



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

Roldán, Tatiana; López, Ángelo
Intoxicación por acetaminofén en pediatría: aproximación y manejo
Universitas Médica, vol. 53, núm. 1, enero-marzo, 2012, pp. 56-67
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231024307006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Intoxicación por acetaminofén en pediatría: aproximación y manejo

TATIANA ROLDÁN¹

ÁNGELO LÓPEZ²

Resumen

El paracetamol (acetaminofén) es uno de los medicamentos más usados en niños gracias a su eficaz efecto analgésico y antipirético. Tiene un buen perfil de seguridad, pero la administración a dosis elevadas puede producir importante toxicidad con riesgo de desarrollar falla hepática aguda, cuyo pronóstico depende de forma importante del reconocimiento oportuno y del inicio temprano de medidas terapéuticas específicas.

El paracetamol (acetaminofén), es uno de los medicamentos más usados en niños, gracias a su eficaz efecto analgésico y antipirético. Tiene buen perfil de seguridad aunque en administración de altas dosis puede producir toxicidad con riesgo de desarrollar una falla hepática aguda. El pronóstico depende en gran manera del reconocimiento oportuno y pronta puesta en marcha de medidas terapéuticas específicas.

Palabras clave: acetaminofén, intoxicación, pediatría.

Title

Pediatric acetaminophen poisoning

Abstract

Paracetamol (acetaminophen) is an important drug used in children because of its analgesic and antipyretic effects. It has a safety profile but high-dose administration can produce significant toxicity at risk of developing acute liver failure. The outcome depends on the timely recognition and starting specific therapeutic management.

-
- 1 Médica, residente, Programa de Especialización de Medicina de Urgencias, Pontificia Universidad Javeriana; Equipo de Código Azul, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 2 Unidad de Cuidado Pediátrico, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 19-09-2011

Revisado: 20-10-2011

Aceptado: 24-01-2012

Paracetamol (acetaminophen) is one of the most used drugs in children, due to the efficient analgesic and antipyretic effects. It has good safety profile, but in high doses may produce toxicity and the risk of developing acute liver failure. The prognosis depends largely on the early recognition and prompt implementation of specific therapeutic measures.

Key words: Acetaminophen, toxicity y pediatric.

Introducción

El paracetamol (acetaminofén) es un medicamento usado ampliamente en la población pediátrica, como analgésico y antipirético, y tiene un buen perfil de seguridad; no obstante, su uso en altas dosis puede llevar a importante morbilidad[1]. La sobredosis de acetaminofén es una de las causas más frecuentes de toxicidad en el mundo[2] y es la primera causa de intoxicación farmacológica en niños, principalmente menores de cinco años. Es el analgésico y antipirético más utilizado en el mundo y su sobredosificación puede producir necrosis de los hepatocitos, por lo cual se considera, también, la primera causa de falla hepática aguda en pediatría[3]. Debido a las diferencias asociadas con la edad en el metabolismo del medicamento y la eliminación o depuración de los metabolitos del acetaminofén, los lactantes y niños pequeños pueden ser menos propensos que los adultos a la toxicidad después de una ingestión aguda, pero el retraso en la presentación al servicio de urgencias y en el inicio del tratamiento

incrementa de forma importante el riesgo de lesión hepatocelular clínicamente significativa[4, 5].

Epidemiología

La *Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones* reporta, aproximadamente, 127.000 exposiciones anuales al acetaminofén. Se presentan alrededor de 200 muertes relacionadas con sobredosis, en las que los agentes analgésicos habían sido los responsables. En 30% de los casos, el acetaminofén se encontró como agente único y estaba implicado en 40% de los casos como causa de falla hepática fulminante.

