee una metodología de revisión bibliográfica, su objetivo general es analizar la capacidad tóxica del paracetamol en la población pediátrica y geriátrica ante la variación de la actividad enzimática de las isoenzimas del citocromo P-450 involucradas en el metabolismo hepático de éste. Para su elaboración, posterior a la recolección, selección y análisis de las diferentes fuentes bibliográficas, se realizó la discusión de los resultados y las conclusiones pertinentes. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo mediante las bases de datos electrónicas, tales como: Elsevier, An Internacional Journal of Medicine, ScienceDirect, British Journal of Clinical Pharmacology, Binasss, Ebsco, Scielo, PubMed y la Biblioteca del Hospital México.

Al respecto, el paracetamol es el fármaco de acción analgésica y antipirética más utilizado, y presenta una alta tasa de casos reportados de intoxicaciones, a pesar de estos datos, su comportamiento farmacocinético en poblaciones con características fisiológicas especiales, como ocurre en la población pediátrica y geriátrica, no se encuentra del todo esclarecido; por tanto, se debe tomar en cuenta estos aspectos e individualizar su terapia, con el fin de evitar eventos tóxicos.

Se concluye que en la actividad metabólica en estos grupos, la edad representa un factor importante en el balance entre las reacciones de activación metabólica y los procesos de neutralización y/o eliminación de sustancias xenobióticas. A los estudiantes de farmacia se les recomienda realizar proyectos de investigación cualitativos y cuantitativos, con el fin de analizar la relevancia del impacto de las alteraciones fisiológicas en la respuesta farmacológica, y cómo éstas pueden alterar la toxicidad de los fármacos.

Palabras clave: paracetamol, geriátrica, pediatría, citocromo P-450, isoenzimas, metabolismo.

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

El paracetamol actualmente representa uno de los fármacos que con más frecuencia se relaciona a un uso excesivo; además, es considerado como el fármaco de acción analgésica y antipirética más utilizado alrededor del mundo, esto por facilidades como su comercialización sin necesidad de prescripción médica. A pesar de tener un rango terapéutico amplio que le confiere cualidades como seguridad y efectividad, la utilización de dosis supra-terapéuticas es un evento común y se ha demostrado que puede conducir a necrosis hepática, que puede incluso ser fatal. Esto ocurre en gran parte por una falta de conocimiento de la dosis terapéutica, porque no se reconoce que este fármaco viene en conjunto con otras formulaciones, o bien, porque en ocasiones se llega a subestimar el potencial tóxico de este fármaco. (Vargas, 2016)

Según datos del Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (CNI) para el año 2010, los agentes más frecuentemente relacionados en intoxicaciones son en primer lugar los medicamentos y en segundo lugar los plaguicidas, debido a que en Costa Rica, para ambos, generalmente su distribución y eliminación tienen poca regulación. Además, se pueden definir dos picos de edades donde las intoxicaciones son más frecuentes, estas son los niños menores de 6 años y de 9–45 años y, la distribución según el sexo es de 51% mujeres y 48% hombres. Los adultos mayores y los niños son los más afectados, ya que se asocia la probabilidad de intoxicación a factores como problemas para leer o alteraciones cognitivas para el primer grupo etario, o por tener acceso a los medicamentos en el segundo caso. Los medicamentos más frecuentemente implicados en intoxicaciones son el paracetamol, clonazepán, antihistamínicos como clorfeniramina y difenhidramina, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno y antidepresivos como fluoxetina. (Araya, Fallas y Moya, 2010)

También, en el año 2014, se registraron 4703 casos de intoxicaciones medicamentosas, es decir, un promedio de 12 casos al día. En donde, los medicamentos con acción analgésica, ansiolítica, antihistamínica y antibiótica fueron los que causaron el mayor número de casos de intoxicaciones. Para este mismo año, el acetaminofén y el clonazepán fueron los dos

medicamentos con más casos reportados; esto se asocia a que el acetaminofén es un medicamento de uso común en la población para el tratamiento del dolor y fiebre. (Solís, 2015)

Para el año 2015 registró 3.376 intoxicaciones en niños menores de 12 años, mientras que para el año 2016 la cifra subió a 3.525 episodios por diferentes fuentes de intoxicación; en donde los principales agentes involucrados continúan siendo los fármacos, con un 43% (1.530 niños afectados). (Centro Nacional de Control de Intoxicaciones, 2017)

Por otro lado, en lo referente a los aspectos farmacocinéticos, el paracetamol se metaboliza en su totalidad en el hígado, más específicamente, mediante el complejo enzimático citocromo P-450, dado esto, cualquier alteración en la actividad catalítica de este, podría alterar la toxicidad de este. (Vargas, 2016)

Es por esto que surge el cuestionamiento acerca de si el paracetamol puede presentar una toxicidad mayor en personas donde por características fisiológicas, específicamente la capacidad metabólica relacionada a alteraciones según la edad; se pueda alterar el comportamiento farmacocinético del fármaco, con el fin de establecer si la edad representa un riesgo mayor ante la administración del mismo.

Tomando la información anterior como base, se puede plantear la siguiente pregunta:

¿Cuál es la capacidad tóxica del paracetamol en la población pediátrica y geriátrica ante la variación de la actividad enzimática de las isoenzimas del citocromo P-450 involucradas en el metabolismo hepático de este?

Objetivo general

Analizar la capacidad tóxica del paracetamol en la población pediátrica y geriátrica ante la variación de la actividad enzimática de las isoenzimas del citocromo P-450 involucradas en el metabolismo hepático de éste.

Objetivos específicos

Comparar la actividad enzimática de las isoenzimas del citocromo P-450 encargadas del metabolismo hepático del paracetamol en la población pediátrica y geriátrica.

Describir la variación de la actividad metabólica de las isoenzimas del citocromo P-450 en la población pediátrica y geriátrica.

Identificar la alteración de la toxicidad hepática del paracetamol relacionada la variación de la actividad enzimática del citocromo P-450 en la población pediátrica y geriátrica.

Justificación

El acetaminofén es uno de los fármacos de acción analgésica y antipirética de mayor uso, tanto a nivel clínico como domiciliario, esto relacionado a factores como su libre comercialización, su alta efectividad y su bajo costo, lo cual hace más factible que sea uno de los principales agentes causantes de sobredosis accidentales e intencionales que conllevan a consultar a los servicios de Urgencias. Sin embargo, una gran parte de las personas que lo consumen no tienen conocimiento acerca de la dosis terapéutica de dicho fármaco, lo que proporciona el riesgo de sufrir efectos relacionados a las dosis supra-terapéuticas, siendo el de mayor gravedad la hepatotoxicidad; aunque el paracetamol presenta alta seguridad, cuando se utilizan dosis que se encuentran por encima de la ventana terapéutica, es una de las principales causas del desarrollo de insuficiencia hepática a largo plazo. Por ello, es de suma importancia conocer acerca del uso racional del acetaminofén y las principales consecuencias asociadas a la administración excesiva del mismo, con la finalidad de evitar posibles eventos tóxicos. (Paniagua y Zúñiga, 2016)

Por otra parte, la capacidad tóxica del paracetamol a nivel social, en ocasiones, es altamente subestimada, esto se puede deber principalmente al fácil acceso que representa adquirirlo en cantidades, muchas veces, por encima de las realmente necesarias, es por esto que en Costa Rica, entre los años 2007 y 2011, se reportó en el Departamento de Medicina Legal, del Organismo de Investigación Judicial (OIJ), cerca de 497 defunciones por intoxicaciones producidas con plaguicidas, drogas de abuso, medicamentos, gases, hidrocarburos y agentes químicos. Esto representa una tasa de mortalidad de 11 personas por cada 10 000 habitantes. Con respecto a medicamentos, las combinaciones más frecuentes se producen con medicamentos que presentan las mismas propiedades farmacológicas como combinaciones de sedantes. En segundo lugar, se encuentran los analgésicos como el acetaminofén y los analgésicos opioides como la oxicodona, meperidina, tramadol, metadona y morfina. Según el Informe de consultas atendidas del CNI del Hospital Nacional de Niños, el medicamento que causó mayor número de casos por intoxicaciones durante este periodo fue el acetaminofén. (Arroyo, Sala y Arias, 2014)

También es importante destacar que la investigación pretende determinar si es posible que la toxicidad del paracetamol se vea alterada por factores fisiológicos relacionados directamente a la edad, más específicamente en edad pediátrica y geriátrica, pues según la tendencia de

intoxicaciones medicamentosas respecto a los grupos etarios, en un estudio publicado en Costa Rica se indica que:

El número casos de intoxicaciones crecieron a partir de niños menores de 1 año hasta alcanzar un máximo en la población de 1 a 14 años. Se ha observado que el riesgo de sufrir una intoxicación es conforme el niño crece. Respecto a las defunciones, los casos en niños de edades de los 0 hasta 7 años de edad fueron pocos y aumentó después de los 7 años con un máximo en las poblaciones de 15-29 y 30-44 años. (Arroyo, Sala y Arias, 2014, p 4)

En relación a la información obtenida en el CNI acerca del uso del paracetamol se tiene que “cada año unas 530 personas sufren de una intoxicación por exponerse a una sobredosis de acetaminofén y un 80 % son niños menores de 3 años” (Quirós, 2010, p 1)

Además, de acuerdo con estadísticas de la Caja Costarricense del Seguro Social, para el año 2012 se muestra que el 58% de las consultas realizadas al CNI, se deben al mal uso de medicamentos. También, se señala que alrededor del 40% de los ancianos se administran su medicación de manera inadecuada, además, consumen pocos fármacos prescritos, y se indica que las personas mayores de 65 años son los que más medicamentos consumen, debido a la presencia de pluripatologías, pluriprescripciones, polifarmacia y automedicación, lo que trae consigo fallos en la farmacoterapia, de manera que, en general, después los 60 años de edad es donde ocurren mayor cantidad de casos de intoxicaciones medicamentosas. (Paniagua y Zúñiga, 2016)

Por estas razones, es conveniente estudiar el alcance tóxico del paracetamol, y determinar si en poblaciones con características metabólicas especiales y donde su uso es elevado, se podría potencializar los efectos adversos de dicho fármaco.

Antecedentes

El paracetamol se descubrió en Alemania a finales del siglo XIX, pero no se usó ampliamente hasta mediados del siglo XX.

La toxicidad de los analgésicos de venta libre (OTC) se hizo notoria en las décadas de 1960 y 1970, sin embargo, el paracetamol se consideró seguro a dosis terapéuticas. Posteriormente, de manera paulatina aumentaron los reportes de abuso del paracetamol, reemplazando incluso a los analgésicos más tóxicos disponibles en ese momento como acetanilida y fenacetina. En los países nórdicos, su uso aumentó aproximadamente cinco veces entre 1978 y 1988; y entre 1994 y 1995 el consumo en algunos países desarrollados fue alrededor de 20 g por persona por año, mientras que, en países como el Reino Unido, Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda, el consumo fue superior a 8 g por persona por año. (Sheen, Dillon, Bateman, Simpson y Macdonald, 2002)

Internacionales

Acerca de lo investigado con respecto a la toxicidad del paracetamol a nivel internacional, se tiene que en pediatría, en España, para el año 2003, los autores Garcés, Parra, Munné y Burillo en el estudio “Intoxicación por paracetamol líquido en menores de 6 años: cambios en la dosis tóxica”, indican que la intoxicación por paracetamol es la primera causa de intoxicación medicamentosa aguda (IMA) en niños menores de 6 años, Sin embargo, concluyen que, a pesar de que clásicamente se consideraba como dosis tóxica de paracetamol en pediatría la de 150 mg/kg, en niños menores de 6 años con IMA por paracetamol es relativamente poco frecuente el desarrollo de hepatotoxicidad y los casos fatales prácticamente nulos, por ello, abogan por aumentar la dosis tóxica ingerida a cifras de entre 200 y 250 mg/kg.

También en España para este mismo año en el estudio “Intoxicación por paracetamol en menores de 6 meses: error de dosificación” de los autores Fernández, Mintegi y Martínez, se tiene que en lactantes menores de 6 meses, la intoxicación por paracetamol suele ser secundaria a un error de dosificación por parte de los cuidadores, y que esta supone una mayor gravedad en este grupo, de manera que se concluye que estos pacientes son especialmente susceptibles por su inmadurez hepática a la intoxicación, requiriendo un tratamiento más agresivo y oportuno.

En relación a estudios dirigidos a la población geriátrica, en una revisión bibliográfica titulada “Drug metabolism and ageing” (Metabolismo y envejecimiento de los medicamentos) realizado en el año 2004 en Reino Unido por los autores Kinirons y O’Mahony, se refiere que desde el descubrimiento en la década de 1960 y principios de la década de 1970, de que el

envejecimiento puede afectar el metabolismo de los medicamentos, se ha intentado comprender los principios que alteran el metabolismo de los mismos. Estos incluyen el reconocimiento del papel central del hígado, la identificación de la familia de enzimas del citocromo (CYP), el reconocimiento de que hay numerosas isoenzimas del CYP responsables del metabolismo de varios fármacos; por lo que se concluye que la creciente variabilidad interindividual en el metabolismo de los medicamentos, la acción de los medicamentos y las reacciones adversas es una característica primordial de la edad avanzada.

Con respecto a los aspectos farmacocinéticos en niños, en Chile para el año 2007, Saavedra, I.; et al, en el estudio “Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico” reportan que tomando como base estos, la intoxicación por paracetamol en niños se puede relacionar ampliamente a la expresión de las isoenzimas del citocromo p-450 involucradas en su metabolismo, ya que muchas de estas enzimas metabolizadoras de fármacos, principalmente de fase I, exhiben cambios dinámicos de expresión perinatal que están regulados principalmente por mecanismos vinculados al nacimiento y secundariamente a la madurez, por tanto, en general, se tiene que la actividad enzimática se desarrolla de forma progresiva, por lo que la actividad metabólica está en general reducida en el recién nacido y todavía más en el prematuro, no alcanzando los valores del adulto hasta los 2 a 3 años de edad, lo que supondría un mayor potencial tóxico.

Para este mismo año en el análisis retrospectivo sistemático “Liver unit admission following paracetamol overdose with concentrations below current UK treatment thresholds” (Admisión a la unidad hepática después de una sobredosis de paracetamol con concentraciones inferiores a los umbrales de tratamiento actuales en el Reino Unido) elaborado en Reino Unido por los autores Beer et al, concluyen que aún en algunos pacientes con concentraciones plasmáticas de paracetamol relativamente bajas y una función coagulante normal, presentan un importante riesgo de desarrollar una necrosis hepática potencialmente mortal dentro de las primeras 15 horas posteriores a su administración. Además, no se puede excluir la posibilidad de que en algunos de estos casos, la hepatotoxicidad desarrollada en el intervalo entre la sobredosis y la presentación de la sintomatología relacionada no fue determinada con precisión.

Continuando con la población geriátrica, en el 2009 se realizó el estudio “Uso de medicamentos que actúan en el sistema del citocromo P450 en personas de edad avanzada”, cuya

metodología fue transversal de base poblacional de individuos ancianos con edades mayores o iguales a 60 años, en Brasil y por los autores Cabrera, Dip, Furlan y Rodrigues, en él los resultados demuestran que los ancianos usan altos niveles de medicamentos que actúan sobre el CYP-450, lo que aumenta el riesgo de interacciones de medicamentos en un grupo que ya es vulnerable a los efectos adversos del fármaco.

Según los autores Lee, Larson y Todd en el estudio “The management of acute liver failure” (Manejo de la insuficiencia hepática aguda) publicado en el 2011 en Estados Unidos, señalan que, en general, el paracetamol es una toxina dosis-dependiente, dado que la mayoría de las ingestiones que conducen a insuficiencia hepática aguda exceden los 10 g por día. Sin embargo, una lesión hepática severa puede ocurrir también con menor frecuencia, cuando se administran dosis tan bajas como 3-4 g al día. Por tanto, se llega a la conclusión de que niveles bajos de paracetamol, no descartan la probabilidad de hepatotoxicidad, ya que el momento de la ingestión los signos de esta pueden ser relativamente remotos o incluso ausentes, especialmente cuando la administración es de carácter involuntario o ha ocurrido de manera crónica.

En Chile, para el año 2012 los autores Bravo et al, en un estudio transversal y retrospectivo llamado ‘Caracterización de la ingestión por sobredosis de paracetamol. Reporte de un centro de información toxicológica chileno’, refieren que el paracetamol es fácilmente accesible por su bajo costo, amplia disponibilidad y por contar con múltiples presentaciones, dosificaciones y formulaciones. Además, según datos clínicos se sugiere que la toxicidad ocurre con ingestiones agudas superiores a los 150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años. De manera que se concluye que cuando se superan estas dosis, el paracetamol puede generar insuficiencia hepática fulminante y necesidad de trasplante hepático, si no se administra oportunamente el antídoto, N-acetilcisteína.

Además, en el trabajo final para optar al título de Químico Farmacéutico, “Caracterización de eventos adversos e intoxicaciones por medicamentos con condición de comercialización venta libre (programa distrital de farmacovigilancia bogotá 2008 – 2012)” publicado en el año 2014 por el autor Montaña en Colombia, cuya metodología fue descriptiva retrospectiva de corte transversa, se tiene que dentro de sus principales conclusiones esta que los medicamentos con condición de comercialización de venta libre, implicados en procesos de

intoxicaciones en el periodo de estudio fueron: el Acetaminofén 48,35%, el grupo de los AINES (Ácido Acetilsalicílico “10,60%”, Ibuprofeno “10,45%”, Naproxeno “6,12%”) con un 27,17%.

Respecto a las principales intoxicaciones reportadas en Ecuador, en el 2016 el estudio de tipo exploratorio, descriptivo, observacional y transversal, “Incidencia de las intoxicaciones: un caso en hospital de Ecuador” cuyos autores Segura, Lam, Santos, López y Sanmartín hacen referencia a que las intoxicaciones medicamentosas por analgésicos y anticonvulsivantes, es de gran relevancia desde el punto de vista de su uso y morbilidad. Entre ellos destacan mayormente el paracetamol, los salicilatos y los analgésicos-antiinflamatorios, los cuales son fácilmente accesibles para la población. Dentro de las principales conclusiones se encuentra que las personas involucradas en estos casos pueden pertenecer a cualquier grupo etario y puede a cualquier sexo, sin embargo, en esta investigación se muestra una predominancia del género masculino (66,35%) y edad adulta entre 20-49 años (60,58%).

Para el año 2017 los autores Allegaert y Van den Anke en su estudio “Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief” (Uso perinatal y neonatal de paracetamol para aliviar el dolor) realizado en Bélgica, reportan que el paracetamol es el fármaco más utilizado para tratar el dolor o la fiebre en mujeres embarazadas y en recién nacidos, además, concluyen que en estas etapas hay un aumento importante en el aclaramiento de paracetamol. En conclusión, es razonable anticipar que el efecto analgésico del paracetamol disminuirá más rápido, mientras que las dosis más altas pueden resultar en metabolitos tóxicos oxidativos incluso más altos.

Nacionales

Por otra parte, a nivel nacional, se analizó el impacto del uso del paracetamol y la importancia de reconocer este como uno de los medicamentos mayormente implicados en casos de sobredosis, para ello, la doctora Quirós en el estudio observacional-retrospectivo “Error de medicación: consultas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones el año 2007”, refiere que el acetaminofén se encuentra dentro de los fármacos con más casos reportados de errores de medicación, siendo los errores más comunes la administración de un medicamento incorrecto y de una dosis inapropiada, y que, a pesar de que este fenómeno puede afectar cualquier edad, el tipo de paciente más susceptible a los efectos tóxicos es el pediátrico, sin embargo, también hace énfasis en que los adultos mayores tienen más errores con medicamentos que cualquier otro

grupo etario; de manera que se concluye que es necesario mejorar la comunicación y educación del personal del área de salud y los pacientes con relación al buen uso de los medicamentos.

Asimismo, mediante un análisis experimental publicado en el año 2016 por los autores Pérez y Rojas titulado “Variabilidad en el contenido y el peso de tabletas de acetaminofén 500 mg consumidas en Costa Rica”, mencionan que el acetaminofén representa uno de los fármacos de mayor consumo, así como de los principales medicamentos implicados en casos de intoxicaciones de diferentes naturalezas, por lo que constituye un foco importante de estudio, dado el interés social de contar con productos farmacéuticos de alta calidad en la fabricación y seguridad tras su administración, más al tratarse de las implicaciones relacionadas con el uso excesivo del paracetamol, el cual se le ha vinculado por décadas con el daño hepático en pacientes que lo utilizan de manera abusiva, por tanto, se concluye que la seguridad y el potencial tóxico se relaciona no solo a características propias de la persona, sino también a las del fármaco.

Según los datos obtenidos, tanto a nivel internacional como nacional, es por esto la importancia de un estudio a profundidad de la capacidad tóxica del paracetamol dirigido a poblaciones que, por características fisiológicas, puedan presentar una mayor susceptibilidad ante los efectos nocivos tras la administración excesiva de dicho fármaco.

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

En este apartado se desarrollarán las bases teóricas tomadas para fundamentar la presente investigación. Cabe destacar que para la primera parte de este apartado, se tomó como fuente principal de información los autores Risso, 2008 y Saavedra, I. et al, 2008.

Generalidades del metabolismo hepático

Es importante inicialmente entender las generalidades del metabolismo hepático de los compuestos exógenos, para ello se tiene que el hígado es considerado el principal responsable del proceso de detoxificación de dichos compuestos, esto debido, por un lado, a su estratégica localización anatómica, lo cual le permite actuar como barrera contra las toxinas ingeridas y por otro lado, como consecuencia de su localización, ha tenido la capacidad de desarrollar evolutivamente una importante reserva de sistemas enzimáticos que le permite cumplir dicho papel. Sin embargo, en ocasiones, los productos resultantes de algunos procesos metabólicos derivan en compuestos de mayor toxicidad. Este aspecto es de vital importancia en algunos de los mecanismos implicados en la hepatotoxicidad y hepatocarcinogenicidad. (Risso, 2008)

Además, si bien existen algunos compuestos que pueden ser eliminados sin sufrir ninguna alteración estructural; la mayoría son eliminados luego de sufrir un proceso de biotransformación, que tiene como objetivo principal introducir una serie de modificaciones químicas en la molécula con la finalidad de aportarle características no polares, de manera que sea más hidrosoluble y facilitar así su excreción no sólo mediante vía renal, sino también por bilis y en menor proporción en fluidos como sudor y saliva. Esta necesidad surge ya que los compuestos exógenos no polares o insolubles en agua, muestran la tendencia a acumularse en el organismo, por lo que se requiere convertirlos en productos polares para poder ser eliminados. (Risso, 2008)

Como se desarrollará más adelante, el proceso de biotransformación se divide en dos fases (fase I y fase II), esto ocurre de manera independiente del lugar donde se lleva a cabo el metabolismo, según (Risso, 2008, p 3):

Particularmente, las reacciones oxidativas de fase I pueden dar como resultados compuestos de mayor toxicidad, en contraste con la fase II, como por ejemplo en el caso de los insecticidas órgano fosforados (paratión y malatión a paraxón y malaxón respectivamente) los hidrocarburos y nitrosaminas del tabaco, el tetracloruro de carbono, el paracetamol, el cloroformo y el halotano.

De manera general en cuanto al proceso farmacocinético, se tiene que una vez que un fármaco ingresa al organismo ocurren, de manera secuencial, las etapas de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción (proceso ADME), dicho proceso es condicionado por una serie de variables físico-químicas y fisiológicas. Dentro de las principales variables físico-químicas, se encuentra el peso molecular, coeficiente de partición y el pH, la lipo/hidrosolubilidad de la molécula, la unión a proteínas plasmáticas y el tipo de metabolismo respectivamente para cada etapa. Mientras que en lo que respecta a los factores fisiológicos, se tiene el pH gástrico, la gastromotilidad, flujo sanguíneo de los órganos y tejidos, la concentración y actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos y la función renal. (Saavedra, I. et al, 2008)

En pediatría, según (Saavedra, I. et al, 2008, p 1) se refiere que “desde el nacimiento hasta la edad adulta se producen una serie de modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas, que afectan estos procesos farmacocinéticos, así como también algunos aspectos farmacodinámicos que afectan la acción de las drogas” y que, estas alteraciones son máximas en la época perinatal, por lo que lo más adecuado sería utilizar medidas adaptativas que condicionen las respuestas farmacocinéticas.

Haciendo una mención más específica a la fase de biotransformación, los fármacos para ser eliminados del organismo deben ser transformados en compuestos más polares e hidrosolubles, lo que facilita su eliminación por los riñones, bilis o pulmones. La mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado, aunque pueden hacerlo en otros órganos tales como pulmones, riñones, suprarrenales y piel. (Saavedra, I. et al, 2008)

En pediatría, la actividad metabólica, en general, se encuentra reducida en el recién nacido.

Específicamente, “las reacciones de biotransformación fase I están reducidas en el recién nacido de término y todavía más en el prematuro, no alcanzando los valores del adulto hasta los 2 a 3 años de edad”. (Saavedra, I. et al, 2008, p2)

Por otra parte, en relación a la población geriátrica, se menciona que el envejecimiento tiene un impacto significativo en el comportamiento farmacocinético de los medicamentos, uno de los principales es en el metabolismo de los mismos, ya que ocurren alteraciones fisiológicas como una importante reducción en el tamaño y perfusión sanguínea del hígado, así como en la actividad de algunas pero no de todas las isoenzimas del Citocromo P-450 (CYP-450). Esto hace que se requiera una terapia farmacológica más individualizada en esta población considerada en riesgo. (Kinirons y O'Mahony, 2004)

Uso de medicamentos en pediatría

Para el desarrollo de esta sección se utilizará como fundamento en artículo de los autores Saavedra, I. et al, 2008.

Según (Saavedra, I. et al, 2008), para que una terapia farmacológica presente características como eficacia, segura y racionalidad en neonatos, lactantes y niños, se requiere el conocimiento de las diferencias en aspectos relacionados tanto al fármaco como al paciente, tales como el mecanismo de acción, absorción, metabolismo y excreción, que aparecen durante el crecimiento y desarrollo, debido a que se considera que todos los parámetros farmacocinéticos se modifican con la edad. De acuerdo con lo anterior, se desarrollarán a profundidad dichos parámetros.

Absorción: en cuanto a la absorción de un fármaco y su biodisponibilidad en el organismo depende en gran medida de la vía de administración. Sin embargo, en pediatría la vía de administración más utilizada es la oral, por lo que es necesario tener en cuenta ciertos aspectos adicionales relacionados directamente a esta población tales como:

- pH intraluminal: se tiene que después de las primeras 24 horas de vida se produce un estado significativo de aclorhidria, lo que resulta en un pH cercano a la neutralidad, específicamente con un valor entre 6 y 7, esto debido a la ingesta de líquido amniótico y a la inmadurez del sistema de secreción ácida. Dicho parámetro alcanza los valores del adulto alrededor de los 30 meses de edad. (Saavedra, I. et al, 2008)
- Vaciamiento gástrico: en niños, este presenta un comportamiento prolongado, errático y poco predecible, alcanzando los valores adultos hasta cerca de los 6 a 8 meses de edad. Mientras que durante los 2 a 4 primeros días de vida hay ausencia total del peristaltismo gástrico, por lo que el vaciamiento gástrico ocurre tras una combinación de factores como el incremento del tono de la musculatura gástrica, la contracción del antro y la presión hidrostática, lo cual depende directamente del tipo de alimentación (sólida o líquida). (Saavedra, I. et al, 2008)
- Madurez de la mucosa intestinal y de la función biliar: la función biliar es inmadura en el niño y más aún en el recién nacido, asociada a una escasa secreción biliar y por consiguiente a una alteración de la absorción de drogas liposolubles.
- Colonización del intestino por la microbiota. La presencia bacteriana específica tiene la capacidad de metabolizar algunas drogas e influir así en su biodisponibilidad. Durante la etapa fetal el tracto gastrointestinal es estéril. Es hasta las 4 a 8 horas tras el nacimiento donde se produce la colonización. (Saavedra, I. et al, 2008)

Transporte, distribución y almacenamiento: en neonatos, la unión a proteínas se encuentra disminuida por dos factores principales, la menor concentración protéica, ya que las proteínas plasmáticas recién alcanzan los valores adultos entre los 10 y 12 meses de edad y, las proteínas tienen una capacidad menor de unión en neonato. Además, la cantidad total de líquido corporal, incluyendo el extracelular es mayor en el recién nacido, aún más en el niño prematuro; posteriormente se observa cómo éste comienza a disminuir de manera paulatina, por lo que se observan valores generales de contenido de agua extracelular del 65% en el recién nacido pretérmino, 45% en el recién nacido a término, 33% a los 3 meses, 28% al año de vida y 20% en el adulto.

Es importante rescatar que, de manera proporcional, a medida que disminuye el agua corporal aumenta el porcentaje de grasa corporal que, en el recién nacido es del 12-15% del peso corporal total. Mientras que el contenido de grasa aumenta entre los 5 y los 10 años, para luego disminuir al llegar a los 17 años. En niñas aumenta al llegar a la pubertad, cerca de los 13 años, y poseen aproximadamente el doble de grasa corporal en comparación con los niños. (Saavedra, I. et al, 2008)

Metabolismo: en general, la actividad metabólica en el recién nacido se encuentra disminuida, más específicamente las reacciones de biotransformación de fase I están reducidas en el recién nacido de término y todavía más en el prematuro, de manera que se observan los valores aproximados del adulto hasta los 2 a 3 años de edad. (Saavedra, I. et al, 2008)

Según (Saavedra, I. et al, 2008, p 4):

Las reacciones de hidroxilación están muy reducidas durante los primeros meses de edad mientras que las de desalquilación muestran un menor grado de reducción en relación a lo que sucede en el adulto. Las reacciones en fase II (conjugaciones) también están reducidas en el niño. En general, la conjugación con ácido glucurónico no alcanza los valores del adulto hasta aproximadamente los 24 a 30 meses de edad, por ello las drogas que necesitan este proceso tienden a acumularse en el organismo. De las reacciones de conjugación la sulfatación es la única actividad enzimática totalmente madura al nacimiento. La concentración de ligandina o péptido y puede influir en la metabolización de fármacos en el hígado fetal. Esta proteína básica es la responsable de la captación de sustratos por las células metabolizadoras, la ligandina se une a la bilirrubina y otros compuestos (incluidos los fármacos).

A grandes rasgos, la actividad de los complejos enzimáticos muestra un incremento paulatino hacia el primer año de vida, en forma conjunta con las proteínas plasmáticas. (Saavedra, I. et al, 2008)

Eliminación: El riñón constituye el principal órgano excretor de fármacos e inicia su proceso de maduración desde el embarazo hasta los primeros meses de vida.

