

sanofi-aventis	Acetaminofén
Información para prescribir	CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017
	Revisión Octubre 2.017.
	Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013
	Revisión Julio de 2014

ACETAMINOFÉN 500 MG TABLETAS, ACETAMINOFÉN 100 MG TABLETAS, ACETAMINOFÉN GOTAS, ACETAMINOFÉN JARABE

ACETAMINOFÉN

El acetaminofén se considera equivalente del ácido acetilsalicílico en su eficacia analgésica pero con mínima acción antiinflamatoria (en general con dosis superiores a 4 g), es un bloqueador débil de las prostaglandinas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Insuficiencia hepática severa ó enfermedad hepática activa severa.

Advertencias y Precauciones:

Debe advertirse al paciente que evite el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan acetaminofén, como por ejemplo medicamentos antigripales. En caso de administrarse otro medicamento que contenga acetaminofén, no se deberá exceder la dosis máxima de acetaminofén de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza el paciente, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada o enfermedad hepática leve a moderada, porque aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

Se debe administrar el acetaminofén con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción 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). En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min), el intervalo entre 2 tomas será como mínimo de 8 horas.

Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor- al día).

En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén

En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones de broncoespasmo con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados; puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

Los cuadros tóxicos asociados a acetaminofén pueden producirse tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de acetaminofén

El acetaminofén puede producir hepatotoxicidad, incluso a dosis terapéuticas, después de un corto período de tratamiento y en pacientes que no tengan disfunción hepática, lo cual puede conducir a un trasplante hepático o la muerte.

Se debe tener precaución en pacientes con una sensibilidad subyacente a aspirina y/o fármacos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs).

Se debe limitar la automedicación con acetaminofén 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 acetaminofén, especialmente en tratamientos con dosis altas de acetaminofén.

Si el dolor se mantiene más de 5 días en adultos (3 días para los niños) o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.

Reacciones cutáneas graves:

Se han notificado reacciones cutáneas amenazantes para la vida, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), con el uso de acetaminofén. Se debería informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar de cerca la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas de PEAG, SJS y NET (p.ej. erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas y lesiones en la mucosa), los pacientes deberán interrumpir inmediatamente el uso del medicamento y buscar asistencia médica.

Interferencias con pruebas analíticas

El acetaminofén puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato-deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el acetaminofén, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido para aminobenzóico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con acetaminofén al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el acetaminofén puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Advertencias sobre excipientes:

Para acetaminofén 100 mg/ml solución oral:

Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene p-hidroxibenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de propilo (E-218 y E-216).

sanofi-aventis	Acetaminofén
Información para prescribir	CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017
	Revisión Octubre 2.017.
	Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013
	Revisión Julio de 2014

Para acetaminofén 30 mg/ml jarabe:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Una gran cantidad de datos obtenidos en estudios sobre mujeres embarazadas no muestran malformaciones, ni toxicidad fetal/neonatal. El acetaminofén se puede usar durante el embarazo después de la evaluación del beneficio-riesgo, usando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Lactancia: Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. Acetaminofén se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

Fertilidad: Los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de acetaminofén producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de acetaminofén sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

- Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs.

Acetaminofén debe ser administrado bajo supervisión médica en pacientes con:

- Insuficiencia hepatocelular leve a moderada.
- Insuficiencia renal severa.
- Consumo crónico de alcohol incluido el cese reciente de ingesta de alcohol.
- Bajas reservas de glutatión.
- Deficiencia de Glucosa 6- Fosfato deshidrogenasa
- Síndrome de Gilbert

Para evitar el riesgo de sobredosis:

Compruebe que el acetaminofén esté ausente de la composición de otros medicamentos que se estén administrando concomitantemente.

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

Efectos adversos y tratamiento

Los efectos adversos del acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad.

Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de acetaminofén puede dar lugar a daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los túbulos renales. El tratamiento pronto con acetilcisteína o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

Ocurrencia rara: Pancreatitis (ver sección de Pancreatitis).

Desordenes del sistema Inmune: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad como shock anafiláctico, angioedema.

En casos aislados, después de la ingesta de acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria, y caída de la presión arterial.

Carcinogenicidad

En un estudio prospectivo de cohorte¹ en el cual participaron más de 64.000 hombres y mujeres entre 50 y 76 años de edad se encontró que el uso del acetaminofén durante más de 4 días a la semana durante más de 4 años se asoció con un aumento del doble en el riesgo de enfermedades malignas de la sangre. Los autores consideraron que se necesitaban otros estudios prospectivos antes de poder hacer alguna recomendación acerca del uso del acetaminofén.

Referencias:

1. Walter RB, *et al.* Long-term use of acetaminophen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hematologic malignancies: results from the prospective vitamins and lifestyle (VITAL) study. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 2424–31.

Efectos en sistema sanguíneo y linfático

Muy raros: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.¹⁻³

sanofi-aventis	Acetaminofén
Información para prescribir	CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017
	Revisión Octubre 2.017.
	Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013
	Revisión Julio de 2014

Desconocido: Agranulocitosis, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Efectos sobre el sistema cardiovascular

En grandes estudios de cohorte^{1,2} se ha demostrado una asociación entre el uso de analgésicos no opioides, incluido el acetaminofén, y un aumento significativo del riesgo de hipertensión en mujeres; otros estudios similares ^{3,4} en hombres han arrojado resultados equívocos pero sugieren un incremento más moderado del riesgo. Con todo, también se ha sugerido ⁵ que la hipertensión puede haber sido causada por el dolor mismo o que es más probable detectarla en los pacientes que toman más acetaminofén debido a una mayor frecuencia de visitas al médico.

Desconocido: Síndrome de Kounis ⁶⁻¹¹

Efectos sobre el oído

En un estudio en el cual se aplicó un cuestionario a casi 27.000 profesionales de la salud de sexo masculino de 40 años de edad en adelante se examinó la asociación entre la pérdida de la audición y el uso regular de aspirina, Aines y acetaminofen.¹ Durante 369.079 personas-años de seguimiento, se informó de 3488 casos de pérdida de la audición; se encontró que el uso regular de analgésicos (definido como 2 o más veces a la semana) se asoció de forma independiente con un aumento del riesgo de pérdida de la audición con los tres tipos de analgésicos. La proporción de riesgo de pérdida de la audición en usuarios regulares de acetaminofén fue de 1,22 en comparación con los que usaban analgésicos con menos frecuencia; el riesgo también aumentó al aumentar la duración del uso. El uso concomitante de más de un tipo de analgésico también tuvo un efecto aditivo sobre el riesgo.

Efectos sobre los riñones

El abuso o el uso excesivo prolongado de analgésicos, incluido el acetaminofén, pueden producir nefropatía. Ver también el aparte Sobredosis.

