

# PARACETAMOL

## Indicaciones

Indicaciones terapéuticas de paracetamol:

- 1) Fiebre, como antipirético en pacientes adultos y pediátricos en el tratamiento de síndromes gripales, enfermedades exantemáticas, afecciones agudas del tracto respiratorio, etc. En los síndromes gripales, el paracetamol puede asociarse con simpaticomiméticos, salicilatos, antihistamínicos, barbitúricos y cafeína.
- 2) Tratamiento sintomático del dolor de leve a moderado en caso de otitis media aguda (OMA), cefalea, neuralgia, dismenorrea, intervención quirúrgica, artrosis de rodilla y cadera (fármaco de primera línea en el tratamiento del dolor en caso de osteoartritis de rodilla y cadera, según lo establecido en las Recomendaciones EULAR, 2003 y 2005). En analgesia, el paracetamol puede asociarse con codeína y tramadol:
  - Con codeína, indicado en el tratamiento del dolor agudo (dolor postoperatorio, cefalea, migraña, dolor musculoesquelético/lumbalgia aguda) y en el dolor crónico persistente (dolor articular, lumbalgia crónica, artrosis de rodilla/cadera, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante)
  - Con tramadol, indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de leve a moderado

# Posología

## Monoterapia

### Analgésico

Oral, rectal.

Adultos: 0,5-1 g cada 4-6 horas; no superar la dosis máxima diaria de 4 g o 2,6 g en caso de tratamientos a largo plazo.

Niños: 10-15 mg/kg/dosis: no superar, en caso de administración múltiple en tiempos cercanos (24, 48 y 72 horas), la dosis de 90 mg/kg/día (Marchetti et al., 2004; AIFA, 2010).

### Otitis Media Aguda

Oral, rectal.

Niños: 10-15 mg/kg/dosis por 4-6 veces/día.

### Tratamiento sintomático de la cefalea en la edad pediátrica

Oral.

Niños (edad < 18 años): 15-20 mg/kg hasta 3 veces/día. El paracetamol es el tratamiento de primera línea en el tratamiento del ataque agudo de migraña en niños menores de 12 años.

### Artrosis de rodilla (gonartrosis)

Oral.

Adultos: dosis iguales o inferiores a 3 g/día incluso para tratamientos prolongados. A esta dosis, el paracetamol puede administrarse en combinación con otros fármacos con un buen perfil de seguridad (Recomendaciones EULAR 2003) (Jordan et al., 2003).

### Artrosis de cadera (coxartrosis)

Oral.

Adultos: dosis de hasta 4 g/día (guías de la American College of Rheumatology y EULAR 2005) (Zhang et al., 2005). El consenso italiano sobre las Recomendaciones EULAR 2005 para la artrosis de cadera ha establecido que la dosis máxima de paracetamol como fármaco de primera línea en el tratamiento del dolor sea de 3 g/día, administrable incluso a largo plazo (Punzi et al., 2006). Para mejorar la acción analgésica, el paracetamol puede asociarse con codeína.

## Formulaciones combinadas

### Preparados analgésicos-antipiréticos

#### Paracetamol más ácido acetilsalicílico

Oral.

Adultos: 125-400 mg/día (paracetamol) más 200-800 mg/día (ácido acetilsalicílico) repartidos en 1-4 dosis, con el estómago lleno.

Rectal.

Adultos: 500-1000 mg/día (paracetamol) más 700-1400 mg/día (ácido acetilsalicílico) repartidos en 2-4 dosis.

Adolescentes (12-16 años): 250-750 mg/día (paracetamol) más 350-1050 mg/día (ácido acetilsalicílico) repartidos en 1-3 dosis.

### **Paracetamol más ácido acetilsalicílico más ácido ascórbico**

Oral.

Adultos: 200-800 mg/día (paracetamol) más 300-1200 mg/día (ácido acetilsalicílico) más 300-1200 mg/día (ácido ascórbico) repartidos en 1-4 dosis, con el estómago lleno.

### **Paracetamol más ácido acetilsalicílico más cafeína**

Oral.

Adultos: 125-900 mg/día (paracetamol) más 100-1500 mg/día (ácido acetilsalicílico) más 25-150 mg/día (cafeína) repartidos en 1-6 dosis, con el estómago lleno.

Adolescentes (12-16 años): 62,5-375 mg/día (paracetamol) más 125-750 mg/día (ácido acetilsalicílico) más 12,5-75 mg/día (cafeína) repartidos en varias dosis, con el estómago lleno.

### **Paracetamol más cafeína**

Oral.

Adultos, niños (edad > 15 años): 1-3 g/día (paracetamol) más 130-390 mg/día (cafeína) repartidos en 2-3 dosis diarias. No superar las dosis recomendadas.

### **Paracetamol más cafeína más clorfenamina más isopropamida**

Oral.

Adultos: 1000 mg/día (paracetamol) más 50 mg/día (cafeína) más 16 mg/día (maleato de clorfenamina) más 0,4 mg/día (yoduro de isopropamida) repartidos en 2 dosis, cada 12 horas.

### **Paracetamol más cafeína más clorfenamina más isopropamida más ácido ascórbico**

Oral.

Adultos: 1000 mg/día (paracetamol) más 50 mg/día (cafeína) más 16 mg/día (maleato de clorfenamina) más 0,4 mg/día (yoduro de isopropamida) más 1000 mg/día (ácido ascórbico) repartidos en 2 dosis, cada 12 horas.

### **Paracetamol más ácido ascórbico**

Oral.

Adultos: 330-3000 mg/día (paracetamol) más 50-1200 mg/día (ácido ascórbico) repartidos en varias dosis.

Adolescentes (13-15 años): 330-495 mg/día (paracetamol) más 200-300 mg/día (ácido ascórbico) repartidos en 1-3 dosis.

Niños (7-13 años): 165-990 mg/día (paracetamol) más 100-600 mg/día (ácido ascórbico) repartidos en 1-3 dosis.

### **Paracetamol más ácido ascórbico más propifenazona**

Oral.

Adultos: 900-1200 mg/día (paracetamol) más 450-600 mg/día (ácido ascórbico) más 450-600 mg/día (propifenazona) repartidos en varias dosis.

### **Paracetamol más clorfenamina**

Oral.

Adultos: 300-600 mg/día (paracetamol) más 2-4 mg/día (clorfenamina) repartidos en 1-2 dosis.

Niños: 2,5-5 ml de solución (contiene paracetamol 2400 mg/100 ml más clorfenamina 15 mg/100 ml) cada 4-6 horas, según el peso corporal.

Rectal.

Adultos: 300-600 mg/día (paracetamol) más 2-4 mg/día (clorfenamina).

Niños (mayores de 5 años): 300 mg/día (paracetamol) más 2 mg/día (clorfenamina) repartidos en 2 dosis.

Niños (3-5 años): 150-300 mg/día (paracetamol) más 1-2 mg/día (clorfenamina) repartidos en 1-2 dosis.

### **Paracetamol más clorfenamina más cafeína**

Oral.

Adultos: 400 mg (paracetamol) más 2 mg (maleato de clorfenamina) más 25 mg (cafeína) cada 6 horas.

### **Paracetamol más clorfenamina más ascorbato de sodio**

Oral.

Adultos: 600 mg/día (paracetamol) más 4 mg/día (maleato de clorfenamina) más 560 mg/día (ascorbato de sodio) repartidos en dos dosis diarias, con el estómago lleno.

### **Paracetamol más ibuprofeno**

Oral.

Adultos: 500-1000 mg (paracetamol) más 150-300 mg (ibuprofeno) cada 6 horas. Dosis máxima diaria: 3000 mg (paracetamol) más 900 mg (ibuprofeno). La combinación fija de paracetamol e ibuprofeno debe utilizarse a la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible para obtener alivio de los síntomas dolorosos. No se recomienda la asociación en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Paracetamol más pseudoefedrina**

Oral.

Adultos: 300-1200 mg/día (paracetamol) más 30-120 mg/día (pseudoefedrina) repartidos en 1-4 dosis con el estómago lleno. No superar la dosis máxima recomendada.

### **Paracetamol más difenhidramina más pseudoefedrina**

Oral.

Adultos, Niños (edad > 12 años): 2000 mg/día (paracetamol) más 180 mg/día (pseudoefedrina clorhidrato) más 25 mg/día (difenhidramina clorhidrato) repartidos según prescripción médica.

