

| | | |
|---|---|--|
|  | Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad | Página 1 de 13 |
| | Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia | Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020 |

BOLETÍN DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS
PARACETAMOL
¿CULPABLE O INOCENTE?

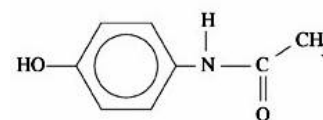


Índice

| | |
|---|----|
| EL CASO | 1 |
| EL PROCESO..... | 2 |
| Las agencias nacionales de medicamentos toman cartas en el asunto..... | 3 |
| Para recordar... .. | 8 |
| Dosificación | 8 |
| Factores de riesgo que incrementan toxicidad hepática del paracetamol | 8 |
| Recomendaciones “Do not do” | 9 |
| LA SENTENCIA | 9 |
| INOCENTE..... | 9 |
| NO TAN INOCENTE..... | 10 |
| Bibliografía | 11 |

EL CASO

El **paracetamol** (denominación común internacional y argentina, DCI y DCA, respectivamente), también conocido como acetaminofén o acetaminofeno en otros países, es un derivado del para-aminofenol al igual que la fenacetina. Tiene propiedades analgésicas y antipiréticas con escaso efecto antiinflamatorio (1).



En 1948, Axelrod y Brodie propusieron su uso como analgésico y antipirético (2), popularizándose su empleo por años como un fármaco efectivo, seguro y eficaz.

En 2009 la FDA obligó a los fabricantes a informar que puede ser altamente tóxico y potencialmente mortal en virtud de los daños que puede causar al hígado (3).

Existen presentaciones vía oral, rectal y parenteral y, en algunas formulaciones, está asociado con otros medicamentos como opiáceos, antialérgicos, AINE, entre otros.

Presentaciones en Argentina (4)

En el Vademécum Nacional de Medicamentos de ANMAT (4) existen registradas con certificado más de 250 presentaciones de paracetamol solo o combinado, en las formas farmacéuticas de comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, granulados, soluciones orales, jarabes, gotas, supositorios e inyectables.

En los medicamentos con paracetamol como único principio activo, las concentraciones para las formas farmacéuticas sólidas varían entre 80 y 1000 mg.

| | | |
|---|---|--|
|  | Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad | Página 2 de 13 |
| | Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia | Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020 |

Para las formas farmacéuticas líquidas son:

- 10 g % peso en volumen (P/V) para las gotas orales
- 2 g % P/V para las soluciones orales
- 2; 2,4 y 4 g % P/V para las suspensiones o jarabes



Los principios activos con los que se combina el paracetamol son:

| | | |
|------------------------------|------------------------|--------------|
| aspirina | difenhidramina | carisoprodol |
| cafeína | butetamato | tramadol |
| acetilcisteína | dipirona | codeína |
| diclofenac sódico y potásico | ácido ascórbico | ambroxol |
| ibuprofeno | clorfeniramina | loratadina |
| fenilefrina | hioscina butil bromuro | oxatomida |
| pirilamina | pamabrom | |

EL PROCESO

El primer caso de lesión hepática vinculado a la ingesta de paracetamol, lo describió Davidson en Inglaterra en 1966 (5). En 1971, Prescott et al., publicaron en la revista Lancet un ensayo clínico evaluando 17 pacientes (6). En 1975, la publicación de Rumack y Matthew en Pediatrics aporta un nomograma, herramienta usada como guía de manejo después de una sobredosis aguda (7). Desde allí las publicaciones crecieron exponencialmente. En 1995, Vale y Proudfoot publicaron en Lancet una excelente revisión sistemática sobre el tema (8).

Nos preguntamos: ¿cómo este analgésico, con abrumadoras alertas de seguridad, sigue considerándose tan seguro que es asequible masivamente sin receta médica, por lo que la mayoría de las personas no son cuidadosas a la hora de su ingesta?

Es verdad que todos los medicamentos tienen efectos secundarios y los tomamos porque sus beneficios superan a sus riesgos, pero lo que la comunidad científica tiene cada vez más claro es que el efecto clínico del paracetamol es insignificante para paliar el dolor comparado frente a un placebo.



| | | |
|---|---|--|
|  | Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad | Página 3 de 13 |
| | Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia | Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020 |

Por ejemplo:

- Leopoldino A et al. Paracetamol versus placebo para la artrosis de rodilla y cadera. Versión publicada: 25 febrero 2019 (9).

