

Hepatotoxicidad ocasionada por el consumo de medicamentos de venta libre.

Clave de registro: CIN2017A10199

Colegio Indoamericano S. C.

Autores:

- Jorge Ángel Rodas Berber
- Paola Liliana Pérez Rojas
- Angélica Itzel Garza Espinoza

Asesores:

- Biól. Ana Lilia Moreno Trejo
- M. en F. Guillermo González Velázquez

Área: Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud.

Disciplina: Ciencias de la Salud, Medicina.

Investigación: Documental

Tlalnepantla de Baz, Edo. de Méx. a 17 de febrero del 2017.

Índice

Resumen ejecutivo.....	1
Resumen.....	4
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Metodología.....	6
Resultados.....	7
Conclusiones.....	:13
Aparato crítico.....	13

RESUMEN EJECUTIVO

Planteamiento del problema

El hígado es un órgano vital, ya que regula funciones importantes en el organismo, entre ellas tiene la capacidad de metabolizar fármacos presentes en medicamentos los cuales pueden llegar a dañar al hígado a nivel celular, ocasionando hepatotoxicidad. Se han identificado alrededor de 900 fármacos que pueden provocar daño al hígado, según la Food And Drug Administration en el 2014. De estos, algunos son de venta libre y de fácil acceso que se adquieren sin prescripción médica, por lo cual es importante tener un manejo adecuado del consumo de estos fármacos.

Objetivo

Analizar la importancia de la hepatotoxicidad provocada por el consumo frecuente de medicamentos de venta libre in prescripción médica.

Objetivos particulares:

- Conocer que factores pueden provocar hepatotoxicidad.
- Identificar el mecanismo de acción del ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y paracetamol.
- Conocer cuáles de los medicamentos mencionados son consumidos debido a la automedicación por una población de sexto grado de Bachillerato del Colegio Indoamericano mediante la aplicación de una encuesta.
- Establecer un medio de comunicación en el cual se difundan los posibles riesgos del uso frecuente de los medicamentos mencionados para implementar medidas de prevención.

Resultados

En 1971, sir John Vane, farmacólogo inglés y premio Nobel de Medicina de 1982, sugirió que el mecanismo más importante de la acción de los

medicamentos parecidos a la aspirina tales como el paracetamol y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, como el naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno, era la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, moléculas de carácter lipídico derivadas del ácido araquidónico. Para que dichas sustancias sean producidas por el organismo, es necesaria en su reacción de síntesis la intervención de la enzima ciclooxigenasa. En 1991 se evidenció la existencia de dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es esencial para el mantenimiento del estado fisiológico normal de muchos tejidos tales como la protección de la mucosa gastrointestinal, el control del flujo sanguíneo renal, respuestas autoinmunes, entre otros. Mientras que la COX-2 aparece de forma inducida por estímulos inflamatorios para originar prostaciclina y prostaglandinas que contribuyen al desarrollo de edema, rubor, fiebre y dolor. Según la INEGI en el 2015, el número de mortalidad ha aumentado la mortalidad por enfermedades en el hígado un 26% de 2005 a 2015 lo cual está estrechamente ligado a el consumo de medicamentos sin prescripción médica.

Se realizó una encuesta de 4 preguntas para conocer si los alumnos de sexto año de Bachillerato consumen los medicamentos implicados en este estudio. Se aplicó un estudio de estadística descriptiva para conocer qué porcentaje consumía algunos de estos medicamentos, se encontró que en una población de 365 alumnos del Colegio Indoamericano S. C., 263 (72.05%) se automedican y de estos 198 son principalmente por dolor de cabeza (54.24%), 186 por síntomas de gripa (50.95%), 159 por dolores musculares (43.56%) y 113 por tos (30.95%). De los medicamentos de la encuesta, los más consumidos fueron el paracetamol (54.52%) y el ibuprofeno (46.57%). También se realizó un estudio de correlación en el que se halló que hay una fuerte correlación entre la automedicación y el género femenino (74%), y la automedicación y el consumo de alcohol (76%).

Conclusiones

- La hepatotoxicidad se da cuando los residuos de los medicamentos no son metabolizados de una manera eficaz y se acumulan en el hígado en una cantidad excesiva y provocan daño hepático a nivel celular.
- Los altos porcentajes de automedicación en la población de 365 alumnos del Colegio Indoamericano S.C. muestran que los medicamentos de venta libre que se consumen sin prescripción médica podrían causar un daño hepático a largo plazo y terminará por afectar la salud de estas personas.