Efectos sobre el metabolismo

El uso de acetaminofén, solo o con otros fármacos (ej. Flucloxacilina), se ha asociado con acumulación de ácido piroglutámico, lo cual da lugar a la excreción de ácido piroglutámico en la orina (5-oxoprolinuria) y acidosis metabólica con amplia brecha aniónica.¹⁻³

Efectos sobre el tracto respiratorio, Torácico y Mediastinal

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

Desconocido: Broncoespasmo (vea sección de precauciones) ⁹⁻¹³

Los resultados de un estudio de casos y controles¹ han sugerido que el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén se puede asociar con asma. Sin embargo, el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) del Reino Unido ha comentado que los resultados de este estudio no alteran ningún consejo con respecto al uso de acetaminofén y que este sigue siendo un analgésico seguro y efectivo para muchos pacientes incluidos los asmáticos.

Más adelante, otros han encontrado un aumento de la prevalencia de asma^{2,3} y EPOC² con el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén. También se ha sugerido un vínculo entre el uso del acetaminofén en el embarazo y el asma en los niños (ver Embarazo en Precauciones). Sin embargo, en una revisión⁴ se afirmó que se han producido muy pocos informes reales de asma causada por acetaminofén; además, broncoespasmo no es una característica reconocida de la sobredosis de acetaminofén. Esta revisión concluyó la improbabilidad de un vínculo firme entre el uso del acetaminofén y el asma.

En época más reciente, el análisis de los datos de un cuestionario ⁵ aplicado a 205.487 niños de 6 a 7 años de edad de 31 países sugirió que el uso de acetaminofén en el primer año de vida y más adelante en la infancia se asoció con un aumento del riesgo de asma y también síntomas de rinoconjuntivitis y eczema. En otro estudio de cuestionario ⁶ realizado por el mismo grupo con la participación de 322.959 adolescentes de 13 a 14 años de edad de 50 países, también se encontró que el uso reciente de acetaminofén aumenta el riesgo de asma, rinoconjuntivitis y eczema. No obstante, después de considerar el primer estudio, el CHM del Reino Unido ⁷ expresó preocupaciones por la interpretación de los datos y concluyó que estos no arrojaron evidencia firme de que el uso del acetaminofén en la infancia pueda causar asma; el CHM reiteró que el acetaminofén sigue siendo un analgésico seguro y adecuado para los niños. Además, un pequeño estudio de cohorte ⁸ también encontró que, aunque el uso de acetaminofén en los primeros 2 años de vida aumentó el riesgo crudo de asma en niños de 6 a 7 años de edad, este incremento no se notó después de hecho el ajuste de las infecciones tempranas del tracto respiratorio o cuando el uso del acetaminofén se limitó a infecciones que no eran del tracto respiratorio.

Hipersensibilidad

Se han presentado reacciones caracterizadas por urticaria, disnea e hipotensión después del uso de acetaminofén en adultos ¹⁻⁴ y niños.^{5,6} También se ha informado de angioedema.⁷

Se han descrito erupciones fijas por fármacos, confirmadas por la repetición del estímulo, ⁸⁻¹¹ y ha habido casos de necrólisis epidérmica tóxica.¹²

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

Trastornos de la piel y subcutáneos:

Muy raros: eritema, urticaria, erupción.

Desconocidos: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantematosa generalizada aguda, erupción medicamentosa fija que puede ser fatal.¹⁻³

Trastornos Hepatobiliares:

Desconocido: Hepatitis citolítica que puede llevar a falla hepática aguda ¹.

Sobredosis (Última modificación: 24-Nov-2011)

La sobredosis **oral aguda** con acetaminofén, ya sea accidental o deliberada, es relativamente frecuente y puede ser sumamente grave a causa del estrecho margen entre las dosis **terapéuticas y tóxicas**. Los adultos que toman dosis tan bajas como 10 a 15 g de acetaminofén en el curso de 24 horas pueden sufrir una necrosis hepatocelular grave y, con menos frecuencia, necrosis tubular renal. La hepatotoxicidad inducida por acetaminofén es una de las causas principales de insuficiencia hepática aguda en los países occidentales. La necrosis hepatocelular puede progresar a coma de origen hepático y puede ser fatal. Los pacientes deben ser considerados en riesgo de daño hepático grave si han ingerido más de 150 mg/kg de acetaminofén o 12 g o más en total, el más pequeño de los dos. El riesgo de toxicidad grave después de sobredosis aguda de acetaminofén parece ser menor en niños que en adultos a dosis comparables; sin embargo, el uso crónico de dosis supratrapéuticas en niños ha dado lugar a sobredosis no intencionales y hepatotoxicidad grave.^{1,2}

Las personas ancianas, niños pequeños, pacientes con enfermedades hepáticas, o malnutrición crónica (como los que padecen anorexia, sida o fibrosis cística) así como aquellos que reciben medicamentos inductores de las enzimas o los que tienen antecedentes de abuso de alcohol corren un alto riesgo de daño hepático, intoxicación, incluyendo un desenlace fatal. . Los que no han ingerido alimento durante unos pocos días o los que tienen bajo peso corporal³ también están predispuestos a la hepatotoxicidad. Estos pacientes de alto riesgo pueden presentar hepatotoxicidad con una dosis tan baja como de 75 mg/kg de acetaminofén (equivalente a alrededor de 5 g en un paciente que pesa 70 kg) ingerida en el curso de 24 horas.

Los **signos** incipientes de una sobredosis (muy frecuentemente náuseas, vómito, anorexia, palidez y dolor abdominal aunque también puede haber letargo y diaforesis) por lo general aparecen dentro de las primeras 24 horas. El dolor abdominal puede ser la primera indicación de daño hepático, la cual casi nunca se establece antes de las 24 a 48 horas y en ocasiones puede demorarse hasta 4 a 6 días después de la ingestión. El incremento en los niveles de transaminasas hepáticas, lactato deshidrogenasa y bilirrubina con una reducción en los niveles de protrombina puede aparecer 12 a 48 después de la sobredosis aguda. El daño hepático suele alcanzar su nivel máximo 72 a 96 horas después de la ingestión. Pueden sobrevenir citolisis hepática, que puede llevar a

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

insuficiencia hepatocelular, sangrado gastrointestinal, acidosis metabólica, encefalopatía, coma y muerte. Las complicaciones de la falla hepática incluyen acidosis, edema cerebral, hemorragia, hipoglucemia, hipotensión, infección e insuficiencia renal. El tiempo de protrombina aumenta a medida que se deteriora la función hepática y algunos recomiendan medirla con regularidad. Sin embargo, dado que tanto el acetaminofén⁴ como la acetilcisteína⁵ de forma independiente pueden afectar el tiempo de protrombina en ausencia de lesión hepática, se ha cuestionado el uso del tiempo de protrombina como marcador de la hepatotoxicidad y se ha recomendado que las decisiones de tratamiento se basen en toda la bioquímica hepática.⁶

Puede haber insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, incluso en ausencia de daño hepático grave. Otros síntomas no hepáticos que se han mencionado después de la sobredosis de acetaminofén incluyen anormalidades del miocardio, pancreatitis y pancitopenia.

