

Paracetamol

M. FARRÉ, S. ABANADES, Y. ÁLVAREZ, D. BARRAL, P. N. ROSET

RESUMEN

El paracetamol tiene un mecanismo de acción central, seguramente por inhibición de la ciclooxigenasa-3 (COX-3), por lo que, a diferencia de los AINE, no provoca efectos gastrotóxicos, no altera la función renal y no posee actividad antiagregante plaquetaria. Se absorbe bien por vía oral, se metaboliza por glucuronoconjugación y se elimina por orina. Se puede oxidar mediante el citocromo P450 2E1, dando un metabolito altamente reactivo que es el responsable de la hepatotoxicidad aguda por sobredosis (10-15 g o 150 mg/kg). Se administra a dosis de 500-1.000 mg/6-8 h en adultos, hasta un máximo de 4 g/día, con un perfil de seguridad excelente. Los escasos efectos indeseables asociados a su uso y las limitadas interacciones que presenta lo hacen especialmente recomendable cuando se precisa un analgésico puro (dolor crónico reumático o neoplásico), como alternativa a los AINE, en pacientes en los que éstos están contraindicados por antecedentes de hemorragia digestiva, hipersensibilidad, gastropatía por AINE, nefropatías, o tratamiento con anticoagulantes, en ancianos y pacientes polimedicados, y durante el embarazo. El paracetamol es un analgésico-antipirético eficaz y seguro para el tratamiento sintomático del dolor y la fiebre, y mantiene una posición preeminente por su perfil de actividad farmacológica, eficacia, seguridad, conveniencia de uso y coste.

Palabras clave: Acetaminofén. Paracetamol. Farmacología. Farmacocinética.

SUMMARY

Paracetamol (acetaminophen) has a central action, probably by inhibition of cyclooxygenase-3 (COX-3). Unlike other NSAID it does not induce gastrotoxicity, renal function impairment, or antiplatelet effects. Paracetamol is well-absorbed by oral route, it is metabolized by glucuronization, and excreted in urine. It may be oxidized by cytochrome P450 2E1 to a highly reactive metabolite, responsible for its hepatotoxicity in overdose (10-15 g or 150 mg/kg). Doses used in adults are in the range 500-1000 mg/6-8 h, with an excellent safety profile. It is recommended for use as pure analgesic (rheumatic or neoplastic chronic pain), in those patients in which NSAID are contraindicated by history of gastrointestinal hemorrhage, hypersensitivity, NSAID-induced gastric lesions, renal disorders, or concomitant treatment with anticoagulant drugs, in elderly or polymedicated patients, and in pregnancy. Paracetamol is an efficacious and safe treatment for pain and fever, and remains the treatment of choice due to its profile of pharmacologic activity, efficacy, safety, convenience of use and cost.

Key words: Acetaminophen. Paracetamol. Pharmacology. Pharmacokinetics.

Unitat de Farmacologia
Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Hospital del Mar
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona

Dirección para correspondencia:

M. Farré
Farmacologia, IMIM-UAB
Doctor Aiguader, 80. 08003 Barcelona
Tel.: 93 221 1009
Fax: 93 221 3237
E-mail: mfarre@imim.es

INTRODUCCIÓN

El paracetamol es un fármaco bien conocido, y se encuentra comercializado en todo el mundo desde hace décadas. Se considera un analgésico y antipirético eficaz y seguro para el tratamiento sintomático del dolor y la fiebre. Su buena tolerabilidad ha permitido que se encuentre entre los productos de venta sin receta (especialidad farmacéutica publicitaria, EFP; over-the-counter, OTC) en la mayoría de países. Está, además, incluido en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (Dollery, 1991; Flórez, et al., 2003; Freie, 2000; Prescott, 1996; Sweetman, 2003).

El paracetamol fue sintetizado por primera vez por Morse en 1878, y su primera utilización clínica la realizó Von Mering 15 años después. Éste desaconsejó su empleo tras observar algunos casos de metahemoglobinemia, aunque en realidad la metahemoglobinemia seguramente fue debida a la presencia de trazas de 4-aminofenol, el precursor químico de la síntesis del paracetamol. A finales de los años 40 se confirmó que el paracetamol era el metabolito activo de la fenacetina, que tuvo que ser retirada por nefrotoxicidad. Se retomó entonces la investigación clínica y se demostró su eficacia y seguridad a mediados de los 50. En 1950 se comercializó por primera vez, y unos años después se aprobó su venta sin receta en algunos países. En España, la primera especialidad oral de paracetamol solo apareció en 1974, y tras 3 décadas de uso mantiene una posición preeminente entre los fármacos analgésicos-antipiréticos por su perfil de actividad farmacológica, eficacia, seguridad, conveniencia de uso y coste (Baños y Casanovas, 1994; Dollery, 1991; Prescott, 1996; Vallano, 2001).

El paracetamol (denominación oficial española, DOE), es el N-acetil-para-aminofenol. Es un derivado de la anilina (para-aminofenol) y uno de los metabolitos de la fenacetina (N-acetil-para-amino-etoxifenil). Su nombre genérico o denominación común internacional (DCI; international nonproprietary name, INN) es paracetamol, aunque en algunos países se le llama acetaminofén (acetaminophen, USAN). Otras denominaciones son hidroxí-4-acetanilida y para-acetamidofenol. Su número del Chemical Abstracts Service (CAS) es 103-90-2 y su código de la clasificación ATC es N02BE01. Su fórmula estructural es $C_8H_9NO_2$, tiene un peso molecular de 151,16, y su pKa es de 9,5. Se presenta como un polvo blanco cristalino, poco

soluble en agua fría y considerablemente más soluble en agua caliente, siendo soluble en metanol y etanol (Sweetman, 2003).