Hallazgos

Se encontró que la mayor proporción de las personas que se automedican son las mujeres y aún cuando las mujeres son las que representan una mortalidad menor por enfermedades en el hígado.

Recomendaciones

Se recomienda informar a la población acerca de los riesgos de la automedicación y hacer entender que es necesario tener un criterio de un profesional de la salud apropiado para consumir los medicamentos.

Se creó una página en Facebook que a la fecha tiene 76 seguidores para la difusión de estos conocimientos.

RESUMEN

El hígado es un órgano vital que tiene la capacidad de realizar varias funciones en el organismo, entre ellas, la de metabolizar fármacos presentes en los medicamentos, que al consumirlos en una dosis inadecuada, puede ocasionar hepatotoxicidad a largo plazo. El objetivo del presente trabajo fue analizar la importancia de la hepatotoxicidad relacionada con el consumo de cuatro medicamentos de venta libre que se adquieren sin prescripción médica, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y paracetamol. Se consultaron artículos científicos, sitios web especializados y se aplicó una encuesta en una población de 365 alumnos de sexto grado del Colegio Indoamericano S. C. El mecanismo de acción de estos medicamentos es inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX) en sus isoformas COX 1 y COX 2, las cuales son esenciales para la síntesis de prostaglandinas que mantienen un equilibrio en el estado fisiológico de los órganos del cuerpo humano. Cuando los residuos de los medicamentos no son metabolizados de una manera eficaz se acumulan en el hígado y pueden provocar daño hepático a nivel celular. Los resultados de la encuesta con un análisis de correlación y de estadística descriptiva arrojaron que un 72.5% de los alumnos consumen estos medicamentos sin prescripción médica, asimismo se encontró una fuerte relación entre la automedicación y el género femenino en un 74%. Se concluye que es importante tener un manejo adecuado del consumo de estos medicamentos ya que la hepatotoxicidad por automedicación generada desde una edad temprana podría conducir a la necesidad de un trasplante de hígado.

Abstract

The liver is a fundamental organ, which is capable of performing diverse functions; among these, drug metabolism is present. However, not consuming an adequate dose of drugs can cause long-term hepatotoxicity. The objective of the present work is to analyze the importance of hepatotoxicity in association with the consumption of four over-the-counter (OTC) drugs which are diclofenac, naproxen, ibuprofen and paracetamol. Scientific articles and

specialized websites were consulted and also a survey was conducted for a population of 365 sixth grade students from Colegio Indoamericano S. C. The action mechanism of the aforementioned medicines consists in the inhibition of the enzyme cyclooxygenase (COX), which presents two isoforms, the COX-1 and the COX-2, essential for prostaglandin synthesis that maintain a physiological balance in the human body. When residues of drugs are not efficiently metabolized, they get progressively accumulated in the liver, as a consequence, if an excessive quantity of these is gathered it may cause cellular hepatic damage. According to the correlation analysis and descriptive statistics, 72.5% of the surveyed students declared to practice self-medication. Additionally, a strong correlation between self-medication and the female gender (74%) was identified. From this work, it is concluded that it is highly important to have an adequate handling of these medication because the hepatotoxicity associated with self-medication learned since youth could lead to the necessity of a liver transplant.

TRABAJO EN EXTENSO

INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano vital ya que lleva a cabo importantes funciones en el organismo, regula la mayoría de los niveles de sustancias químicas de la sangre, sintetiza proteínas necesarias como la globulina y albúmina (que actúan al regular el intercambio de líquidos entre la sangre y el medio en el que se encuentra) , así como proteínas de coagulación sanguínea, metaboliza el exceso de carbohidratos convirtiéndolo en glucógeno que tiene una función de reserva energética, produce y también secreta a la bilis la cuál sirve para descomponer las grasas en ácidos grasos que pudieran introducirse al cuerpo a través del tracto digestivo (Higashida, B., 2013).

Otro papel importante del hígado es su capacidad de metabolizar numerosos fármacos presentes en medicamentos (sustancia también conocida como principio activo), dichas sustancias tienen la facultad de producir efectos sobre

el organismo de quien lo consume. La exposición de un determinado fármaco puede causar una respuesta tóxica y dañar al hígado a nivel celular, a este fenómeno se le conoce como *hepatotoxicidad*. El número de fármacos capaces de inducir enfermedad hepática es muy amplio, habiendo sido incriminado más de 900 fármacos en episodios de hepatotoxicidad según la Agencia Europea de Medicamentos y Food and Drug Administration (FDA) en EUA en el 2014, entre los más conocidos se encuentra el paracetamol, la nimesulida, el naproxeno, el diclofenaco, entre otros (<http://www.granma.cu/salud/2014-06-17/mas-de-900-farmacos-danan-el-higado> a 22 de noviembre de 2016).

