

**PARACETAMOL: Actualment, les
agències reguladores de medicaments
aprovarien el seu ús?**

Antoni Mas

Servei d'Hepatologia

Hospital Clínic de Barcelona

**IX Jornada d'Actualització en Toxicologia Clínica
Barcelona, 31 de Gener de 2014**

SUMARI

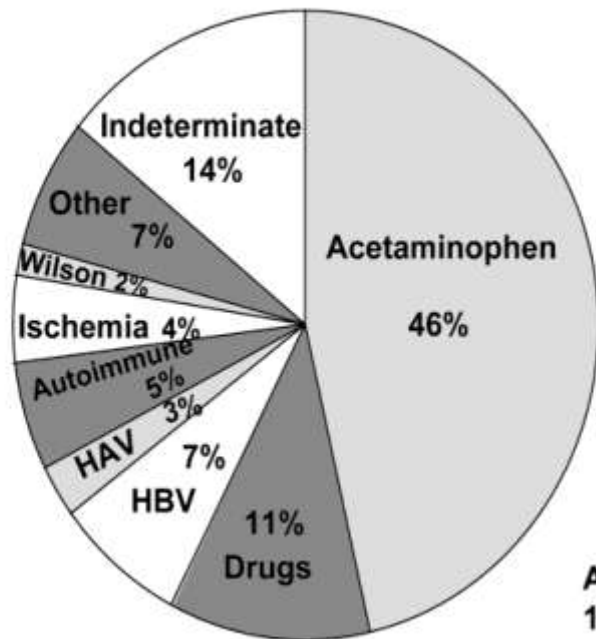
- Aspectes epidemiològics
- Paracetamol a dosis considerades tòxiques:
 - Intent de suïcidi
 - Accidental
- Paracetamol a la IHAG 'criptogenètica'
- Toxicitat del paracetamol a dosis terapèutiques:
 - En individus sans
 - En altres patologies
- Paracetamol a dosis terapèutiques com a factor agreujant d'altres patologies
- Consideració final

SOBREDOSIS DE PARACETAMOL EN USA

- **Es la causa más frecuente de consultas a Poison Control Centers (>100000/año)**
- **En un año: 56000 consultas a urgencias, 2600 hospitalizaciones, 458 muertes**
- **El 50% de casos de Hepatitis Fulminante son debidos a Paracetamol**

ETIOLOGIA DE LA IHAG EN USA (Acute Liver Failure Study Group)

