

Para: **Profesionales Sanitarios**


De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

**NOTA INFORMATIVA
INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN)**

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Intoxicación por paracetamol Accidental

La Administración de Bienes Terapéuticos (TGA) de Australia aconsejó a los profesionales de la salud sobre los riesgos de hepatotoxicidad del paracetamol. Los efectos de hepatotoxicidad del paracetamol cuando se toma una sobredosis intencional son bien conocidos. Sin embargo, la hepatotoxicidad del paracetamol también puede ocurrir en otras situaciones, incluyendo sobredosis accidental y el uso en dosis normales.

Los factores de riesgo de hepatotoxicidad del paracetamol incluyen el ayuno, el consumo excesivo de alcohol regularmente y el uso concomitante de fármacos que inducen el citocromo P450 (CYP) 2E1 (por ejemplo, etanol).

La administración concomitante de paracetamol por vía oral e intravenosa es otra causa de la hepatotoxicidad. Cuando se administra paracetamol, se recomienda revisar otras fuentes de paracetamol. Se aconseja tanto a los consumidores y los proveedores asegurarse que la cantidad total de paracetamol de cualquier fuente no exceda la dosis máxima diaria de 4 gramos.

Nuevas orientaciones sobre el tratamiento de la sobredosis de paracetamol con acetilcisteína intravenosa

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (MHRA) ha anunciado la nueva orientación simplificada sobre el tratamiento de la sobredosis de paracetamol con acetilcisteína intravenosa. Esto incluye un nomograma de tratamiento actualizado. La nueva orientación es la siguiente:

- Basados en el nuevo nomograma de tratamiento, donde todos los pacientes con una determinación de los niveles de paracetamol en plasma en o por encima de la línea de 100 mg/L a las 4 horas y 15 mg/L en 15 horas después de la ingestión deben recibir N-acetilcisteína, independientemente de los factores de riesgo de la hepatotoxicidad.
- En caso de duda sobre el momento de la ingestión de paracetamol incluso cuando la ingesta se ha producido en un período de una hora o más – sobredosis escalonada - acetilcisteína se debe dar siempre sin demora (el nomograma no debe utilizarse)
- Administrar la dosis inicial de la N-acetilcisteína en perfusión durante 60 minutos para reducir al mínimo el riesgo de reacciones adversas comunes relacionadas con la dosis.
- Hipersensibilidad ya no es una contraindicación para el tratamiento con N-acetilcisteína.

La sobredosis de paracetamol puede causar daño al hígado que puede ser mortal. La N-acetilcisteína intravenosa es el antídoto para el tratamiento de la sobredosis de paracetamol y es prácticamente el 100% de efectividad en la prevención del daño hepático cuando se administra dentro de las primeras 8 horas de la sobredosis. Después de este tiempo la eficacia cae sustancialmente, ofreciendo sólo una ventana de tiempo muy limitado para prevenir eficazmente la hepatotoxicidad grave.

Anteriormente, se aconsejó a los profesionales de la salud que tratan la sobredosis de paracetamol, evaluar los factores de riesgo de hepatotoxicidad, como el consumo crónico de alcohol, medicaciones concomitantes y una ingesta nutricional deficiente.

Esto dio lugar a dos líneas en el nomograma de tratamiento - una para los pacientes con factores de riesgo y otra para los que no. La Comisión de Medicamentos Humanos (CHM) en revisión encontró que la base de pruebas para apoyar el uso de factores de riesgo era pobre e inconsistente, y que muchos de los factores de riesgo de hepatotoxicidad eran imprecisos y difíciles de determinar con suficiente certeza en la práctica clínica. Al eliminar la necesidad de evaluar los factores de riesgo de hepatotoxicidad, la indicación aprobada para N-acetilcisteína se simplifica en gran medida a una sola línea en el tratamiento de la sobredosis de paracetamol.

En el pasado también hubo un número considerable de informes de errores en la administración con N-acetilcisteína intravenosa, algunos de los cuales tenían el potencial para causar daño significativo. Un importante factor que contribuye a estos errores fue el régimen de dosificación complejo de N-acetilcisteína intravenosa. La CHM recomendó una serie de medidas para reducir la incidencia de los errores de administración, sobre todo la introducción de comprimidos de dosificación basados en el peso para los adultos y los niños para eliminar la necesidad de calcular la dosis.

La mayoría de las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la dosis se producen dentro de la primera hora de la infusión inicial de acetilcisteína. Suficiente evidencia de eficacia está disponible para el soporte que extiende el tiempo de la infusión inicial de 15 minutos a 60 minutos con el fin de reducir la incidencia de reacciones adversas.

Ahora no hay contraindicaciones específicas para la administración de N-acetilcisteína en el tratamiento de la sobredosis con paracetamol, incluyendo hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes en el producto. Incluso si un paciente tiene antecedentes de una reacción previa a la acetilcisteína intravenosa, los beneficios de la acetilcisteína son mayores que los riesgos en este tipo de casos, y los pacientes deben recibir tratamiento. Cualquier reacción de hipersensibilidad atribuida a la N-acetilcisteína es probable que sean de naturaleza anafilactoide; es decir, que no están mediadas inmunológicamente y por lo tanto no pueden ocurrir en la exposición repetida.

