



Uso de Paracetamol en Chile: Reacciones adversas y su regulación.

Autor: QF. María Francisca Aldunate González.

Revisor: QF. Carmen Gloria Lobos Saldías.

a. Generalidades

El paracetamol es un principio activo presente en diversas presentaciones de medicamentos de uso humano (comprimidos, jarabes, solución inyectable, supositorios) y se utiliza para aliviar estados febriles y dolorosos. También está presente, en asociación con otros principios activos, en productos para el tratamiento de alergia, tos, resfriados, gripe, insomnio y para el dolor moderado a intenso^{1,2}.

El paracetamol se ha convertido en el analgésico de primera línea en el mundo, ya que es considerado muy seguro a dosis terapéuticas, aunque no exento de reacciones adversas; puede ser utilizado en mujeres embarazadas y lactantes, e incluso, en niños y recién nacidos. Sin embargo, la sobredosis con paracetamol puede conducir a necrosis hepática, siendo una de las causas principales de insuficiencia hepática aguda. La hepatitis inducida por paracetamol es de inicio agudo, rápidamente progresiva y se caracteriza por una marcada elevación de las enzimas hepáticas. Las manifestaciones iniciales pueden ser leves e inespecíficas, por lo tanto, es fundamental la medición del fármaco en sangre cuando existe sospecha de sobredosis y la utilización de N-Acetil Cisteína (NAC), antídoto eficaz si se utiliza con prontitud^{1,2}.

b. Intoxicaciones

El paracetamol se considera un principio activo seguro, no obstante, su ingestión indiscriminada, ya sea por prescripción, automedicación o intentos autotóxicos, es una de las causas de intoxicación medicamentosa más común en el mundo³.

En Chile, el paracetamol resulta accesible por su bajo costo, amplia disponibilidad y por contar con múltiples presentaciones, dosificaciones y formulaciones, muchas de las cuales son de venta directa, es decir, no requieren de una receta médica para su expendio. Los datos clínicos sugieren que la toxicidad ocurre con ingestas agudas superiores a los 150 mg/kg en niños (menores de 12 años) o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años. Cuando se superan las dosis máximas, el paracetamol puede generar insuficiencia hepática fulminante y la necesidad de trasplante hepático, a menos que se administre oportunamente el antídoto, la NAC³.

c. Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

La literatura describe las siguientes RAM asociadas a Paracetamol, las cuales se han organizado según el sistema afectado².

Reacciones adversas comunes (% de pacientes afectados):

Dermatológico: prurito (5% o más).

Gastrointestinal: estreñimiento (5% o más), náuseas (adultos, 34%; pediátrico, 5% o más) y vómitos (adultos, 15%; pediátricos, 5% o más).

Neurológico: dolor de cabeza (1% a 10%) e insomnio (1% a 7%).

Psiquiátrico: agitación (5% o más).

Respiratorio: atelectasia (5% o más).

Reacciones adversas serias:

Dermatológico: pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

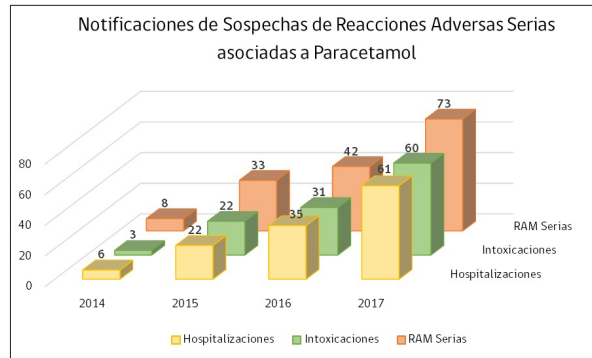
Hepático: insuficiencia hepática

Respiratorio: neumonitis.

Durante los últimos cuatro años (2014-2017), el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido 314 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a paracetamol, en cualquiera de sus formulaciones o presentaciones. Cabe señalar que, de estas notificaciones, 156 (50%) corresponden a situaciones serias, considerándose como tales, aquellas que han causado la hospitalización, prolongado una estadía hospitalaria, amenazado o provocado la muerte, o generado secuelas o malformaciones congénitas al paciente afectado. Dentro de las RAM serias, fueron también consideradas aquellas causadas por sobredosis o intoxicaciones. El gráfico N° 1 muestra que del total de 156 notificaciones serias, 124 constituyeron hospitalizaciones y 116 sobredosis, todas intencionadas, salvo cuatro casos de ingesta accidental⁴.

Gráfico N° 1:

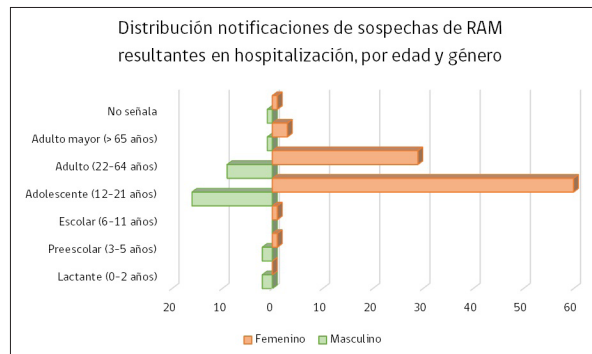
Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas serias asociadas a Paracetamol (2014-2017).