La sobredosis de acetaminofén en casos graves puede resultar en falla hepática aguda y muerte, aunque estas consecuencias no son frecuentes[6]. Los datos recientes indican que la sobredosis de acetaminofén es la principal causa de falla hepática aguda en adultos en Estados Unidos[7]. En adultos, el acetaminofén está involucrado en el 50% de los casos de falla hepática aguda y, en niños, en el 13% de los casos[8]. También hay evidencia en cuanto a morbilidad posterior a la intoxicación por acetaminofén, la cual es menor en niños que en los adultos y, aunque en 50% de los casos de falla hepática aguda en pediatría la etiología se desconoce, es posible que la sobredosis de acetaminofén esté involucrada como factor causal en algunos de ellos[9].

Etiología y factores de riesgo

En dosis terapéuticas, el acetaminofén es un medicamento seguro, se absorbe rápidamente en el intestino y alcanza concentraciones séricas una a dos horas después de la administración en tabletas y 30 minutos con las preparaciones líquidas; su vida media de eliminación es de alrededor de 1,5 a 3 horas[10]. Es biodegradado en el hígado; aproximadamente, 90% de este medicamento sufre un proceso de conjugación: 40 a 60% con glucurónido y 20 a 40% con sulfato, para ser convertido en metabolitos no tóxicos.

Aproximadamente, 5% de la dosis terapéutica de acetaminofén es biodegradada por oxidación con la enzima citocromo P450 hepática (CYP450)[11] a N-acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI). Este compuesto es un metabolito extremadamente tóxico, posiblemente como resultado de la unión covalente a las proteínas y a los ácidos nucleicos, pero es rápidamente bioinactivado al combinarse con glutatión y se convierte en un metabolito no tóxico que se elimina por vía renal[12].

Cuando existe una sobredosificación de acetaminofén, una vez se agotan las reservas de glutatión, dicho metabolito tóxico queda libre en el hígado y provoca necrosis de los hepatocitos. También, se puede producir necrosis tubular renal y, en menor proporción, pancreatitis.

La N-acetilcisteína previene la lesión hepática, principalmente porque restablece las reservas de glutatión hepático al actuar como precursor o sustituto del glutatión y, además, disminuye la formación de NAPQI por aumento de la conjugación con sulfato para producir metabolitos no tóxicos[13].

Entre los pacientes pediátricos con alto riesgo para hepatotoxicidad por acetaminofén se incluyen aquellos con escasas reservas de glutatión, por ejemplo, en el caso de desnutrición. El alcoholismo crónico[14] y la anorexia nerviosa[15] también se han visto implicados en las alteraciones de la reserva de glutatión, pero estas causas son poco frecuentes en pediatría.

Existen algunos reportes de hepatotoxicidad inducida por acetaminofén asociada con el ayuno durante enfermedades febriles o enfermedades crónicas[16], aunque estos factores de riesgo no parecen jugar un papel relevante en las ingestiones agudas, como sí los son en los casos de sobredosificación crónica[17].

Cuadro clínico

Las primeras 24 horas se consideran la primera fase de la intoxicación por acetaminofén; se caracteriza por hallazgos inespecíficos, principalmente síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, anorexia y epigastralgia; también,

puede presentarse malestar general y diaforesis[18]. Posteriormente, el paciente puede sentirse mejor o presentar alteración del estado de conciencia (letargia). En esta fase, muchas veces el paciente parece normal, pero las pruebas de función hepática ya se pueden encontrar alteradas, aunque no es frecuente.

En la segunda fase (24 a 48 horas), el paciente comienza a desarrollar signos clínicos –dolor en el hipocondrio derecho– y se pueden detectar resultados de laboratorio de hepatotoxicidad como tiempo de protrombina prolongado y alteración de las pruebas de función hepática.

Hay una tercera fase, tres a cuatro días después de la ingestión, en la que comienzan las manifestaciones clínicas y de laboratorio de necrosis hepática: ictericia franca, sangrado, confusión, encefalopatía hepática, acidosis metabólica, síndrome hepato-renal, coma, incremento de transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y descenso de la actividad protrombínica. Puede sobrevenir la muerte por falla multisistémica, edema cerebral, hemorragia o síndrome de dificultad respiratorio agudo. Aproximadamente, 25% de los pacientes con falla hepática aguda grave tienen el riesgo de desarrollar falla renal[19]. La aparición de hipoglucemia es un signo de mal pronóstico.