Se piensa que el **mecanismo** de la toxicidad en la sobredosis de acetaminofén es la producción de un metabolito menor pero altamente reactivo, la *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NABQI) por las isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1 y CYP3A4)² en el hígado y el riñón. La cantidad de NABQI producida después de las dosis normales de acetaminofén, por lo general, resulta detoxificada por completo por conjugación con glutatión y se excreta como conjugados de la mercaptopurina y la cisteína. En la sobredosis de acetaminofén, las reservas tisulares de glutatión se agotan, lo cual permite que la NABQI se acumule y se enlace con grupos sulfhidrilo dentro de los hepatocitos lo cual causa el daño celular. Por ello, se usan sustancias capaces de recuperar las reservas agotadas de glutatión, como la acetilcisteína o la metionina, como antídotos en la sobredosis de acetaminofén. La acetilcisteína también puede estar involucrada en la reparación de los tejidos dañados.

Tratamiento de la sobredosis oral de acetaminofén.

Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El manejo de la sobredosis de acetaminofén tal como se practica en el Reino Unido y los Estados Unidos ha sido objeto de numerosas revisiones.⁶⁻¹⁵ En el Reino Unido también se han publicado directrices por parte del Acetaminofén Information Centre.¹⁶ Las directrices separadas de consenso han sido promulgadas por toxicólogos clínicos en Australia y Nueva Zelanda.¹⁷

El tratamiento pronto es esencial, incluso cuando no hay síntomas obvios y todos los pacientes deben ser hospitalizados; también se deben instaurar las medidas plenas de soporte.

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

El carbón activado se puede usar para reducir la absorción gastrointestinal, si se puede dar dentro de la hora siguiente a la sobredosis y si se han ingerido más de 150 mg/kg o 12 g de acetaminofén (la menor de las dos). No obstante, si se van a dar acetilcisteína o metionina por vía oral es mejor despejar el estómago de carbón para evitar que este reduzca la absorción del antídoto.

- El tratamiento incluye aspiración gástrica y lavado, preferiblemente dentro de las 4 horas posteriores a la ingestión.
- La concentración plasmática de acetaminofén se debe determinar lo más pronto posible, pero después de 4 horas ó más, siguientes a la ingestión, para asegurarse de que se registran las concentraciones pico. El riesgo de daño hepático se determina por comparación con una línea en el nomograma de referencia en una gráfica de concentración plasmática de acetaminofén contra las horas transcurridas después de la ingestión. Se pueden usar una gráfica semilogarítmica o una gráfica lineal. Por lo general se requiere el tratamiento con el antídoto si la concentración plasmática de acetaminofén del paciente es más alta que la línea apropiada (ver más adelante).

Los pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina y hierba de San Juan, los que tienen malnutrición o antecedentes de abuso de alcohol, o los que no han consumido alimento durante unos días, se consideran de alto riesgo y deben recibir un antídoto si sus concentraciones plasmáticas de acetaminofén están hasta 50% por debajo de la línea estándar de referencia. Otros pacientes también en riesgo incluyen los que tienen trastornos de alimentación o sida y los niños con fibrosis cística o los que no están teniendo crecimiento y desarrollo adecuados.

- Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén medidas más de 15 horas después de la ingestión no son indicadores confiables de hepatotoxicidad. Además, el nomograma puede no ser adecuado para usar cuando los pacientes han tomado preparaciones de acetaminofén de liberación modificada.¹⁸⁻²⁰ Se han hecho algunas sugerencias de estrategias modificadas para el uso del nomograma de Rumack-Matthew en vista de una sobredosis con preparaciones de liberación modificada.²¹⁻²³
- Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén y el nomograma de Rumack-Matthew también tienen poco valor en pacientes que han tomado dosis supraterapéuticas repetidas o múltiples sobredosis de acetaminofén en un periodo de tiempo corto: esos pacientes deben ser considerados como de serio riesgo y recibir tratamiento con antídotos.
- Las muertes por falla hepática han sobrevenido en pacientes que presentan concentraciones plasmáticas de acetaminofén por debajo de la línea de tratamiento: las explicaciones sugeridas incluyen una historia clínica inadecuada del paciente y la necesidad de un menor umbral para el tratamiento.²⁴

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

- Si hay alguna duda alrededor del tiempo adecuado o la necesidad de tratamiento, el paciente **debe** ser tratado con un antídoto. En algunos centros, los pacientes que han ingerido 150 mg/kg o más de acetaminofén son tratados sin importar cuáles sean las concentraciones plasmáticas de acetaminofén.²⁵

- El tratamiento con antídoto se debe iniciar lo más pronto posible después de la sospecha de la ingestión de acetaminofén y no se debe demorar mientras se esperan los resultados de las determinaciones plasmáticas. Una vez que los resultados están disponibles, el tratamiento puede ser interrumpido si la concentración inicial está por debajo de la línea de referencia del nomograma. Con todo, la concentración inicial está por encima de la línea de referencia, se deberá dar el curso completo del antídoto y no interrumpirlo cuando las concentraciones plasmáticas subsiguientes caigan por debajo de la línea de referencia.

- *Elección del antídoto*

Cuando se sospecha intoxicación por acetaminofén, se indica la administración intravenosa de donantes del grupo SH como la N-acetilcisteína dentro de las primeras 10 horas después de la ingestión. Aunque la N-acetilcisteína es más eficaz si se inicia dentro de este período, todavía puede ofrecer cierto grado de protección si se administra hasta 48 horas después de la ingestión, en este caso, la administración se realiza por un tiempo mayor. El uso intravenoso se ha asociado con reacciones anafilácticas pero es la vía preferida en algunos países incluidos Australia, Nueva Zelanda y el Reino Unido a causa de los temores de que la absorción oral podría verse reducida por el vómito o el carbón activado. Sin embargo, en los Estados Unidos la vía oral también está autorizada y es efectiva. El uso de metionina por vía oral está autorizado en el Reino Unido, a pesar de los mismos riesgos de dificultades de absorción debidas a vómito o carbón activado. Resulta más barato y fácil de administrar que la acetilcisteína intravenosa y se puede usar en situaciones en las cuales un paciente no puede ser trasladado al hospital, siempre y cuando se dé dentro de las 10 a 12 horas siguientes a la sobredosis y que el paciente no presente vómito.

