

Reporte de caso

Intoxicación por paracetamol en paciente adulto: reporte de caso y revisión de la literatura.

Paracetamol poisoning in an adult patient: Case report and review of literature.

Laurent Charria^{1,a}, Daniel Correa^{1,a}, Laura Osorio^{1,a}, David Sandoval^{1,a}, Javier Saldaña-Campos^{2,b}

1. Médico.
 2. Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Epidemiología, Profesor Departamento de Medicina Interna.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
b. Universidad del Tolima (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Javier Saldaña-Campos
Universidad del Tolima (Colombia).
E-mail: azrael257@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 03 de febrero de 2019.
ACEPTADO: 01 de diciembre de 2021.

RESUMEN

El paracetamol o acetaminofén (n-acetil-para-aminofenol) es un derivado del paraaminofenol al igual que la fenacetina, manteniendo, como está un efecto antipirético y analgésico, además de efectos antiinflamatorios. Es un medicamento de amplio uso tanto en la población adulta como pediátrica. Estudios anteriores de intoxicaciones secundarias al consumo de este fármaco demuestran que la dosis en adultos es de 6 a 7 gramos teniendo un posible efecto potencialmente tóxico, su dosis letal es de alrededor 13 a 25 gramos. En este documento reportamos el caso de una paciente femenina de 28 años quien por intento suicida consume 36 tabletas de paracetamol (18 gramos), la cual se lleva a cabo por medicina interna junto con trabajo social, psicología y psiquiatría. Se inicia manejo con solución salina, metoclopramida y N-acetilcisteína. La paciente da como resultado un compromiso multiorgánico, falla hepática aguda, desequilibrio electrolítico, además de síntomas psicóticos, donde se evidencia compromiso neurológico.

Palabras clave: Paracetamol, intoxicación, falla hepática, encefalopatía, N-acetilcisteína

ABSTRACT

The acetaminophen (acetyl para-aminophenol n-) is a para-aminophenol derivative as phenacetin, maintaining, as this antipyretic and analgesic effect, besides antiinflammatory effects. It is a drug widely used in both adult and pediatric population. Previous studies of secondary poisoning consumption of this drug demonstrate that adult dose is 6 to 7 grams potentially having a possible toxic effect, the lethal dose is about 13 to 25 grams. In this paper we report the case of a 28-year-old female patient who consumes 36 paracetamol tablets (18 grams) due to a suicide attempt, which is carried out by internal medicine together with social work, psychology, and psychiatry. Management with saline solution, metoclopramide and N-acetylcysteine is started. The patient showed multiorgan compromise, acute hepatic failure, electrolyte imbalance, and psychotic symptoms, with evidence of neurological compromise.

Key words: Paracetamol, poisoning, liver failure, encephalopathy, N-acetyl cysteine.

Charria L, Correa D, Osorio L, Sandoval D, Saldaña-Campos J. Intoxicación por paracetamol en paciente adulto: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(3):112-118.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El paracetamol es un derivado del aminofenol, el cual tiene efectos antipiréticos, analgésicos y en menor proporción antiinflamatorios. Se introdujo en terapéutica en los Estados Unidos en la década de 1950 tras descubrir una mejor tolerancia frente a la nefrotoxicidad de la fenacetina, la cual sustituye para, desde entonces, convertirse en un fármaco con un uso muy extendido, asociado a que presenta diversas ventajas en comparación con otros fármacos, tales como su tolerancia gástrica, menos efectos secundarios y disminución de efectos alergizantes, así como también su posibilidad de uso en pacientes sin alteración de la agregación plaquetaria.¹

En cuanto a la intoxicación por paracetamol, se ha registrado como un problema sanitario con relativa frecuencia en numerosos países europeos y en los Estados Unidos, siendo la causa más común la insuficiencia hepática aguda (IHA).²

Asimismo, la amplia disponibilidad y el fácil acceso al paracetamol lo han situado como uno de los fármacos más frecuentes ingeridos en sobredosis,³ siendo el primer caso reportado por intoxicación en 1966, en el que se informó sobre la necrosis hepática secundaria a sobredosis por paracetamol.^{4,5}