### **Paracetamol más propifenazona**

Oral.

Adultos: 400-1200 mg/día (paracetamol) más 572-1716 mg/día (propifenazona) repartidos en 2-3 dosis.

Niños: 200-600 mg/día (paracetamol) más 286-858 mg/día (propifenazona) repartidos en 2-3 dosis.

### **Paracetamol más propifenazona más cafeína**

Oral.

Adultos: 250-1000 mg/día (paracetamol) más 150-600 mg/día (propifenazona) más 25-100 mg/día (cafeína) repartidos en varias dosis.

### **Paracetamol más propifenazona más cafeína más tiamina**

Oral.

Adultos, adolescentes (más de 12 años): 610-930 mg/día (paracetamol) más 300-450 mg/día (propifenazona) más 50-75 mg/día (cafeína) más 30-45 mg/día (tiamina).

### **Paracetamol más propifenazona más ácido ascórbico**

Oral.

Adultos: 300-1200 mg/día (paracetamol) más 150-600 mg/día (propifenazona) más 150-600 mg/día (ácido ascórbico) repartidos en 1-4 dosis durante no más de 7 días.

### **Paracetamol más sobrerol**

Oral.

Adultos: 600-1200 mg/día (paracetamol) más 300-600 mg/día (sobrerol).

O bien, 4-6 cucharaditas/día de jarabe (contiene paracetamol 1280 mg/100 ml más sobrerol 800 mg/100 ml).

Niños (más de 4 años): 90-180 gotas de solución (contiene paracetamol 133 mg/ml más sobrerol 83 mg/ml) repartidas en 3-4 dosis.

Niños (1-4 años): 45-120 gotas de solución (contiene paracetamol 133 mg/ml más sobrerol 83 mg/ml) repartidas en 3-4 dosis.

Niños (menos de 1 año): 45-60 gotas/día de solución (contiene paracetamol 133 mg/ml más sobrerol 83 mg/ml) repartidas en 3-4 dosis.

Rectal:

Adultos: 1000 mg/día (paracetamol) más 400 mg/día (sobrerol).

Niños: 500 mg/día (paracetamol) más 200 mg/día (sobrerol).

### **Paracetamol más dextrometorfano más doxilamina**

Oral.

Adultos, adolescentes (más de 12 años): 30 ml/día de solución (contiene paracetamol 2 g/100 ml más dextrometorfano 0,05 g/100 ml más doxilamina 0,025 g/100 ml). No superar los 3 días de tratamiento; administrar antes de acostarse y con el estómago lleno.

### **Paracetamol más feniramina más fenilefrina**

Oral.

Adultos: 250-1250 mg/día (paracetamol) más 20-120 mg/día (feniramina) más 10-60 mg/día (fenilefrina) repartidos en varias dosis. No superar la dosis máxima diaria.

### **Paracetamol más fenilefrina más ácido ascórbico**

Oral.

Adultos: 600-1800 mg/día (paracetamol) más 10-30 mg/día (fenilefrina clorhidrato) más 40-120 mg/día (ácido ascórbico) repartidos en 2-3 dosis diarias.

### **Paracetamol más ácido ascórbico más dimetofrina más cafeína más clorfeniramina más isopropamida**

Oral.

Adultos, niños (más de 12 años): 125-375 mg (paracetamol) más 30-90 mg (ácido ascórbico) más 25-75 mg (dimetofrina) más 15-45 mg (cafeína) más 2,5-7,5 mg (clorfeniramina) más 0,2-0,6 mg (isopropamida) repartidos en 2-3 dosis.

### **Paracetamol más codeína**

Oral, rectal.

Adultos: 500-3000 mg/día (paracetamol) más 30-180 mg (codeína).

Niños (edad < 18 años): 10-20 mg/kg/dosis (paracetamol) más 0,5-1 mg/kg/dosis (codeína) (Marchetti et al., 2004).

### **Paracetamol más oxicodona**

Oral.

Adultos: 1300 mg/día (paracetamol) más 20-80 mg/día (oxicodona) repartidos en 4 dosis diarias, cada 6 horas. No superar la dosis máxima de 4 g/día para paracetamol y 80 mg/día para oxicodona.

### **Paracetamol más tramadol**

Oral:

Adultos y niños (edad > 12 años): 650 mg/día (paracetamol) más 75 mg/día (tramadol). Las dosis pueden aumentarse hasta 2600 mg/día para el paracetamol y

300 mg/día para el tramadol. El intervalo entre las dosis no debe ser inferior a 6 horas.

Niños (edad  $\leq 12$  años): no se recomienda la asociación de paracetamol con tramadol.

Ancianos: no se requiere ajuste de la dosis, pero se debe tener en cuenta que en pacientes mayores de 75 años la vida media de eliminación del tramadol aumenta en un 17%.

Pacientes con insuficiencia renal (Clcr: 10-30 ml/min): aumentar el intervalo entre las dosis a 12 horas. En pacientes sometidos a diálisis no es necesario administrar una dosis adicional post-dialisis.

Pacientes con insuficiencia renal (Clcr  $< 10$  ml/min): no se recomienda la combinación de paracetamol y tramadol debido al tramadol.

Pacientes con insuficiencia hepática (clase Child-Pugh B, insuficiencia hepática moderada): administrar la combinación de paracetamol y tramadol con precaución; evaluar la prolongación del intervalo de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática (clase Child-Pugh C, insuficiencia hepática grave): la combinación de medicamentos no se recomienda debido a la presencia de paracetamol.

## **Preparados sedantes para la tos**

### **Paracetamol más prometazina más dextrometorfano**

Oral.

Adultos: 20 ml/día de jarabe que contiene (paracetamol 2,5 g/100 ml, clorhidrato de prometazina 100 mg/100 ml, bromhidrato de dextrometorfano 75 mg/100 ml), en una única administración diaria, por la noche, con el estómago lleno. No se debe exceder un período de tratamiento de 3 días.

Adolescentes (12-16 años): 10 ml/día de jarabe que contiene (paracetamol 2,5 g/100 ml, clorhidrato de prometazina 100 mg/100 ml, bromhidrato de dextrometorfano 75 mg/100 ml), en una única administración diaria, por la noche, con el estómago lleno. No se debe exceder un período de tratamiento de 3 días.

## **Preparados descongestionantes**

### **Paracetamol más tripolidina más pseudoefedrina**

Oral.

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años): 600–900 mg/día de paracetamol más 5–7,5 mg/día de tripolidina más 120–180 mg/día de pseudoefedrina, fraccionados en 2–3 administraciones diarias.

Alternativamente, 24–36 ml/día de jarabe que contiene (paracetamol 2,5 g/100 ml, tripolidina 0,021 g/100 ml, pseudoefedrina 0,5 g/100 ml), repartidos en 2–3 tomas al día.

Niños (6-12 años): 12-18 ml/día del mismo jarabe (paracetamol 2,5 g/100 ml, tripolidina 0,021 g/100 ml, pseudoefedrina 0,5 g/100 ml), repartidos en 2-3 administraciones diarias.

## **Preparados antiespasmódicos**

### **Paracetamol más bromuro de butilbromuro de escopolamina**

Oral.

Adultos: 500-3000 mg/día de paracetamol más 10-60 mg/día de bromuro de butilbromuro de escopolamina, fraccionados en varias tomas diarias. No se deben superar las dosis máximas recomendadas.

Rectal.

Adultos: 800-3200 mg/día de paracetamol más 10-40 mg/día de bromuro de butilbromuro de escopolamina, divididos en 1 a 4 administraciones diarias. No se deben superar las dosis máximas recomendadas.

# Contraindicaciones

Contraindicaciones para el uso de paracetamol:

- 1) Hipersensibilidad.
- 2) Insuficiencia hepática grave.

# Advertencias

**Fiebre:** las guías clínicas del NICE (National Institute for Clinical Excellence) sobre el uso de antipiréticos en pacientes pediátricos recomiendan no administrar estos fármacos con el único propósito de reducir la fiebre en ausencia de otros síntomas. Los antipiréticos, incluido el paracetamol, no disminuyen el riesgo de convulsiones febriles; deben administrarse únicamente si la fiebre supera los 38,5 °C y/o si se asocia a otros síntomas como fatiga, malestar general, cefalea o dolor.

