

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/343863050>

Paracetamol, glutatión, estrés oxidativo y agravamiento de la neumonía por COVID-19.

Preprint · August 2020

DOI: 10.13140/RG.2.2.23124.83841

CITATIONS

0

READS

12,039

1 author:



Francisco Tama Viteri

Universidad de Guayaquil (UG)

13 PUBLICATIONS 0 CITATIONS

SEE PROFILE

Paracetamol, glutatión, estrés oxidativo y agravamiento de la neumonía por COVID-19

Paracetamol, glutathione, oxidative stress and worsening of COVID-19 pneumonia

Tama Viteri FA¹, Tama Sánchez MA², Tama Sánchez FA.² Abad Rodríguez Víctor³, Abad Arteaga Víctor³, Burbano Machuca JC⁴.

1 Docente, Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil.

2 Médicos Internistas

3 Médico Imagenólogo

4 Médico-Director de CEMEBI

Agradecimientos

Dr. PhD, Luis Carmenate Fuentes

Summary

Recent epidemiological observations suggest that paracetamol (acetaminophen) may contribute to the morbidity of inflammatory respiratory diseases. Impaired endogenous antioxidant defenses may play a role in the pathogenesis of a number of inflammatory lung diseases, including coronavirus infection (SARS-CoVD-2) causing pneumonia. A systematic review and interviews with doctors from the city of Guayaquil (Ecuador), as well as information available on the internet on multiple platforms, on the effect that paracetamol produces in reducing the reduced glutathione level and the consequences in the context of COVID-19 pneumonia. With this premise we could say that the theoretical, logical, coherent and observational support that paracetamol when consuming and depleting hepatic glutathione in its metabolism will be indirectly generating changes on the concentration of pulmonary glutathione, in the SARS-CoVD-2 infection by generating a Inflammatory process at the pulmonary level and in response to this, oxidative stress is generated causing the pulmonary deterioration, thus preventing the lung from slowing down the oxidative stress causing a significant deterioration in the function of this organ. Different observations demonstrate that clinically relevant concentrations of paracetamol decrease intracellular glutathione in human lung macrophages and type II pneumocytes and the secretion of TNF-alpha and possibly IL-6 by human lung macrophages. On the other hand, N-acetylcysteine has been proposed for use in the therapy and / or prevention of various inflammatory respiratory diseases and diseases involving oxidative stress, including COVID-19. In the present non-experimental observational work, the interaction between the effects of paracetamol on the depletion of hepatic and supposedly pulmonary glutathione and the evolutionary deterioration of COVID_19 pneumonia in clinically mild-moderate forms treated on an outpatient basis to much more severe forms are warranted. Hospital admission and intensive care unit. Although it is true that the deterioration caused by oxidative stress exists much more in glutathione deficiency, however, the relationship between paracetamol and the evolutionary deterioration of pneumonia has not been described, for

promoting oxidative stress as a consequence of the glutathione depletion generated by paracetamol in the context of SARS-CoVD-2 pneumonia. However, clinical trials are needed to objectively evaluate the role that paracetamol plays in negatively favoring the evolution of pneumonia, and n-acetylcysteine in improving this deterioration in the context of COVID-19 pneumonia.

Key words

SARS-CoV
Paracetamol
Oxidative stress
Pneumonia

Abbreviations

Paracetamol (PA), Ministry of Public Health of Ecuador (MSPE), World Health Organization (WHO). Síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2), Corona Virus Disease-2019 (COVID-19), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), Interleucina-6 (IL-6), unidad de cuidados intensivos (UCI).

RESUMEN

Paracetamol o acetaminofén (PA) puede contribuir a la morbilidad de las enfermedades respiratorias inflamatorias, debido a la evidencia bibliográfica. Las defensas antioxidantes endógenas deterioradas pueden jugar un papel en la patogénesis de una serie de enfermedades pulmonares inflamatorias, incluida la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2), el agente patógeno de Corona Virus Disease-2019 (COVID-19) causante de la neumonía. Realizados una revision sistemática y entrevistas con médicos de la ciudad de Guayaquil (Ecuador), así como de la información disponible en el internet en múltiples plataformas, sobre el efecto que el paracetamol (PA) produce en la reducción del nivel de glutatión reducido (GHS) y las consecuencias en el contexto de la neumonía por el COVID-19. Con esta premisa se puede decir que el sustento teórico, lógico, coherente y observacional, que PA al consumir y agotar glutatión hepático en su metabolismo estará generando cambios indirectamente sobre la concentración de glutatión pulmonar, en la infección por SARS-CoVD-2 al generar un proceso inflamatorio a nivel pulmonar y en respuesta a esta se genera estrés oxidativo causante del deterioro pulmonar, impidiendo de esta manera que el pulmón frene el estrés oxidativo ocasionando un deterioro importante en la función de este órgano. Diferentes concentraciones clínicamente relevantes de PA disminuyen el glutatión intracelular en macrófagos pulmonares humanos y neumocitos tipo II y la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y posiblemente de interleucina-6 (IL-6) por macrófagos pulmonares humanos. Por otro lado, la N-acetilcisteína se ha propuesto para su uso en la terapia y / o prevención de varias enfermedades respiratorias inflamatorias y de enfermedades que involucran un estrés oxidativo, incluido el COVID-19. En el presente trabajo observacional no experimental se estudia la interacción existente entre los efectos del PA en el agotamiento de glutatión hepático y supuestamente pulmonar y el deterioro evolutivo de la neumonía por COVID-19 de formas clínicamente leves-moderas tratadas ambulatoriamente a formas muchos más graves que ameritan ingreso hospitalario y a unidad de cuidados intensivos (UCI). Si bien es cierto existe en la literatura médica revisada el deterioro ocasionado por estrés oxidativo mucho más en deficiencia de glutatión, sin embargo, no está descrita la relación entre PA y el deterioro

evolutivo de las neumonías, por favorecer el estrés oxidativo como consecuencia de la depleción de glutatión generado por PA en el contexto de la neumonía por SARS-CoV-2. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos para evaluar objetivamente el rol que juega el PA en favorecer negativamente la evolución de la neumonía, y la N-acetilcisteína en mejorar este deterioro en el contexto de la neumonía por COVID-19.

Palabras clave

SARS-CoV
Paracetamol
Estrés oxidativo
Neumonía

Abreviaturas

Paracetamol (PA), Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSPE), Organización Mundial de la Salud (OMS). Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), Interleucina-6 (IL-6), Corona Virus Disease-2019 (COVID-19), coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2), radicales libres de oxígeno (RLO), especies reactivas de oxígeno (ROS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),

Introducción

Varios fármacos han sido propuestos como alternativas terapéuticas para infección por el coronavirus del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SARS-2) y cuya enfermedad que ocasiona denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) Coronara virus Disease-19 (COVID-19), sin embargo ninguno de los diferentes Protocolos y Guías presentados por Universidades del mundo e instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), de manera increíble en ninguno de los esquemas terapéuticos propuestos por estas instituciones, existe un fármaco destinado a prevenir o “frenar” el “estrés oxidativo pulmonar”, que al fin de cuentas es el que complica al paciente con neumonía por COVID-19. (1)

El delicado equilibrio que existe entre los diferentes estados pro-oxidantes y los mecanismos defensivos anti-oxidantes está adquiriendo de día en día una mayor importancia, ya que el pulmón, dadas sus múltiples, variadas y complejas funciones, fundamentales para el mantenimiento del medio interno y para el intercambio gaseoso. El pulmón como cualquier órgano, está sujeto a sufrir estados inflamatorios frecuentemente, siendo diana de los radicales libres de oxígeno (RLO) con las diversas consecuencias patológicas conocidas (2). Específicamente, la homeostasis redox deteriorada y el estrés oxidativo asociado parecen ser procesos biológicos importantes que pueden explicar una mayor susceptibilidad individual a diversos daños ambientales.

El estrés oxidativo es una condición patológica inespecífica que refleja un desequilibrio entre el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la incapacidad de los sistemas biológicos para desintoxicar los intermedios reactivos o reparar el daño resultante.(3) Los eventos producidos por el virus SARS-Cov-2 a nivel sistémico y en especial a nivel pulmonar ocasionando el síndrome de distrés respiratorio agudo, el pulmón pone en marcha una serie de mecanismos a fin intentar restablecer el equilibrio perdido entre pro-oxidación y anti-oxidación. También se sabe que la

modulación inducida por virus de la respuesta antioxidante del huésped representa un determinante crucial para la progresión de varias enfermedades virales.(3) En este sentido, el sistema de defensa antioxidante que protege contra el estrés oxidativo es de gran interés en el contexto de la comprensión de los mecanismos subyacentes a la sensibilidad no específica o resistencia a los agentes infecciosos (4).

El glutatión (un tripéptido que consiste en cisteína, glicina y glutamato) es el antioxidante de peso molecular más abundante que desempeña un papel crucial en la defensa antioxidante contra el daño oxidativo de las células de ROS y también está involucrado en la regulación de diversas vías metabólicas esenciales para todo la homeostasis del organismo (5)

Con estos antecedentes, y aunadas a las declaraciones que a diario reporta el Comité de Operaciones Especiales (COE) en Ecuador, la mortalidad desborda todo criterio preestablecido de que esta enfermedad, COVID-19, es de buena evolución (6).

