

Monodosis

UNA NUEVA VÍA TERAPÉUTICA FRENTE A LA HEPATOTOXICIDAD POR PARACETAMOL

Ampliamente conocido por todos y con un perfil de efectividad bien caracterizado, el uso como antitérmico y analgésico del paracetamol (o acetaminofeno) no está exento de riesgos. Este fármaco, que está presente –solo o en asociación con otros principios activos– en más de 330 presentaciones de medicamentos comercializadas en España, se asocia, especialmente a dosis altas (por encima de la máxima recomendada de 4 g/día) o en usos prolongados, a una toxicidad sobre el hígado que, en los casos más graves, desencadena una insuficiencia hepática aguda y la necesidad de trasplante. Para ilustrar la relevancia epidemiológica de este riesgo, se puede aludir a las estimaciones de que, en EE.UU., se producen anualmente hasta 80 000 emergencias por abuso de este fármaco, 30 000 de los cuales acaban en la UCI; una gran parte de ellas debidas a su hepatotoxicidad. El único antídoto aprobado actualmente frente a la sobredosis por paracetamol es el antioxidante acetilcisteína, administrado por vía intravenosa; su principal limitación es que solo es eficaz si se administra en las primeras horas desde la ingesta del paracetamol (preferentemente antes de 15 h y, de forma óptima, en las primeras 8 h).

Se sabe que la toxicidad que produce el paracetamol en el hígado es debida a la necrosis de los hepatocitos. Una reciente investigación liderada por científicos españoles, realizada en ratones y con biopsias de tejido hepático de pacientes que habían tenido una

sobredosis por paracetamol, ha descubierto un mecanismo implicado en la disfunción mitocondrial que acontece durante la necrosis: la nedilación¹, una modificación esencial postraduccional de las proteínas, estaba sobreexpresada. Los autores plantearon la hipótesis de que una reducción de este mecanismo puede ayudar a la lucha contra la toxicidad por paracetamol. Así, probaron un fármaco en investigación también frente a indicaciones oncológicas, el pevonidestat (o MLN4924), que actúa como inhibidor selectivo de la proteína activadora de NEDD8 o NAE (NEDD8 activating enzyme), la cual se sabe que participa en procesos de división celular de células cancerosas.

En un modelo de ratones transgénicos expuestos a sobredosis de paracetamol para mimetizar el proceso de disfunción hepática con nedilación aumentada, los hallazgos del trabajo ponen de manifiesto que la exposición a pevonidestat se traduce en un bloqueo de dicho proceso, con reducción de la necrosis celular y potenciación de la regeneración del hígado. También se vio que aumenta o restaura los niveles de cardioplipina, una molécula clave para la adecuada función mitocondrial, todo lo cual sugiere que ese tratamiento puede ser eficaz frente a la toxicidad inducida por paracetamol, abriendo una interesante vía de estudio frente a esa condición, aunque esto aún debe extrapolarse a humanos y demostrarse en ensayos clínicos.

Gil-Pitarch C, Serrano-Maciá M, Simon J, Mosca L, Conter C, Rejano-Gordillo CM et al. Neddylation inhibition prevents acetaminophen-induced liver damage by enhancing the anabolic cardioplipin pathway. *Cell Rep Med.* 2024; 5(7): 101653. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101653.

LA DISPENSACIÓN COLABORATIVA A PACIENTES AMBULATORIOS: UNA OPCIÓN QUE SE PUEDE –¿DEBERÍA?– GENERALIZAR

La experiencia de la dispensación a pacientes ambulatorios de medicamentos de ámbito hospitalario colaborativamente entre servicios de farmacia de hospitales y farmacias comunitarias se inició durante la pandemia por COVID-19 y se ha ido extendiendo desde entonces, con el establecimiento de protocolos específicos. Aunque todos los indicios apuntaban a una muy buena aceptación de dicha práctica por parte de los pacientes, que se ahorran el viaje al hospital para la retirada de medicamentos concretos, su satisfacción con este servicio aún no se había evaluado de forma sistemática.

Recientemente se han divulgado los resultados de un estudio transversal realizado en la unidad de pacientes externos del servicio de farmacia del Hospital del Mar, en Barcelona, en el que se incluyeron un total de 4057 participantes entre pacientes con enfermedades crónicas estabilizadas y signos de fragilidad clínica o social, pacientes inmunocomprometidos o aquellos cuyo lugar de residencia se situara a una distancia suficiente del hospital (que justificara el envío de la medicación una farmacia comunitaria cercana). La edad media fue de 53 años y dos tercios eran mujeres. A todos ellos se les remitió un cuestionario diseñado *ad hoc* con 14 preguntas para recoger la siguiente información: datos demográficos, de la duración del tratamiento, del modo

1 La nedilación es la conjugación covalente reversible de NEDD8 (proteína expresada por células precursoras neurales y regulada por el desarrollo 8) a un residuo de lisina de la proteína sustrato que modifica, fundamentalmente, de la familia Culin.