

REVISION

Manejo de la intoxicación aguda por paracetamol

A. DUEÑAS LAITA*, F. J. ALVAREZ GUIASOLA**,
B. IZQUIERDO**, H. GONZÁLEZ** y J. ALDANA**

RESUMEN: El paracetamol (acetaminophen) es un medicamento ampliamente utilizado, que tiene propiedades analgésicas y antipiréticas similares a la aspirina aunque carece de efecto antiinflamatorio. La intoxicación aguda (que aparece por encima de 140 mg/kg.) induce frecuentemente hepatotoxicidad. El mecanismo del daño hepático radica en la deplección de los depósitos de glutación hepático, lo que origina un metabolito altamente tóxico, la n-acetil-p-benzoquinoneimina. Durante los primeros estadios de la intoxicación aguda (0-24 horas), la sintomatología clínica es muy escasa. Con posterioridad (24-48 horas) pueden aparecer elevaciones subclínicas de las enzimas hepáticas. Los signos y síntomas de fallo hepático aparecen 3-4 días después del accidente tóxico. La n-acetil-l-cisteína (NAC) por vía intravenosa u oral es el antídoto de elección en la intoxicación aguda por paracetamol. La terapéutica con NAC se deberá iniciar en todo niño cuya historia sugiera una ingesta de paracetamol superior a 140 mg/kg., antes de que haya transcurrido más de 12 horas del accidente tóxico; aunque no se conozcan los niveles plasmáticos del paracetamol. PALABRAS CLAVE: INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL. DAÑO HEPÁTICO. N-ACETIL-CISTEINA.

TREATMENT OF ACUTE PARACETAMOL POISONING. (SUMMARY): Paracetamol (acetaminophen) is a widely used drug, which has analgesic and antipyretic properties comparable to those of salicylates but lacks their antiinflammatory activity. Severe hepatotoxicity occurs frequently at paracetamol overdose (more than 140 mg/kg.). Excessive acetaminophen doses appear to deplete liver glutathione stores, leading to formation of the toxic intermediate metabolite n-acetyl-p-benzoquinoneimine. Symptoms often are absent early (0-24 hours) in the course of poisoning; follow by subclinical increase in hepatic enzymes (24-48 h. postingestion). Signs of progressive hepatic injury develop 3-4 day after overdose. Oral or intravenous n-acetyl-n-cysteine (NAC) is the only antidote currently used in paracetamol overdose. The administration of NAC to those children with history of acetaminophen ingestion of more than 140 mg/kg. should not be delayed beyond 12 hours postingestion while awaiting blood level. KEY WORDS: PARACETAMOL OVERDOSE, LIVER DAMAGE, N-ACETIL-L-CYSTEINE.

INTRODUCCIÓN

El paracetamol o acetaminofén es un analgésico antipirético que se introdujo en terapéutica en los EE.UU. en 1950, como

sustituto de la fenacetina. En los últimos años las ventas de paracetamol en nuestro país se han incrementado extraordinariamente, pues presenta ciertas ventajas teóricas sobre la aspirina y derivados: a) es

* Cátedra de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina de Valladolid.

** Servicio de Escolares, Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

menos alergizante y puede emplearse en enfermos alérgicos a ésta, b) no produce intolerancia gástrica; c) no reduce la agregabilidad plaquetaria, luego puede emplearse en enfermos con hemorragias o coagulopatías.

Desde que en 1966 Davidson y Eastham (1) publicaron el primer caso de necrosis hepática por sobredosis de paracetamol, el número de intoxicaciones agudas y muertes por este fármaco, no ha cesado de incrementarse en Inglaterra y EE.UU. Previamente a la existencia del antídoto, en el Reino Unido se producían un mínimo de 7.000 hospitalizaciones por año, como consecuencia de intoxicaciones por este analgésico menor; pero lo que era peor, aparecían 1.400 casos de necrosis hepática y 60 muertes secundarias a ésta. Con la introducción del tratamiento antidótico en 1973, su mortalidad ha disminuido (2). En España es muy posible que comencemos a ver un incremento en el número de casos, pues desde 1984, se han comercializado muchos preparados que contienen paracetamol sólo o en asociación con otras sustancias.

