

Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Nº 50

Abril 2014



PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS

Paracetamol: Cuidado con las dosis



P. Fernández Martín¹, M^a Luisa Martínez-Frías^{1,2,3}

¹Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) – Instituto de Salud Carlos III

²Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

³CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)-U724.

Generalidades:

El paracetamol es un fármaco que se utiliza como antipirético (tratamiento sintomático de la fiebre) y como analgésico (tratamiento del dolor de intensidad leve o moderada). Es tan eficaz como el ácido acetil-salicílico pero, a diferencia de éste, el paracetamol apenas presenta efectos antiinflamatorios y no suele ocasionar problemas gástricos ni interfiere con la coagulación sanguínea. Es un fármaco efectivo y bien tolerado que presenta pocos efectos adversos a las **dosis establecidas**. Esas características han dado lugar a una sensación de seguridad que ha convertido al paracetamol en un fármaco con una prescripción muy generalizada (incluyendo el embarazo). Por ello, junto con su eficacia para tratar problemas de salud muy comunes, el consumo de paracetamol a lo largo del tiempo muestra un incremento casi exponencial. Esa seguridad se ha extendido también a las dosis, descuidándose la regla general de que toda medicación debe usarse a la menor dosis que se estime eficaz y, sólo cuando no se consigue el efecto terapéutico deseado, se pasará a emplear dosis mayores.

¿Cuál es el problema de la dosis?

Para responder a esta pregunta, es necesario recordar algunos aspectos de la metabolización del paracetamol. En ese proceso, un pequeño porcentaje del fármaco se metaboliza en hígado y en riñón, y produce un metabolito tóxico, la N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI), que es neutralizado por el organismo mediante una sustancia antioxidante: el *glutatión*.

Cuando se administra paracetamol a dosis altas (1g cada 6 horas) y durante periodos prolongados, se agotan las reservas

de glutatión y no se puede neutralizar la NAPQI, produciéndose daño celular, principalmente a nivel hepático (hepatotoxicidad) y también renal. De hecho, se ha observado que las dosis altas de paracetamol pueden ocasionar un aumento de las transaminasas (indicativo de daño hepático) en los pacientes que lo han utilizado durante al menos dos semanas¹. En este mismo sentido, se ha descrito la denominada “toxicidad escalonada” que consiste en un daño acumulativo y con posibles efectos graves, debido al uso continuado de cantidades de paracetamol algo mayores a las dosis apropiadas².

Por otra parte, es necesario considerar que la susceptibilidad genética varía entre los diferentes individuos, por lo que el tratamiento siempre debe iniciarse con las dosis más bajas, e ir subiéndolas hasta alcanzar el efecto terapéutico, y durante el menor tiempo posible en cada caso.

Dosis establecidas que se debe utilizar

El rango de las dosis de paracetamol establecido para adultos, por vía oral, varía entre los 1,3 g cada 24 horas (325 mg cada 6 horas) y una dosis **máxima** diaria de 4 g cada 24 horas. En general, las dosis estándar que se vienen utilizando son de 1,50 a 1,95 g en 24 horas (500 mg o 650 mg cada 8 horas), y suelen resultar eficaces en la mayoría de los casos.

Sin embargo, es frecuente que cuando con estas dosis no se consigue el efecto terapéutico deseado, se suelen pautar dosis más altas. Unas dosis que, por lo ya comentado, pueden suponer un serio riesgo a corto y largo plazo y, en algunas situaciones incluyendo el embarazo, podrían suponer más riesgo que beneficio¹⁻³.

Paracetamol en el embarazo

El paracetamol es el analgésico y antipirético de primera elección durante la gestación. Su uso no se ha relacionado con un aumento del riesgo para malformaciones congénitas ni para la aparición de efectos adversos maternos, fetales y/o neonatales. No obstante, durante el embarazo es especialmente necesario usar la **mínima dosis que sea eficaz**. El paracetamol atraviesa la placenta y llega al embrión y/o el feto. El hígado fetal empieza a tener capacidad metabólica a partir del 3^{er}-4^o mes de gestación, aunque lo hace con una velocidad mucho más lenta y una menor eficiencia que en el adulto. Además, en esos momentos, los niveles de glutatión aún son bajos, por lo que el hígado fetal sería más sensible a los efectos tóxicos del paracetamol. También hay que considerar que la exposición fetal es más prolongada, debido a la re-exposición que se produce al excretar paracetamol y sus metabolitos a líquido amniótico e ingerirlos de nuevo.