Revisando los posibles causas de esta mala evolución desde la aparición de COVID-19 en nuestro país, evidenciada por la cantidad de fallecidos, que no se ajustaba a la patogenia clínica de esta entidad, que en su mayoría (81%) en pacientes confirmados con el virus SAR-CoV-2 por el laboratorio tienen una enfermedad leve a moderada que incluye casos de no neumonía y neumonía; el 13,8% suelen presentar una enfermedad grave (disnea, frecuencia respiratoria >30/ minuto, saturación de oxígeno del sangre 93%, relación $paO_2 / fI_{O_2} < 300$ y/ o infiltrados pulmonares > 50% del campo pulmonar en 24 a 48 horas) y tan solo el 6.1 % son críticos (insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción / falla de 'múltiples órganos). (7)

Se ha informado una infección asintomática, pero la mayoría de los casos son relativamente benignos (7)

Con esta premisa se revisó algunos parámetros, tanto relacionados al paciente como los inherentes al tratamiento farmacológico, estimado en los diversos Protocolos y Guías, encontrándose con un “denominador común”, llamado paracetamol (PA).

La presente publicación tiene como objetivo hacer una revisión de la bibliografía y demostrar a partir de la existencia de la evidencia de que PA se muestra no beneficioso en la evolución de algunas patologías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial, etc., y a partir de esta evidencia, demostrar hipotéticamente con sustento teórico, lógico y coherente tratar de relacionarla con el deterioro progresivo de la neumonía por COVID-19, atendiendo a las mismas bases etiopatogénicas, la inflamación.

Por obvias razones, no se ha encontrado estudios ni comunicaciones previas que certifiquen la relación existente entre PA y el deterioro evolutivo de la neumonía por COVID-19. Este efecto puede ayudar a explicar la asociación entre la exposición a PA, reducción del glutatión, estrés oxidativo y la morbimortalidad pulmonar por COVID-19 y sugerir la importancia de estudios. Es a partir de esta observación se abierto la posibilidad de una relación atendiendo a la fisiopatología, apoyada en información en cuanto al uso de PA en

enfermedades inflamatorias pulmonares y su deterioro. Estos hallazgos también exigen el uso cauteloso de PA en entornos donde el efecto en el pulmón es poco conocido.

Paracetamol

El PA (acetaminofén) es uno de los medicamentos de venta libre más consumidos en el mundo debido a su efectividad como analgésico y antipirético por su inhibición de síntesis de prostaglandinas, pero así mismo es el causante en aproximadamente 50% de insuficiencia hepática aguda por su toxicidad dependiente de la dosis.

Posterior a su administración oral este fármaco su biodisponibilidad, tiempo de absorción y niveles séricos depende de la dosis; su biodisponibilidad varía entre el 63%(500 mg) -89% (1 gr) comparada con la vía parenteral, sin embargo ante 5 dosis sucesivas con 6 horas de diferencia la biodisponibilidad es la misma independientemente de la dosis (325 mg - 1gr) (8,9), posee una aceptable absorción obteniéndose concentraciones plasmáticas de 130µmol / L (20mg / L) entre 0.5 - 1.5 horas después de su ingesta en forma de tabletas o cápsulas causando su máxima función antipirética y analgésica.(10)

Su metabolismo tiene lugar principalmente a nivel hepático por medio de la vía de conjugación con glucurónido en un 60%, en un 35% con ácido sulfúrico y el 3% con cisteína que posterior a 24 horas del 90-100% del fármaco es eliminado como conjugados en la orina en forma de conjugados de glucurónido y sulfato con un clearance renal de 12 ml/min; una pequeña cantidad de la droga se somete a la N-hidroxilación mediante el citocromo P-450 (CYP2E1 - CYP3A4 y CYP1A2) para formar N-acetil-p-amino-benzoquinonimina (NAPQI) la isoforma más importante del citocromo P450 responsable de la oxidación por PA. NAPQI en condiciones normales se combina con el Glutatión Hepático (GSH) específicamente con grupos sulfhidrilos para ser neutralizado y ser eliminado por medio de la orina como aductos mercaptúricos y prevenir el estrés oxidativo. (8,10)

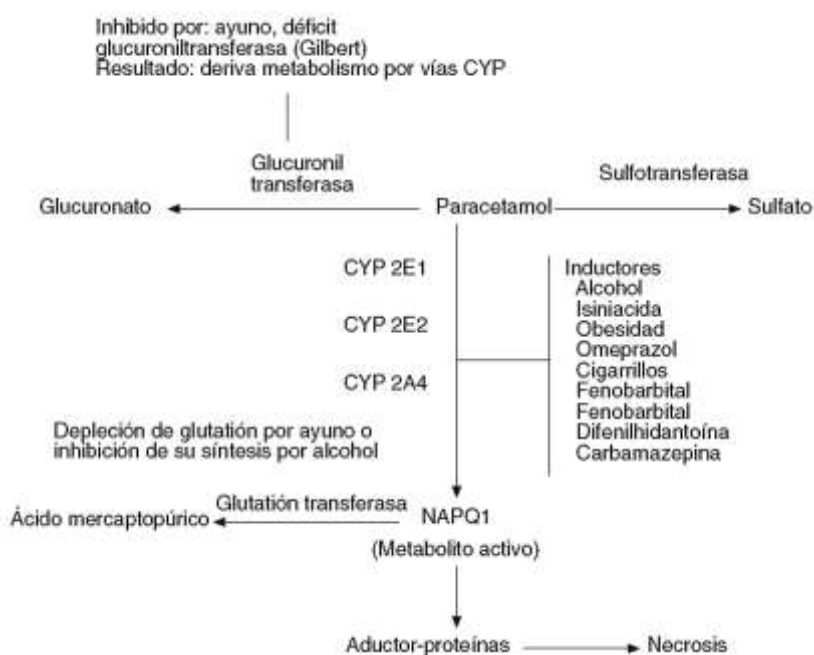


Fig. 1. Metabolismo del paracetamol y posibles mecanismos que incrementan su toxicidad. CYP: citocromo P450; NAPQ: Nacetil-p-benzoquinona-imina.

Neumonía por la COVID-19

La enfermedad respiratoria aguda COVID-19 es la causante de la pandemia que actualmente amenaza la salud de los seres humanos. Al 25 de agosto del 2020, se ha propagado la infección se ha propagado a 208 países, se han reportado 23'700.000 casos confirmados de la infección, 814.000 muertes y 15.400.000 pacientes recuperados. En Ecuador, al punto de corte del 24 de agosto de 2020 se reportan 100.074 casos confirmados de 311.310 muestras, 6.368 muertes, además 6.969 muertes probables, y 80.264 casos recuperados (11, 12).

Paracetamol y glutation hepático y pulmonar

El PA (*N*-acetil-*p*-aminofenol), es el analgésico y antipirético más utilizado en todo el mundo (13, 14). Se considera que PA es seguro y efectivo, lo que lleva a exposiciones humanas que comienzan en el útero con el uso materno y continúan durante toda la vida. Sin embargo, esta percepción se ve desafiada por el hecho de que la sobredosis aguda de PA es altamente tóxica y es la principal causa de insuficiencia hepática aguda en los Estados Unidos y Europa (13,14). Además, se reconoce cada vez más que el uso crónico de PA está asociado con diversas morbilidades que afectan a sistemas de múltiples órganos (15,16,17).

Ante la presencia de sobredosis de PA (dosis tóxica: 10-15 gr, sin embargo no se recomienda exceder 4 gr por día) en adultos, los síntomas aparecen dentro de las primeras 24-48 horas que no reflejan la severidad del daño hepático como lo son: náuseas, vómitos y dolor abdominal, mientras que los signos clínicos de daño hepático se describen de 2-4 días posterior a la sobredosis, en el perfil de laboratorio se encuentra concentraciones plasmáticas elevadas de enzimas hepáticas (TGO - TGP) así como prolongación del tiempo de protrombina, el estudio anatomopatológico demuestra necrosis centrolobulillar (10), molecularmente el GSH es agotado dando lugar a que el NAPQI reaccione con grupos sulfhidrilos de las proteínas hepáticas produciendo daño del hepatocito con la consiguiente necrosis subaguda e incluso en casos severos falla hepática. (14). No obstante a esta premisa, como la que se refiere anteriormente, los cambios que se suceden en el nivel de Glutation hepático, inclusive a dosis menores de las sugeridas por su fabricante.