En relación a las sospechas de RAM serias que resultaron en hospitalización, es importante mencionar que éstas se produjeron con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (75 % v/s 25%), y que, entre las mujeres, el grupo más afectado fue el de las adolescentes, con un total de 60 casos reportados, seguido de las mujeres en edad adulta, con 29. De forma similar se distribuyen las hospitalizaciones con los pacientes de sexo masculino, predominando los casos asociados a adolescentes y adultos (16 y 9, respectivamente).

Gráfico N° 2:

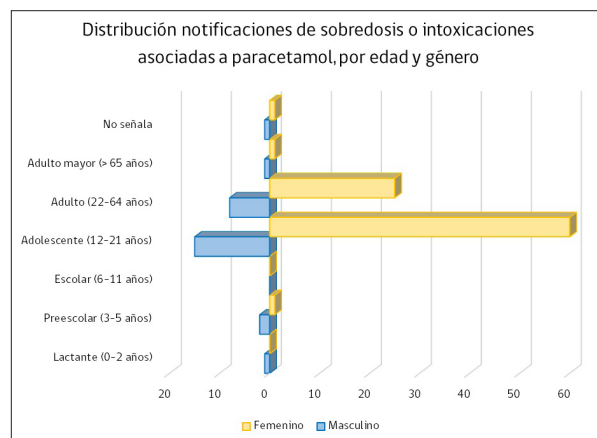
Distribución de notificaciones de sospechas de RAM serias resultantes en hospitalización, por edad y género. (2014-2017).



Con respecto a las sobredosis o intoxicaciones, cabe mencionar que la mayoría de los casos resultaron en hospitalización, por lo que la distribución entre mujeres y hombres sigue la misma tendencia (76% v/s 24%), encontrándose, además, una coincidencia en el mayor número de casos concentrados en adolescentes mujeres, con 60 notificaciones, y en mujeres adultas, con 25. En el caso de los pacientes de sexo masculino, también se presentan los casos de intoxicación más frecuentemente en la adolescencia y edad adulta, contando 15 y 8 reportes, respectivamente.

Gráfico N° 3:

Distribución de notificaciones de sobredosis o intoxicaciones asociadas a paracetamol, por edad y género (2014-2017).



En relación a las RAM serias que no constituyeron casos de sobredosis o intoxicación, puede señalarse que los sistemas y órganos más afectados fueron los siguientes, en orden descendente:

- Trastornos de la piel y anexos: 15 reportes, destacando casos de erupción cutánea, erupción papular y Síndrome de Stevens Johnson.
- Trastornos Hepatobiliares: 9 reportes, destacando casos de aumento de transaminasas, hepatitis y efectos hepatotóxicos.
- Trastornos Gastrointestinales: 8 reportes, destacando casos de náuseas, melena y hemorragia gástrica.

- Trastornos del Sistema Inmunológico e infecciones: 8 reportes, destacando casos de reacción anafiláctica y shock anafiláctico.

La gran mayoría de estas reacciones están descritas en la literatura.

Es necesario considerar que las sospechas de RAM reportadas no dan cuenta necesariamente de la tasa de RAM experimentadas por la población, teniendo en cuenta que el método de notificación utilizado en nuestro país, denominado notificación espontánea, tiene implícito el fenómeno de subnotificación. Por consiguiente, puede haber casos de sospechas de reacciones adversas relacionadas a paracetamol que no hayan sido notificadas a este Instituto. Asimismo, debe considerarse que la cantidad de notificaciones que se recibe de un medicamento dependerá, entre otros factores, de la frecuencia con la que éste se utilice en la población y el tipo de vigilancia que se le esté aplicando; por lo tanto, en base a estos datos, no es posible realizar comparaciones entre medicamentos.

d. Estrategias para su regulación y reducción de uso

i. Condición de venta:

El establecimiento de una condición de venta es la primera estrategia para limitar el consumo indiscriminado de un medicamento, por este motivo, las diferentes formulaciones que contienen paracetamol cuentan con condiciones de venta diferentes, las cuales pueden ser venta directa, venta con receta médica, venta con receta médica retenida y venta con receta cheque. Así, los productos farmacéuticos que contienen paracetamol como monodroga o en asociación con otros fármacos de venta libre, son de venta directa; aquellos que, además de paracetamol, contienen principios activos de cierto cuidado, como pseudofedrina, requieren receta para su venta; y los que contienen principios activos bajo control, como tramadol, codeína o hioscina, pueden expenderse con receta médica retenida o cheque, según sea el caso⁵.

ii. Posología, dosis máxima diaria y duración del tratamiento:

La posología se establece con la finalidad de que la administración de un determinado producto farmacéutico se realice de manera eficaz y segura, considerando las dosis máximas y duración de tratamiento, dependiendo de las patologías. Al respecto, el año 2005 y 2011 se establecieron los actuales límites en relación a la posología de los productos farmacéuticos que contienen paracetamol, a través de las resoluciones exentas N° 7191/2005 (<http://bcn.cl/25rgt>) y N°1013/2011 (<http://bcn.cl/25rgq>), estableciéndose lo siguiente^{6,7}:

- Se incorporó en los folletos de información al profesional el siguiente texto: “La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg de peso dividida en dosis de 10 mg/kg hasta un máximo de 6 veces al día o bien, dividida en dosis de 15 mg/kg, administradas hasta un máximo de 4 veces al día, con un intervalo mínimo de 4 horas entre dosis”.
- Se incluyó en los folletos de información al paciente y rótulos los siguientes textos:
“Posología: La dosis a administrar por kilo de peso corporal en niños, es de 10 a 15 mg por kilo de peso, la que puede ser administrada hasta 4 veces al día, con una dosis máxima diaria de 60 miligramos por kilo de peso, no debiendo sobrepasar las dosis diarias (en 24 horas) siguientes:
 - Niños de 2 a 4 años: No administrar más de 720 miligramos al día.
 - Niños de 4 a 6 años: No administrar más de 960 miligramos al día.
 - Niños de 6 a 9 años: No administrar más de 1.260 miligramos al día.
 - Niños de 9 a 11 años: No administrar más de 1.740 miligramos al día.
 - Niños de 11 a 12 años: No administrar más de 2.160 miligramos al día.

Las dosis en niños menores de 2 años deben ser consultadas al médico”.

- “Advertencias: Paracetamol no debe administrarse por más de cinco días en caso de dolor, por más de tres días en caso de fiebre, o por más de dos días en caso de dolor de garganta, sin consultar al médico. El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol puede provocar severo daño hepático”.

Para los productos farmacéuticos que contienen paracetamol y que se usan para tratamiento de adultos, se agregaron los siguientes textos en rótulos y folletos de información al paciente: “Posología: No administrar más de 4 gramos diarios”.

iii. Medidas sanitarias adoptadas por temas de seguridad:

- Durante el año 2011 se emitió la resolución exenta N°1013 (<http://bcn.cl/25rgq>) del 6 de junio estableciendo una Advertencia en los folletos de información al profesional y al paciente sobre posología pediátrica en los productos farmacéuticos que contienen el principio activo paracetamol, ya mencionada en el punto anterior⁷.
- El año 2013 fue publicada la Nota Informativa de Seguridad: “Paracetamol ha sido asociado a reacciones cutáneas graves” (http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/09/nota_informativa_seguridad_paracetamol.pdf), en la cual se advierte tanto a profesionales de la salud como a la comunidad, acerca de nuevas reacciones adversas detectadas con el uso de paracetamol, tales como Síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica y exantema pustuloso, instruyendo consultar al médico ante cualquier signo cutáneo que sea detectado durante el tratamiento con este fármaco⁸.
- El año 2014, el Instituto de Salud Pública emitió la resolución exenta N°17 (<http://www.ispch.cl/resolucion/17>) del 07 de enero que Modificó los

Rótulos y Folletos al Profesional y al Paciente de los productos que contienen Paracetamol, incorporando nuevas Advertencias, la cual se puede resumir en los siguientes puntos⁹:

- Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Los pacientes deben discontinuar el paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.
- Paracetamol en sobredosis puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales, por lo que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños y, en caso de ingesta accidental o intencionada de una cantidad significativamente superior a la prescrita (150 mg/Kg en niños menores de 12 años o 7,5 g totales en adultos y niños mayores de 12 años), debe acudir a un servicio de urgencia inmediatamente.
- Paracetamol puede presentarse como ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfríos, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes nombres comerciales.
- Los Rótulos y folletos de información deben incluir en forma destacada la siguiente leyenda: "Precaución: Producto potencialmente hepatotóxico, que puede además causar reacciones graves a la piel".

REFERENCIAS:

1. Acetaminophen Information. Food and Drug Administration. [Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm165107.htm>]. (Consultada 05/03/2018).
2. Acetaminophen. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2018 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 05/03/2018).
3. Victoria et al. Caracterización de la ingestión por sobredosis de paracetamol Reporte de un centro de información toxicológica chileno. Rev Med Chile. [en línea] 2012;140: 313-318. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v140n3/art05.pdf> (Consultada 05/03/2018).
4. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 05/03/2018).
5. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA. Paracetamol. (Consultada 05/03/2018).
6. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 7191/2005. Advertencia en folletos de información al profesional y al paciente sobre posología pediátrica en los productos farmacéuticos que contienen el principio activo paracetamol. Aprobada 24/08/2005.
7. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N°1013/2011. Advertencia en rótulos y folletos de información al profesional y paciente sobre posología pediátrica en productos que contienen el principio activo paracetamol. Aprobada 06/06/2011.
8. Instituto de Salud Pública de Chile. Nota Informativa de Seguridad: Paracetamol ha sido asociado a reacciones cutáneas graves, (Publicada el 23 de septiembre de 2013). [Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2013/09/nota_informativa_seguridad_paracetamol.pdf].
9. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N°17/2014. Modifica los rótulos y folletos al profesional y paciente de los productos farmacéuticos que contienen Paracetamol. Aprobada 07/01/2014.