Por ello, los medicamentos que se excretan mediante mecanismos de filtración glomerular y secreción tubular activa; así como aquellas las drogas que sufren procesos de reabsorción tubular pasiva, resultan en una velocidad de excreción disminuida, ya que dichos mecanismos excretores renales no están desarrollados por completo al nacer. Por otro lado, la filtración glomerular de un fármaco depende de factores como la unión a proteínas plasmáticas, ya que sólo la fracción libre puede ser filtrada, de la perfusión sanguínea a nivel renal y de la superficie de filtración, y dado a que estos factores también se modifican durante el desarrollo, existen importantes diferencias interindividuales. En cuanto al recién nacido de menos de 34 semanas posee menos nefronas que el recién nacido a término, mientras que la velocidad de filtración y el flujo sanguíneo renal alcanzan los valores adultos hasta alrededor de los 2 años de vida. (Saavedra, I. et al, 2008)

Por otra parte, la intensidad en cuanto a la acción terapéutica de los diferentes fármacos y/o la aparición de los efectos tóxicos en niños, reflejan significativamente las diferencias existentes en relación con el adulto, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas. Una vez que se tiene conocimiento de estas diferencias, se debe tener especial precaución cuando se prescriben fármacos a esta población, sobre todo en tratamientos prolongados ya que pueden afectar los procesos de desarrollo y crecimiento y generar importantes efectos adversos, que en ocasiones se presentan con muy poca frecuencia o de todo no ocurren en el adulto, o bien que se presenten con una gravedad considerablemente mayor. (Saavedra, I. et al, 2008)

Existen diversos fármacos que son ampliamente utilizados en los niños, tales como cisaprida, ketoprofeno, omeprazol, loratadina, amoxicilina-clavulanato, topiramato y paracetamol. (Saavedra, I. et al, 2008)

Respecto a éste último, (Saavedra, I. et al, 2008, p 5), indica que:

Un estudio realizado por Anderson et al (2000), describió la farmacocinética de paracetamol en neonatos e infantes ($n = 30$) y la compararon con datos de 4 estudios similares ($n = 221$) para dosis entre 30 a 40 mg/kg durante 2 días y concluyeron que el clearance de paracetamol al nacer es de 62% y el volumen de distribución es 174% comparado con niños mayores. Concluyeron además que una concentración de aproximadamente 10 mg/l puede ser alcanzada con una dosis de 45 mg/ kg/día al nacer y con una dosis de 90 mg/kg/día en niños de 5 años de edad.

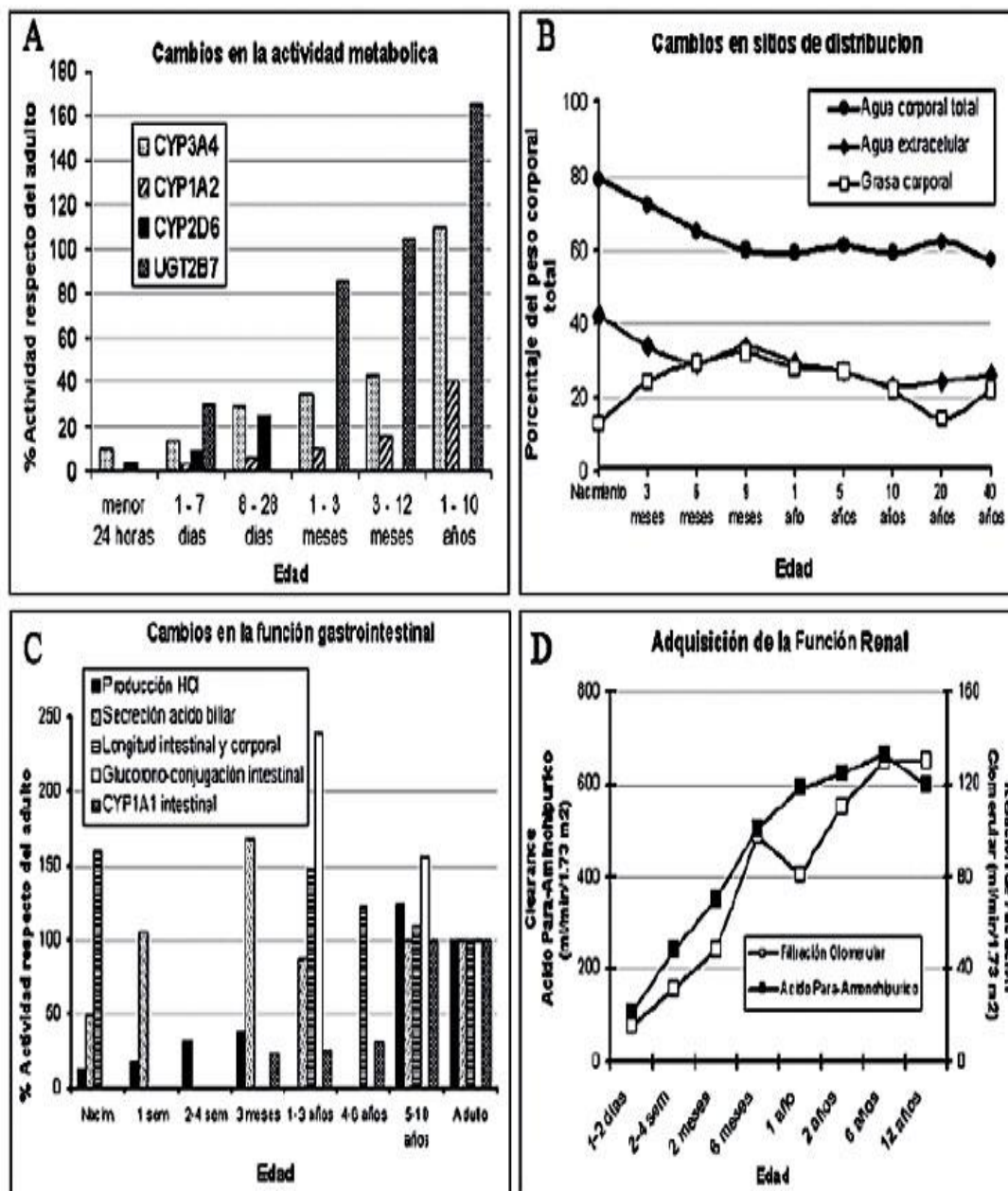
Por tanto, como se muestra en la siguiente tabla, es fundamental tener en cuenta las diferencias en cuanto al comportamiento farmacocinética entre la población pediátrica y adulta.

Tabla 1. Comparación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos entre niños y adultos.

Fármaco	Conc. Terapéutica (mg/l)	Vd (l/kg)	T_{1/2} (h) (Recién Nacido (Recién Nacido/Niño/Adulto)	Unión a proteínas (%) (Recién Nacido/Niño/Adulto)
Ampicilina	1,5	0,28 (RN 0,82)	2-4/1-1,8/1-2	12-15/15-30/17-20
Cefalotina	0,2-10	0,21-0,26	1,5-2/ - /0,5-1	72/90/65-80
Cefotaxima	16-64	0,23	RN ↑/3,4-4,6/0,8-1,4	30-50/ - /33-39
Nafcilina	0,06-2	(RN 0,33)	1,2-5,5/0,75-1,9/0,5-1,5	69/ 89/70-90
Cloxacilina	0,4-6	0,1	RN ↑/ - /0,5-1	89/93/95
Cloramfenicol	15-25	0,5-1	28 /5,94 /1,6-3,3	46/66/50-80
Gentamicina	4-8	0,25 (RN 0,4-0,6)	1,5-8,9/ - /1,5-4	0-30/0-30/0-30
Amikacina	10-30	0,27 (RN ↑)	3-8/3-8/2	0-10/0-10/4-11
Tobramicina	4-10	0,26 (RN ↑)	3,5-11,3/ - /1,6-3	0-10/0-10/0-30
Aspirina	20-100/150-300*	0,15	- /0,25-0,35/0,25-0,3**	74/83/90
Paracetamol	10	1-2 (niños 0,7-1)	2,2-5,0/1,0-3,5/2-4	37/48/10-30
Amoxicilina	1,5	0,26-0,31	3,7/1-2/0,7-1,4	- / - /15-25
Cafeína	7-20	0,54 (niños 0,85)	37-231/ 5 /4-5	25/ - /36
Teofilina	10-20	0,45 (RN ↑)	12-64/1,9-8,5/6-12	32-48/50-60/40
Carbamazepina	4-12	1,4	12-64/1,9/12-17	- / - /76
Fenitoína	10-20	0,64	15-105/2-7/22	71-86/89/88-93
Fenobarbital	10-40	0,64 (RN ↑)	100-500/20-130/36-118	28-43/48/20-60
Ácido valproico	50-100	0,22	14-88/10/6-17	85/85/90
Diazepam	0,1-0,25	1,1	40-400 /20-30/20-54	84-98/96/94-99
Digoxina	1-2,5 (µg/L)	7 (RN 7,5-10)	20-70/12-42/20-50	14-26/23-40/22-30
Furosemida	-	0,11 (RN 0,83)	8-27/0,5-3,0/1-3	95/95/91-99
Warfarina	1-3	0,14	- / - /20-60	- / - /99
Indometacina	1,1-1,7	0,34-1,57	15-30/4,0-10/4,5	95/95/99
Propranolol	50-100	6	RN ↑ / 3,9-6,4 /3-4	57/85/93

Nota: Tomado del artículo “Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico” de los autores Saavedra, I et al del año 2008.

Figura 1. Cambios fisiológicos y metabólicos durante el desarrollo asociados a la farmacocinética de los medicamentos.



Nota: Tomado del artículo "Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico" de los autores Saavedra, I et al del año 2008.

Uso de medicamentos en geriatría

Para el desarrollo de esta sección se utilizará como base teórica el artículo de los autores Salech, Palma y Garrido, 2016.

Por otra parte, en lo que respecta a los factores que condicionan el comportamiento de los fármacos en personas de edad avanzada se menciona que dentro de los principales cambios fisiológicos asociados al envejecimiento y que, alteran de manera significativa la respuesta farmacológica se encuentran:

En relación a la absorción, el envejecimiento se asocia a cambios anatómicos funcionales en el tracto gastrointestinal que alteran este proceso. Dentro de estos cambios se encuentra la disminución en cuanto a la menor acidez en el estómago y el enlentecimiento de la motilidad del tracto digestivo, lo cual proporciona una repercusión en la velocidad del vaciamiento gástrico y de la motilidad intestinal. Estos factores en conjunto se asocian a una reducción en la biodisponibilidad de los medicamentos, así como una mayor probabilidad de interacción farmacológica en el tracto digestivo por efectos del aumento del tiempo de permanencia en este. Además, la menor masa hepática y el menor flujo sanguíneo hepático asociado al envejecimiento, influyen en una disminución del efecto de primer paso hepático, por lo que aquellas drogas administradas como pro-fármacos, como enalapril, requieran dosis más elevadas para lograr una adecuada biodisponibilidad. (Salech, Palma y Garrido, 2016)

En cuanto a al proceso de distribución se menciona que, los cambios en la composición corporal relacionados al envejecimiento, como la disminución del contenido de agua corporal total, el consiguiente aumento en el componente graso y frecuente reducción de la concentración de albumina sérica, alteran el mencionado proceso. Estas alteraciones conllevan a las personas de edad avanzada presenten un menor volumen de distribución para fármacos hidrosolubles, por lo que fármacos con esta característica como litio, digoxina y antibióticos aminoglicósidos alcanzan concentraciones plasmáticas más elevadas tras la administración de las dosis consideradas como habituales en personas más jóvenes, lo que puede resultar en una mayor probabilidad de toxicidad asociadas a la edad para estos medicamentos en concreto.

Por otra parte, aquellos medicamentos que presentan, por sus características fisicoquímicas, una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas como en el caso de fenitoína,

digoxina y warfarina, en esta población representan una elevada fracción libre, lo que indica mayor cantidad de fármaco disponible para realizar su efecto sobre el receptor, así como para ser metabolizados y excretados, dicho aspecto también puede potencializar la capacidad tóxica de este. (Salech, Palma y Garrido, 2016)

Relacionado al metabolismo, es importante mencionar que “el hígado sufre cambios morfológicos y funcionales en relación a la edad, que se asocian directamente a una disminución de su capacidad de metabolizar fármacos, en especial sobre aquellos que requieren de reacciones enzimáticas de Fase I”. (Salech, Palma y Garrido, 2016, p 3) Por tanto, estos compuestos experimentarían también una disminución en su proceso de biotransformación, lo que puede asociarse a acumulación de fármaco o de metabolitos activos.

Además, es importante definir que, si bien se han descrito reducciones asociadas a la edad en la función de algunas pero no de todas las isoenzimas del citocromo P-450. Estas alteraciones permiten delimitar la función y la farmacología de los fármacos, de manera que fungan como una guía para establecer el efecto real de dichas variaciones según la edad, y por ende concretar las poblaciones en riesgo en cuanto a la administración de fármacos según cambios fisiológicos. (Kinirons y O'Mahony, 2004)

Por último, según (Salech, Palma y Garrido, 2016, p 3):

Otra de las funciones que cambia significativamente con el envejecimiento es la velocidad de filtración glomerular (VFG), la que determina cambios importantes en la capacidad excretora de fármacos. La reducción de la VFG causa frecuentes eventos adversos dosis dependiente, sobre todo cuando el ajuste de dosis no es considerado. De hecho, se ha estimado que más de la mitad de las personas mayores en la comunidad, portadores de enfermedad renal leve, requerirían ajuste de sus tratamientos farmacológicos.

Paracetamol

Con respecto a los aspectos generales del paracetamol, se tiene que es el metabolito activo de la fenacetina, el cual es derivado de la anilina.

Este fármaco tiene acciones analgésicas y antipiréticas, sin embargo, a pesar de su antigüedad y su amplio uso, su mecanismo de acción está del todo descrito, debido una de las mayores discrepancias es si el paracetamol pertenece o no a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), algunos autores, mencionan que no se puede considerar perteneciente al AINES, debido a que no posee este último efecto, ya que no inhibe la ciclooxigenasa (COX) en lugares con altas concentraciones de peróxido, como los sitios de inflamación. Por lo que sólo se indica que actúa a nivel de Sistema Nervioso Central, donde inhibe la síntesis de prostaglandinas que actúan a nivel periférico, mientras que el efecto antipirético se relaciona al antagonismo de las mismas en el centro termorregulador, y la consecuente vasodilatación periférica, lo que provoca a su vez, un incremento del flujo sanguíneo a nivel cutáneo y de sudoración, lo que contribuye a la disminución de la temperatura corporal. (Vargas, 2016)

Por otra parte, los autores que si consideran al paracetamol como un AINE, refieren que los efectos farmacológicos del mismo son similares a los del ácido acetilsalícico, sin embargo, sólo tiene efectos antiinflamatorios débiles, ya que tiene pocas posibilidades de inhibir COX en sitios con altas concentraciones de peróxido, en comparación con los antes mencionado. De manera que, una dosis de 1000mg produce una inhibición aproximada del 50% de las isoformas COX-1 y COX-2 en un análisis sanguíneo *ex vivo*. Además, se menciona que la inhibición de COX se da, de forma desproporcionada, en el encéfalo, lo que da como resultado el efecto antipirético. (Brunton, Chabner y Knollman, 2012)

Respecto al mecanismo de acción propio de los AINE se tiene que está basado en su capacidad para inhibir la COX, que es la enzima responsable de la síntesis de los endoperóxidos del ácido araquidónico. La COX transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos (PGG₂ y PGH₂), que a su vez se metabolizarán en las diferentes prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX), que son mediadoras muy importantes en la producción de inflamación y dolor. La reducción de la producción de estos resulta en los efectos analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios, así como algunos de sus principales efectos adversos, tales como las lesiones gastrointestinales y las alteraciones de la función renal. (Ferré, Abanades, Álvarez, Barral y Roset, 2004)

Hasta la fecha se han descrito 3 isoformas de la COX, que justifican en parte las diferencias farmacológicas del paracetamol frente a los AINE y a los inhibidores selectivos de la

COX-2. La COX-1 se considera la isoenzima constitutiva tisular, responsable de los efectos fisiológicos de las prostaglandinas, y su inhibición por parte de los AINE no selectivos es la causa de algunos de sus efectos adversos gastrointestinales y renales. Por otra parte, la isoforma COX-2 se expresa de forma reactiva en los procesos inflamatorios, dando lugar a las manifestaciones del dolor y de la fiebre, por tanto, su inhibición confiere actividad antiinflamatoria y analgésica. Sin embargo, también participa de la regulación fisiológica de algunos tejidos, por lo que los fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 no están del todo exentos de efectos adversos, sobre todo tromboembólicos, cardiovasculares y renales, por lo que si bien la incidencia de los efectos adversos más comunes es menor, lo que se presentan son de mayor gravedad. (Ferré et al, 2004)

La COX-3 parece ser la isoforma constitutiva del sistema nervioso central, y la diana específica del paracetamol, aunque no es una isoforma codificada en un gen distinto como la COX-2, sino una variante de la transcripción de la COX-1. El paracetamol es un inhibidor débil, aunque parece que selectivo, de la COX-3, mientras que los inhibidores selectivos COX-2 no son activos frente a la COX-3. También se sugiere que parte de la actividad analgésica del paracetamol podría deberse a otras acciones centrales, como la inhibición de la hiperalgesia espinal provocada por la activación de los receptores NMDA, la activación de las vías serotoninérgicas descendentes que inhiben la transmisión del dolor en el asta posterior de la médula espinal, o la activación de mecanismos hipoalgésicos mediados por óxido nítrico. (Ferré et al, 2004)

Por otro lado, su mecanismo de acción antipirético se basa en la inhibición de la síntesis de PGE₂, dependiente de la actividad de la COX, en el centro hipotalámico regulador de la temperatura. Debido a que la reacción pirogénica se debe a la estimulación de la síntesis del pirógeno endógeno PGE₂ por parte de la interleucina 2 (IL-2), lo que produce una regulación al alza de la temperatura corporal basal. Es importante destacar que, el paracetamol y los AINE tienen actividad antipirética cuando la temperatura corporal está previamente aumentada, pero en condiciones normales no producen hipotermia. Su efecto causa una reducción del valor termostático corporal, lo que activa los fenómenos de disipación del calor mediante la vasodilatación cutánea y el aumento de la sudoración. (Ferré et al, 2004)

Farmacología

El régimen terapéutico del paracetamol en personas con una edad superior a los 10 años es de 500 a 650 miligramos cada 4 a 6 horas en dependencia de la necesidad de cada paciente, hasta un máximo de 4 gramos por día. Un aspecto de suma relevancia es que el paracetamol es de los pocos fármacos que se permiten utilizar en edad gestacional, con un régimen de 10-12 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, es decir una dosis máxima de 40 mg/kg/día para las primeras 28 a 32 semanas, mientras que para las semanas 33-37 de gestación hasta en niños menores a 10 años es de 15 mg/kg cada 6 horas, o 10 mg/kg cada 4 horas. El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g; esto implica que cuando se superan estas dosis, la cantidad de fármaco que se elimina no es directamente proporcional a la concentración plasmática del mismo, dando como consecuencia una posible acumulación y por ende, potencialización de la toxicidad. (Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría, 2015)

Dentro de los principales aspectos farmacológicos se encuentra que, las indicaciones de este fármaco son el control de dolor de leve a moderado, tales como cefaleas, mialgias, dismenorrea y dolor postparto; y en caso de episodios febriles. Mientras que, las principales ventajas se basan en que no representa riesgo de irritación de la mucosa gástrica y, que no interfiere en la agregación plaquetaria. Esto último, debido a que no inhibe la vía de la ciclooxygenasa, por lo que no afecta la síntesis de tromboxanos. Por otro lado, dentro de las contraindicaciones se encuentran reacciones de hipersensibilidad al principio activo, disfunción hepática e insuficiencia renal, además, se menciona que el paracetamol no debe administrarse con inductores enzimáticos (por ejemplo: barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes), también puede aumentar el efecto de los anticoagulantes orales. (Vargas, 2016)

En cuanto a los efectos adversos más frecuentes se pueden presentar náuseas, vómito y dolor abdominal, dificultad y dolor al orinar, así como disminución del volumen urinario, erupción cutánea, neutropenia, leucopenia; y en casos más severos, ictericia, necrosis hepática y tubulorrenal e hipoglicemia. En la actualidad, se considera que el umbral a partir del cual una dosis única puede producir daño hepático, es de 200 mg/kg (8-10 gramos en los adolescentes y

adultos), esto siempre que no existan factores de riesgo (edad inferior a 6 meses, malnutrición, anorexia, fallo de medro, hepatopatía, fibrosis quística, tratamiento con fármacos inductores del citocromo p450 o que enlentecen el vaciado gástrico). (De la Torre, 2014)

Farmacocinética

En relación a los aspectos farmacocinéticos de este fármaco se tiene que, el paracetamol es un ácido débil, con una pKa de 9,5 debido a la presencia de un grupo hidroxilo aromático, esto permite una absorción digestiva rápida, y se acepta una vida media de absorción y eliminación de menos de 30 minutos y 2 horas respectivamente, consiguiendo concentraciones pico en plasma y efecto clínico entre 0,5-2 horas después de una dosis administrada por vía oral, con una biodisponibilidad de cerca del 88%. La presencia de alimentos puede producir un retardo en la absorción. Mientras que el volumen de distribución es uniforme en los líquidos corporales, con un valor de entre 0,9 y 1 L/kg, y presenta una unión a proteínas plasmáticas insignificante. (Puiguriquer, Barceló, Castanyer y Nogué, 2010)

Por otra parte, con respecto a su metabolismo se tiene que:

Del 90 al 95% del fármaco se metaboliza a nivel hepático, esto por medio de la fase II de conjugación de metabolitos glucorónidos y sulfatados, que cabe mencionar, se excretan vía urinaria. No obstante, el resto del fármaco se metaboliza mediante la fase I de oxidación en el citocromo p450. Dentro de este complejo, las subfamilias CYP2E1, CYP1A1 y CYP3A4, transforman el paracetamol en NAPQI (acetil-p-benzoquinonemina), que es un metabolito con una alta toxicidad y reactividad. Por dichas características, este compuesto tiene una elevada facilidad para unirse mediante enlaces covalentes a los hepatocitos, y provocar necrosis y estrés oxidativo. A pesar de ello, cuando las dosis administradas se encuentran dentro del rango terapéutico, el hígado tiene la capacidad de metabolizar la NAPQI (mediante conjugación) a glutatión, y posteriormente producir cisteína y mercaptano, que son compuestos no tóxicos. (Thomas, García, Mieres y López, 2016, p 5)

El NAPQI es metabolizado por NAD (P) H quinona oxireductasa 1 (NQO1) de nuevo a su compuesto paracetamol primario o es detoxificado por el antioxidante glutatión. Sin embargo, cuando se ingieren dosis supra-terapéuticas, las vías de la fase II de conjugación se saturan, por tanto, el metabolismo del fármaco ocurre exclusivamente mediante la fase I de oxidación, lo cual provoca un daño a nivel de hepatocitos, este daño es irreversible por lo que secundario a este, se desarrollan las patologías asociadas, incluyendo necrosis e insuficiencia hepática. (Thomas, García, Mieres y López, 2016)

Toxicidad

Según la literatura el cuadro clínico presentado más frecuentemente por una intoxicación por paracetamol es la hepatitis aguda hepatocelular, que consiste en la generación de metabolitos tóxicos, la depleción de glutatión, y la posterior apoptosis hepatocelular; de manera general, existen dos tipos de hepatotoxicidad: la intrínseca e idiosincrásica. (Tejada, 2010)

La hepatotoxicidad idiosincrásica, ocurre de modo impredecible, no se relaciona con la dosis y no es reproducible en animales de experimentación. Esta última a su vez se divide en idiosincrasia metabólica e immunoalérgica.

Mientras que la intrínseca, o dosis dependiente, es predecible y reproducible, está dada principalmente como un efecto adverso de ciertos fármacos, ocurre mediante hepatotoxinas que actúan directamente sobre los hepatocitos. Tal es el caso del paracetamol, que se produce a través de un compuesto tóxico generado durante su metabolismo (NAPQI). (Tejada, 2010)

Como se mencionó anteriormente, los efectos tóxicos del paracetamol, son dosis dependientes, causando necrosis en los hepatocitos. Según (Vargas, 2016, p 3) las bases de esto están en que, “al ingerir dosis grandes de esta droga, el citocromo P-450 (CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A1) genera cantidades de NAPQI capaces de agotar las reservas hepáticas de glutatión”. Este metabolito ejerce su toxicidad al unirse de forma covalente a macromoléculas y produciendo radicales libres, desarrollando necrosis hepática en tan sólo 12 horas. En menor proporción, este mismo fundamento puede ocurrir a nivel renal y contribuir a la nefrotoxicidad. Incluso, si el daño ha sido lo suficientemente extenso, se pueden presentar complicaciones como sepsis,

coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal (también mediada por NAPQI), infarto agudo de miocardio, y hemólisis.

Por otra parte, según (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010), las manifestaciones clínicas derivadas de una sobredosificación por paracetamol pueden ser divididas en cuatro etapas:

Etapa I: Durante las primeras 24 horas el paciente presenta síntomas inespecíficos de malestar general, tales como palidez, letargo, náuseas y vómitos, inclusive, en algunos casos las situaciones de sobredosificación pueden ser asintomáticas.

Etapa II: En las 24 a 72 horas posteriores a la ingesta, se observa una disminución de la sintomatología presentada en la etapa I y, se presenta dolor en el hipocondrio derecho, con menor frecuencia, puede existir hepatomegalia. Además, se muestra un aumento de las transaminasas hepáticas, la bilirrubina total y ciertas anomalías renales.

Etapa III: Esta ocurre a las 72 – 96 horas, es cuando se produce el máximo daño hepático, pudiendo presentarse diátesis hemorrágica, encefalopatía, convulsiones, hipoglicemia, mostrando valores de transaminasas sumamente elevados (valores superiores a 30.000 UI/l) y marcadores de insuficiencia hepática.

Etapa IV: Los pacientes que llegan a esta etapa entran a una fase de recuperación clínica, la cual tarda entre 4 y 7 semanas, dichos pacientes pueden mostrar cambios histológicos que tardan 3 meses en volver a la normalidad, asociado a esto, se plantea el desarrollo de insuficiencia hepática crónica secundaria a la intoxicación.

A pesar del amplio conocimiento clínico relacionado a la intoxicación por paracetamol, se desconocen los mecanismos toxicodinámicos que permiten diferenciar a los individuos que van a desarrollar una hepatotoxicidad grave o incluso un fallo multiorgánico, así como a aquellos individuos que van a permanecer asintomáticos o con elevaciones moderadas y transitorias de las transaminasas hepáticas, además, se sabe que la concentración plasmática de acetaminofén se correlaciona de manera directa con la probabilidad de daño hepático. (Puiguriguer, Barceló, Castanyer y Nogué, 2010)

Dentro de los factores de riesgo que hay que considerar puesto que aumentan la toxicidad del medicamento, se encuentran el consumo de sustancias inductoras del citocromo P-450 como carbamazapina, fenitoína, zidovudina, rifampicina, fenobarbital, el consumo de fármacos como morfina, estrógenos, salicilatos, prednisona que, compiten por la conjugación con el glutatión, los mecanismos que causen depleción de glutatión (malnutrición, HIV, fibrosis quística) y el consumo crónico de etanol, alrededor de 21 UI/semana en hombres y 14 UI/semana en mujeres.

El consumo de etanol altera el metabolismo del acetaminofén por dos mecanismos: uno es agotar las reservas de glutatión y el otro, induce al citocromo P450 y entonces se aumentan la proporción de NAPQI. (Puiguriquer, Barceló, Castanyer y Nogué, 2010)

Sin embargo, si bien el etanol altera el metabolismo del paracetamol, “cuando ya se presenta toxicidad, la ingesta aguda de alcohol puede ser protectora frente al daño por dicho fármaco, ya que compete en su metabolismo por CYP2E1, disminuyendo la producción de NAPQI”. (Puiguriquer, Barceló, Castanyer y Nogué, 2010, p 5)

Por otro lado, períodos de ayuno y desnutrición pueden llevar a depleción de glutatión y aumento del riesgo de toxicidad por paracetamol. Además, se tiene que en casos de sobredosificación, la vida media del fármaco se alarga (110-150 minutos). También existen factores que alteran la susceptibilidad individual al daño hepático farmacológico, dentro de ellos se encuentran tanto componentes genéticos como adquiridos. Dichos componentes actúan mediante la inducción o inhibición del citocromo P450, o mediante la interferencia con los sistemas enzimáticos detoxificadores. Los factores de riesgo comúnmente relacionados con las reacciones adversas hepáticas son los factores genéticos, la edad, el sexo, los factores metabólicos y hormonales, el consumo de alcohol, el uso concomitante de otros medicamentos y la presencia de determinadas enfermedades hepáticas subyacentes. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Con respecto a los factores genéticos, se tiene que la variabilidad genética es posiblemente el factor de riesgo más importante en hepatotoxicidad, ya que el polimorfismo genético tiene una fuerte influencia en el metabolismo de los medicamentos y otras sustancias exógenas. Además, se refiere que:

Los factores genéticos determinan, no sólo la actividad de las vías de metabolización de fármacos y otras sustancias xenobióticas, sino también, la efectividad de los factores protectores del huésped como los antioxidantes y la regulación de la respuesta inmunológica. Mientras que relacionado a la edad, en el caso de la intoxicación por paracetamol,

Por otro lado, algunos factores metabólicos y hormonales como la obesidad, la desnutrición, la gestación y el hipertiroidismo incrementan el riesgo de toxicidad hepática por fármacos como el paracetamol. (Tejada, 2010)

Para efectos de la presente investigación es de suma importancia abordar de manera más desarrollada la toxicidad de fármacos por efecto de la edad. Por tanto, en cuanto a la población geriátrica se tiene que la incidencia de reacciones adversas es de dos a tres veces más elevada en los adultos mayores y, esto se puede atribuir a factores como la prescripción más frecuente, al uso concomitante de múltiples fármacos y a los efectos indirectos de enfermedades intercurrentes.

Los efectos de una sobredosis medicamentosa se consideran un riesgo elevado en esta población, esto debido a dos principales alteraciones, en la biodisponibilidad y en el metabolismo de los fármacos. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Además, (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010, p 6) menciona que “la gravedad de la lesión hepática por medicamentos también parece aumentar con la edad”.

Según (Tejada, 2010, p 4):

La edad no solo influye en la incidencia de reacciones adversas sino también en el pronóstico de las mismas, como ocurre en el caso de la intoxicación por paracetamol en la que la edad mayor de 40 años se ha identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de fallo hepático fulminante y mortalidad.

Por otra parte, en lo que respecta a la población pediátrica se indica que, a grandes rasgos, se dice que los niños tienen una menor probabilidad a desarrollar una lesión hepática de gravedad tras una intoxicación medicamentosa, esto debido a que tienen una mayor capacidad y velocidad metabolizadora. Sin embargo, en los pacientes pediátricos existen ciertos aspectos que podrían alterar dicha capacidad, hay algunos de ellos que se relacionan específicamente con un alto riesgo de hepatotoxicidad por acetaminofén, dentro de estos se incluyen aquellos pacientes con escasas reservas de glutatión, como ocurre en el caso del estado de desnutrición y ayuno prolongado. (Roldán y López, 2012)

En adultos, la toxicidad hepática puede presentarse con manifestaciones clínicas cuya intensidad puede oscilar desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas hasta insuficiencia hepática fulminante, siendo la forma de presentación más común un cuadro clínico muy similar al de hepatitis viral aguda, con signos como ictericia, náuseas, astenia y malestar o dolor abdominal.