El glutation es un tripéptido -unión de 3 aminoácidos- formado por ácido glutámico, cisteína y glicina. La cisteína contiene un grupo sulfhidrilo (SH- o tiol) en su estructura. Este grupo tiol, es un donador de electrones y es el responsable de la capacidad antioxidante del glutation. El glutati6n se encuentra en concentraciones promedio de 12 mM en células de mamíferos. Tiene importantes funciones como antioxidante, es parte importante de la detoxificación de xenobi6ticos, es cofactor para las reacciones de isomerizaci6n y tambi6n sirve como almacenamiento y transporte de cisteína (11). Adem6s, es esencial para la proliferaci6n celular y en la apoptosis, ya que la disminuci6n de la cantidad de glutati6n es permisiva para la activaci6n de caspasas y la progresi6n de los mecanismos de apoptosis (12). Una funci6n muy importante del glutati6n es mantener el potencial de 6xido-reducci6n de la c6lula, ya que mantiene en estado reducido los grupos tiol de las prote6nas y as6 permite la generaci6n de diversas cascadas de se6alizacion intracelular; un ejemplo es la prote6na cinasa C, que contiene varios residuos de tirosina en su centro catal6tico, que le confieren sensibilidad al estado redox de la c6lula, lo que puede afectar la se6alizacion mediada por esta enzima (13).

Mecanismo de Estrés Oxidativo inducido por Paracetamol

Ante el aumento rápido de niveles de PA, como se mencionó anteriormente el exceso de formación de NAPQI por saturación de la glucorinación causa reacciones con los grupos sulfhídricos de las proteínas dando lugar a aductos dentro de los hepatocitos específicamente aductos mitocondriales ;así mismo los hepatocitos también responden con una depleción de GSH como mecanismo de protección ante la toxicidad del fármaco, actualmente se conoce que no es necesario que el nivel de GSH disminuya a menos del 70% para la formación de dichos aductos ya que estos pueden ser detectados en el plasma incluso ante la presencia de dosis terapéuticas. Los aductos proteicos no ocasionan la muerte celular *per se*, debido a que en el interior de la mitocondria estos perturban la cadena de transporte de electrones generando estrés oxidativo y peroxinitrito en dicha organela generando el colapso de la transición de permeabilidad de la membrana y su potencial liberando así proteínas intermembranas específicamente endonucleasa G y factor inductor de apoptosis las cuales translocan el núcleo y causan una fragmentación del ADN, esta combinación de la disfunción masiva de la mitocondria y la desintegración nuclear llevan a la consiguiente necrosis celular.(10) A su vez el estrés oxidativo generado durante el metabolismo del citocromo P450 produce la activación y liberación de varias MAP quinasas (proteínas quinadas activadas por mitógenos) como ASK1 y MLK3 el cual este último activación por medio de la fosforilación de MKK4 en el citosol activa el JNK (quinasa c-JUN N-terminal) potenciando así la inhibición de la cadena de transporte de electrones el colapso de la permeabilidad de la membrana aumentando aún más la producción de radicales de superóxido y peroxinitrito amplificando aún así más el estrés oxidativo. (11)

Consumo de Glutación Hepático y Pulmonar por el Paracetamol y sus Dosis Dependiente

El Glutación es un triplepéptido esencial que contiene un importante grupo tiol en su estructura (grupo sulfhídrico) con un aminoácido central de cisteína, dentro de sus funciones participa en la inmunomodulación de la respuesta inmune innata, transporte y almacenamiento de la cisteína, y por sobre todo como un potente antioxidante regulando la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno por medio de la unión de moléculas electrofílicas. El hígado es la mayor fuente de GSH plasmático, pero así mismo en el pulmón y riñones muestran una alta tasa de GSH, incluso el pulmón llega a ser un gran importador de GSH en comparación con el riñón. (12)

El GSH que se encuentra en el líquido de revestimiento del epitelio pulmonar presenta concentraciones mayores a 400µM, el cual se altera como respuesta de la lesión pulmonar como por ejemplo en la fibrosis pulmonar la concentración es cuatro veces menor que lo normal. (12) En infecciones virales severas se ha mostrado una depleción de GSH como es en el caso de Influenza, Rinovirus y Parainfluenza, lo cual se debe por la fuga celular de la cisteína y su incorporación en la proteína viral. (13)

Varios estudios, así como su farmacodinamia han demostrado que a la presencia de metabolitos conjugados de PA en la orina indican la saturación de la vía de sulfatación metabólica del PA por la limitada disponibilidad del sulfato inorgánico el cuales el precursor de la 3'-fofoadenosina 5'-fosfosulfatoco, factor necesario para la formación de sulfoconjugados. Mitchell

et al. reportó que ante dosis de 0.9 - 1.8 gr de PA se evidenció la presencia de mercapturatos en la orina.(14) Por otro lado, Slattery et al. demostraron que la glucuronidación también es un proceso saturable al igual que la depleción de GSH ya que en su estudio observaron una excreción urinaria de los conjugados de sulfato, glucurónido y GSH en un 30% en 24 horas a entre dosis de 0.5 a 3 gramos al tener un clearance renal del 38% correspondiente al sulfato y del 41% de GSH, así mismo demostraron que esta saturación puede ser recuperada tras la administración de un sulfato inorgánico o de un aminoácido que contenga tiol ya que tras la administración de 10 gr de N-acetilcisteína se recuperaba las concentraciones normales de GSH plasmática, las cuales disminuyen GSH disminuye más del 70% de su concentración normal ante saturación de los procesos anteriormente descritos. (15)

Ahora bien, se debe de recordar que el citocromo P450 tiene origen de una familia de enzimas multigénicas, las cuales están expresadas mayormente en el hígado y en una menor proporción en tejidos extrahepáticos como lo son los pulmones, intestino delgado, linfocitos, médula ósea, riñones y mucosa nasal, en el caso de los pulmones se expresa por medio de la metilación del Gen GYP 2E1. (10)

Estrés Oxidativo y su afectación pulmonar

El estrés oxidativo en infecciones pulmonares es consecuencia de un desbalance ya sea por una disminución de antioxidantes endógenos y una estimulación persistente por parte de las especies reactivas de oxígeno (ROS) sobre todo los provenientes de células inflamatorias específicamente neutrófilos los cuales lesionan membranas plasmáticas originando procesos oxidativos en los componentes plasmáticos y originando el daño alveolar.

Cuando el tejido pulmonar es infectado por bacterias y virus se forman oxidantes endógenos del tejido pulmonar debido al proceso inflamatorio (activación de macrófagos y neutrófilos); en el pulmón las ROS lesionan las membranas plasmáticas originando la oxidación de los constituyentes plasmáticos. El estrés oxidativo se potencia cuando no hay una reacción adecuada de los mecanismos antioxidantes protectores ya sea por una estimulación agresiva persistente o disminución de antioxidantes endógenos. El daño pulmonar de forma directa se debe a los siguientes mecanismos:

- Aumento de secreción de moco debido a que los oxidantes estimulan una mayor secreción por parte de las células epiteliales.
 - Aumento de quimiotaxinas y el aumento de neutrófilos por acción del anión superóxido (O₂⁻) en el suero.
 - Vasoconstricción y broncoconstricción debido a mecanismos dependientes de oxidantes como la inactivación de del óxido nítrico y la activación de tromboxano por el O₂.
 - Los oxidantes aceleran la proliferación fibroblástica lo cual puede conducir a la fibrosis del tejido pulmonar si no se bloquea con GSH extracelular.
 - Estimulación de incremento de citoquinas por los radicales libres de oxígeno
- Inflamación: Los radicales libres de oxígeno o sus metabolitos producidos por diferentes células inflamatorias son mediadores de la lesión celular y tisular, por lo que además el estrés oxidativo potencia aún más este proceso inflamatorio.

Los ROS se encuentran implicados en la fisiopatología de diversas patologías pulmonares, pero por sobre todo en el Síndrome de Dificultad Respiratoria del

Adulto (SDRA), el cual es nuestro objetivo establecer la relación del agotamiento del antioxidante más eficaz (GSH) y su participación en la fisiopatología oxidativa de la Neumonía por COVID-19 y su principal causa de muerte SDRA (11).

El SDRA independientemente de su etiología se desarrolla por una respuesta inflamatoria sistémica exagerada y no controlada que es la responsable de la liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas dando lugar a daño de células inmunes causando no sólo daño pulmonar sino además afectación multiorgánica, a su vez el SDRA aumenta la permeabilidad endotelial y epitelial alveolar que conlleva a un edema agudo de pulmón rico en proteínas de origen no cardiogénico presentándose clínicamente por disnea con signos de dificultad respiratoria que evoluciona a hipoxemia severa y falla respiratoria. También se ha descrito que un desequilibrio entre la oxidación y antioxidación ya sea por un incremento de H₂O₂ exhalado, peroxidación lipídica, niveles altos de ferritina y por sobre todo niveles bajos de GSH plasmáticos.

El núcleo de la fisiopatología del SDRA son los neutrófilos, ya que por acción de las células endoteliales hace que los neutrófilos ingresen al interior de los alveolos, lesionando la pared vascular y epitelial alveolar siendo secuestrados en los capilares pulmonares. Al ser activados por las endotoxinas y la acción del complemento siendo potenciados por los macrófagos, mastocitos y factores plaquetarios, crean un entorno oxidativo por la producción de proteasas, elastasas, colagenasa y radicales libres iniciando un ciclo inflamatorio posterior al fragmento de los componentes del complemento sobre todo de la anafilotoxina C5a el cual actúa como promotor de los fagocitos al estimular su movimiento y metabolismo de oxígeno lesivo para el tejido pulmonar (13).