Grupo Farmacoterapéutico

Analgésicos y antipiréticos. Anilidas: paracetamol.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El 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. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

Probablemente, el paracetamol produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

Indicaciones Terapéuticas

- Alivio sintomático de dolores ocasionales leves o moderados.
- Estados febriles.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral, porque aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.
- Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción hepática y renal (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).

- 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.
- Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de paracetamol.
- El uso simultáneo de más de un medicamento que contiene paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación.
- Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol pueden producirse tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.
- Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g.

Sobredosis

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

- **FASE I** (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia.
- **FASE II** (24-48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina.
- **FASE III** (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST.
- **FASE IV** (7-8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por paracetamol: la N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/Kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/Kg de solución acuosa al 20%; pH 6,5), administrados por vía I.V. durante un período de 20 horas y 15 minutos.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- La hepatotoxicidad del paracetamol puede ocurrir cuando se toma una sobredosis intencional y también en otras situaciones, incluyendo sobredosis accidental y el uso en dosis normales.
- Entre los factores de riesgo de hepatotoxicidad del paracetamol tenemos el ayuno, el consumo excesivo de alcohol regularmente y el uso concomitante de fármacos que inducen el citocromo P450 (CYP) 2E1 (por ejemplo, etanol).
- Según las nuevas orientaciones sobre el tratamiento de la sobredosis de paracetamol con acetilcisteína intravenosa, todos los pacientes con determinación de los niveles de paracetamol en plasma en o por encima de la línea de 100 mg/L a las 4 horas y 15 mg/L en 15 horas después de la ingestión deben recibir N-acetilcisteína, independientemente de los factores de riesgo de la hepatotoxicidad.

- Se debe administrar la dosis inicial de la N-acetilcisteína en perfusión durante 60 minutos para reducir al mínimo el riesgo de reacciones adversas comunes relacionadas con la dosis.
- Se debe administrar N-acetilcisteína intravenosa, antídoto para el tratamiento de sobredosis de paracetamol, dentro de las primeras 8 horas de la sobredosis.
- La indicación aprobada para N-acetilcisteína, al eliminar la necesidad de evaluar los factores de riesgo de hepatotoxicidad, se simplifica en gran medida a una sola línea en el tratamiento de la sobredosis de paracetamol.
- La mayoría de las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la dosis se producen dentro de la primera hora de la infusión inicial de N-acetilcisteína. Suficiente evidencia de eficacia está disponible para soporte que extiende el tiempo de la infusión inicial de 15 minutos a 60 minutos con el fin de reducir la incidencia de reacciones adversas.
- No hay contraindicaciones específicas a la N-acetilcisteína en el tratamiento de la sobredosis de paracetamol, incluyendo hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes en el producto. Incluso si un paciente tiene antecedentes de una reacción previa a la acetilcisteína intravenosa, los beneficios de la acetilcisteína son mayores que los riesgos en este tipo de casos, y los pacientes deben recibir tratamiento. Cualquier reacción de hipersensibilidad atribuida a la N-acetilcisteína es probable que sea de naturaleza anafilactoide; es decir, que no están mediadas inmunológicamente y por lo tanto no pueden ocurrir en la exposición repetida.

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas se encuentran registrados 122 productos comerciales que contienen como principio activo paracetamol (o acetaminofén) como único ingrediente y en combinación con otros principios activos, en diferentes formas farmacéuticas para ser utilizados por vía oral.

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, sólo se han recibido en combinación con otros principios activos una notificación de sospechas de reacciones adversas (2008) donde se reportan: dolor abdominal, sensación quemante y diarrea las cuales podríamos considerar como manifestaciones clínicas de hepatotoxicidad.

Tomando como base las conclusiones de la revisión llevada a cabo, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda lo siguiente:

- Independientemente de los factores de riesgos de la hepatotoxicidad, todos los pacientes con un nivel de paracetamol en plasma establecido en o por encima de una línea que une los puntos de tratamiento de 100 mg/L a las 4 horas y 15 mg/L en 15 horas después de la ingestión deben recibir acetilcisteína.
- A los profesionales de la salud, administrar la dosis inicial de la N-acetilcisteína en perfusión durante 60 minutos para reducir al mínimo el riesgo de reacciones adversas comunes relacionadas con la dosis.
- A los profesionales de la salud, recordar que la N-acetilcisteína es el antídoto utilizado en el tratamiento de la sobredosis de paracetamol y el mismo se debe administrar dentro de las 8 horas de la sobredosis ya que después de este tiempo la eficacia cae sustancialmente.
- A los pacientes, evitar el uso de paracetamol en estado de ayuno, el consumo excesivo de alcohol regularmente y el uso concomitante de fármacos, ya que todas estas situaciones producen riesgo de hepatotoxicidad.
- A los profesionales de la salud y a los pacientes, recordar no exceder la dosis máxima diaria de 4 gramos de paracetamol.
- A los pacientes cualquier inquietud o consulta sobre el medicamento dirigirse a su médico.

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, fax 512-9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes bibliográficas:

- (1) <http://www.tga.gov.au/hp/msu-2012-04.htm#paracetamol>
- (2) <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON185624>
- (3) Agencia Española de Medicamentos (Agemed), España [en línea]
<http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/56423/FT_56423.pdf>

MFD -----última línea-----