**Cefalea por abuso/cefalea de rebote:** la administración excesiva de paracetamol para el tratamiento sintomático de la cefalea puede, en pacientes predispuestos, inducir cefalea por abuso de medicación (MOH, medication-overuse headache), también conocida como cefalea de rebote. La MOH parece limitarse a pacientes con trastornos cefalálgicos preexistentes, en particular aquellos con migraña o cefalea tensional. Puede presentarse con las mismas características del tipo de cefalea que sufre el paciente (empeoramiento del cuadro preexistente) o con un perfil clínico diferente; típicamente es bilateral, con dolor opresivo o constrictivo. La MOH responde a la suspensión del fármaco implicado: la cefalea se resuelve por completo o retorna a sus características originales en un plazo de dos meses tras la interrupción del medicamento. El mecanismo fisiopatológico de la MOH no se comprende del todo; se ha planteado una posible predisposición genética, dado que se ha observado desarrollo de esta condición en pacientes migrañosos tratados con analgésicos para afecciones dolorosas distintas de la cefalea. También se ha sugerido que la administración prolongada de analgésicos podría inducir modificaciones en la expresión, sensibilización y activación de los receptores nerviosos implicados. En población pediátrica, el abuso de paracetamol —considerado de primera elección para el tratamiento de crisis migrañosas leves o moderadas en menores de 12 años— puede favorecer la cronificación de la cefalea. Por tanto, se recomienda restringir su uso a la fase aguda, manteniendo la posología dentro del rango de dosificación recomendado.

**Toxicidad hepática:** la dosis mínima única tóxica en adultos sanos oscila entre 7,5 y 10 gramos, y es igual o superior a 150 mg/kg en niños. El paracetamol puede inducir hepatotoxicidad, especialmente cuando se administra a dosis elevadas o si el intervalo entre dosis es inferior al recomendado (4–6 horas). Los síntomas de hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, somnolencia, sudoración, dolor abdominal, elevación de transaminasas y de la bilirrubina sérica, así como aumento del tiempo de protrombina por encima de 20 segundos. A continuación, pueden desarrollarse insuficiencia hepática, encefalopatía, coma y muerte. La insuficiencia hepática puede complicarse con acidosis, edema cerebral, hemorragias, hipoglucemia, hipotensión, infecciones e insuficiencia renal.

El riesgo de hepatopatía puede incrementarse en pacientes tratados con fármacos que inducen el metabolismo oxidativo del paracetamol; en situaciones de ayuno o dietas hipoproteicas (Whitcomb et al., 1994); en casos de deficiencia de vitamina E; y en los primeros días tras la interrupción del consumo de alcohol en alcohólicos crónicos (Gómez-Moreno et al., 2008).

Para reducir el riesgo de hepatotoxicidad, la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. recomendó, a partir de enero de 2014, evitar la prescripción de combinaciones farmacológicas que contengan paracetamol en dosis superiores a 325 mg (FDA, 2014). En Estados Unidos, aproximadamente la mitad de los casos de insuficiencia hepática relacionada con paracetamol se deben a sobredosis accidentales. Se han reportado casos graves de insuficiencia hepática en pacientes que habían ingerido más paracetamol del prescrito en 24 horas, o que habían consumido simultáneamente varios productos que contenían paracetamol, o que habían combinado su uso con alcohol. En algunos de estos casos, la insuficiencia hepática requirió trasplante hepático o causó la muerte del paciente (FDA, 2014).

**Insuficiencia hepática:** el paracetamol debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, debido al mayor riesgo de hepatotoxicidad inducida por el fármaco. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el uso de paracetamol no está recomendado.

**Reacciones dermatológicas graves:** el paracetamol puede inducir, aunque raramente, reacciones cutáneas graves (Halevi et al., 2000; Trujillo et al., 2010; Leger et al., 1998; Bygum et al., 2004). Estas reacciones incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y la pustulosis exantemática aguda generalizada, y pueden llegar a ser letales. Si durante el tratamiento con medicamentos que contienen paracetamol se presentan lesiones cutáneas (enrojecimiento, pústulas, ampollas, manchas, etc.), debe suspenderse inmediatamente la administración de paracetamol y se debe consultar al médico para evaluar las reacciones dermatológicas.

**Alcoholismo:** la interacción entre alcohol y paracetamol es compleja. Puede existir una mayor vulnerabilidad a los efectos hepatotóxicos del paracetamol, sobre todo cuando se administra durante los primeros días de abstinencia en alcohólicos crónicos. Por lo tanto, en estos casos, podría ser razonable evitar la interrupción abrupta del consumo de alcohol durante el tratamiento con paracetamol (Gómez-Moreno et al., 2008). Aunque el consumo crónico de alcohol no conlleva necesariamente un aumento de la hepatotoxicidad iatrogénica cuando el paracetamol se administra a dosis terapéuticas recomendadas (Prescott, 2000), el riesgo potencial puede aumentar en presencia de factores predisponentes adicionales como disfunción hepática preexistente y/o depleción de las reservas de glutatión (implicado en la eliminación del metabolito hepatotóxico del paracetamol, *N-acetil-p-benzoquinoneimina*).

**Desnutrición crónica:** los pacientes con desnutrición crónica presentan un mayor riesgo de daño hepático incluso con dosis terapéuticas de paracetamol, debido a una capacidad metabólica hepática reducida.

**Pacientes nefropáticos/deshidratados:** en pacientes pediátricos con deshidratación o insuficiencia renal, el paracetamol representa el fármaco de elección frente al ibuprofeno (Jhon et al., 2007).

**Nefropatía crónica:** en pacientes con nefropatía crónica no es necesario reducir la dosis de paracetamol. Se considera que existe nefropatía crónica en estadio inicial cuando hay daño renal confirmado (por anomalías histopatológicas o marcadores de daño renal) durante al menos 3 meses. En estadios más avanzados, es suficiente

para el diagnóstico una disminución persistente ( $\geq 3$  meses) de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) (DTB, 2006).

**Déficit de G6PD:** la administración de paracetamol a dosis terapéuticas no induce hemólisis en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Esta enzima es fundamental para la estabilidad eritrocitaria; su deficiencia puede exponer a los eritrocitos a estrés oxidativo y provocar hemólisis (anemia hemolítica). La relación causal entre el paracetamol y la anemia hemolítica no ha sido confirmada. Los episodios de anemia hemolítica notificados en asociación con el paracetamol se atribuyen, muy probablemente, a una sobredosis (Beutler, 1991; Bartsocas, 1982; Pootrakul et al., 1983; Cottava et al., 1990).

**Colestiramina:** se recomienda administrar colestiramina al menos una hora después de la toma de paracetamol, ya que esta puede reducir la absorción del paracetamol administrado por vía oral.

**Cloranfenicol:** se debe reducir la dosis de cloranfenicol cuando se administra concomitantemente con paracetamol.

**Warfarina:** en pacientes tratados con warfarina, la administración de paracetamol en dosis iguales o superiores a 2 g/día durante varios días requiere un control más frecuente del índice INR con respecto a los intervalos previstos, debido a la posible interacción farmacológica que puede incrementar el INR y, en consecuencia, aumentar el riesgo de hemorragia.

**Aspartamo:** la presencia de aspartamo entre los excipientes constituye una contraindicación para la administración del medicamento en pacientes con fenilcetonuria.

**Sacarosa:** las formulaciones en jarabe a base de paracetamol deben ser administradas con precaución en pacientes diabéticos, ya que pueden contener sacarosa.

**Metabisulfito de sodio:** algunas formulaciones farmacéuticas pueden contener metabisulfito de sodio entre sus excipientes. Esta sustancia puede desencadenar reacciones alérgicas, incluida broncoconstricción grave, en personas sensibles y en pacientes asmáticos.

**Embarazo:** los estudios clínicos en humanos no han mostrado efectos teratógenos ni fetotóxicos. Basándose en pequeños estudios, el uso de paracetamol durante el embarazo se ha asociado con una reducción del riesgo de aborto espontáneo y de parto prematuro. La FDA ha clasificado el paracetamol en la categoría B para su uso en el embarazo (la categoría B incluye medicamentos cuyos estudios de reproducción en animales no han mostrado riesgo para el feto y para los cuales no existen estudios controlados en humanos, o medicamentos cuyos estudios en animales han mostrado efectos adversos —además de disminución de la fertilidad— no confirmados en estudios controlados en mujeres durante el primer trimestre y sin evidencia de riesgo en fases avanzadas del embarazo).