Los macrófagos a su vez también representan una función transcendental en la respuesta inflamatoria ya que secreta factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina 1 (IL-1) y otras linfoquinas. El TNF se encuentra en cantidades sumamente elevadas en el SDRA, y es el principal iniciador de la respuesta inflamatoria ya que aumenta el diámetro y permeabilidad vascular dando lugar a la acumulación de inmunoglobulinas (sobre todo el complemento) y regula las moléculas de adhesión al endotelio capilar.

La IL-1 tiene una función similar al TNF; a bajas concentraciones regula localmente la inflamación, aumentando la síntesis de IL-1 e induciendo la síntesis de la IL-6 al actuar sobre los fagocitos mononucleares y el endotelio vascular, mientras que a concentraciones elevadas su función sobre las células endoteliales es promover la coagulación y aumenta la expresión y adhesión de moléculas de superficie, su incremento a su vez está relacionado con el aumento de H₂O₂ exhalado y del glutatión oxidado. Al entrar al torrente sanguíneo es el responsable de la fiebre, de producir proteínas plasmáticas de fase aguda (por el hígado) e iniciar el desgaste metabólico. Su elevación puede prevenirse por superóxido dismutasa, catalasa, dimetil sulfóxido y N-acetilcisteína. (11,12)

Por otro lado, la activación del factor nuclear Kappaβ (NF-kβ) es primordial para la transcripción de muchos genes que son mediadores proinflamatorios asociados al SDRA, por lo que este factor desempeña un papel clave en la

respuesta inflamatoria tanto en la fase proinflamatoria como en la regulación de la resolución de esta por medio de la expresión de genes antiinflamatorios. (12)

Esta respuesta inflamatoria exagerada guiada por los neutrófilos, macrófagos y exceso de radicales libres es el responsable del desarrollo de fibrosis pulmonar (11)

Intervención del GSH en la respuesta inmune inflamatoria y su precursor como tratamiento

La idea de que el GSH juega un papel anti-inflamatorio fue introducido en los años 1990 en un estudio por Schreck et al. (33). En el que demostró que la importancia del factor NF- κ B en el proceso inflamatorio pulmonar, (13) siendo este factor regulado por terapias antioxidantes como el GSH y su precursor la N-acetilcisteína (NAC). (12)

El GSH es esencial tanto para la respuesta inmune innata y adaptativa incluyendo la proliferación de linfocitos T, la actividad fagocítica de neutrófilos PMN, funciones de las células dendríticas y en la presentación de antígenos. Uno de los primeros pasos de la degradación y el procesamiento de antígenos es la reducción de los enlaces disulfuro lo cual requiere GSH, así mismo el GSH inhibe la producción de la mayoría de citoquinas inflamatorias; por lo que este papel esencial en la inmunidad puede explicar porque en muchas patologías que presentan niveles disminuidos de GSH se asocian a una mayor susceptibilidad a infecciones, como es en el caso de fibrosis quística, infecciones por influenza, e incluso el alcoholismo. (13)

Las proteínas que aportan un grupo sulfhidrilo o tior (-SH) son antioxidantes potentes, ya que ceden un electrón al peróxido de hidrogeno (H₂O₂) el cual quedará oxidado originando agua. (11) El pequeño tior en mayor concentración citoplasmática es el GSH el cual al oxidarse forma disulfuro de GSH (GSSG) siendo reducido por la enzima glutatión reductasa; a su vez el GSH reacciona también con los ROS (peroxidasas) que posteriormente es catalizado por la enzima glutatión peroxidasa que inactiva grandes cantidades de peroxidasas. (13)

El desbalance entre la oxidación y antioxidación sugiere como opción terapéutica el aumento de la actividad del antioxidante con el fin de prevenir o disminuir el daño tisular, en varios estudios ha sido demostrado que el glutatión reducido (GSH) fue implementado como modelo terapéutico por lo que se demostró que la administración de GSH en el epitelio alveolar es altamente eficaz como antioxidante. Por lo que su precursor que es la NAC administrado ya sea vía parenteral o vía oral aumenta los niveles de GSH en el pulmón, mejorando y previniendo la fibrosis pulmonar. (11). Esta, la NAC (también conocida como NAC, es un precursor del aminoácido L-cisteína y, en consecuencia, el antioxidante glutatión (GSH) (18). Se encuentra más notablemente en plantas de la especie *Allium*, especialmente en la cebolla (*Allium cepa*, 45 mg NAC / kg) (19,20). El grupo sulfhidrilo (-SH) dentro de la molécula NAC elimina directamente las especies reactivas de oxígeno (ROS) (21), modula el estado redox del N-metil-D-aspartato (NMDA) y α -amino-3-hidroxi-5- receptores de ácido metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (efecto neurotransmisor) (22) e inhibe el NF- κ B-potenciador de la cadena ligera de las

células B activadas para modular la síntesis de citocinas (efecto anti/proinflamatorio) (23). A diferencia del GSH, el NAC tiene una mejor biodisponibilidad oral y tópica (24,25).

Los niveles deprimidos de GSH plasmáticos en SDRA se elevan sustancialmente por medio de la terapia con GSH o precursores de este especialmente con NAC intravenosa mejorando la compliance pulmonar con la consiguiente resolución del edema pulmonar. (12) La terapia con NAC a dosis de 600 mg tres veces al día muestra varios beneficios desde la disminución del estrés oxidativo, el bloqueo del factor NF- κ B con la consiguiente disminución de la tormenta de citoquinas durante la respuesta inflamatoria exagerada y la reducción de la dependencia del ventilador mecánico al disminuir la IL-1. (11,12)

Por todo lo antes mencionado podemos llegar a la hipótesis de que el consumo de PA ya sea a dosis terapéuticas, da lugar a una saturación de la sulfatación contribuyendo a la toxicidad y disminución de GSH plasmática potenciando el daño pulmonar en COVID-19, lo cual se puede revertir e incluso prevenir al suspender la administración de este fármaco e instaurando la terapéutica con NAC con el fin de aumentar la suplementación de GSH para la restauración de la homeostasis del redox.

En contraste, los mecanismos subyacentes a la lesión hepática inducida por PA han sido bien estudiados. En respuesta a la exposición tóxica a PA, la enzima hepática citocromo P450 2E1 (CYP2E1) convierte PA en su metabolito tóxico N-acetil-para-benzo-quinona imina (NAPQI). La acumulación de esta toxina conduce a múltiples efectos nocivos, que incluyen el agotamiento del glutatión (GSH), el daño oxidativo, los aductos de proteínas (APAP), la disfunción mitocondrial y la muerte de hepatocitos. (28, 42, 43) Un creciente cuerpo de literatura respalda la hipótesis de que estos mismos mecanismos también son activos en el pulmón, lo que lo hace susceptible a los efectos tóxicos de APAP. La administración intratraqueal directa del metabolito tóxico APAP NAPQI daña la tráquea y el epitelio bronquial (44).

Es importante destacar que, al igual que el hígado, el pulmón expresa la enzima metabolizadora de APAP CYP2E1. Estudios anteriores han demostrado que el epitelio bronquial y bronquiolar (45, 48), así como las células bronquiolares (37), expresan CYP2E1. En consecuencia, después de la exposición a APAP, se pueden detectar aductos de proteína APAP en las áreas del pulmón que expresan CYP2E1 (37,41, 44, 49, 50). Estos datos apoyan la hipótesis de que el metabolismo pulmonar de APAP da como resultado el agotamiento localizado de GSH y la acumulación de metabolitos tóxicos que resultan en lesiones en las grandes vías aéreas conductoras.

Resulta interesante y llama la atención que la expresión de la enzima metabolizadora de PA, CYP2E1 no se limita al pulmón proximal y a las vías aéreas conductoras más grandes. Específicamente, CYP2E1 también se expresa en el pulmón periférico (51), incluido el epitelio alveolar y los macrófagos alveolares (52,53). Además, la exposición a PA es tóxica para las células epiteliales pulmonares aisladas de tipo II y los macrófagos alveolares y está asociada con el agotamiento de GSH (35,54).

Si bien es cierta toda la atención del potencial dañino del PA ha sido centrado en el hígado, sitio de la mayor metabolización del fármaco, a dosis tóxicas, sin embargo, no deja de ser cierto que a dosis inclusive subterapéuticas del orden de 300mg ya se comienza a ver disminución del glutatión hepático; la lesión

básica de injuria por PA es mediada por estrés oxidativo (13). Sin embargo, se desconoce si la exposición tóxica o a dosis subterapéuticas a PA induce vías de respuesta al estrés en el pulmón (14).

Los datos de 3 estudios sugieren que el suministro hepático de glutatión reducido y 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato comienza a agotarse en el rango de 0,5 a 3 g de acetaminofeno y que la administración de NAC supera el agotamiento (13).

Una observación consistente ha sido la asociación entre la exposición a PA y la disfunción pulmonar. Tanto la exposición prenatal como la APAP temprana se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar asma (29,31,33). Además, la sobredosis aguda se ha asociado con lesión pulmonar (34,35). Los estudios preclínicos también han relacionado la exposición APAP a la lesión pulmonar. Las ratas y los ratones expuestos a APAP desarrollan una lesión bronquiolar que ocurre dentro de las 4 horas posteriores a la exposición inicial (36,41). Cuando se busca, la lesión pulmonar inducida por la exposición tóxica a APAP ocurre de manera tan consistente y con una gravedad similar a la lesión hepática (39,41). A pesar de esta observación consistente y confiable, se desconocen los mecanismos subyacentes a la lesión pulmonar inducida por PA (30).