La *acetilcisteína* tiene máxima eficacia cuando se da durante las primeras 8 horas después de la sobredosis y el efecto disminuye progresivamente en lo sucesivo. Antes se solía creer que iniciar el tratamiento más de 15 horas después de la sobredosis no ofrecía beneficio y podría agravar el riesgo de encefalopatía hepática. No obstante, más adelante se demostró que el tratamiento tardío era seguro,²⁷ y los estudios en pacientes tratados hasta 36 horas después de la ingestión hacen pensar que se pueden obtener beneficios hasta las 24 horas y tal vez incluso más allá.^{28,29} Además, se ha demostrado que dar la acetilcisteína intravenosa a pacientes que ya han presentado una falla hepática fulminante reduce la morbilidad y la mortalidad.³⁰

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

Otras medidas dependerán de la gravedad, naturaleza y curso de los síntomas clínicos de la intoxicación por paracetamol y deberán seguir los protocolos de cuidados intensivos estándar.

La concentración plasmática de acetaminofén puede ser disminuida por diálisis.

Una dosis inicial de 150 mg/kg (máximo 16,5 g) de acetilcisteína en 200 mL de glucosa al 5% se da por vía intravenosa en el curso de 15 minutos en el Reino Unido, o más de 60 minutos en los Estados Unidos. Esto va seguido de una infusión intravenosa de 50 mg/kg (máximo 5,5 g) en 500 mL de glucosa al 5% durante las siguientes 4 horas y luego 100 mg/kg (máximo 11 g) en un litro durante las siguientes 16 horas. Se puede usar solución de cloruro de sodio al 0,9% cuando la glucosa al 5% no es adecuada. El volumen de los fluidos intravenosos deberá ser modificado en los niños o en personas que tienen un peso corporal de menos de 40 kg. Si se presenta una reacción anafilactoide, se deberá suspender la infusión y dar un antihistamínico; puede ser posible continuar la infusión de acetilcisteína a menor velocidad.

- En los Estados Unidos la acetilcisteína también se puede dar por vía oral como alternativa al tratamiento parenteral. Se da como una dosis inicial de 140 mg/kg en una solución al 5% seguida de 70 mg/kg cada 4 horas para otras 17 dosis adicionales. Algunas personas ³¹ han sugerido aumentar la dosis de carga de acetilcisteína oral cuando se da después del carbón activado, en tanto que otros ³² han encontrado que la eficacia de la acetilcisteína no se ve reducida por el uso previo del carbón activado y consideran que una dosis más alta de acetilcisteína es innecesaria.

- La *metionina*, a semejanza de la acetilcisteína, es más eficaz cuando se da lo más pronto posible después de la sobredosis de acetaminofén. Sin embargo, no es tan eficaz si el tratamiento se demora ³³⁻³⁵ y el daño hepático es más frecuente y grave si el tratamiento con metionina se inicia más de 10 horas después de la ingestión; también puede precipitar la encefalopatía hepática.

La dosis oral usual de metionina en adultos y niños por encima de los 6 años de edad es de 2,5 g cada 4 horas por 4 dosis comenzando menos de 10 a 12 horas después de la ingestión del acetaminofén y siempre y cuando el paciente no esté vomitando. Los niños menores de 6 años deben recibir 1 g cada 4 horas por 4 dosis.

- La bibliografía relacionada con el uso de metionina en el envenenamiento con acetaminofén en general resulta imprecisa con respecto a la forma de metionina empleada. Las preparaciones que contienen tanto metionina como acetaminofén (cometiamol) se han formulado para usarlas en situaciones en las cuales puede sobrevenir una sobredosis.

Antagonistas H2 de la histamina. Se ha sugerido que dado que la cimetidina bloquea el sistema hepático de oxidasa de función mixta del citocromo P450, podría ser de utilidad

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

como adjunta a la acetilcisteína en pacientes cuya producción del metabolito tóxico de acetaminofén está aumentada debido a la inducción enzimática. Aunque se han presentado varios informes anecdóticos que reivindican un beneficio para la cimetidina en pacientes con envenenamiento con acetaminofén, no hay evidencia actual que respalde estas afirmaciones.^{6,10,12,36}

El *trasplante hepático* puede ser considerado como último recurso en algunos pacientes. Después de la **sobredosis maternal durante el embarazo** metabolismo fetal del acetaminofén que atraviesa la barrera placentaria puede producir suficientes metabolitos hepatotóxicos para ocasionar hepatotoxicidad fetal. Algunos datos limitados de informes de casos y de una serie de casos sugieren que el tratamiento precoz con acetilcisteína oral o intravenosa puede ser seguro y efectivo en esos casos;³⁷ el *Servicio Nacional de Información en Teratología* del Reino Unido recomienda el uso de acetilcisteína si hay indicación clínica.

Se ha informado de errores de dosificación con acetaminofén intravenoso, particularmente en niños pequeños; rara vez, dichos errores han dado lugar a sobredosis sustanciales y daño hepático.³⁸ El nomograma estándar puede no resultar adecuado para determinar el tratamiento a partir de las concentraciones plasmáticas de acetaminofén después de la sobredosis por infusión intravenosa, por cuanto se basa en los datos de la ingestión aguda de acetaminofén y no en la administración intravenosa. Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén más de 4 horas después de la inyección intravenosa suelen ser más bajas que las predichas para la misma dosis oral en el mismo punto de tiempo después de la ingestión. Además, es probable que los pacientes que reciben acetaminofén intravenoso tengan aumentado el riesgo de hepatotoxicidad debido a mala nutrición por ayuno agudo. El *Sistema Nacional de Información sobre Venenos* del Reino Unido recomienda dar tratamiento con el antídoto acetilcisteína por vía intravenosa (ver las dosis arriba) cuando se han dado 60 mg/kg o más de acetaminofén en total por vía intravenosa a adultos y niños en el curso de 24 horas. Si hay incertidumbre sobre la dosis real de acetaminofén administrada, se puede usar el nomograma estándar para determinar el riesgo de daño hepático. El tratamiento con antídoto (ver arriba) se requiere si las concentraciones plasmáticas de acetaminofén, medidas por lo menos 4 horas después de la administración, están hasta 50% por debajo de la línea de referencia para pacientes de alto riesgo (por ejemplo—tratar si la concentración está por encima de 50 mg/L a las 4 horas).

Pancreatitis

Se informó que la pancreatitis inducida por fármacos asociada con el acetaminofén ¹ es una reacción infrecuente que solamente se presenta en pacientes que toman más de las dosis recomendadas. En un estudio retrospectivo de datos de 814 pacientes que habían tomado una sobredosis de acetaminofén, se detectó hiperamilasemia en 246 y fue más frecuente y más grave en pacientes trasladados a una unidad especializada a causa de

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

que tenían un envenenamiento más grave.² Sin embargo, solo se diagnosticó pancreatitis aguda en 33 casos.

Deterioro de la función hepática

Las revisiones ^{1,2} han concluido que hay evidencia de que el acetaminofén podría y ha sido usado sin problema en pacientes que tienen enfermedad hepática. Los estudios también han demostrado que aunque la vida media del acetaminofén estaba prolongada en esos pacientes, las concentraciones de glutatión en quienes tomaron las dosis recomendadas no se agotaron hasta los niveles críticos que permitirían la acumulación del metabolito hepatotóxico del acetaminofén.

