



Acetaminofén: el medicamento más usado en pediatría

Dr. Enrique Hernández-Cortez

Director de la Revista Anestesia en México

El acetaminofén fue sintetizado en 1878 por *Morse* y usado en la clínica como analgésico por *Von Mering* en 1887. Fenacetina y acetaminofén proceden del mismo origen y tienen propiedades clínicas analgésicas semejantes. Sin embargo la fenacetina fue abandonada y eliminada por los serios problemas renales que producía.

Posteriormente con los estudios de *Brodie* y *Axelrod* permitieron el redescubrimiento de acetaminofén, y finalmente comercializado hasta 1950 en los *Estados Unidos de América*, como un analgésico no esteroideo, no opioide, para reemplazar la toxicidad de la fenacetina. El acetaminofén es un medicamento con más de 129 años de uso clínico, ha sido capaz de aliviar cientos de cuadros febriles y síndromes dolorosos en prácticamente todo el mundo.

Para 1970 el acetaminofén llegó a ser el analgésico más popular en todo el mundo, recetado por la comunidad médica y autoadministrado por el público en general para el alivio del dolor y la fiebre, llegó a ser el analgésico más usado para el control de la fiebre en el niño de todas las edades, independientemente de la enfermedad de base existente. Sus diversas formas de preparación comercial infantil, y su sabor dulce muy agradable al paladar, lo han colocado en el mercado como el medicamento con mayor índice de ingestión accidental, con resultados fatales por lesiones necróticas masivas hepáticas graves.

El acetaminofén es considerado como un medicamento no Aine, para diferenciarlo del

resto de los medicamentos de este grupo, ya que su mecanismo de acción es principalmente por inhibición de prostaglandinas a nivel central, lo cual explica su actividad antipirética efectiva. Sin embargo el acetaminofén tiene más de diez diferentes mecanismos de acción muy bien descritos y conocidos, uno de los últimos mecanismos de acción descritos, es su papel sobre receptores canabinoides (CB1) (1).

El acetaminofén produce analgesia por un mecanismo de inhibición de las prostaglandinas en el sistema nervioso central. Produce antipiresis por inhibición en la regulación del calor del hipotálamo, resultando en una vasodilatación periférica e incremento en la disipación del calor corporal. Es un medicamento ampliamente usado como un analgésico no opioide para tratar el dolor leve y/o moderado de origen no visceral, particularmente en cirugía ambulatoria. Es frecuente combinarlo con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos u opioides especialmente para control del dolor somático severo postoperatorio con bastante éxito (1).

La evidencia actual sugiere que menos de la mitad de los pacientes niños y adultos sometidos a cirugía, reportan un adecuado control del dolor postoperatorio.

El control inadecuado del dolor afecta negativamente la calidad de vida, la cual se manifiesta por mayor índice de complicaciones postoperatorias y riesgo de manifestar cualquier entidad dolorosa crónica en un futuro relativamente corto, cercano a la intervención quirúrgica (2).



Desde 2009 la *Food and Drugs Administration* (FDA) inicio una campaña y alerta sobre la sobredosis y abuso en la administración del medicamento acetaminofén, especialmente a los médicos pediatras. Varios estudios han mostrado la presencia de biomarcadores específicos en sangre de pacientes de algún tipo de RNAm, que puede estar presente en determinada población infantil. Lo anterior señala la existencia de un factor de riesgo para inducir daño hepático tipo necrosis hepática en niños pequeños, o bien en aquellos niños que han sido excesivamente expuestos a la medicación de acetaminofén, y no necesariamente por la sobredosificación accidental o con fines de suicidio. El mismo estudio señala que el 47.7% de las muertes por falla hepática, estuvieron relacionados con sobredosis de acetaminofén en población susceptible. Y que esto pudiera estar relacionado con la presencia de algún indicador de posible daño hepático por expresión en el RNA (3).

Para el 2016 el acetaminofén sigue siendo el analgésico más comúnmente usado en la mayoría de los países. Constituye la piedra angular en terapia del dolor postoperatorio de todas las edades, a partir de la cual se suman otros analgésicos de diferentes grupos y con propiedades analgésicas mayores y/o diferentes. En el neonato y lactante es el analgésico más usado en la clínica pediátrica anestésica, por su efectividad y facilidad de administración, ya sea endovenosa rectal u oral, en por lo menos las primeras 72 horas del postoperatorio. La efectividad del paracetamol como analgésico ha sido bien documentada en neonatos, lactantes y niños en una gran variedad de procedimientos quirúrgicos. En aquellos casos en donde se usa en conjunto acetaminofén y opioides, se disminuye el uso de opioides hasta un 40%. La recomendación número 15, según el panel de expertos de las Guías de manejo del dolor postoperatorio 2016, (*American Pain Society, the American Society of Regional, Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society*

of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee), recomiendan con una alta evidencia el acetaminofén como parte fundamental de la terapia de dolor postoperatorio (4).