Se identificaron diez ensayos aleatorios controlados con placebo que incluían a 3541 participantes con artrosis de cadera o rodilla. Basada en evidencia de alta calidad, esta revisión confirma que el paracetamol proporciona sólo mejorías mínimas en el dolor y la función para los pacientes con artrosis de cadera o rodilla.

- Saragiotto B et al. Paracetamol para el dolor lumbar. Versión publicada: 06 junio 2016 (10). Las búsquedas recuperaron 4449 registros, de los cuales dos ensayos se incluyeron en la revisión (n=1785). Para el dolor agudo, hay evidencia de alta calidad de diferencia nula entre paracetamol (4 g por día) y placebo a la semana (plazo inmediato), dos semanas, cuatro semanas y 12 semanas (corto plazo) para los resultados primarios.

- Machado G et al. Eficacia y seguridad de paracetamol para dolor espinal y osteoartritis: revisión sistemática y metanálisis de estudios randomizados y controlados frente a placebo. Versión publicada: 31 marzo 2015 (11).

Resultados: 12 informes (13 ensayos clínicos randomizados) fueron incluidos. Hubo evidencia de “alta calidad” respecto de la ineffectividad de paracetamol para reducir la intensidad del dolor y la incapacidad o mejorar la calidad de vida en el corto plazo, en personas con lumbalgia.

Las agencias nacionales de medicamentos toman cartas en el asunto

Agencia de Estados Unidos: FDA (Food and Drug Administration)

Agencia de Canadá: Health Canada

Agencia del Reino Unido: MHRA
(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)

Agencia de Argentina: ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica)



FDA - Agencia de Estados Unidos

A propósito de un alarmante número de casos de falla hepática aguda en EEUU (39% en 1998, 41% en 2007), la FDA instauró desde el año 1998 medidas para limitar la exposición de la población al paracetamol. La primera consistió en agregar, al prospecto de paracetamol de venta libre, **una alerta sobre el aumento del riesgo de daño hepático con la utilización de paracetamol concomitantemente con alcohol** (12).

Posteriormente, se agregó otra alerta de hepatotoxicidad si se excede la dosis diaria recomendada y, en el año 2004, se realizó un programa de educación a los consumidores acerca de este riesgo potencial. **El grupo de estudio de falla hepática aguda de los EE.UU.** reportó, en el año 2005, que 44% de todos los casos de falla hepática aguda por paracetamol fueron secundarios al uso de este principio activo en combinación a dosis fijas con opioides sin fines intencionales. En el año 2007, este número llegaba a 53% en otro reporte de similares características. Es por esto que, en el

| | | |
|---|---|--|
|  | Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad | Página 4 de 13 |
| | Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia | Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020 |

año 2011, la FDA reevaluó la relación riesgo beneficio de la prescripción de paracetamol y tomó como medida de minimización de riesgo limitar la **concentración máxima de este principio activo a 325 mg por unidad de dosis en las presentaciones de combinaciones a dosis fijas con opioides**. Es necesario destacar que la exposición al paracetamol de venta libre es de difícil cuantificación y no existen medidas regulatorias al respecto por el momento en EE.UU. Con respecto a la justificación de la dosis, no existen estudios que comparen la eficacia de paracetamol a dosis 325 mg versus 500 mg, siendo el cambio inicial en la dosis una decisión unilateral del fabricante de *Tylenol*TM (12).

Alerta 2009 FDA

La FDA de EE. UU., en el año 2009, publicó un informe que sugería que, en la mayoría de los casos, la dosis de 650 mg es capaz de proporcionar el mismo beneficio que la de 1 g, pero cuando se tienen en cuenta los posibles efectos indeseables (hepatotoxicidad), el balance beneficio riesgo es superior para la dosis de 650 mg. Las recomendaciones de este informe fueron:

- limitar la dosis máxima por toma en adultos a 650 mg;
- disminuir la dosis máxima diaria en adultos de 4000 mg a 3250 mg (o menos, en caso de consumo crónico de alcohol);
- limitar los comprimidos de liberación inmediata para adultos a dosis de 325 mg;
- limitar las formulaciones líquidas pediátricas a una única concentración media;
- eliminar el paracetamol de las asociaciones con otros medicamentos;
- incluir en el prospecto claras advertencias sobre las dosis a utilizar.