En los niños las intoxicaciones agudas suelen ser accidentales, mientras que en el adulto son voluntarias (intento de suicidio). En los primeros el cuadro tóxico puede aparecer con dosis iguales o superiores a 140 mg/kg. y en el adulto aparece por encima de 10 gr. Sin embargo, se han descrito necrosis hepáticas en adultos que tenían una inducción del sistema microsomal hepático (consumo crónico de alcohol, fenobarbital, malnutrición, etc.), con dosis inferiores a 10 gr., pero superiores a 7.5 gr. La incidencia de necrosis hepática y/o muerte en niños menores de 9 años, es inferior al adulto (aunque tengan niveles plasmáticos teóricamente tóxicos), probablemente por biotransformar el paracetamol de forma diferente al adulto (3-5).

FISIOPATOLOGÍA DE LA INTOXICACIÓN AGUDA

Como ya hemos comentado, el principal efecto tóxico del paracetamol es el daño hepático en mayor o menor grado. Los mecanismos fisiopatológicos de la inducción del dicho daño no están del todo aclarados, aunque se tiene una idea bastante aproximada de cómo se podría producir éste.

A «dosis terapéuticas» la mayor parte del paracetamol es biotransformado en el hígado formándose fundamentalmente metabolitos que son conjugados con sulfato o ácido glucurónico. Además, un porcentaje pequeño de este fármaco (4-5 %) es biotransformado vía citocromo P450, a un metabolito altamente reactivo, la N-acetilbenzoquinoneimina (NAPQI), que normalmente es atrapado e inactivado por el glutatión (6), eliminándolo como conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico (Figura 1).

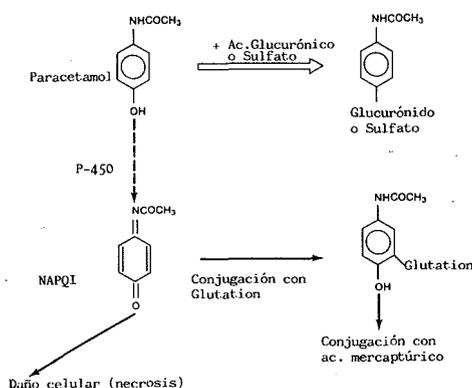


FIG. 1. *Metabolismo del paracetamol. En él se puede apreciar el posible mecanismo de necrosis celular por superproducción de NAPQI y posterior unión covalente a las células*

Sin embargo en «casos de sobredosis», la conjugación con sulfato y/o ácido glu-

curónico se satura, formándose, vía citocromo P450, NAPQI a mayor velocidad y en más cantidad. Ello origina que la formación de este metabolito, exceda la síntesis normal de glutatión hepático; cuando el glutatión ha sido consumido en un 70 % ya no es capaz de fijar la NAPQI, la cual se une de forma covalente a las macromoléculas de las células hepáticas, originando la necrosis tisular (7).

La necrosis hepática no se produce en todos los pacientes que tienen niveles supelementalmente tóxicos (8); en aproximadamente el 20 % de los casos, ésta no aparece. Esta ausencia de toxicidad ha sido explicada por los posibles cambios en la capacidad enzimática del citocromo P450, que induce la edad infantil, dieta, ingesta concomitante de otros fármacos, etc.

Además de la necrosis hepática se han descrito fallos renales (necrosis tubular) y pancreatitis, por un mecanismo probablemente similar.

SINTOMATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

1. Manifestaciones clínicas

El conocimiento del curso temporal de la intoxicación por paracetamol es de vital importancia para actuar de forma correcta ante un paciente con sobredosis de este antiálgico.

A continuación recordamos dos detalles de gran trascendencia: a) existe un período de latencia de 2-3 días entre la ingesta del tóxico y la aparición de la necrosis hepática florida, durante el cual sólo hay náuseas, vómitos, disconfort abdominal y discretas alteraciones analíticas; sin embargo, el tratamiento antidótico sólo es eficaz si se administra dentro de las 15-16 horas postingesta; b) el riesgo de aparición y severidad de la necrosis hepática está en función de los niveles plasmáticos existen-

tes en las primeras 4-16 horas de la intoxicación aguda. Ambos conceptos se resumen en la Figura 2. Seguidamente analizamos de forma esquemática el curso temporal de las manifestaciones clínicas (8) de la intoxicación aguda por paracetamol (Tabla I).