Las consecuencias del dolor persistente en los neonatos, particularmente aquellas que son a largo plazo, trae de la mano una serie de cambios de tipo conductual que no se observa en los adultos, es decir que su respuesta al dolor es opuesta a la observada en niños pequeños. Está demostrado que el dolor postoperatorio persistente puede afectar la maduración conductual e incrementar la morbilidad infantil. Especialmente aquellos niños que estructuran su memoria al dolor en una experiencia dolorosa y desagradable, la cual se modifica ante una subsecuente experiencia dolorosa, como resultado de una sensibilización neuronal central previa. Estos niños son capaces de presentar en el futuro dificultades en los procesos de aprendizaje, conducta, memoria, socialización, autorregulación y una pobre expresión de los sentimientos (5). La mayor plasticidad (capacidad de responder de manera distinta a daños tisulares de igual magnitud) de los sistemas nociceptivos en el niño, permiten que el RN sea más sensible a estímulos dolorosos que los adultos. Comparados con los adultos, los niños refieren un dolor más fuerte ante estímulos que provocan daño tisular moderado. Por otro lado, la percepción del dolor es distinta en el niño y en el adulto, debido a que el desarrollo implica cambios en el grado de comprensión y experiencias previas de dolor. A medida que el niño madura, experimenta una amplia variedad de dolor, que difiere en localización, intensidad y calidad.

La escalera analgésica o administración de analgésicos por “escalones” considera al acetaminofén como el primer medicamento de base, a partir del cual podemos agregar otros analgésicos en potencia creciente, de



acuerdo con el nivel de dolor (ligero moderado o intenso). Su planteamiento se basa en el conocimiento de la forma en que actúan los analgésicos, si el dolor persiste, se puede subir un escalón, pasando al siguiente régimen de analgésicos más potentes, es decir se queda el acetaminofén y se agregan otros fármacos. En cirugía menor o cirugía ambulatoria menor el acetaminofén es utilizado como monoterapia. Si se trata de cirugía mayor entonces el acetaminofén forma parte de un plan de terapia multimodal, combinando otros analgésicos no esteroideos o con analgésicos opioides. De aquí se desprende que el acetaminofén sea un fármaco con alta frecuencia de uso.

El paracetamol puede ser administrado de forma segura a neonatos y lactantes sin riesgo de hepatotoxicidad cuando se administra por periodos cortos y a las dosis recomendadas (10 a 15 mg/kg). El acetaminofén es metabolizado en hígado por medio de reacciones de conjugación o reacciones de fase II, procesos enzimáticos que son inmaduros en los primeros meses de la vida y que siguen madurando hasta por lo menos el primer año de vida. La inmadurez neonatal de estos sistemas resulta en una *clearance* baja, comparada con niños mayores, de por lo menos 4 a 6 años. Condición que es la base para no incrementar las dosis de acetaminofén en el neonato o incrementar los periodos de administración (6).

En años recientes se ha desarrollado el concepto de toxicidad por acetaminofén tanto en niños como en adultos. Sin embargo dicha toxicidad es mucho más baja en niños que en adultos. Varios factores han sido identificados y asociados con hepatotoxicidad en niños, que incluyen edad menor a diez años, dosis inadecuadas mayores, retardo en el inicio de tratamiento e identificación de síntomas. La vía rectal de administración de acetaminofén también permite cierta toxicidad, porque el nivel de droga más alto puede variar con mucho en nueve veces mayor y sin embargo puede no alcanzarse el

nivel de analgesia deseado, debido a su absorción irregular y su metabolismo de primer paso por el hígado. Uno de los metabolitos del acetaminofén el NAPQ1 no es detoxificado completamente y es eliminado en condiciones normales por la bilis y la orina, dicho metabolito tiene también capacidad de circular en sangre en forma libre, y unirse al hepatocito dañándolo con algún proceso de necrosis celular. Gracias a que este metabolito se produce en pequeñas concentraciones no produce daño frecuente sistematizado, excepto en aquellos niños con algunos de los factores de riesgo más conocidos. Reportes de toxicidad con acetaminofén han mostrado que dosis de 120 -150 mg/kg/día pueden asociarse a hepatotoxicidad en la población pediátrica.