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción analgésico del paracetamol no está del todo esclarecido. Los fármacos analgésicos-antipiréticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen un mecanismo de acción común, basado en su capacidad para inhibir la ciclooxigenasa (COX), enzima responsable de la síntesis de los endoperóxidos del ácido araquidónico. La COX transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos (PGG_2 y PGH_2), que a su vez se metabolizarán en las diferentes prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX), que son mediadoras muy importantes en la producción de inflamación y dolor. La reducción de la producción de PG y TX explica sus efectos analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios, así como algunos de sus efectos adversos, como las lesiones gastrointestinales y las alteraciones de la función renal. El paracetamol presenta una actividad inhibitoria de la COX débil, y selectiva para la inhibición de la COX en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), por lo que no tiene efectos antiinflamatorios periféricos, no altera la función plaquetar, y en cambio es activo sobre la percepción del dolor y sobre los mecanismos termogénicos (Chandrasekharan, et al., 2002; Flórez, et al., 2003; Sweetman, 2003; Warner y Mitchell, 2002).

Hasta la fecha se han descrito 3 isoformas de la COX, que justifican en parte las diferencias farmacológicas del paracetamol frente a los AINE y a los inhibidores selectivos de la COX-2 (Tabla 1). La COX-1 se considera la isoenzima constitutiva tisular, responsable de los efectos fisiológicos de las prostaglandinas, y su inhibición por parte de los AINE no selectivos es la causa de algunos de sus efectos adversos gastrointestinales y renales. La COX-2 se expresa de forma reactiva en los procesos inflamatorios, dando lugar a las manifestaciones del dolor y de la fiebre, por lo que su inhibición confiere actividad antiinflamatoria y analgésica. Sin embargo, también participa de la regulación fisiológica de algunos tejidos, por lo que los inhibidores selectivos de la COX-2 no están desprovistos de efectos adversos, sobre todo tromboembólicos, cardiovasculares y renales. La COX-3 parece ser la isoforma constitutiva del sistema nervioso central, y la diana específica del paracetamol, aunque no

Tabla 1. Concentraciones (μM) de diferentes analgésicos-antipiréticos y analgésicos-antiinflamatorios (AINE) que son necesarias para inhibir el 50% de la actividad (CI-50) de las ciclooxigenasas 1, 2 y 3 (modificado de Chandrasekharan, et al., 2002)

Fármaco	CI-50 (μM)		
	COX-1	COX-2	COX-3
Paracetamol	>1.000	>1.000	460
Fenacetina	>1.000	>1.000	102
Metamizol	350	>1.000	52
Ácido acetilsalicílico	10	>1.000	3,1
Diclofenaco	0,035	0,041	0,008
Ibuprofeno	2,4	5,7	0,24
Indometacina	0,010	0,66	0,016

es una isoforma codificada en un gen distinto como la COX-2, sino una variante de la transcripción de la COX-1, que forma parte de una gran familia de enzimas relacionadas con la actividad de la COX (COX-1, COX-3 y proteínas relacionadas con la COX, PCOX). El paracetamol es un inhibidor débil, aunque parece que selectivo, de la COX-3, mientras que los inhibidores selectivos COX-2 no son activos frente a la COX-3 (Chandrasekharan, et al., 2002; Flórez, et al., 2003; Schwab, et al., 2003).

Además, parte de la actividad analgésica del paracetamol podría deberse a otras acciones centrales, como la inhibición de la hiperalgesia espinal provocada por la activación de los receptores NMDA, la activación de las vías serotoninérgicas descendentes que inhiben la transmisión del dolor en el asta posterior de la médula espinal, o la activación de mecanismos hipoalgésicos mediados por óxido nítrico (Flórez, et al., 2003; Roca-Vinardell, et al., 2003).

El mecanismo de acción antipirético del paracetamol se basa en la inhibición de la síntesis de PGE_2 , dependiente de la actividad de la COX, en el centro hipotalámico regulador de la temperatura. A este nivel, la reacción pirogénica se debe a la estimulación de la síntesis del pirógeno endógeno PGE_2 por parte de la interleucina 2 (IL-2), lo que produce una regulación al alza de la temperatura corporal basal. El paracetamol y los AINE tienen actividad antipirética cuando la temperatura corporal está previamente aumentada, pero en condiciones normales no producen hipotermia. Su efecto causa una reducción del valor termostático corporal, lo que activa los fenómenos de disipación del calor mediante la vasodilatación cutánea y el aumento de la sudoración (Flórez, et al., 2003; Prescott, 1996).

El paracetamol, a diferencia de otros AINE, no presenta actividad antiinflamatoria destacable, no es antiagregante plaquetario, ni uricosúrico.

Aunque no se ha podido definir de forma clara una relación entre la concentración plasmática y el efecto farmacológico, en los ensayos clínicos de analgesia el inicio del efecto y su duración se corresponden con las curvas de concentración-tiempo. El efecto analgésico y antipirético aparece a concentraciones entre 5-20 mg/l. La absorción rápida del paracetamol produce un inicio de acción temprano, que se asocia a una analgesia significativa poco después de la administración del fármaco. La respuesta analgésica en dolor agudo se relaciona directamente con la dosis, obteniéndose la máxima analgesia a una dosis de 1.000 mg en administración a dosis única, aunque no se encontraron diferencias significativas entre las dosis de 650 mg y 1.000 mg. También se ha descrito que el techo del efecto analgésico se alcanza tras la administración de 5 mg/kg por vía endovenosa, lo que correspondería a una concentración plasmática máxima de 14 mg/l. Sin embargo, la eficacia analgésica estimada tras el tratamiento agudo a dosis única no puede extrapolarse directamente al tratamiento a dosis múltiples, puesto que la analgesia tras dosis repetidas depende en parte de la pauta de administración (Barden, et al., 2002; Farré, et al., 2001a; Hahn, et al., 2003; Moller, et al., 2000; Prescott, 1996; Skoglund y Pettersen, 1991).