Mientras que la presentación clínica más frecuente en la población pediátrica ha sido un episodio inespecífico de dispepsia gastrointestinal que solo en 2 ocasiones se ha acompañado de ictericia, lo que dificulta el diagnóstico y por ende el tratamiento oportuno, agravando aún más el cuadro. (Ocete et al, 2013)

Citocromo P-450

El citocromo P-450 de monooxigenasas (CYP-450), es un complejo multienzimático cuya oxidasa final es una hemoproteína, en síntesis, es una familia de homoproteínas presentes en una gran variedad de especies, desde bacterias hasta mamíferos. Este sistema se encuentra presente en diferentes tejidos como el riñón, pulmón, piel, intestino, corteza adrenal, testículos, placenta y otros, pero es particularmente activo a nivel hepático. Además de participar en el metabolismo de sustratos de naturaleza exógena como drogas, pesticidas, procarcinógenos, anestésicos y solventes orgánicos, el CYP-450 participa también en el metabolismo de sustratos endógenos de importancia alta relevancia biológica y fisiológica como el colesterol, ácidos biliares, hormonas esteroideas, vitaminas liposolubles (A y D), alcaloides endógenos y ácidos grasos en general. En los mamíferos, dicho complejo se encuentra presente en la mitocondria y en diversos tipos de

membranas celulares, siendo principalmente abundante en el retículo endoplásmico liso, específicamente en los microsomas. La denominación citocromo P-450 proviene de la característica de que esta hemoproteína en su forma reducida y unida a monóxido de carbono; se conocen más de 2000 isoformas de estas enzimas. (Orellana y Guajardo, 2004)

Historia

Para este apartado se utilizara como principal fuente de información el estudio realizado por Jaimes et al, 2014.

Acerca de la historia de éste se tiene que, fueron descritas a finales de los años cincuenta del siglo XX, durante el desarrollo de estudios de pigmentos que se encontraban en las células hepáticas y a las que se les llamaron citocromos (del griego citos, células y cromo, color). Para el año 1964, los científicos Omura y Sato identificaron un pigmento que se encontraba presente en los microsomas hepáticos de diferentes especies de mamíferos que, al ser reducidos por nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) eran capaces de unirse al monóxido de carbono (CO), mostrando un pico de absorbancia en el espectro de luz UV de 450 nm. Por eso se les llamó Citocromo P-450 (P por pigmento y 450 por la absorbancia en UV a 450 nm). (Jaimes et al, 2014)

Nomenclatura

Según (Jaimes et al, 2014, p 2):

Inicialmente cada isoenzima fue nombrada de acuerdo con su función, pero a finales de la década de 1980 se estableció un sistema de nomenclatura con base en los caracteres filogenéticos y en la identidad de la secuencia de aminoácidos en las diferentes enzimas del citocromo. Los miembros de CYP-450 se han agrupado con base en la similitud de secuencia de aminoácidos en familias.

Clasificación

Según (Jaimes et al, 2014), las isoenzimas del CYP-450 se pueden clasificar de acuerdo a la capacidad de captar los electrones del NADPH en cuatro diferentes clases.

- Clase 1. Se encuentran en la membrana de las mitocondrias, tanto en células eucariontes como en bacterias, las cuales captan los electrones de ferredoxina. También, catalizan diferentes pasos en la biosíntesis de hormonas esteroideas y de la vitamina D3 en mamíferos.
- Clase II. Son de las isoenzimas más comunes en los organismos eucariontes, se encuentran en la cara externa del retículo endoplásmico liso. Recibe los electrones directamente del NADPH, dependiente del catalizador CYP-450 reductasa, que es una diflavoproteína.
- Clase III. No requieren un donador de electrones, por lo cual se consideran autosuficientes. Catalizan las reacciones de deshidratación de alquil-hidroperóxidos y alquil-peróxidos inicialmente generados por dioxigenasas, y que están ampliamente implicados en el estrés oxidativo.
- Clase IV. Reciben los electrones directamente del NADPH.

En los seres humanos, el CYP-450 está bien estudiado por su papel central en aspectos como el metabolismo de sustancias xenobióticas, su importancia farmacológica en la interacción de los medicamentos con la respuesta interindividual que, condiciona a su vez, la respuesta terapéutica de los mismos. (Jaimes et al, 2014)

Todas las formas de los CYP-450 reaccionan con dos átomos de oxígeno, son capaces de catalizar reducciones, hidrataciones o hidrólisis. El CYP-450 requiere oxígeno molecular y NADPH para oxidar a sus sustratos, en el que un átomo participa en la formación de agua y el segundo es incorporado a la molécula de sustrato formando en su mayoría productos hidroxilados. (Jaimes et al, 2014, p 2)

De manera general, las isoenzimas de la clase I y II de todos los organismos participan en los procesos tanto de detoxificación como en la activación de xenobióticos. Así que contribuyen en los procesos de carcinogénesis, son determinantes en el metabolismo de sustancia endógenas y exógenas, siendo para esta última la principal los fármacos, además, presentan una importante actividad de tolerancia, selectividad y compatibilidad de drogas y pesticidas.

Mientras que, las clases III y IV se consideran como los restos más ancestrales de las isoformas del CYP-450, involucradas mayormente en la detoxificación de especies de oxígeno no activo. (Jaimes et al, 2014)

Características generales

Para la elaboración de este apartado se utilizará el artículo científico de los autores Rodríguez y Rodeiro, 2014.

En el ser humano se han descubierto más de 28 isoformas de citocromos P-450, de los cuales 15 han sido encontrados específicamente a nivel hepático. Para cada una de estas isoformas, hay un gen específico que la codifica. Algunas de ellas poseen la capacidad de metabolizar una extensa variedad de sustratos, más en cambio, otras poseen una mayor especificidad metabólica. Sin embargo, en general existe superposición de sustratos para distintas isoformas. (Risso, 2008)

El conjunto de enzimas que conforman el CYP-450 hacen que esté presente una importante versatilidad funcional, tanto en la variedad de procesos que cataliza como en la amplia diversidad de sustratos que puede biotransformar. Esta característica juega desempeña un papel de suma importancia de este complejo enzimático en lo que respecta a la farmacogenética, farmacocinética y en la toxicología ambiental, puesto que durante la fase oxidativa del metabolismo de ciertos fármacos, algunos tienen la capacidad de inducir o inhibir la actividad de las isoenzimas del CYP-450, por lo que resulta ser un biomarcador fundamental de exposición, efecto y de susceptibilidad, ya que no solo valora las interacciones farmacológicas, sino también con otras sustancias xenobióticas ambientales al igual que con interacciones del metabolismo

endógeno. Para esto, no solo se ven implicadas reacciones de oxidación, también las reacciones de reducción e hidrólisis representan un importante papel. Teniendo en cuenta que existen unas pocas excepciones, el CYP-450 requiere de dioxígeno (O_2) y NADPH para oxidar sus sustratos mediante reacciones de monooxidación y, las enzimas que fungen como catalizadoras en este tipo de oxidaciones se les denomina monooxigenasas u oxidasas de función mixta. (Rodríguez y Rodeiro, 2014)

Otra de las características del CYP-450 es su susceptibilidad a ser inducido o inhibido, inclusive por los propios xenobióticos durante su proceso de biotransformación. Esto tiene lugar también ya que se comprobó la existencia de grupos inductores que actúan de forma selectiva sobre diferentes enzimas, por lo que el efecto resultante se vuelve predecible. Dicha característica tiene una trascendencia fundamental en la valoración de las interacciones de farmacológicas, de manera que con las intervenciones adecuadas y oportunas, se logre optimizar la respuesta terapéutica y minimizar la probable existencia de efectos adversos que representen un peligro para la salud del paciente.

Por ello, se justifica que sea necesario un conocimiento exhaustivo de las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos para evitar errores en la terapéutica o de efectos secundarios. (Rodríguez y Rodeiro, 2014)

Un aspecto importante de destacar es que “la expresión y actividad de los CYP-450 son influenciadas por diversos factores como la edad, sexo, raza, dieta, especie, tejido, estados fisiológicos y alteraciones fisiopatológicas, la genética, entre otros” (Rodríguez y Rodeiro, 2014, p 3). Esto hace que la variabilidad interindividual en cuanto a la respuesta farmacológica sea mayor, aumentando proporcionalmente la necesidad de determinar aquellos factores que delimitan a una determinada población en riesgo, y de erradicar la actuación sistematizada, en el entendido de que no todos los pacientes van a presentar un mismo comportamiento y, por ende establecer las situaciones en las cuales se requiere un seguimiento adicional, a fin de garantizar la eficacia y seguridad de los fármacos.

Por otra parte, en lo que respecta a la distribución general de las isoformas, se indica que, hasta ahora se reconoce que el genoma humano consta de 57 genes del CYP-450 activos, los cuales se encuentran divididos en 18 familias, 44 subfamilias y 58 pseudogenes, para un total de 115 genes. Además se tiene que las isoenzimas del CYP-450 no son exclusivas del tejido hepático, sino que muestran una amplia distribución en todo el organismo, incluso, algunas isoformas se localizan solo en tejidos extrahepáticos, como es el caso de CYP1A1 y CYP2F1. Se estima que alrededor del 70 % del total de los CYP-450 hepáticos pertenecen a las familias 1, 2 y 3; las cuales son las que catalizan la mayor parte de las reacciones de biotransformación de xenobióticos.

De estas, las isoenzimas más abundantes en el tejido hepático humano son CYP2C y CYP3A4 que representan alrededor del 20% y 30% del contenido enzimático total a nivel hepático, respectivamente. (Rodríguez y Rodeiro, 2014)

También, según (Rodríguez y Rodeiro, 2014, p 5):

Existen otras enzimas de este complejo que metabolizan sustratos endógenos como ácidos biliares, ácidos grasos, esteroides, prostaglandinas, leucotrienos; y que cumplen funciones fisiológicas muy importantes en el organismo. Por ejemplo, las enzimas de la subfamilia 4A (en el humano, CYP4A9 y CYP4A11) muy abundantes en el hígado humano y participan en el metabolismo de ácidos grasos como el del ácido araquidónico.

Además, algunas enzimas de las familias 1, 2 y 3 también tienen la capacidad de metabolizar algunos sustratos endógenos, sin embargo, para algunas isoenzimas de la familia 2, por ejemplo CYP2S1, CYP2T, CYP2U1, CYP2V, CYP2W1 y de la familia 4 como CYP4V2, CYP4X1y CYP4Z1, no se ha podido demostrar con seguridad la capacidad metabólica de sustancias xenobióticas. (Rodríguez y Rodeiro, 2014)

Mecanismos de biotransformación

Según (Rodríguez y Rodeiro, 2014), el proceso de biotransformación de xenobióticos se define como el conjunto de procesos enzimáticos destinados a incrementar la hidrofilia de estos compuestos, con la finalidad de facilitar su neutralización (disminuir el potencial tóxico) y favorecer la eliminación. Dichos procesos se pueden dividir en dos fases:

- Fase I: en esta fase las sustancias son catalizadas, mayoritariamente, por el sistema de monooxigenasas dependientes del CYP-450, donde los compuestos xenobióticos son biotransformados mediante reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis, y convertidos así en productos más hidrosolubles, esto como consecuencia de la introducción de grupos funcionales polares, siendo los principales carboxilo, hidroxilo y amino.
- Fase II: en esta fase participan una serie de transferasas que, actúan sobre los xenobióticos o bien, sobre los metabolitos generados durante las reacciones de fase I, con el fin de combinarlos mediante reacciones de conjugación, principalmente mediante glucuronidación, sulfonación y acetilación, con moléculas endógenas de carácter polar como ácido glucurónico, sulfatos, acetatos, glutatión o algunos aminoácidos, a fin de facilitar su transporte por el organismo y su rápida excreción. Con esto, se busca aumentar la solubilidad en agua de los compuestos y facilitar su excreción a través de la orina o la bilis.

Es importante destacar que, aunque la función principal del CYP-450 es participar en las reacciones de destoxificación, también interviene en procesos de activación metabólica, de manera que los compuestos inertes o poco reactivos son transformados en otros que resultan altamente reactivos, y por ende tóxicos para el organismo, por tanto causan daño celular, principalmente, por mecanismos como mutagénesis y carcinogénesis. (Rodríguez y Rodeiro, 2014)

Metabolismo de xenobióticos

A modo de concepto, un xenobiótico se considera cualquier sustancia extraña al organismo, que puede o no actuar como tóxico. Tanto los productos exógenos como los propios

constituyentes del organismo cuando se encuentran en él en excesivas cantidades pueden producir trastornos tóxicos. Por ende, el proceso de biotransformación o metabolismo de xenobióticos es una actividad indispensable realizada por el organismo, en la cual se eliminan sustancias potencialmente tóxicas (desintoxicación) o se producen metabolitos reactivos (activación metabólica). (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

“El hígado contribuye de forma mayoritaria a la eliminación de los xenobióticos, mediante un conjunto de reacciones metabólicas en las que se modifica la estructura química de los xenobióticos, lo que aumenta su solubilidad y facilita su eliminación”. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012, p3)

Mecanismo de acción del citocromo P-450

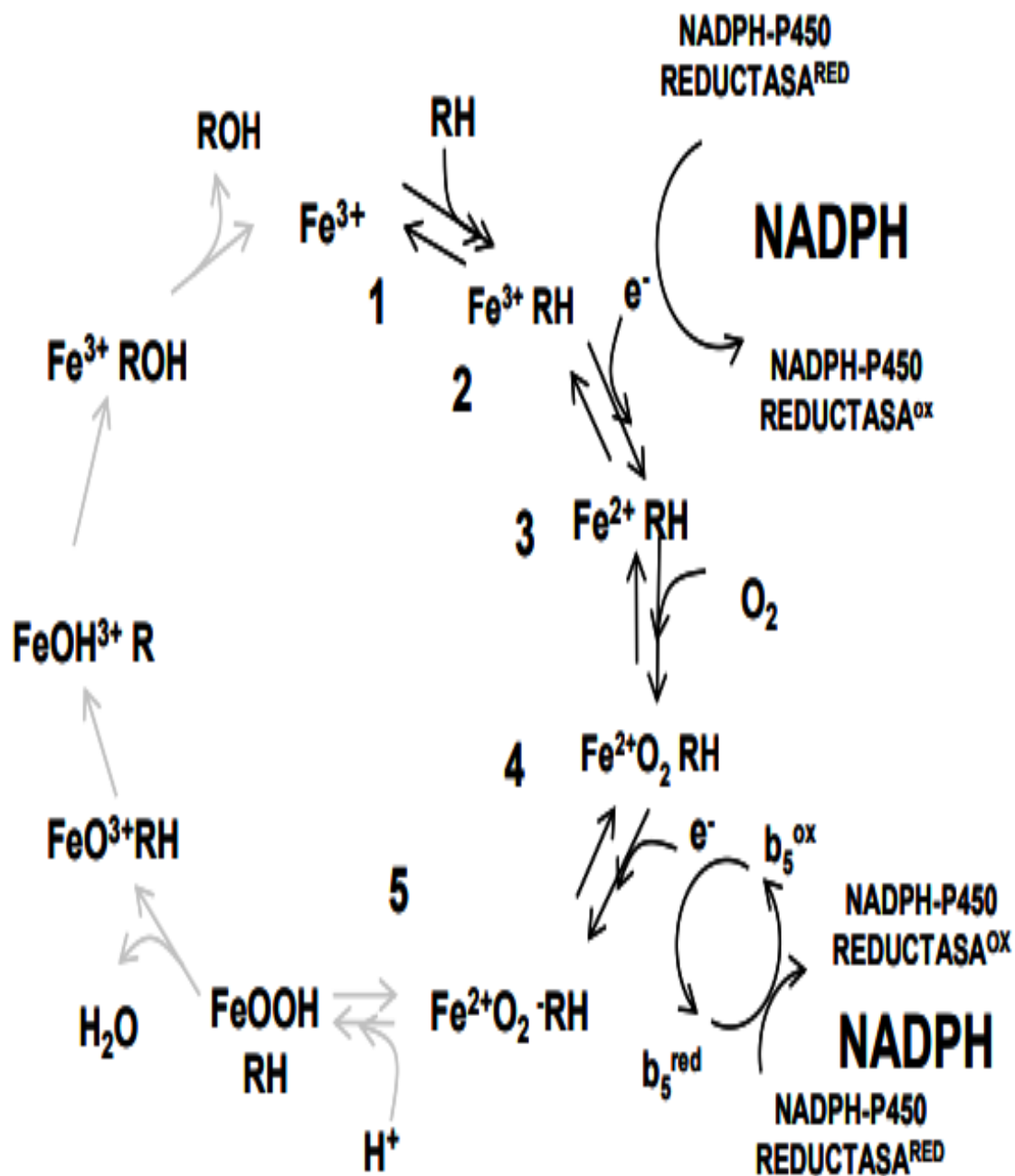
Para la elaboración de este apartado se utilizará el artículo científico de los autores Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012.

La reacción principal que catalizan los CYP450 es la mono oxidación, ésta comienza con la incorporación del xenobiótico (RH) al centro catalítico de la enzima que, en ese momento tiene al átomo de hierro (Fe) del grupo prostético hemo, en estado oxidado (Fe^{+3}). Luego, la reacción es dependiente del reductor NADPH, que tiene la capacidad de suministrar el electrón necesario para la reducción a Fe^{+2} . Posteriormente, el oxígeno molecular entra en el centro catalítico de la enzima y se une al grupo hemo. El electrón del Fe^{+2} es transferido a la molécula de oxígeno, un segundo electrón, donado por el citocromo B5 reduce a la molécula de oxígeno unida y con un H^+ se libera uno de sus átomos en forma de H_2O . El otro átomo de oxígeno aún unido al centro catalítico, oxida al xenobiótico (ROH). Al final de la reacción, el compuesto oxidado se libera de la enzima, por lo que la enzima puede iniciar ahora un nuevo ciclo de catálisis. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Los CYP450 catalizan alrededor de 20 reacciones distintas, entre éstas se encuentra la hidroxilación aromática y alifática, la N-, O- y S-desalquilación, sulfoxidación, epoxidación,

desaminación, desulfuración, deshalogenación, deshidrogenación, peroxidación y la N- y S-oxidación. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Figura 2. Ciclo catalítico general del Citocromo P-450.



Nota: Tomado del artículo “Modulación de la expresión de enzimas del citocromo p450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica”, de los autores Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012.

Los citocromos se pueden clasificar de acuerdo a la similitud e identidad de sus secuencias de aminoácidos, además, la nomenclatura se basa en la evolución de sus genes, por lo que son agrupados en diferentes familias y subfamilias en función del grado de homología de los genes que los codifican. Los genes de CYP450 son nombrados con la raíz CYP, seguida por un número arábigo que denota a la familia, entre los miembros de una familia se tiene hasta un 40% de homología en sus secuencias de aminoácidos, una letra correspondiente a la subfamilia y otro número arábigo que numera secuencialmente la isoforma individual. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

En el ser humano existen 18 familias y 33 subfamilias, con un total de 57 isoformas de funcionales y 59 pseudogenes, cuya secuencia de nucleótidos es similar al gen normal, pero no son expresados debido a que presentan mutaciones o reorganizaciones de su secuencia nucleotídica no tienen funcionalidad. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que los pseudogenes pueden actuar como reguladores de la expresión génica por medio de interferencia de la traducción del RNA como lo hacen los mRNA. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

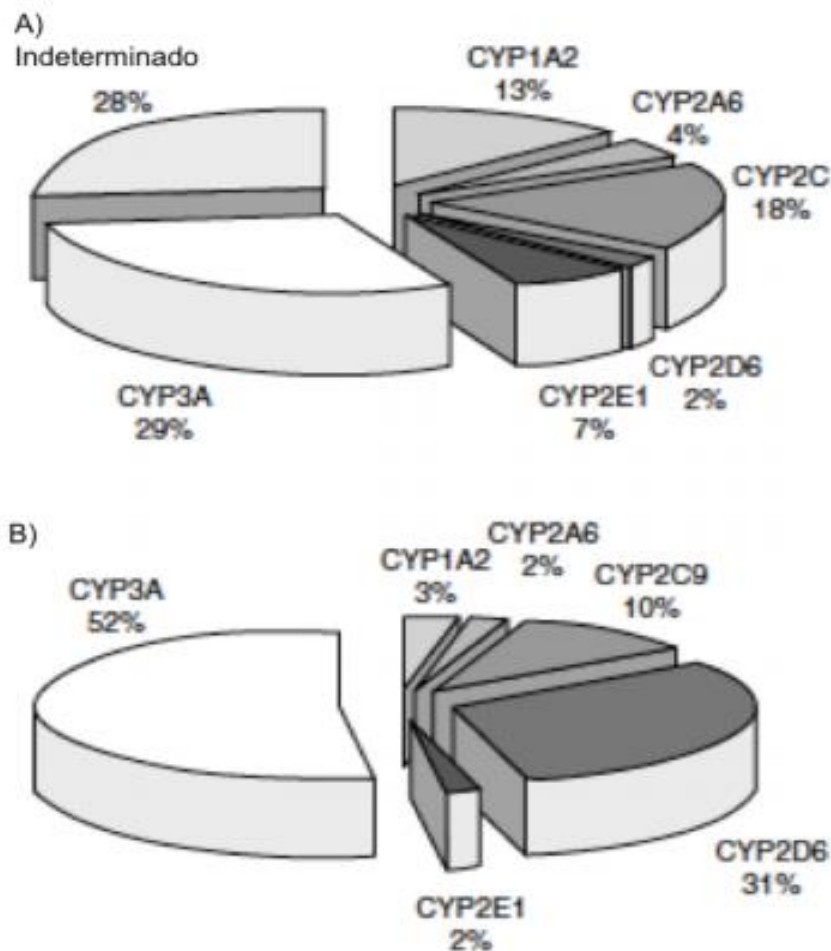
Según (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012, p 3):

Particularmente, las familias 1, 2 y 3, catalizan la biotransformación de una amplia variedad de compuestos xenobióticos. En concreto, las isoformas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/7 son las responsables del metabolismo de la gran mayoría de los fármacos actualmente en uso clínico.

En organismos procariontes, las enzimas CYP450 se encuentran presentes en el citosol, mientras que en los eucariontes se encuentran en las mitocondrias y en diversos tipos de

membranas celulares, siendo particularmente abundante en el retículo endoplásmico liso (microsomas). El principal órgano donde se expresan altos niveles de CYP450 es el hígado, se ha identificado que los CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9/19, 2D6, 2E1 y 3A4/5 ocupan el 70% del contenido total de CYP450 hepático. En la siguiente figura, se muestran los niveles de estas enzimas en el hígado adulto, detectadas por inmunoensayos. Se puede apreciar que los niveles de CYP450, no necesariamente corresponden a la contribución en el metabolismo de fármacos en el adulto. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Figura 3. A) Distribución porcentual del contenido de CYP450 en hígado adulto humano; B) Estimación porcentual de la contribución de enzimas CYP en el metabolismo de fármacos disponibles actualmente en el mercado.



Nota: Tomado del artículo “Modulación de la expresión de enzimas del citocromo p450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica”, de los autores Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012.

Factores que afectan el metabolismo de las drogas

Existe una gran variedad de factores, tanto internos como externos, que pueden modificar el metabolismo de las sustancias xenobióticas. Esto hace que se pueda alterar la toxicidad de las mismas, lo que deriva, de manera concreta, de dicha modificación, independientemente de que

sea el resultado de una inducción o inhibición del complejo enzimático encargado de llevar a cabo el proceso. (Risso, 2008)

“El aumento de esta toxicidad puede ocurrir cuando se inhibe una vía metabólica que inactiva un compuesto tóxico, o cuando se induce una vía metabólica que produce un metabolito tóxico” (Risso, 2008, p 5)

Factores internos. Dentro de los principales factores internos que tienen la capacidad de modificar la actividad metabólica se encuentran:

Las características genéticas, la edad, el sexo, el estado endocrino o la presencia de enfermedades, como enfermedades sistémicas, enfermedad hepatobiliar y estresantes no específicos, pueden afectar el metabolismo de drogas. (Risso, 2008, p 5)

Un aspecto de suma relevancia en lo que respecta a la capacidad metabólica en la población pediátrica es que las reacciones de conjugación resultan muy escasas en los neonatos, por lo que se entiende una mayor susceptibilidad ante la probabilidad de sufrir daño hepático derivada del metabolismo que la presente en personas adultas, esto porque pueden producir metabolitos tóxicos, durante las reacciones de fase I, pero no pueden detoxificarlos de manera adecuada mediante las reacciones de fase II. Por otra parte, el polimorfismo genético puede ser un factor determinante para la metabolización de determinadas drogas que, puede a su vez condicionar la aparición de hepatotoxicidad. (Risso, 2008)

Factores externos. Existen ciertas drogas y sustancias químicas en general, que tienen la capacidad de actuar como agentes inductores enzimáticos, tal es el caso de los barbitúricos, hidrocarburos policíclicos, esteroides, insecticidas clorados, herbicidas, así como el consumo crónico de etanol y algunos vegetales. En contraste, existen también drogas capaces de inhibir la actividad enzimática, dentro de estas se encuentran la isoniácida, el ketoconazol, la eritromicina, de imipramina, el cobalto, el metronidazol, el omeprazol, las sulfonamidas y la ingesta aguda de etanol. (Risso, 2008)

Además, existen otros factores externos que afectan el metabolismo, como por ejemplo factores nutricionales y ambientales. Se tiene que la dieta puede afectar el metabolismo y la toxicidad de compuestos exógenos, de forma más concreta, las dietas con bajo contenido proteico disminuyen la actividad y la cantidad de isoenzimas del citocromo P-450. Mientras que las deficiencias vitamínicas, asociadas a la ingesta de alcohol y de productos formados durante el proceso de descomposición de las carnes asadas, pueden inducir isoformas del CYP-450 relacionadas a la biotransformación de algunos compuestos carcinógenos. (Risso, 2008)

En cuanto a la ingesta crónica de alcohol y de algunas drogas, se ha demostrado que inducen la actividad de la isoforma CYP2E1, por lo que aumenta la toxicidad de drogas metabolizadas por la misma, como ocurre en el caso del paracetamol y del tetracloruro de carbono. Las personas cuyo consumo de alcohol es crónico, muestran el doble de susceptibilidad ante la lesión hepática por paracetamol, incluso tras la administración de cantidades tan bajas como 2,5 a 3 gramos. Por el contrario, una ingesta aguda de etanol conjuntamente con dichas drogas, disminuye la toxicidad de éstas por inhibición competitiva de la enzima. (Risso, 2008)

Por último, el estado de ayuno prolongado interfiere en el metabolismo de algunos xenobióticos, pudiendo mostrar un comportamiento ambiguo, es decir, pudiendo actuar como inductor o inhibidor según el tipo de compuesto. De manera general, parece disminuir las reacciones de glucuronidación, lo que conduce a un aumento secundario de la vía oxidativa en el CYP-450, además de disminuir las reservas de glutatión, lo cual aumentaría la toxicidad en el caso del paracetamol. (Risso, 2008)

Contenido hepático de citocromos P-450 durante el desarrollo

Durante el desarrollo fetal y posnatal, el hígado sufre importantes cambios anatómicos y fisiológicos que pueden tener impacto significativo en la eliminación de xenobióticos durante el desarrollo infantil. En general, la organogénesis hepática inicia en el mesodermo y endodermo

durante las primeras 4 semanas de gestación. Luego, en las semanas 5 y 6 inicia la hematopoyesis e incrementa la síntesis de proteínas debido a un aumento de retículo endoplásmico liso y aparato de Golgi. Durante la octava semana, se ha evidenciado la expresión de enzimas involucradas en el metabolismo de xenobióticos, mientras que para la décima semana, el retículo endoplásmico está desarrollado y el hígado tiene la capacidad de metabolizar lípidos y carbohidratos. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

De acuerdo con (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012, p 4):

En la etapa infantil el hígado contiene cerca del 20% menos hepatocitos que el hígado adulto. Además, los hepatocitos infantiles tienen la mitad del tamaño que los hepatocitos adultos. En comparación al adulto, el hígado del recién nacido es anatómica y funcionalmente inmaduro. El desarrollo hepático postnatal se caracteriza por marcados cambios en la distribución cuantitativa de células, cesación de hematopoyesis, cambios en el volumen celular e incremento en la actividad enzimática y capacidad metabólica de hepatocitos. Se ha demostrado que con la edad el contenido de proteína microsomal cambia, en la etapa fetal se observan aproximadamente 26 mg/g de hígado, incrementándose los niveles al nacimiento hasta alcanzar su nivel máximo a los 30 años de edad.

Además, mediante métodos de inmunoensayos se ha identificado que niveles CYP450 se mantienen estables a un tercio del valor de los adultos en toda la vida del feto. De manera que la presencia de isoformas funcionales en etapa temprana del desarrollo permite mantener el equilibrio entre los niveles de sustratos endógenos involucrados en los procesos que afectan la homeostasis, crecimiento y diferenciación, sin embargo, no así con los compuestos xenobióticos. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Posteriormente, en el periodo postnatal se observa incremento importante de los niveles de CYP450 a nivel hepático, los cuales alcanzan los niveles de un adulto aproximadamente al año de edad. Estudios donde se utilizó métodos de espectrofotometría, reportan que en la etapa fetal el contenido total de isoenzimas del CYP450 en microsomas hepáticos, es de cerca de 0.3 nmol/mg de proteína, esto representa una concentración menor a la reportada en hígado adulto, la

cual es de aproximadamente 0.5 nmol/ mg de proteína, por tanto, dichos estudios concluyen que, durante las etapas neonatal e infantil, los niveles de CYP450 son menores a los observados en etapa adulta. Los cambios en el contenido de enzimas microsomales dependientes de la edad pueden afectar el metabolismo de xenobióticos mediado por enzimas de CYP450, ya que las diferencias de expresión de CYP450 conllevan a perfiles de metabolismo y eliminación diferentes entre niños y adultos. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Ontogenia del citocromo P-450

Cabe mencionar que este apartado se basará en el artículo de los autores Molina, Camacho, Domínguez y Vences del año 2012. Además, es importante destacar que las isoenzimas específicas involucradas en el metabolismo hepático del paracetamol son CYP2E1, CYP1A1 y CYP3A4.

Para iniciar, es importante conceptualizar ontogenia, pues según (Gracia, 1998, p 219) es el “proceso mediante el cual una entidad individual se desarrolla desde su origen, a través de varias etapas, hasta la entidad completa que es”.