Alertas 2011-2014 FDA

2011-2014. **Se limita la concentración de paracetamol en formas farmacéuticas sólidas a 325 mg por unidad de dosis con 2 alertas de seguridad en el prospecto, una por la potencial injuria hepática y otra por la potencial reacción alérgica asociada al uso de paracetamol**. La FDA solicitó a los fabricantes que limiten la potencia (concentración) de paracetamol en los medicamentos de venta bajo receta, generalmente en combinación con opioides. Esta acción limitará la cantidad de paracetamol a 325 mg por comprimido, cápsula u otra unidad de dosificación, haciéndolo más seguro para los pacientes. Además, a todos los prospectos de medicamentos con paracetamol, se agregaron un cuadro de advertencia resaltando el potencial daño hepático severo y una advertencia de potenciales reacciones alérgicas. Se espera que estas medidas ayuden a reducir el riesgo de daño hepático severo y reacciones alérgicas asociadas con paracetamol (13-16).

Alerta 2011 FDA

Abril 2011. **“Conozca la concentración de acetaminofén (paracetamol) antes de dar a los niños”**. La FDA instó a los consumidores a leer cuidadosamente los prospectos y las etiquetas de paracetamol líquido comercializados destinados a bebés, para no dar una dosis equivocada a sus hijos. Entre las advertencias destacaba que, si se da la dosis equivocada, el medicamento será ineficaz o podrá causar efectos secundarios graves y posiblemente la muerte, si se da demasiado (17).

| | | |
|---|---|--|
|  | Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad | Página 5 de 13 |
| | Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia | Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020 |

Alerta 2013 FDA

Agosto 2013. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: FDA advierte que el medicamento antipirético y analgésico “acetaminofeno” (paracetamol) puede causar reacciones poco comunes pero serias en la piel. **Anuncio de seguridad:** el primero de agosto de 2013 la FDA informó al público que se ha asociado al “acetaminofeno” con el riesgo de reacciones poco comunes pero serias en la piel. Estas reacciones en la piel, conocidas como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (TEN por sus siglas en inglés) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP por sus siglas en inglés), pueden ocasionar la muerte. El “acetaminofeno” -se aclara- es un ingrediente activo común para tratar el dolor y bajar la fiebre; es parte de muchos productos de venta libre y con receta (18).

Debido al amplio uso del “acetaminofeno” (paracetamol), se requirió una serie de medidas por parte de la FDA para mejorar la seguridad de los consumidores, que se condensan en una página web específica “*Acetaminophen Information*” (19).

Existe una coalición internacional denominada *Acetaminophen Awareness Coalition* (AAC), que está formada por organizaciones líderes en salud, proveedores de atención médica y consumidores. Cuenta con el asesoramiento de la *American Academy of Pediatrics*, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y la FDA.

Difunden información, estrategias educativas, material didáctico, videos.

Para mayor información puede visitar:

<https://www.knowyourdose.org>

@KnowYourDose en Twitter

Health Canada - Agencia de Canadá

El Ministerio de Salud de Canadá ha adoptado una serie de medidas para evaluar y reducir el riesgo de daño hepático asociado con “acetaminofeno” (paracetamol). Dos opiniones sobre el uso seguro de paracetamol se publicaron por *Health Canada*: la primera en febrero de 2003 y la segunda en enero de 2011. Además, un primer examen de la seguridad en el daño hepático causado por el paracetamol se completó en 2009. En noviembre de 2009, *Health Canada* publicó la norma de etiquetado de paracetamol, que contiene advertencias sobre la posibilidad de daño hepático grave e incluso la muerte en caso de sobredosis y las directrices para la dosificación según el peso y la edad de los niños. El informe, elaborado a raíz de la revisión de la seguridad 2009, también recomendó la creación de un grupo de trabajo para evaluar mejor el riesgo de daño hepático causado por el paracetamol (20).

Health Canada 2009

La agencia canadiense completó una revisión inicial de seguridad para reducir sobredosis accidental de los productos farmacéuticos con paracetamol. Después de esta revisión, una pauta conocida como **la norma de etiquetado de paracetamol**, se publicó en 2009 para cambiar el texto de las etiquetas de productos con este principio activo. Proporciona advertencias más firmes sobre el riesgo de daño hepático grave y potencialmente fatal que puede ocasionar una sobredosis de paracetamol (20).

| | | |
|---|---|--|
|  | <p align="center">Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad</p> | <p align="center">Página 6 de 13</p> |
| | <p align="center">Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia</p> | <p align="center">Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020</p> |

Informe Acetaminofeno. Health Canada 2014

Como parte de las medidas adoptadas por la agencia reguladora para reducir los factores de riesgo, se realizó una nueva evaluación científica para evaluar los nuevos datos y la situación en Canadá. El informe de la sobredosis de paracetamol y la lesión hepática en el contexto canadiense del año 2014, en adelante el *Informe acetaminofeno*, contiene las principales conclusiones y opciones recomendadas para reducir aún más el riesgo de daño hepático (20).