Porfiria

La Base de datos farmacológica para porfiria aguda, recopilada por el Centro de Porfiria de Noruega (NAPOS) y el Centro de Porfiria de Suecia, clasifica al acetaminofén como probablemente no porfirogénico; se puede usar como fármaco de primera elección y no hay que tomar otras precauciones.¹

Embarazo

El *Servicio Nacional de Información sobre Teratología* del Reino Unido afirma que el acetaminofén se puede usar en el embarazo, si resulta adecuado. Como un todo, los estudios en *animales* y los estudios epidemiológicos muestran que el uso terapéutico del acetaminofén durante el embarazo no aumenta el riesgo de un desenlace adverso.¹ Un gran estudio prospectivo ha informado que el uso frecuente de acetaminofén (definido como casi todos los días o todos los días) hacia el final del embarazo (20 a 32 semanas de gestación) se puede asociar con un aumento del riesgo de sibilancias persistentes en el bebé ² que pueden persistir hasta la primera infancia;³ el uso al comienzo del embarazo no se asoció con un aumento del riesgo. Varias revisiones y meta-análisis han considerado el vínculo entre el asma y las sibilancias en la primera infancia y la exposición prenatal al acetaminofen;⁴⁻⁶ con todo, aunque algunos consideran que puede haber una relación, otros sostienen que los datos han sido contradictorios y que la evidencia de una asociación causal no es concluyente (ver también Efectos sobre el tracto respiratorio). Además, los autores del estudio original ² insistieron en que el número de mujeres embarazadas que tomaron dosis frecuentes fue muy reducido y recomendaron que el acetaminofén tomado de forma *infrecuente* debería seguir siendo el analgésico de elección en el embarazo.

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas no indica malformación ni toxicidad fetal / neonatal. Acetaminofén se puede utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario, sin embargo, se debe utilizar a la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible y en la menor frecuencia posible.

Lactancia

No se han observado efectos adversos en bebés alimentados con leche materna cuyas madres estaban recibiendo acetaminofén y la última directriz disponible de la American Academy of Pediatrics consideró¹ que por tal razón el medicamento suele ser compatible con la lactancia. La BNF 61 también considera que la cantidad de acetaminofén que se distribuye a la leche materna es demasiado pequeña para ser nociva para un bebé amamantado. Los estudios de farmacocinética en 12 madres lactantes a las que se les dio una dosis única de acetaminofén mostraron que los picos de concentración de acetaminofén en la leche materna de 10 a 15 microgramos/mL se alcanzaron en 1 a 2 horas. Las concentraciones plasmáticas fueron determinadas en 2 madres; se informó un cociente de leche materna a plasma de alrededor de 1.² Otros estudios han informado de hallazgos similares.^{3,4}

Acetaminofén es excretado en la leche materna pero en cantidades clínicamente insignificantes. El acetaminofén puede ser administrado a dosis terapéuticas en mujeres lactantes.

Deterioro de la función renal

Se recomienda tener precaución cuando se da acetaminofén a los pacientes que tienen deterioro de la función renal. Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén y sus conjugados glucurónido y sulfato están aumentadas en pacientes que tienen insuficiencia renal moderada y en pacientes en diálisis.¹⁻³ Se ha sugerido que el acetaminofén mismo puede ser regenerado a partir de estos metabolitos.^{1,2}

Hay datos contradictorios sobre si los conjugados del acetaminofén se acumulan en pacientes que tienen deterioro de la función renal que reciben múltiples dosis.^{2,3}

INTERACCIONES

El riesgo de toxicidad del acetaminofén puede estar aumentado en los pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales del hígado como ciertos antiepilépticos (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. La inducción del metabolismo resulta en una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico del

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

acetaminofén. La hepatotoxicidad de este metabolito puede ocurrir si excede la capacidad normal de unión de la glutathione². La absorción de acetaminofén puede resultar acelerada por fármacos como la metoclopramida y domperidona. La excreción se puede afectar y las concentraciones plasmáticas se pueden alterar cuando se da con probenecid. La colestiramina reduce la absorción del acetaminofén si se da dentro de la hora siguiente al acetaminofén.

Cuando se administra, durante o en las primeras semanas después de una terapia con medicamentos que conducen a la inducción de enzimas en el hígado, por ejemplo, algunos hipnóticos, antiepilépticos (incluyendo fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y rifampicina, acetaminofén en dosis que en circunstancias normales sería inofensivo puede causar daño hepático. Lo mismo se aplica al abuso de alcohol.

El acetaminofén puede disminuir considerablemente la excreción de cloranfenicol, lo que implica el riesgo de aumento de la toxicidad.

Cuando acetaminofén comprimidos se toman después de una comida, el inicio de la acción puede ser retrasado.

La ingesta simultánea de sustancias que retrasan el vaciamiento gástrico, tales como propanetelina, pueden disminuir la absorción de acetaminofén, lo que retrasa su inicio de acción. A la inversa, los fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico, tales como metoclopramida, pueden acelerar la absorción de acetaminofén y su inicio de acción.

Antibacterianos

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como la *rifampicina*. Se ha informado de hepatotoxicidad grave a dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de acetaminofén en pacientes que reciben *isoniacida*, sola¹⁻³ o con otros fármacos para la tuberculosis.⁴

La administración concomitante de flucloxacilina con acetaminofén puede llevar a acidosis metabólica, particularmente pacientes con factores de riesgo de depleción de glutathione, como sepsis, malnutrición y alcoholismo crónico.⁵

Anticoagulantes

El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros antagonistas de la vitamina K. Los pacientes que toman acetaminofén y antagonistas de la vitamina K deben ser monitorizados para la coagulación apropiada y complicaciones hemorrágicas.^{1,2}

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

Antiepilépticos

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como *carbamazepina*, *fenobarbital*, *fenitoína*, o *primidona*.

Antivirales

La administración de acetaminofén concurrentemente con zidovudina (AZT) aumenta la tendencia a desarrollar neutropenia. Excepto bajo recomendación médica, la administración concomitante de acetaminofén y zidovudina debe ser evitada.

La información sobre los efectos adversos hepáticos que se asocian con el uso del acetaminofén con fármacos antivirales, se describen a continuación:

Tres pacientes tuvieron incrementos en los valores de enzimas hepáticas cuando se administró acetaminofen 1 g dos o tres veces al día en los mismos tres días a la semana con el interferón alfa, a la vez recibieron vinblastina cada tres semanas.¹ También se ha encontrado que el acetaminofén aumenta el efecto antiviral del interferón alfa en pacientes sanos.²

(Última revisión 2010-09-01; última modificación 2010-04-08)

Se ha presentado hepatotoxicidad grave después del uso de acetaminofen en pacientes que tomaban zidovudina y co-trimoxazole.³ Sin embargo, ni los estudios a corto⁴, ni a largo plazo⁵-(este último también en un paciente individual) han demostrado alteraciones de la eliminación de zidovudina en pacientes que toman zidovudina y acetaminofen.