A manera de introducción es importante mencionar que los cambios anatómicos y fisiológicos presentes durante el desarrollo, proporcionan un considerable incremento en cuanto a la complejidad del proceso de metabolismo de fármacos, por tanto, estas variaciones constituyen una problemática terapéutica, que aborta aspectos de eficacia, toxicidad y reacciones adversas de pacientes en edad pediátrica, debido a que algunas de las enzimas encargadas del metabolismo de fármacos no alcanzan la actividad adecuada hasta cierta edad. Esto a pesar de que se ha logrado demostrar que en etapa fetal, el hígado tiene la capacidad de llevar a cabo el metabolismo de ciertos xenobióticos, sin embargo, en neonatos, muchos fármacos presentan un aumento en el tiempo de vida media. Mientras que durante el primer año de vida se observa aumento significativo de la expresión de las enzimas que metabolizan fármacos, alcanzando la máxima actividad enzimática entre los 12 y 16 años de edad. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Además, es importante destacar que en el hígado humano, indistintamente del grupo etario, las principales isoformas del CYP-450 son los miembros de las subfamilias CYP2C y

CYP3A, cuya función y expresión se considera constitutiva y, presenta una significativa variación interindividual, relacionada a aspectos como en su carga genética y a su grado de exposición a xenobióticos, así como a tipo de xenobióticos como tal. En general, el patrón observado en cuanto a la ontogenia post-natal de enzimas del CYP-450 desempeña un papel fundamental en la respuesta farmacológica y en la susceptibilidad ante la capacidad tóxica de una determinada sustancia, tanto en el recién nacido como durante el desarrollo infantil. Se ha reportado también que la expresión de los genes que codifican las isoenzimas del CYP-450 depende de la etapa de desarrollo del individuo, mas se ha identificado una baja, o incluso nula expresión en etapa fetal, e incrementa inmediatamente después del nacimiento, pero aun así no se consideran valores adultos. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Contenido hepático de isoenzimas del CYP-450 durante el desarrollo

Como se mencionó anteriormente, durante el desarrollo fetal y posnatal, a nivel hepático se observan importantes cambios anatómicos y fisiológicos que, pueden tener impacto significativo, incluso condicionar los proceso de eliminación de sustancias xenobióticas durante la edad pediátrica. Acerca de la organogénesis hepática, se tiene que inicia en el mesodermo y endodermo durante las primeras cuatro semanas de gestación. Posteriormente, durante las semanas cinco y seis inicia la hematopoyesis e incrementa la síntesis de proteínas debido a un aumento en la actividad del retículo endoplásmico liso y aparato de Golgi. Durante la semana ocho, se ha demostrado que existe la expresión de ciertas isoformas involucradas en el metabolismo de xenobióticos, mientras que para la semana diez, el retículo endoplásmico está desarrollado en su totalidad y el hígado tiene la capacidad de metabolizar efectivamente sustancias endógenas como lípidos y carbohidratos. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Por otra parte, en edad infantil, se indica que el hígado contiene aproximadamente un 20% menos de hepatocitos, que cabe mencionar, son las células funcionales y estructurales de dicho órgano; que los presentes en el hígado adulto. Además, los hepatocitos infantiles tienen la mitad del tamaño en comparación a los hepatocitos adultos. Por tanto, se puede llegar a la conclusión de que el hígado del recién nacido es anatómica y funcionalmente inmaduro. El desarrollo hepático

posterior al nacimiento presenta cambios importantes en lo que se refiere a la distribución cuantitativa de células y descenso de hematopoyesis, así como cambios en el volumen celular total e incremento en la actividad enzimática y capacidad metabólica de dichas células. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

De acuerdo con estudios científicos, se ha demostrado que existen también alteraciones en la cantidad proteica microsomal con respecto a la edad, durante la etapa fetal se observan alrededor de 26 mg/g de masa hepática, estos niveles se incrementan al momento del nacimiento hasta alcanzar su nivel máximo aproximadamente a los 30 años de edad. Este contenido hepático es directamente proporcional a la capacidad metabólica del mismo, por lo que esta última también presenta un desarrollo paulatino, que debe ser tomado en cuenta cuando se trata de la administración de fármacos, pues puede ser un factor condicionante para el comportamiento de estos. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Según (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012, p 3):

Mediante inmunoensayos se ha identificado que niveles CYP-450 se mantienen estables a un tercio del valor de los adultos en toda la vida del feto. Proponiendo que la presencia de CYP-450 funcionales en etapa temprana del desarrollo permite mantener el equilibrio entre los niveles de sustratos endógenos involucrados en los procesos que afectan la homeostasis, crecimiento y diferenciación. Posteriormente, en el periodo postnatal se observa incremento de los niveles de CYP-450 hepático, los cuales alcanzan los niveles de un adulto al año de edad.

CYP-450 durante la ontogenia

Durante el desarrollo de la actividad hepática, se desarrolla de manera conjunta su actividad enzimática, más específicamente la de las diferentes isoenzimas del CYP-450, por ello es importante definir que a través de la etapa fetal e infantil las isoformas del complejo CYP-450 presentan significativas diferencias de expresión deARNm, así como del contenido proteico y la actividad enzimática, esto en comparación al comportamiento que se observa en el adulto,

por tanto, estas diferencias se reflejan proporcionalmente capacidad metabólica y excretora de las sustancias xenobióticas. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

A continuación se desarrollará más a profundidad estas variaciones según las familias que conforman el complejo enzimático citocromo P-450.

Familia 1. Según (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012), dentro de las principales generalidades se tiene que está conformada por tres isoformas, CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1, las cuales participan ampliamente en el metabolismo de hidrocarburos aromáticos, aminas aromáticas, estradiol y de fármacos como la amitriptilina, teofilina, warfarina y el zolmitriptano. De manera más individualizada en cuanto a las isoenzimas pertenecientes a esta familia se tiene que: En el adulto, la isoforma CYP1A1 es expresada principalmente en tejidos extrahepáticos; debido a su importancia en la activación de agentes procarcinógenos, se ha propuesto que se involucra de manera importante en el desarrollo del cáncer específicamente inducido por compuestos químicos.

En cuanto a la ontogenia de la subfamilia CYP1A, existen ciertas discrepancias, puesto en el año 1992 se menciona que la expresión para esta subclasificación se observa alrededor de la semana 16 y 20 de gestación, mientras que en el año 1993 se planteó que no había evidencia de expresión de esta en el hígado fetal, sin embargo; un aspecto en el que si se observa uniformidad es que la actividad de la isoforma CYP1A1 disminuye conforme aumenta la edad. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Respecto a la isoforma CYP1A2, se refiere a que se expresa principalmente a nivel hepático y, constituye aproximadamente el 13% del contenido total de citocromos en el hígado, está involucrada en metabolismo de diversas drogas, así como en la activación de diversos compuestos carcinógenos, principalmente aminas heterocíclicas y arilaminas. Un aspecto importante es que, en estudios in vitro se ha observado que en los primeros tres de edad existe un incremento de su actividad, y para el primer año de vida CYP1A2 alcanza el 50% de la actividad que presenta un adulto. Por último, referente a la isoforma CYP1B1, se encuentra presente en una importante cantidad de tejidos y está implicada en la activación de una gran cantidad de

compuestos carcinógenos y mutagénicos, sin embargo, no se tiene mucha información acerca de esta. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Familia 2. Un aspecto a destacar es que las isoformas que constituyen esta familia presenta una muy baja expresión a nivel hepático, sino que se concentran más en tejidos extrahepáticos, más concretamente en la mucosa nasal, y está conformada por cinco subfamilias. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

CYP2A: Se integra por tres genes (CYP2A6, CYP2A7 y CYP2A13) y dos pseudogenes. Los genes están implicados en el metabolismo de nicotina y otros agentes procarcinógenos presentes en el humo del tabaco y otros tóxicos de carácter volátil. Tanto CYP2A6 como CYP2A7, son expresadas de manera significativa en el hígado, CYP2A6 constituye alrededor del 4% del total de citocromos hepáticos, mientras que CYP2A7 muestra una expresión considerablemente menor. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

CYP2B: Está conformada por CYP2B6 y CYP2B7; la ontogenia de CYP2B no se encuentra bien descrita, a pesar de ello, algunos estudios indican una expresión comparable de la isoforma CYP2B6 en niños mayores de un año de edad en relación con los niveles observados en adultos. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

CYP2C: “Esta subfamilia representa cerca del 20% del contenido total de CYP450 hepático. Cuatro isoformas funcionales conforman a la familia 2C (CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 y CYP2C19), siendo CYP2C9 la principal isoforma en el hígado adulto” (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012, p 6) además, estas isoenzimas intervienen en el metabolismo de alrededor del 20% de los fármacos más utilizados, como fenitoína, tolbutamida, diazepam, hexobarbital, omeprazol, ácido tienílico y diclofenaco.

CYP2D: Está integrada por CYP2D6, que constituye entre el 1 al 2% del contenido total de CYP450 a nivel hepático, siendo responsable del metabolismo oxidativo de cerca del 12% de los fármacos más comúnmente utilizados, incluyendo antitusivos, antihipertensivos y antidepresivos tricíclicos. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

CYP2E1: Es una de las subfamilias mayormente expresadas a nivel hepático, representando aproximadamente 7% del contenido enzimático total, y en menor medida se expresa también en tejidos como pulmón, intestino delgado y cerebro.

Está ampliamente implicado en el metabolismo de sustancias como el acetaminofén, isoniazida, halotano y enflurano. Existe un importante debate en relación a su ontogenia, ya que mientras que algunos estudios indican que en microsomas hepáticos fetales se observan niveles bajos de actividad enzimática de CYP2E1 y que posterior al parto se desencadena considerable incremento de la misma, específicamente durante las primeras 24 horas de vida, alcanzándose el 50% de la actividad presente en el adulto en los primeros 3 meses y el 100% al año de edad. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Por su parte, otros estudios refieren que:

Durante el primer trimestre de vida fetal es nula. Posteriormente, en el segundo trimestre, la expresión es del 1 al 2% (0.3 pmol/mg), con respecto a los valores reportados en hígado adulto. Durante el tercer trimestre los niveles de CYP2E1 incrementan hasta en un 10% al observado en hígado adulto (5.8 pmol/mg). Mientras que al nacimiento y durante el periodo neonatal, se observa un incremento de expresión de casi el triple (13.4 pmol/mg).

La expresión hepática de CYP2E1, incrementa gradualmente con el desarrollo, al año de edad representa del 30 al 40% de los niveles encontrados en el hígado adulto y alcanza el 100% a los 10 años. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012, p 7)

Familia 3. Representa el mayor grupo de enzimas CYP-450 hepático, está constituida por tres isoformas: CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7. Dichas isoformas presentan estructuras

similares, de manera que las semejanzas entre la secuencia de aminoácidos de CYP3A4 y CYP3A5 es del 83%, mientras que la de 3A4 y 3A7 es del 88%. A pesar de ello, difieren considerablemente en aspectos como su distribución en los tejidos, la edad de aparición de y propiedades metabólicas. Por su parte CYP3A4 es la enzima predominante del hígado adulto, mientras que en hígado fetal la principal enzima es CYP3A7. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

CYP3A7: Como se mencionó anteriormente, constituye a la isoforma mayormente presente en el hígado en etapa fetal y neonatal, con alrededor de un 32% de total enzimático a nivel hepático.

Dentro de sus capacidades metabólicas principales se encuentran los compuestos endógenos, así como la formación de estradiol durante la gestación; un aspecto interesante es que se han encontrado evidencias de CYP3A7 en etapas tempranas de la gestación, entre los primeros 50 y 60 días, observándose un pico máximo de actividad en la primera semana postparto. Posteriormente, la actividad de CYP3A7 disminuye considerablemente durante el primer año de vida, mientras que en edad adulta también se puede observar actividad de CYP3A7 hepático, sin embargo, comparada con la observada en hígado fetal esta actividad es menor al 10%, esto se asocia a una expresión residual, debida a polimorfismos en la región promotora. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

CYP3A4: Es la isoenzima expresada en mayor proporción en el hígado e intestino delgado, representando entre el 30 y 40% del contenido hepático de citocromos, por ello se encarga de la fase oxidativa del metabolismo de numerosos fármacos, entre ellos eritromicina, midazolam, triazolam, ciclosporina, lidocaína, nifedipina y paracetamol; así como del metabolismo de sustancias endógenas como testosterona, cortisol, progesterona, androstanediol y estradiol. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Por otra parte, según (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012, p 9), en cuanto a su ontogenia indica que:

El hígado fetal muestra limitada actividad de CYP3A4 (cerca del 10% a la observada en etapa adulta). Al mes de edad, se observa un incremento del 30-40% del nivel mostrado en adultos, alcanzando su maduración al año de edad. En tejido embrionario hepático (entre 6 y 12 semanas de gestación), no se ha detectado expresión de mRNA de CYP3A4. En contraste, se ha detectado mRNA en microsomas de hígado fetal (entre 11 y 30 semanas de gestación), esta expresión es cercana al 10% del contenido total de CYP3A4 en hígado adulto, incrementando la expresión inmediatamente al nacimiento y alcanzando hasta un 50% de los niveles de un adulto entre los 6 y 12 meses de edad.

CYP3A5: A nivel hepático se observa una menor expresión en comparación a las otras isoformas de esta familia y, a pesar de que la selectividad por sustratos es similar a la de CYP3A4, su capacidad catalítica es mucho menor.

Se observa evidencia de expresión en el primer trimestre de gestación es inexistente, y muestra un comportamiento creciente para el segundo y tercer trimestre, mientras que posterior al parto la expresión se mantiene constante. Por tanto, su actividad comienza a aumentar después del nacimiento hasta alcanzar el 30-40% de la actividad adulta después del primer mes de vida. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Variaciones en reacciones de Fase II respecto a la edad

Cabe mencionar que este apartado se basará en el artículo de los autores McCarver y Hines publicado en el año 2002.

Glutación S- transferasa

La familia de glutación S-transferasa (GST) son enzimas que están ampliamente involucradas en el proceso de catálisis en la conjugación del glutación con una amplia variedad de

electrófilos, esto resulta en la detoxificación y la eliminación facilitada de dichos compuestos. Se identifican tres genes que codifican la síntesis de las isoformas GSTM (μ)1, GSTT (θ)1 y GSTP (π) y se han identificado cerca de 13 diferentes subunidades de GST en seres humanos que, a su vez, han sido clasificadas en cinco clases diferentes. Los miembros de cada subunidad pueden dimerizar, es decir, formar una sola estructura química con miembros de la misma clase pero no con miembros de otras clases.

Con respecto a la ontogenia no se tiene bien definido si existen alteraciones representativas en cuanto a la edad, sin embargo, algunos estudios demostraron diferencias en la expresión de GST en tejidos específicos como una función del desarrollo. Por tanto, mediante ensayos radioinmunológicos e inmunohistoquímicos se ha llegado a la conclusión de que existe expresión a nivel hepático de la subunidad GSTA1, en una concentración de 182.4 a 247.2 pmol / mg de proteína citosólica y de la GSTA2 en una proporción de 14.2 a 31.2 pmol / mg de proteína citosólica, en las primeras 10 semanas de gestación. Esta actividad aumenta entre 1.5 y 4 veces de los valores adultos en los primeros 1 a 2 años de vida (McCarver y Hines, 2002)

Además, al nacer, la expresión de GSTM muestra un aumento de aproximadamente 5 veces a los niveles de adultos. En contraste, se observó un nivel más alto en cuanto la actividad de GSTP en las primeras muestras fetales, entre la semana 10 a la 22 de edad gestacional, con un descenso posterior durante el segundo y tercer trimestre de dicha etapa, llegando incluso a no ser detectable durante la etapa adulta. También se utilizaron los métodos de detección anteriormente mencionados para determinar la presencia de GST en tejidos específicos como riñón y pulmón, obteniéndose que a nivel renal en las primeras 20 semanas de gestación se mostró la expresión de GSTA1 y GSTA2, específicamente en la zona tubular y la cápsula de Bowman, no así en el glomérulo primitivo y el tejido mesenquimal. (McCarver y Hines, 2002)

Por otra parte, en el tejido fetal mayor de 35 semanas de edad gestacional, así como en el riñón neonatal y adulto, GSTA1 y GSTA2 solo estuvo presente en el túbulo proximal, con un patrón de comportamiento similar que el de GSTP.

Posteriormente, se observó que la expresión se limitó a los túbulos y el asa de Henle en su porción distal. (McCarver y Hines, 2002)

N-acetiltransferasa (NAT)

Corresponde a una enzima con una importante capacidad catalítica de aminorar compuestos aromáticos y heterocíclicos tales como carnes a la brasa, tabaco, contaminantes ambientales y numerosos fármacos, esto ayuda al proceso de detoxificación de estos compuestos e impedir que se generen metabolitos con actividad biológica. Existen dos tipos de isoformas, NAT1 y NAT2, con variaciones polimórficas. Estas variaciones confieren una cierta selectividad por los sustratos para cada isoenzima, sin embargo hay sustratos como el 2-amino-fluoreno, que son metabolizados por ambas. Una característica destacable es que, estos polimorfismos genéticos distinguen a los organismos como metabolizadores rápidos o lentos, de acuerdo con la actividad de esta enzima. (McCarver y Hines, 2002)

En relación a la ontogenia, se examinó la actividad de NAT1 en tejidos fetales entre las 11 y 25 semanas de gestación en tejidos como hígado, glándulas suprarrenales, riñones, pulmones e intestino, y aunque no se indica asociación alguna entre la actividad y la edad, se observó una actividad levemente mayor en el hígado e intestino adulto, pero no en los otros tejidos mencionados. (McCarver y Hines, 2002)

UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)

La formación de compuestos glucoronidos constituye la vía de conjugación, cuantitativamente, más importante. Para que se produzca el proceso de conjugación de un determinado compuesto, que tenga un carácter polar, con el ácido glucurónico, este último debe haber sido activado previamente; su forma activa es unido al uridina difosfato (UDP) en forma de uridina difosfo-glucurónico (UDP-GA). De manera que el UDP-GA es el dador del grupo glucurónico a los xenobióticos con grupos polares como -OH y -NH₂, en una reacción catalizada por glucuronil-transferasas (UGT). Tal como ocurre con el CYP-450, las GT son una familia de isoenzimas inducibles por ciertas sustancias y bajo ciertas condiciones, además, se han identificado 16 diferentes isoformas de UGT en los seres humanos. (McCarver y Hines, 2002)

Según (McCarver y Hines, 2002), se reporta poca información referente a la actividad de las UGT en relación a la edad, sin embargo, se menciona que, en general, la expresión se

desencadena por procesos asociados directamente con el nacimiento, y la actividad de estas alcanzan los niveles de adultos entre los 3 a 6 meses edad. Pero en el caso de la isoforma UGT1A3 que es una de las principales, la actividad está presente en el hígado fetal y neonatal en niveles 30% de los observados en el adulto. Esto indicaría que posterior al nacimiento se tiene un ascenso drástico en la expresión de estas isoenzimas, sin embargo no está del todo claro. Un aspecto de relevancia es que:

Acerca de la subfamilia UGT1A, se tiene que UGT1A6, que es el principal catalizador de la glucuronidación del paracetamol, también está ausente en el feto, aumentando levemente en el neonato, pero sin alcanzar niveles de adultos hasta algún tiempo después de los 10 años de edad. (McCarver y Hines, 2002, p 3)

Por otro lado, a diferencia de la subfamilia UGT1, cada uno de los miembros de la UGT2 se encuentra modificado por genes altamente específicos. Esta característica los hace sumamente selectivos para sustratos como morfina, además, se sabe que UGT2B7 se expresa entre un 10 a 20% de los niveles de adultos en las 15 a 27 semanas fetales en tejido hepático, sin mostrar cambios significativos con el aumento de la edad gestacional, alcanzado la expresión adulta a los 2 a 6 meses de edad postparto. (McCarver y Hines, 2002)

Sulfotransferasa (SULT)

La conjugación con sulfato es la reacción más común de conjugación tanto de xenobióticos como de compuestos endógenos tales como hormonas tiroideas y esteroideas y proteínas.

Para ejercer su efecto, el sulfato debe ser activado, una vez que el sulfato se convierte en adenosina-5'-fosfosulfato (APS) por efecto del adenosina-trifosfato (ATP), se activa nuevamente con ATP hasta PAPS (3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato) que dona el sulfato en las reacciones de

detoxificación. Las enzimas que catalizan el traspaso del sulfato desde el PAPS hasta los sustratos se denominan sulfotransferasas. (McCarver y Hines, 2002)

Se ha observado que la actividad de la isoforma SULT1A3 muestra una variación importante en la expresión en tejido hepático y renal en etapa fetal, específicamente entre las semanas 18 y 25, en comparación a la observada en adultos entre 22 y 76 años. Sin embargo, la actividad resultó comparable en tejidos como pulmón e intestino delgado.

En contraste, la actividad de la subunidad SULT1A1 fue considerablemente mayor en adultos. (McCarver y Hines, 2002)

En cuanto a SULT1A3, se obtuvo que a nivel hepático, renal, pulmonar e intestinal entre las semanas 14 y 27 de edad gestacional, se mostró una importante variación en la actividad en el hígado, riñón y pulmón, siendo aproximadamente el 50% de la actividad observada en el intestino. Además, en el adulto, la actividad de SULT1A3 se redujo a la mitad en el hígado y aproximadamente en el 90% en el riñón, pero en el intestino y pulmón no se obtuvieron cambios importantes. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, no se asocian variaciones de la actividad de estas isoformas con la edad, de manera que se sugiere que los cambios ocurren durante el embarazo y el periodo neonatal únicamente. (McCarver y Hines, 2002)

Respecto a SULT2A1, se tiene que en el hígado, la actividad resultó no detectable antes de las 25 semanas de gestación, pero luego aumentó considerablemente durante la segunda mitad de la gestación para acercarse niveles de adultos en el neonato. La actividad y el contenido obtenido fueron cinco veces mayor en las glándulas suprarrenales, pero no se observó un cambio significativo con el desarrollo fetal o postnatal. Además, nivel renal, más concretamente, en los túbulos proximales y distales, asa de Henle y en los conductos colectores, la actividad es cerca del 10% de la que se muestra a nivel hepático, pero no así en el glomérulo.

Por último, hay isoformas para las que se tiene aún menos información relacionada a su ontogenia, según (McCarver y Hines, 2002, p 4):

Estudios menos extensos sugieren que SULT1E1 (estrógeno sulfotransferasa), se expresa en pulmón fetal, aunque no se sabe cómo se comparan estos niveles de expresión con el adulto. Con SULT1C1 se demostró que el ARNm se expresa en el riñón fetal y en un menor grado, hígado fetal. La expresión sustancialmente más alta es observada en el estómago, la glándula tiroides y el riñón del adulto, sugiriendo cambios con la maduración.

Cambios farmacológicos del paracetamol en edad geriátrica

Se utilizará de manera amplia el artículo de los autores Mitchell, Kane, y Hilmer del año 2011 para la elaboración de esta sección.

En las personas de edad avanzada, la mayoría de las reacciones adversas medicamentosas, incluida la lesión hepática inducida por fármacos, están estrechamente relacionadas con la dosis administrada. Por tanto, es importante tener en cuenta cambios fisiológicos relacionados al envejecimiento con el fin de optimizar la seguridad y la eficacia del uso de medicamentos en los adultos mayores. Para la gran mayoría de los medicamentos, los métodos de ajuste de este grupo etario se limita a estudios farmacocinéticos en poblaciones pequeñas de voluntarios sanos. Sin embargo, existen muy pocos datos disponibles sobre los resultados clínicos de esto en las personas que por características fisiológicas o fisiopatológicas específicas se consideren como una población en riesgo. (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011)

Para todas las personas, indistintamente del grupo etario un factor importante de susceptibilidad para la hepatotoxicidad es la variabilidad genética. En las personas mayores, esto puede verse agravado por la significativa variación interindividual relacionado a múltiples factores que provocan que en la terapia farmacológica aumenten aún más la probabilidad de toxicidad y poca eficacia; lo que vuelve a esta población más vulnerable a los efectos adversos y a la seriedad de estos. Esto toma aún más relevancia ya que se ha observado una característica en común en los adultos mayores en cuanto a las reacciones adversas, y es que en su mayoría cuando estas se presentan lo hacen a través de una sintomatología clínica inespecífica, lo que dificulta el diagnóstico y abordaje oportuno, a esto comúnmente se le denomina *síndrome geriátrico*. (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011)

En la población geriátrica, la hepatotoxicidad inducida por paracetamol no es un tema que se haya estudiado ampliamente. El envejecimiento se asocia con cambios en el metabolismo de Fase I y II. En los pocos estudios realizados se ha observado que tanto en humanos como en roedores, se ha reportado una reducción en la capacidad de glucuronidación y sulfatación del paracetamol. Otros investigadores han documentado una disminución de la actividad de CYP2E1 en esta población, lo que podría dar como resultado una reducción de la formación de intermedios tóxicos, sin embargo, la detoxificación del NAPQI también puede verse alterada, ya que la concentraciones de glutatión disminuyen en los adultos mayores. (Mach et al, 2013)

Además, el factor nuclear derivado de eritroide 2 (Nrf2), que es un factor de transcripción que regula la expresión de NQO1 y la síntesis de glutatión al actuar sobre glutatión cisteína ligasa (GCL) disminuye en por efecto de envejecimiento. (Mach et al, 2013)

Por otra parte, los cambios relacionados con la edad respecto a la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos aumentan aún más el riesgo de toxicidad, de manera que en los ancianos, el riesgo clínico aumentado de hepatotoxicidad del paracetamol probablemente esté relacionado con la dosificación, sin embargo, esto no puede ser explicado en su totalidad por aspectos como la disminución del volumen del hígado, y con la fragilidad y la malnutrición. Por esto, los nuevos descubrimientos sobre el envejecimiento, específicamente a nivel hepático, sugieren la presencia de nuevos mecanismos para los cambios relacionados con la edad en la farmacología y toxicología hepática. (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011)

Existen factores que modifican la fisiología hepática, uno de los principales es el envejecimiento. De manera general, se observa que la reducción del tamaño del hígado asociada a la edad es aproximadamente del 25 al 35%.

Sin embargo, la principal alteración fisiológica del hígado es una importante disminución de la perfusión sanguínea, con un valor alrededor del 40%, “que se ha postulado debido a la acumulación de leucocitos en los sinusoides y el estrechamiento de luces sinusoidales debido a pseudocapilarización y disfunción de las células endoteliales sinusoidales hepáticas” (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011, p 3)

Se mencionan dos factores específicos como los principales cambios fisiológicos a nivel hepático relacionados al envejecimiento que, afectan de manera directa o indirecta la terapia farmacológica, estos son:

Pseudocapilarización del endotelio sinusoidal hepático: “El endotelio sinusoidal es un endotelio fenestrado delgado que carece de una lámina basal y se puntúa con fenestraciones de 50 a 200 nm de diámetro agrupadas en grupos conocidos como placas de tamiz hepático” (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011, p 3) Con el envejecimiento, la células que conforman este epitelio sufren de modificaciones estructurales, denominadas *pseudocapilarización*. Dentro de ellas, se incluye la pérdida de las fenestraciones antes mencionadas, engrosamiento del endotelio, depósito de colágeno y la formación de lámina basal, todas estas alteraciones pueden afectar el metabolismo hepático de los fármacos. Además, estudios han indicado que la capacidad endocítica, es decir, la capacidad de las células de llevar sustancias a su interior mediante la formación de vesículas, muestra una reducción en la vejez, esto puede ser particularmente importante en situaciones donde ocurra un aumento de las cargas de desechos circulatorios. (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011)

Alteración en la actividad de las células de Kupffer (CK): Estas son células las principales con capacidad macrófaga en el hígado, es decir, la capacidad de fagocitar o digerir sustancias nocivas o nutricionales, representando cerca del 20% de las células constituyentes en este tejido. Las CK poseen numerosas funciones, dentro de estas se encuentran la ya mencionada fagocitosis, así como endocitosis, inmunomodulación y síntesis y secreción de diversos mediadores con importante actividad biológica. Además, se ha observado un comportamiento ambiguo de las CK activadas en la liberación de mediadores pro y antiinflamatorios durante las diferentes etapas de una lesión hepática y durante el proceso de regeneración. Se menciona la probabilidad de que ocurra una desregulación de las CK como parte del envejecimiento, y que esto pueda alterar la susceptibilidad a la lesión hepática inducida por fármacos. (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011)

Relacionado al papel de las células de Kupffer en la hepatotoxicidad inducida por paracetamol, se tiene que esta se atribuye en gran medida a la activación de CK secundaria al daño de los hepatocitos iniciado por NAPQI. Por esto, se considera que la activación de estas células induce la liberación de una importante gama de mediadores proinflamatorios capaces potencializar el daño hepático. Sin embargo, también existe evidencia controvertida sobre este

aspecto, ya que se sugiere que pueden actuar como un mecanismo de defensa al fagocitar el compuesto tóxico. Además, se tiene que la depleción de macrófagos podría representar un papel tanto en la protección como en la potenciación de la lesión hepática. (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011)

De acuerdo con estudios in vivo, tras la administración de sustancias inactivadoras de macrófagos en ratas, como el cloruro de gadolinio y el sulfato de dextrano, se observó una disminución de la lesión hepática por paracetamol en las mismas.

También en modelos murinos, se obtuvo un efecto protector ante la disminución de la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, esto porque el NAPQI es altamente reactivo, por lo que disminuir la concentración de otras especies con esta característica resulta beneficioso. Además, la utilización de agentes en liposomas para reducir las CK del hígado, como el clodronato encapsulado, reveló un papel hepatoprotector ante la lesión hepática inducida por paracetamol. Por último, se menciona que disminuir la expresión de sustancias proinflamatorias como las interleuquinas, retrasa el daño hepático producido por una intoxicación con paracetamol. (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011)

Cambios metabólicos relacionados con la edad

Se propone que los cambios en el metabolismo hepático de fármacos asociados al envejecimiento afectarán de directamente proporcional el aclaramiento y la toxicidad de estos. De manera amplia, se observa que en los adultos mayores hay una reducción de entre el 30 al 50% en el metabolismo de Fase I en estudios in vivo. Mientras que el metabolismo de Fase II parece mantenerse constante en los ancianos sanos, pero se reduce en los que tienen factores de riesgo adicionales. En humanos, se menciona que el contenido total de CYP-450 disminuye a una tasa de 0,07 nmol / g de hígado después de los 40 años de edad. Sin embargo, aún existen discrepancias en cuanto a determinar con la actividad del CYP con la edad. (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011)

Por ejemplo, según (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011, p 4):

La evidencia de biopsias hepáticas de pacientes quirúrgicos indica que el envejecimiento normal no afecta la actividad del CYP2E1 humano, otra evidencia sugiere que la actividad del CYP2E1 puede disminuir con la edad. Además, se ha sugerido que la inducción de CYP2E1 también podría verse afectada por la edad avanzada. Curiosamente, ha demostrado que el sexo y los medicamentos concurrentes tienen un efecto mayor que la edad cronológica en los sustratos CYP3A en poblaciones de pacientes mayores.

A pesar de estos desacuerdos, se puede suponer que existe alguna alteración menor en la actividad CYP con el envejecimiento, dado que hay una pequeña disminución (cerca del 20% en pacientes de 25 a 75 años) en el aclaramiento de antipirina con la edad y la antipirina se metaboliza por múltiples CYP. El efecto de la enfermedad, los medicamentos concurrentes y la fragilidad, y la comorbilidad en la actividad de CYP aún deben ser investigados dado que estos estudios se realizaron en voluntarios relativamente sanos.

Por otro lado, en cuanto al glutatión se posee numerosas funciones que resultan indispensables, dentro de ellas se encuentra la desintoxicación de electrófilos, el mantenimiento del estado de tiol esencial de las proteínas y otras moléculas de interés biológico, así como la eliminación de especies de oxígeno reactivo, la cisteína y la modulación de procesos celulares críticos como la síntesis de ADN, incluso se relaciona a la regulación de la función inmune. Las concentraciones de glutatión sérico y los niveles de las enzimas encargadas de catalizar su síntesis, resultan disminuidas en el envejecimiento en seres humanos. (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011).