Entre los días cinco y siete se presenta la fase de recuperación, con mejoría

completa de la función hepática dos a tres meses después y sin disfunción hepática crónica[20].

La sobredosis de paracetamol rara vez es mortal en los niños en edad prepuberal y los mayores de 12 años parecen responder igual que los adultos a la agresión hepática causada por el fármaco; no obstante, esta diferencia relacionada con la edad aún está en estudio.

Criterios diagnósticos

El reconocimiento temprano de la toxicidad por acetaminofén es esencial para prevenir la morbilidad y la mortalidad. El diagnóstico suele ser difícil por la presencia de hallazgos clínicos inespecíficos en las etapas tempranas. Se requiere un alto índice de sospecha por parte del médico de urgencias y una adecuada indagación a los testigos (padres, familiares, personas a cargo, amigos) en busca de datos que puedan orientar a la posible ingestión voluntaria o accidental de acetaminofén.

La meta principal es la identificación del riesgo de desarrollar falla hepática y, una vez se determina que el paciente está en riesgo de toxicidad por acetaminofén, se debe iniciar el tratamiento.

La dosis terapéutica de acetaminofén es de 10 a 15 mg/kg, la dosis potencialmente tóxica es de 150 mg/kg y la dosis potencialmente letal es mayor de 150-

250 mg/kg. Así, ingestiones estimadas por encima de 150 mg/kg indican la necesidad de evaluación mediante exámenes de laboratorio por el alto riesgo de toxicidad[21].

Los niveles de transaminasas comienzan a aumentar 24 horas después de la ingestión, con un pico entre las 48 y 72 horas, pero, en las intoxicaciones graves se pueden detectar entre las 12 y 16 horas.

Las mediciones séricas adicionales para valorar la función hepática incluyen glucosa, tiempo de protrombina y bilirrubinas.

Otras pruebas diagnósticas para estos pacientes son las de la función renal: nitrógeno ureico (BUN), creatinina, electrolitos y parcial de orina.

Una vez se ha establecido el riesgo potencial, se debe determinar, si hay disponibilidad, la concentración de acetaminofén cuatro horas después de la ingestión o tan pronto como sea posible, en pacientes con antecedentes de potencial ingestión tóxica, pacientes con alteración del estado de conciencia o quienes hayan ingerido una dosis desconocida de acetaminofén.

En muchos casos solo con la concentración de acetaminofén se puede determinar el riesgo de hepatotoxicidad[22].

Criterios de gravedad

Clásicamente, se cree que la disfunción hepática inducida por el acetaminofén ocurre solamente después de un periodo de latencia de 24 a 48 horas. Sin embargo, se ha demostrado que las enzimas hepáticas con frecuencia se encuentran elevadas en las primeras 24 horas.

Es importante conocer el nivel sérico del acetaminofén, ya que ofrece una aproximación al riesgo de hepatotoxicidad, así:

- menor de 120 µg/ml: no tóxico;
- 120-150 µg/ml: 6% de hepatotoxicidad;
- 150-250 µg/ml: 26% de hepatotoxicidad;
- 250-350 µg/ml: 40% de hepatotoxicidad, y
- mayor de 300 µg/ml: 100% de los casos con hepatotoxicidad grave y 25% con nefrotoxicidad.

Los principales factores de pobre pronóstico para la recuperación hepática y que predicen pacientes con menos del 10% de posibilidad de sobrevivir sin trasplante hepático, son los siguientes[23]:

- coagulopatía grave y sostenida: tiempo de protrombina mayor de 100 segundos, INR.

- acidosis metabólica: pH menor de 7,3 (independientemente del grado de encefalopatía);
- hipoglucemia, e
- hiperbilirrubinemia.

