

NUEVO

Monografía

Fenalgex[®]

Acetaminofén 325 mg / Hidrocodona 5 mg

Sinergia
analgésica
superior



TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	5
• Consideraciones generales	5
2. ACETAMINOFÉN	3
• Mecanismo de acción	3
• Farmacocinética y farmacodinamia	6
• Indicaciones	6
• Eficacia y seguridad	8
• Efectos secundarios	9
• Toxicidad	11
3. HIDROCODONA	12
• Mecanismo de acción	12
• Farmacocinética y farmacodinamia	13
• Indicaciones	13
• Eficacia y seguridad	14
• Efectos secundarios	14
• Toxicidad	15
4. COMBINACIÓN DE ACETAMINOFÉN/HIDROCODONA	16
• Ventajas del uso de la combinación versus un agente individual	16
• Efecto analgésico sinérgico	16
• Uso de Acetaminofén/Hidrocodona en pediatría	20
INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN	24
REFERENCIAS	27

1. INTRODUCCIÓN

Consideraciones generales

La combinación a dosis fija de agentes opioides con analgésicos provee un abordaje multimodal al alivio del dolor al combinar agentes analgésicos con mecanismos de acción complementarios que carezcan de interacciones adversas. El medicamento prescrito con mayor frecuencia en los Estados Unidos es la combinación analgésica a dosis fija de Hidrocodona bitartrato de liberación inmediata/Acetaminofén. La Hidrocodona es un agente de acción central que ejerce efectos analgésicos a través de agonismo en los receptores μ y κ -opioides.

El mecanismo analgésico preciso del Acetaminofén no se conoce plenamente, pero se cree que produce analgesia periférica en el sitio del dolor.¹

Durante algún tiempo se ha considerado que las combinaciones de medicamentos analgésicos a dosis fijas, que incorporan mecanismos de acción diferentes, pueden ser sinérgicos al momento de producir la analgesia, sin producir un aumento directo en los eventos adversos (EA) si los medicamentos componentes son administrados a la misma dosis, o analgesia similar con menos EA si los fármacos componentes se administran a dosis más bajas que las que se administrarían en monoterapia. De acuerdo con esa propuesta, la guía de manejo de dolor agudo perioperatorio de la Sociedad Americana de Anestesiólogos y la guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el manejo del dolor relacionado con cáncer recomiendan el uso de un agente opioide combinado con un agente no opioide, más que el uso de un opioide solo. Los agentes analgésicos en combinación a dosis fija continúan siendo desarrollados con el objetivo de lograr un efecto analgésico sinérgico a una dosis baja de cada componente farmacéutico, para minimizar los EA relacionados con la dosis.¹

El dolor crónico, comúnmente definido como dolor que persiste más allá del tiempo normal de recuperación, afecta aproximadamente a 100

millones de adultos en los Estados Unidos, y se estima que su impacto financiero anual varía entre USD \$560 billones y USD \$635 billones (en dólares de 2010). Característicamente, el dolor crónico se trata inicialmente con no opioides, tales como medicamentos o fármacos. Si el dolor persiste, el tratamiento puede progresar a opioides, por ejemplo, Hidrocodona, oxicodona o morfina.²

La Hidrocodona tiene una potencia similar a la de oxicodona y morfina. Los productos de la combinación Hidrocodona /Acetaminofén para el tratamiento del dolor han sido uno de los medicamentos formulados con mayor frecuencia en los Estados Unidos.²

2. ACETAMINOFÉN

El Acetaminofén (o paracetamol) es el analgésico más ampliamente utilizado en todo el mundo. Es el primer paso en la escalera analgésica de la OMS y es recomendado actualmente como tratamiento farmacológico de primera línea en una variedad de guías internacionales para una multitud de afecciones dolorosas agudas y crónicas.³

El Acetaminofén fue introducido en el mercado farmacológico en 1955 como un medicamento analgésico y antipirético de uso pediátrico con prescripción. Un año después, se pusieron a disposición tabletas de 500 mg de venta sin fórmula médica en Gran Bretaña, y en 1961 en Polonia; desde entonces se ha convertido en uno de los medicamentos analgésicos más vendidos a nivel mundial. Existen alrededor de 100 preparaciones comerciales que contienen Acetaminofén solo o en combinación con otros principios activos.³

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción analgésica de Acetaminofén continúa sin ser reconocido en gran medida, pero diversos estudios demuestran que el fármaco inhibe la producción de prostaglandinas (en adelante PG) dentro del sistema nervioso central y dentro de los tejidos periféricos. Independientemente de su eficacia, generalmente

se considera más seguro que otros analgésicos usados comúnmente, tales como antiinflamatorios no esteroides (AINE) u opiáceos.³

En 1945 fue identificado como el metabolito activo de 2 medicamentos antipiréticos más antiguos: acetanilida y fenacetina. Su popularidad como analgésico y antipirético aumentó gradualmente, pero no fue comercializado hasta 1955. Estudios clínicos recientes no mostraron ninguna ventaja de las dosis analgésicas o antiinflamatorias de ibuprofeno sobre Acetaminofén como tratamiento sintomático para pacientes con osteoartritis.⁴

Además, los efectos secundarios de la administración de Acetaminofén a largo plazo son menos severos, sin la gastrolesividad de la mayoría de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE). El daño hepático inducido por Acetaminofén se observa únicamente con dosis diarias mayores de 10 g, mientras que la dosis terapéutica recomendada para adultos es de 4 g.

Es un inhibidor débil de la síntesis de PG *in vitro*, y parece que tiene poca actividad antiinflamatoria. Debido a sus potentes acciones analgésicas y antipiréticas, generalmente se considera como un AINE. Sin embargo, carece de las demás acciones típicas de los AINE, tales como actividad antiplaquetaria y gastrolesividad.⁴

Actividad antiinflamatoria. Aunque generalmente se acepta que el Acetaminofén solo tiene una acción antiinflamatoria débil, se han registrado informes de reducción en el edema de tejidos posterior a cirugía dental. En un estudio, se demostró que Acetaminofén es tan potente como el ácido acetil salicílico (ASA). Así mismo, en un estudio, el Acetaminofén redujo un 30% el edema tisular postoperatorio comparado con placebo.⁴

Antipirético. Se ha demostrado la actividad antipirética del Acetaminofén en varias especies. Entre los primeros informes se encuentra el de Milton y Wendlandt [16, 17], quienes encontraron que, en el gato consciente, el Acetaminofén

suprimió la fiebre causada por administración intracerebroventricular de endotoxina, pero no afectó la fiebre inducida por inyección intracerebroventricular de PG-E1.⁴

Esto se explicó por otro trabajo en el cual se observó que la actividad antipirética de los AINE se debió a inhibición de la síntesis de PG pirogénica. En un estudio posterior, se demostró que en gatos no anestesiados, Acetaminofén redujo la fiebre inducida por pirógeno bacteriano en paralelo con disminución en los niveles de un material similar a PG en el líquido cefalorraquídeo. Es interesante el hecho de que la fiebre y los niveles de PG elevados en el líquido cefalorraquídeo, en respuesta a un pirógeno endógeno administrado en forma central o I.V. (el cual se ha identificado desde entonces como IL-1), también se redujeron de manera efectiva con Acetaminofén. Además, la fiebre producida por inyección de araquidonato sódico en los ventrículos cerebrales de gatos conscientes fue revertida por la administración I.V. de Acetaminofén.⁴

El Acetaminofén ha sido recomendado con frecuencia como el medicamento de elección para el tratamiento de los niños febriles. Es usado como un estándar de comparación en estudios de fármacos antipiréticos nuevos, como ketorolaco. Sin embargo, todavía se especula acerca del sitio exacto de la acción antipirética de los AINE.⁴

Las PG que causan fiebre se producen necesariamente en o cerca al área preóptica del hipotálamo, donde se regula la temperatura del cuerpo. Ni la endotoxina bacteriana (pirógeno exógeno) ni la IL-1 (pirógeno endógeno) atraviesan la barrera hematoencefálica. Debido a que el órgano vascular de la lámina terminal (sigla en latín OVLT) yace por fuera de la barrera hematoencefálica, se ha sugerido que los receptores en la región del OVLT pueden ser el sitio de acción para la IL-1.⁴

El Acetaminofén penetra fácilmente el cerebro, la barrera hematoencefálica de tal modo que podría inhibir la síntesis de PG, ya sea que estas se formen

central o periféricamente. Evidencia reciente en ratones *knock out* sugiere que las PG sintetizadas por la COX-2 son responsables de la respuesta febril. Se ha postulado que la endotoxina circulante induce esta COX-2 en células endoteliales de vasos sanguíneos hipotalámicos, y las PG formadas por esta enzima penetran en el OVLT para producir fiebre.⁴

También se ha propuesto un mecanismo periférico de acción antipirética. Este postula que la endotoxina incrementa la formación de PG en el cerebro al estimular receptores en las fibras sensoriales del nervio vago.⁴

Analgesia. Los primeros experimentos en el bazo del perro, perfundido en forma cruzada, indicaron un sitio periférico más que central para la acción analgésica del Acetaminofén. El Acetaminofén bloqueó la respuesta a la bradiquinina inyectada en el bazo de un perro receptor perfundido con sangre de un perro donante. Debido a que el bazo del perro tratado con bradiquinina fue el único órgano del animal que recibió Acetaminofén, la conclusión fue que, en contraste con la morfina, este medicamento tuvo un sitio de acción periférico.⁴

Hemostasis. El Acetaminofén es un inhibidor débil de la agregación de plaquetas humanas y no reduce la síntesis de PG en plaquetas aisladas de ratas. En contraste con el ASA, no tiene efecto sobre el mecanismo hemostático en niños y se puede usar en situaciones clínicas en las cuales el uso de ASA pueda causar sangrado peligroso.⁴

Mucosa gástrica. La ausencia de gastrotoxicidad del Acetaminofén se ha comprobado ampliamente en estudios en humanos y animales. Un estudio en 25.000 pacientes realizado por Jick y colaboradores del *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* encontró una asociación significativa entre el sangrado gastrointestinal y la ingesta regular abundante de ASA, pero no de Acetaminofén. También se ha demostrado el efecto protector de Acetaminofén contra el daño de la mucosa gástrica causado por etanol, ácido acetil salicílico,

o indometacina en ratas. Las lesiones gástricas inducidas con etanol 100% o aspirina (ASA) a una dosis de 20 mg/kg se redujeron significativamente con Acetaminofén (80 mg/kg), y una dosis de 200 mg/kg de Acetaminofén protegió contra una dosis ulcerogénica de indometacina (25 mg/kg).⁴

Formación de PG. Acetaminofén en concentraciones bajas estimula y en concentraciones altas inhibe la síntesis de PG. Esta doble acción fue demostrada por primera vez por Robak y colaboradores en la enzima COX de microsomas de vesículas seminales del toro. En concentraciones de 67–667 mM y sin adición de cofactores, Acetaminofén incrementó la formación de PG-E2 más de 3 veces. Sin embargo, por encima de estas concentraciones o en presencia de los cofactores glutatión (165 mM) e hidroquinona (45 mM), Acetaminofén (200–3330 mM) actuó como un inhibidor enzimático, con una IC50 de 1500 mM.⁴

Por consiguiente, es altamente probable que el Acetaminofén inhiba la síntesis de PG compitiendo con el ácido araquidónico por el sitio activo en la enzima COX. ¿Por qué entonces reduce el dolor y la fiebre en forma potente teniendo al mismo tiempo muy poco efecto sobre la inflamación? Así mismo, ¿por qué es capaz de impedir la síntesis de PG en algunos tejidos, tales como cerebro, bazo, riñón y pulmón, y no en otros, como las plaquetas y la mucosa gástrica?