Etiology of Acute Liver Failure in Adults

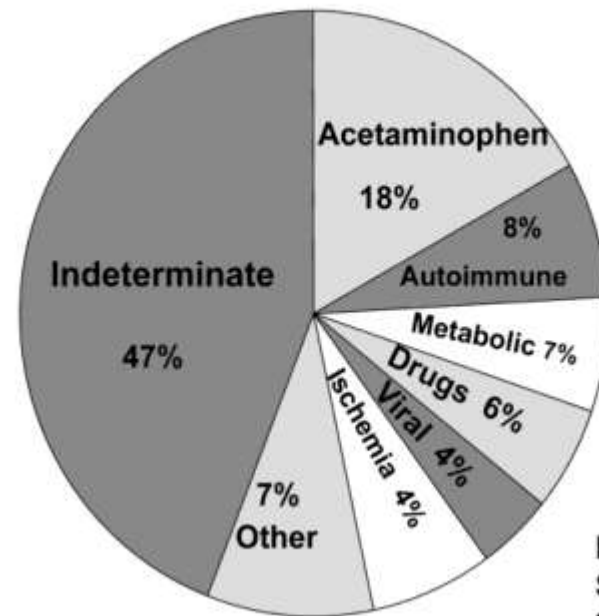


n = 1,147

ALF Study Group:
1998-2007

Etiology of Acute Liver Failure in Children

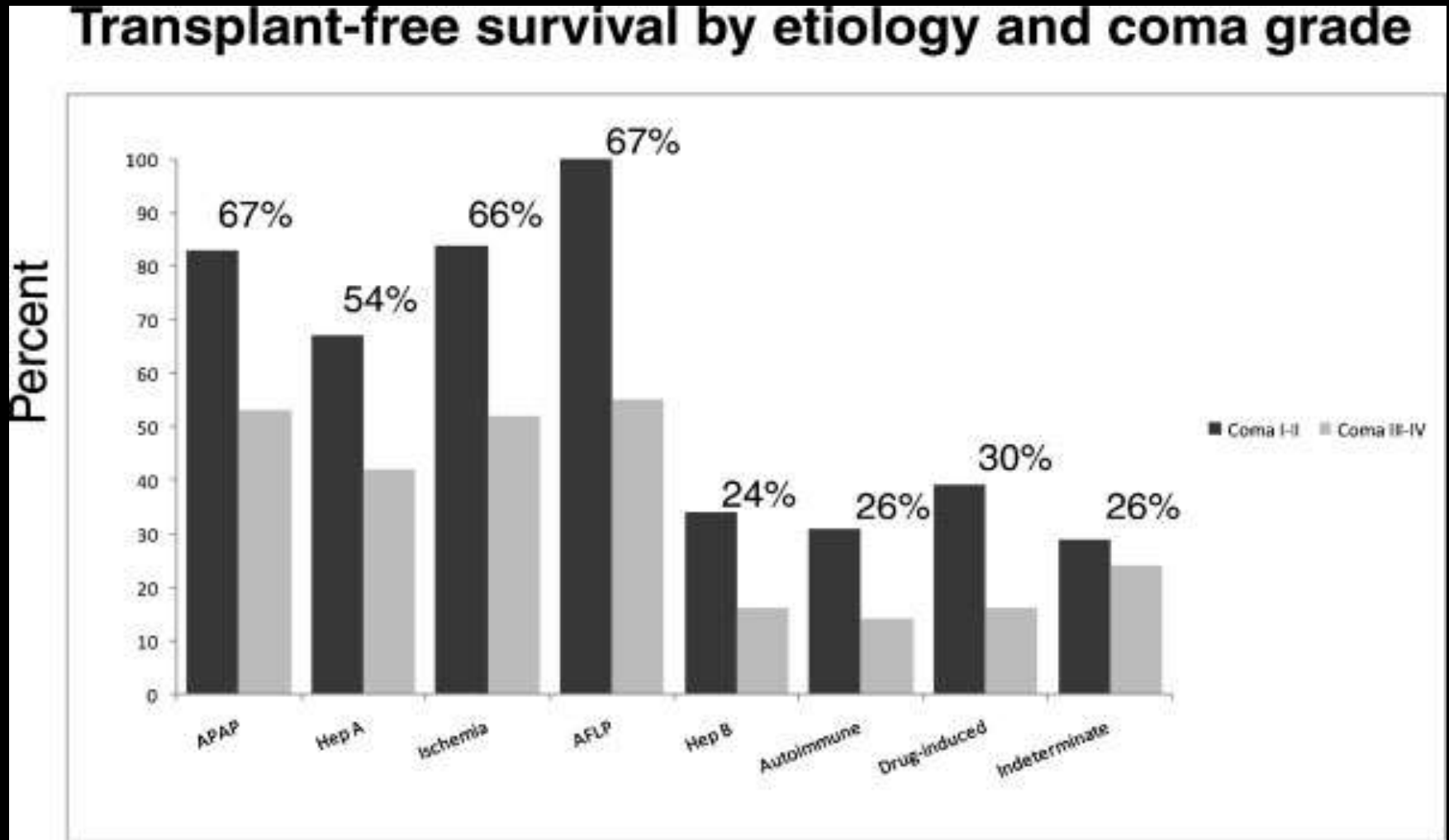
Ages 3 to 18 years



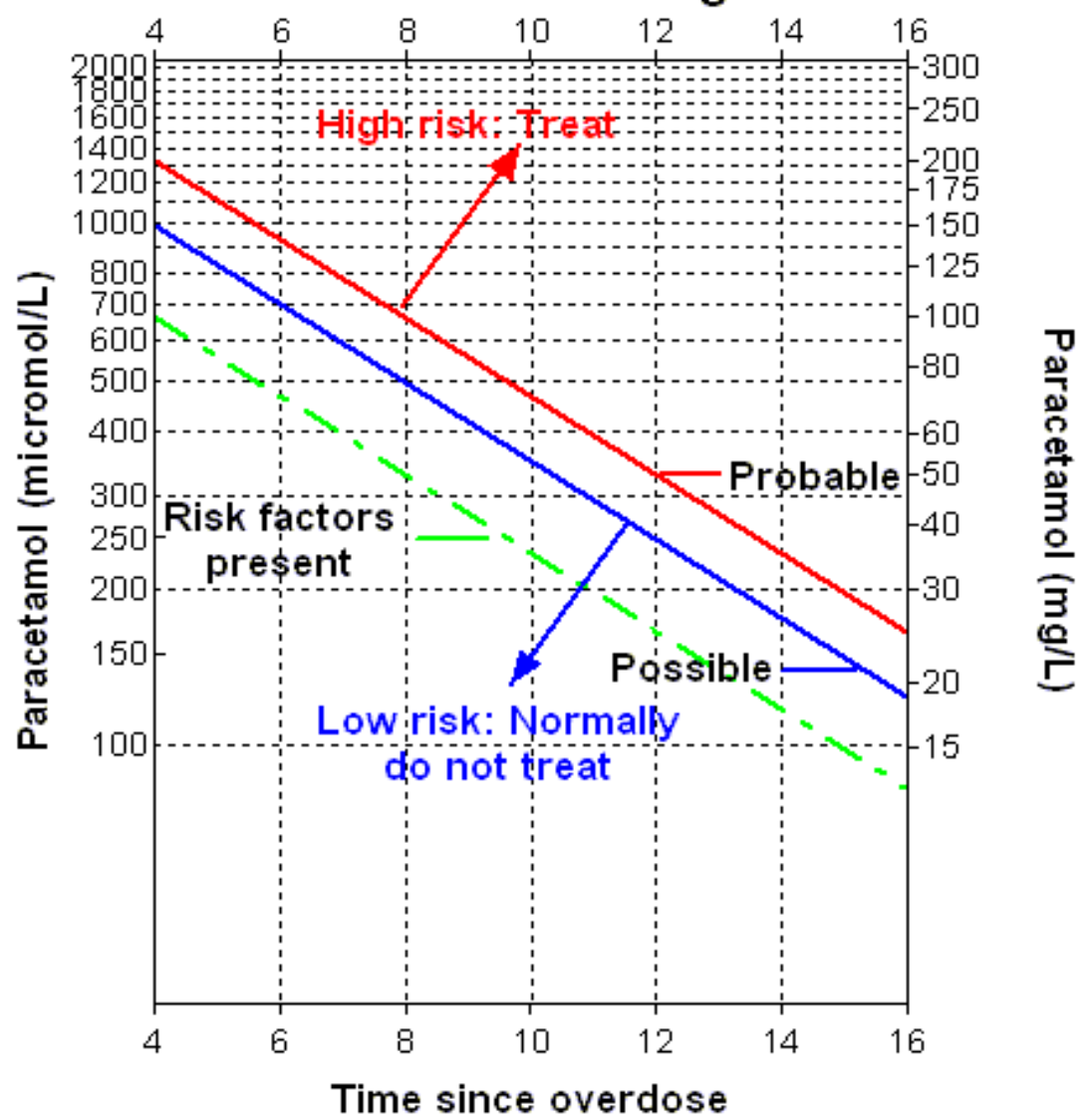
n = 339

Pediatric ALF
Study Group:
2000-2006

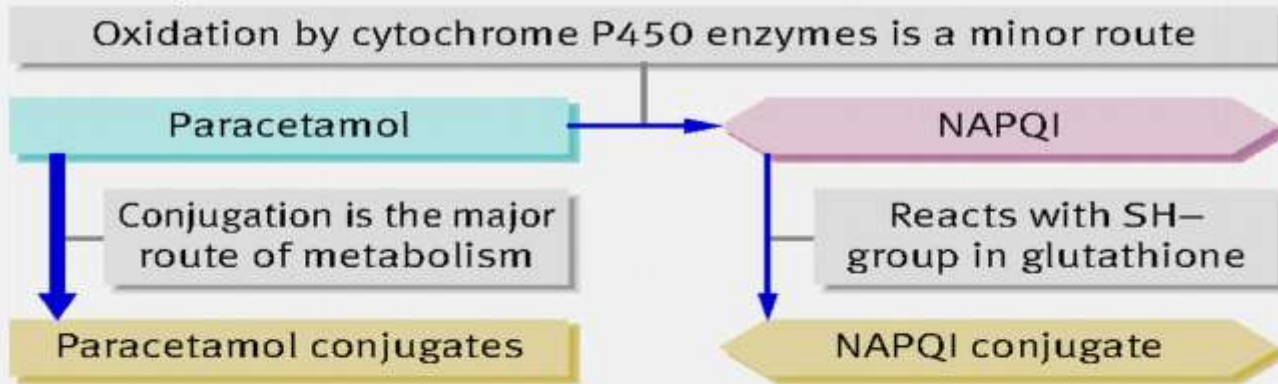