**Lactancia:** el paracetamol se excreta en la leche materna en cantidades clínicamente no relevantes. Con base en los datos disponibles en la literatura científica, el uso de paracetamol durante la lactancia no está contraindicado.

# Interacción

**Alcohol:** la interacción entre alcohol y paracetamol depende del tipo de intoxicación alcohólica, ya sea aguda o crónica. En caso de intoxicación aguda, el alcohol inhibe el metabolismo oxidativo del paracetamol y ejerce un efecto protector frente al daño hepático. Este efecto protector desaparece con la eliminación del alcohol del organismo y tiende a disminuir cuanto mayor es el intervalo entre la ingesta de alcohol y la de paracetamol (la protección es máxima si ambos se administran simultáneamente). A diferencia de la intoxicación aguda, el consumo crónico de alcohol provoca un aumento modesto (alrededor de 2 veces) y breve del isoenzima CYP2E1 (citocromo principalmente implicado en el metabolismo oxidativo del paracetamol en intoxicaciones agudas por alcohol), lo que sugiere que en condiciones de intoxicación crónica otros isoenzimas del citocromo están implicados. El etanol también es metabolizado por la CYP2E1 y al mismo tiempo actúa como su inductor; su ingesta crónica aumenta por tanto los niveles de esta enzima. Según los datos disponibles, no parece que el consumo crónico de alcohol incremente el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol, ni en caso de sobredosis ni con uso terapéutico. Sin embargo, los alcohólicos crónicos podrían ser más vulnerables a los efectos hepatotóxicos del paracetamol en los primeros días tras la suspensión del consumo de alcohol, cuando los niveles de CYP2E1 siguen siendo elevados por inducción y ya no existe competencia entre etanol y paracetamol como sustratos enzimáticos. Aun así, los estudios no evidencian efectos adversos significativos sobre las pruebas de función hepática incluso con la administración de la dosis terapéutica máxima en este período. Aunque no se puede excluir totalmente que el consumo crónico de alcohol aumente el riesgo de toxicidad hepática (probablemente debido a una disminución en las reservas de glutatión), no existen pruebas suficientes para confirmar una mayor toxicidad de la interacción fármaco-alcohol en alcohólicos crónicos frente a consumidores ocasionales o abstemios (Prescott, 2000; Gomez-Moreno et al., 2008).

**Análisis de laboratorio:** el paracetamol puede interferir en la medición del ácido úrico (cuando se usa el método del ácido fosfotúngstico) y en la medición de la glucemia (cuando se usa el método glucosa-oxidasa-peroxidasa).

**Anticoagulantes orales:** el paracetamol puede potenciar su acción farmacológica (Boeijinga et al., 1982).

**Anticonceptivos orales:** pueden reducir el efecto analgésico del paracetamol al incrementar su metabolismo (Miners et al., 1983).

**Barbitúricos:** aumentan el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol (Pirotte, 1984).

**Busulfano:** el paracetamol podría inhibir su metabolismo. Se recomienda precaución durante las 72 horas posteriores a la administración de paracetamol.

**Cafeína:** estudios in vitro sugieren que la cafeína puede favorecer la formación del metabolito hepatotóxico del paracetamol cuando ambos compuestos se administran en dosis elevadas. Esta interacción se ha observado a dosis de cafeína significativamente superiores a las ingeridas habitualmente mediante la dieta o formulaciones combinadas con paracetamol (Cameron et al., 2007).

**Carbamazepina, cimetidina, fenobarbital, glutetimida, rifampicina:** estos medicamentos inducen las monooxigenasas hepáticas y su administración conjunta con paracetamol requiere precaución.

**Cloranfenicol:** el paracetamol podría reducir su efecto farmacológico por aumento de su metabolismo.

**Colestiramina:** puede disminuir la velocidad de absorción del paracetamol.

**Diazepam, etinilestradiol:** el paracetamol podría aumentar su toxicidad (Mulley et al., 1978; Rogers et al., 1987).

**Meperidina, propantelina, pentazocina:** pueden disminuir la absorción del paracetamol.

**Metoclopramida, domperidona:** pueden acelerar la absorción del paracetamol.

**Probenecid:** puede reducir la depuración y aumentar la vida media del paracetamol (Kamali, 1993).

**Propranolol:** puede disminuir la depuración del paracetamol mediante inhibición metabólica (Baraka et al., 1989).

**Sulfinpirazona, tabaco:** pueden reducir la actividad del paracetamol (Dordoni et al., 1973; Miners et al., 1984).

**Tramadol:** la combinación con paracetamol ha mostrado un efecto analgésico aditivo en comparación con la monoterapia (Filitz et al., 2008).

**Warfarina:** el paracetamol puede aumentar la actividad anticoagulante de la warfarina, especialmente en tratamientos prolongados, aunque este efecto no es constante. Se ha sugerido que uno de los metabolitos del paracetamol podría inhibir la enzima vitamina K epóxido reductasa, implicada en la acción anticoagulante de la warfarina (Thijssen et al., 2004). La interacción entre paracetamol y warfarina presenta gran variabilidad interindividual: una misma dosis puede aumentar significativamente el INR en un paciente y no afectar a otro (lo que sugiere una posible base genética para esta variabilidad).

**Zidovudina:** su administración conjunta con paracetamol puede provocar granulocitopenia.

# Efectos indeseables

En una investigación llevada a cabo por el Centro de Toxicología de Milán (CAV) durante el periodo enero-febrero de 2007, se registraron 203 consultas por exposición a paracetamol, solo o en combinación con otros medicamentos (aproximadamente 800 casos anuales). El 63 % de los casos correspondía a niños menores de 6 años y alrededor del 89 % se debía a una exposición accidental. En el grupo de niños menores de 6 años, el 46 % de las exposiciones se atribuyó a errores terapéuticos por sobredosis. Las consultas se relacionaron, en orden decreciente, con la formulación en supositorios (53 casos en total, de los cuales 40 fueron por sobredosis, y entre estos, 38 en niños menores de 6 años), con la formulación en comprimidos/cápsulas/grageas (62 casos), y con la formulación en jarabe (33 casos). Los efectos adversos reportados en la población pediátrica incluyeron: hipotonía, hiporreactividad, daño hepático y renal (un caso en un niño de 4 años que había recibido paracetamol en jarabe a una dosis superior a 150 mg/kg en 24 horas), hipotermia (niño de 3 años tratado con supositorios de paracetamol a una dosis de 78 mg/kg en 24 horas junto con ibuprofeno), somnolencia, vómitos (exposición a paracetamol en jarabe, 42 mg/kg en un niño de 5 años y 154 mg/kg en un niño de 2 años), edema cutáneo (niño de 8 años tratado con supositorios de paracetamol 500 mg más AINE) (BIF, 2007).

En la Red Nacional de Farmacovigilancia en Italia, desde enero de 2001 hasta marzo de 2007, se reportaron 29 notificaciones de reacciones adversas graves al paracetamol en pacientes pediátricos (menores de 18 años), entre ellas 4 casos de síndrome de Stevens-Johnson y 3 casos de síndrome de Lyell.

En el informe sobre notificaciones de sospechas de reacciones adversas en edad pediátrica correspondiente al año 2008 en Italia, publicado por la AIFA (Agencia Italiana del Medicamento), el paracetamol ocupa el 16.º lugar con 159 notificaciones. Considerando únicamente el ámbito pediátrico, el paracetamol se encuentra en el 4.º lugar en la franja de edad de 1 mes a 2 años con 12 notificaciones, 2 de ellas graves (el primer lugar lo ocupa la combinación amoxicilina/ácido clavulánico con 23 notificaciones); ocupa el 6.º lugar en la franja de 2 a 11 años con 12 notificaciones, 4 de ellas graves (amoxicilina/ácido clavulánico en primer lugar con 52 notificaciones); y el 5.º lugar en la franja de 12 a 17 años con 9 notificaciones, 3 de ellas graves (amoxicilina/ácido clavulánico también en primer lugar con 26 notificaciones) (BIF, 2009).