Debido a que las propiedades del Acetaminofén son obviamente diferentes a las de los AINE típicos, se ha postulado la existencia de una enzima COX que puede ser inhibida selectivamente por este medicamento en preferencia a la COX-1 o COX-2.⁴

Tanto la enzima COX-1 como la COX-2, localizadas en diferentes tejidos, son variadamente sensibles a inhibición por Acetaminofén. La caracterización de enzimas sensibles a Acetaminofén de diferentes fuentes puede ayudar a identificar una enzima COX con algunas propiedades en común con COX-1 y COX-2, que no obstante es exclusiva y se puede considerar como COX-3.⁴

Resumiendo, el Acetaminofén actúa a todos los niveles de la conducción del estímulo doloroso

desde los receptores tisulares a través de la médula espinal, al tálamo y la corteza cerebral, en la cual se evocan las sensaciones del dolor. El mecanismo de la acción analgésica del Acetaminofén es complejo. Todavía se tienen en cuenta las siguientes posibilidades: afecta los procesos antinociceptivos periféricos (inhibición de la actividad COX) y centrales (COX, vías serotoninérgicas descendentes, vía L-arginina, sistema cannabinoide), como también el mecanismo de reducción-oxidación.⁵

Los estudios sobre el mecanismo de acción del Acetaminofén requieren verificación adicional puesto que deberían referirse no solo a la acción terapéutica de este medicamento, sino también a la intoxicación informada con frecuencia, especialmente a la hepatotoxicidad resultante de la sobredosis del fármaco, dado que numerosas preparaciones que contienen Acetaminofén están disponibles sin prescripción.⁵

Farmacocinética y farmacodinamia

El Acetaminofén es metabolizado por la UDP-glucuronosiltransferasa, sulfotransferasa y citocromo P450. Existe variabilidad interindividual sustancial en la glucuronidación del Acetaminofén, y se han informado polimorfismos de la UDP-glucuronosiltransferasa. El Acetaminofén es metabolizado por el citocromo P450 2E1 al metabolito tóxico N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI). La frecuencia del genotipo del citocromo P450 2E1 difiere con la etnicidad.⁶

La cinética de la absorción, distribución y eliminación de Acetaminofén ha sido estudiada por numerosos investigadores. Recientemente se ha desarrollado un modelo farmacocinético para tener en cuenta el efecto crítico de la variación en la velocidad de vaciamiento gástrico sobre la absorción del Acetaminofén en el hombre. Con este modelo existe un acuerdo excelente entre las concentraciones plasmáticas observadas y calculadas de Acetaminofén, con diferentes velocidades y patrones de vaciamiento gástrico.⁷

El tiempo medio promedio para la absorción de Acetaminofén en el intestino delgado es menor de 7 minutos. Después de inyección intravenosa de 12 mg/kg de Acetaminofén durante 2 minutos en adultos sanos, las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente durante la primera hora, lo cual va seguido por una fase de eliminación.⁷

Los volúmenes de distribución y eliminación corporal total en un adulto de 70 kg son de aproximadamente 651 y 380 mL/min, respectivamente. En los mismos sujetos, que recibieron enseguida la misma dosis de Acetaminofén vía oral en solución, la absorción es muy rápida, y la concentración plasmática máxima media ocurre a los 15 minutos; después de una corta fase distributiva, las concentraciones descienden en paralelo con las observadas después de inyección intravenosa.⁷

La disponibilidad sistémica media de Acetaminofén, calculada a partir de las áreas relativas bajo las curvas de plasma-concentración intravenosa y oral, es de 76%.

Se han informado resultados similares, y el metabolismo de 'primer paso' del Acetaminofén puede ser dependiente de la dosis e inducible.⁷

Indicaciones

El lugar que ocupa el Acetaminofén en la escalera analgésica de la OMS, que define en forma precisa las pautas para la aplicación de medicamentos analgésicos, es sorprendente. Este fármaco se ha colocado en los tres escalones de intensidad del tratamiento para el dolor. En diferentes tipos de dolor, de intensidad moderada, Acetaminofén como un analgésico débil, junto con medicamentos analgésicos no esteroideos o coanalgésicos (por ej., cafeína), es un analgésico no opioide básico (el primer paso de la escalera analgésica). Cuando el dolor se mantiene o aumenta, Acetaminofén se usa como un analgésico adicional con opioides débiles u opioides fuertes desde el segundo y tercer paso de la escalera analgésica, respectivamente. (Figura 1).⁵

El Acetaminofén es un analgésico oral recomendado como primera elección para ser usado por un tiempo prolongado; por ejemplo, en el tratamiento sintomático de dolor ligero y moderado que ocurre en osteoartritis, como también en dolores musculares o tendinosos. Además, es un medicamento de elección en pacientes en quienes esté contraindicada la administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE); por ejemplo, en caso de úlcera gástrica, hipersensibilidad al ASA, alteraciones en la coagulación sanguínea, en mujeres embarazadas, madres lactantes y niños con fiebre que acompaña a una enfermedad.⁵

El uso de Acetaminofén en niños requiere cuidado especial y mantener una dosificación adecuada (según el peso), la cual difiere significativamente del estándar en los adultos. La dosis recomendada para los niños tiene en cuenta el metabolismo del Acetaminofén, el cual determina la toxicidad del medicamento, especialmente la hepatotoxicidad.

En niños, el metabolismo del Acetaminofén cambia con la edad: en niños más pequeños, la vía de sulfación es la ruta dominante de eliminación del Acetaminofén (la cual es madura al nacer); la vía de glucuronidación toma alrededor de 2 años en madurar.⁵

La oxidación de Acetaminofén, que tiene lugar con la participación de la enzima CYP2E1 en neonatos, es insignificante, porque la actividad de la CYP2E1 aumenta con la edad, y alcanza el valor adulto a la edad de 1-10 años. Para comparar, en adultos el Acetaminofén es metabolizado principalmente en el hígado a través de glucuronidación (50-60%), sulfación (25-30%) y oxidación (< 10%). Por consiguiente, la dosificación propuesta de Acetaminofén en niños hasta de 12 años es la siguiente:

- Menores de 2 años – no hay dosis recomendada; tratamiento bajo supervisión de un médico.

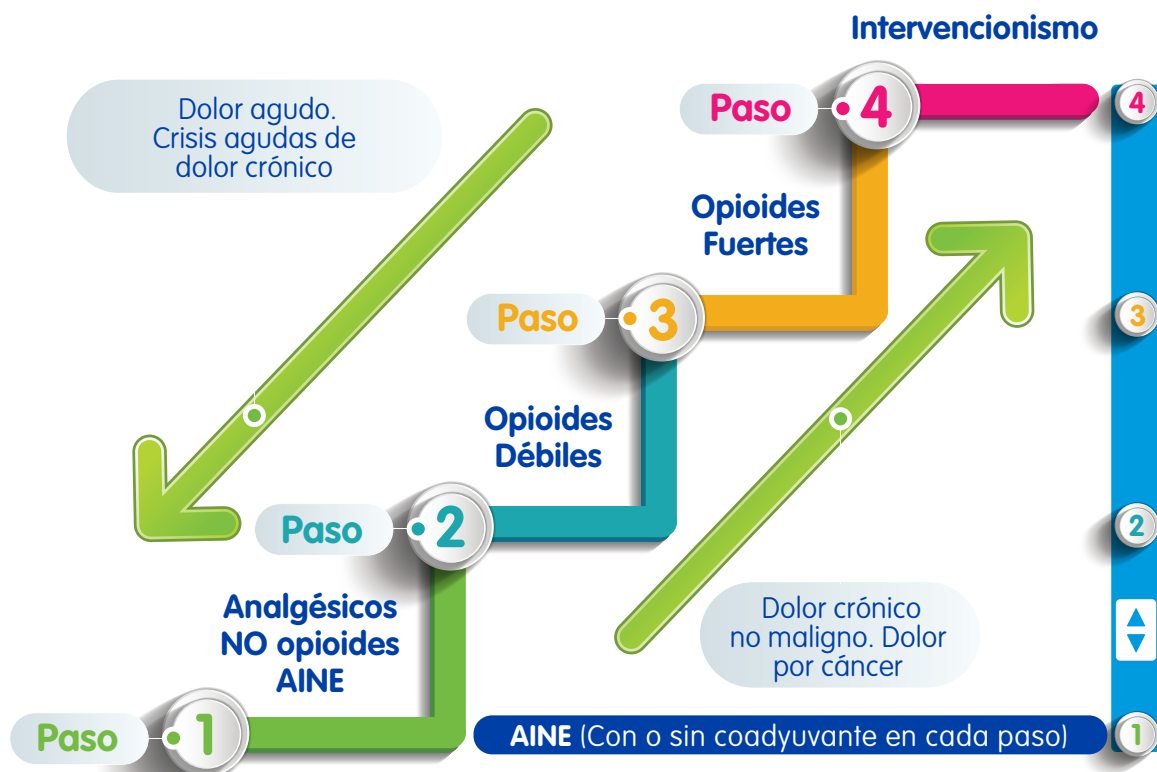


Figura 1. Acetaminofén en la escala analgésica de la OMS y modificado con el modelo del ascensor (las pautas para el uso de analgésicos, las cuales tienen en cuenta la intensidad individual del dolor).⁵

- 2-3 años – 160 mg (dosis diaria dividida en 2 unidades de dosificación, es decir, 2 x 80 mg); la dosis total corresponde a 1/2 dosis sencilla para un adulto, es decir, 325 mg.
- 4-6 años – 240 mg (dosis diaria dividida en 3 unidades de dosificación, es decir, 3 x 80 mg); la dosis total corresponde a 3/4 de una dosis sencilla para un adulto.
- 6-9 años – 320 mg (dosis diaria dividida en 4 unidades de dosificación, es decir, 4 x 80 mg); la dosis total corresponde a la misma que para un adulto.
- 9-11 años – 320-400 mg (dosis diaria dividida en 4 a 5 unidades de dosificación, es decir, 4-5 x 80 mg); la dosis total corresponde a 1-1 1/4 de una dosis sencilla para un adulto.
- 11-12 años – 320-480 mg (dosis diaria dividida en 4 a 6 unidades de dosificación, es decir, 4-6 x 80 mg); la dosis total corresponde a 1 – 1 1/2 de una dosis sencilla para un adulto.⁵

Según la 20ª edición de *Drugs of Contemporary Therapy*, los esquemas de dosificación del Acetaminofén en pacientes pediátricos deben ser como se indica a continuación:

- 10-15 mg/kg dosis oral y 15-20 mg/kg dosis rectal cada 4-6 h, máximo 5 dosis/día.
- en recién nacidos: dosis oral o rectal 10 mg/kg de peso corporal cada 4 horas, o 15 mg/kg cada 6 horas (la dosis máxima diaria en recién nacidos es de 60 mg/kg).⁵

Eficacia y seguridad

El beneficio analgésico del Acetaminofén se ha cuestionado en el manejo de una condición dolorosa crónica, la osteoartritis (OA). Los médicos y pacientes necesitan evidencia actualizada de los beneficios y desventajas para tomar decisiones basadas en la evidencia sobre la prescripción farmacológica, dado que no se dispone de una estimación reciente de los verdaderos riesgos del Acetaminofén a dosis analgésicas estándar. Por consiguiente, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, de estudios que han

investigado la asociación entre Acetaminofén y eventos adversos importantes, con el fin de proveer un perfil de toxicidad clínicamente informativo.⁵

Los autores realizaron una búsqueda, en las bases de datos de Medline y Embase, de estudios observacionales en inglés, los cuales informaron mortalidad, eventos adversos cardiovasculares, gastrointestinales o renales en la población general adulta a dosis analgésica estándar de Acetaminofén. La calidad del estudio se evaluó utilizando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Para cada resultado se presentaron estadísticas combinadas o resumidas ajustadas para cada desenlace.⁵

De los 1888 estudios, 8 cumplieron los criterios de inclusión, todos eran estudios de cohortes. Al comparar el uso de Acetaminofén versus no uso, de 2 estudios que informaron mortalidad, 1 mostró dosis–respuesta e informó un aumento en la tasa relativa de mortalidad, de 0.95 (0.92 a 0.98) a 1.63 (1.58 a 1.68). De 4 estudios que informaron eventos adversos cardiovasculares, todos mostraron una dosis–respuesta y 1 informó una tasa de riesgo aumentado de todos los eventos adversos cardiovasculares, de 1.19 (0.81 a 1.75) a 1.68 (1.10 a 2.57).⁵

Un estudio informó eventos adversos gastrointestinales dosis dependientes con una tasa relativa aumentada de estos eventos o de sangrados, de 1.11 (1.04 a 1.18) a 1.49 (1.34 a 1.66). De 4 estudios que informaron eventos adversos renales, 3 informaron una dosis–respuesta, y 1 informó un índice de probabilidad aumentado de disminución $\geq 30\%$ en la tasa de filtración glomerular estimada, de 1.40 (0.79 a 2.48) a 2.19 (1.4 a 3.43).