IHAG. PRONÓSTICO SEGÚN ETIOLOGIA



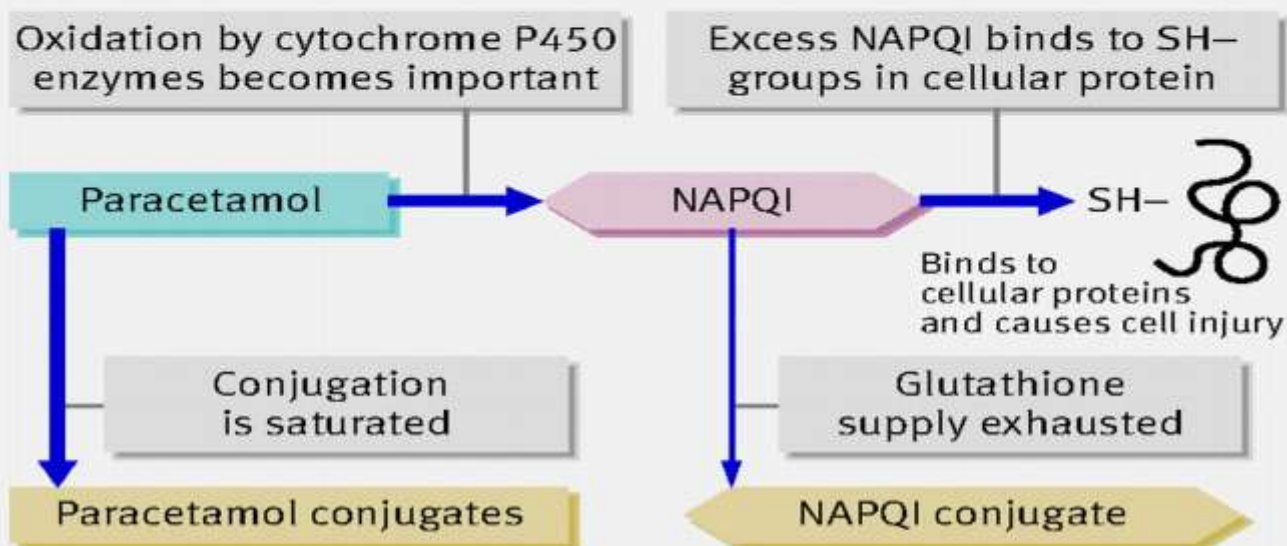
Paracetamol nomogram



At therapeutic doses



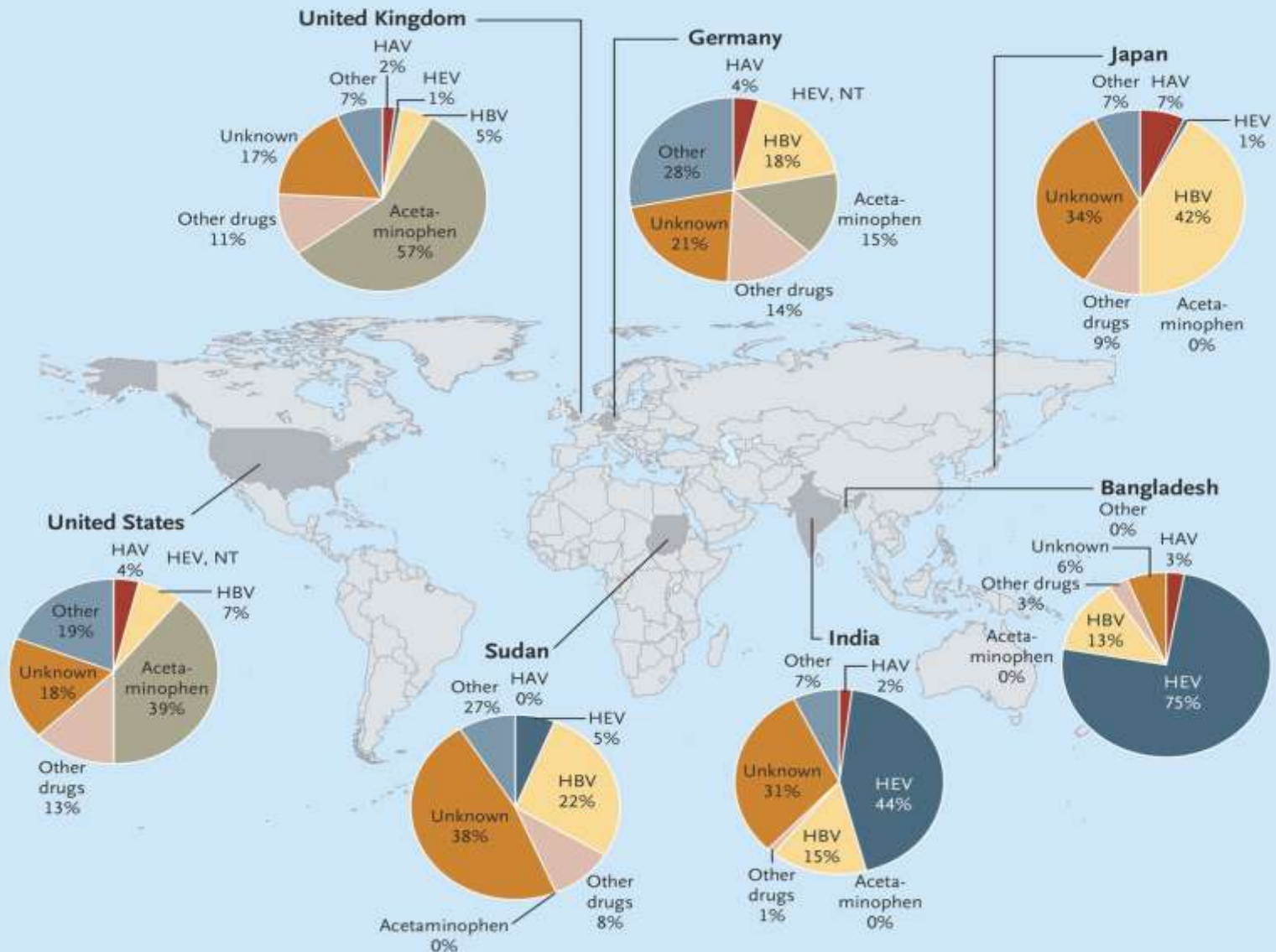
In overdose



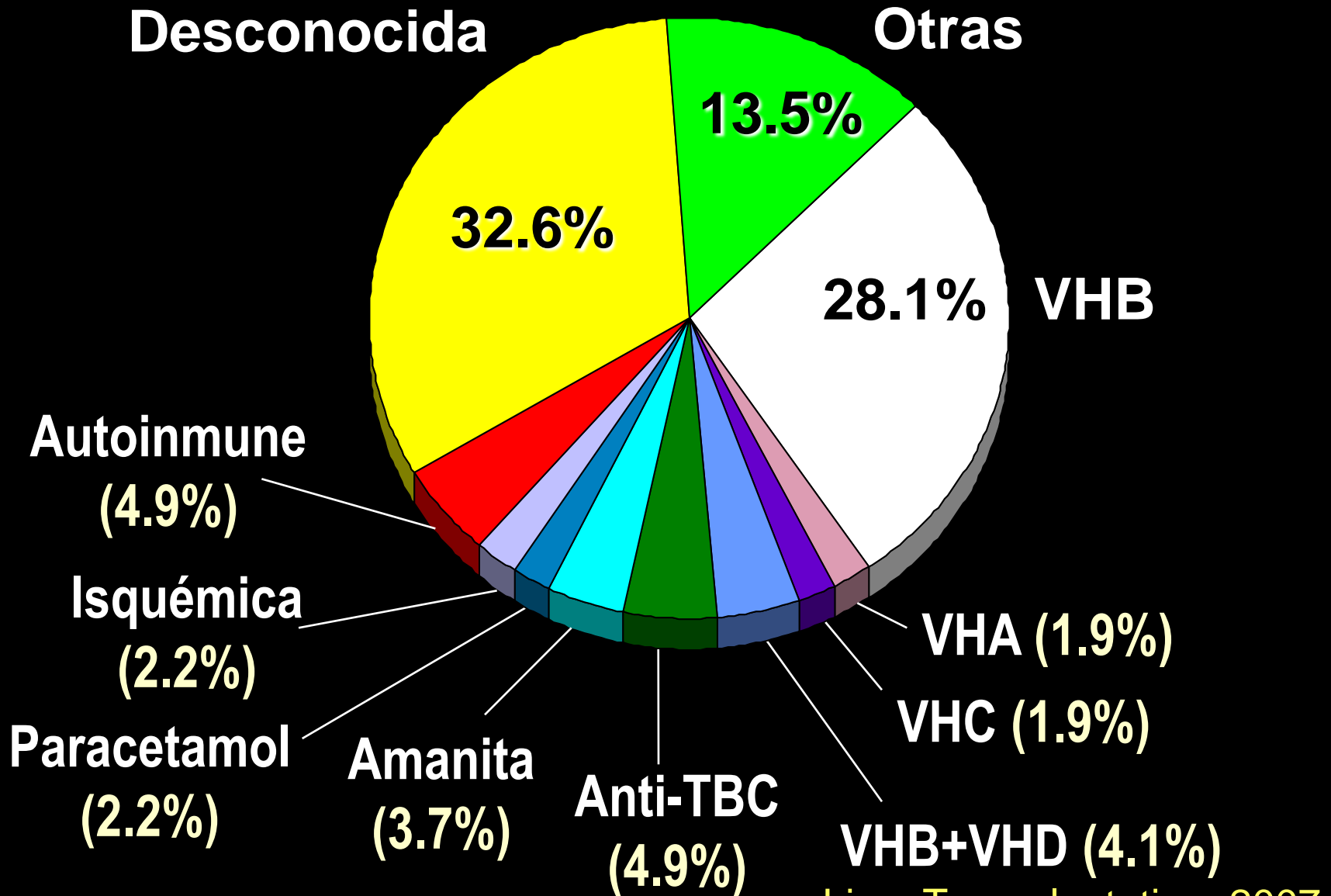
PROGNOSTIC FACTORS IN ALF. CRITERIA FOR URGENT OLT

- **KCH criteria:**
 - **Paracetamol:**
 - Arterial pH < 7.3, or all of the following:
 - PT > 100 sec (INR > 6.5), serum creatinine > 3.4 mg/dl, HE > 3
 - **Non paracetamol:**
 - PT > 100 sec (INR > 6.5) or any three of the following:
 - Criptogenic/drug etiology, interval jaundice – HE > 7 days, age < 10 y or > 40 y, PT > 50 sec (INR > 3.5), bilirubin 17.4 mg/d
- **Clichy criteria (only ALF or viral origin?):**
 - HE \geq 3 and FV < 30 % (if age > 30 y), or FV < 20 % (if age < 30 y)