FARMACOCINÉTICA

El paracetamol se absorbe por vía oral de forma rápida y casi completa, mayoritariamente en el duodeno, siendo su biodisponibilidad superior al 90%. Por vía oral, la concentración plasmática máxima se alcanza entre los 15 min y 1 h, dependiendo de la formulación farmacéutica empleada. El paracetamol se utiliza como marcador de la velocidad del vaciamiento gástrico, puesto que se ha comprobado que su velocidad de absorción depende de la rapidez del tránsito gastroduodenal. La velocidad de dispersión de la forma farmacéutica en el estómago también influye en la rapidez de absorción y el inicio de la acción farmacológica. La presencia de alimentos en el estómago, sobre todo con alto contenido en carbohidratos, y la posición en decúbito, especialmente en el lateral izquierdo, pueden enlentecer su absorción. Los fármacos que alteran la motilidad gastrointestinal también afectan

su absorción. El paracetamol se absorbe bien por vía rectal, aunque de forma más lenta. El paracetamol se puede administrar por vía endovenosa como tal, o en forma de propacetamol, que es un derivado para administración parenteral que se hidroliza en el organismo a paracetamol en unos minutos, dando lugar a 500 mg de paracetamol por gramo de propacetamol (Dollery, 1991; Farré, et al., 1999, 2001a, 2002; Prescott, 1996; Sanaka, et al., 1998; Sweetman, 2003).

El paracetamol se une levemente a las proteínas plasmáticas (<20%) y tiene un volumen de distribución de 0,9 l/kg. La concentración en saliva es similar a la del plasma y se ha utilizado para monitorizar las concentraciones plasmáticas y para estudios farmacocinéticos. La concentración en sangre total es un 20% superior a la del plasma. Atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna a concentraciones algo inferiores a las del plasma.

Un 90-95% de la dosis se metaboliza en el hígado, mayoritariamente mediante conjugación, para posteriormente excretarse por orina (Fig. 1). La depuración total es de 5 ml/min/kg. La conjugación con ácido glucurónico mediante la glucuronosiltransferasa (uridín-difosfato-glucuronosiltransferasa, UDP-glucuronosiltransferasa, UGT) representa un 60%, y la conjugación con grupos sulfúricos mediante la sulfatasa otro 30%. Un 5-10% se oxida por isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1, y menos por CYP1A2 y CYP3A4), formándose, entre otros, un metabolito tóxico altamente reactivo, la N-acetilbenzoquinonaimina (NABQI, 4%). En condiciones normales, la NABQI es rápidamente inactivada por los grupos sulfhidrilo del glutatión reducido (GSH), y se elimina en la orina conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, a dosis elevadas, la velocidad de formación del metabolito tóxico supera la de síntesis de glutatión, y entonces la NABQI reacciona con enzimas y otras proteínas del hepatocito, conduciendo a un daño irreversible y necrosis celular.

La semivida de eliminación en adultos está entre 1-3 h (promedio 2,3 h), mientras que en neonatos se encuentra entre 2-5 h. Un 2-5% de la dosis de paracetamol se elimina inalterada en la orina y el resto como glucurónico y sulfato. La depuración renal es de 10 ml/min, ligeramente dependiente del flujo urinario pero no del pH. Su eliminación disminuye en presencia de insuficiencia hepática aguda y grave, o en casos de patología crónica. En la insuficiencia renal se observa acumulación de sus metabolitos conjugados, por lo que hay que espaciar más la administración,

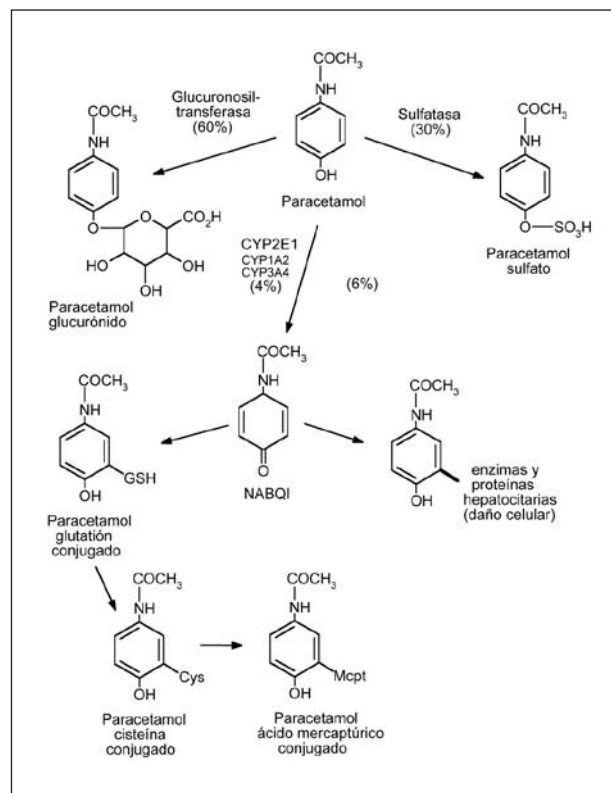


Figura 1. Metabolismo del paracetamol

pasando a 6 h con una depuración de creatinina entre 10-50 ml/min y a 8 h si está por debajo de 10 ml/min. La inducción hepática por antiepilépticos y otras sustancias reduce la semivida de eliminación hasta un 20%, y puede aumentar la tasa de formación de NABQI.

No se han encontrado diferencias en la cinética del paracetamol entre sexos. Las crisis agudas de migraña reducen de forma significativa las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol (-30%) y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (-17%). La velocidad de absorción, medida por la t_{max} , se retrasa (+0,2h), pero la diferencia no resulta estadísticamente significativa.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones del paracetamol, como ocurre con otros fármacos, pueden ser de tipo farmacocinético y farmacodinámico. Contrariamente a lo que ocurre con los AINE y los opiáceos, las interacciones farmacocinéticas del paracetamol son poco relevantes en número y en repercusiones clínicas (Baños y Farré, 2002; Kim, 2002; Peiró, et al., 2001).

Interacciones farmacológicas de tipo farmacocinético

Absorción

La administración de antiácidos puede reducir la absorción del paracetamol y disminuir su eficacia, por lo que se recomienda separar su administración al menos 1 h. La colestiramina y otras resinas de intercambio iónico también reducen la biodisponibilidad del paracetamol, y por ello puede reducirse la analgesia.