Teniendo en cuenta la naturaleza observacional de los datos, el sesgo pudo haber tenido un impacto importante. No obstante, la dosis–respuesta observada para la mayoría de los puntos finales sugiere un grado considerable de toxicidad del

Acetaminofén, especialmente en el extremo más elevado de las dosis analgésicas estándar.⁵

Efectos secundarios

Cuando se utiliza la dosificación apropiada de medicamentos que contengan Acetaminofén, es decir, una dosis máxima de 4 g/24 horas, no se han observado efectos secundarios graves, además de posibles reacciones alérgicas cutáneas, aunque después de dosis más altas o duración prolongada del tratamiento pueden ocurrir algunos efectos secundarios, especialmente en el hígado.⁵

Es interesante anotar que a comienzos de 2013 la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (US FDA) introdujo el Acetaminofén en la lista de preparaciones que serán sometidas a monitoreo específico con base en la información del sistema sobre reacciones adversas recolectadas durante el período comprendido entre octubre y diciembre de 2012. Las preparaciones que contienen Acetaminofén serán evaluadas en lo referente a inducción de reacciones adversas cutáneas.⁵

Después de la ingesta de Acetaminofén, aproximadamente 90% del compuesto se metaboliza en el hígado por conjugación con ácido glucurónico (50-60%), ácido sulfúrico (25-35%) y cistina (aproximadamente 3%) para formar metabolitos farmacológicamente inactivos, los cuales son eliminados con la orina. Una pequeña cantidad del medicamento (aproximadamente 5%) es eliminado en una forma no modificada por los riñones. Un 5% posterior de Acetaminofén experimenta N-hidroxilación en el hígado con la participación de enzimas del citocromo P450 (particularmente CYP2E1) para formar un metabolito tóxico N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), que es muy rápidamente inactivado por grupos glutatión sulfidril y excretado con la orina como ácido mercaptúrico.⁵

Se comprobó daño hepático severo después de sobredosis de Acetaminofén por primera vez en Gran Bretaña en 1966. Desde entonces,

se ha observado un comportamiento estable en el número de intoxicaciones accidentales o intencionales en todo el mundo. La causa principal de esta situación es una enorme cantidad de preparaciones que contienen Acetaminofén, las cuales están disponibles en el mercado farmacéutico sin ninguna prescripción.⁵

La depleción de depósitos hepáticos de glutatión ocurre como resultado del metabolismo intensivo luego de sobredosis de Acetaminofén (ingesta de más de 4 g/24 horas, es decir, más de 8 tabletas de 500 mg cada una). En una situación de este tipo, el Acetaminofén se convierte en un fármaco peligroso debido a que un metabolito NAPQI altamente reactivo se enlaza en forma covalente a macromoléculas del hepatocito, conduciendo a empobrecimiento de sistemas enzimáticos y daño estructural y metabólico del hígado (necrosis hepática letal potencial).⁵

En la siguiente etapa de intoxicación puede aparecer necrosis tubular renal y coma hipoglicémico. Vale la pena mencionar que la función hepática debilitada, causada por desnutrición, virus de la hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), uso exagerado de alcohol o administración de Acetaminofén combinado con fármacos inductores del citocromo P450 (rifampicina, barbitúricos), puede conducir a daño hepático mucho más fácilmente, incluso cuando el compuesto se usa a dosis terapéuticas.⁵

Datos epidemiológicos revelan que la administración de Acetaminofén por tiempo prolongado afecta la presión arterial. Estudios de Salud en Enfermeras (*Nurses' Health Studies*) presentan dos investigaciones de cohortes realizadas entre mujeres jóvenes y mayores. Uno de estos demostró que en pacientes que tomaron Acetaminofén con regularidad (más de 500 mg/24 horas), el riesgo relativo de desarrollar hipertensión fue considerablemente más alto comparado con el observado en mujeres que no usaron este medicamento (RR 1.93 para mujeres mayores; RR 1.99 para mujeres más jóvenes).⁵

Resumiendo, la monoterapia con Acetaminofén es eficiente, bien tolerada por la mayoría de pacientes y segura, siempre y cuando se administre a dosis terapéuticas. La Tabla 1 resume las ventajas y desventajas del Acetaminofén. Sin embargo, se debe considerar que el abuso de Acetaminofén o administración incluso a dosis terapéuticas en algunas situaciones, tales como adelgazamiento inapropiado, tabaquismo, abuso de alcohol o ingesta de otros medicamentos, puede causar daño hepático severo o muerte. Por lo tanto, surge la cuestión en cuanto a que el paciente esté enterado de que una dosis segura de Acetaminofén comprende solo 8 tabletas de 500 mg o 4 sachets, cada uno de los cuales contenga 1000 mg, por

día, y que el Acetaminofén esté “oculto” en otras preparaciones bajo nombres diferentes.⁵

De este modo, es muy importante que los médicos o los farmacéutas adviertan al paciente el riesgo relacionado con la ingesta, y particularmente con el abuso de este medicamento. A la luz de datos nuevos, parece que a pesar de la administración frecuente de Acetaminofén como un medicamento analgésico y antipirético eficiente, su acción no se ha aclarado por completo y esa pequeña parte desconocida podría causar perjuicio irreversible al organismo cuando se abusa del fármaco. La administración a largo plazo de dosis altas de Acetaminofén conlleva el riesgo de reacciones

Tabla 1. Ventajas y desventajas del tratamiento con Acetaminofén.⁵

VENTAJAS

(Cuando se administra el medicamento en las dosis terapéuticas recomendadas, máx. 4 g/24 horas)

Aplicación terapéutica amplia
Bien tolerado
Biodisponibilidad adecuada después de administración oral (t_{1/2} 2h)
Eliminación rápida
Bajo precio
Pocas interacciones con otros fármacos
Baja toxicidad a dosis bajas (≤ 2 g / d) para el tracto digestivo y los riñones
Baja toxicidad en niños
Efectos secundarios raros (principalmente reacciones alérgicas cutáneas)
Disponible en diferentes formas farmacéuticas

DESVENTAJAS

Metabolizado a un metabolito tóxico (N-acetil-p-benzoquinona imina)
Índice terapéutico (a menudo no eficiente a una dosis baja)
La administración a largo plazo puede causar:

- Trastorno de la función renal
- Aumento de la presión arterial
- Prevalencia aumentada de infarto de miocardio
- Acción analgésica a una dosis de 1 g administrada 2, 3, y 4 veces al día
- Hepatotoxicidad
- Aumento de la actividad de la aminotransferasa a dosis terapéuticas
- Falla hepática en el caso de abuso (uso exagerado del doble de una dosis terapéutica)
- Acentuación del daño hepático previo causado por consumo de alcohol
- Las combinaciones con AINE tradicionales pueden producir una prevalencia más alta de ulceración del tracto digestivo

adversas características de los inhibidores COX-2 (coxibs), tales como hipertensión, infarto de miocardio o falla renal.⁵

Esto se produce por una inhibición periférica selectiva de COX-2 por el Acetaminofén. Además, parece que el uso de Acetaminofén combinado con AINE no es beneficioso, debido a que se puede observar un aumento en la ocurrencia de eventos gastrointestinales. Por otra parte, el Acetaminofén administrado vía I.V. a dosis altas inhibe la agregación plaquetaria, lo cual es muy importante en el tratamiento de pacientes con trastornos de hemostasis.⁵

Se debe recordar que a pesar del hecho de que el Acetaminofén tenga una aplicación clínica amplia, no es un medicamento exento de efectos secundarios. Por lo tanto, antes de tomar una decisión acerca del tratamiento del paciente con Acetaminofén, se debe hacer cada vez un balance de los beneficios e inconvenientes, de tal modo que se suministre el tratamiento adecuado y eficiente.⁵

Toxicidad

La principal razón para que el Acetaminofén sea el medicamento responsable de autointoxicación con mayor frecuencia es su amplia disponibilidad. En varios países ha sido el fármaco más comúnmente causante de daño autoinfligido, entre ellos el Reino Unido, donde se informaron 25000 admisiones hospitalarias por Acetaminofén solo en 2001.⁸

El Acetaminofén es metabolizado predominantemente a conjugados de glucurónido y sulfato, que son excretados en la orina. La hepatotoxicidad se relaciona con la conversión de una pequeña proporción de la dosis ingerida a N-acetil-p-benzoquinoneimina. A dosis terapéuticas, ésta es eliminada o metabolizada por conjugación con glutatión en el hígado, pero puede surgir daño hepático y renal una vez los depósitos intracelulares protectores de glutatión se hayan depletado. La N-acetilcisteína y la metionina reabastecen los depósitos de glutatión en el hígado y los riñones.

La metionina se administra vía oral, mientras que la N-acetilcisteína está disponible en forma oral e intravenosa. También existe evidencia de que la N-acetilcisteína reduce la mortalidad en falla hepática inducida por Acetaminofén, aunque el medicamento actúa a través de un mecanismo diferente del glutatión.⁸

Aunque la hepatotoxicidad que sigue a la intoxicación por Acetaminofén ha sido bien estudiada, los datos referentes a la cardiotoxicidad son mínimos. Aunque la experiencia general sugiere que la cardiotoxicidad inducida por Acetaminofén rara vez ha sido clínicamente significativa, es posible que haya sido subestimada. La posibilidad de que una sobredosis de Acetaminofén pudiera ser directamente cardiotoxica ha sido objeto de algunos informes. Sin embargo, se desconoce la verdadera incidencia puesto que el monitoreo electrocardiográfico seriado no forma parte del manejo clínico de rutina.⁸

La hipótesis postulada con mayor frecuencia para el mecanismo de la cardiotoxicidad en la intoxicación con Acetaminofén es la presencia de trastornos metabólicos tales como hiperkalemia, acidosis metabólica y aumento en los niveles séricos de ácidos grasos, que dan como resultado falla hepática, que puede conducir a arritmias. En casos previamente informados de intoxicación por Acetaminofén, el daño en el tejido cardíaco se ha asociado casi siempre a hepatotoxicidad.⁸

En un estudio descriptivo, transversal, realizado por Ralapanawa Udaya y colaboradores en Sri Lanka, se evaluó en detalle el efecto cardiotoxico de la intoxicación por Acetaminofén. Se determinaron los niveles séricos de Acetaminofén, electrocardiograma, ecocardiograma, troponina I, y otras investigaciones básicas.⁸

La ingesta de Acetaminofén fue más frecuente entre adolescentes y población joven. Aunque en el pasado se han descrito varios casos de cardiotoxicidad inducida por Acetaminofén, este estudio evidenció cambios electrocardiográficos, ecocardiográficos o en los

biomarcadores cardíacos causados por toxicidad miocárdica.⁸

Aunque la revisión de la literatura apoye la cardiotoxicidad posterior a la intoxicación con Acetaminofén, en este estudio no se evidenció. Se requieren experimentos e investigación futura para evaluar este importante problema.⁸

3. HIDROCODONA

La Hidrocodona es un derivado semisintético de la codeína o tebaína, alcaloides naturales derivados de la resina de semillas de amapola (*Papaver somniferum*). Es bien absorbido vía oral y tiene actividad opiácea moderada (aproximadamente 6 veces mayor que la codeína), actuando como un agonista del receptor opiáceo μ . Ha estado en uso desde poco después de su síntesis inicial en los años 1920, pero fue formalmente aprobado para uso en combinación con Acetaminofén en los Estados Unidos en 1998.⁹