En los últimos años se han publicado algunos estudios relacionando el uso continuado de paracetamol durante el embarazo, con un mayor riesgo para que los niños presenten diferentes tipos de alteraciones^{4,5,6}. Aunque los resultados no son concluyentes, constituyen un motivo más para ser **extremadamente cuidadosos** en las dosis y la duración del tratamiento durante el embarazo. Además, hay que tener presentes los posibles efectos por interacción con otros agentes.

Uso junto con otros medicamentos

El uso simultáneo de paracetamol con otros fármacos puede producir interacciones, aumentando la toxicidad tanto del paracetamol como de los otros agentes. Un reciente trabajo ha mostrado que la fenilefrina (un vasoconstrictor) presenta niveles plasmáticos cuatro veces más altos cuando se utiliza junto con paracetamol que cuando se administra sola⁷. Este incremento podría ocasionar efectos graves (hipertensión, taquicardia...). Además, hay que recordar que, incluso con las dosis que se consideran adecuadas, se incrementa el riesgo de toxicidad cuando se usa de forma continuada, o en pacientes con ciertas características como: **a)** Bajo peso (inferior a 50 kg.); **b)** Mala nutrición, o en ayuno; **c)** Problemas hepáticos (síndrome de Gilbert, hepatitis...) y/o renales; **d)** Consumo de alcohol. Y a este respecto, hay que subrayar que el consumo de alcohol, en cualquier cantidad, está totalmente contraindicado en el embarazo⁸.

Recomendaciones generales

Las últimas recomendaciones de la FDA (*Food and Drug Administration*) de Estados Unidos sobre el uso de paracetamol en adultos, vía oral, son:

- a.** En general, la dosis debe ser de 650 mg por toma, y 3.250 mg (3,25 g) **como dosis máxima diaria** (24 horas).
- b.** Cuando se da en combinación con opioides, la dosis debe ser de 325 mg por unidad de dosis (comprimido o cápsula).

Recomendaciones para transmitir a los pacientes al prescribir paracetamol

- Que no cambie la cantidad por toma ni el intervalo entre tomas (normalmente cada 6/8 horas). Que si no baja la fiebre o no cede el dolor, no tome dosis más altas de paracetamol ni acorte el tiempo entre dosis. Consulte con su médico, pues podría ser necesario cambiar el paracetamol por otro fármaco⁹.
- Que si utiliza paracetamol en una situación puntual sin indicación médica utilice siempre como dosis máxima 650 mg por toma (límite: 5 tomas diarias) y durante unos pocos días.
- Que no tome varios medicamentos que contenga paracetamol, como ocurre con muchos preparados para la gripe o el catarro (que se pueden adquirir sin receta); porque de una manera inadvertida, podría estar tomando dosis de paracetamol muy altas.
- Que si está tomando algún fármaco de forma continuada (como por ejemplo carbamazepina, fenitoína, isoniazida...), consulte con su médico porque podrían aumentar la toxicidad del paracetamol.

Referencias:

1. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296:87-93.
2. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 7:285-94.
3. Rollins DE, von Bahr C, Glaumann H, Moldéus P, Rane A. Acetaminophen: potentially toxic metabolite formed by human fetal and adult liver microsomes and isolated fetal liver cells. *Science*. 1979; 205: 1414-6.
4. Rebordosa C, Kogevinas M, Sorensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37:583-90.
5. Liew Z, Rotz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4914
6. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EA, Jaddoe VW, Hofman A, Hass U, Burdorf A. Intrauterine exposure to mild during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod*. 2012;27:1191-201.
7. Atkinson HC, Stanescu I, Anderson BJ. Increases phenylephrine plasma levels with administration of acetaminophen. *N Engl J Med*. 2014; 370:1171-2.
8. Martínez-Frías ML, Bermejo-Sánchez E. Propositus: Hoja Informativa del ECEMC. N° 46 (2013). Prevención primaria de defectos congénitos: Bebidas alcohólicas durante el embarazo y la lactancia ¿cuál es la dosis segura? www.fundacion1000.es
9. Real Ferrero MM, Martínez-Frías ML. Propositus: Hoja Informativa del ECEMC N° 35 (2012). Uso de analgésicos durante el embarazo. www.fundacion1000.es

Agradecimientos:

Al Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. A las Consejerías de Sanidad de: Cantabria, Castilla y León, Galicia, Principado de Asturias y Región de Murcia. A la Fundación 1000, sobre defectos congénitos. A la Dra. M.A. Fernández Galindo, por la revisión crítica del texto.

© ECEMC