Los fármacos que retrasan el vaciamiento gástrico o reducen la motilidad intestinal, como los anticolinérgicos o los opioides, pueden enlentecer su absorción, pero la asociación del paracetamol con un opioide tiene una utilidad clínica demostrada (véase Interacciones farmacodinámicas).

Los gastrocinéticos (metoclopramida, cisaprida o domperidona) aumentan las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol, reducen el tiempo necesario para alcanzarlas y disminuyen el tiempo de inicio de la analgesia. En casos de migraña se ha recomendado el uso de la asociación del paracetamol con metoclopramida, por la actividad antiemética de ésta y la mayor rapidez de absorción e inicio del efecto analgésico del paracetamol debido a su acción procinética.

Metabolismo

El paracetamol se metaboliza en parte por el CYP2E1, y en menor cuantía por el CYP1A2, y posiblemente también por el CYP3A4. La administración de inductores incrementa la capacidad metabolizadora, disminuye las concentraciones plasmáticas del paracetamol y puede reducir su eficacia, pero sobre todo aumenta la producción del metabolito NABQI y el riesgo de hepatotoxicidad. En contraposición, los inhibidores metabólicos pueden reducir la activación de este metabolito y reducir la probabilidad de toxicidad hepática.

Los principales fármacos inductores del CYP2E1 son el etanol, administrado de forma crónica, y la isoniácida. Los inductores enzimáticos de otros citocromos como el omeprazol, los barbitúricos (fenobarbital), la fenitoína, la carbamacepina, la rifampicina, el ritonavir, la sulfonpirazona o el tabaco también pueden incrementar la actividad de la metabolización oxidativa. En estos casos debe

valorarse el pertinente ajuste de la dosis o la pauta. Ocasionalmente, el paracetamol puede producir hepatotoxicidad a dosis terapéuticas cuando se administra a pacientes alcohólicos o que consumen cantidades elevadas de etanol. Los mecanismos de tal interacción no son totalmente conocidos, aunque tanto podría deberse a la inducción del CYP2E1 por el etanol como a la depleción de glutatión, a la malnutrición que a menudo se asocia al alcoholismo y a cambios en la glucuronconjugación por el ayuno. Los estudios a dosis única de paracetamol no han mostrado interacciones con el alcohol en voluntarios sanos, y tampoco se ha evidenciado ninguna alteración hepática en alcohólicos tratados con 4 g/día de paracetamol durante 2 días. Sin embargo, se aconseja advertir en este sentido a los pacientes de riesgo, y en alcohólicos crónicos se recomienda no administrar más de 2 g diarios (Kuffner, et al., 2001; Prescott, 2000).

Los inhibidores metabólicos pueden reducir la formación de NABQI y el riesgo de hepatotoxicidad. Entre ellos destacan el etanol (administrado de forma aguda), el disulfiram, el ciprofloxacino, la cimetidina, la claritromicina, la eritromicina, el zumo de pomelo, el ketoconazol y la paroxetina.

El probenecid puede reducir el metabolismo y la eliminación renal del paracetamol, por lo que puede elevar el riesgo de toxicidad.

Los contraceptivos orales pueden incrementar el metabolismo del paracetamol y reducir su efecto. Parece que la combinación puede incrementar los efectos indeseables del etinilestradiol.

El paracetamol puede interferir en el metabolismo de la warfarina y otros anticoagulantes orales, incrementar la hipoprotrombinemia y potenciar sus efectos. Se ha descrito que la probabilidad de interacción aumenta si la dosis diaria de paracetamol es superior a 2 g y se administra durante 10-14 días. Esta interacción no se produce en condiciones experimentales en voluntarios sanos, y puede no ser clínicamente relevante en la práctica médica habitual. Además, no hay una alternativa más segura, por lo que el paracetamol se considera el analgésico-antipirético de elección en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Sin embargo, se recomienda precaución y control periódico de la coagulación monitorizando el tiempo de protrombina o el índice normalizado de actividad de protrombina-INR (Kwan, et al., 1999; Van den Bemt, et al., 2002).

El paracetamol puede competir con la zidovudina en la glucuronoconjugación. Se han comunicado algunos casos de granulopenia, aunque el mecanismo exacto de la interacción es desconocido e incluso se duda de que realmente exista.

Interacciones farmacológicas de tipo farmacodinámico

Las fenotiacinas interfieren en la termorregulación; su administración junto a dosis elevadas de paracetamol puede provocar hipotermia. Pacientes tratadas con mifepristona y sulprostona junto con paracetamol presentaron un incremento del dolor abdominal.

El uso combinado de paracetamol y ácido acetilsalicílico u otros AINE de forma crónica parece incrementar el riesgo de aparición de la nefropatía por analgésicos.

Se ha demostrado que la combinación de paracetamol y un opioide menor, como la codeína, el dextropropoxifeno o el tramadol, incrementa la eficacia antiálgica. La asociación del paracetamol y la cafeína podría incrementar levemente la eficacia analgésica, y la combinación del paracetamol con un AINE aumenta la eficacia terapéutica pero también los efectos adversos (Granados-Soto y Castañeda-Hernández, 1999; Hyllested, et al., 2002; Mehlich, 2002; Smith, et al., 2002).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El paracetamol es probablemente el fármaco más utilizado para el tratamiento sintomático de los cuadros de dolor leve y moderado y de la fiebre, junto al ácido acetilsalicílico (AAS) y al ibuprofeno (Prescott, 1996; Sweetman, 2003).