Esto toma una particular importancia al recordar que durante el metabolismo hepático de paracetamol, específicamente durante la Fase II de conjugación, el NAPQI se une al glutatión para poder ser eliminado.

Efecto del envejecimiento sobre la lesión hepática inducida por paracetamol

El riesgo de hepatotoxicidad por dosis terapéuticas de paracetamol en personas mayores no está bien descrito. A pesar de ello se ha observado que tras la administración de dosis terapéuticas de paracetamol durante un periodo de cinco días en ancianos, no implica un mayor riesgo de elevación de la aminotransferasa ALT, en comparación con el paciente más joven, aunque cabe aclarar que estos hallazgos no son del todo claros.

Por otro lado, en personas con una edad igual o superior a los 65 años, el riesgo aumentado de hepatotoxicidad por paracetamol se relaciona con la dosificación utilizada, asociada a la disminución del volumen hepático y a un mayor estado de vulnerabilidad a la lesión hepática. Los cambios en cuanto al aclaramiento hepático del fármaco en la vejez condiciona a su vez la formación y eliminación de los metabolitos tóxicos, elevando la susceptibilidad a la hepatotoxicidad. La activación crónica del sistema inmune en personas mayores es probable que dé como resultado una respuesta disminuida a la lesión.

Sin embargo, es probable que estos aspectos varíen entre individuos de acuerdo a las características específicas de cada una, es decir, aquellos factores que podrían suponer un factor de riesgo adicional. (Mitchell, Kane, y Hilmer, 2011)

Intoxicación por paracetamol

Según (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010, p 4), respecto a la toxicidad del paracetamol indica que:

El reconocimiento temprano de la toxicidad por acetaminofén es esencial para disminuir la morbimortalidad de estos pacientes; sin embargo, este reconocimiento puede ser difícil debido a que los hallazgos tempranos en este tipo de intoxicación no son específicos. Por tanto, la primera herramienta diagnóstica en urgencias debe ser elaborar una buena encuesta, para que de la información obtenida se pueda sospechar la causa; también es importante conocer los antecedentes del paciente. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010, p 4)

Diagnóstico

Lo primero a lo que se debe recurrir es el historial clínico, que el cuadro clásico de una intoxicación aguda por acetaminofén se presenta en cuatro etapas ya descritas anteriormente. Sin embargo, no se puede dejar de lado el diagnóstico de laboratorio, que consiste en que la toxicidad por acetaminofén se manifiesta por la presencia de aminotransferasas séricas elevadas (hasta de 400 veces por encima de su valor normal), con hipoprotobinemia concomitante, acidosis metabólica y falla renal. La mayor parte de los pacientes presentan niveles séricos normales o levemente elevados de bilirrubinas debido a la lesión hepática.

Además, es fundamental la medición de los niveles séricos del fármaco, y la medición de función renal y hepática, recuento de electrolitos y marcadores de coagulación. En los pacientes en los que se tiene la certeza de ser una sobredosis por acetaminofén, la medición de los niveles séricos del medicamento dentro de las primeras 24 horas, permite ver el grado de severidad de la intoxicación; para determinar la cantidad de N-acetilcisteína a utilizar. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Respecto al daño a nivel de riñones por una sobredosis de paracetamol se indica que, en los casos reportados de pacientes con nefropatía, se ha mostrado que se puede presentar falla renal aguda entre el primero y el octavo día posterior a la ingesta tóxica, con un pico máximo entre el segundo y el quinto día. Alrededor del 1% de estos pacientes llegan a requerir diálisis como medida temporal, especialmente en los que se presenta una falla multiorgánica. Además se menciona que en la mayoría de los casos, los pacientes recuperan su función renal totalmente aproximadamente un mes después; sin embargo, no se conoce con total claridad la asociación entre la dosis ingerida y el desarrollo de daño renal. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Se sugiere que las dosis requeridas para ocasionar nefrotoxicidad son tan bajas con las necesarias para hepatotoxicidad. En cuanto al riesgo hepático, estudios indican que al utilizar dosis terapéuticas de paracetamol de 1 gramo en intervalos de seis horas en sujetos sanos, se evidencia un daño leve a este nivel, mientras que con dosis superiores a los 4 gramos diarios se muestra un daño severo, incluso se mencionan casos de lesión grave en pacientes con uno o más

factores de riesgo tras utilizar las dosis consideradas como seguras. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Criterios diagnósticos. Es fundamental el reconocimiento y abordaje oportuno de la intoxicación por acetaminofén para reducir el riesgo de complicaciones y mortalidad. Como se indicó previamente, el diagnóstico suele ser difícil por la presencia de características clínicas inespecíficas en las etapas iniciales, retrasando la intervención pertinente. Para lograr un diagnóstico temprano, se requiere un alto índice de sospecha por parte del médico de urgencias y una adecuada entrevista a los testigos, con el fin de recolectar la mayor cantidad de datos que indiquen un posible ingesta excesiva, sea intencional o accidental. (Roldán y López. 2012)

Como se mencionó anteriormente, el segundo aspecto más importante a considerar para el diagnóstico de una intoxicación por paracetamol después de la historia clínica, son las pruebas analíticas de laboratorio, siendo uno de los parámetros de más consideración la elevación de las transaminasas, que son enzimas presentes en diversos tejidos, pero en una proporción mayor se encuentran en tejido hepático, y cumplen un papel fundamental en la capacidad metabólica de dicho órgano. (Vargas, 2016)

En aquellos pacientes donde se cuenta con una toxicidad establecida o que según la historia clínica y concentración sérica basal del fármaco tienen una alta probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad, se deben realizar pruebas específicas de laboratorio, incluyendo electrolitos, nitrógeno ureico y creatinina, el nivel de bilirrubina sérica total, tiempo de protrombina mediante la relación normalizada internacional (INR), que permite establecer los cambios de acción de esta, así como la determinación de aminotransferas específicas como AST y ALT, niveles de amilasa sérica, que es una enzima que actúa como coadyuvante en la digestión de carbohidratos, producida y segregada en páncreas y glándulas salivales y que, cuando existe un daño orgánico, especialmente a nivel pancreático o hepático aumentan los niveles sanguíneos de esta y un análisis general de orina. (Vargas, 2016)

Según (Roldán y López. 2012, p 5)

Los niveles de transaminasas comienzan a aumentar aproximadamente a las 24 horas después de la ingesta tóxica, con un pico máximo entre las 48 y 72 horas, sin embargo, en las intoxicaciones graves se pueden detectar entre las 12 y 16 horas.

Una vez que se ha logrado establecer el riesgo existente, es necesario determinar, si es viable, la concentración sérica de acetaminofén cuatro horas post-ingesta o tan pronto como sea posible, en pacientes con antecedentes de potencial ingestión tóxica, así como en pacientes con alteración del estado de conciencia o quienes hayan ingerido una dosis desconocida de acetaminofén.

En algunos casos, se puede establecer una relación directa entre la concentración obtenida y el riesgo de hepatotoxicidad. (Roldán y López. 2012)

Un aspecto que es importante destacar, es la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial con otras causas comúnmente asociadas con la lesión hepática, tales como las hepatitis virales, la hepatitis alcohólica, síndrome de Reye y otras sustancias con capacidad de producir hepatotoxicidad. (Vargas, 2016)

Criterios de gravedad. De manera clásica se considera que el daño hepático inducido por el paracetamol ocurre únicamente posterior a un periodo de latencia de entre 24 a 48 horas. Sin embargo, como se mencionó antes, las transaminasas muestran una elevación significativa hasta las primeras 24 horas, por lo que en este periodo es donde hay mayor riesgo. (Roldán y López. 2012)

Es sumamente importante tener conocimiento acerca de los niveles séricos de acetaminofén que representan una aproximación bastante exacta del potencial daño hepático; según (Roldán y López. 2012, p 5):

- Menor de 120 µg/ml: no tóxico.
- 120-150 µg/ml: 6% de hepatotoxicidad.
- 150-250 µg/ml: 26% de hepatotoxicidad.
- 250-350 µg/ml: 40% de hepatotoxicidad.
- Mayor de 300 µg/ml: 100% de los casos con hepatotoxicidad grave y 25% con nefrotoxicidad.

Además, de acuerdo con (Roldán y López. 2012), existen ciertos factores que indican una menor probabilidad de recuperación de la función hepática y que, predicen pacientes que tras este evento tiene cerca de sólo un 10% de posibilidades de sobrevivir sin un trasplante de hígado, dentro de estos se encuentran:

- Coagulopatía grave y sostenida, con un tiempo de protrombina mayor de 100 segundos según la INR.
- Acidosis metabólica: pH menor a 7,3 (independientemente del grado de encefalopatía).
- Hipoglucemia e hiperbilirrubinemia.
- Creatinina sérica: mayor de 300 $\mu\text{mol/L}$.
- Encefalopatía grados III o IV.

Manejo general

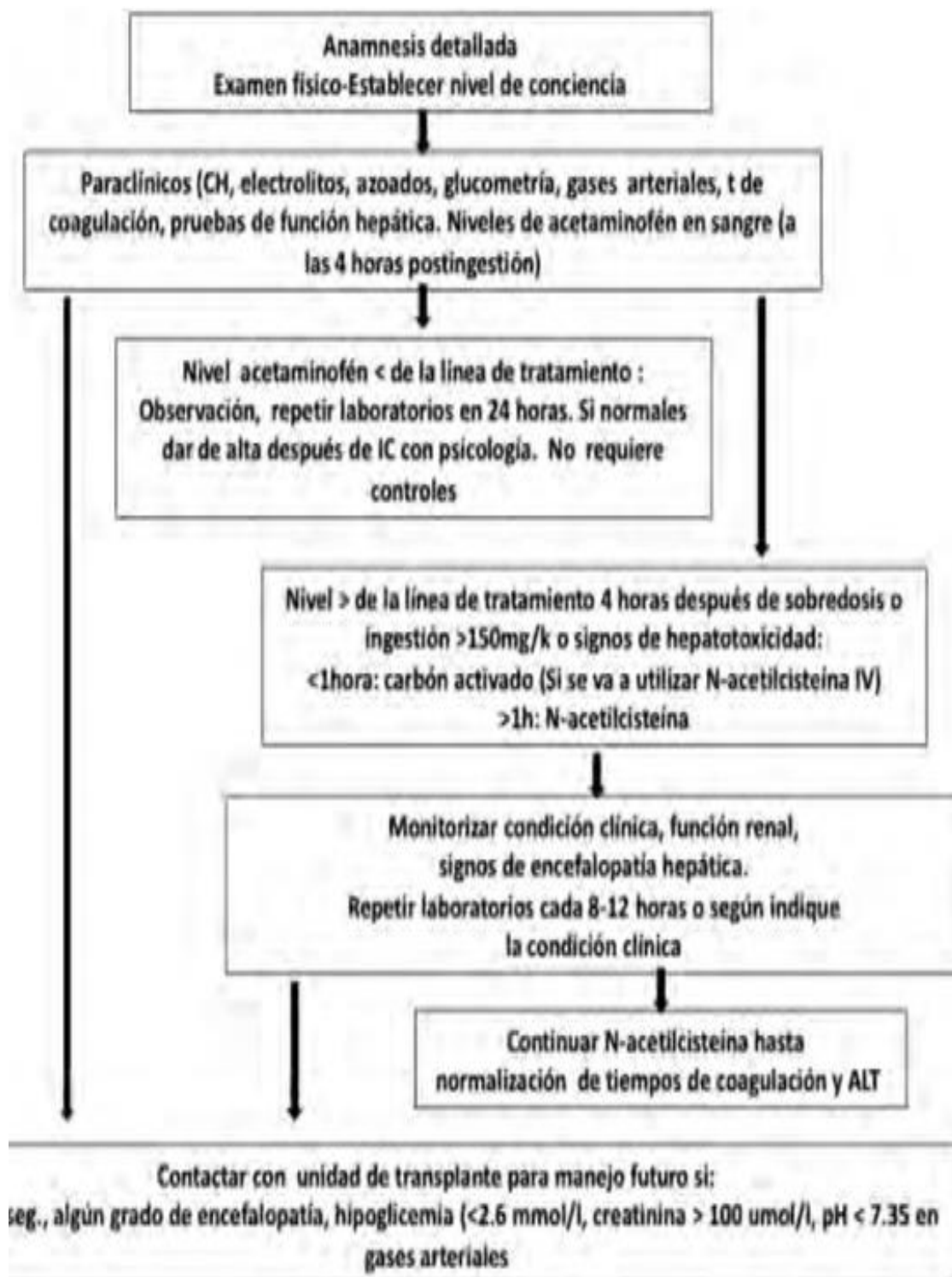
Las intervenciones básicas en cualquier intoxicación se basan en establecer todas las medidas generales con el algoritmo del A (vía área), B (respiración), C (circulación y hemorragias), D (estado neurológico) y E (exposición al compuesto tóxico), que corresponden a estabilizar estos cinco aspectos fundamentales. Posteriormente se deben tomar las muestras necesarias para valorar función hepática y renal, así como marcadores de coagulación, electrolitos y glicemia, para determinar la presencia y niveles séricos del compuesto. En el caso específico del acetaminofén, los niveles se miden idealmente cuatro horas después de la ingesta, ya que este representa el tiempo de distribución del fármaco; este valor se relaciona directamente con la severidad de la intoxicación, el riesgo de hepatotoxicidad y la indicación de manejo con N-acetil cisteína. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Durante las primeras cuatro horas posteriores a la ingesta se recomienda realizar evacuación del contenido gástrico para disminuir la absorción del acetaminofén, con la utilización de lavado gástrico, carbón activado o catárticos. Sin embargo, el uso de carbón activado muestra algunas contradicciones, ya que se menciona que podría interferir con la absorción de la N-acetilcisteína, en caso de utilizarse, la dosis es de 1g/kg de peso. Es importante

determinar mediante la historia clínica, determinar la existencia de factores de riesgo que pueden potenciar un mayor daño hepático. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

En la figura a continuación se muestra el manejo general que se debe seguir en caso de una intoxicación por paracetamol.

Figura 4. Flujograma de tratamiento de intoxicación por paracetamol



Nota: Tomado del artículo “Intoxicación por acetaminofén en pediatría: aproximación y manejo” de los autores Roldán y López del año 2012.

Manejo específico

N-acetilcisteína. De manera general, el manejo primordial de una intoxicación se basa en la estabilización del paciente e iniciar el manejo de soporte, así como disminuir la absorción del medicamento, es este caso, del paracetamol y detectar el compromiso hepático, para finalmente iniciar el tratamiento específico con el antídoto y manejar las complicaciones. El antídoto para la intoxicación por acetaminofén es la N-acetilcisteína (NAC). (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Esta droga reduce el daño mediante la eliminación de los radicales de oxígeno generados como resultado del daño toxico de las células, de manera que dentro de sus mecanismos protectores se indica que puede tener efectos vasodilatadores directos sobre el tejido dañado a través de un incremento en los efectos biológicos del óxido nítrico, este es un potente vasodilatador, por lo que contribuye significativamente a mejorar la función hemodinámica, es decir, la circulación sanguínea. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Estructuralmente, la NAC es un tiol reducido, cuyo papel fundamental es funcionar como precursor de L-cisteína y, por tanto, servir como un precursor para la síntesis de glutatión. Además, mejora la capacidad vasomotora del endotelio en la circulación periférica y coronaria. La habilidad de este compuesto para incrementar el glutatión tanto intra como extracelular, puede ser un factor determinante en la protección tisular hepática e incluso renal. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Cuando este antídoto es administrado en las primeras ocho horas después de la ingestión de una dosis potencialmente tóxica de acetaminofén, es altamente efectiva, aunque su administración se puede realizar incluso hasta las primeras 36 horas posteriores a la ingestión. Existe evidencia de que la N-acetilcistina es útil para iniciar el manejo, sin importar el tiempo transcurrido ni la profundidad aparente de los efectos tóxicos. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Un aspecto importante es que la NAC se considera un fármaco seguro, con relativamente pocos efectos secundarios, sin embargo, tras la administración intravenosa se han observado reacciones anafilácticas tales como rash cutáneo, prurito, sensación de calor, cefalea, hipotensión,

entre otras, y con menor medida, reacciones sistémicas como náuseas, broncospasmo y angioedema, a pesar de ello, ninguno de los casos reportados ha supuesto un riesgo que comprometa la vida del paciente. (Puiguriguer, Barceló, Castanyer y Nogué, 2010)

Según (Puiguriguer, Barceló, Castanyer y Nogué, 2010, p 4):

Ello ocurre, casi siempre, por la dosis administrada y la velocidad de administración y por ello las diversas pautas de administración intravenosa de la NAC duran al menos 21 horas. En la actualidad, se recomienda que el bolo inicial se administre en un tiempo nunca inferior a 2 horas. Si a pesar de esta precaución, aparece una reacción anafilactoide, suspenda temporalmente la administración de NAC, administre un antihistamínico IV y corticoides y continúe la administración más lenta. Con estas medidas, en el 99,9% de los casos podrá continuar el tratamiento antidótico.

Cabe destacar que la morbilidad en la sobredosis de acetaminofén aumenta proporcionalmente con el tiempo que transcurre para la administración de la N-acetilcisteína. De manera que si el tratamiento se inicia en las primeras ocho horas, el desarrollo de hepatotoxicidad es extremadamente raro (menos del 5%); mientras que si se inicia en las primeras 16 a 24 horas, la toxicidad se presenta en aproximadamente el 41% de los casos. (Vargas, 2016)

Además, en etapas tardías se ha propuesto que NAC tiene como posible mecanismo de acción adicional, mejorar la liberación de oxígeno por medio de un aumento en la circulación hepato-esplénica y un aumento en la extracción de oxígeno, de manera que se permita disminuir el riesgo oxidativo. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

El esquema de tratamiento de N-acetilcisteína por vía intravenosa, por un periodo de 20 horas es: una dosis inicial de 150 mg/Kg en 200 ml de dextrosa 5% en 15 minutos, seguido de 50 mg/kg en 500 ml de dextrosa 5% para pasar en cuatro horas, y una dosis final de 100 mg/kg en 1000 ml de dextrosa 5% por 16 horas. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

En algunas ocasiones también se utiliza dosis de mantenimiento de este antídoto, que es de 70 mg/kg cada cuatro horas por cuatro dosis, esto para los casos no complicados, y puede prolongarse hasta 17 dosis, lo que implicaría una duración de 72 horas. (Roldán y López. 2012)

Los parámetros utilizados para definir el tiempo de administración del antídoto los valores normales de las transaminasas y del tiempo de protrombina; si el tiempo de protrombina es tres veces superior al valor normal, debe administrarse también vitamina K1 en dosis de 1 a 5 mg por vía intravenosa o subcutánea. También, pueden ser necesarios el plasma fresco congelado o los factores de coagulación para evitar hemorragias. (Roldán y López. 2012)

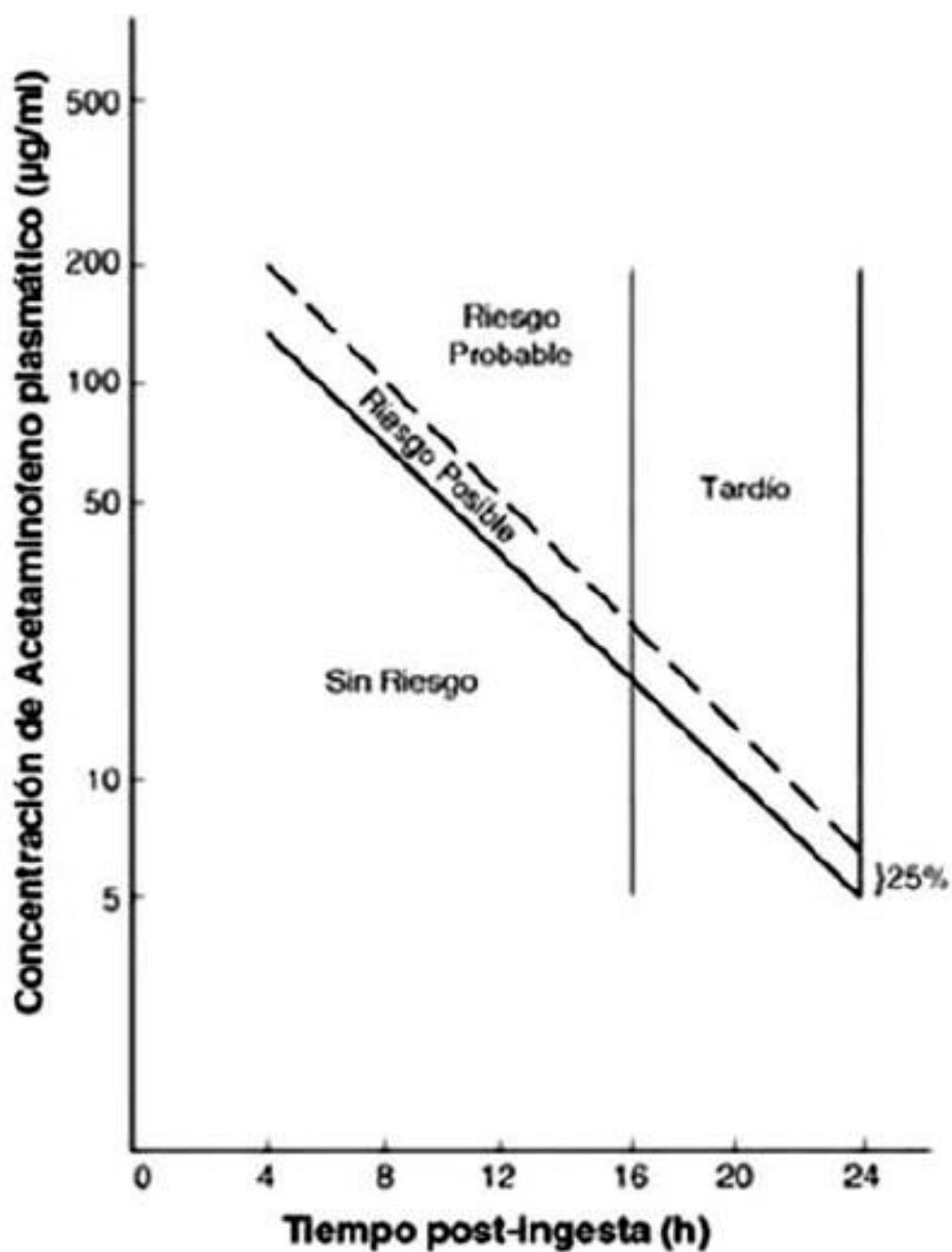
Por otra parte, el nomograma de Rumack Mathew es un método que se utiliza como guía en el manejo de una sobredosis aguda de acetaminofén. Según estudios realizados, con este nomograma, los niveles séricos de acetaminofén que están por encima de la línea trazada para conectar el punto correspondiente a la concentración de 200 mg/ml, obtenida a las cuatro horas post ingestión, al correspondiente a 6,25 mg/ml obtenida a las 24 horas post ingestión, se asociaban o eran predictivos de hepatotoxicidad. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

Esta línea se conoce como línea de probable toxicidad; estos valores se utilizan como referencia para el tratamiento con N-acetilcisteína. Sin embargo, la FDA disminuyó el umbral de tratamiento en este nomograma en un 25%, y se considera como línea de posible toxicidad aquella trazada para conectar el punto correspondiente a la concentración de 150 mg/ ml de acetaminofén obtenida a las cuatro horas post ingestión, al correspondiente a 4,7 mg/ml obtenida a las 24 horas post ingestión. (Mancipe, Fernández, D y Fernández, G, 2010)

De acuerdo con (Puiguriquer, Barceló, Castanyer y Nogué, 2010, p 2):

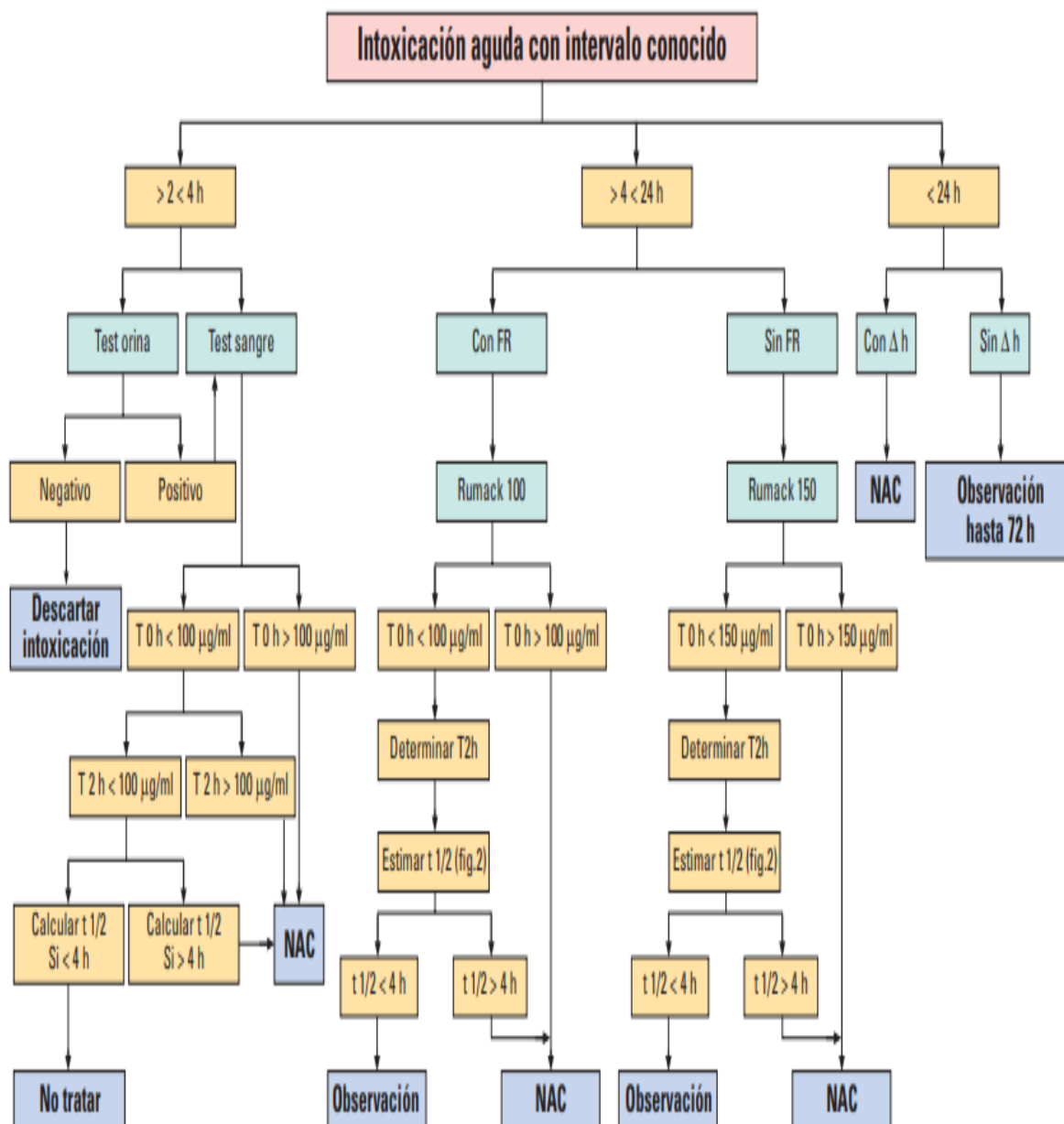
La aplicación del nomograma requiere conocer la concentración plasmática del fármaco y el tiempo transcurrido desde la ingesta, y sólo es aplicable para ingestas en dosis únicas. Es importante destacar que, cuando no se cuenta con esta información, se debe administrar carbón activado por vía oral, en una dosis mínima de 25 gramos dentro de las primeras 2 horas posteriores a la ingesta.

Figura 5. Aplicación de nomograma de Rumack Mathew en intoxicación por paracetamol.



Nota: Tomado del artículo "Intoxicación por acetaminofén" de los autores Mancipe, Fernández, D y Fernández, G del año 2010.

Figura 6. Algoritmo de detección y actuación ante una intoxicación por paracetamol con tiempo desde la ingesta conocido.



Nota: Tomado del artículo “Intoxicación aguda por paracetamol” de los autores Puiguriguer, Barceló, Castanyer y Nogué del año 2010.

Definición de la lesión hepática y consecuencias de la hepatotoxicidad

Se ha establecido que debe producirse al menos una de las siguientes alteraciones de la bioquímica hepática para diagnosticar una lesión en dicho tejido: 1) elevación de la ALT (alanino aminotransferasa) dos veces por encima del límite alto normal (LAN); 2) aumento de la concentración de bilirrubina conjugada dos veces por encima del LAN, y 3) elevación de la AST (aspartato aminotransferasa), de la FA (fosfatasa alcalina) y de la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de los valores sea el doble del LAN. Además, la lesión se considera de tipo hepatocelular (citólítica) cuando hay un aumento de la ALT dos veces por encima del LAN o cuando la relación ALT/FA es mayor de la relación 5/1. (Moreno, 2018)

Por otra parte, la lesión hepática es colestásica cuando hay un aumento de FA dos veces por encima del LAN o cuando ALT/FA es menor de la proporción 2/1; mientras que la lesión mixta incluye alteraciones bioquímicas con aumento de ALT y de FA, con una relación ALT/FA mayor de 2/1 pero inferior a 5/1. En general, una lesión hepática aguda es la que evoluciona en menos de tres meses; si las anomalías bioquímicas persisten durante más tiempo, la lesión se considera crónica. La lesión hepatocelular ocasionada por fármacos se caracteriza por manifestaciones inespecíficas, con signos clínicos similares a los de una hepatitis aguda vírica, tales como incremento notable de las transaminasas y hallazgos en la biopsia de necrosis (predominio en el centro lobulillar) asociada a infiltrado inflamatorio por la presencia de eosinófilos, que dicho sea de paso, indica la etiología tóxica. (Moreno, 2018)

Además, la retirada del fármaco suele aportar una rápida y significativa mejoría, con un pronóstico de recuperación completa en uno a tres meses. Sin embargo, rara vez acontece una hepatitis fulminante o subfulminante, con un riesgo de mortalidad próximo al 90%. En otras ocasiones, el curso de la reacción tóxica puede ser más insidioso y progresivo, de manera que evoluciona a una hepatitis crónica e, incluso, a cirrosis. (Moreno, 2018)

Según (Moreno, 2018, p2):

La lesión colestásica se puede presentar de dos formas: a) colestasis pura (ictericia, prurito y coluria, con aumento de FA, bilirrubina conjugada y gammaglutamiltranspeptidasa, pero con transaminasas normales); se observa especialmente con los derivados hormonales y su retirada comporta una completa resolución, y b) hepatitis aguda colestásica (colestasis bioquímica asociada a dolor abdominal y fiebre, simulando una obstrucción aguda biliar); las características de hipersensibilidad son frecuentes y el pronóstico suele ser mejor que en la forma de lesión hepatocelular. En la lesión mixta existe una mezcla de las alteraciones observadas en las dos formas descritas, hepatocelular y colestásica, siendo frecuente la ictericia; el pronóstico suele ser favorable.