Los casos desde entonces aumentaron de manera progresiva y previo a su antídoto se llegaron a documentar hasta 7.000 hospitalizaciones por año, siendo miles los casos por necrosis hepática y muertes secundarias a esta. En 1973 se introdujo el tratamiento antídoto para el paracetamol, de tal forma que la mortalidad y las múltiples complicaciones se han visto disminuidas. La absorción del paracetamol es digestiva (oral y rectal) y rápida, consiguiéndose niveles terapéuticos (10-20ug/kg) y efectos clínicos entre 30 minutos y dos horas después de una dosis (10-15mg/kg cada cuatro horas). Por su parte, la dosis tóxica depende de la actividad del citocromo p450 variable entre los individuos, la cantidad de glutatión y su capacidad de regeneración. La aparición de los efectos tóxicos se da tras la ingestión de 10-15g (150-250 mg/kg de peso), mientras que el efecto letal aparece con dosis superiores de 20 a 25g. Determinados factores como la edad, el sexo, el estado nutricional y el consumo de otros fármacos pueden aumentar la susceptibilidad para la intoxicación por este. Cuando se produce sobredosis, se metabolizan mayores cantidades de paracetamol por oxidación a NAPQI al estar las otras vías de conjugación saturadas. Como resultado, las reservas de glutatión del hígado se agotan siendo este órgano incapaz de desintoxicar el NAPQI, el cual se une a enzimas celulares clave. En consecuencia, el estrés oxidativo, la lesión mitocondrial, la muerte de los hepatocitos por necrosis (y en menor medida por apoptosis), la inflamación y, en cuadro grave, la insuficiencia hepática aguda conducen a un fallo multiorgánico (especialmente la encefalopatía y la lesión renal aguda) que, en algunos casos, conlleva a la muerte.⁶⁻⁸

Por otra parte, debido a que la base del tratamiento para una sobredosis de paracetamol es la administración endovenosa u oral de N-acetilcisteína (NAC), las reacciones adversas incluyen urticaria, prurito, rubor facial, sibilancias, disnea e hipotensión. Estas reacciones han sido denominadas como anafilactoides, debido a que el mecanismo implica la liberación de histamina no mediada por IgE o la activación directa del complemento.⁹

Adicionalmente, se deben considerar los diversos factores asociados al incremento del riesgo de una reacción anafilactoide a NAC como antecedentes del tipo asma, alergias, enfermedad atópica, sexo femenino, menor de edad, menor consumo de alcohol y un intervalo de tiempo desde la ingestión hasta el tratamiento con NAC.¹⁰⁻¹³

En el presente reporte de caso se presenta una paciente femenina quien por intento suicida consume 36 tabletas de paracetamol (18 gramos), de tal forma que su atención se lleva a cabo por medicina interna junto con trabajo social, psicología y psiquiatría. Se inicia manejo con solución salina, metoclopramida y N-acetilcisteína. Como resultado se presenta un compromiso multiorgánico, falla hepática aguda y desequilibrio electrolítico; además de síntomas psicóticos, donde se evidencia compromiso neurológico, tal y como se ha reportado en la literatura.⁵⁻⁷

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 28 años de edad, remitida desde el municipio de Florida (Valle del Cauca, Colombia) con diagnóstico de intento suicida por medio de intoxicación con paracetamol. 18 horas previas al ingreso la paciente ingiere voluntariamente 36 tabletas de paracetamol (18 gramos) a las 2:00 de la tarde y posteriormente presenta dolor abdominal intenso y generalizado acompañado de múltiples episodios de emesis. Consulta al hospital de Florida a las 11:00 de la noche donde se le practicó lavado gástrico y manejo con carbón activado. Nueve horas después la paciente ingresa a consulta externa de una institución de salud de mayor nivel en Cali (Valle del Cauca, Colombia). El esposo refiere que la paciente ha presentado más conductas autolesivas y que se encuentra en un duelo no resuelto desde hace tres años con síntomas depresivos desde hace un mes asociado a insomnio, pérdida de apetito y pérdida de peso. La paciente manifiesta haber sido víctima de abuso sexual, el cual no ha sido reportado por amenazas hacia su integridad física, historia de prostitución y disfunción familiar. Como antecedentes se reportan colecistectomía y planificación hormonal.