El *Informe acetaminofeno* 2014 propone una serie de medidas a tener en cuenta para reducir el número de casos de daño hepático asociado con paracetamol, especialmente en el caso de una sobredosis accidental. Esto incluyó (20):

- la reducción del acceso a los consumidores.
- la reducción de la dosis diaria máxima recomendada.
- la disminución de la cantidad de paracetamol en las especialidades farmacéuticas.
- la evaluación del rol de las especialidades que contienen tanto paracetamol como opiáceos.
- la recomendación de medidas especiales para hacer el uso de paracetamol más seguro en los niños, como la inclusión de un dispositivo preciso para medir la dosis en el envase del producto líquido.

Health Canada 2016

El *Informe acetaminofeno* (2014) fue la base del documento guía revisado sobre el etiquetado de paracetamol, publicado en septiembre de 2016 (21).

MHRA - Agencia del Reino Unido

El Servicio Nacional de Salud de Reino Unido, el NHS, **recomienda una dosis de uno o dos comprimidos de paracetamol de 500 mg hasta cuatro veces en 24 horas.**

También advierte que "**siempre se debe dejar pasar al menos cuatro horas entre una y otra dosis**".


En el Reino Unido los casos de **sobredosis accidental** son más preocupantes que la sobredosis intencional:

"Estos pacientes no han tomado una sobredosis masiva, como es el caso de quienes intentan cometer suicidio, sino que pueden haber consumido durante un período prolongado paracetamol sin saber que debían limitarse a 4 gramos diarios", señaló Kenneth Simpson, de la Universidad de Edimburgo, autor de un estudio sobre el tema en 2011 (22).

El Servicio Nacional del Salud del Reino Unido señala en su sitio (<https://www.nhs.uk/conditions/poisoning/symptoms/>), que los **síntomas de intoxicación por paracetamol** incluyen ictericia o coloración amarillenta de la piel, falta de coordinación e hipoglucemia o baja azúcar en la sangre que puede a su vez causar sudor, temblores e irritabilidad (23).

Medidas adoptadas por la MHRA

En el Reino Unido, en la década de los '90, el 30 a 40% de los trasplantes hepáticos realizados por año tenían como causa la intoxicación hepática por paracetamol y este problema causaba entre 200

| | | |
|---|---|--|
|  | Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad | Página 7 de 13 |
|  | Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia | Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020 |

y 350 muertes anuales. Esto motivó que la MHRA determinara en 1998 una restricción en la cantidad de comprimidos que pueden contener los envases de paracetamol en el mercado: 32 comprimidos si son dispensados en farmacia y 16 comprimidos si son dispensados en otro tipo de comercio. Según un estudio que evaluó el alcance y efecto de esta implementación a largo plazo (11 años), se observó un descenso global de 35% en las muertes por intoxicación que implicaban al paracetamol como agente causal. Al mismo tiempo, se observó una tendencia al descenso en el número de registro de trasplantes hepáticos (482 trasplantes menos durante los 11 años). (23-29).

Puesta al día de la dosificación pediátrica

MHRA (05/07/2011)

La agencia inglesa publicó una puesta al día sobre la dosificación de las soluciones pediátricas que contienen paracetamol, a fin de asegurar que los niños reciben la dosis óptima según su edad (30): <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON123113>

ANMAT - ARGENTINA

La Dirección de Evaluación de Medicamentos de la ANMAT se encuentra analizando la información, respecto de la dosificación pediátrica de paracetamol contenida en los prospectos de las especialidades medicinales aprobadas y comercializadas.

En 2011, publicó en su boletín de farmacovigilancia la alerta de seguridad de la FDA para su difusión en Argentina (31):

***2011 PARACETAMOL – Analgésico y Antipirético – Riesgo de alteraciones hepáticas (FDA - EEUU, 13/01/2011)** La FDA anunció que pedirá a los fabricantes de medicamentos que contengan paracetamol combinado que limite la cantidad máxima del mismo a 325 mg por comprimido, cápsula o tableta. La agencia sanitaria norteamericana estima que, si se limita la cantidad de paracetamol por unidad de forma farmacéutica en las especialidades medicinales prescritas, se reducirá el riesgo de daño hepático severo producido por sobredosis, evento adverso que puede llevar a fallo hepático, trasplante de hígado o muerte. Por otra parte, la FDA solicitó a los laboratorios elaboradores la inclusión de una advertencia en los prospectos de los productos comercializados a fin de brindar mayor seguridad a los pacientes que consumen este medicamento, ya sea de venta libre o por prescripción.*

La ANMAT solicitará a los laboratorios titulares del registro de especialidades medicinales que contengan paracetamol, solo o combinado, la inclusión de una advertencia a fin de reducir el riesgo de sobredosis y fallo hepático.