Cabe destacar que los casos de hepatotoxicidad por consumo de drogas ilegales de abuso y suplementos herbolarios han incrementado y han ganado importancia en las reacciones hepatotóxicas en los últimos años. Las anfetaminas, cocaína y éxtasis son las principales drogas ilegales de abuso que han probado ser de gran riesgo hepatotóxico, al igual que ciertos productos o remedios herbolarios de libre venta (etiquetados comúnmente como complementos dietéticos) que pueda deberse a identificaciones erróneas de las especies botánicas utilizadas, posiblemente a una variable en la concentración de los principios activos con función de las características ambientales del cultivo, o que existen posiblemente adulteraciones y contaminaciones químicas y biológicas. Un factor muy importante para no tener daño hepático es beber alcohol con moderación o no tomar ya que este es uno de los principales causantes de enfermedades hepáticas en el mundo, si esto se agrega al mal consumo de fármacos o drogas la posibilidad de un mal funcionamiento del hígado es altamente probable (Aguilar, J., 2001).

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

El presente trabajo se desarrolló de los meses de septiembre del 2016 al mes de febrero del 2017 realizando consulta bibliográfica en libros, artículos y sitios web especializados. Además, se aplicó una encuesta a 365 alumnos de sexto grado de bachillerato del Colegio Indoamericano con la finalidad de conocer si consumen medicamentos sin prescripción médica.

RESULTADOS

En 1971, sir John Vane, farmacólogo inglés y premio Nobel de Medicina de 1982, sugirió que el mecanismo más importante de la acción de los medicamentos parecidos a la aspirina tales como el paracetamol y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos era la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (García, J. y Gómez, J., 2000), moléculas de carácter lipídico derivadas del ácido araquidónico. Para que dichas sustancias sean producidas por el organismo, es necesaria en su reacción de síntesis la intervención de la enzima ciclooxigenasa, la cual se encuentra libremente en estómago, vasos sanguíneos, riñones y se ha encontrado también en sistema nervioso central y líquido sinovial de personas artríticas (García, J. y Gómez, J., 2000). Sobre esta última enzima, en 1991 se evidenció la existencia de dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es esencial para el mantenimiento del estado fisiológico normal de muchos tejidos tales como la protección de la mucosa gastrointestinal, el control del flujo sanguíneo renal, respuestas autoinmunes, entre otros. Mientras que la COX-2 aparece de forma inducida por estímulos inflamatorios para originar prostaciclina y prostaglandinas que contribuyen al desarrollo de edema, rubor, fiebre y dolor (Batlouni, M., 2010).

Hoy en día se sabe que dicha inhibición ocurre debido a que los fármacos aquí descritos bloquean principalmente la expresión de la COX-1 y COX-2 (http://www.ub.edu.ar/revistas_digitaless/Ciencias/Vol8Numero5/Articulo.pdf a 22 de enero de 2017) y que muchos de sus efectos indeseables, como la aparición de úlceras gástricas, tienen su origen en la inhibición de la enzima COX-1. Estudios cristalográficos y de fluorescencia han demostrado que los fármacos compiten con el ácido araquidónico, liberando en la respuesta inflamatoria, para acoplarse a los canales enzimáticos.