Al ingreso, se encuentra con pupilas midriáticas normorreactivas, conjuntiva eritematosa, mucosa oral seca y borborigmos presentes con dolor a la palpación en epigastrio. Se identificaron los siguientes signos vitales: Tensión arterial de 115/74 mmHg, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, frecuencia cardiaca de

Intoxicación por acetaminofen

78 latidos por minuto, temperatura de 36°C y saturando al 98%. Se evidencia a la paciente con pensamientos de minusvalía. Los paraclínicos del momento develaron transaminasas TGO y TGP de 97 y 151 UI/L respectivamente, bilirrubina indirecta de 2.66 mg/dL, tiempo de protrombina (PT) de 24,4 segundos y tiempo parcial de tromboplastina (PTT) de 30,6 segundos con un INR de 2,25. El hemograma mostró leucocitosis de 20.930 con neutrofilia de 19.140 (91,4%) (Tabla 1).

El manejo de la paciente se lleva a cabo por medicina interna junto con trabajo social, psicología y psiquiatría. Se inicia manejo con solución salina, metoclopramida y N-acetilcisteína. La paciente se trasladó a la unidad de cuidados intensivos donde se continúa terapia de manejo con cristaloides y N-acetilcisteína. Se le toma un electrocardiograma de control que reporta bloqueo incompleto de rama derecha con eje a 0 grados.

A las 29 horas tras la ingesta se evidencia hipoglucémica, por lo que se le inicia manejo con flujo metabólico.

A las 41 horas la paciente no muestra mejoría y se evidencia desequilibrio hidroelectrolítico. Valores de potasio de 3,1 mEq/L. Se inicia reposición periférica de potasio.

A las 44 horas la paciente sigue sin mostrar mejoría tras los resultados de los paraclínicos. Empieza a manifestar síntomas psicóticos. A lo largo del manejo se ha evidenciado elevación de las transaminasas que llegaron a valores de 1.515 TGO y TGP 2.044 junto con la prolongación de los tiempos de trombina y protrombina por lo que se le hizo manejo con vitamina K. Se evidencia posible hepatitis fulminante manifestada por la elevación de las transaminasas, disminución de la albúmina y dolor en epigastrio e hipocondrio derecho, por lo que se decide hacer manejo del síntoma con morfina. Como control también se le toma ELISA para VIH y serología RPR, los cuales resultan negativos.

La paciente a las 47 horas presenta discurso confuso, delirio referencial, 14/15 en la escala de Glasgow, náuseas, elevación de las cifras tensionales, prolongación de los tiempos de coagulación hasta alcanzar un PT de 41,4, PTT de 41,7 y un INR de 3,99, la TGO y TGP alcanzaron valores de 7639 y 9788 respectivamente. Debido a que los hallazgos presentados mostraban un alto riesgo de falla hepática fulminante con necesidad de trasplante hepático, se decide traslado a una institución de salud de nivel cuatro, en donde se hace seguimiento continuo de la paciente con manejo médico de sostén y vigilancia. Posteriormente presenta mejoría satisfactoria de su cuadro clínico y se le da de alta (Tabla 2).

Para reportar el caso se toma consentimiento informado de la paciente asegurando el manejo confidencial de su identidad.

DISCUSIÓN

Tabla 1. Paraclínicos de la paciente al ingreso

| | |
|---------------------|----------------|
| TGO | 97 |
| TGP | 151 |
| Bilirrubina directa | 2,66 |
| PT | 24,4 s |
| PTT | 30,6 s |
| INR | 2,25 |
| Leucocitosis | 20.930 |
| Neutrofilia | 19.140 (91,4%) |

Tabla 2. Paraclínicos de la paciente desde las 41 horas hasta las 47 horas

| 41 horas | |
|---------------|---------------|
| TGO | 1515 IU/L |
| TGP | 2044 IU/L |
| Potasio | 3,1 mEq/L |
| ELISA VIH | NEGATIVO |
| Serología RPR | NEGATIVO |
| PT | 41,4 segundos |
| PTT | 41,7 segundos |
| INR | 3,99 segundos |
| 47 horas | |
| Glasgow | 14 |
| TGO | 7639 IU/L |
| TGP | 9788 IU/L |