En 2015, la ANMAT difundió un comunicado de prensa respecto al uso responsable y adecuado de Paracetamol e Ibuprofeno como medicamentos de venta libre (32):

En cuanto al Paracetamol, señaló que puede ser administrado cada 3, 4 o 6 horas, hasta llegar a la dosis de 4000 miligramos por día en caso de dolor o fiebre, y por un período de 3 a 5 días, pero si los síntomas continúan por más de 48/72 horas, también es necesario consultar al médico.

| | | |
|---|---|--|
|  | <p align="center">Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad</p> | <p align="center">Página 8 de 13</p> |
| | <p align="center">Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia</p> | <p align="center">Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020</p> |

Para recordar...

Dosificación (33-37)

Dosis terapéutica de paracetamol

Adultos

60 mg/kg, divididos en 3-4 dosis, no más de 4 g/día

Niños

15 mg/kg/dosis cada 4-6 horas, recomendándose 7,5 mg/kg/dosis para < 10 kg peso.

Dosis Tóxica en una única ingesta

- >150 mg/kg niños
- >125 mg/kg en adultos y >100mg/kg si tiene factores de riesgo
- Dosis de 75-150 mg/kg pueden ser tóxicas (bajo peso y factores de riesgo)
- >7,5 g y >6 g con factores de riesgo para adulto de 60 kg.
- Dosis hepatotóxica >10 g o 200 mg/kg en niños

Ingesta repetida supraterapéutica:

- Período de 24 horas: >200 mg/kg o 10 g/día
- Período de 48 horas: >150 mg/kg o 6 g/día
- Si existen Factores de Riesgo: >100 mg/kg/día o 4 g/día

Embarazadas

En embarazadas la dosis se ha de calcular según el peso actual con un máximo de 110 kg.


Obesos

En obesos de más de 110 kg, la dosis tóxica se determinará según peso máximo de 110 kg en lugar de su peso real.

Factores de riesgo que incrementan toxicidad hepática del paracetamol (33-37)

- Disminución del glutatión intracelular hepático.
- Malnutrición.
- SIDA.
- Anorexia nerviosa.
- Fibrosis Quística.
- Alcoholismo crónico.
- Caquexia de cualquier origen.
- Incremento de la actividad oxidativa hepática.
- Tratamiento habitual con carbamazepina, fenobarbital, isoniazida, rifampicina, rifabutina, efavirenz, nebirapina, hierba de San Juan (interacciones).



| | | |
|---|---|---|
|  | <p align="center">Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad</p> | <p align="right">Página 9 de 13</p> |
| | <p align="center">Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia</p> | <p align="right">Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020</p> |

Otros motivos

- Homocistinuria
- Síndrome de Gilbert
- Polimorfismo genético

Recomendaciones “Do not do”

Desde 2007, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), durante el proceso de elaboración de sus guías, identificó algunas prácticas clínicas que recomienda no hacer («Do not do») (29), ya sea porque no aportan beneficio, porque la relación entre riesgos y beneficios no está clara o porque no existe suficiente evidencia para aconsejar su uso sistemático. En marzo de 2014, la base de datos «Do not do» contenía 972 recomendaciones (38).

Con este antecedente, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria de España, (semFYC), publicó 2 documentos para el uso más eficaz de los recursos de atención a la salud en relación con la indicación de pruebas diagnósticas o tratamientos, para evitar intervenciones innecesarias y con potenciales riesgos:

- Recomendaciones NO HACER, junio 2014, 15 propuestas.
- Recomendaciones NO HACER, junio 2015 Segunda parte, 15 propuestas nuevas (39).



La propuesta N° 9 de la segunda parte dice:

*No pautar paracetamol en dosis de 1 g de forma sistemática.
 La dosis de 650 mg es más segura e igual de eficaz.*

LA SENTENCIA

INOCENTE

El paracetamol, cuando se usa de acuerdo con las instrucciones del prospecto, es un fármaco seguro (40). La Organización Mundial de la Salud lo propone en su lista de medicamentos esenciales (41). Está permitido durante la lactancia y el embarazo (42).