Worldwide Causes of Acute Liver Failure

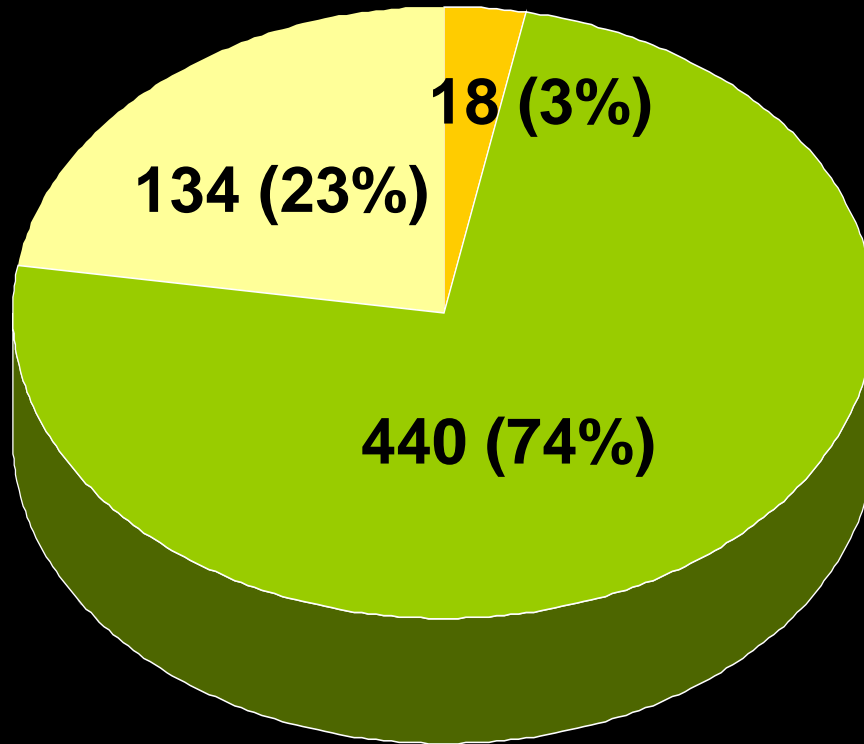





IHAG EN ESPAÑA (n=267). ETIOLOGÍA



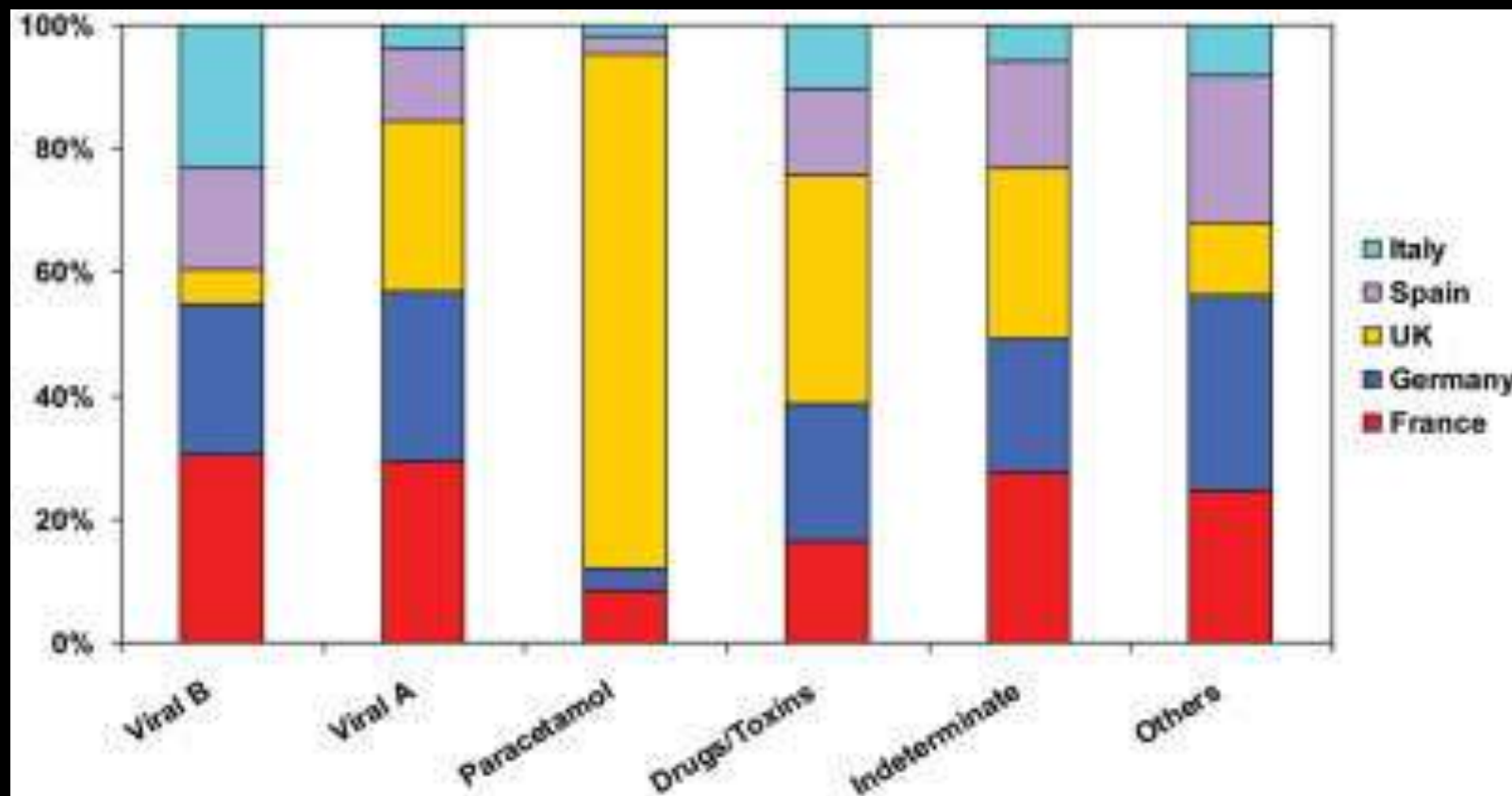
The Spanish Registry: presumed mechanism