Los criterios del *King's College* para trasplante hepático, son[24]:

- pH menor de 7,3 (independientemente del grado de encefalopatía), o todos los siguientes:
- Tiempo de protrombina PT mayor de 100 segundos INR mayor de 6,5.
- creatinina sérica mayor de 300 $\mu\text{mol/L}$, y
- encefalopatía grados III ó IV.

No obstante, estos criterios, aunque sí se usan en algunos estudios y se aplican en la práctica clínica, no han sido validados en cohortes pediátricas grandes.

Plan de manejo

El tratamiento de la intoxicación por acetaminofén está basado en una historia clínica detallada, examen físico completo, exámenes básicos de laboratorio y niveles séricos iniciales de acetaminofén (si hay disponibilidad). La concentración pico se presenta a las cuatro horas y el tratamiento se hace con el antídoto N-acetilcisteína.

Algunos factores que complican la evaluación y la decisión del manejo inicial, incluyen:

- imposibilidad de establecer el tiempo de ingestión,
- presentación después de 24 horas de la ingestión,
- nuevas fórmulas de acetaminofén, y
- edad menor de cinco años.

Las metas del manejo incluyen:

- brindar medidas de soporte y controlar los síntomas,
- disminuir la absorción gastrointestinal, y
- administrar N-acetilcisteína dentro de las primeras ocho horas después de la ingestión.

La sobredosis de acetaminofén se trata de forma efectiva con N-acetilcisteína si se inicia con suficiente prontitud, pero, una vez se desarrolla encefalopatía hepática, el riesgo de complicaciones y muerte se incrementa significativamente.

Medidas generales

- Monitorización de signos vitales.
- Oxígeno, si es necesario.
- Líquidos intravenosos, según estado de hidratación.

Disminución de la absorción

- Inducir vómito no tiene utilidad y no está indicado.
- El lavado gástrico debe considerarse en el paciente que se presenta dentro de la primera hora después de la ingestión, realizado con agua o solución salina normal (10 ml/kg) hasta obtener líquido claro.
- Los estudios demuestran que el carbón activado reduce la absorción del acetaminofén[25] pero no se ha demostrado que su administración mejore los resultados. Se administra a dosis 1 g/kg[26].

Manejo específico

N-acetilcisteína. Previene la lesión hepática porque restaura las reservas de glutatión y, en pacientes con falla hepática, ayuda a mejorar el equilibrio hemodinámico, la función respiratoria y el edema cerebral, aunque no se conoce con certeza el mecanismo de estos efectos[27].

Si se hace la cuantificación plasmática de acetaminofén (paracetamol) entre las 4 y 24 horas después de la ingestión, se puede determinar la gravedad y se utilizar el nomograma de Rumack-Matthew[28] para la administración de N-acetilcisteína, si las cifras de acetaminofén son:

- mayores de 150 µg/ml a las 4 horas,
- mayores de 75 µg/ml a las 8 horas,
- mayores de 37,5 µg/ml después de 12 horas, o
- mayores de 20 µg/ml a las 16 horas.

El nomograma de Rumack-Matthew es útil para determinar las concentraciones de acetaminofén que requieren tratamiento en las primeras 24 horas, pero no permite establecer cuáles niños van a desarrollar hepatotoxicidad significativa o grave; solamente puede usarse para determinar la necesidad de tratamiento con N-acetilcisteína en ingestiones agudas[29].

Este nomograma no puede usarse sin determinar la concentración de acetaminofén o cuando el paciente se evalúa después de 24 horas de la ingestión o cuando se desconoce el tiempo transcurrido después de la ingestión.

Cuando no se puede determinar la concentración de acetaminofén, se recomienda iniciar tratamiento si la ingestión fue superior a 150 mg/kg o si existe fuerte sospecha de intoxicación.