TABLA I. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA INTOXICACION AGUDA POR PARACETAMOL

TIEMPO POSTINGESTA	MANIFESTACION CLINICA
0 - 24 horas	Escasa e inespecífica Vómitos, sudoración.
24 - 36 horas	Escasa e inespecífica Dolor abdominal.
36 - 72 horas	Inicio clínico-analítico de fallo hepático y ocasionalmente renal.
72 - 120 horas	Ictericia Sangrados Fallo hepático Fallo renal Coma.

a) *Estadio inicial (0-24 horas postingesta)*. En las primeras 24 horas puede haber ausencia de síntomas; de aparecer éstos suelen ser leves: náuseas, vómitos, anorexia, sudoración, disconfort abdominal. Si apareciese depresión del SNC, querría decir que el niño habría ingerido algún preparado que contiene en su composición, además de paracetamol, codeína, dextropropoxifeno u otros depresores del SNC.

b) *Estadio 24-36 horas postingesta*. Puede continuar la ausencia de síntomas o aparecer, si no lo habían hecho, las náuseas y vómitos. Es frecuente un dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen,

signo temprano de daño hepático. Si éste ha ocurrido, se puede objetivar inicialmente un tiempo de protrombina alargado y un aumento de la bilirrubina indirecta. La elevación espectacular de las aminotransferasas (aspartado y alanina) y deshidrogenasa láctica suele ser posterior a este estadio.

c) *Estadio 36-72 horas postingesta.* En este período comienzan las manifestaciones clínicas y analíticas de necrosis hepática y ocasionalmente renal.

d) *Estadio 72-120 horas postingesta.* A partir del tercer día de la intoxicación, el cuadro puede ser ya florido: franca ictericia, dolor abdominal en cuadrante superior derecho, sangrados, confusión, letargia, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal, coma y ocasionalmente muer-

poco frecuente aunque en ocasiones se ha descrito en ausencia de necrosis hepática importante (9, 10).

En aquellos pacientes que superan el cuadro, la normalización de los test de función hepática comienza a partir del 5.º día del accidente tóxico. La recuperación de la arquitectura hepática «ad integrum» ocurre 2-3 meses después. Prácticamente no se han descrito casos de hepatitis crónica o cirrosis postingesta de dosis masivas de paracetamol.

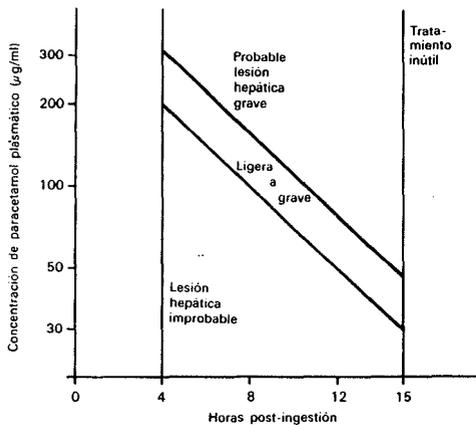


FIG. 2. Relación entre las concentraciones plasmáticas de paracetamol, tiempo postingesta y riesgo de daño hepático. Es de destacar que durante las primeras 24 h. las manifestaciones clínicas están ausentes o son muy leves (a pesar de haber niveles séricos potencialmente tóxicos); sin embargo, el tratamiento antidótico es ineficaz superadas las 15-16 horas postingesta

te. La aparición de hipoglucemia es un signo de mal pronóstico. El fallo renal es

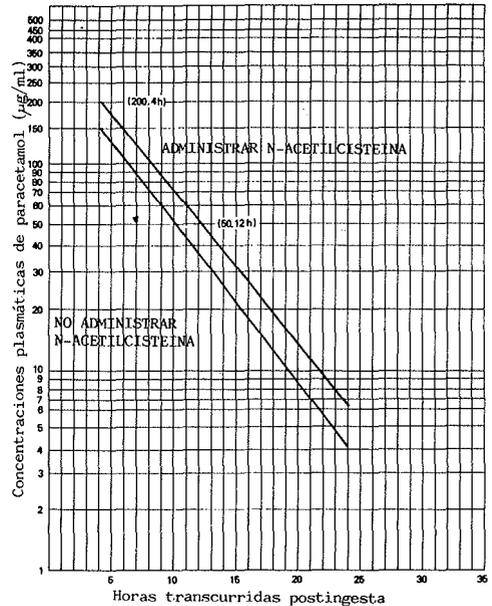


FIG. 3. Adaptación de nomograma de Rumack-Matthew. En ordenadas se representa semilogarítmicamente las concentraciones de paracetamol y en abscisas el tiempo postingesta. Antes de 4 h. postingesta los niveles no son interpretables. Este nomograma representa dos líneas de concentración, a fin de dar un margen de seguridad, por posibles errores analíticos o en el cálculo de la hora en que se produjo el accidente tóxico. Se deberá administrar NAC si los niveles están por encima de la línea superior o inferior, no siendo preciso el antidoto si la concentración no supera la línea inferior