n = 603

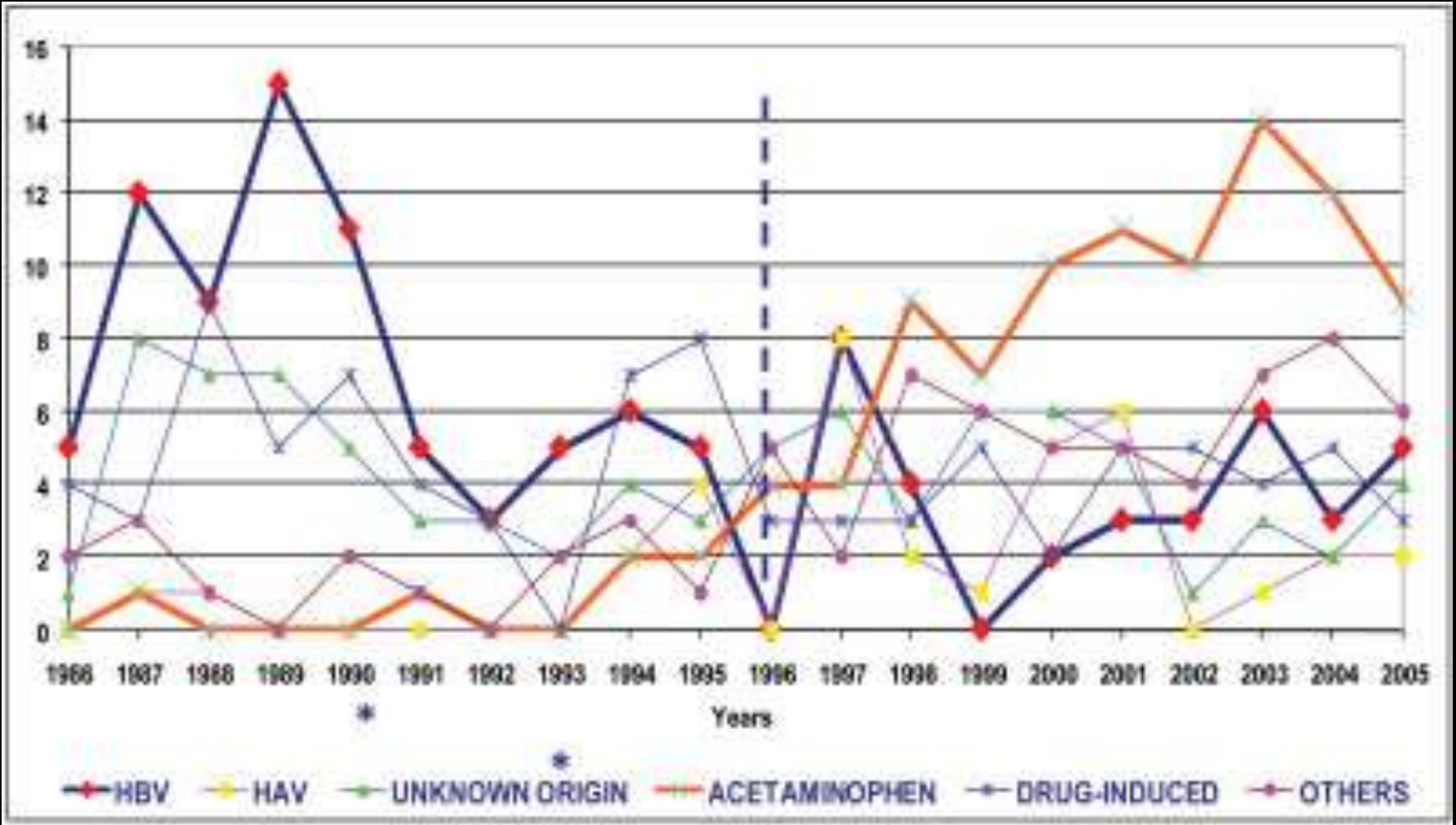


-  Intrinsic
-  Idiosyncratic - metabolic
-  Idiosyncratic - immunologic

ETIOLOGY OF ALF IN EUROPEAN COUNTRIES



Cambios en la etiología de la IHAG en Francia (1987-2005) (Ichai, 2008)



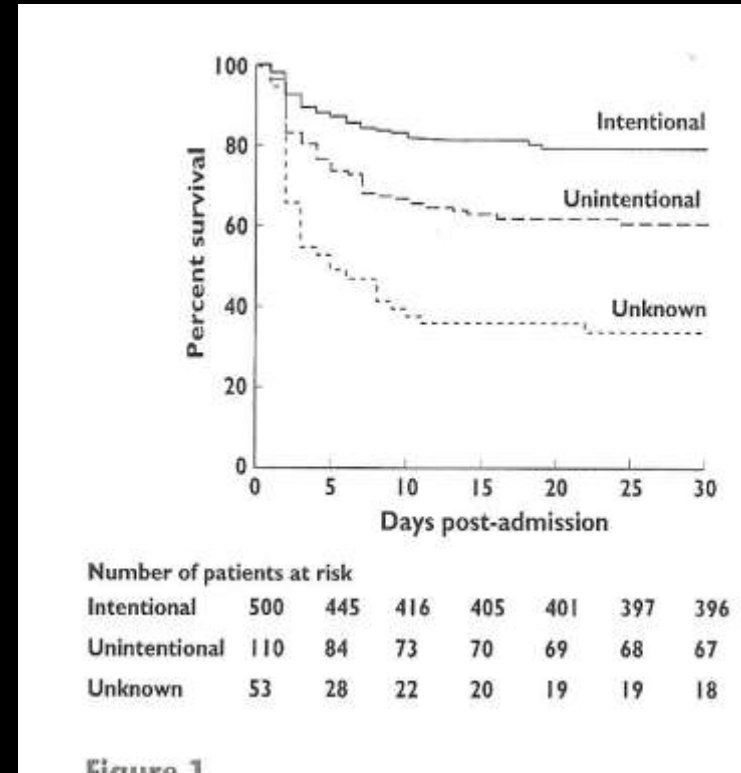
* p<0.05

CAMBIOS EPIDEMIOLOGICOS 1988-2010

	Period 1 1988-92	Period 2 1992-2000	Period 3 2000-10
Origin, n (%):			
European Community (EC)	60 (97%)	260 (97%)	66 (76%)
Non-EC	2 (3%)	7 (3%)	21 (24%)
Etiology, n (%):			
Viral	26 (42%)	98 (37%)	25 (29%)
Toxic	5 (8%)	52 (19%)	27 (31%)
Unknown	27 (44%)	86 (32%)	21 (24%)
Other	4 (6%)	31 (12%)	14 (16%)
Viral FH, n (%):			
HBV (\pm HDV)	25 (96%)	86 (88%)	21 (84%)
HAV	1 (4%)	5 (5%)	3 (12%)
Other viruses	0	7 (7%)	1 (4%)
Toxic FH, n (%):			
Paracetamol	0	6 (12%)	8 (30%)
Non paracetamol	5 (100%)	46 (88%)	19 (70%)

SOBREDOSIS GRAVE DE PARACETAMOL EXPERIENCIA EN ESCOCIA

- **663 casos : 500 (75.4 %) intentos de suicidio, 110 (16.6 % no intencionales, 53 (8 %) desconocido**
- **Los no intencionales eran más viejos, y habían consumido otras sustancias (alcohol y narcóticos)**
- **Niveles de paracetamol y ALT más bajos en los no intencionales, pero mayor grado de disfunción orgánica, y mayor mortalidad**



SOBREDOSIS NO INTENCIONAL DE PARACETAMOL: EXPERIENCIA USA: THE U.S. ALF STUDY GROUP . I

- Mayor frecuencia de casos no intencionales que de intentos de suicidio
- En muchos casos asociados a otros tóxicos (alcohol) o fármacos (narcóticos)
- Dosis no intencionales más elevadas que las suicidas: 34 g. vs. 20 g., pero ingeridas a lo largo de 3 días de promedio



SOBREDOSIS NO INTENCIONAL DE PARACETAMOL: EXPERIENCIA USA: THE U.S. ALF STUDY GROUP . II

- Niveles de paracetamol en sangre más bajos (ingesta no aguda).
- Valor del nomograma??
- Pronóstico difícil de comparar con los casos de suicidios
- Papel de la FDA?
- Limitar la venta 'over the counter'?, reducir el contenido de las cajas???

Lee W, Hepatology 2004



Multiple supratherapeutic ingestion

> 200 mg/kg over 1 day, or
> 150 mg/kg/day over 2 days, or
>100 mg/kg/day over several days

NO

No treatment required

YES

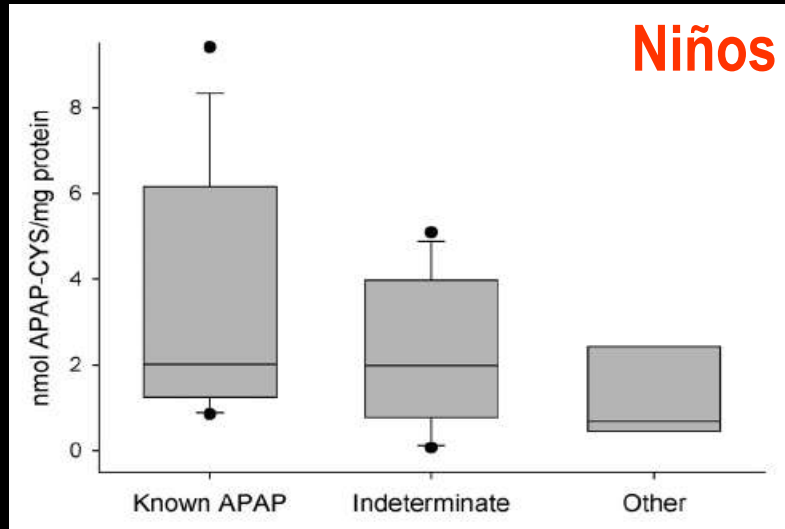
Measure ALT and
paracetamol level:

No risk if ALT normal and
paracetamol level
< 120 micromol/L.