Fisiopatología

Las concentraciones máximas de paracetamol se alcanzan a los 90 minutos cuando la dosis es terapéutica, sin embargo, cuando hay una sobredosis, las concentraciones séricas máximas se alcanzan en cuatro horas, al igual que su vida media se prolonga más de cuatro horas, lo cual también ocurre cuando hay lesión hepática y enfermedad hepática crónica de base.^{14,15}

En dosis terapéuticas, entre el 85% y el 90% de paracetamol se convierte por conjugación fase II en metabolitos sulfatados y glucuronizados, los cuales se excretan en la orina. El otro 10% se convierte por oxidación fase I, por la vía del citocromo P450, en N-acetil-para-benzo-quinoneimina (NAPQI), el cual, siendo un metabolito altamente tóxico, resulta conjugado rápidamente

por el glutatión hepático formando compuestos no tóxicos que se excretan en orina.

En dosis tóxicas, las vías de sulfatación y glucuronidación se saturan y una mayor cantidad de paracetamol es oxidado por el citocromo P450, produciendo mayores cantidades de NAPQI, lo cual hace que las reservas de glutatión disminuyan de tal forma que, cuando estas se reducen en un 70% a 80%, el NAPQI se une covalentemente a grupos de cisteína de los hepatocitos causando lesión oxidativa irreversible tras el daño mitocondrial, la fragmentación del ADN nuclear y la peroxidación lipídica. Asimismo, la depleción de glutatión induce activación de proteínas de estrés, genes mediadores de transcripción y alteraciones en el sistema inmune innato.¹⁶⁻²²

Estadios de la intoxicación

El reconocimiento temprano de la sobredosis por paracetamol es importante para prevenir morbilidad y mortalidad posterior. Las primeras manifestaciones suelen ser leves e inespecíficas, incluyendo náuseas, vómitos, malestar general y dolor abdominal. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la aparición de estos síntomas no predice el grado de hepatotoxicidad posterior. Aumento de episodios de vómito en la primera presentación parece ser un marcador de riesgo de la posterior hepatotoxicidad. En este sentido, el curso clínico de hepatotoxicidad por acetaminofén puede dividirse en cuatro etapas secuenciales. Se debe señalar que el curso es variable y depende de diversos factores, como dosis, enfermedad hepática preexistente, entre otros.²³⁻²⁷

Las fases o estadios de la intoxicación por paracetamol incluyen:²⁸⁻³⁶

- Estadio I: Ocurre en las primeras 24 horas. Se caracteriza por náuseas, vómito, diaforesis, o curso asintomático). AST/ALT suele estar en rangos normales.
- Estadio II: Va entre 24 y 72 horas. Continúa la presentación de los síntomas del estadio I o puede haber resolución de estos, por lo que se le ha denominado “periodo latente”. La nefrotoxicidad se puede evidenciar por aumento de creatinina y oliguria. En los casos más graves se pueden manifestar dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, ictericia y PT prolongado.
- Estadio III: Se presenta entre las 72 y 96 horas. Reaparecen los síntomas sistémicos del estadio I. Hay elevación de AST/ALT (generalmente >3000IU/L), las cuales tienen pico en este tiempo después de la ingesta de paracetamol. Se pueden desarrollar la ictericia, encefalopatía, PT prolongado y acidosis láctica. Un 10-15% desarrollan falla renal aguda y del 0,3-5% pancreatitis aguda, que pueden ser previos a la muerte por falla multiorgánica.
- Estadio IV: Ocurre entre las 96 horas y dos semanas. Los

pacientes que pueden hacer resolución de la sobredosis entran en fase de recuperación, la cual a menudo tiene una duración de una a dos semanas, dependiendo el caso y los factores de cada paciente, llegando a tardar varias semanas en los casos más graves. La resolución de la hepatotoxicidad a nivel histológico requiere de más tiempo en comparación con la recuperación clínica, tardando hasta tres meses aproximadamente. Generalmente hay resolución completa sin evidencia de hepatitis crónica en estos casos.