2. *Diagnóstico y valoración del paciente*

a) *Diagnóstico diferencial.* En ausencia de información sobre el origen de la intoxicación, el único sistema de averiguar la etiología del accidente tóxico es la determinación, cualitativa en orina y posteriormente cuantitativa en plasma, de paracetamol. Recordemos que durante las primeras 24 horas la clínica está ausente o es absolutamente inespecífica, por lo que no será orientativa para hacer un diagnóstico etiológico del origen del accidente tóxico.

b) *Valoración de los niveles plasmáticos.* La cuantificación e interpretación de los niveles plasmáticos de paracetamol, es la única guía para valorar y tratar con el antídoto específico (N-acetilcisteína) al paciente intoxicado por paracetamol. A continuación planteamos las tres posibles situaciones que puede encontrar el pediatra, a la hora de valorar la intoxicación por paracetamol en un niño:

Si se «conoce el tiempo transcurrido» desde la ingesta (11) del tóxico, se seguirá el nomograma de Rumack-Matthew (Figura 3). Se deberá, por tanto, comenzar la administración de N-acetilcisteína (NAC), si el nivel plasmático de paracetamol es igual o superior a 200 microgr/ml. a las 4 horas de la ingesta (antes de 4 horas post-ingesta los niveles no son valorables pues el paracetamol no ha alcanzado su pico máximo) o más de 50 microgr/ml a las 12

horas de la sobredosis (línea superior del nomograma). Transcurridas 3-4 horas después de la primera toma, se repetirán los niveles y si están por debajo de la línea inferior se suspende la administración de NAC. No obstante, si la historia del sujeto sugiere una sobredosis masiva, se deberá comenzar el tratamiento inmediatamente, sin esperar a conocer los resultados de las determinaciones de paracetamol en sangre. Cuando recibamos los niveles, si los resultados muestran que las concentraciones son tóxicas (por encima de la línea superior), el enfermo deberá recibir el tratamiento completo que posteriormente especificaremos; si no es así (por debajo de la línea inferior), se suspenderá el tratamiento.

Si «desconocemos el tiempo transcurrido» desde la ingesta del tóxico, el nomograma de Rumack-Matthew no se puede utilizar. Se deberá recurrir, en opinión de algunos autores (12), al cálculo de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del paracetamol. En situaciones normales, ésta es de 2-3 horas, por tanto se ha aconsejado tratar con NAC a los pacientes cuya $t_{1/2}$ estimada de paracetamol sea superior a 4 horas. Para el cálculo de dicho parámetro farmacocinético será necesario obtener dos muestras plasmáticas tomadas con un intervalo de 3 o 4 horas. Se procederá al siguiente cálculo que acompañamos de un ejemplo numérico; supongamos que las muestras se obtuvieron a las 13,00 y 17,00 horas del día y los resultados son:

Niveles plasmáticos a las 13.00 h (t_1) = 180 microgr/ml.

Niveles plasmáticos a las 17.00 h (t_2) = 120 microgr/ml.

aplicando la siguiente fórmula obtendremos el «Kel» (constante de eliminación):

$$Kel = \frac{\ln 1 - \ln 2}{t_2 - t_1}$$

donde «ln» es el logaritmo neperiano o natural de las concentraciones obtenidas a su correspondiente tiempo

$$K_{el} = \frac{\ln(180) - \ln(120)}{17 - 13} = \frac{0.405}{4} = 0.101$$

para la estimación de la «t½» se aplica la siguiente fórmula:

$$t_{1/2} \text{ (horas)} = \frac{0.693 \text{ (constante)}}{K_{el} \text{ (obtenida)}} = \frac{0.693}{0.101} = 6.84 \text{ h}$$

Cuando «no sea factible la determinación plasmática» de paracetamol (situación, por desgracia, habitual en muchos hospitales de nuestro país), se administrará NAC si la dosis que supuestamente ha ingerido el paciente es igual o superior a 140 mg/kg.

c) *Química hemática y hemograma*

La analítica habitual solo será útil para valorar la evolución del cuadro, detectar posibles complicaciones y objetivar los resultados del tratamiento antidótico. Es aconsejable solicitar al ingreso del paciente, al menos, los siguientes test de laboratorio: SGOT, SGPT, tiempo de protrombina, bilirrubina, glucosa, Na, K, Cl, creatinina, fórmula y recuento; estos se deberán repetir cada 12-24 horas hasta que hayan transcurrido por lo menos 96 h. desde la ingesta de paracetamol (8).