Commence NAC and seek
specialist advice if any other
results.

Paracetamol e IHAG Criptogénica

Aductos de paracetamol en IHAG

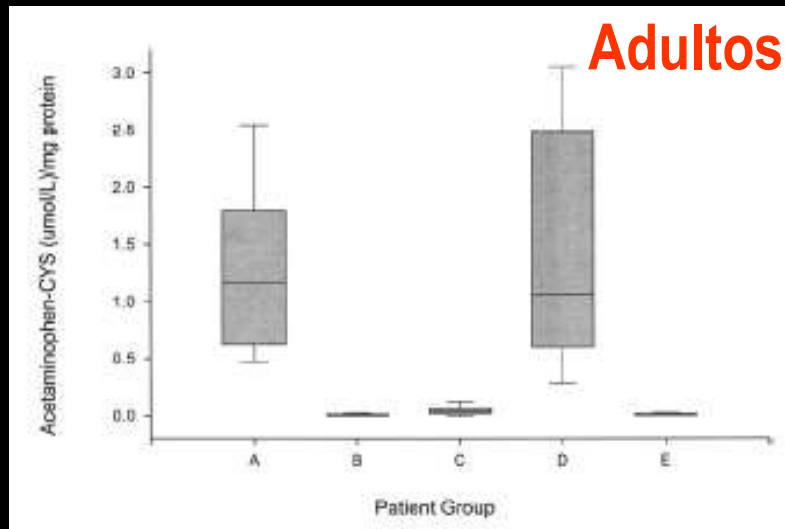


Características de los pacientes

TABLE 1 Indeterminate Cases (n = 64)

	Adduct Positive (n = 8)	Adduct Negative (n = 56)	P
Admission ALT, IU/L	8667 (976–18 524)	1370 (29–12 756)	.0106 ^a
Admission AST, IU/L	5029 (1438–10 244)	1563 (17–19 203)	.0077 ^a
Admission total bilirubin, mg/dL	3.8 (1.9–12.8)	15.9 (0.4–43.1)	.0031 ^a
Admission INR	4.8 (1.6–21.0)	2.9 (1.4–63.9)	.1457 ^a
Admission PT, sec	34.2 (17.9–45.0)	26.4 (8.7–114.0)	.4694 ^a
Age, y	4.5 (0.7–16.0)	3.5 (0.02–17.0)	.3101 ^a
Transplantation	0/8 (0%)	28/56 (50%)	.0075 ^b
Spontaneous survival	7/8 (87.5%)	21/56 (37.5%)	.0172 ^b

James, Pediatrics 2006



A: ALF & APAP overdose
 B: ALF due to other causes
 ← C: APAP overdose but not ALF
 D: Cryptogenic ALF and adducts +
 E: Cryptogenic ALF and adducts -

Davern, Gastroenterology 2006

Hepatitis grave por dosis terapéuticas de paracetamol en un paciente alcohólico

V. Andreu*, E. Gómez-Angelats**, M. Bruguera* y J. Rodés*

*Unidad de Hepatología. **Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

- Varón de 36 años
- Ingesta alcohol 200 g/d durante 6 años
- Ingesta de 3 g/d de paracetamol durante 4 días por cuadro gripal
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria e ictericia
- Evolución favorable

GASTROENTEROLOGIA Y HE

TABLA I. Evolución analítica del paciente durante el ingreso

	Ingreso	2.º día	3.º día	5.º día
AST (U/l)	5.243	5.710	1.480	456
ALT (U/l)	4.152	4.540	2.632	720
FA (U/l)	215	244	244	213
GGT (U/l)	557	595	525	520
Bilirrubina (mg/dl)	8	12,5	13,5	16
LDH (U/l)	756	1.648	—	—
Quick (%)	24	33	60	70

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamil transferasa; LDH: lactatodeshidrogenasa.

Aminotransferase Elevations in Healthy Adults Receiving 4 Grams of Acetaminophen Daily

A Randomized Controlled Trial

- Estudio randomizado, simple ciego, en 145 adultos, con dieta controlada
- Cinco brazos: placebo, paracetamol/opioide en tres combinaciones, y paracetamol aislado. Dosis paracetamol: 4 g/d durante 14 días en los 4 grupos terapéuticos
- Pruebas hepáticas y niveles de paracetamol diarios (8 d) y cada 2 días después
- **Elevaciones de ALT >3 ULN:**
 - **Placebo: 0 %**
 - **En los 4 grupos restantes: 31- 44 %**, independientemente de si recibieron opiodes o paracetamol solo
- **Niveles de paracetamol siempre dentro de límites terapéuticos**
- En todos los casos las ALT se normalizaron al finalizar el tratamiento

Aminotransferase Elevations in Healthy Adults Receiving 4 Grams of Acetaminophen Daily