Actualmente, es uno de los medicamentos más prescritos en la práctica médica. La Hidrocodona está disponible en múltiples formulaciones (tabletas, cápsulas, jarabe), combinada con otros analgésicos, antihistamínicos o anticolinérgicos, en concentraciones de 2.5, 5, 7.5 y 10 mg. Las preparaciones se toman generalmente cada 4 a 6 horas. Es de anotar que la dosis de Acetaminofén en combinaciones con Hidrocodona varía desde 300 hasta 1000 mg por tableta. Sin embargo, la FDA ha recomendado que los médicos no usen combinaciones de opioides con concentraciones de Acetaminofén mayores de 325 mg por unidad de dosificación.⁹

Los efectos secundarios de la Hidrocodona incluyen sedación, depresión respiratoria, embotamiento mental, euforia, agitación, estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, náuseas, vómito, dolor de cabeza y mareo. El uso a largo plazo puede ir seguido por síntomas de abstinencia. La Hidrocodona es una sustancia controlada y se clasifica como un medicamento de Categoría III, indicando que tiene utilidad médica,

pero también un potencial de dependencia física y psicológica y abuso.⁹

La Hidrocodona bitartrato de liberación prolongada (Hidrocodona-ER) es la primera formulación ER de entidad única aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, FDA, desarrollada específicamente para el manejo del dolor severo crónico, lo suficientemente severo para requerir tratamiento permanente a largo plazo con opioide, y para el cual las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Un estudio realizado por Nalamachu Srinivas y colaboradores, aleatorizado, placebo-controlado, de 12 semanas, demostró que la Hidrocodona-ER produjo alivio significativamente mayor del dolor que el placebo en pacientes con dolor lumbar crónico que tenían experiencia previa con opioide.²

Mecanismo de acción

La Hidrocodona actúa como un agonista débil en los receptores opiáceos OP1, OP2 y OP3 dentro del sistema nervioso central (SNC). Afecta principalmente a los receptores OP3, que están unidos a los receptores de proteína G y funcionan como moduladores, tanto positivos como negativos, de la transmisión sináptica a través de proteínas G que activan proteínas efectoras.¹⁰

El enlace del opiáceo estimula el intercambio de GTP por GDP en el complejo de la proteína G. Dado que el sistema efector es adenilato ciclasa y cAMP localizado en la superficie interna de la membrana plasmática, los opioides reducen cAMP intracelular inhibiendo la adenilato ciclasa. Posteriormente, se inhibe la liberación de neurotransmisores nociceptivos, tales como sustancia P, GABA, dopamina, acetilcolina y noradrenalina. Los opioides tales como la Hidrocodona también inhiben la liberación de vasopresina, somatostatina, insulina y glucagón.¹⁰

Los opioides cierran los canales de calcio operados por voltaje tipo N (agonista de receptor OP2)

y abren los canales de potasio interiormente rectificantes dependientes de calcio (agonista de receptor OP3 y OP1). Esto da como resultado hiperpolarización y reducción de la excitabilidad neuronal.¹⁰

Farmacocinética y farmacodinamia

La Hidrocodona, un agonista opiáceo semisintético, es similar a otros derivados de fenantreno, como la codeína. Usada como analgésico, se combina con Acetaminofén, ibuprofeno o ácido acetil salicílico, ASA. Usada como antitusivo, la Hidrocodona se combina con fenilefrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, guaifenesina, pirilamina, feniramina o clorfeniramina. Los agonistas opiáceos ejercen su principal efecto farmacológico en sitios de enlace específicos en el SNC y otros tejidos.¹⁰

Existen varios subtipos de receptores opiáceos, incluyendo el receptor mu (localizado en regiones moduladores del dolor del SNC), el receptor kappa (localizado en la capas profundas de la corteza cerebral), el receptor delta (localizado en las regiones límbicas del SNC) y el receptor sigma (que se cree que es mediador de los efectos disfóricos y psicotomiméticos de algunos agonistas opiáceos parciales). La actividad agonista en el receptor mu o kappa puede producir analgesia, miosis y/o disminución de la temperatura corporal.¹⁰

La actividad agonista en el receptor mu también puede resultar en supresión de la abstinencia opiácea, mientras que la actividad antagonista puede producir precipitación de la abstinencia. Los agonistas opiáceos actúan en diversos sitios dentro del SNC, comprometiendo varios sistemas de neurotransmisores para producir analgesia, pero no se ha determinado plenamente el mecanismo de acción preciso. Los agonistas opiáceos no alteran el umbral de respuesta de terminaciones nerviosas aferentes a estímulos nocivos ni la conducción de impulsos a lo largo de nervios periféricos. En cambio, alteran la percepción del dolor en la médula espinal y niveles más altos en el SNC y la respuesta emocional de la persona al dolor.¹⁰

Indicaciones

Actualmente, la Hidrocodona está indicada para el tratamiento de dolor moderado a moderadamente severo (combinaciones con Acetaminofén o ibuprofeno), o alivio de la tos y síntomas de infecciones del tracto respiratorio superior (combinado con clorfeniramina u homatropina).⁹

Los progresos en la medicina han prolongado las vidas humanas durante el siglo pasado, y las personas de 65 años de edad y mayores constituyen actualmente el 13.7% de la población estadounidenses (43.1 millones en 2012), con aproximadamente el 45% de ellos con 75 años de edad o mayores.¹¹

El envejecimiento se acompaña a menudo con una proliferación de problemas de salud; una proporción significativa de la creciente población de edad avanzada tiene múltiples condiciones crónicas, incluyendo artritis, diabetes, enfermedad respiratoria, hipertensión y enfermedad cardíaca. El dolor crónico también es una condición prevalente entre los adultos mayores y se informa que afecta al 81.1% de las personas de 78 años de edad y al 56.3% de mayores de 85 años de edad. Aproximadamente, el 60 y el 25% de los adultos mayores de 65 años experimentan síntomas moderados y severos de dolor, respectivamente.¹¹

El tratamiento del dolor en los adultos mayores (>65 años) se complica por cambios fisiológicos que acompañan el envejecimiento, incluyendo cambios en la percepción del dolor. El manejo del dolor crónico entre los adultos mayores es complejo y multifactorial; además, con frecuencia implica polifarmacia. La escalera del dolor de tres escalones, de la Organización Mundial de la Salud (Figura 1) sirve comúnmente como un esquema para el manejo farmacológico del dolor en los adultos. El tratamiento del dolor de baja intensidad implica característicamente la administración de analgésicos no opioides como Acetaminofén o AINE, con o sin adyuvantes (Paso 1).¹¹

Para el dolor de intensidad moderada, generalmente se administra un analgésico no opioide, junto con un opioide ligero, como Hidrocodona (Paso 2). Para pacientes que experimenten dolor severo, se considera apropiado el tratamiento con un opioide potente, como morfina, oxicodona o fentanil (Paso 3).¹¹

Eficacia y seguridad

Kathleen Broglio y colaboradores llevaron a cabo un análisis post hoc de datos de un ensayo clínico multicéntrico, abierto, que evaluó la seguridad y efectividad a largo plazo de Hidrocodona tabletas de 20 a 120 mg, tomadas una vez al día por pacientes con dolor no neuropático y no maligno crónico, moderado a severo. En el estudio, los pacientes elegibles recibieron una dosis inicial de Hidrocodona de 20 mg, 40 mg, 60 mg, u 80 mg, dependiendo de su futura dosis de opioide. Se investigó la efectividad y seguridad de Hidrocodona para el tratamiento de dolor crónico moderado a severo entre los adultos mayores (≥ 75 años) durante 52 semanas. La dosis de Hidrocodona administrada durante el período de mantenimiento permaneció relativamente estable y redujo significativamente el promedio de “dolor durante las últimas 24 horas” y puntajes de interferencia del dolor. Al final del estudio, los pacientes obtuvieron control del dolor sin uso adicional de opioides. Los eventos adversos fueron típicos de los opioides. En resumen, la Hidrocodona redujo significativamente los puntajes clínicamente significativa de los puntajes de dolor en pacientes adultos mayores, que se mantuvo durante un período de 52 semanas.¹¹

El perfil de EA que presenta la Hidrocodona es consecuente con el observado en analgésicos opioides en general. En este estudio, el tratamiento con Hidrocodona fue generalmente bien tolerado entre los pacientes adultos mayores. Las tasas de eventos adversos observados son consistentes con un análisis previo entre pacientes que estaban recibiendo tratamiento con opioide para dolor crónico no maligno. Aunque los informes indican que los pacientes adultos mayores que

están tomando medicamentos opioides están en riesgo incrementado de caídas y fracturas, no se informaron en el estudio mencionado. No fueron evidentes otras inquietudes significativas con el uso de opioide, tales como hiperalgesia, disfunción endocrina e inmunosupresión. En un análisis separado, el perfil de eventos adversos en este subgrupo de adultos mayores fue similar al de pacientes más jóvenes, <65 años de edad. Aunque se informó incidencia más alta de eventos adversos serios en el grupo de adultos mayores, comparado con la cohorte más joven, todos estos fueron más probablemente una consecuencia de enfermedad comórbida, y se consideraron como no relacionados con el medicamento del estudio, con excepción del evento adverso serio de letargia informado en 1 paciente, que se consideró como posiblemente relacionado con el uso de Hidrocodona.¹¹

Los pacientes alcanzaron efectos óptimos del tratamiento sin requerir dosis altas de Hidrocodona (≤ 40 mg) y sus dosis del medicamento fueron estables a todo lo largo del período de mantenimiento de 52 semanas. Al trasladarlos a tratamiento con Hidrocodona, estos pacientes también redujeron el uso de otros opioides de liberación inmediata u opioides de acción corta permitidos en el estudio. Así mismo, los pacientes se mostraron satisfechos con la facilidad de uso y conveniencia del tratamiento con Hidrocodona.¹¹

En general, estos resultados de la efectividad del tratamiento con Hidrocodona en los pacientes adultos mayores coincidieron con los observados en la cohorte de pacientes más jóvenes (<65 años de edad) y la población general del estudio primario.¹¹

Efectos secundarios

- Generales
Los efectos secundarios informados con mayor frecuencia incluyen estreñimiento, náuseas, vómito, fatiga, infección del tracto respiratorio superior, mareo, dolor de cabeza y somnolencia.

- **Respiratorios**
Frecuentes (1% a 10%): Infección del tracto respiratorio superior, tos, bronquitis, nasofaringitis, sinusitis, congestión nasal.
Poco frecuentes (0.1% a 1%): Disnea.
- **Cardiovasculares**
Frecuentes (1 a 10%): Rubefacción, hipertensión, dolor torácico, edema periférico.
Raros (menos de 0.1%): Hipotensión, hipotensión ortostática, palpitaciones, presíncope, síncope.
Frecuencia no informada: Prolongación del intervalo QT.
- **Gastrointestinales**
Muy frecuentes (10% o más): Estreñimiento (hasta 11%), náuseas (hasta 10%).
Frecuentes (1% a 10%): Boca seca, vómito, dolor o malestar abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, diarrea, dispepsia.
Raros (menos de 0.1%): Disfagia, obstrucción esofágica, náuseas, asfixia.
Muy raros (menos de 0.01%): Dificultad para deglutir la tableta.
- **Sistema nervioso**
Frecuentes (1% a 10%): Somnolencia, fatiga, dolor de cabeza, temblor, mareo, letargia, migraña, parestesia, sedación.
Poco frecuentes (0.1% a 1%): Pensamiento anormal.
- **Psiquiátricos**
Frecuentes (1 a 10%): Ansiedad, depresión, insomnio.
Poco frecuentes (0.1% a 1%): Agitación, estado anímico alterado, irritabilidad, disminución de la libido.
- **Metabólicos**
Frecuentes (1% a 10%): Deshidratación, hipokalemia, aumento del colesterol sanguíneo, disminución del apetito.
Poco frecuentes (0.1% a 1%): Sed.
- **Hepáticos**
Frecuente (1 a 10%): Aumento de la gamma-glutamilttransferasa.
- **Musculoesqueléticos**
Frecuentes (1% a 10%): Dolor de espalda, espasmos musculares, contusiones, caídas,

fractura de pie, lesión o torsión articular, torsión, esguince muscular, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteoartritis, dolor en las extremidades.

Poco frecuentes (0.1% a 1%): Espasmos musculares.