TRATAMIENTO

Como ya hemos comentado, el tratamiento antidótico (con NAC) de la intoxicación aguda por paracetamol se debe realizar en función de los niveles plasmáticos y el tiempo transcurrido desde la ingesta del tóxico (Figura 2 y 3); sin embargo se acepta que en ausencia de éstos, se aplicará la terapéutica específica (NAC) a todo niño, del que se tenga la certeza, que ha ingerido más de 140 mg/kg. A continuación comentaremos las medidas generales de tratamiento y la pauta de administración del antidoto (Tabla II). Sin

embargo queremos adelantar que el empleo de furosemida u otros diuréticos (tan populares entre los médicos residentes) no incrementan la eliminación del fármaco, siendo inútil su empleo.

1. *Prevención de una mayor absorción del tóxico*

a) *Lavado gástrico y emesis.* El lavado gástrico, realizado con un tubo de calibre grueso, es eficaz hasta 4 horas postingesta o 6 horas si son preparados con varios principios activos (p. e. dextropropoxifeno); la inducción de la emesis se usará como técnica alternativa en niños que no colaboren.

b) *Carbón activado.* El empleo de carbón activado en dosis única, tan útil en otras intoxicaciones agudas, es controvertido en toda la literatura médica en relación con la sobredosis de paracetamol.

Por un lado los defensores del empleo de la NAC por vía oral, no aconsejan su empleo, pues el carbón activado fija, al menos, el 30 % de la NAC administrada por esta vía (13). Por tanto, sólo recomiendan su empleo (30 gr. en niños), cuando el paciente ha ingerido otros medicamentos potencialmente peligrosos (14). Sugiriendo, además, que transcurrido un tiempo prudencial se realice un nuevo lavado gástrico para retirar el carbón activado del estómago.

Los defensores del empleo de NAC por vía intravenosa, no ponen objeción alguna al empleo de carbón activado (10 gr. por cada gramo de paracetamol).

TABLA II. MEDIDAS GENERALES Y TRATAMIENTO ANTIDOTICO DE LA INTOXICACION AGUDA POR PARACETAMOL (*ver detalles en texto*)

-
1. Lavado gástrico en todos los pacientes hasta 4-6 h. después.
 2. Sólo si ha tomado mezclas, tras el lavado 50 g. carbón activado.
 3. Nuevo lavado a fin de retirar el carbón activado si éste se puso (interfiere absorción NAC).
 4. Administración ORAL (sonda nasogástrica) de N-acetilcisteína (Fluimucil solución 10 %, 300 mg. en 3 cc).
 - 140 mg/kg dosis de ataque (1/1, v/v/, en agua).
 - 70 mg/kg cada 4 h. 17 veces (3 días).
 5. Alternativamente a la vía oral se podrá usar la vía intravenosa (utilizando también Fluimucil solución).
 - Dosis inicial i.v.: 150 mg/kg en 125-250 cc. de suero glucosado a pasar en 15 minutos.
 - Se seguirá con 50 mg/kg en 250-500 cc de suero glucosado a pasar en 4 horas.
 - Continuándose con 100 mg/kg en 1000 cc de suero glucosado a pasar en 16 horas.
 6. Determinación diaria de SGOT, SGPT, BIL., T. PROT., etc.
 7. si T. Prot. alargado: Vitamina K i.m. 10 mg. y plasma.
 8. No dar furosemida o ac. etacrínico.
 9. Alta en 7-8 días.
-

2. Tratamiento antidótico

En un pasado reciente, se propusieron distintos antidotos de la intoxicación por paracetamol que ya no se suelen emplear por presentar distintos inconvenientes: cisteamina (más tóxica que la N-acetilcisteína), metionina (menos eficaz que la N-acetilcisteína y puede exacerbar la encefalopatía) y cimetidina (no eficaz). Hoy en día el único antidoto (15) de elección es la N-acetilcisteína (NAC).