(Última revisión 2011-08-23; última modificación 2006-06-07)

Probenecid

El tratamiento previo con probenecid puede reducir la depuración del acetaminofén y aumentar su vida media plasmática.¹ Aunque la excreción urinaria de los conjugados sulfato y glucurónido del acetaminofén está reducida, la del acetaminofén no sufre cambios.

La resina quelante puede disminuir la absorción intestinal de acetaminofén y disminuir potencialmente su eficacia si son administradas simultáneamente. En general, debe existir

sanofi-aventis	Acetaminofén
Información para prescribir	CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017
	Revisión Octubre 2.017.
	Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013
	Revisión Julio de 2014

un intervalo de al menos 2 horas entre la administración de la resina y el acetaminofén, de ser posible.

Interferencias con Pruebas de Laboratorio y Test de Diagnóstico:

Efectos sobre los Test de laboratorio

La ingesta de acetaminofén puede afectar la determinación de ácido úrico por ácido fosfotúngstico y de glucosa en sangre por glucosa oxidasa-peroxidasa.

Farmacocinética

El acetaminofén se absorbe fácilmente del tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 10 a 60 minutos después de las dosis orales. El acetaminofén se distribuye dentro de la mayoría de los tejidos corporales. Atraviesa la barrera placentaria y está presente en la leche materna. La unión a las proteínas plasmáticas es muy baja en las concentraciones terapéuticas usuales pero aumenta al aumentar las concentraciones. La vida media de eliminación del acetaminofén varía de alrededor de 1 a 3 horas.

El acetaminofén es metabolizado principalmente en el hígado y se excreta por la orina en principio en la forma de conjugados glucurónido y sulfato. Menos de 5% se excreta como acetaminofén sin modificar. Un metabolito hidroxilado menor (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina), suele producirse en cantidades muy pequeñas por las isoenzimas del citocromo P450 (sobre todo CYP2E1 y CYP3A4) en el hígado y el riñón. Por lo general se detoxifica por conjugación con glutatión pero se puede acumular después de las sobredosis de acetaminofén y causar daño tisular.

Absorción

La absorción de acetaminofén fue lenta e incompleta en sujetos vegetarianos comparados con sujetos no vegetarianos.¹

Usos y administración

Indicaciones

Analgésico, antipirético.

Posología

sanofi-aventis	Acetaminofén
Información para prescribir	CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014

El esquema posológico con acetaminofén en adultos no deberá superar los 3 g por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 60 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma.

Debido a la gravedad de la toxicidad hepática y muerte acontecida en niños que han recibido dosis excesivas de acetaminofén, se debe dosificar en función del peso y utilizar dispositivos de medida calibrados.

No exceder la dosis diaria recomendada. El tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis debe ser de 4 horas. Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.

Si el dolor se mantiene más de 5 días en adultos (3 días para los niños) o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, debe consultar al médico.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal reducir la dosis, dependiendo del grado de filtración glomerular según el cuadro siguiente:

Filtración glomerular: 10-50 ml/min, Dosis: 500 mg cada 6 horas

Filtración glomerular: <10ml/min, Dosis: 500 mg cada 8 horas

Pacientes con insuficiencia hepática: en caso de insuficiencia hepática leve a moderada o enfermedad hepática leve a moderada la dosis de acetaminofén no debe ser mayor a 2 g/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas. El acetaminofén está contraindicado en insuficiencia hepática severa o enfermedad hepática activa severa.

Mayores de 65 años: en pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del acetaminofén por lo que se recomienda reducir la dosis del adulto en un 25%.

Grupo Etario:

Acetaminofen 500 mg Tabletas: para adultos y niños mayores de 12 años.

Acetaminofen 100 mg Tableta Masticable: para niños mayores de 2 años.

Acetaminofen Gotas: para niños de un mes en adelante.

Acetaminofen Jarabe: para niños de 2 a 6 años.

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función hepática

Hay evidencias que sugieren que el acetaminofén se puede usar sin problema en pacientes que tienen deterioro de la función hepática (ver el aparte dedicado a Precauciones); sin embargo, puede estar justificado dar una dosis reducida para evitar las sobredosis accidentales. El BNF 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; otros han sugerido no se deben exceder las dosis de 2 a 3 g al día en pacientes que tienen cirrosis que requieren uso a largo plazo ¹aunque una dosis diaria de 3g puede ser segura para uso a corto plazo o interrumpido.

sanofi-aventis	Acetaminofén
Información para prescribir	CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017
	Revisión Octubre 2.017.
	Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013
	Revisión Julio de 2014

Cefalea

Los analgésicos no opioides como el acetaminofén, la aspirina y otros aines se suelen intentar en primer lugar para el tratamiento sintomático de varios tipos de cefalea incluida la migraña y la cefalea tensional. Estos fármacos dados poco después de comenzados los síntomas pueden tratar con éxito un ataque agudo de migraña. Sin embargo, la absorción puede ser mala debido a la estasis gástrica que suele acompañar a la migraña. Por tal razón se ha sugerido el uso de preparaciones dispersables y efervescentes y de preparaciones compuestas que contienen fármacos como la metoclopramida que alivia la estasis gástrica.

Dolor

El acetaminofén se usa en el manejo del dolor leve a moderado (ver Elección de Analgésico). Su potencia es similar a la de la aspirina, pero su actividad antiinflamatoria es débil. El acetaminofén también se puede usar como adjunto de los opioides en el manejo del dolor intenso como el dolor del cáncer. El acetaminofén es la elección preferida para el dolor en los niños debido a la asociación de la aspirina con el síndrome de Reye en este grupo de edad. En el tratamiento de los trastornos reumáticos, su efecto antiinflamatorio débil limita la utilidad del acetaminofén. Sin embargo, puede resultar de provecho para el control del dolor simple en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, aunque estos pacientes por lo general necesitan los efectos antiinflamatorios adicionales que ofrecen los Aines. La inflamación de la sinovia casi siempre es un componente menor de la osteoartritis y el acetaminofén se recomienda por lo general como primera elección de tratamiento antes de intentar algún aine. El acetaminofén es útil para el alivio del dolor lumbar agudo.

La dependencia y la tolerancia no suponen un problema con los analgésicos no opioides como el acetaminofén, pero existe un techo de eficacia, por encima del cual el aumento de la dosis no tiene efecto terapéutico ulterior.