Las indicaciones del paracetamol como analgésico son los dolores agudos o crónicos de intensidad leve a moderada sin componente inflamatorio, incluyendo la dismenorrea, cefaleas, el alivio del dolor en las artrosis y lesiones de tejidos blandos y la migraña aguda. En el dolor postoperatorio se puede emplear al inicio propacetamol por vía endovenosa para pasar después al paracetamol por vía oral. El efecto analgésico máximo se observa 0,5-2 h después de la administración de una dosis de 0,5-1 g del fármaco, y el efecto

puede persistir hasta 4-6 h. En el tratamiento del dolor agudo en adultos se recomienda a dosis de entre 500-650 mg cada 4 o 6 h o 1 g cada 6 o 8 h por vía oral. En el dolor crónico se recomienda como analgésico en los pacientes reumáticos y como primer escalón terapéutico en pacientes con dolor neoplásico. En referencia a los dolores reumáticos y al dolor crónico, actualmente se recomienda la administración de hasta 4 g/día de paracetamol como el tratamiento de primera intención, por su máxima eficacia y mejor perfil de seguridad. En nuestro país, el 87% de los pacientes utilizan entre 1-3 g de paracetamol diarios para el tratamiento de la artrosis, con una dosis media de 2,5 g/día. En condiciones normales se recomienda no sobrepasar los 4 g diarios, y en pacientes con problemas hepáticos o alcohólicos se recomienda no superar los 2 g al día. En los niños las dosis recomendadas por vía oral son de 40-60 mg/kg/día o 10-15 mg/kg/4-6 h. En menores de 3 meses debe administrarse con precaución, a dosis de 5-10 mg/kg (ACR, 2000; AGS, 2002; Berde y Sethna, 2002; CPS, 2002; De Miguel, et al., 2003; Tannenbaum, et al., 2000).

La eficacia del paracetamol en el dolor agudo ha sido demostrada frente a placebo en numerosos ensayos clínicos aleatorizados, controlados y enmascarados a doble ciego, y posteriormente confirmada mediante la técnica del metaanálisis. La analgesia producida por el paracetamol es similar a la que inducen la mayoría de AINE y algunos opioides menores (codeína, dextropropoxifeno), obteniéndose la máxima analgesia a una dosis de 1.000 mg en administración a dosis única, aunque no se encontraron diferencias significativas entre las dosis de 650 mg y 1.000 mg (Tabla 2). Su eficacia analgésica se incrementa si se combina con opioides menores como la codeína o el dextropropoxifeno. La administración de 60 mg de codeína junto con paracetamol a dosis de 650 mg o 1.000 mg incrementa en un 14-22% la eficacia analgésica del paracetamol (Barden, et al., 2002; Farré, et al., 2001a; Moore, et al., 1997, 2000; Smith, et al., 2001).

Los escasos efectos indeseables asociados a su uso, y la ausencia de efectos gastrotóxicos, renales y sobre la agregación plaquetaria, lo hacen especialmente recomendable cuando se precisa un analgésico puro o como alternativa a los AINE en pacientes en los que éstos están contraindicados por antecedentes de hemorragia digestiva, hipersensibilidad, gastropatía por AINE, nefropatías, o tratamiento concomitante con anticoagulantes orales. También se considera el analgésico

Tabla 2. Eficacia comparativa de diferentes dosis de paracetamol administrado a dosis única frente a placebo en dolor postoperatorio agudo (basado en Moore, et al., 1998, y modificado por Farré, et al., 2001a)

Dosis (mg)	Número de estudios (número total de pacientes)	Pacientes con al menos un 50% de mejoría del dolor (%)		Diferencia absoluta de eficacia* (%)		NNT**	
		Paracetamol	Placebo				
325	1 (100)	34/49 (69,4)	22/51 (43,1)	26,3	7,5÷45,0	3,8	2,2÷13,0
500	5 (567)	175/312 (56,1)	99/255 (38,8)	16,9	8,9÷24,8	5,9	4,0÷11,2
600	6 (365)	59/182 (32,4)	26/183 (14,2)	18,2	10,0÷26,4	5,5	3,8÷10,0
650	11 (802)	184/412 (44,7)	99/390 (25,4)	20,1	14,2÷26,0	5,0	3,8÷7,0
1.000	20 (2.283)	620/1.376 (45,1)	207/907 (22,8)	26,6	23,0÷30,2	3,8	3,3÷4,3
1.500	3 (348)	133/207 (64,3)	63/141 (44,7)	19,5	9,1÷30,0	5,1	3,3÷11,0
TOTAL	46 (4.465)	1.205/2.538 (47,5)	516/1.927 (26,8)	22,8	20,2÷25,4	4,4	3,9÷5,0

*Diferencia absoluta de eficacia (DAE): diferencia entre el efecto del paracetamol y el del placebo, y su intervalo de confianza del 95%. El intervalo de confianza que no incluye el cero (p. ej. 20,2÷25,4) equivale a una diferencia estadísticamente significativa entre paracetamol y placebo; **NNT = número necesario de pacientes a tratar y su intervalo de confianza del 95%. Es el inverso de la diferencia absoluta de eficacia, y equivale al número de pacientes que es preciso tratar para obtener un resultado positivo adicional con el paracetamol frente a placebo. El NNT de intervenciones muy activas se aproxima a 1. Un NNT de 4,4 significa que tratando a 5 pacientes con paracetamol se consigue analgesia adicional en 1 comparado con placebo. El IC que no incluye cambios de signo (p. ej. 3,9÷5,0) equivale a una diferencia estadísticamente significativa entre paracetamol y placebo.

de primera línea en ancianos, pacientes polimedicados y durante el embarazo (Ruoff, et al., 1998).

La otra indicación del paracetamol es el tratamiento de la fiebre, en especial en niños, y en casos en que la causa sea una infección. Su eficacia antipirética es similar a la del AAS y el ibuprofeno. Es el fármaco de elección para el tratamiento de la fiebre en niños, puesto que no se ha relacionado su uso con la aparición de síndrome de Reye como ocurre con el AAS. Existe una relación dosis-respuesta antitérmica para el paracetamol; así, la dosis de 5 mg/kg produce una disminución máxima de la temperatura de 0,4 °C, la de 10 mg/kg de 1,6 °C, y la de 20 mg/kg consigue una reducción máxima de 2 °C. Su efecto máximo se presenta 2-3 h después de la administración y persiste hasta 4-6 h. Las dosis son similares a las recomendadas en cuadros de dolor: 10-15 mg/kg/4-6 h o 40-60 mg/kg/día (Berde y Sethna, 2002; CPS, 2002; Litalien y Jacqz-Aigrain, 2001; Temple, 1983).