A Randomized Controlled Trial

Figure 1. Study Disposition Diagram

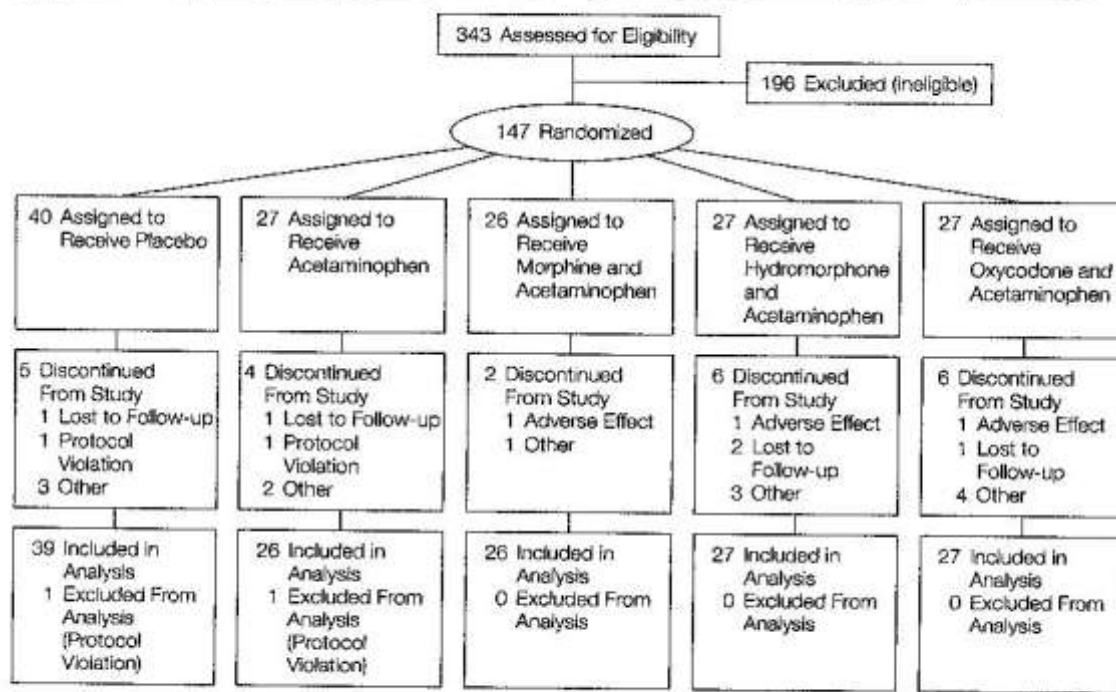
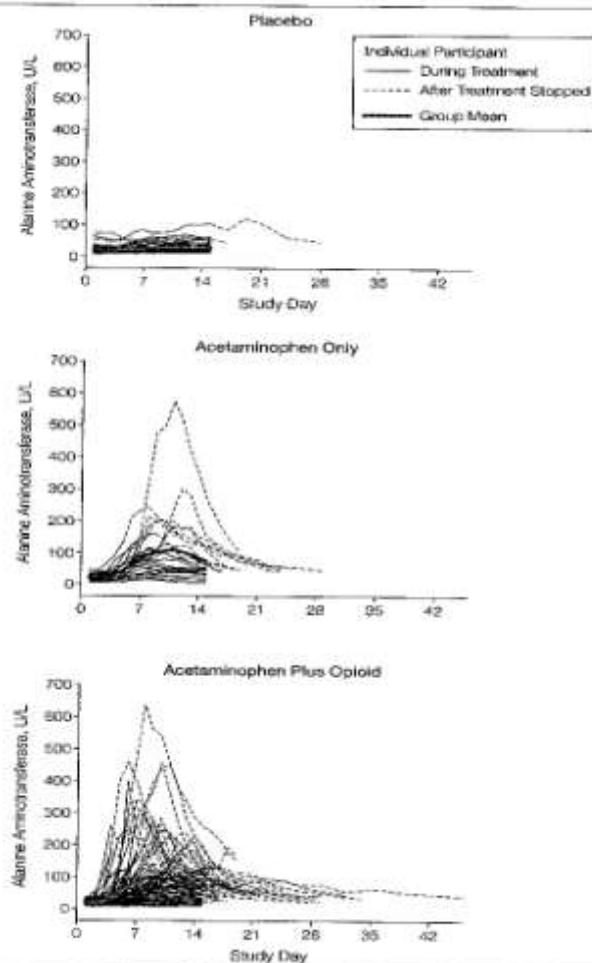


Figure 2. Serum Alanine Transferase vs Time on Study



Fármacos implicados en casos de hepatotoxicidad aguda grave en el área de Barcelona (Sabaté et al, 2007)

Riesgo relativo (RR) > 25	Valor del RR
Isoniacida + Pirazinamida + rifampicina	1299.9
Clorpromazina	613.8
Isoniacida aislada (profilaxis tuberculosis)	154.3
Droxicam	142.2
Ebrotidina	79.9
Amoxicilina-clavulánico	66.8
Ticlopidina	49.3
Eritromicina	48.1
Riesgo relativo >10 y <25	
Fenitoína	19.2
Amitriptilina	14.2
Alopurinol	13.9
Indometacina	13.4
Ranitidina	13.4
Amiodarona	12.3
Paracetamol (dosis > 1300 mg/d)	7.0

Paracetamol in therapeutic dosages and acute liver injury: causality assessment in a prospective case series

Mònica Sabaté¹, Luisa Ibáñez^{1*}, Eulàlia Pérez¹, Xavier Vidal¹, Maria Buti², Xavier Xiol³, Antoni Mas⁴, Carlos Guarner⁵, Montserrat Forné⁶, Ricard Solà⁷, José Castellote³, Joaquim Rigau⁸ and Joan-Ramon Laporte¹

- **Estudio prospectivo de hepatotoxicidad grave en el área de Barcelona (2.7 millones de habitantes, años 1993-1999)**
- **Identificados 126 pacientes**
- **De acuerdo con la escala CIOMS/RUCAM (causalidad) se identificaron 32 posibles casos debidos a paracetamol:**
 - **Análisis caso por caso de dos expertos**
 - **6 casos toxicidad no relacionada**
 - **26 posibles o probables**
 - **Dosis media 650-3250 g/d, duración entre 1-10 días**
 - **Ingesta alcohol media 13.4 g/dia**
- **Incidencia: 0.4 casos por millón de habitantes (>15 a) y año**

USO DE PARACETAMOL EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Curso fulminante de hepatitis aguda A significativamente asociado a uso de paracetamol (Rezende et al, Hepatology 2003)

En hepatitis agudas 20 % de pacientes tenían niveles de paracetamol, en ellos las ALT eran de 5400 UI/l en comparación con 1367 U/L que no tenían niveles (Polson et al, Hepatology 2003)

Tasa de protrombina más alterada en pacientes que recibieron paracetamol en la fase inicial de una hepatitis (Yaghi et al, Gastroenterol Clin Biol, 2006)

En pacientes con hepatitis graves por tuberculostáticos el 52% habían ingerido paracetamol

Dosis diaria de paracetamol en hepatopatías: 2 g/d ??

when exceeds 4 g/day.

Should the FDA withdraw APAP from the market?
Given what we know about the nonsuicidal chronic over-
dosing leading to acute liver failure, this is a valid ques-

appe
setti
fectl
for r

Nonsuicidal APAP-induced hepatotoxicity has emerged as the major cause of acute liver failure. Most cases appear to be associated with variable level of overdose. However, the safety of this drug and its toxic threshold are influenced by a large number of factors that are potentially modified by genetics and the environment. More effort is required by the manufacturers, the FDA, and physicians to prevent overdosing, and more work is required in humans to identify the risk factors for what appears to be an idiosyncratic toxicity in the nonsuicidal setting. At present, I am not certain as to what is a perfectly safe dose of acetaminophen, especially when taken for more than a day or two.

Kaplowitz N. Acetaminophen Hepatotoxicity What do we know, what don't we know, and what do we do next? HEPATOLOGY 2004; 40: 23-26