PRESENTACIONES:

Registro Sanitario No.:

INVIMA 2015M-014621-R2

Presentaciones

CAJA POR 4 TABLETAS EN BLISTER ALUMINIO/PVC.
CAJA POR 6 TABLETAS EN BLISTER ALUMINIO/PVC.
CAJA POR 12 TABLETAS EN BLISTER ALUMINIO/PVC.
CAJA POR 25 TABLETAS EN BLISTER

sanofi-aventis	Acetaminofén
Información para prescribir	CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017
	Revisión Octubre 2.017.
	Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013
	Revisión Julio de 2014

INVIMA 2015 M-015023- R2

ALUMINIO/PVC.
CAJA POR 50 TABLETAS EN BLISTER
ALUMINIO/PVC.
CAJA POR 200 TABLETAS EN BLISTER
ALUMINIO/PVC.
CAJA PLEGADIZA POR 4 TABLETAS EN
BLISTER PVC/ALUMINIO POR 4
TABLETAS C/U.
CAJA PLEGADIZA POR 12 TABLETAS EN
BLISTER PVC/ALUMINIO POR 4
TABLETAS C/U.
CAJA PLEGADIZA POR 24 TABLETAS EN
BLISTER PVC/ALUMINIO POR 4
TABLETAS C/U.
CAJA PLEGADIZA POR 100 TABLETAS
EN BLISTER PVC/ALUMINIO POR 4
TABLETAS C/U.
CAJA PLEGADIZA POR 200 TABLETAS
EN BLISTER PVC/ALUMINIO POR 4
TABLETAS C/U.
CAJA PLEGADIZA POR 100 TABLETAS
EN BLISTER ALUMINIO/PVC
TRANSPARENTE POR 10 TABLETAS C/U
CAJA PLEGADIZA POR 200 TABLETAS
EN BLISTER ALUMINIO/PVC
TRANSPARENTE POR 10 TABLETAS
C/U.
CAJA PLEGADIZA POR 200 TABLETAS
EN SOBRE DE POUCH POLY -
POLIETILENO POR 4 TABLETAS C/U.
CAJA CON UN FRASCO GOTERO DE
POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD POR
15 ML.
CAJA CON UN FRASCO ÁMBAR DE PET,
CON TAPA DE SEGURIDAD BLANCA DE
PP POR 60 mL + CUCHARA.

INVIMA 2015 M-014891-R2

INVIMA 2015M-014740-R2

sanofi-aventis	Acetaminofén
Información para prescribir	CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017
	Revisión Octubre 2.017.
	Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013
	Revisión Julio de 2014

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS ACETAMINOFEN

1. Romero S, Garcimartin M, Gajate P, Daroca P, Martinez D, Fernandez C. Severe reaction to acetaminophen in two asthmatic patients with aspirin induced asthma. *Allergy*. 2007;62(Suppl. 83):526.
2. Corominas M, Lleonart R, Munoz E. Bronchospasm induced selectively by paracetamol. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):70-1.
3. Martindale, The Complete Drug Reference. 36th Edition. Pharmaceutical Press; 2010.
4. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15th Edition; 2006.
5. Settupane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(4):480-
6. S. Bouksani. Clinical overview "Paracetamol and Toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome (29 February 2012),
7. Alerta FDA:
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm363519.htm?source=govdeliver>
8. Graham GG, *et al*. Tolerability of acetaminophen. *Drug Safety* 2005; **28**: 227–40.
9. Summary of pharmacovigilance assessment hematologic disorders (Bertrand Debeugny 25 May 2005)
10. Clinical overview "Paracetamol and combinations "Agranulocytosis"(29 February 2012 , S. Bouksani)
11. Clinical overview "Paracetamol single ingredient and haemolytic anaemia" (S. Bouksani,-Oct- 11, 2012)
12. Dedier J, *et al*. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002; **40**: 604–8.
13. Forman JP, *et al*. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; **46**: 500–507.
14. Kurth T, *et al*. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1903–9.
15. Forman JP, *et al*. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 394–9.
16. Montgomery B. Does acetaminophen cause hypertension? *BMJ* 2008; **336**: 1190–1.
17. Gazquez V, Dalmau G, Gaig P, Gomez C, Navarro S, Mercé J. Kounis syndrome: Report of 5 cases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(2):162-5.
18. Korkmaz H, Gurger M. An inferior myocardial infarction due to single dose of paracetamol use. *Anadolu Kardiyol J*. 2011;11:562-64.
19. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract*. 1991;45(2):121-8.
20. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation*. 1998;98: 2219-22.
21. Ozben B, Erdogan O. The role of inflammation and allergy in acute coronary syndromes. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2008;7(3):136-44.
22. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(5):777-88.
23. Humphreys BD, *et al*. Acetaminophen-induced anion gap metabolic acidosis and 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) acquired in hospital. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**:143–6.
24. Fenves AZ, *et al*. Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a role for acetaminophen. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 441–7.
25. Alados Arboledas FJ, *et al*. Acidosis piroglutámica asociada a acetaminofén. *An Pediatr (Barc)* 2007; **67**: 582–4.

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

26. Curhan SG, *et al.* Analgesic use and the risk of hearing loss in men. *Am J Med* 2010; **123**: 231–7.
27. Shaheen SO, *et al.* Frequent acetaminofen use and asthma in adults. *Thorax* 2000; **55**: 266–70.
28. McKeever TM, *et al.* The association of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen with respiratory disease and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**: 966–71.
29. Eneli I, *et al.* Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest* 2005; **127**: 604–12.
30. Nuttall SL, *et al.* Does acetaminofen cause asthma? *J Clin Pharm Ther* 2003; **28**: 251–7
31. Beasley R, *et al.* ISAAC Phase Three Study Group. Association between acetaminofen use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; **372**: 1039–48.
32. Beasley RW, *et al.* ISAAC Phase Three Study Group. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**: 171–8.
33. MHRA/CHM. Acetaminofen use in infancy: no strong evidence for asthma link. *Drug Safety Update* 2008; **2** (4): 9. Available at: online (accessed 13/10/09)
34. Lowe AJ, *et al.* Acetaminofen use in early life and asthma: prospective birth cohort study. Abridged version: *BMJ* 2010; **341**: 713. PubMed Full version: online (accessed 06/05/11)
35. Stricker BHC, *et al.* Acute hypersensitivity reactions to acetaminofen. *BMJ* 1985; **291**: 938–9.
2. Van Diem L, Grilliat JP. Anaphylactic shock induced by acetaminofen. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; **38**: 389–90.
36. Ellis M, *et al.* Immediate adverse reactions to acetaminophen in children: evaluation of histamine release and spirometry. *J Pediatr* 1989; **114**: 654–6.
37. Boussetta K, *et al.* Hypersensitivity reactions to acetaminofen in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005; **60**: 1174–7.
38. Idoko JA, *et al.* Angioneurotic oedema following ingestion of acetaminofen. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; **80**: 175.
39. Thomas RHM, Munro DD. Fixed drug eruption due to acetaminofen. *Br J Dermatol* 1986; **115**: 357–9.
40. Cohen HA, *et al.* Fixed drug eruption caused by acetaminophen. *Ann Pharmacother* 1992; **26**: 1596–7.
41. Harris A, Burge SM. Vasculitis in a fixed drug eruption due to acetaminofen. *Br J Dermatol* 1995; **133**: 790–
42. Hern S, *et al.* Bullous fixed drug eruption due to acetaminofen with an unusual immunofluorescence pattern. *Br J Dermatol* 1998; **139**: 1129–31.
43. Halevi A, *et al.* Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. *Ann Pharmacother* 2000; **34**: 32–4.
44. Bouksani S. Clinical overview “Paracetamol and Toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome (29 February 2012
45. Bouksani S. Clinical overview “Paracetamol and AGEP”. 29 February 2012
46. Bouksani S. Clinical overview “Paracetamol and Fixed drug eruption”. 29 February 2012
47. Bouksani S. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and hepatic disorders. 23 February 2012
48. Miles FK, *et al.* Accidental acetaminofen overdosing and fulminant hepatic failure in children. *Med J Aust* 1999; **171**: 472–5.
49. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001; **108**: 1020–4.
50. Claridge LC, *et al.* Acute liver failure after administration of acetaminofen at the maximum recommended daily dose in adults. *BMJ* 2010; **341**: 1269–70.