Los daños ocasionados por estrés oxidativo en el pulmón, lesiones aun no reconocidas anteriormente en el contexto del daño pulmonar en la COVID-19, recientemente fueron denunciadas por patólogos italianos en muestras de autopsias de pacientes fallecidos por distrés respiratorio agudo, mostrando en piezas anatomopatológicas áreas de lesiones de color "blanco céreas" generadas por estrés oxidativo entremezcladas con otras áreas de evidente hemorragias y trombosis (55).

En la literatura médica se encontró que el pulmón es susceptible a la lesión inducida por PA. Similar a los informes anteriores, encontramos que la exposición tóxica a PA indujo lesiones significativas en las vías respiratorias grandes y conductoras.

Toda esta información puede explicar la asociación entre la exposición a PA y la morbilidad pulmonar y sugerir la importancia de otros estudios. Estos resultados también exigen el uso cauteloso de PA en entornos donde el efecto en el pulmón está denunciado.

Paracetamol, glutatión, estrés oxidativo y n-acetilcisteína

En 1986, Bladwing ha comunicado la presencia de una especie activa de oxígeno el H₂O₂ en el aire exhalado por pacientes con síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA); como bien sabemos, tal síndrome se caracteriza por una inflamación aguda difusa con progresivo deterioro de la membrana alveolo-capilar (56).

El GSH es esencial tanto para la respuesta inmune innata y adaptativa incluyendo la proliferación de linfocitos T, la actividad fagocítica de neutrófilos (PMN), funciones de las células dendríticas y en la presentación de antígenos. Uno de los primeros pasos de la degradación y el procesamiento de antígenos es la reducción de los enlaces disulfuro lo cual requiere GSH, así mismo el GSH inhibe la producción de la mayoría de citoquinas inflamatorias; por lo que este papel esencial en la inmunidad puede explicar porque en

muchas patologías que presentan niveles disminuidos de GSH se asocian a una mayor susceptibilidad a infecciones, como es en el caso de fibrosis quística, infecciones por influenza, e incluso el alcoholismo. (57)

Las proteínas que aportan un grupo sulfhidrilo o tiol (-OH) son antioxidantes potentes, ya que ceden un electrón al H₂O₂ el cual quedará oxidado originando agua (57). El pequeño tiol de mayor concentración citoplasmática es el GSH el cual al oxidarse forma disulfuro de GSH (GSSG) siendo reducido por la enzima glutatión reductasa; a su vez el GSH reacciona también con los ROS (peroxidasas) que posteriormente es catalizado por la enzima glutatión peroxidasa que inactiva grandes cantidades de peroxidasas (57).

El desbalance entre la oxidación y antioxidación sugiere como opción terapéutica el aumento de la actividad del antioxidante con el fin de prevenir o disminuir el daño tisular, en varios estudios ha sido demostrado que el glutatión reducido fue implementado como modelo terapéutico por lo que se demostró que la administración de GSH en el epitelio alveolar es altamente eficaz como antioxidante. Por lo que su precursor que es la NAC administrado ya sea vía parenteral o vía oral aumenta los niveles de GSH en el pulmón, mejorando y previniendo la fibrosis pulmonar (57).

Los niveles deprimidos de GSH plasmáticos en SDRA se elevan sustancialmente por medio de la terapia con GSH o precursores de este especialmente con NAC intravenosa mejorando la compliance pulmonar con la consiguiente resolución del edema pulmonar (58). La terapia con NAC a dosis de 600 mg tres veces al día muestra varios beneficios desde la disminución del estrés oxidativo, el bloqueo del factor NF-kappa-β con la consiguiente disminución de la *tormenta de citoquinas* durante la respuesta inflamatoria exagerada y la reducción de la dependencia del ventilador mecánico al disminuir la IL-1 (57,58).

En contraste, los mecanismos subyacentes a la lesión hepática inducida por PA han sido bien estudiados. En respuesta a la exposición tóxica a PA, la enzima hepática citocromo P450 2E1 (CYP2E1) convierte PA en su metabolito tóxico N-acetil-para-benzo-quinona imina (NAPOI). La acumulación de esta toxina conduce a múltiples efectos nocivos, que incluyen el agotamiento del glutatión (GSH), el daño oxidativo, los aductos de proteínas PA, la disfunción mitocondrial y la muerte celular.

Material y Método.

Fuentes de datos y búsquedas

Dos investigadores (TAM, TSF) desarrollaron la estrategia de búsqueda, que fue revisada y aprobada por el otro investigador. Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos del 3 de enero al 15 de mayo de 2020: WANFANG DATA (http://www.wanfangdata.com/standard/quick_search.asp), Scopus, Web of Science, EMBASE (a través de OVID), PubMed (a través de MEDLINE), Cochrane Library bioRxiv (www.biorxiv.org). Fuentes de pre-impresos: Preprints (www.preprints.org), Research Gate (<https://www.researchgate.net/>), ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>), la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (www.who.int/ictrp/en/), el Registro de Ensayos Clínicos de China

(www.chictr.org.cn), y la Bases de Datos del Ministerio Salud Pública del Ecuador (<https://www.salud.gob.ec/biblioteca/>) sin restricciones de idioma.

Las entrevistas con 30 médicos generales y especialista en neumología, que laboran en unidades de atención primaria y de cuarto nivel pertenecientes al Ministerios de Salud Pública del Ecuador (MSPE), y en consultas privadas respectivamente, se hicieron por vía telefónica, relacionados a preguntas puntuales sobre el riesgo potencial que PA podría ocasionar en el deterioro evolutivo de la neumonía por la COVID-19, y el supuesto beneficio establecido que la administración de NAC como fuente de sustrato para la recuperación de glutatión pulmonar deplecionado por la administración de PA.

Resultados

De un total de 35 estudios encontrados en las diferentes plataformas de información biomédica para estudios clínicos randomizados y controlados, prospectivos de cohorte para evaluar el rol del PA y su responsabilidad en el deterioro de la evolución de la neumonía por la COVID-19, no encontramos ninguna información específica al respecto. Tampoco hallamos comunicaciones previas que demuestren la relación existente entre PA y el deterioro evolutivo de la neumonía por COVID-19, ya que en ningún momento se la ha hecho. Sin embargo, en las múltiples comunicaciones con médicos de consulta privada y del MSPE encuentran lógico y coherente una vez conocido el “efecto” por demás demostrado del PA en el agotamiento y depleción de glutatión hepático y pulmonar, y que este es necesario para frenar el “estallido o estrés oxidativo” generado por la “tormenta de citocinas”, reconsideran su prescripción. Los médicos encuestados consideran beneficioso el retiro del PA de todos Protocolos de intervención del MSPE, y sugieren no usarlo en la infección por SARS-CoVD-2, por lo menos hasta que se realicen estudios que demuestren lo contrario.

Los múltiples relatos de los médicos entrevistados han observado que en aquellos pacientes que venían tomando PA a dosis variables (500 mg hasta 4 g/día) y por tiempo indeterminado, diez, quince y hasta veinte días mostraban mayor deterioro de la patología respiratoria (neumonía) de aquellos que no lo habían tomado o lo habían tomado a dosis bajas y por menor tiempo. Estas observaciones se superponen a otras, y que en muchos pacientes se podía evidenciar un deterioro clínico-tomográfico muy rápido de neumonías leve-moderada tratadas ambulatoriamente a neumonías más graves y de ingreso hospitalario e inclusive a UCI. En este sentido se presenta tres casos clínicos donde se demuestra en dos de ellos una evolución “benigna” de una neumonía leve sin evolucionar a formas graves y en el restante la ausencia de neumonía sin exponerse en ningún momento a PA.