Tratamiento

Antes de iniciar el manejo, resulta fundamental conocer la dosis de paracetamol ingerida por el paciente y el tiempo transcurrido desde el consumo, ya que con esto se puede determinar el grado de daño hepático y la correspondiente conducta a seguir. De igual forma, es necesario medir la concentración de paracetamol en suero, además de hacer pruebas de función hepática y función renal, para evaluar el riesgo y progreso de la intoxicación. La concentración de paracetamol se debe medir 4 horas después de la ingesta, cuando la absorción se haya completado. Si después de 24 horas, las pruebas de función hepática y renal son normales y las pruebas de paracetamol son negativas, un daño grave es poco probable.¹⁵

El tratamiento para una sobredosis de paracetamol se basa en la administración endovenosa u oral de N-acetilcisteína. En el régimen oral, se administran 140 mg/kg de carga y luego se dan 70 mg/kg cada cuatro horas para un total de 18 dosis. Se debe repetir cualquier dosis que el paciente vomite dentro de la primera hora después de su administración.^{37,38}

En cuanto al régimen endovenoso, se deben diluir 150 mg/kg en 200 ml de solución salina (ssn) al 0,5% y pasar en una hora, luego diluir 50 mg/kg en 500 ml ssn y pasar en cuatro horas (12,5 mg/kg/hora) y luego diluir 100 mg/kg en 1000 ml ssn y pasar en 16 horas (6,25 mg/kg/hora). El régimen endovenoso en niños con peso entre 20 y 40 kg es de 150 mg/kg diluidos en 100ml de solución salina al 0,5% y pasar en 1 hora, luego 50 mg/kg diluidos en 250 ml ssn y pasar en cuatro horas y luego 100 mg/kg diluidos en 500 ml ssn y pasar en 16 horas. En niños con peso menor a 20 kg, se debe usar una dosis de carga de 150 mg/kg diluidos en 3 ml/kg ssn y pasar en una hora, luego 50 mg/kg diluidos en 7 ml/kg de ssn y pasar en cuatro horas y luego 100 mg/kg diluidos en 14 ml/kg de ssn y pasar en 16 horas.

El mecanismo de acción de la N-acetilcisteína en la intoxicación con paracetamol consiste en restablecer los niveles de glutatión, lo cual logra gracias a que sus grupos sulhidrilo sirven como sustrato del metabolito tóxico del paracetamol (NAPQI), sustituyendo al glutatión. Al no agotarse las reservas de glutatión, los NAPQI no tienen necesidad de unirse a los grupos cisteína de los hepa-

tocitos, por lo tanto no causan daño hepático. Se ha demostrado que la eficacia de este antídoto es mayor si se administra en las primeras ocho horas después de una sobredosis única. Los efectos adversos de la N-acetilcisteína son vómito, si se da por vía oral, y náuseas, si se da por vía intravenosa y alergias, sobretudo en pacientes con antecedente de asma o antecedente familiar de alergia a fármacos. Para tratar estos eventos adversos, basta con suspender la infusión de N-acetilcisteína y retomarla cuando ya los síntomas hayan desaparecido pero a una velocidad de infusión menor (50mg/kg/hora). Es muy importante terminar de administrar la dosis completa. En ocasiones la reanimación es necesaria si los efectos adversos son muy graves.³⁷ Además de la administración del antídoto, es necesario administrar líquidos y tratar los síntomas como el vómito y las náuseas. En los casos más graves, es necesario hacer trasplante hepático, para lo cual se tienen los siguientes criterios:^{39,40}

- pH arterial <7,3.
- Encefalopatía hepática grado 3 o 4.
- Creatinina sérica >300 µmol/L.
- PT >100 segundos.
- Lactato arterial >3,5 mmol/L al ingreso o >3.0 mmol/L a las 24 horas de la ingesta de paracetamol o resucitación con fluidos.