En Estados Unidos, cada año, el uso inadecuado del paracetamol es responsable de aproximadamente 112.000 llamadas a los centros de toxicología, 56.000 visitas a urgencias, 26.000 hospitalizaciones y 450 muertes por sobredosis (la mayoría de los casos debidos a errores accidentales). Según el Toxic Exposure Surveillance System estadounidense, el 23 % de los casos de sobredosis en niños menores de 6 años se debe a la administración de dosis para adultos (Nourjah et al., 2006). La Agencia Americana del Medicamento, Food and Drug Administration (FDA), ha recomendado, a partir de enero de 2014, evitar la prescripción de combinaciones de medicamentos que contengan más de 325 mg de paracetamol por dosis, como medida preventiva para reducir las sobredosis accidentales del fármaco (Food and Drug Administration - FDA, 2014).

**Dermatológicos:** erupciones cutáneas; *muy raramente:* síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Se han observado reacciones cutáneas graves asociadas al uso de paracetamol tanto en pacientes pediátricos como adultos. Según los datos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA), el paracetamol administrado en monoterapia ha sido relacionado con 3 casos de SSJ, 17 de necrólisis epidérmica tóxica y 6 de PEGA. Ninguno de estos casos fue mortal, aunque todos requirieron hospitalización y se resolvieron tras la suspensión del fármaco. Un análisis adicional utilizando el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA (FAERS) entre 1969 y 2012 identificó 91 casos de SSJ/TEN y 16 de PEGA relacionados con medicamentos que contenían paracetamol, con 67 hospitalizaciones y 12 muertes. La mayoría de los fármacos implicados contenían exclusivamente paracetamol; algunos casos estaban vinculados al uso de formulaciones inyectables o combinaciones de dosis fijas con opioides. En la mayoría de los pacientes, las dosis administradas estaban dentro de los límites recomendados. De los 91 casos de SSJ, 6 se clasificaron como probablemente relacionados con paracetamol y el resto como posiblemente relacionados. De los 16 casos de PEGA, 1 fue clasificado como probablemente relacionado y los demás como posiblemente relacionados. De los siete casos considerados probables, seis requirieron hospitalización y uno resultó en fallecimiento. Los síntomas cutáneos surgieron entre las 24 horas y los ocho días desde el inicio de la terapia (FDA, 2013).

**Hematológicos:** trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis; *muy raramente:* coagulación intravascular diseminada (CID).

La CID es un proceso patológico sistémico caracterizado por una producción descontrolada de trombina, que puede conducir tanto a fenómenos tromboticos como hemorrágicos. Según los datos de la Red Nacional de Farmacovigilancia en Italia correspondientes al año 2005, se notificaron tres casos de CID durante tratamiento con paracetamol (dos en pacientes adultos y uno en un niño de 19 meses). En la literatura, los casos de CID se asocian mayoritariamente a hepatopatías inducidas por sobredosis de paracetamol; sin embargo, no existen pruebas concluyentes de una correlación directa entre el uso terapéutico de paracetamol y el desarrollo de CID (Resoconto GIF 2005, 2006; Read et al., 1986; Thornton et al., 1990).

**Hepáticos:** hepatitis tóxicas, especialmente en presencia de disfunción hepática preexistente; *muy raramente:* hepatitis fulminante. Se ha notificado un caso de hepatitis fulminante en un niño menor de 24 meses tratado durante 4 días con paracetamol a razón de 1 g/día (BIF, 2005). La malnutrición y el ayuno constituyen factores predisponentes para la hepatotoxicidad inducida por paracetamol, incluso a dosis terapéuticas (hasta 4 g/día en adultos). La hepatotoxicidad ha demostrado ser dosis-dependiente: una paciente malnutrida presentó toxicidad hepática con 4 g/día, pero no con 2,6 g/día (Kurtovic, Riordan, 2003).

**Músculoesqueléticos:** rabdomiólisis.

La literatura médica recoge pocos casos de rabdomiólisis atribuibles al paracetamol. Se han documentado dos casos tras su uso como antipirético: en el primero, con 1

g/día durante 2 días seguido de 4 g/día por otros dos días, en combinación con azitromicina (500 mg/día); en el segundo, tras tres días de tratamiento con 500 mg/día los dos primeros días y 2 g/día el tercero (Red Nacional de Farmacovigilancia, 2008). También se ha reportado un caso de rabdomiólisis por hipersensibilidad en un paciente de 17 años con antecedentes de alergia a antibióticos y al mismo paracetamol, tras la administración oral de una dosis de 400 mg (Moneret-Vautrin et al., 1999). Rabdomiólisis ha sido asimismo descrita en contextos de ingesta tóxica voluntaria con fines suicidas (Nelson et al., 2007; Yang et al., 2001).

**Renales:** necrosis papilar.

**Sistémicos:** reacciones de hipersensibilidad (también cruzadas con salicilatos), que incluyen urticaria, disnea, hipotensión, angioedema y erupciones cutáneas.

Las reacciones de hipersensibilidad al paracetamol son, en general, poco frecuentes y afectan principalmente a la piel y/o al sistema respiratorio, siendo el shock anafiláctico menos común (Bousetta et al., 2005; Daghfous et al., 2005; Juliade et al., 2000).

# Toxicidad

**Sobredosis:** el paracetamol presenta un índice terapéutico (relación entre DL50 y DE50) muy bajo, por lo que dosis apenas superiores a las terapéuticas pueden inducir intoxicación por sobredosis del fármaco.

En pacientes adultos, la sobredosis se produce con dosis de 7,5-10 g y provoca necrosis de las células hepáticas y renales; dosis de 25 g pueden ser potencialmente letales. En niños, se consideran potencialmente hepatotóxicas dosis iguales o superiores a 150 mg/kg

Para valorar el riesgo de daño hepático, es necesario determinar la concentración plasmática de paracetamol a partir de las 4 horas tras la ingestión. Concentraciones superiores a 300 mg/ml a las 4 horas o mayores de 45 mg/ml a las 15 horas provocan, en el 90% de los casos, lesiones hepáticas graves; concentraciones inferiores a 120 mg/ml a las 4 horas o a 30 mg/ml a las 12 horas se asocian con lesiones hepáticas moderadas.

Los síntomas aparecen dentro de las primeras 24 horas tras la intoxicación: náuseas, vómitos, sedación, sudoración, dolor abdominal. Este último puede ser indicativo del inicio del daño hepático, que se manifiesta entre las 24 y 48 horas posteriores a la ingestión y alcanza su punto máximo generalmente entre las 72 y 96 horas. Otros signos de hepatotoxicidad incluyen aumento de las transaminasas y de la concentración sérica de bilirrubina, así como prolongación del tiempo de protrombina por encima de los 20 segundos. Posteriormente pueden presentarse insuficiencia hepática, encefalopatía, coma y muerte. La insuficiencia hepática puede acompañarse de acidosis, edema cerebral, hemorragias, hipoglucemia, hipotensión, infecciones e insuficiencia renal.

El riesgo de hepatopatía es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o en tratamiento con fármacos que inhiben el metabolismo del paracetamol, en situaciones de ayuno o dietas pobres en proteínas (Whitcomb et al., 1994), así como en casos de deficiencia de vitamina E. La insuficiencia renal suele manifestarse junto a la hepática, aunque puede aparecer de forma aislada. También se han descrito alteraciones de la función cardíaca y pancreatitis en casos de sobredosis.

El daño hepático por sobredosis está causado por un metabolito altamente reactivo del paracetamol, la N-acetil-p-benzoquinonimina. A dosis terapéuticas, la cantidad de este metabolito formada por acción de oxidasas hepáticas y renales es eliminada mediante conjugación con glutatión y excretada como conjugado con mercaptopurina y cisteína. A dosis superiores, la cantidad de metabolito excede la disponibilidad de glutatión, el cual se agota en el intento de eliminar la benzoquinonimina; el exceso de metabolito se acumula en el organismo y se une a los grupos sulfhidrilo de las células hepáticas, alterando su función.

La administración de sustancias capaces de restaurar las reservas celulares de glutatión, como la acetilcisteína y la metionina, permite eliminar el exceso de metabolito, constituyendo así antídotos eficaces en caso de intoxicación por paracetamol.