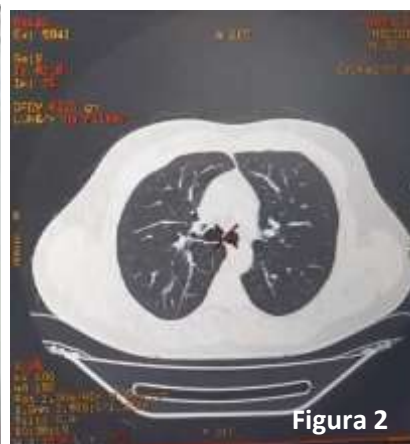
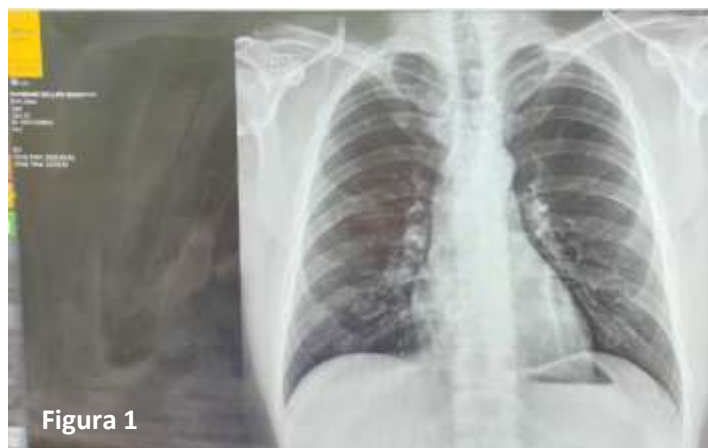


Figura 1



Figura 2

Caso clínico 1.- Fecha de la valoración: 26 de marzo 2020. Paciente de 64 años de edad, covid-19 positiva. Evolución 21 días (25 de febrero 2020) con fiebre, tos intensa, dolor en el pecho, “ahogos” importantes. Se realiza TAC de tórax (21 de marzo 2020) encontrándose lo que se ve en la Figura 1: TAC: importantes Infiltrados basales, parahiliares difusos en vidrio esmerilado. Clínicamente la paciente tenía saturación ambiente de SpO₂: 93%. Solo la primera semana estuvo con fiebre. En la segunda semana (3 de abril 2020) desapareció. Refiere haber tomado en la primera semana de la enfermedad (26 al 1 de abril 2020) por prescripción de facultativo azitromicina 500mg diarios por 5 días, n-acetilcisteína 600mg/día y vitaminas (no determina la dosis), así como paracetamol; refiere haber tomado solo 2 tabletas de 500mg por 2 días (2g total). Al momento de la evaluación se retiramos inmediatamente paracetamol y reajustamos la dosis de la N-acetilcisteína (a dosis de antioxidante), y la asociamos a Vitamina C con Zin® y Vitamina D3, 1 gramo cada 8 horas por 20 días; nebulizaciones y terapia respiratoria. El día 16 de abril 2020, afebril y saturando 93 a 95% al ambiente; dolor más tolerable en el pecho, sin embargo ha estado mejorando significativamente. El 29 de abril de 2020 se realiza por persistencia de dolor al pecho, nueva TAC (Figura 2) con hallazgos radiológicos normales, sin evidenciarse secuelas. En este caso el retiro inmediatamente paracetamol y la reposición de glutathion con suplementación con N-acetilcisteína cremos fue suficiente para la evolución satisfactoria de la paciente sin llegar a formas clínicas más graves de neumonía como hemos observado en otros pacientes. No se usaron ni corticosteroides ni anticoagulantes. Intencionalmente se han dejado el nombre del paciente.



Caso clínico 2.- Paciente masculino de 33 años, covid positivo (test rápido). Fecha de valoración: 29 de marzo 2020, por malestar general y “preocupación” por “ahogos”. A partir del día 3 abril, pérdida olfato y gusto, pequeños “ahogos” por 4 días. El día 7 de abril 2020 recupera olfato y gusto; se añade dolor de miembros inferiores, malestar general, y diarreas por 10 días; rehidratación oral, más sulfas antibacteriana, azitromicina, N-acetilcisteína más vitamina C, fue prescrita por facultativo. Nunca tomó paracetamol. Biomarcadores (29 de abril 2020): Ferritina: 234.1 (25-350). D-Dímero: 0.10 (0-0.5). Plaquetas 213.000 (150.000-400.000). El día 5 de marzo 2020 se realiza RT-PCR, respuesta el 25 de abril positiva. Radiografía estándar de tórax (Figura 1): 1 de abril 2020: imágenes parahiliares derecha de aspecto algodonoso pero muy discretas o mínimas. El día: 6 de mayo 2020 se realiza TAC de tórax (Figura 2) simple con alta resolución con cortes axial, coronal y con reconstrucción de 1.25mm en ventana pulmonar y mediastínica en la cual se observa: Corazón y grandes vasos dentro de límites normales. No se observa derrame pleural. Mediastino normal. Ángulos costofrénicos y cardiofrénicos libres. No se visualiza imágenes sugestivas de masas. Pleura normal. Este es el caso de una evolución satisfactoria sin terminar en neumonía y sin el uso de fármacos establecidos en los protocolos del MSPE a excepción de azitromicina como monoterapia. Apenas llegó a nuestra consulta se procedió a rehidratación oral, y suplementación con n-acetilcisteína a dosis antioxidante como sustrato para la reposición y formación de glutatión, asociada a Vitaminas C, D y Zinc como antioxidantes no enzimáticos; nebulizaciones y terapia respiratoria. Este caso evidencia que la COVID-19 en más del 80% de los casos tiene una evolución satisfactoria. Sin embargo, creemos que al no haberse expuesto al paracetamol su nivel de glutatión pulmonar no se vio seriamente comprometido. Intencionalmente se han dejado el nombre del paciente.



Figura 1



Figura 2



Caso clínico 3.- Paciente masculino de 30 años de edad con antecedentes de asma bronquial. El 12 de abril de 2020 presentó alza térmica que fluctuaba durante el día de 38,5-39°C, motivo por la cual tomó paracetamol 1g vía oral, dosis que repitió a las 4 horas por alza termina nuevamente; ha tomado adicionalmente 2 dosis de 500mg; covid positivo (test rápido). El día 14 de abril repitió dos dosis de paracetamol de 500mg por alza térmica (dosis total 3g). En el transcurso del día se agrega estado gripal fuerte, decaimiento, dolor ocular, escalofríos. El 13 de abril de 2020 nos consulta con sintomatología y medicación antes indicada. Iniciamos intervención retirando paracetamol y suplementamos con n-acetilcisteína a dosis antioxidante (600mg cada 8 hs, V.O) para suplementar glutatión, más Vitaminas C, D y Zinc, 1 g cada 8 horas; nebulizaciones. Los tres días posteriores a medicación indicada muestra estabilización y mejoría; el día 17 de abril 2020 refiere alza termina (39 C), tos con poca expectoración muco-purulenta y sensación de “falta de aire”, prescribiéndose azitromicina 500mg/día y salbutamol spray a necesidad. La pre-impresión diagnóstica fue de influenza, solicitándose RT-PCR para SARS-CoV-2 ya que refería “contacto” con familiar con COVID-19 positivo. Aunado a lo anterior más la evolución a cuadro respiratorio agudo nos invitó a pensar en neumonía. Además de otros exámenes de laboratorio, solicitamos RT-PCR; biomarcadores y TAC de tórax. Se realiza TAC: 20 de abril 2020: Figura 1: TAC: Se evidencian infiltrados en vidrio esmerilado basales con broncograma aéreo, más importantes de lado izquierdo. El paciente fue mejorando de a poco hasta su alta. No se usaron ni corticoides ni anticoagulantes. TAC de control: 6 de Junio 2020, Figura 2: TAC: Normal. Intencionalmente se ha dejado el nombre del paciente.

Si PA depleciona glutatión, el retiro del mismo y la restitución inmediata de glutatión con NAC a dosis antioxidante y donante de glutatión (1.200mg/día), asociada a un antioxidante no enzimático como la Vitamina C con Zin y Vitamina D3, por 2 semanas, se observó no solo la detección del deterioro sintomático sino también radiológico-tomográfico, y sin la progresión de la neumonía, y de aquellos que presentan neumonía en estadio I la detención a formas clínicas más graves.

El efecto del PA puede ayudar a explicar la asociación entre la exposición a PA, reducción del glutatión, estrés oxidativo y la morbi-mortalidad pulmonar por COVID-19 y sugerir la importancia de estudios. Es a partir de esta observación que se abrió la posibilidad de una relación irrefutable atendiendo a la fisiopatología, apoyada en una vasta información en cuanto al uso de paracetamol en enfermedades inflamatorias pulmonares y su deterioro. Estos resultados también exigen el uso cauteloso de PA en entornos donde el efecto en el pulmón es poco conocido, poco estudiado e ignorado.

Dentro de las intervenciones efectuadas, la administración de NAC, está propuesta para su uso en la terapia y/o prevención de varias enfermedades respiratorias y de enfermedades que involucran un estrés oxidativo, incluido COVID-19. En una búsqueda el 20 de abril de 2020 se encontró una publicación de Horowitz R.I. et al, donde concluyen los autores de que el glutatión oral e intravenoso, los precursores de glutatión (N-acetilcisteína) y el ácido alfa lipoico pueden representar un nuevo enfoque de tratamiento para bloquear el NF- κ B y abordar el "síndrome de tormenta de citoquinas" y la dificultad respiratoria en pacientes con neumonía por COVID-19 (57). Si bien es cierto el número de pacientes del estudio es muy pequeña, abre la posibilidad de que su uso devengue en beneficios.

Discusión

No existen estudios que evalúen la participación y responsabilidad de PA en el deterioro evolutivo de las neumonías leves-moderadas a neumonías más graves en el contexto de la COVID-19. Tampoco el papel de la suplementación de NAC en el contexto de la exposición a PA en esta enfermedad vírica emergente. Estos hallazgos llevan a replantear el verdadero papel del PA en el tratamiento sintomático de la infección por SARS-Cov-2 y sus riesgos potenciales en generar un estado favorecedor del estrés oxidativo pulmonar en el ámbito de la neumonía en todos sus estadios, sustentado en estudios y análisis que han demostrado que PA en el metabolismo hepático genera caídas desde dosis subterapéuticas del orden de los 300 mg diarios a dosis mucho más altas del rango de 3 y 4g/día, este riesgo inherente tanto a dosis como a tiempo de exposición sobrepasa las recomendaciones sugeridas por su fabricante.