El paracetamol, además, se utiliza, solo o asociado con otros fármacos, para el tratamiento de síntomas menores (fiebre, malestar general, cefalea, dolor en extremidades) asociados a cuadros de infecciones por virus como el resfriado común o la gripe.

REACCIONES ADVERSAS

El paracetamol es, posiblemente, uno de los fármacos conocidos que presentan una mejor tolerabilidad, y además es el analgésico-antipirético mejor tolerado. A las dosis recomendadas los efectos indeseables son leves y no causan el abandono del tratamiento. El efecto indeseable más grave aparece en caso de sobredosificación o intoxicación, pues puede causar hepatotoxicidad. En su uso a dosis terapéuticas se han descrito erupciones cutáneas, molestias gastrointestinales y cefalea de rebote o inducida por analgésicos. Muy raramente se han observado agranulocitosis, trombocitopenia, piuria estéril, nefropatía inducida por analgésicos y reacción anafiláctica. Puede agravar el broncoespasmo en sujetos sensibles a los AINE, y se ha descrito un caso de hemólisis en un paciente con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Flórez, et al., 2003; Freie, 2000; Prescott, 1996; Sweetman, 2003).

Los resultados referentes a la seguridad derivados de un extenso metaanálisis de estudios de analgesia en tratamiento agudo demuestran que el paracetamol presenta una frecuencia de efectos indeseables

similar a la del placebo. También en el tratamiento a corto plazo de las lesiones musculoesqueléticas a dosis de hasta 3 g/día se ha demostrado su excelente tolerabilidad (Barden, et al., 2002; Le Parc, et al., 2002; Moore, et al., 1997, 2000; Moore, et al., 1999; Rampal, et al., 2002).

La seguridad de su uso en niños es similar a la descrita para los adultos, y los estudios confirman el favorable perfil de reacciones adversas (Lesko y Mitchell, 1999; Litalien y Jacqz-Aigrain, 2001; Wong, et al., 2001).

No se han descrito efectos indeseables en el feto o el embarazo tras la administración de paracetamol (categoría B). El paracetamol es el analgésico de referencia durante el embarazo. Se ha detectado la posibilidad de que los AINE aumenten el riesgo de aborto, especialmente en el período periconcepcional, por interferir en el proceso de implantación, pero el paracetamol parecería estar desprovisto de este aumento de riesgo. El paracetamol pasa a la leche materna pero las concentraciones en los lactantes son bajas o indetectables (Nielsen, et al., 2001; Li, et al., 2003).

El riesgo de inducir reacciones adversas gastrointestinales graves (ulceración gastrointestinal alta, hemorragia gastrointestinal alta, perforación gastrointestinal alta) con paracetamol es el más bajo de todos los analgésicos-antipiréticos y AINE, tanto en el tratamiento intermitente u ocasional de los pacientes con artrosis como a dosis plenas en tratamiento crónico. El supuesto aumento de riesgo de reacciones adversas gastrointestinales asociado al tratamiento con más de 2 g/día de paracetamol, que se equipara al de los otros AINE, se fundamenta en unas evidencias de causalidad débiles (Fries y Bruce, 2003; García-Rodríguez y Hernández-Díaz, 2001; Henry, et al., 1996; Hernández-Díaz y Rodríguez, 2000; Lanás, et al., 2003; Lewis, et al., 2002).

Tras su uso crónico a dosis elevadas durante años (dosis total 1 kg durante 3 años) se ha demostrado un incremento del riesgo de padecer insuficiencia renal crónica (nefropatía por analgésicos con necrosis papilar o nefritis crónica intersticial). Este cuadro también aparece tras la administración de ácido acetilsalicílico y posiblemente otros AINE. También se ha relacionado el uso crónico con la aparición de hipertensión, pero las evidencias de la causalidad son débiles (Curhan, et al., 2002; Dedier, et al., 2002).

Algunos de los estudios que relacionan el uso de paracetamol con las reacciones adversas gastrointestinales graves, la hipertensión, la insuficiencia renal, la aparición de tumores o enfermedades neurológicas degenerativas adolecen del sesgo de selección, o confusión por indicación, justamente debido a que el paracetamol es el analgésico-antipirético de elección en pacientes de riesgo, lo que reduce la validez de sus conclusiones (Lipworth, et al., 2003).

Los pacientes con síndrome de Gilbert presentan una deficiencia de glucuronosiltransferasa, por ello aumentan las concentraciones de paracetamol y se forma, además, más cantidad del metabolito tóxico, lo que significa un mayor riesgo en caso de sobredosis.

INTOXICACIÓN

El efecto adverso grave más frecuente del paracetamol es la hepatotoxicidad. Se asocia a circunstancias que conllevan una sobredosis aguda, que en la mayoría de los casos se deben a su ingestión con finalidades suicidas, y es debido al metabolito tóxico NABQI (véase Farmacocinética). En condiciones normales no se observa durante tratamientos prolongados, aun con dosis en el rango superior recomendado. La intoxicación por paracetamol es una de las más frecuentes dentro de las medicamentosas. En los Estados Unidos es la causa más importante de fallo hepático agudo, y se asocia al 38% del total. En un estudio reciente en nuestro medio, se ha descrito que la exposición reciente a paracetamol se relaciona con la aparición de daño hepático agudo con mayor frecuencia, junto con la aspirina, la ranitidina, la amoxicilina, el ácido clavulánico y el diclofenaco (Freie, 2000; Ibáñez, et al., 2002; Ostapowicz, et al., 2002; Rumack, 2002).

La ingestión de una dosis única de 10-15 g de paracetamol (o 150 mg/kg) causa una intoxicación aguda caracterizada por la aparición tardía (24-48 h) de náuseas, vómitos, dolor abdominal e ictericia. Transcurridas 12 h ya pueden detectarse aumentos de transaminasas y alteraciones del tiempo de protrombina en intoxicaciones graves. Existe una relación directa entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y la posible aparición de toxicidad hepática. La intoxicación puede evolu-

cionar en los días siguientes a un cuadro de insuficiencia hepática con acidosis metabólica y coma, y puede aparecer insuficiencia renal aguda (necrosis tubular aguda), pancreatitis y metahemoglobinemia (Dargan y Jones, 2003; Prescott, 2000; Rumack, 2002).