a) *Generalidades de la NAC.* La N-acetilcisteína es una sustancia derivada de la cisteína que se comercializó como mucolítico, y que se comportó, además, como un eficaz antidoto en la intoxicación por paracetamol. Aunque el mecanismo de acción no está completamente aclarado, posiblemente, a dosis altas sea un precursor del glutatión hepático, que repone los depósitos depleccionados de éste y que además facilita la conjugación con el sulfato de los metabolitos del paracetamol. El resultado global de ambos fenómenos

sería una disminución en la formación del metabolito tóxico (NAPQI) del paracetamol. En nuestro país solo existe comercializado un preparado que contenga solamente N-acetilcisteína, el Fluimucil® (ampollas 300 mg/3ml, sobres 200 mg.).

b) *Eficacia e indicaciones de la NAC.* La NAC es muy eficaz si se administra dentro de las 10-12 horas posteriores a la ingesta de paracetamol. Después va decreciendo su acción antidótica y llega a ser inefectiva después de transcurridas 16 horas de la ingesta tóxica (Figura 2). Sin embargo, ocasionalmente cuando hay dudas razonables sobre la hora de la ingesta tóxica, puede aconsejarse la administración de este antidoto hasta 24 horas después de la sobredosis de paracetamol.

Como ya se ha insinuado con anterioridad, cuando se dispone de niveles plasmáticos de paracetamol, si la determinación se realiza antes de las 10 horas post-ingesta, se esperará el resultado analítico para iniciar o no la administración de

NAC. En caso contrario (más de 10 horas postingesta), y mientras se esperan los resultados analíticos, se comenzará la administración de NAC. Al obtener el análisis, se continuará o suspenderá su administración en función del nomograma de Rumack-Matthew (Figura 3).

c) *Vía de administración de la NAC.* También existe cierta controversia en la literatura respecto a la elección de la vía de administración (oral o intravenosa).

Para muchos autores, fundamentalmente norteamericanos, la «vía oral» tiene la ventaja de que, por una parte, permite alcanzar mayores niveles hísticos en el hígado, debido a su llegada directa por la circulación portal y además, no se han descrito anafilaxias o reacciones adversas por dicha vía. Como desventaja, se señala que en la intoxicación aguda por paracetamol, el empleo de NAC produce vómitos, con lo que se puede perder parte del la NAC. Sin embargo este problema se puede solventar repitiendo la dosis oral de NAC cada vez que aparece el vómito o bien, minimizar si se utiliza una sonda nasogástrica, para administrar la NAC, que llegue al duodeno (15).

En Inglaterra y Canadá la «vía intravenosa» es preferida a la oral (16). Como principales ventajas estarían que, esta vía es útil en casos de intolerancia gástrica y que evita el desagradable sabor de la NAC. Se han señalado dos desventajas importantes; la primera: el riesgo, aunque escaso, de anafilaxia y en segundo lugar: que los preparados comercializados como mucolíticos se emplean como aerosoles pudiendo contener sustancias pirógenas y/o contaminantes. Aunque, este último, no es el caso de las ampollas de Fluimucil® , comercializadas en nuestro país.

Aunque el lector es libre de utilizar la vía que desee, nuestra opinión particular se orienta hacia el empleo de la vía oral,

mientras no haya datos que señalen lo contrario (p. e.: el retraso en llegar al centro asistencial, etc.).

d) *Dosis y pauta de administración.* Para cualquiera de las dos vías se deberán emplear las ampollas de Fluimucil® (solución al 10 % de NAC, 300 mg en 3 cc).

En ambos casos se avisará a la Farmacia del centro hospitalario para que nos proporcione el número suficiente de ampollas (hacer previamente el cálculo) de NAC para un tratamiento completo.

Para la «vía oral» se usará una solución acuosa de NAC al 5 %, es decir, añadir una parte de agua por cada parte de Fluimucil® ampollas (solución 1/1, volumen/volumen). Cada vez que se haga la mezcla, ésta se deberá emplear antes de una hora de su preparación, para que no se degrade en contacto con el aire. Lo más aconsejable es administrarla por una sonda nasogástrica, a fin de evitar el mal sabor y minimizar los vómitos. Su dosificación es la siguiente:

- Dosis de ataque vía oral: 140 mg/kg peso.
- Dosis de mantenimiento vía oral: 70 mg/kg peso cada 4 horas 17 veces (es decir, un total de 3 días).