Después de la administración de N-acetilcisteína, se debe valorar el daño hepático mediante la medición del cociente normalizado internacional (INR), creatinina sérica y pruebas de función hepática. Si el INR es mayor a 1,3 o las transaminasas aumentan el doble, APAP está presente todavía >10mg/kg, de tal forma que el antídoto debe continuar administrándose en una infusión continua de 100 mg/kg durante 16 horas (6,25 mg/kg/hora) hasta que los niveles de APAP disminuyan y los marcadores de lesión hepática también lo hagan.^{5,38,41,42}

Pronóstico

La morbimortalidad aumenta directamente proporcional al tiempo transcurrido desde la ingesta de la dosis tóxica de paracetamol hasta la administración del antídoto. Lo ideal es que se administre hasta mínimo ocho horas después de la sobredosis. Para evaluar el pronóstico también es ideal hacer pruebas de función hepática (AST y ALT), creatinina sérica, INR, tiempo de protrombina y gases arteriales. Si el INR es >6,5 el tiempo de protrombina >1,8 veces del control, la creatinina >3,3 mg/dl y la acidosis metabólica (pH<7,3 después de haber administrado líquidos o hay encefalopatía grado 3) el pronóstico es malo.⁴³

CONCLUSIÓN

El cuadro de presentación de la intoxicación por paracetamol es muy variable, partiendo desde un simple síndrome emético hasta

una falla hepática fulminante, dependiendo directamente de la cantidad ingerida. El manejo inicial por el médico y el equipo de profesionales de la salud es de vital importancia. Generalmente incluye la investigación de la cantidad ingerida y la posterior cuantificación de los niveles del fármaco en sangre lo cual se debe hacer cuatro horas después de la ingesta.

El acompañamiento continuo en las primeras horas por psicología y trabajo social ayudan a mejorar la disposición del paciente al tratamiento. Hasta el momento, el manejo oportuno con N-acetilcisteína es el mejor método para disminuir la morbimortalidad de esta entidad. El trabajo de educación focalizado para disminuir la cantidad de casos de intoxicación es una de las metas a futuro más significativas.

De igual manera, se debe priorizar el antídoto en el manejo inicial ya que ha demostrado ser una de las medidas más impactantes en el pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Brodie BB, Axelrod J. The fate of aminopyrine (Pyramidon) in man and methods for the estimation of aminopyrine and its metabolites in biological material. *J Pharmacol Exp Ther.* 1950; 99(2):171-84.
2. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Bernuau J, Bissoli F, Horsmans Y *et al.* Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven country SALT study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(3):599-606. DOI: 10.1111/bcp.12635
3. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4(2):131-42. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00052
4. Hawton K, Townsend E, Deeks J, Appleby L, Gunnell D, Bennewith O *et al.* Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: Before and after study. *BMJ.* 2001; 322(7296):1203-7. DOI: 10.1136/bmj.322.7296.1203
5. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin.* 2012; 28(4):499-516. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.07.006
6. Dueñas A, Mvare J, Izquierdo B, Gonzáles H, Mdana J. Manejo de la intoxicación aguda por paracetamol. Revisión. *Bol Pediatría* 1990; 31:19-27.
7. Barrett KE. Fisiología gastrointestinal. McGraw-Hill Interamericana: México; 2007.
8. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2010; 196:369-405. DOI: 10.1007/978-3-642-00663-0_12
9. Yarema M, Chopra P, Sivilotti ML, Johnson D, Nettel-Aguirre A, Bailey B *et al.* Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine during treatment for acetaminophen poisoning. *J Med Toxicol.* 2018; 14(2):120-127. DOI: 10.1007/s13181-018-