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

51. Whyte IM, *et al.* Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII. *Ther Drug Monit* 2000; **22**: 742–8.
52. Schmidt LE, *et al.* Effect of acetylcysteine on prothrombin index in acetaminofen poisoning without hepatocellular injury. *Lancet* 2002; **360**: 1151–2.
53. Brok J *et al.* Interventions for acetaminofen (acetaminophen) overdoses. Available in The Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 2. Chichester: John Wiley; 2006 (accessed 23/10/06).
7. Whitcomb DC, *et al.* Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994; **272**: 1845–50.
54. Makin AJ, *et al.* Management of severe cases of acetaminofen overdosage. *Br J Hosp Med* 1994; **52**: 210–13.
55. Prescott LF. Acetaminofen overdose. In: *Acetaminofen (acetaminophen): a critical bibliographic review*. London: Taylor & Francis, 1996: 401–73.
56. Routledge P, *et al.* Acetaminofen (acetaminophen) poisoning. *BMJ* 1998; **317**: 1609–10.
57. Zed PJ, Krenzelok EP. Treatment of acetaminophen overdose. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; **56**: 1081–91.
58. Kozer E, Koren G. Management of acetaminofen overdose: current controversies. *Drug Safety* 2001; **24**: 503–12.
59. Dart RC, *et al.* Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2006; **44**: 1–18.
60. Dart RC, *et al.* The safety profile of sustained release acetaminofen during therapeutic use and following overdose. *Drug Safety* 2005; **28**: 1045–56
61. Ferner RE, *et al.* Management of acetaminofen poisoning. *BMJ* 2011; **342**: d2218.
62. Acetaminofen Information Centre. *Guidelines for the management of acute acetaminofen overdosage (revised 2007)*. Also available at: online (accessed 23/7/8)
63. Smilkstein MJ, *et al.* Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; **319**: 1557–62.
64. Harrison PM, *et al.* Improved outcome of acetaminofen-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; **335**: 1572–3.
65. Keays R, *et al.* Intravenous acetylcysteine in acetaminofen induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991; **303**: 1026–9.
66. Scialli AR, *et al.* A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2010; **30**: 495–507. PubMed
67. Shaheen SO, *et al.* Acetaminofen use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; **57**: 958–63. PubMed
68. Berlin CM, *et al.* Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol* 1980; **1**: 135–41. PubMed
69. Hurden EL, *et al.* Excretion of acetaminofen in human breast milk. *Arch Dis Child* 1980; **55**: 969–72.
70. Bitzén P-O, *et al.* Excretion of acetaminofen in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; **20**: 123–5. PubMed
71. Toes MJ, *et al.* Drug interactions with acetaminofen. *Am J Ther* 2005; **12**: 56–66.
72. Bouksani S, Delfau L, Van Horn R. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and drug interaction profile 31-Dec-2012
73. Crippin JS. Acetaminophen hepatotoxicity: potentiation by isoniazid. *Am J Gastroenterol* 1993; **88**: 590–2.
74. Nolan CM, *et al.* Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. *Chest* 1994; **105**: 408–11.
75. Bouksani S, Delfau L, Van Horn R. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and drug interaction profile 31-Dec-2012

sanofi-aventis Información para prescribir	Acetaminofén CCSI V2 LRC 02-Marzo-2.017 Revisión Octubre 2.017. Reemplaza GLU V 4 – LRC – 22 - Nov-2013 Revisión Julio de 2014
---	---

76. Shriner K, Goetz MB. Severe hepatotoxicity in a patient receiving both acetaminophen and zidovudine. *Am J Med* 1992; **93**: 94–6. [PubMed](#)
77. Derry S, *et al.* Acetaminofen (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Available in The Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 11. Chichester: John Wiley; 2010 (accessed 03/12/10).
78. FDA alert:
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm363519.htm?source=govdelivery>
79. Clinical overview “Paracetamol and bronchospasm” (S. Bouksani, dated 30-Aug-2012)
80. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and drug interaction profile (S. Bouksani, L. Delfau, R. Van Horn, dated 31-Dec-12)
81. Summary of pharmacovigilance assessment paracetamol and warfarin (Bertrand Debeugny 19 May 2005)
82. Summary of pharmacovigilance assessment hematologic disorders (Bertrand Debeugny 25 May 2005)
83. Clinical overview “Paracetamol and combinations “Agranulocytosis”(29 February 2012 , S. Bouksani)
84. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and haemolytic anaemia” (S. Bouksani, dated 11-Oct-2012)
85. Clinical overview “Anaphylactic shock and angioedema”(15 September 2010 , S. Bouksani)
86. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and Kounis syndrome” (S. Bouksani, dated 30-Aug-2012)
87. Clinical overview “Paracetamol and AGEP” (29 February 2012, S. Bouksani)
88. Clinical overview “Paracetamol and Fixed drug eruption”(29 February 2012, S. Bouksani)
89. Clinical overview “Paracetamol and upper/lower gastrointestinal perforation, ulceration and bleeding”(31 May 2014 , P. Dayani, T. Gouin-Soboleva)
90. Clinical overview: “Pancreatitis in overdose”(29 February 2012 , S. Bouksani)
91. Clinical overview: “Paracetamol acute renal failure” (29 February 2012, S. Bouksani)
92. Clinical overview “Paracetamol single ingredient and pancytopenia/aplastica anaemia”(S. Bouksani, dated 31-Dec-2012)
93. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. El Déficit de Glucosa -6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD)- El Favismo. AEHH Balcels 21-25, bajos, local 1 08024 Barcelona.
94. Revista MED 18 (2) : 221-227, 2.010. Intoxicación por Acetaminofén. Mancipe Liliana C. y otros.
95. Fuentes Pinto, Isabel. 14- Ictericia. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP, Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Leganés.