- **Hipersensibilidad**
Poco frecuentes (0.1% a 1%): Hipersensibilidad al medicamento.
- **Endocrinos**
Pocofrecuentes(0.1% a 1%): Hipogonadismo.
- **Dermatológicos**
Frecuentes (1% a 10%): Prurito, laceración cutánea, hiperhidrosis, sudores nocturnos, erupción cutánea.
- **Genitourinario**
Frecuentes (1% a 10%): Infección del tracto urinario.
Poco frecuentes (0.1% a 1%): Retención urinaria.¹²
- **Otros**
Poco frecuentes (1% a 10%): Dolor, pirexia, fatiga, tinnitus, escalofríos.
Poco frecuentes (0.1% a 1%): Astenia, síndrome de abstinencia neonatal, abstinencia medicamentosa.

Toxicidad

A dosis altas o en pacientes sensibles, la Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis, actuando directamente sobre el centro respiratorio del tronco cerebral. La Hidrocodona también afecta el centro que controla el ritmo respiratorio y puede producir respiración irregular. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden acentuarse notablemente en presencia de una lesión intracraneal o un aumento en la presión intracraneal preexistente. Por otra parte, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden oscurecer el curso clínico de los pacientes con lesiones en la cabeza.¹³

La Hidrocodona para administración una vez al día difiere de las formulaciones de opioides existentes. A diferencia de los productos combinados de

Hidrocodona-Acetaminofén prescritos con mayor frecuencia, la Hidrocodona no contiene un componente no opioide; por consiguiente, su dosificación no está limitada por toxicidades potenciales asociadas con el componente no opioide en productos combinados, tales como toxicidad hepática con Acetaminofén.¹¹

4. COMBINACIÓN DE ACETAMINOFÉN/HIDROCODONA

Ventajas del uso de la combinación versus un agente individual

Desde hace tiempo se sabe que la coadministración de Acetaminofén con Hidrocodona bitartrato (HB) provee efectos analgésicos aditivos, reduciendo al mismo tiempo el riesgo de eventos adversos relacionados con la dosis, asociados con cada componente como monoterapia. El dolor agudo, lo suficientemente severo para requerir tratamiento con opioide, es tratado típicamente con una formulación de liberación inmediata (IR), tal como Hidrocodona IR/Acetaminofén, para garantizar un inicio rápido del alivio. Sin embargo, los opioides de liberación prolongada (ER) proveen dosificación menos frecuente, menos valles y picos de la concentración plasmática de opioide, y potencialmente menos alteración del sueño.¹⁴

La combinación de Hidrocodona con Acetaminofén es efectiva para aminorar el dolor moderado a moderadamente severo y se utiliza ampliamente para el manejo temporal, así como crónico, de estados de dolor. La combinación de Hidrocodona con Acetaminofén u otros productos contribuye a prevenir su uso recreacional y administración por inyección.⁹

Efecto analgésico sinérgico

El mecanismo analgésico preciso del Acetaminofén no se conoce plenamente, pero se cree que produce analgesia periférica en el sitio del dolor. Por largo tiempo se ha propuesto que las combinaciones a dosis fija que incorporan diferentes mecanismos de acción y/u objetivos a diferentes sitios pueden proveer analgesia sinérgica sin un aumento en

los eventos adversos (EA) si los medicamentos componentes son administrados a la misma dosis, o analgesia similar con menos EA si los fármacos componentes se administran a dosis más bajas que las que se administrarían en monoterapia.¹

De acuerdo con esa propuesta, la guía de manejo de dolor agudo perioperatorio de la Sociedad Americana de Anestesiólogos y la guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el manejo del dolor relacionado con cáncer recomiendan el uso de un agente opioide combinado con un agente no opioide más que el uso de un opioide solo. Los agentes analgésicos en combinación a dosis fija continúan siendo desarrollados con el objetivo de lograr un efecto analgésico aditivo a una dosis baja de cada componente farmacéutico para minimizar los EA relacionados con la dosis.¹

El uso de una combinación de analgésicos orales versus un agente individual ofrece varios beneficios potenciales. La combinación de analgésicos en un solo producto puede facilitar la prescripción y cumplimiento al reducir el número total de medicamentos que debe tomar un paciente para manejar el dolor.¹⁵

Al combinar productos con diferentes mecanismos de acción también se puede proveer cobertura multimodal de un amplio espectro del dolor y, además, permitir que los agentes individuales actúen potencialmente en una forma más que aditiva (sinérgica). Además, en cuanto a seguridad, las dosis más bajas de cada analgésico individual, usadas en la combinación, pueden dar como resultado una incidencia más baja de eventos adversos individuales.¹⁵

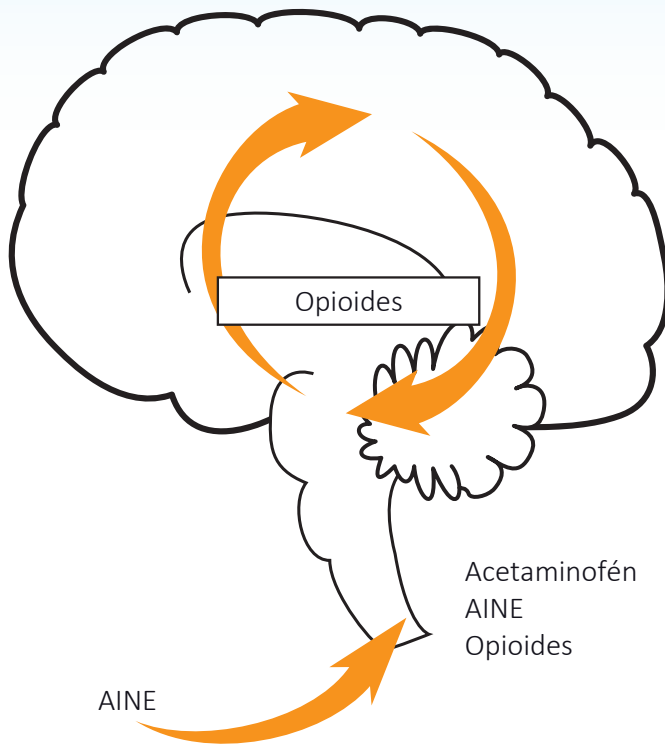


Figura 2. Principales sitios de acción de las clases analgésicas.¹⁵

La Figura 2 describe los sitios típicos de acción de varias clases analgésicas. También se debe destacar que no todas las combinaciones o todas las proporciones de dosis de una combinación conducen a un aumento del efecto analgésico o a reducción de eventos adversos. Cada combinación y cada proporción de dosis se deben evaluar individualmente.¹⁵

Con base en la extensa evidencia de su eficacia, las combinaciones de opioide + Acetaminofén se recomiendan en la escalera analgésica de la OMS para las formas moderadas a severas de dolor (Figura 2). Es interesante que el uso clínico de dichas combinaciones, para algunos dolores postoperatorios, implica el uso de las dosis de los componentes que produzcan analgesia individualmente.

En casos especiales, la combinación de medicamentos de diferentes clases analgésicas da como resultado analgesia sinérgica, pero no efectos adversos sinérgicos, permitiendo que

el paciente obtenga mayor control del dolor o control comparable con un riesgo más bajo de eventos adversos.¹⁵

Yanping Zheng y colaboradores realizaron un estudio con el propósito de evaluar la tolerabilidad del uso prolongado (≤ 35 días) de un agente analgésico combinado (liberación inmediata [IR] -liberación prolongada [ER]) de Hidrocodona bitartrato (HB) / N-acetil-p-aminofenol (Acetaminofén [APAP]) (IR/ER HB/APAP) de dosis fija, 7.5/325 mg, en pacientes con dolor crónico no relacionado con cáncer, causado por osteoartritis o dolor lumbar crónico. Las tabletas de IR/ERHB/APAP suministran 5% de la dosis de HB y 50% de la dosis de APAP por IR y el resto por ER durante un intervalo de dosificación de 12 horas.¹

Aunque la combinación IR/ER HB/APAP se está desarrollando para el manejo de dolor agudo moderado a severo, este modelo de dolor no relacionado con cáncer se usó para evaluar la tolerabilidad durante un período más prolongado que el que hubiera sido posible en un modelo de dolor agudo.

Este estudio de Fase III, abierto, se llevó a cabo en 35 instituciones de práctica clínica en los Estados Unidos (consultorios, clínicas y prácticas hospitalarias). El diseño del estudio incluye un período de 2 semanas de tamizaje, incluyendo lavado y un período de 35 días de tratamiento (Figura 3).¹

Se enrolaron pacientes con dolor causado por osteoartritis (OA) moderada a severa (de rodilla o cadera) a pesar del uso de agentes analgésicos no opioides u opioides, con dolor lumbar crónico moderado a severo, presente por varias horas al día, durante ≥ 3 meses. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 3 tabletas de IR/ER HB/APAP (dosis total, 22.5/975 mg) el día 1, seguida por 2 tabletas de IR/ER HB/APAP (dosis total, 15/650 mg) cada 12 horas, hasta por 35 días.¹

La tolerabilidad, el punto final primario, se evaluó usando el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento, la prevalencia de eventos adversos

emergentes del tratamiento (EAET), mediciones de los signos vitales, oximetría de pulso, pruebas de laboratorio clínico, y adherencia al tratamiento. Los desenlaces secundarios incluyeron el *Modified Brief Pain Inventory–Short Form*, el *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* y el *Roland-Morris Low Back Pain and Disability Questionnaire*.¹

Hallazgos. De los 153 pacientes enrolados (95 mujeres [62.1%]; edad promedio 53.9 [14.5] años; OA, n = 73; dolor lumbar crónico, n = 80), 37 (24.2%) discontinuaron el estudio precozmente (tiempo promedio de la discontinuación: 21.3 días). Trece pacientes (8.5%) discontinuaron debido a EAET. Un total de 88 pacientes (57.5%) reportó ≥ 1 EAET, 65 (42.5%), de los cuales experimentaron EA considerados por el investigador como relacionados con el tratamiento. Los EAET más frecuentes fueron náuseas (16.3%), somnolencia (14.4%) y estreñimiento (11.1%). Seis pacientes (3.9%) experimentaron 8 EAET severos e incluyeron ocurrencias aisladas de náuseas, fatiga,

nasofaringitis, elevación de las enzimas hepáticas, dolor de cabeza, pesadillas y eyaculación tardía. No se informaron EA serios relacionados con el tratamiento. En 13 pacientes se informaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio, 6 de los cuales tuvieron resultados anormales en las pruebas de función hepática que no cumplieron los criterios de la Ley de Hy para falla hepática aguda. La mayoría de las alteraciones de laboratorio fueron leves y transitorias.¹

Las mediciones de intensidad del dolor, función y calidad de vida mejoraron desde el nivel inicial. El perfil de seguridad de IR/ER HB/APAP durante el uso prolongado fue consecuente con el de otros productos combinados de opioide/Acetaminofén de dosis baja.¹

Los cambios en los signos vitales, oximetría de pulso y valores de laboratorio fueron infrecuentes y generalmente no se consideraron clínicamente relevantes o relacionados con el tratamiento. (Tabla 2)¹