- 0653-9
10. Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51(1):87-91. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2001.01305.x
 11. Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emerg Med J.* 2002; 19(6):594-5. DOI: 10.1136/emj.19.6.594
 12. Waring WS, Stephen AF, Robinson OD, Dow MA, Pettie JM. Lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in patients with high acetaminophen concentrations after overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46(6):496-500. DOI: 10.1080/15563650701864760
 13. Schmidt LE. Identification of patients at risk of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in the treatment of paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2013; 51(6):467-72. DOI: 10.3109/15563650.2013.799677
 14. Reddy KR, Schilsky ML, Stravitz R *et al.* Liver transplantation for acute liver failure: results from the NIH Acute Liver Failure Study Group. *Hepatology* 2012; 56(Suppl 4):246A-7A.
 15. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf.* 2005; 28(3):227-40. DOI: 10.2165/00002018-200528030-00004
 16. Mancipe L, Fernández D, Fernández DA. Intoxicación por acetaminofén. *Rev Fac Med.* 2010; 18(2).
 17. Del Rio J. *Farmacología Básica.* Editorial Síntesis: La Rioja; 1996.
 18. Florez J. *Farmacología Humana.* Sexta edición. Editorial Masson: Madrid; 2003.
 19. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman y Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Décimotercera edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana: México; 2006.
 20. Rang, M. Dale, M. *Farmacología.* Editorial Elsevier: Churchill Livingstone; 2004.
 21. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA. Velázquez: *Farmacología Básica y Clínica.* Decimoséptima edición. Editorial Médica Panamericana: Madrid; 2005.
 22. Velasco A, San Roman L, Serrano J, Martínez R, Cadavid I. *Farmacología Fundamental.* Editorial McGraw-Hill Interamericana: México; 2003.
 23. Hawton K, Townsend E, Deeks J, Appleby L, Gunnell D, Bennewith O *et al.* Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: Before and after study. *BMJ.* 2001; 322(7296):1203-7. DOI: 10.1136/bmj.322.7296.1203
 24. Ferner RE, Dear JW, Bateman ND. Management of paracetamol poisoning. *BMJ.* 2011; 342:d2218. DOI: 10.1136/bmj.d2218
 25. Waring WS. Criteria for acetylcysteine treatment and clinical outcomes after paracetamol poisoning. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2012; 5:311-8. DOI: 10.1586/ecp.12.15
 26. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA *et al.* Acetaminophen poisoning: an evidence- based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2006; 44(1):1-18. DOI: 10.1080/15563650500394571
 27. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS *et al.* Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005; 42: 1364-1372. DOI: 10.1002/hep.20948
 28. Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdose. *Lancet.* 1971; 1:519-522. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)91125-1
 29. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med.* 1988; 319:1557-1562. DOI: 10.1056/NEJM198812153192401
 30. Bertrang KG. *Farmacología básica y Clínica.* Séptima edición. Editorial El Manual Moderno: México; 1999.
 31. Roth B, Woo O, Blanc P. Early metabolic acidosis and coma after acetaminophen ingestión. *Ann Emerg Med.* 1999; 33:452-456. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)70312-4
 32. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002; 137:947-954. DOI: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007
 33. Lee WM. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology.* 2004; 40:6-9. DOI: 10.1002/hep.20293
 34. Davern TJ II, James LP, Hinson JA, Polson J, Larson AM, Fontana RJ. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology.* 2006; 130:687-694. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.033
 35. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins y Cotran: *Patología estructural y funcional.* Octava edición. Editorial Elsevier; 2010.
 36. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison: *Principios de medicina interna.* Décimo octava edición. McGraw-Hill: México; 2012.
 37. Jaeschke H, Williams CD, Ramachandran A, Bajt ML. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. *Liver Int.* 2012; 32(1):8-20. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02501.x
 38. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013; 17(4):587-607. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.005
 39. Wysowski DK, Governale LA, Swann J. Trends in outpatient prescription drug use and related costs in the US 1998-2003. *Pharmacoeconomics.* 2006; 24(3):233-6. DOI: 10.2165/00019053-200624030-00003
 40. Cooper SC, Aldridge RC, Shah T, Webb K, Nightingale P, Paris S *et al.* Outcomes of liver transplantation for paracetamol (acetaminophen)-induced hepatic failure. *Liver Transpl.* 2009; 15(10):1351-7. DOI: 10.1002/lt.21799
 41. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Proudfoot AT.

Intoxicacion por acetaminofen

- Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J.* 1979; 2:1097-1100. DOI: 10.1136/bmj.280.6206.46-b
42. Prescott LF. Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs.* 1983; 25:290-314. DOI: 10.2165/00003495-198325030-00002
 43. Jones DP, Lemasters JJ, Han D, Boelsterli UA, Kaplowitz N. Mechanisms of pathogenesis in drug hepatotoxicity putting the stress on mitochondria. *Mol Interv.* 2010; 10:98-111. DOI: 10.1124/mi.10.2.7