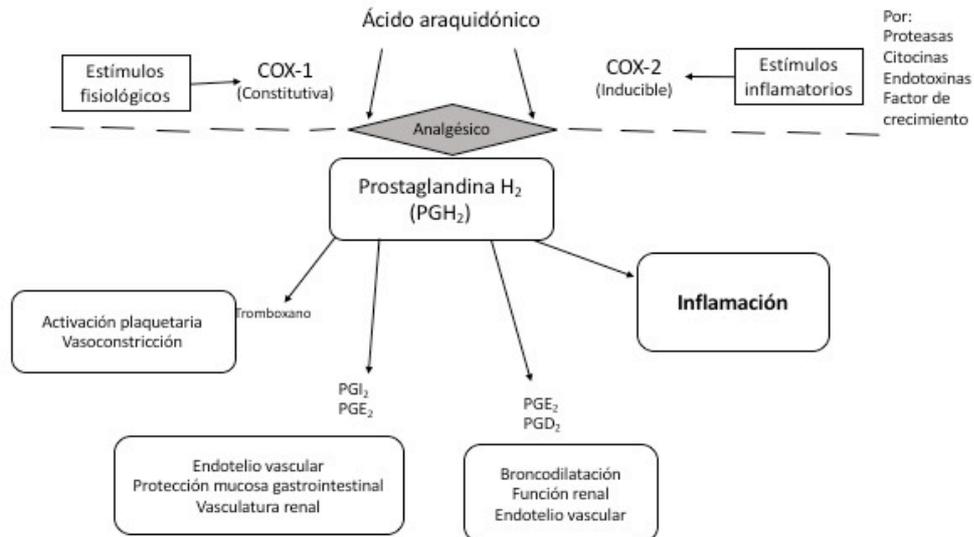


Fig. 1. Representación esquemática de efectos relacionados a la activación de la COX-1 y la COX-2; PG – prostaglandina (adaptado de Batlouni, M., 2010).

Antiinflamatorios no esteroides: Efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94(2), 539.

Dentro de los medicamentos de venta libre, el naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno y paracetamol se consumen frecuentemente para aliviar diversos dolores (cabeza y musculares), así como síntomas de gripa y tos. Los tres primeros medicamentos pertenecen al grupo farmacológico de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), grupo de medicamentos que comparten entre sí una estructura química no esteroidea y, en general, propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, es decir, reducen los síntomas de dolor, inflamación y fiebre. A pesar de que al paracetamol se le consideraba como AINE de acuerdo a su estructura química y a sus propiedades, no se le considera en la actualidad como tal debido a que a diferencia de otros medicamentos AINEs, el paracetamol no es antiinflamatorio y principalmente porque su efecto analgésico actúa a nivel de sistema nervioso central y no a nivel periférico (Hankinson, S., Feskanich, D., Schernhammer, E. y Viswanathan, A., 2008).

Para que el metabolismo de los AINEs se lleve a cabo en hígado, se requiere un sistema enzimático conocido como Citocromo P450 (CYP) adecuado por su capacidad de catalizar una determinada molécula dependiendo el medicamento hasta convertirla en un metabolito, el cual es un producto que queda después de la descomposición de un fármaco por parte del cuerpo, que permanezca inactivo y posteriormente se deshecha por vía renal. Cuando dichos metabolitos no son inactivados pueden dañar directamente a macromoléculas celulares. La ausencia de un determinado CYP determinan la inactivación o alguna anomalía del metabolito que puede conducir a la aparición de la hepatotoxicidad (Navarro, V. y Senior, J., 2006).

Diclofenaco. Se sabe que disminuye las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico en leucocitos, y en consecuencia baja la concentración de prostaglandina. Éste metaboliza en el hígado, después de la glucuronidación y sulfación, los metabolitos se excretan en orina, 65% y por bilis, 35%

Ibuprofeno y naproxeno. Por ser derivados del ácido propiónico, disminuyen la permeabilidad capilar, desacoplan la fosforilación oxidativa mitocondrial y disminuyen la formación de adenosintrifosfato (ATP), privando así al tejido conectivo de la energía necesaria para los procesos inflamatorios.

Cuando se metaboliza el ibuprofeno, se obtienen cinco posibles metabolitos: tres glucurónidos de los derivados hidroxilados del ibuprofeno, un glucurónido del carboxiibuprofeno y otro glucurónido del propio ibuprofeno sin modificar.

Normalmente los metabolitos presentan más de un sitio en la molécula susceptible de sufrir glucuronidación, sin embargo, de forma general se produce en el ácido carboxílico de la cadena lateral de ácido propiónico, y da lugar a lo que se conoce como acilglucurónidos. La estructura del ibuprofeno y de sus distintos metabolitos se muestra en la figura 3. (Rudy, A. C. et al, 1990; Kepp, D.R. et al, 1997; Moraes de Oliveira, A. R. et al, 2005; Plumb, R. S. et al, 2007; Magiera, S., Gülmez, S., 2014).