Sólo un 10% de las intoxicaciones no tratadas puede presentar una necrosis grave, y alrededor del 1% puede desarrollar un fallo hepático fulminante que puede ser mortal. En pacientes hepatópatas y alcohólicos, la dosis necesaria para inducir hepatotoxicidad puede ser notablemente inferior, de entre 4 y 8 g (Prescott, 2000; Withcomb y Black, 1994).

Un 60% de los pacientes desarrollan hepatotoxicidad si tienen niveles plasmáticos superiores a 200 mg/l a las 4 h o a 30 mg/l a las 15 h tras la ingestión (o por encima de la línea que une los 2 puntos en un tiempo intermedio). La afectación aumenta hasta un 90% en los que tienen concentraciones superiores a esas horas de 300 mg/l y 45 mg/l, respectivamente (Routledge, et al., 1998; Rumack, 2002).

Recientemente se ha propuesto que la activación de un factor nuclear denominado receptor androstánico constitutivo (CAR) puede dar lugar a la inducción de genes asociados a la toxicidad del paracetamol, por lo que el grado de activación del CAR podría ser un factor de riesgo de hepatotoxicidad (Zhang, et al., 2002).

El tratamiento de la intoxicación incluye medidas generales para reducir la absorción si el paciente se presenta antes de 2 h desde la ingesta, como lavado gástrico o emesis, junto con carbón activado y catárticos. La hepatotoxicidad puede evitarse con la administración temprana, de forma óptima antes de las 10 h, de N-acetilcisteína (endovenosa u oral) o metionina (oral), que son precursores de la síntesis de glutatión y permiten recuperar los niveles celulares de éste. El tratamiento endovenoso con N-acetilcisteína (NAC) puede iniciarse si se sospecha que un paciente ha tomado más de 7,5 g o 150 mg/kg, o si no se puede precisar el tiempo o la dosis ingerida. Si existe la posibilidad de determinar las concentraciones plasmáticas de paracetamol, se pueden seguir los nomogramas publicados. En Europa y Canadá, si las concentraciones de paracetamol en sangre son superiores a 200 mg/l a las 4 h o a 30 mg/l a las 15 h de la ingestión (o por encima de la línea que une los 2 puntos en un tiempo intermedio), está indicada la administración de NAC. El criterio debe aplicarse con

concentraciones menores (100 mg/l a las 4 h o 15 mg/l a las 15 h) en el caso de pacientes alcohólicos o que reciban tratamiento con inductores metabólicos. En los EE.UU. se recomienda el inicio del tratamiento con NAC por vía oral a concentraciones un 25% más bajas (150 mg/l a las 4 h o 20 mg/l a las 15 h). La NAC se administra por vía endovenosa con una dosis de carga de 150 mg/kg en 200 ml de solución glucosada al 5% en 1 h, seguida de 50 mg/kg en 500 ml de solución glucosada al 5% en 4 h y de 100 mg/kg en 1.000 ml de la misma solución durante 16 h. En EE.UU. se recomienda la NAC por vía oral (140 mg/kg iniciales y 70 mg/kg cada 4 h hasta un total de 17 dosis), pero tiene como inconveniente los posibles vómitos que limitan la disponibilidad del fármaco (Prescott, 2000; Rumack, 2002; Dargan y Jones, 2003).

CONCLUSIONES

El paracetamol es un fármaco bien conocido, se considera un analgésico-antipirético eficaz y seguro, y es uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento sintomático de los cuadros de dolor leve y moderado y de la fiebre. Es uno de los fármacos con mejor perfil de seguridad, y el analgésico-antipirético mejor tolerado. Presenta pocas interacciones farmacológicas, tiene escasos efectos indeseables asociados a su uso, y no tiene toxicidad gástrica ni renal, ni efectos sobre la agregación plaquetaria, por lo que se considera el fármaco de elección cuando se precisa un analgésico puro (dolor crónico reumático o neoplásico), como alternativa a los AINE, en pacientes en los que éstos están contraindicados por antecedentes de hemorragia digestiva, hipersensibilidad, gastropatía por AINE, nefropatías, o tratamiento con anticoagulantes, en ancianos y pacientes polimedicados, y durante el embarazo. El efecto adverso grave más frecuente del paracetamol es la hepatotoxicidad debida a sobredosis, que en condiciones normales no se observa durante tratamientos prolongados, aun con dosis en el rango superior recomendado.

El paracetamol es un analgésico-antipirético eficaz y seguro para el tratamiento sintomático del dolor y la fiebre, y mantiene una posición preeminente por su perfil de actividad farmacológica, eficacia, seguridad, conveniencia de uso y coste.