Conclusiones

Según los hallazgos de la literatura y las propias observaciones, se llega a la conclusión que la deficiencia de glutatión generada tanto por factores conocidos (edad, estrés propio de la infección, oxigenoterapia, usos de fármacos, anorexia, etc.) como por PA, es la explicación más plausible de por qué los pacientes con neumonía grave por COVID-19 tienen un mayor riesgo de muerte. La deficiencia endógena de GSH atribuida a una disminución de la

biosíntesis y /o al aumento del agotamiento por PA parece ser un trastorno común atribuible a los factores antes mencionados resumidos en factores ambientales y genéticos, determinando una mayor susceptibilidad individual no solo a patologías inflamatorias diversas sino también al deterioro de las mismas, representando un factor contribuyente al deterioro de las neumonías de la COVID-19 a través de mecanismos que involucran el estrés oxidativo. El efecto antiviral del glutatión es claramente no específico, ya que se sabe que GSH inhibe la replicación de tipos diferentes de virus, y por lo tanto, hay razones para creer que el glutatión también es activo contra la nueva infección por coronavirus. Por todo lo antes mencionado podemos llegar a la hipótesis que el consumo “indiscriminado” de PA ya sea a dosis terapéuticas, o subterapéuticas, tanto relacionada con la dosis como por el tiempo de exposición, forma el “común denominador” de consumo por parte de nuestra población, da lugar a una saturación de la sulfatación contribuyendo a la toxicidad y disminución de GSH plasmático potenciando el daño pulmonar en COVID-19, lo cual se puede revertirse e incluso prevenir al suspender la administración de este fármaco que se estaría comportando como un “xenobiótico”, e instaurando la terapéutica con NAC con el fin de recuperar y aumentar la suplementación de GSH para la restauración de la homeostasis del redox pulmonar.

Al tenor de antes enunciado, existen suficientes razones para reevaluar el rol del PA en el tratamiento sintomático de la COVID-19 y sus potenciales efectos que sobre el glutatión ejerce y el deterioro rápido de las patologías respiratorias en el contexto del COVID-19. Por momento es un desafío comprender mejor los mecanismos en ausencia de biomarcadores de daño pulmonar que pronostiquen mejor lo antes posible el riesgo inherente a este fármaco. La disponibilidad de otros fármacos para el tratamiento de la parte sintomática constitucional de la infección por SARS-COV-2, como por ejemplo metamilazol, se muestra como la más opciónada considerando que este no comparte la vía metabólica del PA sin perjudicar la biodisponibilidad de GSH.

Los datos preclínicos sugieren que la NAC y sus propiedades antioxidantes pueden tener un uso en la terapia y/o prevención de infecciones respiratorias virales agudas, incluida la influenza. Sin embargo, es probable que la eficacia terapéutica de NAC sea dependiente de la cepa. La evidencia de ensayos clínicos para el uso de NAC como antioxidante en la gripe y otras infecciones virales agudas del tracto respiratorio es muy limitada. Por lo tanto, es difícil sacar conclusiones concretas sin evidencia de ensayos más grandes. No encontramos ninguna evidencia específica de COVID para el uso de NAC.

Se necesitan ensayos clínicos para evaluar objetivamente el rol definitivo del PA en el tratamiento sintomático y la eficacia en la implementación de la NAC para el tratamiento como en la prevención de las complicaciones pulmonares en esta nueva infección viral.

Esta publicación pretende sea considerada para contribuir a la toma de decisiones en el manejo del COVID-19 en el Ecuador, en el marco de la realidad actual.

Se espera haber demostrado desde un sustento teórico, lógico y coherente que PA contribuye al deterioro evolutivo de las neumonías por COVID-19.

Referencias

- 1 https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses?gclid=EAlaIQobChMlrJzgoJuE6gIVFYeGCh29XwGkEAAYASAAEgJ_yvD_BwE
- 2 Betteridge, DJ (2000) ¿Qué es el estrés oxidativo?. *Metab., Clin. Exp.* 49 (2 Suppl 1), 3 - 8 , DOI: 10.1016 / S0026-0495 (00) 80077-3. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)
- 3 Lee, C. (2018) Modulación terapéutica del estrés oxidativo inducido por virus a través de la vía antioxidante dependiente de Nrf2. *Oxido Medicina. Célula. Longevity* 2018, 6208067, DOI: 10.1155 / 2018/6208067
- 4 Livan Delgado-Roche and Fernando Mesta. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. Preliminary report. Archives of Medical Research - (2020).
- 5 Forman, HJ, Zhang, H. y Rinna, A. (2009) Glutación: descripción general de sus funciones protectoras, medición y biosíntesis . *Mol. Aspectos Med.* 30 , 1 - 12 , DOI: 10.1016 / j.mam.2008.08.006 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)
- 6 <https://www.gestionderiesgos.gob.ec/resoluciones-coe/>
- 7 Huang C, Wang Y, Li X, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *Lancet.* 2020; 20:30183-30188. [PubMed](#)
8. Ward, Barney, CHair, MB, Alexander-Williams, J. M. (1999). *Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics*
9. Bannwarth, B., Péhourcq, F. (2003). Pharmacological Rationale for the Clinical Use of Paracetamol. *Drugs*, 63(Special Issue 2), 5–13.
10. Forrest, J. A. H., Clements, J. A., & Prescott, L. F. (1982). Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol. *Clinical Pharmacokinetics*, 7(2), 93–107.
- 11 <https://www.un.org/es/coronavirus>
- 12 <https://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-publica-del-ecuador-msp-informa-situacion-coronavirus/>
- 13 J. C. McCrae, E. E. Morrison, I. M. MacIntyre, J. W. Dear, and D. J. Webb, “Long-term adverse effects of paracetamol—a review,” *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 84, no. 10, pp. 2218–2230, 2018.
- 14 Mitchell, JR, Jollow, DJ, Potter, WZ, Davis, DC, Gillette, JR, Brodie, BB (1973a). Hepático inducido por acetaminofén necrosis. I. Papel del metabolismo de los fármacos. *J Pharmacol Exp Ther* 187: 185-194 (PDF) El acetaminofén alteró la homeostasis redox en el hígado de rata Wistar: función protectora del extracto acuoso de hojas de Pterocarpus osun. Available from: https://www.researchgate.net/publication/26788049_Acetaminophen_perturbed_redox_homeostasis_in_Wistar_rat_liver_Protective_role_of_aqueous_Pterocarpus_osun_leaf_extract [accessed Aug 25 2020].
- 15 John T Slattery PhD, Doctorado John M Wilson, Thomas F Kalthorn BS, Sidney D Nelson PhD. Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: Evidence of glutathione depletion in humans. *Farmacología Clínica y Terapéutica* (1987) 41 , 413–418; doi: 10.1038 / clpt.1987.50
- 16 S. Kennon-McGill and M. R. McGill, “Extrahepatic toxicity of acetaminophen: critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms,” *Journal of Clinical and Translational Research*, vol. 3, no. 3, pp. 297–310, 2018.
- 17 I. Eneli, K. Sadri, C. Camargo Jr., and R. Graham Barr, “Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence,” *Chest*, vol. 127, no. 2, pp. 604–612, 2005.
18. Pieralisi A., Martini C., Soto D., Vila MC, Calvo JC, Guerra LN La N-acetilcisteína inhibe la acumulación de lípidos en los adipocitos embrionarios de ratón. *Redox Biol.* 2016; 9: 39-44. doi: 10.1016 / j.redox.2016.05.006. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Diniz YS, Rocha KKHR, Souza GA, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, Novelli Filho JLVB, Cicogna AC, Novelli ELB Efectos de la N-acetilcisteína en la hiperglucemia inducida por la dieta rica en sacarosa, dislipidemia y estrés oxidativo en ratas. *EUR. J. Pharmacol.* 2006; 543 : 151-157. doi: 10.1016 / j.ejphar.2006.05.039. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Campos KE, Diniz YS, Cataneo AC, Faine LA, Alves MJQF, Novelli ELB Efectos hipoglucémicos y antioxidantes de la cebolla, *Allium cepa* : adición dietética de cebolla, actividad antioxidante y efectos hipoglucémicos en ratas diabéticas. *En t. J. Food Sci. Nutr.* 2003; 54 : 241–246. doi: 10.1080 / 09637480120092062. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