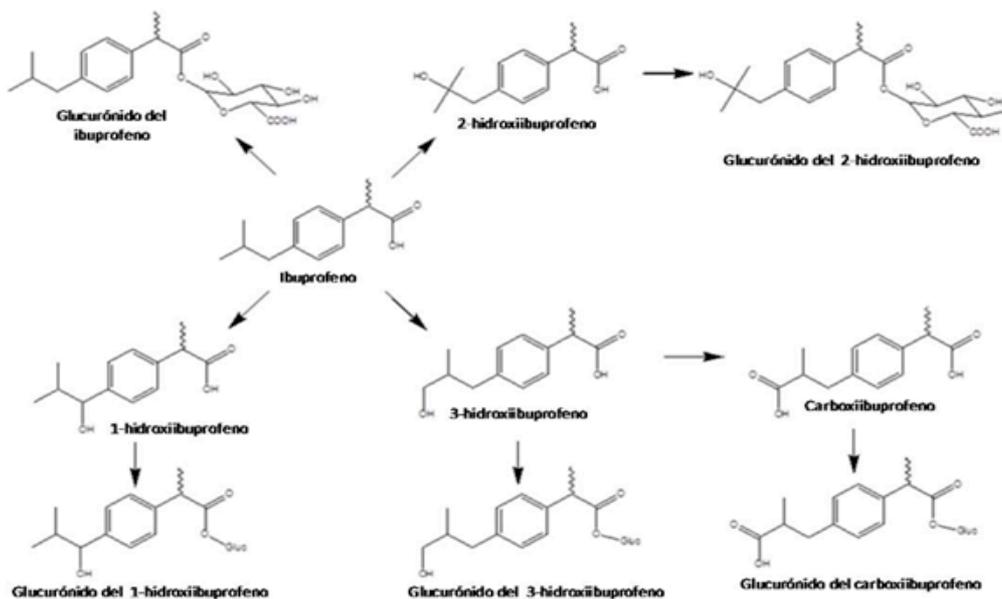


Fig. 3. Estructuras del ibuprofeno y sus metabolitos, tomado de Rudy, A. C. et al, 1990.

Respecto al naproxeno sus metabolitos se excretan casi por completo en la orina y 30% del fármaco sufre una 6-desmetilación. Tanto el naproxeno como su metabolito se excretan como glucurónidos u otros conjugados (<http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/28312.htm> a 29 de enero del 2017).

Paracetamol. Único fármaco de la investigación que no es AINE, el paracetamol, se sabe que la unión a proteínas plasmáticas es escasa, que cerca de un 60% se conjuga con ácido glucurónico, el 35% con ácido sulfúrico y cerca del 3% con cisteína, también se producen metabolitos hidroxilados y desacetilados. El mecanismo es típicamente dosis-dependiente y se produce a través de un metabolito tóxico, el cual sufre N-hidroxilación por el citocromo P450 y es convertido en metabolito activo de alta reactividad por el sistema de oxidación del citocromo P-450 que se encuentra presente en las células hepáticas, dando lugar a la N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPBQ). A dosis normales de paracetamol, la pequeña cantidad de metabolito activo producido

es detoxificada mediante conjugación preferente con glutatión reducido (sustancia protectora, disminuida en la intoxicación por paracetamol) y eliminada en la orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercaptúrico. En el paciente sobredosificado, la cantidad de metabolito activo formada por la vía del citocromo P450 se ve incrementada por las grandes cantidades totales de fármaco ofrecidas al hígado. Cuando el aumento es lo suficientemente importante como para disminuir el glutatión un 70 % ó más, y éste no es adecuadamente regenerado, la NAPBQ no podrá ser detoxificada totalmente por esta vía. Se producen, por lo tanto, enlaces covalentes entre el tóxico y las proteínas macromoleculares de la célula y, con ello, se origina una necrosis hepatocelular. Los diferentes aspectos del proceso de detoxificación se aprecian en la Figura 4.

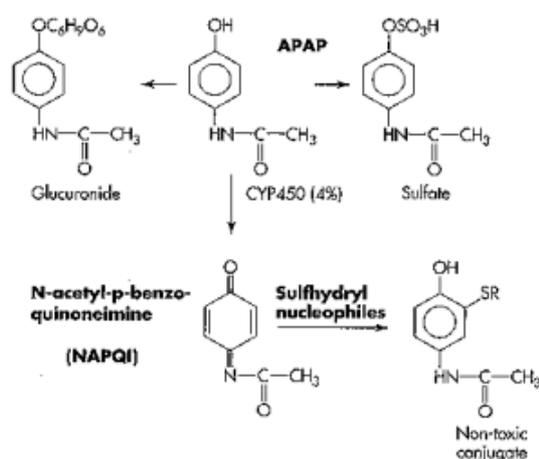


Fig. 4. Procesos de detoxificación del paracetamol, tomado de http://www.ub.edu.ar/revistas_digitales/Ciencias/Vol8Numero5/Articulo.pdf a 5 de enero de 2017.