BIBLIOGRAFÍA

- ACR – American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheumat* 2000;43:1905-15.
- AGP – American Geriatric Society Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6 Suppl): 205-24.
- Baños JE, Casanovas L. Paracetamol 101 años después. *Rev Soc Esp Dolor* 1994;Suppl I:117-8.
- Baños JE, Farré M. Bases terapéuticas del dolor agudo. En: Rodés J, Carné X, Trilla A (eds). *Manual de Terapéutica Médica*. Barcelona: Masson 2002:39-56.
- Barden J, Edwards JE, Moore RA, Collins SL, McQuay HJ. Single dose paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software 2002.
- Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347:1094-103.
- CPS – Canadian Paediatric Society. Acetaminophen and ibuprofen in the management of fever and mild to moderate pain in children. Position Statements, Practice Point: Prepared by the Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Reaffirmed January 2002. Reference No. DT98-01 (Formerly DTP98-01). Former versions published in: *Paediatrics & Child Health* 1998;3(4). Consultado en: <http://www.cps.ca/english/statements/DT/dt98-01.htm>, 04/06/03.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99: 13926-31.
- Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002;162:2204-8.
- Dargan PI, Jones AL. Management of paracetamol poisoning. *Trend Pharmacol Sci* 2003;24:154-7.
- De Miguel E, Domínguez-Gilb A, Morales-Olivasc FJ, Varela C, Riesgo Y. Estudio de la utilización de medicamentos en la artrosis. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:12-9.
- Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002; 40: 604-8.
- Dollery C (ed). *Therapeutic drugs*. Vol 2. Edimburgo: Churchill Livingstone 1991.
- Farré M, Hernández-López C, Roset PN. Farmacología del paracetamol: dosis óptima. *Dolor* 2001a;16(Suppl I): 5-11.
- Farré M, Roset PN, Pascual JA, et al. Estudio de la velocidad de absorción y de la biodisponibilidad de Gelocatil comprimidos 650 mg. *Dolor* 2001b;16:27-32.
- Farré M, Roset PN, Pascual JA, et al. Estudio de la velocidad de absorción y de la biodisponibilidad de paracetamol solución. *Dolor* 2002;17:15-8.
- Farré M, Roset PN, Pascual JA, et al. Estudio de la biodisponibilidad comparativa de una asociación de paracetamol y codeína frente a un preparado de referencia. *Dolor* 1999;14:279-86.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson SA 2003.
- Freie HMP. Antipyretic analgesics. En: Dukes MNG, Aronson JK (eds). *Meyler's side effects of drugs*. 14ª ed. Amsterdam: Elsevier Science 2000.
- Fries JF, Bruce B. Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2226-33.
- García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-6.
- Granados-Soto V, Castaneda-Hernández G. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the potentiation of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1999;42:67-72.
- Hahn TW, Mogensen T, Lund C, et al. Analgesic effect of i.v. paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. *Acta Anesthesiol Scand* 2003;47: 138-45.
- Henry D, Lim LL, García-Rodríguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-656.
- Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-9.
- Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214.
- Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR, Grup d'Estudi Multi-cèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEM-HAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002;37:592-600.
- Kim RB (ed). *The Medical Letter. Compendio de interacciones adversas de medicamentos*. Barcelona: Prous Science 2002.
- Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE, Casper E, Darton L. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2001; 161:2247-52.
- Kwan D, Bartle WR, Walker SE. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:68-75.
- Lanas A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:173-8.
- Le Parc JM, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verriere F. Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with

- musculoskeletal conditions: Results in 4291 patients. *Clin Rheumatol* 2002;21:28-31.
- Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:e39.
- Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:320-6.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-73.
- Lipworth L, Friis S, Mellekjær L, et al. A population-based cohort study of mortality among adults prescribed paracetamol in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003;56:796-801.
- Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children. *Paediatr Drugs* 2001;3:817-58.
- Mehlisch DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc* 2002;133:861-71.
- Møller PL, Norholt SE, Ganry HE, et al. Time to onset of analgesia and analgesic efficacy of effervescent acetaminophen 1000 mg compared to tablets acetaminophen 1000 mg in postoperative dental pain: a single-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2000;40:370-8.
- Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997;70:193-201.
- Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Dosis únicas de paracetamol (acetaminofén), con y sin codeína, para el dolor postquirúrgico. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software 2000. Consultado en: <http://www.update-software.com/clibplus/clibplus.htm>, 29/10/04.
- Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, et al. The PAIN Study: Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999;18:89-98.
- Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
- Peiró AM, Roset PN, Farré M. Paracetamol. Interacciones. Pacientes polimedicados. *Dolor* 2001;16(Suppl I):20-4.
- Prescott LF. Acetaminophen (Paracetamol). A critical bibliographic review. Londres: Taylor & Francis 1996.
- Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:291-301.
- Rampal P, Moore N, Van Ganse E, et al. Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the-counter doses. *J Int Med Res* 2002;30:301-8.
- Roca-Vinardell A, Ortega-Álvarez A, Gibert-Rahola J, Micó JA. The role of 5-HT_{1A/B} autoreceptors in the antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. *Anesthesiol* 2003;98:741-7.
- Routledge P, Vale JA, Bateman DN, et al. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ* 1998;317:1609-10.
- Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:3-20.
- Ruoff G. Management of pain in patients with multiple health problems: a guide for the practicing physician. *Am J Med* 1998;105(1B):53-60.
- Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M. Guide for judicious use of the paracetamol absorption technique in a study of gastric emptying rate of liquids. *J Gastroenterol* 1998;33:785-91.
- Schwab JM, Schluesener HJ, Laufer S. COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol? *Lancet* 2003;361:981-2.
- Skoglund LA, Pettersen N. Effects of acetaminophen after bilateral oral surgery: double dose twice daily versus standard dose four times daily. *Pharmacotherapy* 1991;11:370-5.
- Smith LA, Moore RA, McQuay HJ, Gavaghan D. Using evidence from different sources: an example using paracetamol 1000 mg plus codeine 60 mg. *BMC Medical Research Methodology* 2001;1:1. Consultado en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/1/1,10/07/04>.
- Sweetman SC. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1ª ed. Barcelona: Pharma Editores 2003.
- Tannenbaum H, Peloso PMJ, Russell AS, Marlow B. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The Second Canadian Consensus Conference. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7(Suppl A):4-16.
- Temple AR. Review of comparative antipyretic activity in children. *Am J Med* 1983;75(Suppl 5A):38-46.
- Vallano A. Manejo racional de los analgésicos-antipiréticos (AA) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). *Dolor* 2001;16(Suppl I):12-9.
- Van den Bemt PM, Geven LM, Kuitert NA, Risselada A, Brouwers JR. The potential interaction between oral anticoagulants and acetaminophen in everyday practice. *Pharm World Sci* 2002;24:201-4.
- Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13371-3.
- Whitcomb DC, Black GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994;272:1845-50.
- Wong A, Sibbald A, Ferrero F, et al., Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40:313-24.
- Zhang J, Huang W, Chua SS, Wei P, Moore DD. Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. *Science* 2002;298:422-4.