Se utiliza, tanto para aliviar el dolor debido a su actividad analgésica, como para reducir la fiebre, gracias a su actividad antipirética. No tiene capacidad antiinflamatoria. Tampoco afecta a la coagulación ni a la agregación plaquetaria (43).

A diferencia del ibuprofeno, el paracetamol no se considera un fármaco gastrolesivo. Se absorbe de forma rápida y casi completa por el intestino delgado y más lentamente por vía rectal. (43,44).



| | | |
|---|---|--|
|  | Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad | Página 10 de 13 |
|  | Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia | Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020 |

NO TAN INOCENTE

Sin embargo, la sobredosis aguda, las dosis crónicas de más de 4 a 6 g/día e incluso dosis más bajas en ciertas poblaciones, pueden estar asociadas a hepatotoxicidad (alteración enzimática, hepatitis aguda e incluso muerte) (45).

El paracetamol se asocia a la ingestión tóxica más frecuente de una sustancia médica en el Reino Unido y en otros países de Europa (p. ej: Suecia) y es el medicamento más frecuente asociado a autolesiones intencionadas (46). Si el paciente acude a urgencias a tiempo después de una sobredosis, existe un antídoto eficaz disponible: N-acetilcisteína (NAC). La mayoría de los países han adoptado directrices que se basan en un nomograma para determinar si el paciente debe ser tratado con NAC o no, que relaciona la concentración sérica de paracetamol con el número de horas transcurridas entre la ingestión y el análisis de sangre. La mayoría de los episodios de toxicidad hepática se producen como consecuencia de acudir tardíamente al hospital (47).

¿Y en niños?

Si bien es un medicamento muy utilizado en niños, una sobredosis de paracetamol para ellos puede ser muy peligrosa. En el centro médico y de investigación estadounidense Mayo Clinic advierten que esto puede ocurrir porque no se mira bien en el prospecto la dosis correspondiente según edad y peso, o porque se utiliza una cuchara casera que da una medida mayor a la indicada, o porque no se tiene en cuenta que se le está dando también otro medicamento en cuya composición hay paracetamol (48).

Su uso prolongado en dosis altas produce nefropatía intersticial. La dosis en adultos no debe exceder de 4 g al día y en niños, siempre es conveniente ajustar la dosis al peso (10-15 mg/kg/dosis y 40-60 mg/kg/día). En general siempre se recomienda utilizar a la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible (49).


Se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares, o con disfunción renal grave (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos) (49).

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático. En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol (49).

Se debe evitar el uso simultáneo de distintos medicamentos que contengan paracetamol en su composición, ya que pueden dar lugar a cuadros de intoxicación (49).

Informe realizado por la Farm-Bioq. Alejandra de Guernica
 Servicio de Información de Medicamentos
 Área de Producción Científica HNST. Int: 606
 email: infomedicamentoshnst@gmail.com

*Revisado por la Dra. Sonia Uema. CIME-FCQ-UNC.
 Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba.*

| | | |
|---|---|--|
|  | Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad | Página 11 de 13 |
|  | Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia | Boletín de Seguridad Nº 5 Agosto 2020 |