21. Radomska-Leśniewska DM, Skopiński P. N-acetilcisteína como un fármaco antioxidante y antiinflamatorio y sus algunas aplicaciones clínicas. *Centavo. J. Immunol.* 2012; 37 : 57–66. [[Google Scholar](#)]
22. Bavarsad Shahripour R., Harrigan MR, Alexandrov AV N-acetilcisteína (NAC) en trastornos neurológicos: mecanismos de acción y oportunidades terapéuticas. *Brain Behav.* 2014; 4 : 108-122. doi: 10.1002 / brb3.208. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Guo F., Li Y., Wang J., Li Y., Li G. Stanniocalcin1 (STC1) inhibe la proliferación celular y la invasión de células de cáncer de cuello uterino. *Más uno.* 2013; 8 : e53989. doi: 10.1371 / journal.pone.0053989. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Kang S., Chung JH, Lee JH, Fisher GJ, Wan YS, Duell EA, Voorhees JJ Topical N-Acetyl Cysteine y Genistein previenen la señalización inducida por luz ultravioleta que conduce al fotoenvejecimiento en la piel humana in vivo. *J. Invest. Dermatol* 2003; 120 : 835–841. doi: 10.1046 / j.1523-1747.2003.12122.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Schmitt B., Vicenzi M., Garrel C., Denis FM Efectos de la N-acetilcisteína, el glutatión oral (GSH) y una nueva forma sublingual de GSH en marcadores de estrés oxidativo: un estudio cruzado comparativo. *Redox Biol.* 2015; 6 : 198-205. doi: 10.1016 / j.redox.2015.07.012. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Sánchez, C. (2001). Alteraciones oxidativas en el pulmón. *Acta Méd. Colomb*, 26, 193–199.
27. Horowitz, R. I., Freeman, P. R., & Bruzzese, J. (2020). Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respiratory Medicine Case Reports*, 30.
- 28 Dahlin DC, Miwa GT, Lu AYH, Nelson SD. N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450 mediated ox- idation product of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:1327-31.
- 29 Jollow DJ, Thorgeirsson SS, Potter WZ, Hashimoto M, Mitchell JR. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. VI. Metabolic disposition of toxic and nontoxic doses of acetaminophen. *Pharmacology* 1974; 12:251-71.
- 30 Miner DJ, Kissinger PT. Evidence for the involvement of N-acetyl-p-quinoneimine in acetaminophen metabolism. *Biochem Pharmacol* 1979;28:3285-90.
- 31 E. Yoon, A. Babar, M. Choudhary, M. Kutner, and N. Pysopoulos, “Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update,” *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, vol. 4, no. 2, pp. 131–142, 2016.
- 32 A. J. Henderson and S. O. Shaheen, “Acetaminophen and asthma,” *Paediatric Respiratory Reviews*, vol. 14, no. 1, pp. 9–15, 2013.
- 33 S. V. Baudouin, P. Howdle, J. G. O’Grady, and N. R. Webster, “Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning,” *Thorax*, vol. 50, no. 4, pp. 399–402, 1995.
- 33 R Schreck, P Rieber, and P A Baeuerle. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *EMBO J.* 1991 Aug; 10(8): 2247–2258.
- 34 S. Dimova, P. H. Hoet, and B. Nemery, “Paracetamol (acetaminophen) cytotoxicity in rat type II pneumocytes and alveolar macrophages in vitro,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 59, no. 11, pp. 1467–1475, 2000.
- 35 S. Dimova, P. H. Hoet, and B. Nemery, “Paracetamol (acetaminophen) cytotoxicity in rat type II pneumocytes and alveolar macrophages in vitro,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 59, no. 11, pp. 1467–1475, 2000.
- 36 S. G. Hart, R. W. Cartun, D. S. Wyand, E. A. Khairallah, and S. D. Cohen, “Immunohistochemical localization of acetaminophen in target tissues of the CD-1 mouse: correspondence of covalent binding with toxicity,” *Fundamental and Applied Toxicology*, vol. 24, no. 2, pp. 260–274, 1995.
- 37 M. E. Placke, D. S. Wyand, and S. D. Cohen, “Extrahepatic lesions induced by acetaminophen in the mouse,” *Toxicologic Pathology*, vol. 15, no. 4, pp. 381–387, 1987.
- 38 J. Gu, H. Cui, M. Behr et al., “In vivo mechanisms of tissue-selective drug toxicity: effects of liver-specific knockout of the NADPH-cytochrome P450 reductase gene on acetaminophen toxicity in kidney, lung, and nasal mucosa,” *Molecular Pharmacology*, vol. 67, no. 3, pp. 623–630, 2005.
- 39 S. B. Neff, T. A. Neff, S. L. Kunkel, and C. M. Hogaboam, “Alterations in cytokine/chemokine expression during organ-to-organ communication established via acetaminophen-induced toxicity,” *Experimental and Molecular Pathology*, vol. 75, no. 3, pp. 187–193, 2003.

- 40 J. B. Bartolone, W. P. Beierschmitt, R. B. Birge et al., "Selective acetaminophen metabolite binding to hepatic and extrahepatic proteins: an in vivo and in vitro analysis," *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 99, no. 2, pp. 240–249, 1989.
41. Baldwin SR, Gnim CM, Boxer LA, Simón RH, Ketai LH, Deval LJ. Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory syndrome. *Lancet* 1986; 1:11-14.
- 42 A. Ramachandran and H. Jaeschke, "Acetaminophen toxicity: novel insights into mechanisms and future perspectives," *Gene Expression*, vol. 18, no. 1, pp. 19–30, 2018.
- 43 M. Z. Yan, Y. Z. Huo, S. T. Yin, and H. B. Hu, "Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions," *Redox Biology*, vol. 17, pp. 274–283, 2018.
- 44 R. Nassini, S. Materazzi, E. André et al., "Acetaminophen, via its reactive metabolite N-acetyl-p-benzo-quinoneimine and transient receptor potential ankyrin-1 stimulation, causes neurogenic inflammation in the airways and other tissues in rodents," *The FASEB Journal*, vol. 24, no. 12, pp. 4904–4916, 2010.
- 45 X. Ding and L. S. Kaminsky, "HUMANEXTRAHEPATICCYTOCHROMESP450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts," *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 43, no. 1, pp. 149–173, 2003.
- 46 J. Hukkanen, O. Pelkonen, J. Hakkola, and H. Raunio, "Expression and regulation of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 (CYP) enzymes in human lung," *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 32, no. 5, pp. 391–411, 2002.
- 47 K. Mace, E. D. Bowman, P. Vautravers, P. G. Shields, C. C. Harris, and A. M. Pfeifer, "Characterisation of xenobiotic-metabolising enzyme expression in human bronchial mucosa and peripheral lung tissues," *European Journal of Cancer*, vol. 34, no. 6, pp. 914–920, 1998.
- 48 F. Botto, E. Seree, S. el Khyari et al., "Tissue-specific expression and methylation of the human CYP2E1 gene," *Biochemical Pharmacology*, vol. 48, no. 6, pp. 1095–1103, 1994.
- 49 K. Breen, J. C. Wandscheer, M. Peignoux, and D. Pessayre, "In situ formation of the acetaminophen metabolite covalently bound in kidney and lung. Supportive evidence provided by total hepatectomy," *Biochemical Pharmacology*, vol. 31, no. 1, pp. 115-116, 1982.
- 50 S. J. Bulera, S. D. Cohen, and E. A. Khairallah, "Acetaminophen-arylated proteins are detected in hepatic subcellular fractions and numerous extra-hepatic tissues in CD-1 and C57B1/6J mice," *Toxicology*, vol. 109, no. 2-3, pp. 85–99, 1996.
- 51 K. Mace, E. D. Bowman, P. Vautravers, P. G. Shields, C. C. Harris, and A. M. Pfeifer, "Characterisation of xenobiotic-metabolising enzyme expression in human bronchial mucosa and peripheral lung tissues," *European Journal of Cancer*, vol. 34, no. 6, pp. 914–920, 1998.
- 52 F. Botto, E. Seree, S. el Khyari et al., "Tissue-specific expression and methylation of the human CYP2E1 gene," *Biochemical Pharmacology*, vol. 48, no. 6, pp. 1095–1103, 1994.
- 53 J. Hukkanen, J. Hakkola, S. Anttila et al., "Detection of mRNA encoding xenobiotic-metabolizing cytochrome P450s in human bronchoalveolar macrophages and peripheral blood lymphocytes," *Molecular Carcinogenesis*, vol. 20, no. 2, pp. 224–230, 1997.
- 54 S. Dimova, P. H. Hoet, D. Dinsdale, and B. Nemery, "Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro," *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 37, no. 8, pp. 1727–1737, 2005.
- 55 1, Jeryl Sandoval, 1 David J. Orlicky, 2 Ayed Allawzi, 3 Brittany Butler, 1 Cynthia Ju, 4 Caroline T. Phan, 1 Roy Toston, 1 Robyn De Dios, 1 Leanna Nguyen, 1 Sarah McKenna, 1 Eva Nozik-Grayck, 3 and Clyde J. Wright. Toxic Acetaminophen Exposure Induces Distal Lung ER Stress, Proinflammatory Signaling, and Emphysematous Changes in the Adult Murine Lung. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2019, Article ID 7595126, 15 pages <https://doi.org/10.1155/2019/7595126>.
56. Baldwin SR, Gnim CM, Boxer LA, Simón RH, Ketai LH, Deval LJ. Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory syndrome. *Lancet* 1986; 1:11-14.
57. Horowitz, R. I., Freeman, P. R., & Bruzzese, J. (2020). Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respiratory Medicine Case Reports*, 30.
58. Ghezzi, P. (2011). Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung. *International Journal of General Medicine*, 4, 105–113.