El tratamiento de la sobredosis incluye: 1) lavado gástrico si el paracetamol fue ingerido en las 4 horas previas; 2) administración de carbón activado o colestiramina dentro de la primera hora tras la ingestión del antipirético; 3) infusiones glucosadas (para controlar la hipoglucemia); 4) transfusión de plasma o factores de coagulación (para controlar la hipoprotrombinemia); 5) administración parenteral de líquidos en caso de vómitos; 6) administración de compuestos sulfhidrilo como acetilcisteína y metionina (antídotos). La administración del antídoto debe mantenerse si las concentraciones plasmáticas de paracetamol indican un riesgo elevado de hepatotoxicidad; puede suspenderse si el riesgo se considera bajo.

En pacientes con antecedentes de alcoholismo o en tratamiento con inductores del metabolismo farmacológico (carbamazepina, fenitoína, barbitúricos), el antídoto debe administrarse incluso cuando la concentración plasmática de paracetamol sea igual al 50% del umbral de referencia.

La acetilcisteína debe administrarse lo antes posible, preferentemente dentro de las primeras 8 horas tras la ingestión del paracetamol. Puede provocar erupciones cutáneas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión (Mant et al., 1984). La posología en pacientes adultos es de 150 mg/kg por vía intravenosa en 15 minutos, seguida de dos perfusiones de 4 y 16 horas, respectivamente (50 mg/kg en 500 ml de solución glucosada la primera; 100 mg/kg en 1000 ml la segunda). La dosis total es de 300 mg/kg en 20 horas. Como alternativa, puede administrarse por vía oral: 140 mg/kg inicialmente, seguidos de 17 dosis de 70 mg/kg cada 4 horas (dosis total: 1330 mg/kg en 72 horas) (Meridith, Vale, 1986).

La metionina aumenta la síntesis hepática de glutatión; es más activa por vía oral que parenteral, aunque náuseas y vómitos pueden reducir su absorción y eficacia. La posología en adultos es de 2,5 g por vía oral, seguidos de tres dosis de 2,5 g cada 4 horas (dosis total: 10 g en 12 horas).

**Toxicidad reproductiva:** el paracetamol no presenta efectos teratogénicos. Su administración durante el embarazo se ha asociado a una reducción del riesgo de aborto espontáneo y partos prematuros (en estudios clínicos de pequeña escala). En un estudio que evaluó la exposición prenatal al paracetamol, se observó que las mujeres expuestas durante el tercer mes de embarazo presentaban un riesgo de parto prematuro de 1,14 (IC 95%: 1,03–1,26); este riesgo fue mayor en mujeres con preeclampsia (HR 1,55; IC 95%: 1,16–2,07), pero no en aquellas sin preeclampsia (HR 1,08; IC 95%: 0,97–1,20). El consumo de tabaco y café no modificó el efecto del paracetamol. El estudio no encontró asociaciones entre el uso de paracetamol y el riesgo de complicaciones prematuras, abortos espontáneos, muerte fetal, bajo peso al nacer ni alteraciones del crecimiento en relación con la edad gestacional (Rebordosa et al., 2009).

**DL50:** tras administración oral: 338 mg/kg (ratón). Tras administración intraperitoneal: 500 mg/kg (ratón).

# Propiedades Farmacológicas

El paracetamol (también conocido como acetaminofén) es un fármaco con actividad analgésica y antipirética; **no posee actividad antiinflamatoria** (inhibición selectiva de la síntesis de prostaglandinas). Químicamente, es un derivado del para-aminofenol.

El paracetamol se emplea en medicina como antipirético desde 1893.

Se administra por vía oral o rectal para reducir el dolor y la fiebre. Representa una alternativa válida a los salicilatos u otros AINEs cuando estos están contraindicados: asma, úlcera péptica, pacientes menores de 12 años (en niños menores de 12 años, la administración de salicilatos puede inducir el síndrome de Reye).

La falta de actividad antiinflamatoria a dosis terapéuticas se debe a la inhibición selectiva de la síntesis de prostaglandinas.

La acción analgésica del paracetamol se debe a: 1) inhibición de la ciclooxigenasa en las terminaciones nerviosas periféricas, bloqueando la aparición del impulso doloroso; 2) reducción de las interconexiones neuronales del estímulo nociceptivo, interfiriendo así en la transmisión entre la médula espinal y la corteza cerebral; 3) activación de las vías descendentes serotoninérgicas de modulación sobre las aferencias primarias nociceptivas. El paracetamol resulta eficaz como analgésico en formas de dolor sin componente inflamatorio, como la migraña, cefalea, dismenorrea, y dolor osteoarticular. Administrado por vía parenteral, se utiliza en el tratamiento del dolor postoperatorio y para el control de la fiebre en unidades de cuidados intensivos.

## Lumbalgia

El paracetamol se utiliza frecuentemente en el tratamiento de la lumbalgia aguda, y algunas guías clínicas (Europa, EE. UU.) lo incluyen entre los fármacos de primera elección (Guías Clínicas Siot, 2011; van Tulder et al., 2006; Chou et al., 2007). Sin embargo, algunos datos de la literatura no respaldan el uso del fármaco en el tratamiento del dolor lumbar en fase aguda. Las guías clínicas italianas para el tratamiento del dolor lumbar, financiadas por el Ministerio de Salud con la participación de diversas sociedades científicas, han clasificado al paracetamol, en función de la evidencia de eficacia, entre las intervenciones de "utilidad no determinada" en el tratamiento de la lumbalgia (Itinerarios diagnósticos y terapéuticos para la atención de pacientes con dolor lumbar, 2006). Utilizando varias bases de datos (Medline, Embase y CINAHL), algunos investigadores seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el paracetamol con "ningún tratamiento", con placebo o con "otro tratamiento". La revisión identificó 7 ensayos clínicos, con un total de 676 pacientes. Estos estudios, de pequeño tamaño (solo uno contaba con más de 25 pacientes por grupo) y considerados de baja calidad metodológica, no mostraron una eficacia estadísticamente significativa del paracetamol en el tratamiento de la lumbalgia (Davies et al., 2008).

Un resultado similar se observó en un ensayo clínico más reciente, de mayor tamaño, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, que incluyó a más de 1600 pacientes con

lumbalgia aguda, tratados durante un máximo de 4 semanas con paracetamol tres veces al día (3990 mg/día), con paracetamol "a demanda" (dosis máxima diaria de 4 g) o con placebo. El resultado clínico primario del estudio fue el tiempo necesario para el alivio del dolor lumbar, definido como una puntuación de dolor de 0 o 1 (en una escala de 0 a 10) mantenida durante una semana. Al final del estudio no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en cuanto al tiempo de recuperación (17 días vs 17 días vs 16 días, respectivamente: uso diario, uso "a demanda" y placebo) ni en cuanto a los efectos adversos (18,5% vs 18,7% vs 18,5%) (Williams et al., 2014). Según algunos investigadores que participaron en el ensayo, la ausencia de eficacia analgésica del paracetamol en el tratamiento de la lumbalgia podría deberse a que el dolor lumbar seguiría mecanismos fisiopatológicos diferentes de otras condiciones dolorosas en las que el paracetamol sí ha demostrado eficacia como analgésico, por ejemplo, el dolor dental o el dolor postoperatorio.

## **Osteoartritis**

El paracetamol está indicado para el tratamiento analgésico de la osteoartritis de cadera y rodilla, y es recomendado junto con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por las guías clínicas EULAR de 2003 y 2005 y por las guías NICE actualizadas en 2014 (Jordan et al., 2003; Zhang et al., 2005; Guías NICE, 2014). Sin embargo, un metanálisis realizado a partir de los datos de 74 estudios clínicos diferentes puso de manifiesto que el paracetamol, en dosis de 2 o 3 g/día, no tiene un efecto analgésico superior al de una sustancia placebo y que, en comparación con el paracetamol, es preferible administrar los antiinflamatorios diclofenaco, etoricoxib o rofecoxib (da Costa et al., 2016).

## **Paracetamol vs ibuprofeno**

La fiebre es un aumento de la temperatura corporal causado por una elevación del valor de referencia a nivel del centro hipotalámico termorregulador. Se diferencia de la hipertermia porque esta última implica un aumento no controlado de la temperatura corporal sin alterar el estado del centro termorregulador hipotalámico. La hipertermia resulta de una producción excesiva de calor y/o de la incapacidad del organismo para disipar el calor generado. Mientras que en la hipertermia la temperatura puede elevarse de forma repentina y significativa, en la fiebre el aumento parece estar fisiológicamente regulado y no suele superar los 41 °C. La fiebre representa un mecanismo homeostático de defensa del organismo frente a la agresión de patógenos en el contexto de la respuesta inmunológica.