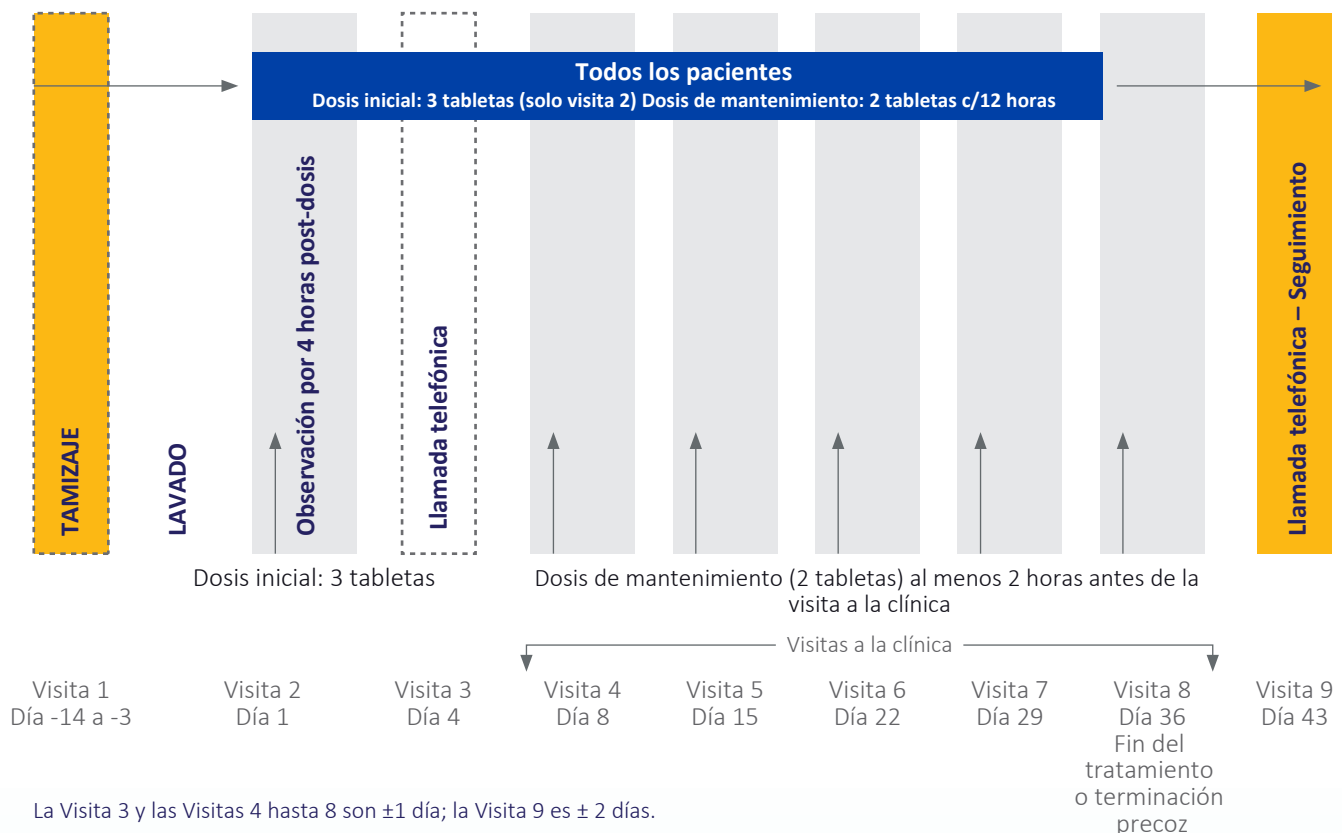


Figura 3. Diseño del estudio¹

Todos los puntajes promedio sobre el peor dolor en las últimas 24 horas, dolor mínimo en las últimas 24 horas, dolor promedio en las últimas 24 horas y dolor actual disminuyeron durante el curso del estudio (Figura 4). Las reducciones desde el nivel basal en los puntajes de dolor ocurrieron tempranamente (a saber, el día 8) y persistieron a todo lo largo del estudio, y las reducciones máximas ocurrieron generalmente el día 29.¹

Los resultados del presente estudio respaldan la tolerabilidad de las tabletas de IR/ER HB/APAP de 7.5/325 mg, administradas 2 tabletas cada 12 horas por 35 días en pacientes con OA o dolor lumbar crónico. Las tabletas de IR/ER HB/APAP 7.5/325 mg están proyectadas para el manejo del dolor agudo, lo suficientemente severo para requerir tratamiento con opioide.¹

En 2007, René Rodríguez y colaboradores realizaron un estudio con el propósito de comparar la eficacia analgésica y tolerabilidad de codeína/Acetaminofén (C/A) e Hidrocodona/Acetaminofén (H/A) en pacientes con dolor relacionado con cáncer. Fue un estudio de 23 días, prospectivo, doble-enmascaramiento, aleatorizado, de grupo paralelo, que se llevó a cabo en 3 centros

colombianos: Universidad Libre, Instituto de Seguridad Social y Hospital General de Medellín.¹⁶ Fueron elegibles pacientes ambulatorios con cáncer, de 18 años de edad y mayores, con dolor crónico (>3 meses de duración) moderado a severo, relacionado con cáncer: puntaje >3 cm (moderado) en la escala analógica visual (EAV) de 10 cm, puntaje >1 (moderado) en una escala de calificación verbal (ECV) de intensidad de 4 puntos. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir 1 tableta de codeína/Acetaminofén (C/A) 30/500 mg, o Hidrocodona/Acetaminofén (H/C) 5/500 mg VO cada 4 horas (dosis total diaria, 150/2500 y 25/2500 mg, respectivamente), por 23 días. En ambos grupos, si la intensidad del dolor se calificaba como >3 en la (EAV) a la semana 1 o 2, se duplicaba la dosis. El punto final primario fue la proporción de pacientes que lograron alivio (definido como un puntaje >1 en una ECV de 5 puntos (0 = ninguno; 1 = un poco; 2 = algo; 3 = mucho, y 4 = completo) los días 1 y 2, y las semanas 1, 2 y 3 del estudio. El punto final secundario fue la proporción de pacientes en quienes se redujo el dolor (puntaje EAV, ≤ 3 cm). Los eventos adversos fueron autoinformados en una ECV de 4 puntos (0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado; y 3 = severo).¹⁶

**Tabla 2. Cambios en los signos vitales y oximetría de pulso.
Los datos se muestran como media (SD).**

PARÁMETRO	NIVEL INICIAL	FINAL DEL TRATAMIENTO	Δ
PA sistólica, mm Hg	126.6 (12.3)	126.6 (12.4)	-0.1 (12.2)
PA diastólica, mm Hg	76.8 (8.8)	77.9 (8.1)	+0.8 (8.7)
Frecuencia cardíaca, latidos/minuto	74.7 (9.9)	74.6 (10.3)	-0.3 (9.4)
Frecuencia respiratoria, respiraciones/minuto	16.4 (2.2)	16.2 (1.8)	-0.2 (1.7)
Temperatura corporal, °C	36.55 (0.36)	36.57 (0.36)	0.02 (0.4)
Saturación de oxígeno, %	96.91 (1.52)	96.87 (1.64)	-0.05 (1.5)

PA = Presión arterial

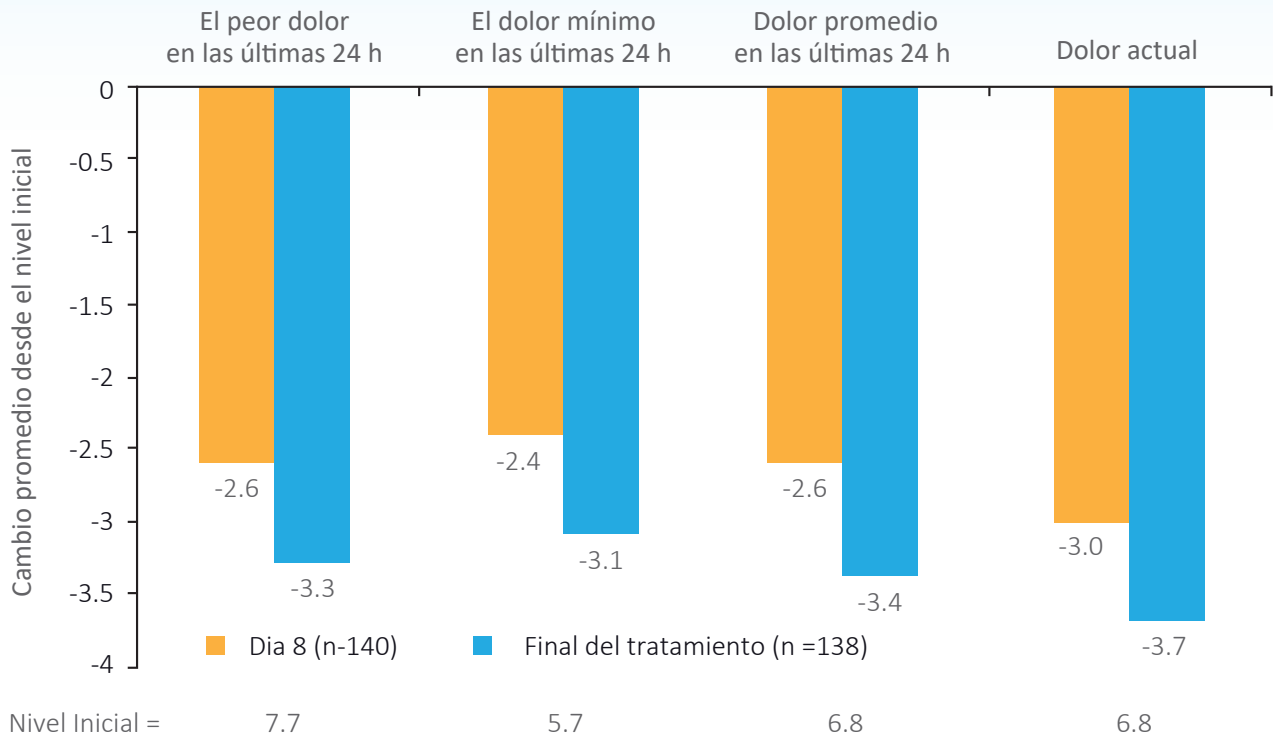


Figura 4. Cambios promedio en los ítems del *Brief Pain Inventory-Short Form* modificado desde el nivel inicial hasta el día 8 y final del tratamiento.¹

De los 121 pacientes que participaron, 59 recibieron C/A y 62 recibieron H/A. Del número total, 59% tenía 60 a 89 años, y 55% eran de sexo masculino. Inicialmente, 88% de los pacientes describieron la intensidad de su dolor como moderada y 12% como severa.¹⁶

En la Tabla 3 se presentan los resultados de la eficacia analgésica según tratamiento y dosificación. En general, 39 (66%) pacientes que recibieron C/A y 44 (71%) tratados con H/A experimentaron alivio del dolor. De los pacientes que recibieron C/A, 58% respondieron a la dosis inicial de 150/2500 mg/día, y 8% respondieron a la dosis duplicada; 34% no experimentaron alivio.

En los pacientes tratados con H/A, 56% reportaron ausencia de dolor o dolor leve con la dosis inicial de 25/2500 mg/día; un 15% adicional de pacientes respondió a la dosis duplicada; el 29% restante de pacientes no experimentó alivio del dolor. En la Tabla 4 se presenta la intensidad del dolor en

el punto final del estudio. En promedio, dicha intensidad se redujo en una magnitud similar en los 2 grupos de tratamiento, tal como se muestra en la Tabla 4.¹⁶

En lo referente a tolerabilidad, el estudio mostró que los efectos adversos (EA) más frecuentes (Tabla 5) en los 2 grupos fueron: estreñimiento, mareo, vómito y boca seca. Ninguna de las diferencias entre los dos grupos fue estadísticamente significativa y ninguno de los EA fue severo ni condujo a discontinuación del tratamiento.

Uso de Acetaminofén/ Hidrocodona en pediatría

Los opioides y combinaciones de opioides, incluyendo Hidrocodona/Acetaminofén, se han utilizado extensamente en el manejo de dolor agudo y crónico, tanto en niños como en adultos. Los opioides también se usan con frecuencia para manejar dolor moderado a severo, incluyendo dolor agudo causado por cirugía, trauma, episodios dolorosos de enfermedad de células falciformes y

Tabla 3. Eficacia analgésica después del tratamiento con codeína/Acetaminofén (C/A) o Hidrocodona/Acetaminofén (H/A) en pacientes con dolor relacionado con cáncer.

DOSIS	C/A (n = 59) No (%)	H/A (n = 62) No (%)	χ^2	P
Obtención de alivio del dolor con la dosis inicial	34(58)	35(56)	0,49	0,78
Obtención de alivio del dolor con dosis duplicada	5(8)	9(15)	1.08	0,29
Total	39(66)	44(71)	0,7	0,69

Tabla 4. Intensidad del estudio antes (inicialmente) y después (última dosis) del tratamiento con codeína/Acetaminofén o Hidrocodona/Acetaminofén en pacientes con dolor relacionado con cáncer.*¹⁶

INTENSIDAD DEL DOLOR	INICIALMENTE		ÚLTIMA DOSIS	
	(n = 59)	(n = 62)	(n = 59)	(n = 62)
Ninguno	0	0	26(44)	19(31)
Leve	0	0	15(25)	26(42)
Moderado	36(61)	41(66)	18(31)	12(19)
Severo	23(39)	21(34)	0	5(8)

*No se hallaron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 5. Tolerabilidad después del tratamiento con codeína/Acetaminofén o Hidrocodona/Acetaminofén en pacientes con dolor relacionado con cáncer.