Para la «vía intravenosa» se utilizarán también las ampollas de Fluimucil® . Este se administra mezclado con suero glucosado, según la pauta que a continuación señalamos; la cantidad total administrada será de 300 mg/kg a lo largo de 20 horas, repartido de la siguiente forma:

- Dosis inicial IV.: 150 mg/kg en 125-250 cc de s. glucosado al 5 %, a pasar 15 minutos.
- Se seguirá con 50 mg/kg en 250-500 cc de s. glucosado al 5 %, a pasar en 4 horas.
- Continuándose con 100 mg/kg en 1.000 cc de s. glucosado al 5 %, a pasar en 16 horas.

3. Tratamiento sintomático

En aquellos pacientes en los que el tiempo de protrombina esté alargado 1.5 veces al valor normal, será necesaria la administración de vitamina K (10 mg i.m.). Si éste se alarga 3 veces al valor normal, lo más adecuado es el empleo de plasma fresco congelado; su administración se realizará con precaución, a fin de evitar una sobrecarga hidrosalina y/o precipitar una encefalopatía hepática. En caso de necrosis

hepática manifiesta o coma hepático, éste deberá ser tratado como tal, remitimos al lector a las monografías especializadas para repasar estos aspectos. Cualquier otra complicación (edema cerebral, insuficiencia renal, etc.) deberá ser tratada sintomáticamente.

Transcurridos 7-8 días desde la sobredosis y si el tratamiento antidótico y sintomático ha sido eficaz, se podrá dar el alta al paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. DAVIDSON, D. G. D.; EASTHAM, W. N.: *Acute liver necrosis following overdose of paracetamol*. Br. Med. J. 1966; 2: 497-499.
2. HENRY, J.; VOLANS, G.: *Analgesics: II-paracetamol*. Br. Med. J. 1984; 289: 907-908.
3. GREEN, J. W.; CROFT, L.; GHISHAN, F.: *Acetaminophen poisoning in infancy*. Am. J. Dis. Child. 1983; 137: 386-387.
4. MILLER, R. P.; ROBERTS, R. J.; FISCHER, L. J.: *Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults*. Clin. Pharmacol. Ther. 1976; 19: 284-294.
5. RUMACK, B. H.: *Acetaminophen overdose in young children*. Am. J. Dis. Child. 1984; 238: 428-433.
6. CORCORAN, G. B.; MITCHELL, J. R.; VAISHNAW y cols.: *Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common acylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinone*. Mol. Pharmacol. 1980; 18: 536-542.
7. BLANCK, M.: *Acetaminophen hepatotoxicity*. Gastroenterology. 1980; 78: 382-392.
8. PRESCOTT, L. F.: *Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management*. Drugs. 1983; 25: 290-314.
9. RUMACK, B. H.: *Acetaminophen overdose*. Am. J. Me. 1983; 75: 104-112.
10. AMEER, B.; GREENBLATT, D. J.: *Acetaminophen*. Ann. Intern. Med. 1977; 87: 202-209.
11. RUMACK, B. H.; MATTEW, H.: *Acetaminophen poisoning and toxicity*. Pediatrics. 1975; 55: 871-876.
12. PRESCOTT, L. F.: *Plasma paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdose*. Lancet. 1971; 1: 519-522.
13. KLEIN-SCHAWARTZ, W.; ODERDA, G. M.: *Adsorption of oral antidotes for acetaminophen poisoning (methionine and N-acetylcysteine) by activated charcoal*. Clin. Toxicol. 1981; 18: 283-290.
14. WOO OF.: *Acute acetaminophen poisoning. Antidotal pursuit*. Clin. Toxicol Update. 1985; 7: 1-2.
15. RUMACK, B. H.; PETERSON, R. C. KOCH, C. G.; AMARA, I. A.: *Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment*. Arch. Intern. Med. 1981; 141: 380-385.
16. PRESCOTT, L. F.; ILLINGWORTH, R. N.; CRITCHLWY, A. y cols.: *Intravenous N-acetylcysteine: The treatment of choice for paracetamol poisoning*. Br. Med. J. 1979; 2: 1097-1100.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a don Luciano Abejón Peña la esmerada mecanografía de este artículo, así co-

mo su magnífica disposición en todos nuestros trabajos.

Petición de Separatas:

Dr. A. DUEÑAS LAITA
Cátedra de Farmacología
Facultad de Medicina
C/ Ramón y Cajal, 5
47005 VALLADOLID