La importancia de los fármacos como causa de hepatopatía no se basa en el total de número de casos, pues es relativamente pequeño, sino en la gravedad de algunas reacciones y en su potencial reversibilidad siempre que se reconozca oportunamente la etiología tóxica. A pesar de que la hepatotoxicidad por fármacos puede manifestarse clínicamente como una hepatitis aguda, esta relación causal es infrecuente. El pronóstico a veces es peor que el de las hepatitis víricas, sobre todo si no se reconoce tempranamente el agente toxico y se continúa con la administración del fármaco. (Moreno, 2018)

Factores de riesgo de hepatotoxicidad

Inicialmente, es importante tener en cuenta que su detección e identificación temprana son factores determinantes para prevenir las consecuencias de las reacciones tóxicas. La susceptibilidad individual depende de múltiples factores, tales como los genéticos, que alteran la metabolización de los fármacos; dentro de los principales aspectos se encuentran:

Factores genéticos

Determinan la actividad de las vías metabólicas, la efectividad de los factores protectores del organismo y la regulación de la respuesta inmune. La base genética puede estar condicionada por diferencias étnicas en cuanto a susceptibilidad para determinados fármacos, así como la afectación de varios miembros de una misma familia.

La existencia de polimorfismos genéticos isoformas del citocromo P-450 y enzimas hepáticas determina una variabilidad individual en el metabolismo de los fármacos, que a su vez, puede conducir a la aparición de hepatotoxicidad y al grado de severidad de la misma. (Moreno, 2018)

Edad

Se estima que la incidencia de reacciones adversas es de dos a tres veces más elevada en las personas de edad avanzada, lo que se atribuye a la prescripción más frecuente, al uso concomitante de múltiples fármacos y a los efectos indirectos de enfermedades intercurrentes. El riesgo se asocia de manera proporcional a las reacciones dependientes de la dosis, a alteraciones en la biodisponibilidad y al metabolismo de los fármacos. Además, la gravedad de la lesión hepática por medicamentos también parece aumentar con la edad. La hepatotoxicidad es mucho más rara en niños, ya que metabolizan los fármacos con mayor rapidez debido al incremento de las vías metabólicas oxidativa, sin embargo, las vías de conjugación de Fase II parecen estar disminuidas. (Moreno, 2018)

Sexo

La frecuencia de hepatotoxicidad con expresión clínica de hepatitis aguda es mayor en las mujeres, así como la susceptibilidad para los fármacos que causan hepatitis crónica activa (oxifenisatina y alfametildopa, nitrofurantoína). El riesgo es mayor en mujeres en edad próxima a la menopausia (predominio en esta edad de la hepatitis autoinmune), esto se asocia a que los factores hormonales podrían modular el sistema inmune, de manera que exista una predisposición a sufrir hepatotoxicidad. En el sexo masculino, son más frecuentes las alteraciones vasculares de la azatioprina, especialmente tras trasplante renal, y las reacciones por hepatotóxicos resultan de tipo ocupacional. (Moreno, 2018)

Estado nutricional

La obesidad predispone al daño hepático por halotano, que es un vapor utilizado para la anestesia general, ya sea por su almacenamiento prolongado en el tejido adiposo o por un

incremento de la actividad del CYP que lo metaboliza. También, el ayuno aumenta la actividad del CYP2E1 y, a la vez que reduce los valores de la reserva de glutatión, y ambos factores parecen contribuir al mayor riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol, aún más en pacientes alcohólicos. (Moreno, 2018)

Enfermedades concomitantes

Tanto el hiper como el hipotiroidismo se asocian a posibles alteraciones en cuanto al aclaramiento hepático de los fármacos, habiéndose descrito también mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes diabéticos. Los enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES) o artritis reumatoide juvenil tienen una predisposición especial a sufrir hepatotoxicidad por salicilatos, al igual que está aumentado el riesgo para distintos medicamentos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o con insuficiencia renal. Además, las alteraciones del sistema inmune pueden constituir un factor predisponente importante. (Moreno, 2018)

Hepatopatías previas

Algunas patologías interfieren en el metabolismo de muchos medicamentos o bien, alteran su farmacodinámica y farmacocinética. Sin embargo, una reacción hepatotóxica es más difícil de identificar en estos casos, ya que el deterioro de la función hepática puede ser un fenómeno evolutivo de la enfermedad de base. En dichos casos, la hepatotoxicidad se puede presentar con una gravedad desproporcionada en los pacientes con cirrosis, hecho que debe tenerse en cuenta al hacer una prescripción; así, la asociación de fármacos como amoxicilina-ácido clavulánico no será de primera elección en pacientes con insuficiencia hepática crónica, sobre todo si son de edad avanzada, por el riesgo de sufrir una hepatitis colestásica grave. (Moreno, 2018)

Por otro lado, de acuerdo con (Moreno, 2018, p3):

El paracetamol es el analgésico de elección en los enfermos con hepatopatía crónica, ya que en su mayor parte se metaboliza por glucuronoconjugación; sin embargo, en los alcohólicos puede aparecer toxicidad con dosis terapéuticas debido a la inducción del CYP2E1 por el alcohol, generándose un exceso de metabolito tóxico NAPQI a la vez que se reducen las reservas de glutatión necesarias para su inactivación.

Uso de paracetamol en edad gestacional

De acuerdo con la Food and Drug Administration (FDA), el paracetamol es el principal fármaco de elección para tratar el dolor, incluido el dolor intenso y persistente que sufren las mujeres durante el embarazo. Incluso, los resultados obtenidos en dos estudios realizados en los Estados Unidos indican que entre el 65 y el 70% de las mujeres embarazadas en este país admiten haber tomado paracetamol en algún momento durante el embarazo. (FDA, 2015)

El paracetamol y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Además de las implicaciones del uso del paracetamol respecto a las alteraciones metabólicas durante la etapa fetal, en un estudio prospectivo realizado por la FDA, se evaluó una posible relación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y la ocurrencia del TDAH en los niños. Dentro de las variables estudiadas se incluyeron el diagnóstico de síndrome hiperactivo (HKD, por sus siglas en inglés) y el uso de medicamentos para el tratamiento del TDAH a partir de los 5 años de edad, así como conductas similares a las relacionadas con el TDAH con base en entrevistas realizadas a las madres de los niños a partir de los 7 años de edad. La población estadística incluyó 64,322 embarazos con información para evaluar el diagnóstico de síndrome hiperactivo y el uso de medicamentos para el tratamiento del TDAH, y 40,916 embarazos con información para evaluar la conducta de los niños. (FDA, 2015)

En el estudio, las madres que admitieron haber usado paracetamol en algún momento durante el embarazo, mostraron una conducta similar a la relacionada con el TDAH con más frecuencia que las que no estuvieron expuestas a este fármaco. Asimismo, las mujeres que reportaron el uso de paracetamol en algún momento del embarazo también tenían más posibilidades de tener un hijo con un diagnóstico de síndrome hiperactivo o un hijo que utilizara medicamentos para el tratamiento del TDAH en comparación con las mujeres que no estuvieron expuestas a este fármaco. (FDA, 2015)

Según (FDA, 2015, p3):

La relación para todas las variables era mayor con el uso del paracetamol en varios trimestres y por más de 20 semanas durante el embarazo. Este estudio presentaba varias limitaciones metodológicas que dificultaron la interpretación de los hallazgos. Los autores no tuvieron en cuenta los indicadores generales del estado de salud, entre ellos la utilización de servicios médicos o medicamentos durante el año previo al embarazo estudiado y durante éste, lo cual podría hacer que las relaciones observadas sean incorrectas. No se proporcionó ninguna información sobre la concentración del paracetamol utilizado ni acerca del número de dosis; por lo tanto, no puede llegarse a ninguna conclusión sobre la relación entre la dosis y el resultado. Los autores tampoco evaluaron los diagnósticos clínicos de TDAH.

Uso de paracetamol en pediatría

Como se ha mencionado con anterioridad, la intoxicación por paracetamol es la intoxicación más frecuente en pediatría, constituyendo cerca del 15-16% del total de las mismas. Desde un punto de vista práctico, por sus características epidemiológicas, fisiológicas y de abordaje terapéutico, en estos eventos se pueden diferenciar dos grupos de edad: los adolescentes, que se comportan de modo similar a los adultos y los niños menores de 7 años que presentan características metabólicas específicas. Además, se debe tener en cuenta que a pesar de su alta incidencia, en las intoxicaciones por paracetamol, la frecuencia de niños menores de 7 años que evolucionan al requerimiento de un transplante hepático es muy baja. (Herranz y Clerigué, 2003)

A pesar de que los mecanismos de esta menor toxicidad no están del todo aclarados, se cree que esto es debido, en parte, a las diferentes características en cuanto a los parámetros farmacocinéticos, específicamente del metabolismo del paracetamol en niños de esta edad. La dosis tóxica en niños es de 150-200mg/kg. Por otro lado, es importante recordar que, aunque los niveles de paracetamol post-ingesta según el Normograma de Rumack-Matthew es un buen predictor del grado de toxicidad; éste se realizó con base a datos obtenidos en adultos sanos, por tanto, existe la necesidad de adecuarlo a la edad pediátrica, lo cual resulta sumamente complejo, debido a las alteraciones en la actividad hepática en estos pacientes. (Herranz y Clerigué, 2003)

La actitud que se recomienda tomar ante una intoxicación infantil por paracetamol es diferente según la dosis ingerida y el tiempo transcurrido posterior a ésta. De manera que, si la dosis ingerida es menor de 150 mg/kg no se realizan pruebas complementarias ni tratamiento alguno y se considera de alta al paciente. (Herranz y Clerigué, 2003)

Sin embargo, según (Herranz y Clerigué, 2003, p3):

Cuando la dosis ingerida es mayor de 150 mg/kg se valora el intervalo transcurrido desde la ingesta y según éste se decide la pauta de actuación. Si dicho intervalo es menor de 4 horas se administra carbón activado en los primeros 60-120 minutos post-ingesta (si es posible) y se realizan niveles plasmáticos de paracetamol cuando hayan transcurrido 4 horas de la ingesta. Estos niveles se valoran según el Normograma de Rumack-Matthew y si están en rango de toxicidad se inicia tratamiento con N-acetilcisteína; en cambio si no lo están se da el alta hospitalaria al paciente sin necesidad de más controles ni tratamientos. En los pacientes en que el tiempo transcurrido post-ingesta es mayor de 4 horas se realizan niveles de paracetamol a su admisión en urgencias y se actúa en consecuencia como en el caso anterior.

Farmacocinética y farmacodinamia del paracetamol en neonatos

En la orina de los recién nacidos la concentración de paracetamol sulfatado es más alta que el nivel de paracetamol glucuronizado, esto sugiere que la sulfatación prevalece sobre la glucoronidación. Además, se presume que una de las razones de la tolerancia pediátrica a la toxicidad por paracetamol incluye tasas de producción de glutatión más altas en niños que en adultos y mayor capacidad de sulfatación, sin embargo, el aclaramiento de paracetamol es más bajo en los recién nacidos que en los niños y adultos. Existen datos farmacocinéticos adecuados para el paracetamol en neonatos, los cuales muestran que al nacer la depuración es de 62% y el volumen de distribución es de 174% en comparación con los de los niños mayores; esto significa que la vida media es normalmente prolongada en neonatos y disminuye lentamente a la gama de adultos conforme aumenta la edad. (Figueroa y Pérez, 2017)

También, se sugiere también que el uso de N-acetilcisteína en neonatos y niños de menos de 6 meses de edad, además de ejercer la función como precursor del glutatión, mejora la vía de sulfatación, de manera que disminuye mediante dos mecanismos el efecto del NAPQI. Sin embargo, debido al aumento de la vida media y a la lenta eliminación del paracetamol en neonatos, se recomienda el tratamiento con N-acetilcisteína hasta que las concentraciones del mismo en plasma regresen a niveles normales, por lo que se considera adecuado guiar la decisión terapéutica basados en el nomograma de Rumack-Matthew, pese a que los criterios de selección para la edad neonatal sean inciertos. (Figuerola y Pérez, 2017)

Uso de paracetamol en geriatría

En las personas de edad avanzada, el paracetamol está indicado para el tratamiento del dolor leve-moderado tanto agudo, postquirúrgico como persistente. Se considera el fármaco de primera elección para inicio de tratamiento y mantenimiento del dolor persistente, especialmente en dolor de tipo músculo-esquelético, por su eficacia y seguridad. Es utilizado como analgésico y coanalgésico, lo que significa que potencia el efecto de fármacos como los pertenecientes al grupo de los opioides y permite moderar su efecto. Incluso, puede utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca y renal, sin interferir con anticoagulantes. (Sáenz, Sánchez, Jiménez, Alonso y Valverde, 2016)

De acuerdo con (Sáenz, Sánchez, Jiménez, Alonso y Valverde, 2016), dentro de las principales características farmacocinéticas en personas mayores y en ancianos frágiles se encuentran las siguientes:

- El paracetamol es rápido y completamente absorbido por el tracto gastrointestinal.
- El volumen de distribución disminuye con la edad; y en las mujeres, por ser una droga hidrofílica, tampoco toma importancia la distribución grasa. Además, no se ha encontrado una diferencia significativa en el volumen de distribución entre ancianos saludables y frágiles.

- El aclaramiento del paracetamol se ve reducido en el adulto mayor, pero lo es aún más en el anciano frágil, aumentando la vida media de eliminación. Por ende, la significancia clínica de este aspecto consiste en una menor predicción de su farmacocinética.

También respecto al aclaramiento se tiene que, es considerablemente menor en personas mayores respecto a jóvenes y hay aún una mayor reducción en personas mayores frágiles. Curiosamente, cuando se expresa la cantidad de fármaco eliminado por litro de volumen de hígado, el aclaramiento del paracetamol en jóvenes y mayores saludables, no muestra diferencia, pero sí era menor en mayores frágiles. Este aspecto sugiere que la actividad conjugativa intrínseca del hígado es preservada en mayores saludables y es comprometida en ancianos frágiles.

- El metabolismo oxidativo, catabolizado por las isoformas CYP2E1 y CYP3A4, a pesar de que se puede considerar que constituyen un paso de biotransformación menor para el paracetamol, de él resulta el metabolito NAPQI, que es altamente reactivo. Como se ha mencionado antes, este metabolito, bajo condiciones normales, es detoxificado por conjugación con glutatión y excretado vía renal, pero cuando la proporción de NAPQI excede la proporción de conjugación de glutatión el metabolito se une a las células hepáticas y se produce necrosis (necrosis hepática centrolobulillar).

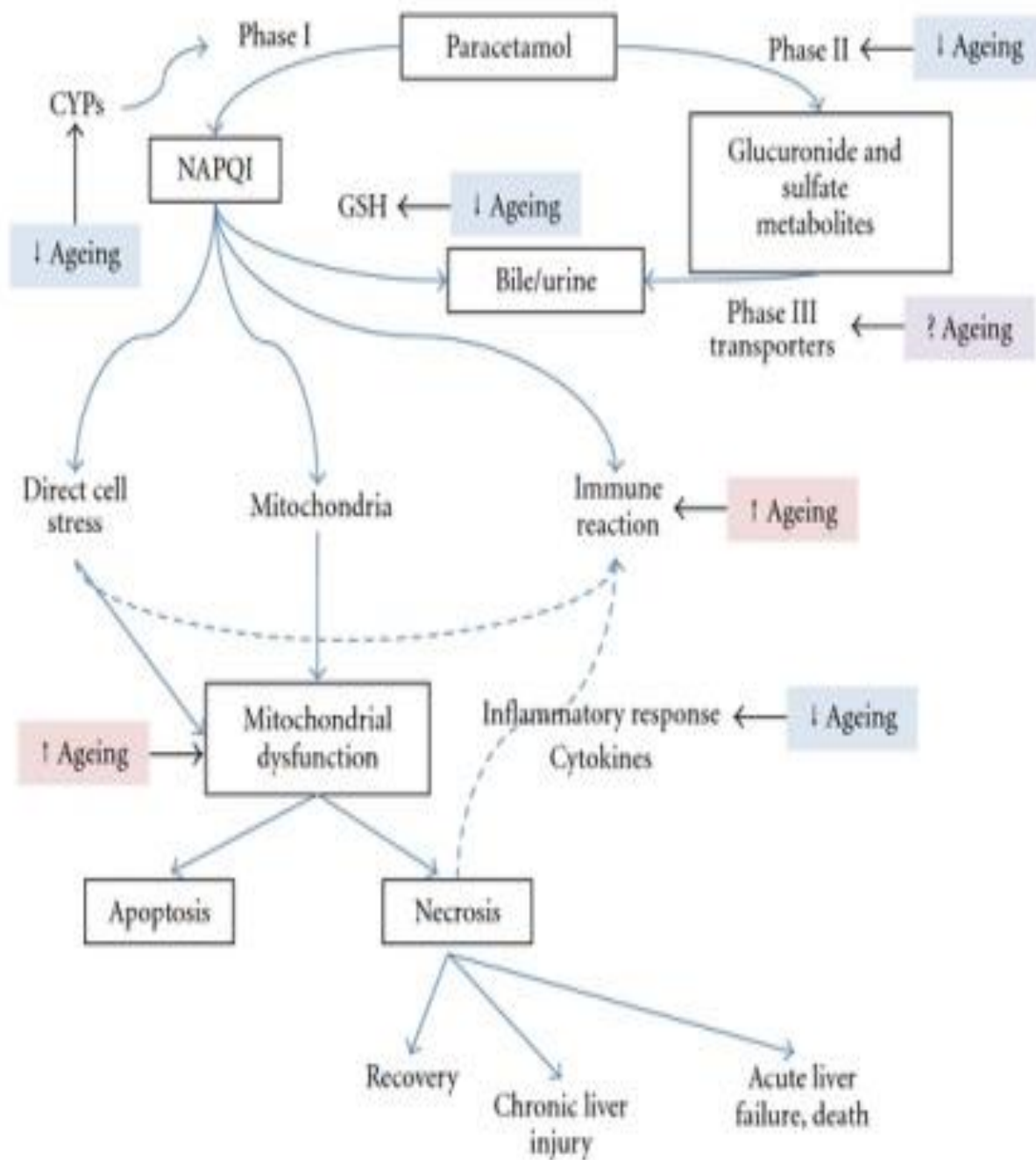
Tomando lo anterior en cuenta, según (Sáenz, Sánchez, Jiménez, Alonso y Valverde, 2016, p2):

Hay factores que aumentan el riesgo de hepatotoxicidad como son el alcoholismo crónico, dosis de paracetamol mayor de 4 g/día, enfermedad hepática previa, uso de inductores de enzimas microsomales y malnutrición. Además, teniendo en cuenta las características de la fragilidad, especialmente la malnutrición, les puede hacer mucho más susceptibles a efectos secundarios. No obstante, un reciente estudio observacional encontró que los ancianos frágiles hospitalizados fueron menos susceptibles a cambios en los marcadores de función hepática, aún con mayor concentración del fármaco en sangre (dosis de 3-4 g/día), comparado con no frágiles. Esto puede deberse a que los adultos mayores frágiles generen menos metabolito NAPQI vía oxidativa.

Por otra parte, se acuerdo a los datos obtenidos en diversos estudios, la recomendación de ajustar la dosis en insuficiencia hepática y renal se mantiene. Pero además, recientemente la FDA recomienda, para evitar la hepatotoxicidad, reducir la dosis máxima diaria a 3.250 mg y de las presentaciones sin receta a 650 mg, y vigilar las presentaciones mixtas de opioides y paracetamol. Es posible también, que una dosis terapéutica pueda producir hepatotoxicidad, especialmente en los adultos mayores malnutridos (por la reducción del glutatión) y entre los que utilizan inductores de las enzimas hepáticas (alcohólicos, rifampicina, fenitoína carbamacepina y barbitúricos) que aumentan el metabolismo fase I y las concentraciones del metabolito. En estos casos la dosis máxima recomendada debe limitarse a 2-3 g/día. (Sáenz, Sánchez, Jiménez, Alonso y Valverde, 2016)

En la figura a continuación se observa el efecto de la edad en la vía hepatotóxica para la lesión hepática inducida por paracetamol.

Figura 7. Efecto de la edad en el mecanismo hepatotóxico del paracetamol.



Nota: Tomado del artículo “Age-Related Changes in the Hepatic Pharmacology and Toxicology of Paracetamol” de los autores Mitchell, Kene y Hilmer del año 2011.

Fallo renal agudo debido a la intoxicación por paracetamol

Para el apartado a continuación se utilizará como base el artículo de los autores Herrero, Castellano, Gómez, Novillo y Covarsí, 2001.

Como se ha mencionado en diversas ocasiones, el paracetamol es uno de los analgésicos más utilizados en nuestro medio y una de las drogas ingeridas con más frecuencia con fines tóxicos. Aunque de manera general se considera una droga segura cuando se utiliza a dosis terapéuticas, puede producir un daño hepático severo si se ingiere en cantidades masivas y, a pesar de que el cuadro de insuficiencia renal no se presenta comúnmente, produciéndose sólo en alrededor del 2% de los pacientes intoxicados, cuando se produce suele estar asociada a insuficiencia hepática fulminante; en estos casos, la afectación renal es debida a síndrome hepatorenal o a necrosis tubular aguda por hipotensión.

Sin embargo, se han descrito casos de insuficiencia renal no acompañada de daño hepático fulminante, y en menos ocasiones, sin alteración en los parámetros analíticos hepáticos. Incluso, se ha reportado un caso de una paciente con fallo renal agudo tras la ingestión de 11,5 gramos de paracetamol, en los cuales los datos clínicos, analíticos y la evolución fueron concordantes con una necrosis tubular aguda, con recuperación completa de la función renal. (Herrero, Castellano, Gómez, Novillo y Covarsí, 2001)

La explicación fisiopatológica del fallo renal tras la ingesta abusiva de paracetamol se basa en que, en circunstancias normales, dicho fármaco se metaboliza en el hígado mediante tres vías: glucuronización conjugada, conjugación con sulfato y oxidación microsomal. Las dos primeras suponen las vías mayores de metabolización, excretándose por vía renal como glucurónido (63%) y sulfato (34%). Únicamente alrededor del 5% utiliza el sistema citocromo P-450, convirtiéndose en un metabolito activo que se liga al glutatión y se elimina como ácido mercaptúrico. (Herrero, Castellano, Gómez, Novillo y Covarsí, 2001)

Además, según (Herrero, Castellano, Gómez, Novillo y Covarsí, 2001, p4):

Cerca del 1% de la droga se excreta sin metabolizar. Cuando se consumen cantidades muy elevadas de paracetamol, se deplecionan las reservas hepáticas de glucurónido y sulfato, produciéndose un aumento en la formación de un metabolito activo por la vía menor, que si no está ligado al glutatión, se une a proteínas citosólicas tisulares en una o dos horas, produciendo necrosis celular. Las drogas que inducen el citocromo P-450, como los anticonvulsivantes, o la depleción de glutatión, en casos de ingesta crónica de alcohol, desnutrición o ayuno, potencian el daño hepático en pacientes con sobredosis de paracetamol. Al igual que en el hígado, el riñón también se afecta en la intoxicación por acetaminofén. El mecanismo por el cual se produce la insuficiencia renal aguda tras la ingestión de cantidades tóxicas de dicha droga no se conoce totalmente.

La mayoría de los casos de lesión renal sin toxicidad hepática se han producido en pacientes jóvenes, ya que se tiene que con la edad se produce una depleción de glutatión, lo que ha llevado a pensar que los jóvenes pueden estar protegidos de la hepatotoxicidad debido a unos niveles más elevados de glutatión en el hígado, produciéndose daño a nivel renal por una vía diferente. Algunos de estos casos de jóvenes habían recibido tratamiento con N-acetilcisteína, lo cual soporta la hipótesis de que la depleción de glutatión lleva a la hepatotoxicidad, pero no a la nefrotoxicidad. (Herrero, Castellano, Gómez, Novillo y Covarsí, 2001)

De manera que la alteración renal se puede producir por diversos mecanismos: 1) insuficiencia renal prerrenal en pacientes muy graves, con inestabilidad hemodinámica e hipotensión, 2) síndrome hepatorenal, 3) necrosis tubular aguda y, 4) rabdomiólisis. Además, a pesar de que la N-acetilcisteína es el antídoto de elección en casos de sobredosis por paracetamol, no parece disminuir el daño renal, y no está indicada en pacientes con nefrotoxicidad aislada, también, la hemodiálisis no es eficaz para la eliminación del paracetamol, y el papel de la hemoperfusión es controvertido, pudiendo ser útil únicamente en las primeras horas post-ingesta. (Herrero, Castellano, Gómez, Novillo y Covarsí, 2001)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se presentará la metodología desarrollada para llevar a cabo la presente investigación.

Método

Para el desarrollo de la investigación se siguió una metodología de revisión bibliográfica, ya que esta consiste en detectar, obtener, analizar e interpretar la bibliografía que contenga información de interés y relevante para fundamentar el problema planteado al inicio. Por tanto, es una revisión selectiva, donde la bibliografía obtenida en las diferentes fuentes debe adecuarse a la finalidad de la investigación.

Para esto, en su mayoría, se incluyeron artículos con características como aquellos cuya antigüedad no exceda los 10 años, de manera que se incluyen estudios desde el año 2007 hasta el año 2017, sin embargo, es importante destacar que también se utilizaron artículos científicos desde el año 2002, esto a causa de la poca información descrita para ciertos aspectos en específico. Además, se incluyeron artículos científicos de medicina basada en evidencia en los idiomas inglés y español y, estudios cuya información incluyera a las poblaciones pediátrica y geriátrica. En contraste, se excluyeron los estudios que tuvieran más de 10 años desde su fecha de publicación, a excepción de los entes mencionados, así como artículos que no estén basados en evidencia científica y en idiomas distintos al inglés y español y, aquellos estudios cuya información incluyera poblaciones diferentes a la pediátrica y geriátrica.

Fuentes de información

Para la realización de esta investigación se recopiló la información cuyo aporte era significativo para la resolución del cuestionamiento planteado al inicio de esta; tomando en cuenta aspectos fundamentales de búsqueda como la farmacología y farmacocinética del paracetamol, aspectos relacionados directamente a la toxicidad del mismo, alteraciones

metabólicas, específicamente en el citocromo P-450, la ontogenia de dicho complejo enzimático y variaciones farmacocinéticas en la población pediátrica y geriátrica.

Para ello, se consultaron bases de datos como: Elsevier, An Internacional Journal of Medicine, ScienceDirect, British Journal of Clinical Pharmacology, Binasss, Ebsco, Scielo, PubMed y la Biblioteca del Hospital México; para obtener un total de 19 artículos científicos como fundamento teórico.

A continuación se muestra la siguiente tabla con un detalle de los artículos utilizados para esta revisión bibliográfica.