EFEECTO ADVERSO	C/A (n = 59) No. (%)	H/A (n = 62) No. (%)	χ^2	P
Estreñimiento	21(36)	18(29)	0.59	0.44
Mareo	14(24)	12(19)	0.02	0.86
Vómito	14(24)	10(16)	1.09	0.29
Boca seca	9(15)	11(18)	0.13	0.71
Pérdida de apetito	1(2)	4(6)	1.77	0.18
Debilidad	0	1(2)	0.95	0.32

quemaduras.

Generalmente, el dolor leve agudo en niños responde satisfactoriamente a tratamiento no opioide, tal como Acetaminofén y antiinflamatorios no esteroides.

A medida que el dolor se vuelve progresivamente más severo, el tratamiento de elección ha sido usualmente un opioide oral, ya sea solo o en combinación con Acetaminofén.¹⁷

La seguridad de los opioides en niños ha demostrado un perfil similar al observado en adultos. Los efectos secundarios de los opioides pueden incluir depresión de la ventilación dosis-dependiente, estreñimiento, náuseas, vómito, somnolencia y prurito. Estos medicamentos se están convirtiendo en los agentes farmacológicos más comúnmente utilizados para manejar el dolor moderado a severo en la población pediátrica después de cirugía o trauma agudo. Por lo tanto, es esencial determinar su farmacocinética, farmacodinámica y perfil de seguridad en pacientes pediátricos con el fin de evaluar si los cambios asociados con la ontogenia son suficientes para apoyar los requerimientos de dosis específicas para la edad.¹⁷

En los Estados Unidos, actualmente está indicada una combinación de Hidrocodona/Acetaminofén en elíxir, 7.5 mg de Hidrocodona/500 mg de Acetaminofén por 15 mL, para tratar el dolor moderado a moderadamente severo en niños de 2 años de edad y mayores. Aunque la farmacocinética de Acetaminofén se ha determinado en la población pediátrica, hasta donde se tiene conocimiento, no existen datos publicados que describan la farmacocinética de la Hidrocodona en niños.¹⁷

Se realizó un estudio para investigar la farmacocinética y seguridad/tolerabilidad de un producto combinado en niños por lo demás sanos, con edad de 6–17 años, quienes requerían analgesia opioide oral en un marco postoperatorio, para dolor moderado a moderadamente severo.¹⁷

Utilizando un abordaje abierto de dosis única, se evaluó la farmacocinética, tolerabilidad y seguridad de la combinación en 17 niños sanos de las edades mencionadas. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de Hidrocodona y Acetaminofén utilizando un método validado de cromatografía líquida con detección espectrométrica de masas en tandem (LC/MS/MS).¹⁷

Se reclutaron 17 sujetos (6 varones y 11 mujeres), y 15 de ellos tenían perfiles de muestreo farmacocinético completo, aunque los datos de todos los individuos se consideraron \pm evaluables. En los análisis estadísticos de los parámetros farmacocinéticos se incluyeron datos de todos los 17 sujetos. La media \pm SD de la edad de todos los 17 participantes fue 11.6 (\pm 3.7) años y la media \pm SD del peso corporal fue 42.8 (\pm 18.4) kg.¹⁷

En el estudio, la media desviación estandar \pm SD y el rango de las dosis de Hidrocodona y Acetaminofén recibidas fueron 0.13 (0.02) [0.09–0.16] y 8.85 (1.30) [6.17–10.9] mg/kg, respectivamente. Luego de la administración de una sola dosis, las concentraciones plasmáticas de Hidrocodona y Acetaminofén alcanzaron niveles máximos aproximadamente a las 2–4 horas y 1–2 horas, respectivamente (Figura 5).¹⁷

Los investigadores consideraron que todos los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron de severidad leve o moderada, ya fuera que se relacionaran o probablemente no con el medicamento del estudio, y todos los eventos adversos fueron transitorios o autolimitados. En este estudio no se informaron muertes u otros eventos adversos significativos. No se observaron alteraciones significativas en los signos vitales o exámenes de laboratorio durante el estudio.¹⁷

Los resultados mostraron que la eliminación oral normalizada para peso corporal (L/h/kg) de Hidrocodona y Acetaminofén fue 42% y 27% más alta, respectivamente, al compararla con datos de adultos sanos. Esto sugiere que se requeriría una dosis más alta de mg/kg en niños para alcanzar exposiciones similares a las de los adultos. Se

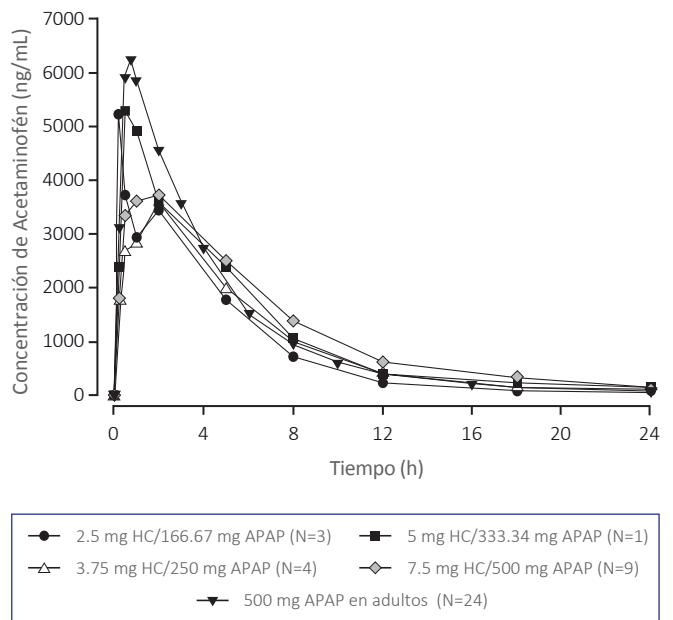
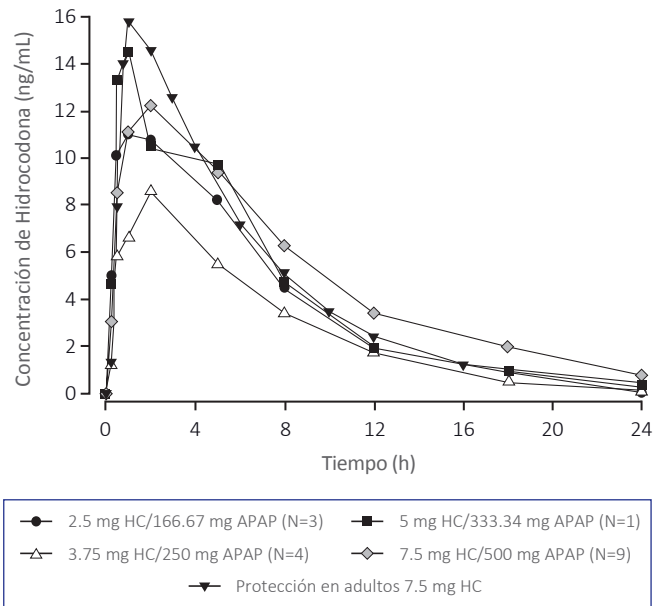
encontró que el ajuste de la dosis de Hidrocodona y Acetaminofén por área de superficie corporal es más óptima que los ajustes de la dosis basados en el peso corporal, para alcanzar una exposición sistémica similar en niños y adultos.¹⁷

Por último, el perfil de eventos adversos en la cohorte pediátrica del estudio fue consistente con la esperada en sujetos que no habían recibido opioides, que estaban recibiendo la terapia combinada.¹⁷

El estudio concluyó que, según lo respaldan datos farmacocinéticos, un abordaje que tenga en cuenta el área de superficie corporal para la dosificación de Hidrocodona y Acetaminofén en pacientes pediátricos de 6–17 años de edad puede brindar un enfoque más preciso para crear una exposición sistémica para estos medicamentos, similar a la que sea efectiva en adultos. Sin embargo, el régimen de dosificación basado en el peso corporal brindó una aproximación cercana ($\leq 24\%$ más baja) a la de la exposición en el adulto.¹⁷

Sin embargo, es importante anotar que este hallazgo no se puede extender necesariamente a niños más pequeños, especialmente en los primeros 2 años de vida, cuando la capacidad de muchas enzimas metabolizadoras de fármacos puede ser menor.¹⁷

Figura 5. Datos de concentración-tiempo en plasma de Hidrocodona y Acetaminofén. HC: Hidrocodona; APAP, Acetaminofén.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN

FENALGEX®

Acetaminofén / Hidrocodona Bitartrato
Tableta
Analgésico

COMPOSICIÓN

Cada Tableta de **Fenalgex®** contiene 5 mg de Bitartrato de Hidrocodona + 325 mg de Acetaminofén; excipientes c.s.

DESCRIPCIÓN

Acetaminofén es un eficaz analgésico y antipirético, utilizado para el alivio temporal del dolor leve o moderado, con mejor tolerabilidad gástrica que los antiinflamatorios no esteroideos. Debido a su peculiar mecanismo de acción, no inhibe de forma significativa la producción de los tromboxanos, ni altera significativamente los parámetros de coagulación. La Hidrocodona es un analgésico opioide derivado de la codeína (mas potente que esta), un alcaloide derivado del opio con efectos analgésicos, antitusivos y sedantes.

La combinación Acetaminofén mas Hidrocodona potencializa los efectos analgésicos individuales, generando un resultado efectivo para el alivio del dolor moderado hasta moderadamente severo. La combinación implica la sumatoria de la analgesia que se genera por mecanismos de acción diferentes. Combinar un opioide como la Hidrocodona con otro analgésico como el Acetaminofén incrementa la efectividad del medicamento sin incrementar los efectos secundarios relacionados con opioides (náuseas, constipación, sedación), además limita el uso de dosis mayores de la Hidrocodona, evitando el potencial uso dañino.

FARMACODINAMIA

El principal mecanismo de acción del Acetaminofén consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa (COX). Los últimos hallazgos sugieren que es altamente selectivo por una isoforma de esta enzima; la COX 3, que se encuentra presente en el encéfalo. Este hecho explicaría la acción antipirética y analgésica, además el hecho de que a pesar que tiene propiedades analgésicas y antipiréticas comparables a los del ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos, su actividad periférica es limitada. Otros factores que pueden influir en esta característica, son los altos niveles de peróxidos presentes en las lesiones inflamatorias.

Los analgésicos opioides poseen propiedades similares a los opioides endógenos. Estos parecen funcionar como neurotransmisores moduladores de la neurotransmisión, o de las neurohormonas e incluyen las encefalinas, endorfinas, y dinorfinas. Su acción se debe a la interacción con los receptores opioides. Hay varios tipos de receptor opioide y se distribuyen en patrones distintos a través de los sistemas nervioso central y periférico. Los tres principales en el SNC fueron designados originalmente μ (μ), κ (κ), y δ (δ) y se han reclasificado como OP3, OP2, y OP1, respectivamente. En general los opioides, incluyendo la Hidrocodona, actúan en uno o más de estos receptores. La Hidrocodona, por lo tanto, reduce el dolor debido a la unión de receptores opioides en el cerebro y la médula espinal.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: El Acetaminofén por vía oral es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas, su biodisponibilidad es del 75-85%. La Hidrocodona es menos polar que la codeína, por lo tanto tiene propiedades farmacocinéticas más rápidas. La absorción es rápida. **Distribución:** La unión a proteínas plasmáticas del Acetaminofén es baja, se distribuye rápidamente por todos los tejidos. Las concentraciones son similares en la sangre, la saliva y el plasma. La Hidrocodona se une ampliamente a proteínas plasmáticas. **Metabolismo:** El Acetaminofén presenta metabolismo hepático. Las dos principales rutas metabólicas del Acetaminofén son la glucuro y sulfuroconjugación. La Hidrocodona es metabolizada por glucuronidación. Los metabolitos 6 β de los opioides pueden ser 100 veces más potente que el compuesto original. La Hidrocodona es aproximadamente 10 veces más potente que su molécula madre, la codeína. Debido a esto es similar en potencia y eficacia a la morfina. **Eliminación:** Tanto el Acetaminofén como la Hidrocodona se eliminan principalmente por vía urinaria; aproximadamente el 90% de la dosis.

