



Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Paracetamol: restricciones de uso a nivel mundial y situación en Uruguay

Dras. Carolina Amigo, Viviana Dominguez y Maynés López

Paracetamol es un fármaco analgésico y antipirético, que si bien pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no presenta actividad antiinflamatoria ya que no inhibe la ciclooxigenasa (COX) en lugares con altas concentraciones de peróxido como los sitios de inflamación. Sus indicaciones aprobadas por las principales agencias reguladoras (Agencia Europea del Medicamento (EMA) y Food and Drug Administration (FDA)), son el tratamiento sintomático de dolor leve a moderado y el tratamiento de la fiebre.

Si bien sus efectos analgésicos se deben en parte al bloqueo de las enzimas COX, principalmente a nivel central pero también a nivel periférico, presenta otras acciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) que no están totalmente caracterizadas pero serían independientes de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El efecto analgésico vinculado al bloqueo de la COX se produciría por bloqueo de la isoforma COX3, que aumentaría el umbral del dolor. A su vez, paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. Su acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE1 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

Por vía oral se absorbe en forma rápida y completa, con biodisponibilidad de 75-85%. La concentración plasmática máxima varía según la presentación farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas. Se une 10% a proteínas plasmáticas. Su efecto máximo se produce entre 1 a 3 horas y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. Posee efecto de primer paso hepático con cinética lineal inicial. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 gramos (g). Paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5 a 3 horas, pero aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños. Una pequeña proporción de paracetamol experimenta N-hidroxilación mediada por enzimas de la familia CYP para formar N-acetyl-p-benzoquinoneimina (NAPQI), un metabolito altamente reactivo y tóxico. En condiciones normales reacciona con grupos sulfhidrilo presentes en el glutatión, lo que determina que se transforme en un metabolito inocuo.

Cuando existe depleción suficiente de las cantidades de glutatión, el NAPQI se une a macromoléculas celulares, desencadenando disfunción enzimática y el consiguiente mecanismo de lesión hepatocelular por necrosis.

Paracetamol comparte varios de los efectos adversos del grupo de los AINE, pero presenta algunas particularidades que lo identifican. A las dosis terapéuticas recomendadas suele ser bien tolerado. Los efectos adversos a nivel digestivo son de menor magnitud que el resto de los AINE y no se han descrito efectos adversos cardiovasculares. Raramente se asocia a nefropatía, alteraciones a nivel plaquetario y reacciones de hipersensibilidad. El mecanismo de producción de hepatotoxicidad es diferente al del resto de los AINE. Paracetamol produce injuria hepática de modo dosis dependiente. Puede ocurrir tras su administración en forma aguda o en dosis supra-terapéuticas reiteradas. Se considera que puede existir intoxicación aguda con dosis superiores a 7.5 g y crónica con dosis reiteradas mayores a 4 g. Algunos autores establecen el riesgo de letalidad con dosis que superen 20 g. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación ocurren en 4 fases. En las primeras 24 horas aparece anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos, seguido de una segunda fase que puede durar hasta 72 horas con disminución de la sintomatología pero continuo aumento de las transaminasas. La tercera fase ocurre luego del tercer día donde se evidencia la progresión de la lesión hepatocelular. Finalmente, entre el cuarto día y hasta 3 semanas después ocurre la necrosis hepática fulminante o la recuperación espontánea, esta última se observa en 72% de los casos.

Las situaciones que provocan inducción de la CYP (por fármacos inductores por ejemplo) o el agotamiento de glutatión (alcoholismo, desnutrición) aumentan el riesgo de injuria hepática.

Existe antídoto para la lesión hepatocelular por paracetamol, la N-acetil-cisteína (NAC), pero su uso tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, su eficacia es mayor al ser administrado en las primeras 10 horas post exposición por lo que muchas veces no se llega clínicamente a tiempo para su utilización. El carbón activado constituye una segunda opción terapéutica si no se dispone de NAC y es utilizado en las primeras 2 horas de exposición. Existen normogramas que valoran la concentración plasmática del paracetamol en función del tiempo de ingestión. De esta forma permiten calcular el riesgo de hepatotoxicidad tras la ingestión aguda del fármaco en concentraciones supratrapéuticas. Se ha establecido que con concentraciones plasmáticas por encima de 150 μM se debe administrar NAC.

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

Posteriormente se agregó otro 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 EEUU 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 año 2011 la FDA re-evaluó 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 EEUU.

Con respecto a la justificación de la dosis, no existen estudios que comparen la eficacia de paracetamol a dosis 325 mg vs 500 mg, siendo el cambio inicial en la dosis una decisión unilateral del fabricante de Tylenol™.

Concomitantemente en el Reino Unido ocurría una situación similar. En la década de los '90, 30 a 40% de los trasplantes hepáticos realizados por año tenían como causa la intoxicación hepática por paracetamol y este problema causaba entre 200 y 350 muertes anuales. Esto motivó que la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MRHA) 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 implicaba 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).

En nuestro país paracetamol se encuentra registrado en el Ministerio de Salud Pública (MSP) como un medicamento de venta libre. Esto significa que puede ser adquirido en las farmacias sin necesidad de contar con receta médica. Se comercializa únicamente en presentación vía oral, tanto en comprimidos, como en soluciones bebibles, y se encuentra disponible como fármaco único y en combinación con otros principios activos, como ibuprofeno, diclofenac, tramadol, cafeína, fenilefrina, pseudoefedrina, clorfeniramina y vitamina C. Las presentaciones incluyen dosis entre 250 y 1000 mg de paracetamol.

No existe en nuestro medio legislación que regule la dosis máxima por comprimido, o la cantidad de comprimidos por envase de paracetamol. Tampoco se encontraron estudios que caractericen el problema de las intoxicaciones por paracetamol en nuestro medio.

Por lo tanto, si bien la hepatotoxicidad por paracetamol es un riesgo conocido y ampliamente estudiado a nivel internacional, a nivel nacional no existe casuística publicada que caracterice el problema de las intoxicaciones. Sería conveniente caracterizar el problema utilizando todas las fuentes de información disponibles en nuestro medio (Fondo Nacional de Recursos, Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, etc.) de modo de contribuir a la generación de evidencia local.

Bibliografía

1. Laurence Brunton et al. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 12va ed. México: The McGraw-hill Companies; 2011.

2. Ficha técnica paracetamol (AEMPS)

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63646/FT_63646.pdf

3. 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* 7 (3), 341-348 ; 2014.

4. 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: 403

5. Prescription Drug Products Containing Acetaminophen; Actions to Reduce Liver Injury from Unintentional Overdose. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-01-14/html/2011-709.htm>

6. Krenzelok EP, Royal M. Confusion: Acetaminophen Dosing Changes Based on NO Evidence in Adults. *Drugs R D* 2012; 12 (2): 45-48.