Tabla 2. Fuentes de información

Artículo	Resumen
Autor y fecha: McCarver y Hines, 2002. Título: The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase II Conjugation Enzymes and Regulatory Mechanisms. (La ontogenia de las enzimas metabolizadoras de fármacos humanos: enzimas de conjugación de fase II y mecanismos reguladores) País: Estados Unidos.	Respecto a la ontogenia, los cambios que ocurren en la fase II de la expresión de la enzima metabolizadora de fármacos durante el desarrollo, así como el equilibrio entre las enzimas de fase I y fase II, pueden alterar significativamente la farmacocinética de un determinado fármaco o sustancia tóxica.
Autor y fecha: McCarver y Hines, 2002. Título: The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. (La ontogenia de las enzimas metabolizadoras de fármacos humanos: enzimas oxidativas de fase I) País: Estados Unidos.	A pesar de que la expresión enzimática se ha observado desde la organogénesis, muchas de las enzimas metabolizadoras de fármacos de fase I presentan cambios dinámicos de expresión vinculados al nacimiento y secundariamente a la madurez.
Autor y fecha: Kinirons y O'Mahony, 2004. Título: Drug metabolism and ageing (Metabolismo y envejecimiento de los medicamentos)	Con el envejecimiento, ocurren cambios fisiológicos importantes, uno de ellos es en el metabolismo de los medicamentos, ya que se han descrito reducciones asociadas a la edad

País: Inglaterra.	en la función de algunas pero no de todas las enzimas del citocromo P-450 (CYP).
Autor y fecha: Fernández, Mintegi y Martínez, 2004. Título: Intoxicación por paracetamol en menores de 6 meses: error de dosificación País: España.	Se considera tóxica la ingesta de más de 140 mg/kg, aunque este aspecto se está cuestionando recientemente, ya que los niños entre 1-8 años, por sus características metabólicas parecen ser especialmente resistentes a este fármaco y se está planteando el aumento del nivel de toxicidad por encima de los 200 mg/kg.
Autor y fecha: Villar, Bermejo y Aragón, 2004. Título: Aspectos farmacológicos del citocromo P-450. País: España.	En la regulación de las reacciones del citocromo P-450 de biotransformación de fármacos intervienen diversos factores, entre los más importantes destacan: la variabilidad genética en cuanto a la capacidad de cada persona para metabolizar un fármaco, el empleo concomitante de otros fármacos, la exposición a contaminantes ambientales y sustancias químicas industriales, las enfermedades, y la edad.
Autor y fecha: Saavedra, I. et al, 2008. Título: Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. País: Chile.	Mientras los avances en farmacología clínica del adulto en las últimas décadas tuvieron un gran adelanto, no ha ocurrido lo mismo en farmacología pediátrica, donde la mayoría de las veces la prescripción de medicamentos se realiza sobre una base empírica en un organismo inmaduro, que puede afectar la respuesta terapéutica en este.
Autor y fecha: Arriagada, Jirón y Ruiz, 2008. Título: Uso de medicamentos en el adulto mayor País: Chile.	El efecto de la edad en el metabolismo se debe principalmente a los cambios ocurridos a nivel hepático, ya que a medida que avanza la edad, las reacciones enzimáticas de fase I

	disminuyen más que las de fase II, por tanto, podría haber acumulación de fármaco o de metabolitos activos.
Autor y fecha: Hines, 2008. Título: The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. (La ontogenia de las enzimas del metabolismo de drogas y las implicaciones para los eventos adversos de drogas) País: Estados Unidos.	Durante el desarrollo, se producen cambios importantes en la expresión de las enzimas metabolizadoras de fármacos, esto puede impactar en el riesgo de reacciones adversas de los medicamentos en etapa fetal y pediátrica.
Autor y fecha: Cabrera, Dip, Furlan y Rodríguez, 2009. Título: Use of Drugs that Act on the Cytochrome P450 System in the Elderly. (Uso de medicamentos que actúan en el sistema del citocromo P450 en personas de edad avanzada) País: Brasil.	La mayoría de las interacciones farmacocinéticas en etapa geriátrica, se producen debido al efecto de un fármaco en el sistema enzimático del citocromo P450, en el que los fármacos toman el papel de inhibidores, inductores o sustratos de la actividad metabólica, esto puede interferir con la respuesta del paciente al uso de ciertos medicamentos y a la toxicidad de estos.
Autor y fecha: Donato, 2010. Título: ¿Qué es el citocromo P-450 y cómo funciona? País: México	El citocromo P-450 es el principal responsable del metabolismo oxidativo de los xenobióticos. Está compuesto por una familia de hemoproteínas presentes en numerosas especies, desde bacterias a mamíferos, y de las que ya se han identificado más de 2000 isoformas diferentes. Todos los citocromos conocidos se nombran siguiendo un criterio común y se agrupan en familias y subfamilias en función de la similitud en la secuencia del ADN que los codifica. Las familias 1, 2 y 3 están constituidas por enzimas encargados de la biotransformación de xenobióticos, mientras

	que el resto de familias incluyen P-450s que intervienen en la biosíntesis y el metabolismo de compuestos endógenos.
Autor y fecha: Mitchell, Kene y Hilmer, 2011. Título: Age-Related Changes in the Hepatic Pharmacology and Toxicology of Paracetamol. (Cambios relacionados con la edad en la farmacología hepática y la toxicología del paracetamol) País: Australia.	La farmacoterapia óptima se determina cuando se entiende la farmacocinética y la farmacodinamia del medicamento. Sin embargo, los cambios relacionados con la edad en la farmacocinética y la farmacodinamia, así como la mayor variación interindividual significan que la selección de dosis óptima es un desafío para la prescripción en adultos mayores. La escasa comprensión de cómo la depuración hepática y la toxicidad son diferentes con la edad da como resultado una selección de dosis subóptima, una eficacia deficiente y / o un aumento de la toxicidad.
Autor y fecha: Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012. Título: Modulación de la expresión de enzimas del citocromo p450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica. País: México.	Los citocromos P-450 (CYP450) son las principales enzimas de fase I, involucradas en el metabolismo de xenobióticos y sustratos endógenos. Las familias del CYP450 1, 2 y 3 desempeñan un papel crucial en el metabolismo y excreción de fármacos. Específicamente, las isoenzimas de las familias 1 y 2 se encuentran en concentraciones bajas o ausentes en etapa fetal, de manera que su expresión aumenta después del nacimiento hasta alcanzar su máxima expresión en la etapa adulta.
Autor y fecha: Mach et al, 2013. Título: The effect of aging on acetaminophen pharmacokinetics, toxicity and Nrf2 in Fischer 344 rats.	La hepatotoxicidad por paracetamol ocurre predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes; sin embargo, la mayoría de las muertes asociadas con paracetamol

(El efecto del envejecimiento sobre la farmacocinética del paracetamol, toxicidad y Nrf2 en 344 ratas Fischer) País: Australia.	ocurren en la vejez. En adultos mayores, la toxicidad por acetaminofén se relaciona frecuentemente con sobredosis terapéuticas accidentales. Se requiere una mejor comprensión de la toxicidad y la farmacocinética del acetaminofén en la vejez para mejorar la evaluación y el tratamiento de la toxicidad del paracetamol y para establecer pautas de dosificación terapéuticas seguras para los adultos mayores.
Autor y fecha: Jong, 2014. Título: Pediatric Development: Physiology. Enzymes, Drug Metabolism, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. (Desarrollo Pediátrico: Fisiología. Enzimas, Metabolismo de Drogas, Farmacocinética y Farmacodinámica) País: Canadá.	El crecimiento y desarrollo tiene un tremendo impacto en la farmacología de las drogas en los niños. Esto se relaciona con cambios en la composición corporal, desarrollo de órganos y sistemas de órganos y cambios en las funciones de estos órganos. Estos aspectos pueden condicionar ampliamente el comportamiento farmacocinético de los fármacos.
Autor y fecha: Seripa, Panza, Daragjati, Paroni y Pilotto, 2015. Título: Measuring pharmacogenetics in special groups: geriatrics. (Medición de la farmacogenética en grupos especiales: geriatría) País: Italia	Los cambios fisiológicos relacionados con la edad en cuanto a la expresión génica de isoenzimas del CYP-450, dan como resultado una disminución en el metabolismo de los medicamentos, este factor asociado con el aumento en el consumo de drogas, puede contribuir a la mayor prevalencia de reacciones adversas y fracasos terapéuticos.
Autor y fecha: Yoon, Babar, Choudhary, Kutner y Pysopoulos, 2016. Título: Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. (Hepatotoxicidad inducida por acetaminofén: una actualización completa) País: Estados Unidos.	El metabolismo del paracetamol ocurre dentro de los microsomas hepáticos, a pesar de que las rutas metabólicas se encuentran bien definidas, los detalles específicos de los mecanismos moleculares por los cuales se produce la toxicidad no están del todo claros, de manera que no todos los pacientes sufren

	el mismo destino en lo que respecta a la ingesta excesiva de paracetamol, y por tanto a la hepatotoxicidad.
Autor y fecha: González, 2016. Título: Farmacología del paciente pediátrico. País: Chile.	Es fundamental conocer el comportamiento de los medicamentos en un organismo en constante desarrollo y maduración para lograr una terapéutica efectiva, segura y racional. Algunas herramientas como la farmacovigilancia y el monitoreo terapéutico de fármacos podrían ayudar a optimizar terapias en este escenario de incertidumbre.
Autor y fecha: Salech, Palma y Garrido, 2016. Título: Epidemiología del uso de medicamentos en el adulto mayor. País: Chile.	Los adultos mayores son importantes consumidores de fármacos. Un tercio de las prescripciones de medicamentos son hechas en esta población. Revisiones sistemáticas de la literatura han demostrado una importante relación entre el uso de medicamentos y un mayor riesgo de presentar desenlaces negativos relevantes para la calidad de vida de esta población como son hospitalizaciones, pérdida de funcionalidad, y aumento de la mortalidad.
Autor y fecha: Figueroa y Pérez, 2017. Título: Sobredosis de paracetamol en un recién nacido: reporte de un caso. País: México.	Se presume que la seguridad y tolerancia al paracetamol en recién nacidos se debe más a la capacidad de sulfatación que a la glucoronidación así como a la expresión más baja del citocromo P-450 en el hígado inmaduro del recién nacido.

Categorías de análisis

Para la el desarrollo de esta investigación se utilizaron las siguientes categorías de análisis.

Categoría 1. Actividad enzimática

“Es la capacidad de una enzima para inducir una reacción química determinada, bajo condiciones específicas.” (Berg, Tymoczko y Stryer, 2007, p 67)

Categoría 2. Actividad metabólica

“Se denomina metabolismo o biotransformación a los cambios bioquímicos que la sustancias extrañas sufren para poder eliminarse.” (Fernández et al, 2015, p 37)

Categoría 3. Isoenzimas del citocromo P-450

Para la presente investigación se entenderá que el citocromo P-450 es uno de los principales complejos enzimáticos empleados para metabolizar fármacos y otras sustancias químicas, este está compuesto por diversas isoformas de enzimas que catalizan las mismas reacciones pero en diferentes condiciones o tejidos. (Elaboración propia)

Categoría 4. Toxicidad hepática del paracetamol

Para efectos de la presente investigación se entiende que la toxicidad hepática del paracetamol se da cuando tras una ingesta de dosis supra-terapéuticas del fármaco, el citocromo P-450 genera un metabolito que se une de manera covalente a los hepatocitos, produciendo necrosis hepática. (Elaboración propia)

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

El capítulo presentado a continuación se desarrollará de acuerdo a las categorías de análisis descritas en el capítulo III.

Categoría 1. Actividad enzimática

En el siguiente apartado se realizará la comparación de la actividad enzimática de la población pediátrica y geriátrica, de acuerdo a la información obtenida, correspondiente al 26,3% (n=5) de los artículos seleccionados.

De acuerdo con los autores McCarver y Hines, 2002, en su estudio “The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase II Conjugation Enzymes and Regulatory Mechanisms”, mencionan que durante la ontogenia se producen cambios importantes en cuanto a la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos, lo que conlleva a un significativo impacto en cuanto a la disposición de sustancias xenobióticas, y por ende, al resultado clínico. Por otro lado, indican que el comportamiento metabólico de los fármacos depende no solo del conjunto de enzimas de fase I y fase II, sino más bien de un equilibrio dinámico entre ambas; estos aspectos añaden substancialmente a la complejidad de la disposición final de muchos medicamentos y sustancias tóxicas.

Además, el estudio “Drug metabolism and ageing”, de los autores Kinirons y O'Mahony, 2004, refiere que los cambios en cuanto a la disposición del fármaco con el envejecimiento pueden asumirse como debidos a cambios en el comportamiento fisiológico convencional, dentro de los que se destacan principalmente el volumen total hepático y la capacidad enzimática intrínseca. Algunos ejemplos del resultado de estas variaciones son el efecto de la edad en la actividad de los citocromos y el efecto del ambiente en el metabolismo del fármaco, dada la complejidad creciente de estos implicados, se considera que el metabolismo humano envejece.

Evidentemente, estos factores desempeñan un papel fundamental en la eliminación de las drogas, así como en la obtención de medicamentos desde y hacia los sitios de acción, asimismo, indica la necesidad de un método unificador que permita estimar la capacidad hepática para metabolizar compuestos, análogo al utilizado para determinar el aclaramiento renal.

En cuanto a la actividad enzimática en pediatría, el artículo “Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual”, de los autores Saavedra, I. et al, 2008; refiere que de manera general, la actividad enzimática en esta población muestra un incremento gradual hacia el primer año de vida, en forma conjunta con las proteínas plasmáticas. Concretamente las reacciones de biotransformación de fase I están reducidas en el recién nacido de término y todavía más en el prematuro, no alcanzando los valores del adulto hasta los dos a tres años de edad. Mientras que las reacciones de hidroxilación están muy reducidas durante los primeros meses de edad, las de desalquilación muestran un menor grado de reducción en relación a lo que sucede en el adulto.

Las reacciones de conjugación de fase II también muestran una reducción importante en el niño. De tal forma que, la conjugación con ácido glucurónico no alcanza los valores del adulto hasta alrededor de los 24 a 30 meses de edad, por ello las drogas que necesitan este proceso tienden a acumularse en el organismo. Tal es el caso del paracetamol, en donde se menciona que en un estudio realizado por Anderson et al, 2000, en el que describió la farmacocinética del paracetamol en neonatos e infantes ($n = 30$) y la compararon con datos de cuatro estudios similares ($n = 221$) para dosis entre 30 a 40 mg/kg durante 2 días y concluyeron que el aclaramiento del paracetamol al nacer es de cerca del 62% y el volumen de distribución es 174% comparado con niños mayores. Concluyeron además, que una concentración de aproximadamente 10 mg/L puede ser alcanzada con una dosis de 45 mg/ kg/día al nacer y con una dosis de 90 mg/kg/día en niños de 5 años de edad.

También respecto a pediatría, el autor Jong en el estudio “Pediatric Development: Physiology. Enzymes, Drug Metabolism, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics” del año 2014, indica que las actividad enzimáticas del citocromo P-450, específicamente la función de las oxidasas y las enzimas encargadas del proceso de conjugación son considerablemente más bajas, entre el 50 al 70% de valores adultos, en la vida neonatal temprana, e incluso en los primeros meses de vida. El punto en el que el desarrollo de la actividad enzimática es máximo depende de cada sistema enzimático específico. Además destaca que las enzimas más comúnmente involucradas en el metabolismo de fármacos son las de familia del citocromo P-450, tales como el difosfato de uridina, glucuronosiltransferasa (UGT), sulfotransferasa, glutatión S-transferasa y N- acetiltransferasa (NAT), y que cada una estas isoenzimas alcanzan su madurez a

diferentes ritmos durante los primeros años de vida. Por otra parte, menciona el desarrollo de las enzimas involucradas en el metabolismo humano fueron clasificadas por el científico Hines en tres categorías: (1) las expresadas durante todo o parte del período fetal, pero silenciadas o expresadas en niveles bajos dentro de 1-2 años después del nacimiento; (2) aquellas expresadas en niveles relativamente constantes a lo largo del desarrollo fetal, pero aumentó hasta cierto punto después de un periodo de tiempo y; (3) aquellas para las cuales el inicio de la expresión puede ocurrir en el tercer trimestre, pero donde se observa un aumento importante en los primeros 1 a 2 años después del nacimiento.

Es por esta razón por la cual ciertas vías de biotransformación, incluidas la hidroxilación por el sistema de monooxigenasas dentro del CYP-450 y la glucuronidación muestran actividades limitadas al nacer; mientras que otras vías, como la conjugación de sulfato o glicina, aparecen muy eficientes al nacer.

Además, González, 2016 en “Farmacología del paciente pediátrico”, señala que la capacidad metabólica de los citocromos se va desarrollando en forma lenta a partir del nacimiento y por ello está reducida en el recién nacido. Por lo que, en la edad preescolar, algunas isoformas de citocromo involucradas en reacciones de fase I incrementan su capacidad enzimática, en relación a otras edades pediátricas, fenómeno que se va atenuando a medida que se alcanza la pubertad. Con respecto a las reacciones de fase II, como la sulfatación, existe un buen desarrollo en el recién nacido; sin embargo, las de conjugación con glucurónido alcanzan valores de adulto cerca de los 2 a 4 años, por ello las drogas que necesitan este proceso tienden a acumularse en los primeros meses de vida.

También, los autores Figueroa y Pérez en el estudio “Sobredosis de paracetamol en un recién nacido: reporte de un caso” del año 2017, concuerdan en que se ha demostrado mediante pruebas de inmunoensayo que los niveles las isoenzimas del CYP-450 encargadas del metabolismo oxidativo, se mantienen estables a un tercio del valor de los adultos en toda la vida del feto y en el periodo postnatal se observa incremento de los niveles de las isoformas hepáticas, las cuales alcanzan los niveles de un adulto al año de edad.

Categoría 2. Actividad metabólica

En el siguiente apartado se realizará la descripción de la actividad metabólica en la población pediátrica y geriátrica, de acuerdo a la información obtenida, correspondiente al 42,1% (n=8) de los artículos seleccionados.

De acuerdo con Donato en el estudio “¿Qué es el citocromo P-450 y cómo funciona?” del año 2010, el balance entre las reacciones de activación metabólica y los procesos de neutralización y/o eliminación (inactivación) es el que determina la severidad y el alcance de la toxicidad de cada compuesto; este balance depende de factores como los polimorfismos genéticos, inducción e inhibición de las isoenzimas, factores dietéticos, interacciones entre fármacos y de la edad. De manera que, la bioactivación afecta tanto a fármacos como a otros xenobióticos, entre los principales fármacos que se ven alterados es el del paracetamol, ya que las isoformas CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4, así como las reacciones de conjugación con glucurónido o con sulfato se ven importantemente afectadas por dichos factores.

Por otra parte, en geriatría, el artículo “Drug metabolism and ageing” publicado en el año 2004 por los autores Kinirons y O'Mahony mencionan que, enzimas involucradas en el metabolismo de Fase II como las esterasas, principalmente las sulfatasas, han demostrado una fragilidad que se asocia con una disminución de la actividad metabólica en relación al envejecimiento. Otros hallazgos relacionados con la fragilidad asociada incluyen una reducción en la conjugación y aclaramiento del paracetamol; además sugieren que, respecto a los efectos de la fragilidad, los traumas y las deficiencias de salud también pueden tener efectos sustanciales sobre las enzimas del metabolismo de las drogas en las personas mayores.

La actividad de las esterasas encargadas del metabolismo del paracetamol y la aspirina, se reduce significativamente en las personas de edad avanzada, y aún más en pacientes después de una fractura de cadera, electiva o no, y mejora hacia la normalidad durante la recuperación posterior. El efecto del trauma en las enzimas del metabolismo del fármaco puede estar relacionado con la severidad de lesión, ya que intervenciones quirúrgicas relativamente menores, como la reparación de la hernia inguinal, no están asociadas con disminuciones en el metabolismo del fármaco en el hombre. También se ha encontrado que otras enfermedades, que

provocan respuestas inflamatorias agudas importantes en los adultos mayores, como la neumonía, se relacionan con actividades reducidas de dichas enzimas en esta población.

Asimismo, en el artículo “Uso de medicamentos en el adulto mayor” del año 2008, los autores Arriagada, Jirón y Ruiz, mencionan que el efecto de la edad en el metabolismo se debe principalmente a los cambios ocurridos a nivel hepático, de tal forma que, a medida que avanza la edad, las reacciones enzimáticas de Fase I disminuyen más que las de Fase II y por tanto, aquellos medicamentos que requieren de reacciones de Fase I, verán disminuidas su biotransformación y podría haber acumulación de fármaco o de metabolitos activos.

Salech, Palma y Garrido, 2016 en el estudio “Epidemiología del uso de medicamentos en el adulto mayor” indican que el hígado sufre cambios morfológicos y funcionales en relación a la edad que, se asocian a una importante disminución de su capacidad de metabolizar fármacos, especialmente sobre aquellos que requieren de reacciones enzimáticas de Fase I. Estas moléculas verán disminuida su biotransformación, lo que puede asociarse a acumulación de fármaco o de metabolitos activos que pueden ser tóxicos, como ocurre en el caso de fármacos como el paracetamol y las benzodiacepinas.

Respecto a la población pediátrica, Villar, Bermejo y Aragón en el estudio “Aspectos farmacológicos del citocromo P-450” del año 2004, refieren que las enzimas funcionales del citocromo P-450 son detectables en una fase relativamente temprana del desarrollo fetal, aunque los índices del metabolismo oxidativo en esta etapa son menores que los que se observan después del nacimiento. Sin embargo, la presencia de la proteína CYP3A7 y 3A4 del citocromo refuerza la participación de la familia de CYP3A en las biotransformaciones que se expresan exclusivamente en el feto. Además, los neonatos tienen la capacidad de catalizar de manera eficaz casi todas las reacciones de biotransformación de Fase I, si bien lo hacen con mayor lentitud que los adultos.

Por otra parte, la capacidad metabólica del hígado es menor en el anciano debido a la disminución de su masa, actividad enzimática y riego sanguíneo. Es importante tener en cuenta que las disminuciones propias del envejecimiento en cuanto a los mecanismos de biotransformación hepática guardan una estrecha relación con las alteraciones en el sistema monooxigenasa del citocromo P-450, en tanto que otras vías metabólicas, al parecer, no se alteran

en grado extraordinario por la edad. Las enzimas encargadas del metabolismo de fármacos de Fase I son afectadas en mayor medida que las que catalizan las reacciones de Fase II. Sin embargo, los cambios suelen ser pequeños, en comparación con otras causas de variabilidad interindividual del metabolismo. En el caso de fármacos que poseen un intenso efecto de primer paso, incluso una disminución pequeña en la capacidad metabolizante, puede conllevar un incremento en la biodisponibilidad después de ingeridos. (Villar, Bermejo y Aragón, 2004)

Por otro lado, Saavedra, I. et al, en el estudio “Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual” del año 2008 indica que, en general, la actividad metabólica está reducida en el recién nacido, siendo las reacciones de sulfatación las únicas actividades enzimáticas totalmente maduras al nacimiento. Otro aspecto que sugieren es acerca de la concentración de ligandina o péptido, que puede influir en la metabolización de fármacos en el hígado fetal y neonatal. Esta proteína básica es la responsable de la captación de sustratos por las células metabolizadoras de fármacos. Dado esto, la actividad enzimática de estos sistemas se va incrementando gradualmente hacia el primer año de vida, en forma conjunta con las proteínas plasmáticas.

En el estudio “Modulación de la expresión de enzimas del citocromo p450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica” del año 2012, Molina, Camacho, Domínguez y Vences hacen referencia a que durante el desarrollo fetal y posnatal, el hígado sufre importantes cambios anatómicos y fisiológicos que pueden tener impacto significativo en la actividad enzimática y por ende en la eliminación de xenobióticos durante el desarrollo infantil.

Además, la organogénesis hepática inicia en el mesodermo y endodermo durante las primeras cuatro semanas de gestación, en las semanas cinco y seis inicia la hematopoyesis e incrementa la síntesis de proteínas debido a un aumento de retículo endoplásmico liso y aparato de Golgi, mientras que durante la semana ocho, se ha evidenciado la expresión de enzimas involucradas en el metabolismo de xenobióticos, mientras que para la décima semana, el retículo endoplásmico está desarrollado y el hígado tiene la capacidad de metabolizar lípidos y carbohidratos, mas no fármacos. En la etapa infantil el hígado contiene cerca del 20% menos hepatocitos que el hígado adulto. (Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012)

Por otra parte, los hepatocitos infantiles tienen aproximadamente la mitad del tamaño que los hepatocitos adultos. Por lo que, en comparación al adulto, el hígado del recién nacido se considera anatómica y funcionalmente inmaduro. El desarrollo hepático postnatal se caracteriza por marcados cambios en la distribución cuantitativa de células, cesación de hematopoyesis, cambios en el volumen celular y, principalmente por el incremento en la actividad enzimática y capacidad metabólica de dichas células. Se ha demostrado que con la edad el contenido de proteína microsomal varía, en la etapa fetal se observan aproximadamente 26 mg/g de hígado, incrementándose los niveles al nacimiento hasta alcanzar su nivel máximo a los 30 años de edad, ocurre de manera proporcional con la capacidad metabólica.

Respecto a la actividad del citocromo P-450, mediante inmunoensayos se ha identificado que niveles de las isoenzimas se mantienen estables a un tercio del valor de los adultos en toda la vida del feto. Por tanto, la presencia de CYP-450 funcionales en etapa temprana del desarrollo permite mantener el equilibrio únicamente entre los niveles de sustratos endógenos involucrados en los procesos que afectan la homeostasis, crecimiento y diferenciación. Posteriormente, en el periodo postnatal se observa incremento de los niveles de CYP-450 hepáticos, los cuales alcanzan los niveles de un adulto alrededor del año de edad.

Por último, según Jong en el estudio “Pediatric Development: Physiology. Enzymes, Drug Metabolism, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics” del año 2014, alrededor del 80% de los medicamentos en uso clínico sufren reacciones metabólicas en el cuerpo y de estos, 80% de estos son metabolizados por el citocromo P-450, además, las isoformas que se encuentran en mayor proporción y son las principalmente involucradas en el metabolismo de fármacos, se expresan de una manera dependiente de la edad.

Categoría 3. Isoenzimas del citocromo P-450

En el siguiente apartado se realizará la descripción de la actividad metabólica de las isoenzimas del citocromo P-450 en la población pediátrica y geriátrica, de acuerdo a la información obtenida, correspondiente al 31,6% (n=6) de los artículos seleccionados.

Respecto a las enzimas involucradas en las reacciones de fase II, los autores McCarver y Hines, 2002, en su estudio “The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase II Conjugation Enzymes and Regulatory Mechanisms”, refieren que los cambios en la fase II de la expresión de las enzimas metabolizadoras de fármacos durante el desarrollo, así como el equilibrio entre las enzimas de fase I y fase II, pueden alterar significativamente la farmacocinética de un determinado fármaco o sustancia tóxica, a pesar de que el conocimiento es incompleto, se tiene que muchas de las enzimas de fase II se expresan al principio del desarrollo.

Tal es el caso de las isoformas de glutatión S- transferasa A1 / A2 (GSTA1 / A2), GSTM y GSTP1 en hígado, pulmón y riñón fetales, aunque se observan patrones y cambios específicos del tejido con respecto al tiempo, mientras que la actividad de la N -acetiltransferasa 1 (NAT1) también se ha reportado durante la gestación en hígado fetal, glándulas suprarrenales, pulmón, riñón e intestino, aunque los cambios postnatales en la expresión de NAT1 son significativos. Por otra parte, algunas isoformas de UDP-glucuronosiltransferasa y sulfotransferasa también son detectables en concentraciones importantes en hígado fetal y otros tejidos en el primer o segundo trimestre de gestación y, se observan cambios representativos en los patrones de expresión de dichas isoformas, así como los niveles de expresión globales, con el aumento de la madurez.

Por otra parte, en cuanto a las isoenzimas de fase I del citocromo P-450 encargadas del metabolismo hepático de paracetamol, McCarver y Hines, 2002, en su estudio “The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes” indican que la isoforma CYP1A2 no representa una actividad metabólica de sustancias xenobióticas en edad fetal. Además, mediante métodos de sondas inmunológicas específicas y RT-PCR, se demostró una incapacidad para detectar la expresión de ésta isoforma en el hígado fetal en especímenes de individuos que varían en edad gestacional de 11 a 24 semanas, así mismo, se demostró la expresión de la proteína CYP1A2 de alrededor del 10% de los niveles de adultos en individuos de 4 semanas de edad.

Otros estudios mencionan que, además de que la expresión de CYP1A2 estuvo ausente durante los períodos fetal y neonatal, luego aumentó en los lactantes de 1 a 3 meses de edad. Incluso en 1 año, los niveles de la misma fueron solo el 50% de los observados en el adulto.

En lo cuanto a la isoforma CYP2E1, que es la principalmente involucrada en el metabolismo del paracetamol; se obtuvo una expresión hepática detectable del 10 al 30% de los niveles de adultos a las 16 semanas de gestación, permaneciendo constantes hasta 24 semanas. Un aspecto de relevancia que mencionan los autores es que esta isoenzima se expresa en el cerebro humano en desarrollo a niveles mayores que los observados en el tejido hepático y tan pronto como de 7 a 9 semanas de gestación, es decir, durante el período de organogénesis.

Además, se demostró una activación rápida de la expresión de CYP2E1 al nacer, estos cambios están acompañados por una pérdida de metilación CpG en la región 5' del gen, lo que sugiere un papel para la metilación del ADN en el control de la expresión de CYP2E1 durante la ontogenia. Similar a lo que se ha observado para otros miembros de la familia de genes CYP2, el inicio de la expresión postnatal también parece ser independiente de la edad gestacional. La expresión hepática de CYP2E1 aumenta gradualmente, alcanzando del 30 al 40% de los niveles de adultos en un año y esencialmente el 100% de los niveles de adultos en 10 años.

Referente a la isoforma CYP3A4 se tiene que la expresión hepática comienza a aumentar drásticamente alrededor de la semana de edad, alcanzando cerca del 30% de los niveles de adultos en 1 mes. Debido a la disminución simultánea de CYP3A7 y al aumento de CYP3A4 y CYP3A5, la expresión total de la proteína CYP3A durante todo el período de desarrollo permanece constante.

Asimismo, según el artículo “Modulación de la expresión de enzimas del citocromo p450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica” de los autores Molina, Camacho, Domínguez y Vences, 2012, la ontogenia de la subfamilia CYP1A es altamente controversial, pues de acuerdo con Murray en 1992 se obtuvo evidencia de la expresión proteica de CYP1A en hígado de 16-20 semanas de gestación, sin embargo, en 1993 Mäenpää no observa inmunodetección de CYP1A en microsomas de hígado humano en el periodo fetal.

En trabajos donde se han aplicado métodos de inmunodetección y RT-PCR no ha sido posible evidenciar la expresión de CYP1A2 en etapa fetal, específicamente en las semanas 11 a 24. A pesar de esto, en estudios in vitro, se ha evidenciado que en el primer trimestre de edad hay un incremento, al primer año de vida la actividad de CYP1A2 alcanza el 50% de la actividad que presenta un adulto.

En cuanto a la isoforma CYP2E1, se ha demostrado que microsomas hepáticos fetales expresan bajos niveles de actividad enzimática de dicha isoenzima. El parto desencadena un dramático incremento de la actividad durante las primeras 24 horas de vida, alcanzándose cerca del 50% de la actividad presente en el adulto en los primeros 3 meses y el 100% al año de edad. Por otro lado, otros estudios han determinado que la expresión de diferentes CYP450, entre ellos la isoforma 2E1 en fracciones microsomales de diferentes etapas del desarrollo humano, durante el primer trimestre de vida fetal es nula.

Posteriormente, en el segundo trimestre, la expresión es del 1 al 2% (0.3 pmol/mg), con respecto a los valores reportados en hígado adulto. Durante el tercer trimestre los niveles de CYP2E1 incrementan hasta en un 10% al observado en hígado adulto (5.8 pmol/mg). Mientras que al nacimiento y durante el periodo neonatal, se observa un incremento de expresión de casi el triple (13.4 pmol/mg). La expresión hepática de CYP2E1, incrementa gradualmente con el desarrollo, al año de edad representa del 30 al 40% de los niveles encontrados en el hígado adulto y alcanza el 100% a los 10 años.

La isoforma CYP3A4 presenta una limitada actividad en el hígado fetal (cerca del 10% a la observada en etapa adulta). Al mes de edad, se observa un incremento del 30 al 40% del nivel mostrado en adultos, alcanzando su madurez aproximadamente al año de edad. Además, en tejido embrionario hepático (entre 6 y 12 semanas de gestación), no se ha detectado expresión de mRNA de CYP3A4. En contraste, se ha detectado mRNA en microsomas de hígado fetal (entre 11 y 30 semanas de gestación), esta expresión es cercana al 10% del contenido total de CYP3A4 en hígado adulto, incrementando la expresión inmediatamente al nacimiento y alcanzando hasta un 50% de los niveles de un adulto entre los 6 y 12 meses de edad.

En la revisión “The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events” del año 2008 por el autor Hines, sugiere que la isoformas CYP3A4 y 3A7, se expresan en su nivel más alto durante el primer trimestre y permanecen en altas concentraciones o disminuyen durante la gestación, pero se silencian o se expresan en niveles bajos dentro de uno o dos años después del nacimiento. Además, la SULT1A1 se expresa a niveles relativamente constantes durante la gestación y se observan cambios mínimos después del nacimiento.

En la población geriátrica los autores Kinirons y O'Mahony, 2004, en el estudio “Drug metabolism and ageing” refieren según un estudio con muestras de hígado histológicamente normales, obtenidas principalmente en laparotomía, se obtuvo que el contenido de CYP y la concentración de NADPH y citocromo P450 reductasa no se altera con la edad en el ser humano. Sin embargo, también se ha informado una disminución relacionada con la edad en el contenido hepático de los CYP con una reducción selectiva en los niveles de proteína 2E1 y 3A4 en el tejido hepático principalmente de pacientes con enfermedad hepática crónica.

La literatura es más consistente en relación con los cambios en el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo con la edad, de manera que los estudios que utilizan una variedad de técnicas de imagen han demostrado una reducción en el volumen del hígado y el flujo sanguíneo con el avance de años de entre un 17 a un 46%. Por lo que concluyen que la eliminación de los fármacos parece reducirse en paralelo con la reducción del volumen hepático en el envejecimiento saludable en el hombre.

En el estudio transversal “Use of Drugs that Act on the Cytochrome P450 System in the Elderly” de los autores Cabrera, Dip, Furlan y Rodríguez, 2009, se obtuvo que de las 396 personas entre los 60 y 95 años (222 mujeres y 174 hombres), el uso de los medicamentos que actúan sobre el CYP450 se identificó en el 61.6% de los sujetos. El consumo de drogas se observó entre el 16.2% de los sujetos: tres medicamentos entre el 9.8% y cuatro o más entre el 6.3% de los sujetos.

Las actividades metabólicas de los fármacos utilizados se clasificaron como sustratos (58.8%), inhibidores (14.9%) e inductores (4.3%). Los principales fármacos utilizados fueron betabloqueantes y estatinas (como sustratos), inhibidores de la bomba de protones y fluoxetina (como inhibidores), y prednisona y carbamazepina (como inductores). Además, se tiene que el paracetamol es el sétimo fármaco más consumido en esta población, con 4,6% (18 personas), y es uno de los que presentan más errores de medicación.