INDICACIONES

Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

POSOLÓGIA

La dosis usual de **Fenalgex®** para adultos es:

- Una tableta cada 4 a 6 horas.

- Para la posología se deben analizar cuatro aspectos importantes:
- En general, el esquema posológico con Acetaminofén no deberá superar los 3 gramos por día (9 tabletas), repartidas en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma.
- El nivel de dolor y la respuesta del paciente.
- Con el uso continuado de la Hidrocodona se puede desarrollar tolerancia.
- La incidencia de efectos adversos está relacionada con la dosis.

Vía de administración: Oral.

CONTRAINDICACIONES

Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la Hidrocodona o Acetaminofén. Los pacientes que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la Hidrocodona.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad: Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4.000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén. La ingesta excesiva de Acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen Acetaminofén.

El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén. Instruya a los pacientes a buscar Acetaminofén o APAP en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga Acetaminofén. Indique a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4.000 mg de Acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

El esquema posológico con Acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidas en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma.

Hipersensibilidad/anafilaxis: Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxis potencialmente fatal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes. Se debe indicar al paciente que las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuida médico si experimenta alguno de estos síntomas. No prescriba tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP a pacientes con alergia al Acetaminofén.

Depresión respiratoria: La Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral, centro respiratorio del cuerpo, con dosis altas en pacientes sensibles. La Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos.

Condiciones abdominales agudas: La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Mal uso, abuso y desviación de opioides: Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén contienen Hidrocodona, un agonista opioide, que se clasifica como una sustancia controlada en la Lista III. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación.

Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén puede generar abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

PRECAUCIONES

Pacientes de riesgo especial: Como con cualquier agente analgésico narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deberían utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Deben seguirse las precauciones recomendadas y la

posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

Reflejo de la tos: Hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Información para pacientes / cuidadores: No tome tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP si usted es alérgico a cualquiera de sus ingredientes. Si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar suspenda la toma de tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP y acuda de manera inmediata al médico tratante. No tome más de 4000 mg de Acetaminofén por día. Llame a su médico si tomó más de la dosis recomendada.

Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades.

El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC aditiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.

Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

Ensayos de laboratorio: En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Interacciones con medicamentos: Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén pueden exhibir una depresión del SNC aditiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.

El uso de inhibidores de la MAO o antidepressivos tricíclicos con preparaciones de Hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepressivo o de la Hidrocodona.

Interacciones medicamento/ensayo de laboratorio: Acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario.

Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad: No se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la Hidrocodona o el Acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad.

Embarazo

Efectos teratogénicos. Embarazo: Categoría C: No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén, deben utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos: Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia.

Trabajo de parto y parto: Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.

Madres lactantes: Acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, pero el significado de sus efectos sobre los infantes lactantes no es conocido. No se conoce si la Hidrocodona se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de graves reacciones adversas en los infantes lactantes a partir de Hidrocodona y Acetaminofén, debería tomarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico: Estudios clínicos de las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los

pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

Se conoce que la Hidrocodona y los principales metabolitos del Acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal.

Hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén con monitorización continua.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Categoría C: Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, sin embargo los beneficios permiten utilizar el fármaco a pesar de sus riesgos potenciales. **Fenalgex®** solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Se debe tener en cuenta que un recién nacido de una madre que toma Hidrocodona puede presentar depresión respiratoria. Además, si la ingestión es antes del parto tienen el riesgo de desarrollar dependencia física. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, polipnea, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.

Lactancia: Acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se conoce si la Hidrocodona se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de graves reacciones adversas en los lactantes, debería analizarse la importancia del medicamento para la madre y decidir discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento.

POBLACIONES ESPECIALES

Pediatría: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido. **Geriatría:** No existe evidencia suficiente para determinar si los adultos mayores responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. En general, teniendo en cuenta que en este grupo poblacional se presenta con mayor frecuencia alteraciones de la función hepática, renal o cardíaca, y de otras enfermedades o terapias concomitantes, se debería iniciar con la dosis mas baja. Ya que la Hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón, las reacciones tóxicas pueden ser mas frecuentes en pacientes con alteración de la función renal, por esto se recomienda monitorear la función renal. La Hidrocodona puede causar confusión y sedación en los adultos mayores.

EVENTOS ADVERSOS

Durante la terapia con Acetaminofén, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema laríngeo, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, trombocitopenia, agranulocitosis y depresión de la médula ósea. Los principales eventos adversos para la Hidrocodona son: Mareo, sedación, náusea y vómito. Otras reacciones adversas incluyen somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor. La administración prolongada de **Fenalgex®** puede producir estreñimiento. También se puede presentar espasmo uretral, espasmos de esfínteres vesicales y retención urinaria. Se han reportado casos de alteración o pérdida permanente de la audición en pacientes con sobredosis crónica. Sarpullido de la piel, prurito.

La ingestión de altas dosis o en pacientes sensibles a la Hidrocodona puede producir depresión respiratoria. También puede existir afectación del centro que controla el ritmo respiratorio, y producir respiración irregular y periódica. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión intracraneal pueden incrementarse en presencia de otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daño craneano y el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. La Hidrocodona tiene el potencial de abuso.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Existe la posibilidad de interacciones medicamentosas del Acetaminofén con el cloranfenicol, la Fenitoína, la Carbamazepina, el acenocumarol, la Warfarina sódica y la zidovudina. Cuando se combina con el alcohol, puede intensificar los mareos. Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos,

agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con **Fenalgex®** pueden exhibir una depresión del SNC aditiva. Si se requiere terapia combinada se debe disminuir la dosis de uno o ambos medicamentos. El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con Hidrocodona puede incrementar los efectos de ambas sustancias.

Exámenes de laboratorio: El Acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario. En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.

SOBREDOSIS

La sobredosis de Acetaminofén es una de las intoxicaciones más comunes en todo el mundo. Por lo regular la población general no tiene en cuenta las debidas precauciones con el manejo del fármaco. El curso de la toxicidad por Acetaminofén en general se divide en cuatro fases, y los hallazgos del examen físico varían, dependiendo de cada una de ellas. La primera ocurre en las primeras 24 horas después de la ingestión del medicamento y en la mayoría de las ocasiones es asintomática, aunque puede cursar con anorexia, vomito, náuseas, malestar y un aumento subclínico de las transaminasas en el suero. La segunda fase de la intoxicación inicia entre las 18 y las 72 horas siguientes, consiste en dolor abdominal ubicado en el cuadrante superior derecho, y persisten la anorexia, el vomito, las náuseas y el malestar. La tercera fase se inicia después de 72 horas y cursa con necrosis hepática centro lobular, se empieza a notar ictericia, alteraciones de los parámetros de la coagulación, así como encefalopatía hepática y falla renal; es en esta fase donde fallecen la mayoría de los pacientes. La cuarta fase se inicia aproximadamente al cuarto día y dura hasta tres semanas, en este periodo los pacientes que no fallecieron en la tercera fase, empiezan a evolucionar favorablemente hacia la completa resolución de los síntomas y de la falla de los órganos que se hallan visto implicados.

La evidencia clínica de que esté ocurriendo un daño severo de los órganos diana (insuficiencia hepática o renal ocasionalmente) en el transcurso de una intoxicación por Acetaminofén a menudo se retrasa entre 24 y 48 horas pos ingestión. Debido a que la terapia es más eficaz cuando se inicia el antídoto (N-Acetilcisteína) en el plazo de las primeras ocho horas, el médico debe obtener una historia exacta de las horas transcurridas desde la ingestión, la cantidad, y la formulación de Acetaminofén que se ingirió y de cualquier otra ingesta asociada. El tratamiento debe estar enfocado en estabilizar al paciente, obtener un acceso intravenoso, administrar oxígeno e iniciar monitoria cardiaca, en caso de que el paciente acuda de manera rápida, se debe proceder a realizar un lavado gástrico; la administración de carbón activado durante la primera hora, ha demostrado disminuir la cantidad que se absorbe de Acetaminofén. La administración de N-Acetilcisteína, durante las primeras ocho horas es muy efectiva como hepatoprotector y debe ser administrada de manera empírica mientras se obtienen los niveles séricos de Acetaminofén.

Fenalgex® puede producir depresión respiratoria por acción directa de la Hidrocodona (dosis dependiente), sobre el centro respiratorio.

RECOMENDACIONES GENERALES

Almacenar a temperatura inferior a 30 °C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo fórmula estricta y seguimiento médico.

PRESENTACIONES

FENALGEX® Tabletas, caja por 10 y 30 tabletas (Reg. San. No. INVIMA 2017 M-0017664).

Versión 29/08/2018

TECNOQUÍMICAS S.A.

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico:

Teléfono: 01 8000 523339

e-mail: divisionmedica@tecnoquimicas.com

Calle 23 Nº 7- 39

Cali, Colombia

www.tqfarma.com

Referencias

1. Zheng Yanping. Tolerability of Biphasic-Release Hydrocodone Bitartrate/Acetaminophen Tablets (MNK-155): A Phase III, Multicenter, Open-Label Study in Patients With Osteoarthritis or Chronic Low Back Pain. *Clin Ther.* 2015;37:1235–1247.
2. Nalamachu Srinivas et al. A long-term, open-label safety study of single-entity hydrocodone bitartrate extended release for the treatment of moderate to severe chronic pain. *Journal of Pain Research* 2014;7 669–678.
3. Roberts Emmert et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016;75:552–559.
4. Botting Regina M. Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3? *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:S202–10.
5. Jozwiak-Bebenista Marta and Nowak Jerzy Z. Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research.* 2014; 71(1): 11-23.
6. Shinoda Shigeo. Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics of Acetaminophen Analgesia in Japanese Patients with Chronic Pain. *Biol. Pharm. Bull* 2007; 30(1): 157–161.
7. Prescott L.F. Kinetics and Metabolism of Paracetamol and Phenacetin. *Br. J. clin. Pharmac.* (1980), 10, 291S-298S.
8. Ralapanawa Udaya et al. A study on paracetamol cardiotoxicity. *BMC Pharmacology and Toxicology* (2016) 17:30.
9. <https://livertox.nlm.nih.gov/Hydrocodone.htm>. Consultado noviembre 29, 2016.
10. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00956>. Consultado noviembre 29, 2016.
11. Broglio Kathleen et al. Long-term effectiveness and safety of once-daily, single-entity, extended-release hydrocodone in patients of ≥ 75 años of age with moderate to severe nonmalignant and nonneuropathic pain. *Geriatric Nursing* (2016):1-9.
12. <https://www.drugs.com/sfx/hydrocodone-side-effects.html>. Consultado noviembre 29, 2016.
13. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/h006.htm>. Consultado noviembre 29, 2016.
14. Devarakonda Krishna et al. Comparison of single-dose and multiple-dose pharmacokinetics between two formulations of hydrocodone bitartrato/Acetaminofén: immediate-release versus biphasic immediate-release/extended release. *Journal of Pain Research* 2015;8 607–618.
15. Raffa R. B.. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2001) 26: 257-264.
16. Rodríguez R. F. et al. Codeine/Acetaminophen and Hydrocodone/Acetaminophen Combination Tablets for the Management of Chronic Cancer Pain in Adults: A 23-Day, Prospective, Double-Blind, Randomized Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics* 2007; 29(4): 581-587.
17. Liu Wei et al. Pharmacokinetics of Hydrocodone/Acetaminofén Combination Product in Children Ages 6–17 with Moderate to Moderately Severe Postoperative Pain. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2015, 55(2) 204–211.

Fenalgex[®]

Acetaminofén 325 mg / Hidrocodona 5 mg

Sinergia
analgésica
superior

Monografía Fenalgex®. Diseño Farmacéutico Tecnquímicas S.A. Código: 1121629-102018