La temperatura corporal varía a lo largo del día con oscilaciones de 0,5 °C. Se define fiebre como una temperatura igual o superior a 37,5 °C si se mide a nivel axilar, o superior a 38 °C, o que supere la fluctuación diaria normal del individuo.

En el tratamiento de los estados febriles en pacientes pediátricos, el paracetamol ha mostrado resultados comparables al ibuprofeno. En una revisión sistemática que incluyó 11 estudios clínicos (total de niños: 1982), no fue posible extraer conclusiones claras debido a que los estudios eran de pequeño tamaño y los fármacos se administraron en dosis variables (Goldman et al., 2004). En una segunda revisión sistemática se evaluaron solo ensayos clínicos aleatorizados y controlados en ciego (de los 10 estudios considerados, 8 también formaban parte de la revisión anterior,

con un total de 1078 niños). Del metanálisis se concluyó que el ibuprofeno (5-10 mg/kg) es ligeramente más eficaz que el paracetamol (10-15 mg/día) (un niño más de cada 7 tratados con ibuprofeno presentaba una reducción de la fiebre a las 4 y a las 6 horas respecto al paracetamol) (Perrot et al., 2004). Se ha observado que la administración de dosis de paracetamol entre 12,5-15 mg/kg/dosis provoca una reducción de la temperatura similar a la obtenida con ibuprofeno a dosis de 7,5-10 mg/kg/dosis (respectivamente  $-1,6$  °C vs  $-1,8$  °C).

La asociación de paracetamol con ibuprofeno o el uso alternado de ambos fármacos no ha producido beneficios clínicos evidentes que justifiquen su uso habitual. En el caso de la terapia combinada, aunque uno de los parámetros evaluados en los estudios clínicos —como la reducción de la temperatura corporal a la hora de la administración o la disminución de la duración del periodo febril— resultara más favorable con la combinación paracetamol más ibuprofeno respecto a los fármacos individuales, en realidad esta “ventaja” no se tradujo en un beneficio clínico significativo (Lal et al., 2000; Erlewyn-Lajeunesse et al., 2006; Hay et al., 2008).

En uno de los dos estudios clínicos que evaluaron el uso alternado de paracetamol e ibuprofeno, se observó una reducción de la temperatura corporal de 1 °C en un mayor número de pacientes pediátricos durante los tres días de tratamiento con administración alternada en comparación con los fármacos administrados por separado ( $p < 0,001$ ) (Sarrell et al., 2006). En el otro estudio, el porcentaje de niños con temperatura corporal normal tras 6 horas (variable principal) fue mayor en el grupo tratado con ibuprofeno y paracetamol a las 4 horas respecto al grupo tratado con ibuprofeno y placebo a las 4 horas (83,3 % vs 57,6 %) (Nabulsi et al., 2006).

La combinación de los dos fármacos, paracetamol e ibuprofeno, resultó más eficaz que el uso individual de los mismos en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en adultos y adolescentes (cirugía dental) (Atkinson et al., 2015; Derry et al., 2013; Sniezek et al., 2011; Mehlich et al., 2010). En niños sometidos a amigdalectomía, la combinación de ambos medicamentos no demostró una superioridad en términos de analgesia respecto al uso de cada uno por separado (Merry et al., 2013).

## **Paracetamol más tramadol**

La combinación de paracetamol con tramadol ha demostrado inducir un efecto analgésico aditivo. Esta asociación terapéutica fue equivalente a la combinación de paracetamol/hidrocodona en la reducción del dolor tras la extracción dental a las 4 y 8 horas (650/75 mg de paracetamol/tramadol equivalente a 650/10 mg de paracetamol/hidrocodona) (Frickie et al., 2002). En el tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía abdominal y ortopédica, la combinación de paracetamol con tramadol (dosis media de 1300 mg/día de paracetamol más 150 mg/día de tramadol durante 6 días) fue comparable a la de paracetamol con codeína (dosis media de 1290 mg/día de paracetamol más 129 mg/día de codeína) (Smith et al., 2004).

La combinación terapéutica de paracetamol/tramadol ha demostrado un efecto analgésico eficaz, superior al placebo, en el tratamiento del dolor crónico agudizado: dolor lumbar moderado, artrosis de cadera o rodilla, artritis reumatoide en

tratamiento con DMARD y con dolor no adecuadamente controlado con AINE (Ruoff et al., 2003; Peloso et al., 2004; Silverfield et al., 2002; Lee et al., 2006).

En el tratamiento del dolor lumbar, la administración de paracetamol más tramadol (dosis media diaria de 1462,5 mg/168,75 mg) no mostró diferencias respecto a la monoterapia con tramadol (dosis media diaria de 225 mg) en la reducción de los síntomas dolorosos. Después de 10 días, más del 80% de los pacientes, en cada grupo, había logrado un control satisfactorio del dolor (Perrot et al., 2006).

Considerando el perfil de tolerabilidad de la combinación paracetamol/tramadol, los efectos adversos más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) fueron cefalea, mareos y somnolencia. En estudios comparativos, la combinación con tramadol se asoció a una menor incidencia de estreñimiento y vómito en comparación con la combinación de paracetamol con codeína, pero a una mayor frecuencia de cefalea. La administración de paracetamol/tramadol (325/37,5 mg) mostró un menor impacto sobre los tiempos de reacción a estímulos visuales y en la inducción de somnolencia en comparación con la combinación paracetamol/codeína (500/30 mg) (somnolencia: 4% vs 50%) (Pickering et al., 2005).

## **Paracetamol y asma**

Algunos estudios epidemiológicos sugerirían un aumento del riesgo de asma en pacientes pediátricos y adultos expuestos al paracetamol, aunque estos datos requieren más investigaciones. El análisis de estudios transversales (13), de cohortes (4) y de casos y controles (2), que incluyó a más de 425.000 pacientes, indicó una razón de posibilidades agregada (OR) para el asma de 1,63 (IC 95%: 1,46-1,77) en pacientes que utilizaban paracetamol. El riesgo de asma en niños que habían tomado paracetamol en el año anterior al diagnóstico de asma y durante el primer año de vida correspondía a un valor de OR de 1,60 (IC 95%: 1,48-1,74) y 1,47 (IC 95%: 1,36-1,56), respectivamente. En un solo estudio, la razón de posibilidades indicó una correlación importante entre asma y paracetamol (OR de 3,23, IC 95%: 2,9-3,6). El riesgo relativo de asma y sibilancias en caso de exposición prenatal al paracetamol se expresó con un OR de 1,28 (IC 95%: 1,16-1,41) para el asma y de 1,50 (IC 95%: 1,10-2,05) para las sibilancias (Etminan et al., 2009).

# Farmacocinética

Tras la administración oral, el paracetamol se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. La absorción por vía rectal es aproximadamente la mitad que por vía oral.

La absorción oral es más rápida cuando el fármaco se administra en formas farmacéuticas efervescentes: tanto el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (27 frente a 45 minutos con comprimido efervescente y no efervescente, respectivamente) como el AUC 0-3 horas (223,8 frente a 198,2 micromoles-h/L) fueron mayores, mientras que el pico plasmático no mostró diferencias significativas (143 frente a 131 micromoles/L). Después de 15 minutos de la administración, el 85% de los pacientes que habían recibido comprimidos efervescentes de paracetamol habían alcanzado una concentración plasmática igual o superior a 70 micromoles/L (rango terapéutico: 70-230 micromoles/L), frente al 10% de los que habían tomado comprimidos no efervescentes. A los 30 minutos, los porcentajes en los dos grupos eran del 95% y del 45%, respectivamente (Rygnestad et al., 2000).

El paracetamol sufre un efecto de primer paso hepático.

Biodisponibilidad oral: 70% y 90% tras la administración de 0,5 g y 1-2 g, respectivamente.

Tiempo hasta el pico plasmático: 30-60 minutos.

Unión a proteínas plasmáticas: proporcional al nivel plasmático del fármaco. Para valores menores de 60 mg/L, el paracetamol no parece unirse a proteínas plasmáticas; para concentraciones tóxicas (hasta 280 mg/L), la unión a proteínas plasmáticas es del 20-50%. Entre el 10-20% del paracetamol circulante se une a los eritrocitos.

Volumen aparente de distribución: 0,9 L/kg.