Categoría 4. Toxicidad hepática del paracetamol

En el siguiente apartado se realizará la identificación de la alteración de la toxicidad hepática del paracetamol relacionada la variación de la actividad enzimática del citocromo P-450 en la población pediátrica y geriátrica, de acuerdo a la información obtenida, correspondiente al 21% (n=4) de los artículos seleccionados.

De manera general, de acuerdo con el estudio “Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update” de los autores Yoon, Babar, Choudhary, Kutner y Pysopoulos del año 2016, mencionan que el paracetamol un analgésico ampliamente utilizado por pacientes desde la infancia hasta los años geriátricos y que muestra tendencias hepatotóxicas relacionadas con la edad. Tal que, los pacientes más jóvenes presentan una capacidad mayor de superar la insuficiencia hepática aguda como resultado de hepatotoxicidad causada por dicho fármaco.

Esto debido, probablemente, a la mayor masa de células hepáticas que está presente en esta población antes de que ocurra el daño celular, así como la mejor capacidad de esas células para el metabolismo no tóxico y su capacidad mejorada para la regeneración. También, los pacientes mayores de 40 años con sobredosis de paracetamol pronostican un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda, trasplante de hígado y muerte. En general, el metabolismo del mismo parece dependiente de la edad, por tanto, los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad después de una sobredosis aguda por acetaminofén que la población pediátrica.

En relación a la población pediátrica, los autores Fernández, Mintegi y Martínez en el estudio “Intoxicación por paracetamol en menores de 6 meses: error de dosificación” del año 2004 indican que en el caso de niños en edades entre 1 y 8 años, a pesar de que se considera tóxica la ingesta de más de 140 mg/kg, este aspecto ha sido sometido a diversos cuestionamientos, ya que los niños entre éstas edades, por sus características metabólicas parecen ser especialmente resistentes a este fármaco y, se plantea el aumento del nivel de toxicidad por encima de los 200 mg/kg.

Sin embargo, sugieren que en los lactantes con una edad menor o igual a los 6 meses representan un grupo con diferencias altamente significativas. Por un lado, presentan una inmadurez metabólica importante, lo que los hace especialmente susceptibles a la intoxicación. En el momento del nacimiento, la capacidad de las reacciones de biotransformación hepáticas es

claramente inferior a la del adulto, aunque se menciona que, en general, estas diferencias varían según el tipo de sustrato. Además, la maduración no es igual para todos los procesos metabólicos, ya que el neonato tiene una capacidad de sulfatación similar a la del adulto al momento del nacimiento, pero no alcanza la capacidad adulta de acetilación hasta los 20 días y de glucurono-conjugación hasta alrededor de los 2 meses.

También se menciona que en el caso específico del paracetamol en el recién nacido, por una parte, el porcentaje de fármaco metabolizado mediante el citocromo P-450 es mucho mayor, con cifras de entre el 20 y el 40%, frente a aproximadamente el 4% en niños mayores y adultos y, como se ha mencionado antes, es esta vía metabólica la que produce el metabolito tóxico. Por otro lado, el recién nacido o lactante pequeño, compensa su deficiente capacidad de glucurono-conjugación, que, cabe rescatar es la principal vía metabólica en el adulto; con una mayor sulfatación del paracetamol, mas no alcanza el patrón adulto de conjugación hasta cerca de los 12 años de edad.

Además de las alteraciones metabólicas, también se toma en cuenta que los lactantes son especialmente susceptibles a la deshidratación y desnutrición agudas, principalmente en el contexto de una enfermedad intercurrente; factores que facilitan la toxicidad por paracetamol, ya que disminuyen la capacidad de glucurono-conjugación, sulfatación y disminuyen las reservas de glutatión.

Con respecto a la población geriátrica, los autores Mitchell, Kene y Hilmer en el año 2011, en el estudio “Age-Related Changes in the Hepatic Pharmacology and Toxicology of Paracetamol” refieren que el aumento de la edad como un factor de riesgo antes una intoxicación por paracetamol, además, se asocia con un aumento del tiempo hasta la presentación de la clínica de dicho evento, lo que resulta en un incremento de la dificultad de diagnóstico y, por ende, en un pronóstico menos favorecedor. Sin embargo, en un estudio utilizando el método de inmunoensayo en ratas, el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol disminuye con el aumento de la edad.

También refieren que personas de avanzada edad que utilizan dosis terapéuticas de paracetamol durante un periodo de cinco días no tiene un mayor riesgo de elevación de la ALT en comparación con el paciente más joven, aunque las implicaciones clínicas de tales hallazgos no

son del todo claras. Por otro lado, en personas con una edad igual o superior a los 65 años, el riesgo clínico aumentado de hepatotoxicidad de paracetamol probablemente se relaciona con la dosificación, relacionado principalmente con la disminución del volumen hepático con la edad, y con la fragilidad y la malnutrición.

El envejecimiento y la fragilidad están asociados con una pérdida de reservas de glutatión y a un mayor estado de vulnerabilidad. Por tanto, es probable que el paciente anciano tenga un mayor riesgo de enfermedad hepática inducida por fármacos (DILI) a partir de dosis terapéuticas de medicamentos, esto en parte también por los cambios en el aclaramiento del fármaco en la vejez, lo que afecta de manera directa la formación y el aclaramiento de los metabolitos tóxicos y, por ende, la susceptibilidad a DILI.

Asimismo, menciona que un factor determinante de la variabilidad en la susceptibilidad a la hepatotoxicidad parece ser el estrés inflamatorio. De manera que la activación crónica subclínica del sistema inmune en personas mayores es probable que dé como resultado una respuesta disminuida a la lesión, por lo que, en resumen, el mecanismo de hepatotoxicidad del paracetamol presenta factores relacionados directamente con el envejecimiento que pueden actuar para aumentar o disminuir la susceptibilidad a la toxicidad. Sin embargo, es probable que esto varíe entre individuos de acuerdo a las características propias de cada uno.

En el año 2013, los autores Mach et al en el estudio “The effect of aging on acetaminophen pharmacokinetics, toxicity and Nrf2 in Fischer 344 rats” refieren que, a pesar de que los efectos de la vejez sobre la hepatotoxicidad inducida por paracetamol no se han estudiado a profundidad; el envejecimiento se asocia con cambios en el metabolismo de Fase I y II. De manera que, tanto en humanos como en roedores, se ha observado una reducción importante en las reacciones de glucuronación y sulfatación del paracetamol relacionado directamente con la vejez. También, se ha documentado una disminución de la actividad de la isoforma CYP2E1 en este grupo etario, lo que podría dar como resultado una reducción de la formación de intermedios tóxicos; sin embargo, la desintoxicación del compuesto NAPQI también puede verse alterada, ya que las reservas de glutatión con frecuencia se encuentran disminuidas.

Se ha encontrado que los niveles de quinona oxireductasa (NQO1), que es el resultado del metabolismo del NAPQI por la reducción con NADP y que, tiene la capacidad de convertirse

nuevamente en el compuesto primario (paracetamol); aumentan considerablemente conforme avanza la edad. Además, según estudios de inmunoensayos, el factor nuclear (Nrf2), que es un factor de transcripción que regula la expresión de NQO1 y la síntesis de glutatión al actuar sobre glutatión cisteína ligasa (GCL) disminuye en ratas ancianas. Por tanto, en conjunto, estos resultados sugieren que los cambios farmacocinéticos del paracetamol a nivel hepático que ocurren con la vejez indican la necesidad de investigar estos procesos para comprender el riesgo real de toxicidad con paracetamol en la vejez.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo se exponen las conclusiones obtenidas con base en las categorías de análisis presentadas en el Capítulo III, las cuales responden los cuestionamientos principales de la investigación, además, se presentan las recomendaciones dirigidas a diversas entidades, así como a profesionales en salud y estudiantes.

Conclusiones

Con respecto a la primera categoría de análisis, se comparó la actividad metabólica de las isoenzimas del citocromo-P450 en la población pediátrica y geriátrica; de manera que se concluye que el aumento de la actividad enzimática en los niños ocurre de manera gradual, desde la etapa fetal hasta los primeros años de vida y que la alteración de la toxicidad de los fármacos depende de manera directa de un equilibrio entre las reacciones de metabolismo de Fase I y Fase II, sin embargo, este equilibrio no ocurre si no hasta aproximadamente los tres años de vida, por tanto, el principal problema es la acumulación de fármaco en el organismo y la incapacidad de esta población para metabolizarlo; aumentando así su potencial tóxico.

Se analizó que en la población geriátrica el volumen total hepático y la capacidad enzimática intrínseca son los principales factores que afectan el metabolismo de los fármacos y la disposición final de éstos, de manera que, al estar disminuidos contribuyen al aumento de la toxicidad de los medicamentos. Además, se identifica una situación análoga en cuanto a la actividad renal, lo que condiciona también la eliminación de los mismos.

En relación a la descripción de la actividad metabólica en estos grupos, se obtuvo que la edad representa un factor importante en el balance entre las reacciones de activación metabólica y los procesos de neutralización y/o eliminación de sustancias xenobióticas.

Se concluye que el paracetamol se encuentra entre los principales fármacos en los que este balance se ve alterado en los adultos mayores, ya que las isoformas CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4, así como las reacciones de conjugación con glucurónido o con sulfato se ven

importantemente afectadas por efecto del envejecimiento. También se identificó que, en las personas de edad avanzada, la presencia de traumas como la fractura de cadera así como la presencia de enfermedades inflamatorias, repercuten en la actividad de las enzimas encargadas del metabolismo de fármacos, y que ésta puede estar relacionado de manera proporcional con la severidad de lesión, ya que intervenciones quirúrgicas relativamente menores, no están asociadas con disminuciones en este aspecto.

Se señaló que en la población geriátrica, las reacciones enzimáticas de Fase I disminuyen más que las de Fase II y por tanto, aquellos medicamentos que requieren de reacciones de Fase I, verán notablemente disminuidas su biotransformación y podría haber acumulación de fármaco y/o de metabolitos activos que pueden o no ser tóxicos; esto ocurre con el metabolismo del paracetamol.

Se concluye que en la población pediátrica las enzimas funcionales del citocromo P-450 son detectables en una fase relativamente temprana del desarrollo fetal, aunque los índices del metabolismo oxidativo en esta etapa son menores que los que se observan después del nacimiento. Además, los neonatos tienen la capacidad de catalizar de manera eficaz casi todas las reacciones de biotransformación de Fase I, aunque hacen con mayor lentitud que los adultos; sin embargo, las reacciones de Fase II suelen estar más disminuidas. Además, las isoformas que se encuentran en mayor proporción y son las principalmente involucradas en el metabolismo de fármacos, se expresan de una manera dependiente de la edad.

Respecto a la tercera categoría de análisis que consta en la descripción de la actividad de la isoenzimas del citocromo P-450, se concluye que la isoforma 2E1 es la principal involucrada en el metabolismo del paracetamol, y que su expresión hepática aumenta gradualmente, alcanzando cerca del 30 al 40% de los niveles de adultos en un año y esencialmente el 100% de los niveles de adultos en 10 años.

Se identificó que en las personas de avanzada edad existe una disminución relacionada con la edad en el contenido hepático de los CYP, con una reducción selectiva en los niveles de proteína 2E1 y 3A4 en el tejido hepático principalmente de pacientes con enfermedad hepática crónica. Además, se señaló una reducción en el volumen del hígado y el flujo sanguíneo con el avance de años de entre un 17 a un 46%. Por lo que se concluye que la eliminación de los

fármacos se reduce de manera paralela con la reducción del volumen hepático en el envejecimiento saludable en el hombre.

En relación a la identificación de la alteración de la toxicidad hepática del paracetamol respecto a la edad, se concluye que los pacientes jóvenes presentan una mayor probabilidad de superar una insuficiencia hepática aguda tras una intoxicación por paracetamol, mientras que los pacientes mayores de 40 años pronostican un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda, trasplante de hígado y muerte, de manera que las personas de edad avanzada tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad que la población pediátrica.

Se concluyó que los niveles de quinona oxireductasa (NQO1), que es el resultado del metabolismo del NAPQI por la reducción con NADP y que, tiene la capacidad de convertirse nuevamente en el compuesto primario que es el paracetamol (acetaminofén); aumentan considerablemente conforme avanza la edad.

Se identificó que niños en edades entre uno y ocho años por sus características metabólicas parecen ser especialmente resistentes a la intoxicación por paracetamol y, se plantea el aumento del nivel de toxicidad por encima de los 200 mg/kg; mas los lactantes con una edad menor o igual a los 6 meses presentan una inmadurez metabólica importante, lo que los hace especialmente susceptibles a la intoxicación.

De acuerdo con los aspectos antes mencionados se concluye de manera general que, no se puede sistematizar la administración de fármacos como el paracetamol, pues a pesar de ser un fármaco de uso sumamente común, presenta importantes cambios farmacocinéticos en poblaciones con alteraciones fisiológicas con respecto a la edad, de manera más puntual variaciones en cuanto a la capacidad metabólica, de manera puedan potencializar la toxicidad del fármaco.

Recomendaciones

Universidad Internacional de las Américas

Se recomienda al cuerpo docente encargado de impartir cursos como Farmacia Comunitaria, Farmacia Hospitalaria, Toxicología y los cursos de Farmacología y Farmacocinética, incorporar en los programas de cada uno de ellos, información nueva acerca de los riesgos del uso excesivo de fármacos, así como ampliar la información ya brindada. Además, tomar en cuenta las alteraciones interindividuales que van a condicionar el comportamiento farmacológico y farmacocinética de los medicamentos, especialmente enfocado a la población pediátrica y geriátrica, pues son los grupos más susceptibles. Además, es importante implementar un programa de ética que permita realizar estudios cualitativos y cuantitativos con el fin de poder obtener investigaciones más completas y actualizadas.

Estudiantes de farmacia

Se les recomienda realizar proyectos de investigación cualitativos y cuantitativos, con el fin de analizar la relevancia del impacto de las alteraciones fisiológicas en la respuesta farmacológica, y cómo éstas pueden alterar la toxicidad de los fármacos.

Farmacéuticos

Es recomendable mantener una constante actualización y capacitación respecto a la utilización adecuada de medicamentos en grupos donde, por características propias de cada persona, la terapia farmacológica requiera ajustes especiales con el fin de asegurar la seguridad y eficacia de la misma; de manera que la dispensación de fármacos no se convierta en un acto sistematizado.

Asimismo, es importante que los profesionales farmacéuticos proporcionen un papel activo en cuanto a la educación del uso racional de estos, y que informen oportunamente acerca de las consecuencias de la administración irresponsable de los fármacos, especialmente en casos donde, en general, socialmente se subestima el potencial tóxico, como ocurre con el paracetamol.

Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica

Realizar charlas de actualización farmacéutica continua acerca de temas como la farmacocinética poblacional, donde se aborden aspectos como los ajustes terapéuticos que se

deben realizar en poblaciones con características fisiológicas y fisiopatologías especiales, que impactan de forma directa en el comportamiento farmacocinético de los fármacos.

Profesionales en medicina

Es importante la valoración adecuada de las necesidades farmacológicas de cada persona, siempre tomando en cuenta las diferencias interindividuales que se puedan presentar, y el impacto de éstas en la respuesta terapéutica. Además, es recomendable limitar la prescripción indiscriminada de fármacos como el paracetamol, pues esto puede conllevar a que el paciente tenga la idea errónea de que es un compuesto inerte y por ende, no tome las precauciones debidas para una correcta administración. También, es de suma importancia el papel de estos profesionales en la educación continua al paciente, esto con el fin de crear conciencia de las consecuencias de no seguir las indicaciones farmacológicas que se le proporcionan.

Caja Costarricense del Seguro Social

Se recomienda a la institución realizar capacitaciones continuas a todo el profesional de salud, con el fin de ampliar la educación acerca del uso racional de medicamentos, y lo que implica administrar una terapia farmacológica en personas con características especiales.

Población en general

Se le recomienda a la población en general, seguir las indicaciones terapéuticas brindadas por un médico y/o farmacéutico, así como evitar la automedicación. Además, acudir directamente a uno de estos profesionales en caso de duda con respecto a la administración adecuada de la terapia con fármacos, o bien, informar en caso de que noten que el tratamiento no está causando el efecto esperado o que presentan algún efecto adverso, sea de gravedad o no.

Centro Nacional de Control de Intoxicaciones

Es recomendable establecer bases de datos actuales, en las que se indique el comportamiento anual de los casos de intoxicaciones reportados, así como los fármacos con mayor incidencia en ellos e información preventiva, pues con ello se contribuye en gran medida al área investigativa, también es importante identificar los grupos de individuos que, por razones específicas, sean más susceptibles a los efectos de una sobredosis medicamentosa; así como ejercer un papel activo en cuanto la información del uso irracional de medicamentos y las consecuencias que esto conlleva.

Área investigativa

Con respecto al desarrollo de nuevas investigaciones relacionadas, es recomendable tomar en cuenta un posible efecto aditivo en cuanto a la hepatotoxicidad del paracetamol por efecto de la combinación de éste con medicamentos homeopáticos, específicamente por la concentración de alcohol presente en estos últimos. Además, es importante realizar un modelo toxicocinético con la finalidad de determinar con más exactitud el efecto de la edad en cuanto a la toxicidad del paracetamol.

REFERENCIAS

- Allegaert, K. y Van den Anker, J. (2017). Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *ELSEVIER. Bélgica*. 22(5). p 1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.006>.
- Araya, S., Fallas, M. y Moya, A. (2010). Síndromes tóxicos: diagnóstico y manejo. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. Costa Rica. LXVII (593). p 2. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/593/art17.pdf>.
- Arriagada, L.; Jirón, M. y Ruiz, I. (2008). Uso de medicamentos en el adulto mayor. *Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile*. Chile. pp 1-5. Recuperado de https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/uso_medicamentos_adultomayor.pdf.
- Arroyo, Y., Sala, A., Arias, F. (2014). Tendencia de la mortalidad por casos de intoxicaciones en Costa Rica. *Revista Costarricense de Salud Pública*. Costa Rica. 23(1). Recuperado de http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292014000100010.
- Beer, C. et al. (2007). Liver unit admission following paracetamol overdose with concentrations below current UK treatment thresholds. *QJM: An Internacional Journal of Medicine*. Reino Unido. 100(93-96). p2. doi:10.1093/qjmed/hcm003.
- Berg, J., Tymoczko, J. y Stryer, L. (2007). *Bioquímica*. 6ª edición. Ed Reverté. p 67. Recuperado de https://books.google.co.cr/books?id=HRr4MNH2YsC&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.
- Bravo, V. et al. (2012). Caracterización de la ingestión por sobredosis de paracetamol. Reporte de un centro de información toxicológica chileno. *Revista Médica de Chile*. Chile. 40(3). p 313. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000300005>.
- Brunton, L., Chabner, B. y Knollman, B. (2012). *Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 12ª edición. Ed Mc Graw Hill. p 982.

- Cabrera, M.; Dip, R.; Furlan, M. y Rodrigues, S. (2009). Uso de medicamentos que actúan en el sistema del citocromo P450 en personas de edad avanzada. *Clinics. Brasil*. 64(4). Parr 4. <https://dx.doi.org/10.1590%2FS1807-59322009000400002>.
- Centro Nacional de Control de Intoxicaciones. (2017). Datos de intoxicaciones. Hospital Nacional de Niños. Costa Rica.
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum: Paracetamol (Acetaminofén)*. (2015). España. pp 2-4. Recuperado de <http://www.pediamecum.es>.
- De la Torre, M. (2014). Intoxicaciones más frecuentes. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. España. pp 283-284. Recuperado de <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-06/intoxicaciones-mas-frecuentes/>.
- Donato, M. (2010). Qué es el citocromo P-450 y cómo funciona. México. pp 2-6. Recuperado de https://www.uv.es/~jcastell/Citocromo_P450.pdf.
- Fernández, A.; Mintegi, S. y Martínez, M. (2004). Intoxicación por paracetamol en menores de 6 meses: error de dosificación. *ScienceDirect*. España. 60(2). pp 1-4. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(04\)78241-7](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(04)78241-7).
- Fernández, P. et al. (2015). Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 18ª edición. Ed. Médica Panamericana. p 37. Recuperado de <https://books.google.co.cr/books?id=BeQ6D40wTPQC&pg=PA39&dq=citocromo+p+450&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjx0ePRlJ3ZAhUU7WMKHR3rDsoQ6AEILjAB#v=onepage&q=citocromo%20p%20450&f=false>.
- Ferré, M., Abanades, S., Álvarez, Y., Barral, D. y Roset, P. (2004). Dolor. España. 19(5). pp 2-4. Recuperado de file:///C:/Users/s/Downloads/9.4.48._2004_Farre_paracetamol_DOLOR.pdf.
- Figueroa, A. y Pérez, L. (2017). Sobredosis de paracetamol en un recién nacido: reporte de un caso. *Revista Mexicana de Pediatría*. México. 84(2). pp 3. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp172e.pdf>.

- Food and Drug Administration. (2015). Posibles riesgos derivados del uso de analgésicos durante el embarazo: Comunicado de seguridad. pp 3-5. Recuperado de <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM430912.pdf>.
- Garcés, E.; Parra, A.; Munné, P. y Burillo, G. (2003). Intoxicación por paracetamol líquido en menores de 6 años: cambios en la dosis tóxica. ELSEVIER. España. 32(7). p 1. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-intoxicacion-por-paracetamol-liquidoen-menores-13053460>.
- Gracia, J. (1998). La filosofía y su historia: cuestiones de historiografía filosófica. Universidad Autónoma de México. México. p 219. Recuperado de https://books.google.co.cr/books?id=Cat8JPI4nowC&printsec=frontcover&source=gbbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.
- González, C. (2016). Farmacología del paciente pediátrico. Chile. 27(5). pp 2-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.09.010>.
- Guengerich, F. (2006). Cytochrome P450s and Other Enzymes in Drug Metabolism and Toxicity. The AAPS Journal. Estados Unidos. 8(1). p 1. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16584116>.
- Herranz, M. y Clerigué, N. (2003). Intoxicación en niños. Metahemoglobinemia. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. España. 26(1). pp 3-5. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1137-66272003000200013.
- Herrero, J., Castellano, I., Gómez, J., Novillo, R. y Covarsí, A. (2001). Fracaso renal agudo debido a intoxicación por paracetamol. Sección de Nefrología. Hospital San Pedro de Alcántara. España. 21(6). pp 2-4. Recuperado de [file:///C:/Users/s/Downloads/X0211699501014159_S300_es%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/s/Downloads/X0211699501014159_S300_es%20(2).pdf).
- Hines, R. (2008). The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. Elsevier: Pharmacology & Therapeutics. Estados Unidos. 118(2). pp 2-6. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.02.005>.

- Jaimes, J. et al. (2014). El Citocromo P-450. *Revista Hospital Juárez de México*. México. 81(4). pp 2-6. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2014/ju144j.pdf>.
- Kinirons, M. y O'Mahony, M. (2004). Drug metabolism and ageing. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Reino Unido. 57(5). Parr 1. <https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2125.2004.02096.x>.
- Lee, W.; Larson, A. y Todd, R. (2011). The management of acute liver failure. *American Association for the study of liver diseases*. Estados Unidos. Recuperado de https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/alfenhanced.pdf.
- Mach, J. et al. (2013). The Effect of Aging on Acetaminophen Pharmacokinetics, Toxicity and Nrf2 in Fischer 344 Rats. *The Journals of Gerontology*. Estados Unidos. 69(4). pp 2-5. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt095>.
- Mancipe, L.; Fernández, D. y Fernández, G. (2010). Intoxicación por acetaminofén. *Revista Med. Colombia*. 18(2). Recuperado de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562010000200008.
- McCarver, G. y Hines. (2002). The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase II Conjugation Enzymes and Regulatory Mechanisms. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Estados Unidos. 300(2). p 2-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805192>.
- McCarver, G. y Hines. (2002). The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase I Oxidative Enzymes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Estados Unidos. 300(2). p 1-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805191>.
- Mitchell, S.; Kane, A. y Hilmer, S. (2011). Age-Related Changes in the Hepatic Pharmacology and Toxicology of Paracetamol. *PMC: Curr Gerontol Geriatr Res*. Australia. pp 2-5. <https://dx.doi.org/10.1155%2F2011%2F624156>.
- Montaña, J. (2014). Caracterización de eventos adversos e intoxicaciones por medicamentos con condición de comercialización venta libre (Programa distrital de farmacovigilancia Bogotá 2008 – 2012). *Universidad de ciencias aplicadas y ambientales - U.D.C.A.*

Colombia. pp. 24 y 40. Recuperado de <http://repository.udca.edu.co:8080/jspui/bitstream/11158/257/1/203756.pdf>.

Molina, D.; Camacho, R.; Domínguez, A. y Vences, A. (2012). Modulación de la expresión de enzimas del citocromo p450 hepáticas durante las etapas fetal y pediátrica. Laboratorio de Toxicología Genética, Instituto Nacional de Pediatría. México. 31(2). Recuperado de <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=36166>.

Moreno, R. (2018). Hepatotoxicidad por fármacos. Elsevier. Hospital Universitario de la Princesa. España. pp 2-5.

Risso, M. (2008). Hepatotoxicidad: enfoque clínico toxicológico. Universidad de Buenos Aires. Argentina. pp 3-9. Recuperado de <http://www.fmed.uba.ar/depto/toxico1/hepatotoxicidad.pdf>.

Rodríguez, J. y Rodeiro, I. (2014). El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. Revista Cubana de Farmacia. Cuba. 48(3). pp 2-6. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300015.

Roldán, T.; y López, A. (2012). Intoxicación por acetaminofén en pediatría: aproximación y manejo. Redalyc: Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. Colombia. 53(1). pp 3-6. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/2310/231024307006/>.

Ocete, E. et al. (2013). Hepatotoxicidad por fármacos o productos naturales en niños. Anles de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio, Universidad de Granada. España. 78(4). pp 3. Recuperado de <http://www.analesdepediatría.org/es/hepatotoxicidad-por-farmacos-o-productos/articulo/S1695403312003189/>.

Orellana, M. y Guajardo, V. (2004). Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. Revista Médica de Chile. Chile. 132(1). párr. 9. Recuperado de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872004000100014&script=sci_arttext.

Paniagua, J. y Zúñiga, M. (2016). Causas y Consecuencias de la Automedicación: Experiencia de 10 Adultos Mayores del Cantón de Grecia durante el I Trimestre de 2016. Revista Pro

- Veritatem. Costa Rica. 2(2). pp 10-12. Recuperado de <https://www.uia.ac.cr/Investigacion/Pro%20Veritatem%202016.pdf>.
- Pérez, E. y Rojas, A. (2016). Variabilidad en el contenido y el peso de tabletas de acetaminofén 500 mg, consumidas en Costa Rica. Universidad de Costa Rica: Revista Pensamiento Actual. Costa Rica. 16(27). pp 3 y 13. Recuperado de <file:///C:/Users/s/Downloads/27430-73861-1-SM.pdf>.
- Puiguriguer, J.; Barceló, B.; Castanyer, T. y Nogué, S. (2010). Valoración del riesgo de hepatotoxicidad en la intoxicación aguda por paracetamol cuando no es posible aplicar el nomograma de Rumack-Matthew. ResearchGate. España. 22(5). pp 2-5. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/47703360_Valoracion_del_riesgo_de_hepatotoxicidad_en_la_intoxicacion_aguda_por_paracetamol_cuando_no_es_posible_aplicar_el_nomograma_de_Rumack-Matthew.
- Quirós, D. (2008). Error de medicación: consultas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones el año 2007. Centro Nacional de Control de Intoxicaciones. Costa Rica. pp 3-8. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v19n1-2/art3.pdf>.
- Quirós, D. (2010). Acetaminofén y daño al hígado. Centro Nacional de Control de Intoxicaciones. Costa Rica. p 1. Recuperado de [file:///C:/Users/s/Downloads/cb6c6Acetaminofen%20y%20da%C3%B1o%20al%20h%C3%ADgado%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/s/Downloads/cb6c6Acetaminofen%20y%20da%C3%B1o%20al%20h%C3%ADgado%20(1).pdf).
- Saavedra, I. et al. (2008). Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico. Revista chilena de pediatría. Chile. 79 (3). Parr 27. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062008000300002>.
- Sáenz, M., Sánchez, N., Jiménez, S., Alonso, N. y Valverde, J. (2016). Tratamiento del dolor en el anciano: analgésicos no opioides. Revista de la Sociedad Española del Dolor. España. 33(1). pp 2-3. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462016000100007.
- Segura, M.; Lam, A.; Santos, J.; López, M. y Sanmartín, D. (2016). Incidencia de las intoxicaciones: un caso en hospital de Ecuador. Revista Ciencia UNEMI. Ecuador. 9(19).

pp 2 y 6. Recuperado de <file:///C:/Users/s/Downloads/Dialnet-IncidenciaDeLasIntoxicaciones-5774781.pdf>.

- Seripa, D.; Panza, F.; Daragjati, J.; Paroni, G. y Pilotto, A. (2015). Measuring pharmacogenetics in special groups: geriatrics. *Journal Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. Italia. 11(7). p 1. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1041919>.
- Sheen, C.; Dillon, J.; Bateman, D.; Simpson, K. y Macdonald, T. (2002). Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM: An International Journal of Medicine*. Estados Unidos. 95(1). Parr 1. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.9.609>.
- Singh, B. (2007). Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: An update. *Indian Journal of Medical Sciences*. República de La India. 60(1). p 1-3. DOI: 10.4103/0019-5359.30351.
- Solís, M. (2015). CCSS llama a prevenir intoxicaciones por medicamentos. Caja Costarricense del Seguro Social. Costa Rica. Recuperado de <http://www.ccss.sa.cr/noticia?ccss-llama-a-prevenir-intoxicaciones-por-medicamentos>.
- Jong, G. (2014). Pediatric Development: Physiology. Enzymes, Drug Metabolism, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Manitoba Institute of Child Health. Estados Unidos. pp 1-4. DOI 10.1007/978-1-4899-8011-3_2.
- Tejada, F. (2010). Hepatotoxicidad por Fármacos. *Revista Clínica de Medicina Familiar*. España. 3(3). pp 1-4. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006.
- Thomas, E.; García, L.; Mieres, M. y López, M. (2016). Hepatotoxicidad por medicamentos. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*. Uruguay. 3(1). pp 2-6.
- Vargas, M. (2016). Intoxicación por acetaminofén en adulto. *Medicina Legal de Costa Rica- Edición Virtual*. Costa Rica. 33(1). p 3. Recuperado de <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/1409-0015-mlcr-33-01-00103.pdf>.

- Villar, A., Bermejo, P. y Aragón, S. (2004). Aspectos farmacológicos del citocromo P-450. Revista Clínica de Medicina Familiar. España. pp 364-368. Recuperado de [file:///C:/Users/s/Downloads/525-2312-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/s/Downloads/525-2312-1-PB%20(1).pdf).
- Yoon, E.; Babar, A.; Choudhary, M.; Kutner, M. y Pyrsopoulos, N. (2016). Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. Journal of Clinical and Translational Hepatology. Estados Unidos. 4(2). pp 1-4. <https://dx.doi.org/10.14218%2FJCTH.2015.00052>.