Bibliografía

1. Sheen C, Dillon J, Bateman D, Simpson K, Macdonald T. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *Q J Med.* 2002;95:609–619.
2. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1948;94:29-38.
3. Consumer Healthcare Products Association. Joint Meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, Nonprescription Drugs Advisory Committee, and the Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee [Internet]. Briefing Book. Docket No. FDA 2009 – N-0138. CHPA; 29-30 junio 2009 [acceso: 14/07/2020]. Disponible en: <https://www.federalregister.gov/documents/2009/04/24/E9-9380/joint-meeting-of-the-drug-safety-and-risk-management-advisory-committee-nonprescription-drugs>
4. ANMAT. Vademecum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 14/07/2020]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul->
5. Davidson D, Eastham W. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966;55(12): 497-9.
6. Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. *Lancet.* 1971; i: 519-22
7. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975 Jun;55(6):871-6. PubMed ID: 1134886
8. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet.* 1995 Aug 26;346(8974):547-52. Review. PubMed ID: 7658783
9. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, Hunter DJ, Ferreira ML. Paracetamol para el tratamiento de los pacientes con artrosis de cadera o rodilla. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019; Issue 2. Art. No.: CD013273. DOI: 10.1002/14651858.CD013273
10. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, Pinheiro MB, Abdel Shaheed C, Maher C. Paracetamol para el dolor lumbar. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; Issue 6. Art. No.: CD012230. DOI: 10.1002/14651858.CD012230
11. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015;350:h1225. Publicado 2015 Mar 31. doi:10.1136/bmj.h1225
12. Blienden M, Paramore LC, Shah D, Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2014;7(3): 341-8.
13. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure [Internet] [publicado: 13/01/2011; actualizado: 07/02/2018; acceso: 17/07/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-prescription-acetaminophen-products-be-limited-325-mg-dosage-unit>
14. Food and Drug Administration. Acetaminophen Prescription Combination Drug Products with more than 325 mg: FDA Statement - Recommendation to Discontinue Prescribing and Dispensing [Internet] [publicado: 14/01/2014; acceso: 10/07/2020]. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112164138/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm381650.htm>
15. Food and Drug Administration. All manufacturers of prescription combination drug products with more than 325 mg of acetaminophen have discontinued marketing [Internet] [publicado: 26/03/2014; actualizado: 11/12/2014; acceso: 10/07/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/all-manufacturers-prescription-combination-drug-products-more-325-mg-acetaminophen-have-discontinued#:~:text=have%20discontinued%20marketing-,All%20manufacturers%20of%20prescription%20combination%20drug%20products%20with%20more%20than,of%20acetaminophen%20have%20discontinued%20marketing&text=%5B03%2D26%2D2014%5D,from%20taking%20too%20much%20acetaminophen.>

| | | |
|---|---|---|
|  | <p align="center">Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad</p> | <p align="right">Página 12 de 13</p> |
| | <p align="center">Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia</p> | <p align="right">Boletín de Seguridad N° 5 Agosto 2020</p> |

16. Food and Drug Administration. FDA recommends health care professionals discontinue prescribing and dispensing prescription combination drug products with more than 325 mg of acetaminophen to protect consumers [Internet] [publicado: 14/01/2014; acceso: 16/07/2020]. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20171114232248/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm381644.htm>
17. Food and Drug Administration. Know Concentration Before Giving Acetaminophen to Infants [Internet] [actualizado: 22/12/2011; acceso: 17/07/2020]. Disponible en: <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm284563.htm>
18. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen [Internet] [publicado: 01/08/2013; actualizada: 26/02/2016; acceso: 17/07/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-rare-serious-skin-reactions-pain-relieverfever-reducer>
19. Food and Drug Administration. Acetaminophen Information [Internet] [actualizada: 14/11/2017; acceso: 17/07/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/acetaminophen-information>
20. de Guernica A. Alerta de Seguridad: Paracetamol/Acetaminofeno. Informe del Comité de Farmacia y Terapéutica Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba, Argentina. Enero 2017. Alerta n° 1/2017.
21. Revised Guidance Document: Acetaminophen Labelling Standard [Internet] [modificado: 15/09/2016; acceso: 17/07/2020]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/revised-guidance-document-acetaminophen-labelling-standard.html>
22. Simpson K et al. Overdose pattern and outcome in paracetamol induced acute severe hepatotoxicity. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(2):773-82.
23. NSH-Symptoms-Poisoning [Internet] Londres: National Health System, © Crown copyright. Paracetamol [revisado: 31/08/2018; acceso: 17/07/2020]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/poisoning/symptoms/>
24. Hawton K. United Kingdom legislation on pack sizes of analgesics: background, rationale, and effects on suicide and deliberate self-harm. Suicide Life Threat Behav. 2002 Fall; 32(3):223-9. doi: 10.1521/suli.32.3.223.22169
25. Hawton K, Simkin S, Deeks J. et al/ UK legislation on analgesic packs: before and after study of long term effect on poisonings. BMJ. 2004 Nov 6; 329(7474): 1076. doi: 10.1136/bmj.38253.572581.7C
26. Morgan O, Majeed A. Restricting paracetamol in the United Kingdom to reduce poisoning: a systematic review. J Public Health (Oxf). 2005;27:12-8.
27. Hawkins LC, Edwards JN, Dargan PI. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature. Drug Saf. 2007;30(6): 465-79.
28. Buckley NA, Gunnell D. Does restricting pack size of paracetamol (acetaminophen) reduce suicides? PLoS Med. 2007;4(4):612-3.
29. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, Gunnell D, Kapur N. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. BMJ. 2013;346 f403.
30. Drug Safety Update. Paracetamol: updated dosing for children to be introduced [Internet]. Londres: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, © Crown copyright. [publicado: 11/12/2014; acceso: 10/08/2020]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/paracetamol-updated-dosing-for-children-to-be-introduced>
31. ANMAT. Novedades internacionales en seguridad de medicamentos (enero-junio 2011) [Internet]. Buenos Aires: Departamento de Farmacovigilancia, ANMAT; 2011. Paracetamol-Analgésico y Antipirético-Riesgo de alteraciones hepáticas [acceso: 10/08/2020].p.1. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/informe_primer_semestre_2011.pdf
32. Uso de medicamentos de venta libre. ANMAT informa sobre uso adecuado de Paracetamol e Ibuprofeno [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación; 20 de mayo de 2015 [acceso: 10/08/2020]. Disponible en:

| | | |
|---|---|--|
|  | Gobierno de la Provincia de Córdoba Ministerio de Salud Hospital de Niños de la Santísima Trinidad | Página 13 de 13 |
| | Servicio de Información de Medicamentos Comité de Farmacoterapia | Boletín de Seguridad Nº 5 Agosto 2020 |

http://www.msal.gob.ar/prensa/index.php?option=com_content&id=2683:anmat-informa-sobre-uso-adeecuado-de-paracetamol-e-ibuprofeno

33. Nogue S. Intoxicaciones agudas. Protocolos 2010. Paracetamol; 464-69.
34. Ferner RE., Dear JW, Batteman DN. Management of paracetamol poisoning. BMJ. 2011; 342:d2218 doi: 10.1136/bmj.d2218.
35. Palipane N., Jiad E., de Wolff JF. Paracetamol overdose. BrJ Hosp Med, February 2015;76.(2): C18-22
36. Dart RC et al. Acetaminophen Poisoning: an Evidence. Based Consensus Guideline for out of Hospital Management. Clin. Toxicology. (Phila), 2006, 44(1):1-18
37. Batteman DN et Vale A. Paracetamol (acetaminophen). Medicine 2016; 44 (3); 190-2
38. National Institute for Health and Care Excellence. Do not do recommendations [Internet]. Londres: NICE [acceso: marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/usingguidance/donotdorecommendations/>
39. Grupo de Trabajo semFYC. Recomendaciones “NO HACER” segunda parte [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria © 2013-2018; 2015 [acceso: 04/08/2020] Disponible en : <https://e-documentossemfyc.es/recomendaciones-no-hacer-2-a-parte/>
40. Temple de Anthony R, Temple Brigham R, Kuffner E. Posología y eficacia antipirética de acetaminofén oral en niños. Clin Ther . Septiembre de 2013; 35 (9): 1361-75.e1-45. doi: 10.1016 / j.clinthera.2013.06.022.
41. Robertson J, Forte G, Trapsida J, Hill. S. What essential medicines for children are on the shelf? Bulletin of the World Health Organization 2009;87:231-237. doi: 10.2471/BLT.08.053645
42. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mardby AC, Moretti ME, et al. Uso de medicamentos en el embarazo: un estudio transversal, multinacional basado en la web. BMJ Open. 2014;4: e004365.
43. Laurence L, Brunton B, Chabner B Knollmann C. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13ed. McGraw-Hill Medical; 2017.
44. Bannwarth B. Seguridad gastrointestinal del paracetamol: ¿hay algún motivo de preocupación? Expert Opin Drug Saf. 2004;3:269–272
45. Chiew A, Glud C, Brok J, Buckley N. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Hepato-Biliary Group Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb; 2018(2): CD003328.
46. Morgan O, Majeed A Restricting paracetamol in the United Kingdom to reduce poisoning: a systematic review J Salud pública (Oxf) Marzo de 2005; 27 (1): 12-8. doi: 10.1093 / pubmed / fdh200. Epub 2004 8 de diciembre.
47. Benito Gutierrez M, Fernández García-Abril C. Protocolo de intoxicación por paracetamol. 2013. UCI Pediatría y Neonatal. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Sociedad y Fundación Española de Cuidados Críticos Pediátricos SECIP.
48. Hoecker J, Mattle A. El paracetamol y los niños: Por qué la dosis es importante. Comité Editorial Mayo clinic [acceso 26/08/2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/childrens-health/in-depth/acetaminophen/art-20046721>
49. Centro de Información de Medicamentos-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet] Paracetamol. Ficha Técnica. Junio 2019. CIMA-AEMPS [acceso: 27/08/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68318/FT_68318.html#