El paracetamol se distribuye ampliamente en los tejidos del organismo. Atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

Es metabolizado en el hígado y conjugado con ácido glucurónico, sulfato y cisteína. En caso de sobredosis, aumenta la proporción de fármaco excretado como glucurónido (60-75% frente al 55%). Aproximadamente el 10% se convierte en N-acetil-p-benzoquinoneimina mediante oxidasa dependiente del citocromo P450 hepático; este metabolito es inactivado por glutatión y excretado en la orina en forma de cisteína y ácido mercaptúrico. En caso de dosis elevadas (superiores a 150 mg/kg en una sola administración o superiores a 90 mg/kg en 24 horas por dosis repetidas), el sistema de desintoxicación se satura, lo que provoca un aumento del metabolito libre, que se une de forma covalente a las proteínas de los hepatocitos, induciendo necrosis. La insuficiencia hepática aguda resultante puede conllevar pericarditis, hemorragias subendocárdicas y necrosis miocárdica. También puede producirse daño renal.

Vida media de distribución: 15 minutos (administración oral); 3-19 minutos (administración intravenosa).

Vida media de eliminación: 1-3 horas; se prolonga en neonatos, en caso de sobredosis y en insuficiencia hepática y renal.

El paracetamol se excreta en la orina como fármaco inalterado (menos del 5% de la dosis) o conjugado con ácido glucurónico (60% de la dosis), sulfato (35% de la dosis) y cisteína (3% de la dosis); también se han identificado pequeñas cantidades de derivados hidroxilados y desacetilados.

En caso de insuficiencia renal o diálisis, aumenta la concentración plasmática de paracetamol y de sus derivados conjugados (Prescott et al., 1989; Martin et al., 1993).

# Clasificación

## Fórmula molecular

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

## Peso molecular

151.17

## Código ATC

A03DB04

N02BE01

R01BA

R05DA20

# Bibliografía

- AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, 2010 disponible en línea [www.agenziafarmaco.it/ATTUALITA/section7b1e.html](http://www.agenziafarmaco.it/ATTUALITA/section7b1e.html) il 4 febbraio 2010.
- Atkinson H.C. et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2015, 71 (59), 579.
- Baraka O.Z. et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, 28, 230P.
- Bartsocas C.S., *Acta Haematol.*, 1982, 67, 228.
- Beutler E., *NEJM*, 1991, 24, 1743.
- Boeijinga J.J. et al., *Lancet*, 1982, 1, 506.
- BIF XII N 4, 2005, 163.
- BIF XIV N 2, 2007, 69.
- BIF XVI N 2, 2009, 79.
- Bousetta K. et al., *Allergy*, 2005, 60, 1174.
- Bygum A. et al., *Pediatr. Dermatol.*, 2004, 21 (3), 236.
- Cameron M.D. et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2007, 20, 1434.
- Chou R. et al., *Ann. Intern. Med.*, 2007, 147 (7), 478.
- Cooper S.A, *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.*, 1983, 23, 617.
- Cottava F. et al., *Pediatria medica e chirurgica*, 1990, 12, 631.
- da Costa B.R. et al., *Lancet.*, 2016, 387 (10033), 2093.
- Daghfous R. et al., *Therapie*, 2005, 60, 523.
- Davies R.A. et al., *Eur. Spine J.*, 2008, 17 (11), 1423.
- Derry C.J. et al., *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, 24, 6, CD010210.
- Dordoni B. et al., *BMJ*, 1973, 3, 86.
- Dtb, *Drug and Therapeutics Bulletin*, 2006, vol 44 (12), 89.
- Erlewyn-Lajeunesse M.D.S. et al., *Arch. Dis. Child*, 2006, 91, 414.
- Etminan et al., *Chest*, 2009, 136 (5), 1316.
- Filitz J. et al., *Pain*, 2008, 136, 262.
- Food and Drug Administration, FDA Drug Safety communication: FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer paracetamol, 2013, August 1, disponible en línea <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363041.htm>
- Food and Drug Administration - FDA, Drug safety and Availability, 2014, January 14 disponible en línea <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm381644.htm>
- Fricke J.R. et al., *Clin. Ther.*, 2002, 24, 953.

GIF Report 2005, May 2006, consulted February 2010 disponible en línea [www.gruppogif.org/segnali.htm](http://www.gruppogif.org/segnali.htm).

Goldman R.D. et al., *Ann. Pharmacother.*, 2004, 38, 146.

Gomez-Moreno G. et al., *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.*, 2008, 13 (4), E235.

Halevi A. et al., *Ann. Pharmacother.*, 2000, 34 (1), 32.

Hay A.D. et al., *BMJ*, 2008, 337, a1302.

Kamali F., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 45, 551.

Kurtovic J., Riordan S.M., *J. Intern. Med.*, 2003, 253, 240.

Jackson C. H. et al., *Can. Med. Ass. J.*, 1984, 131, 25.

Jhon C.M. et al., *Arch. Dis. Child.*, 2007, 92, 524.

Jordan K.M. et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 1145.

Juliade P.B. et al., *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2000, 85, 508.

Lal A. et al., *Indian J Pediatr.*, 2000, 67, 865.

Lee E.Y. et al., *Clin. Ther.*, 2006, 28, 2052.

Leger F. et al., *Acta Derm. Venereol.*, 1998, 78 (3), 222.

Linee Guida Siot, GIOT, 2011, 37, 113.

Linee Guida NICE, 2014, disponible en línea [nice.org.uk/guidance/cg177](http://nice.org.uk/guidance/cg177).

McClain C.J. et al., *JAMA*, 1980, 244, 251.

Mant T.G.K. et al., *BMJ*, 1984, 289, 217.

Marchetti F. et al., *Medico e bambino*, 2004, 24, 47.

Martin U. et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 45, 141.

Mehlich D.R., *Am. J. Med.*, 1983, 75, 47.

Mehlich D.R. et al., *Clin. Ther.*, 2010, 32 (5), 882.

Meredith T.J. Vale J.A., *Drugs*, 1986, 32 (Suppl.4), 177.

Merry A.F. et al., *Can. J. Anaesth.*, 2013, 60 (12), 1180.

Miners J.O. et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 16, 503.

Miners J.O. et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1984, 35, 480.

Mulley B.A. et al., *J. Clin. Pharmacol.*, 1978, 3, 25.

Nabulsi M.M. et al., *BMC Med.*, 2006, 4 (4), 4.

Nourjah P. et al., *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2006, 15, 398.

Peloso P.M. et al., *J. Reumatol.*, 2004, 31, 2454.

Perrott D.A. et al., *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2004, 158, 521.

Perrot S. et al., Clin. Ther., 2006, 28, 1592.

Pickering G. et al., Fundam. Clin. Pharmacol., 2005, 19, 707.

Pirotte J.H., Ann. Intern. Med., 1984, 101, 143.

Pootrakul P. et al., Acta Haematol., 1983, 69, 358.

Prescott L.F. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 1989, 36, 291.

Punzi L. et al., Reumatismo, 2006, 58 (4), 301.

Quinding H. et al., Clin. Pharm. Ther., 1985, 37, 222.

Read R.B. et al., Hum. Toxicol., 1986, 5, 201.

Rebordosa C. et al., Int. J. Epidemiol., 2009, 38 (3), 706.

Rogers S.M. et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 1987, 23, 721.

Ruoff G.E. et al., Clin. Ther., 2003, 25, 1123.

Rygnestad T. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 2000, 56, 141.

Sarrell E.M. et al., Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2006, 160, 197.

Silverfield J.C. et al., Clin. Ther., 2002, 24, 282.

Smith A.B. et al., Am. J. Surg., 2004, 187, 521.

Snizek P.J. et al., Dermatol. Surg., 2011, 37 (7), 1007.

Thijssen H.H. et al., Thromb. Haemost., 2004, 92, 797.

Thornton J.R. et al., Gut, 1990, 31, 1159.

Trujillo C. et al., Allergol. Immunopathol. (Madr), 2010, 38 (2), 99.

van Tulder M. et al., Eur. Spine J., 2006, 15 Suppl. 2, S169.

Williams C.M. et al., Lancet, 2014, Jul 23 pii: S0140-6736(14)60805-9

Whitcomb D.C. et al., JAMA, 1994, 272, 1845.

Zhang W. Et al., Ann. Rheum. Dis., 2005, 64 (5), 669.