Se realizó una encuesta de 4 preguntas para conocer si los alumnos de sexto año de Bachillerato consumen los medicamentos implicados en este estudio. Se aplicó un estudio de estadística descriptiva para conocer qué porcentaje consumía algunos de estos medicamentos. Adicionalmente se realizó un estudio de correlación para conocer de acuerdo al género quienes son los que consumen más medicamentos por automedicación obteniéndose los siguientes resultados (Ver Figura 5)



Encuesta anónima aplicada a los alumnos del sexto año de Bachillerato de Colegio Indoamericano S.C. :

Género: Masculino Femenino

1. ¿Sueles auto medicarte?

Sí No

Si tu respuesta es Sí, contesta la preguntas 2 y 3, después pasa a la pregunta 4; si tu respuesta es No, ignora las preguntas 2 y 3 y pasa directamente a la pregunta 4.

2. De la siguiente lista de medicamentos marca cuáles consumes (puedes elegir más de una respuesta):

Ibuprofeno (~~Advil~~ y ~~Tabalon~~)

Naproxeno (~~Fanax~~ y ~~Alivix~~)

Paracetamol

Diclofenaco (~~Voltaren~~)

3. Marque los casos o síntomas en los que decide tomar medicamentos sin consulta médica (puedes elegir más de una respuesta):

Dolor de cabeza

Tos

Síntomas de gripa

Dolores musculares

4. ¿Consumes alcohol?

Sí No

Figura 5. Encuesta aplicada a los alumnos de sexto año de Bachillerato del Colegio Indoamericano S.C.

DISCUSIÓN

Si las dosis de los fármacos estudiados exceden a la recomendada por un profesional de la salud se podría generar hepatotoxicidad debido a la acumulación de residuos. Dada entonces la toxicidad de este tipo de fármacos, muchas veces de venta libre, se realizó una encuesta en alumnos del Colegio Indoamericano para conocer si la población de jóvenes de 6to grado de dicho bachillerato consumía este tipo de medicamentos. Por lo que concierne a las encuestas se realizó un estudio de estadística descriptiva para obtener los porcentajes, encontrándose que de una muestra de 365 alumnos encuestados, 263 consumen paracetamol, ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco para aliviar dolores de cabeza, musculares y síntomas relacionados con gripa y tos. Por otro lado se realizó un estudio de análisis de correlación para ver la posible

existencia entre la automedicación, la sintomatología, género y el consumo de alcohol.

CONCLUSIONES

- El consumo de medicamentos de venta libre sin prescripción médica está fuertemente relacionado con la existencia de hepatotoxicidad.
- En 2015 el INEGI reportó que las enfermedades hepáticas son la quinta causa de muerte en nuestro país.
- Los altos porcentajes de automedicación en la población de 365 alumnos del Colegio Indoamericano S.C. muestran que los medicamentos de venta libre que se consumen sin prescripción médica podrían causar un daño hepático a largo plazo que empeorará y terminará por afectar la salud de estas personas.
- Se creó una página en Facebook llamada Fármacos Hepatotóxicos para difundir la información obtenida así como las posibles medidas de prevención, la página tiene a la fecha 79 “Me Gusta”.

APARATO CRÍTICO

Aguilar, J. (2001). Hepatopatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Revista Médica del Hospital General de México*. 64(1), 35-37.

Batlouni, M. (2010). Antiinflamatorios no esteroideos: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94(2), 538-546.

García, J. y Gómez, J. (2000). Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Revista Española de Reumatología*, 27(1), 33-35.

Chandrasekharan, N., Elton, T., Evanson, N., Dai, H., Lamar, K., Simmons, D. y Tomsik, J. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *National Academy of Sciences*. 99(21), 13926-13931.

Hankinson, S., Feskanich, D., Schernhammer, E. y Viswanathan, A. (2008) Aspirin, NSAID, and Acetaminophen Use and the Risk of Endometrial Cancer. *Cancer Research*. 68(7), 2507-2513.

Higashida, B. (2013). *Ciencias de la Salud*. 7ª Edición. México: Editorial Mc Graw Hill.

Navarro, V. y Senior, J. (2006). Drug-Related Hepatotoxicity. *The New England Journal of Medicine*. 354(7), 731-739.

<http://www.granma.cu/salud/2014-06-17/mas-de-900-farmacos-danan-el-higado> a 22 de noviembre de 2016.

http://www.ub.edu.ar/revistas_digitales/Ciencias/Vol8Numero5/Articulo.pdf a 22 de enero de 2017.

<http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/28312.htm> a 29 de enero del 2017.