El ayuno está asociado a hepatotoxicidad por acetaminofén en humanos y en animales, aparentemente por un incremento en la producción del metabolito NAPQ1. Sin embargo esta asociación no está muy bien clara, ya que también se encuentra asociada a alcoholismo crónico, vómito o diarrea (7).

Como la gran mayoría de los casos de hepatotoxicidad se ha observado después de la administración de más de 150 mg/kg/día, la dosis de paracetamol deberá cuidarse al máximo, especialmente en niños pequeños, pero está claro que ningún paciente deberá de recibir más de 4 gramos del medicamento al día. La hepatotoxicidad por acetaminofén es la causa más común de falla hepática aguda en los Estados Unidos de Norteamérica. El responsable de tal proceso es el metabolito NAPQ1. La interacción de Acetaminofén con barbitúricos, carbamacepinas y anticonvulsivantes, puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad, al incrementar la conversión de acetaminofén a metabolitos tóxicos (8). En caso de toxicidad por acetaminofén la administración de *acetylcysteina* deberá de instalarse en las primeras horas de la ingestión del acetaminofén, en caso de no administrarse en



las primeras 10 horas de iniciado el problema, la resolución de la intoxicación empeora el pronóstico. La *acetylcysteina* 150 mg/kg en solución glucosada al 5% deberá de infundirse en los próximos 15 minutos. Después sigue la instalación de 200 mg/kg/minuto en las próximas cuatro horas y finalmente 6 mg/kg/h para las últimas 16 horas (9).

El segundo órgano involucrado en la toxicidad del acetaminofén es el riñón. La disfunción renal ocurre en el 25% de los casos con hepatotoxicidad y en más del 50% de aquellos pacientes que desarrollan falla hepática, sin embargo el daño renal también puede ocurrir por sobredosis en ausencia de falla hepática. Se presenta como resultado de la formación de NAPQ1 que causa necrosis tubular, aunque se han propuesto otros mecanismos productores de daño renal.

Un último estudio relativamente reciente ha puesto de manifiesto algún tipo de lesión cerebral en ratones pequeños. Este estudio muestra que después de la administración de acetaminofén a ratones recién nacidos o ratones neonatos, durante por lo menos diez días consecutivos, los ratones mostraron afección de la actividad locomotora y una falta de aprendizaje en la edad adulta. Es decir se afectó el área cognitiva. Mientras que en ratones adultos se produjeron alteraciones de la capacidad de respuesta. La *nocicepción* térmica no fue afectada (7).

El acetaminofén es el medicamento analgésico más usado hoy día en pediatría para control del dolor postoperatorio y control de la fiebre, es descrito como un analgésico débil por lo que se ha usado ampliamente en tratamientos de dolor leve o como coadyuvante con otros Aines u opioides para dolor moderado a grave. La precaución por el uso de acetaminofén deberá considerarse en niños gravemente enfermos, desnutridos o con daño hepático y renal. El tratamiento óptimo del dolor postoperatorio y la educación constante del médico para con

el uso de estos fármacos, permitirá resultados mejores sin sorpresas desagradables (10).

Referencias

1. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New vistas of and old drug. *CNC Drugs Review* 2006;12:250-275.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534-540.
3. Benetoli A, Chen TF, Aslani P. The use of social media in pharmacy practice and education. *Res Social Adm Pharm*. 2015;11:1-46.
4. Guidelines on the Management of Postoperative Pain. *The Journal of Pain* 2016;17:131-157.
5. Martínez-Tellería A, Delgado JA, Cano ME, Nuñez, Galvés R. Analgesia postoperatoria en el neonato. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2002;9:317-327.
6. De Lima J, Browning K. Practical pain management in the neonate. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2010;24:291-307.
7. Acetaminophen toxicity in children. *American Academy of Pediatrics* 2001;108:1020-1024.
8. Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAID, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002;88:215-226.
9. Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (Acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *toxicological sciences* 2014;138(1):139-147.
10. Lundeberg S. Pain in children are we accomplishing the optimal pain treatment?. *Pediatric Anesthesia* 2015;25:83-92.