Si el paciente consulta de forma tardía, es decir, 24 horas o más después de la ingestión de acetaminofén, puede ser difícil determinar la necesidad de tratamiento con N-acetilcisteína. En estos casos, se sabe si está indicado según la

concentración sérica de acetaminofén y de transaminasas, la cantidad ingerida reportada (usualmente mayor de 140 mg/k) y los factores de riesgo para toxicidad.

Si se puede establecer la concentración de acetaminofén, se inicia la administración de N-acetilcisteína con base en el nomograma, pero, cuando se desconoce la concentración y las transaminasas están elevadas, se debe asumir que el paciente está en la segunda fase clínica de toxicidad, que requiere dicho medicamento.

Se puede administrar por vía oral o intravenosa y la decisión depende de las condiciones clínicas, pero, la mayoría de los pacientes con toxicidad importante presentan intolerancia a la vía oral y alteración del estado de conciencia, por lo cual se contraindica la administración oral y se prefiere la vía intravenosa[30].

No hay estudios formales en que se compare la intravenosa con la oral de N-acetilcisteína, pero la experiencia sugiere que ambos son igualmente eficaces y la presentación oral tiene menor costo[31].

Administración oral[32]:

- Se suministra una dosis de carga de 140 mg/kg, en las primeras 8 a 10 horas para lograr la máxima protección hepática, aunque puede administrarse después de 12 horas,

incluso hasta las 24 horas, o si el paciente evoluciona hacia un mayor riesgo de toxicidad hepática.

- La dosis de mantenimiento de N-acetilcisteína es de 70 mg/kg cada cuatro horas por cuatro dosis, en casos no complicados, y puede prolongarse hasta 17 dosis, lo que implicaría una duración de 72 horas.

Si el paciente no tolera la administración por vía oral de este antidoto, se puede usar un antiemético y colocar una sonda nasogástrica para su administración.

No obstante, si a pesar de esto persiste la intolerancia o hay alteración del estado de conciencia o falla hepática, el medicamento se administra por vía intravenosa, así[33]:

- dosis de carga de 150 mg/kg en dextrosa al 5% en agua destilada, para pasar en 15 a 60 minutos,
- dosis de mantenimiento de 50 mg/kg en dextrosa al 5% en agua destilada (15 mg/kg por hora) las primeras cuatro horas, y
- luego, 100 mg/kg en dextrosa al 5% en agua destilada (7,5 mg/kg por hora) las siguientes 16 horas.

La dosis debe basarse en el peso ideal y se deben utilizar dosis bajas de dextro-

sa para la dilución. No se necesita ajustar las dosis cuando hay alteración de la función renal o el paciente está en diálisis.

Un buen parámetro para continuar o suspender la administración de N-acetilcisteína son los valores normales de las transaminasas y del tiempo de protrombina; no obstante, para el esquema oral se recomienda una duración de 72 horas y, para el intravenoso, una de 20 horas.

Vitamina K1. Si el tiempo de protrombina es tres veces superior al normal, debe administrarse vitamina K1 (fitomenadiona) a una dosis 1 a 5 mg por vía intravenosa o subcutánea. También, pueden ser necesarios el plasma fresco congelado o los factores de coagulación.

Medidas que incrementan la eliminación

En caso de falla renal, se debe utilizar la hemodiálisis, pero nunca reemplaza al antídoto.

Manejo sintomático

El vómito se trata con metoclopramida a dosis de 1 mg/kg cada ocho horas[34].

Los pacientes con falla hepática fulminante suelen ser candidatos a trasplante de hígado. Se aplican los mismos criterios del *King's College* que se usan en adultos, los cuales identifican a los

pacientes con falla hepática con mal pronóstico[35].

Se debe medir el factor V y, si este está por debajo de 50% del valor normal, el paciente es candidato a trasplante. Los valores por debajo del 30% conllevan un pésimo pronóstico vital.

Complejidad y sitio de atención

El paciente que consulta en forma temprana después de la ingestión y se encuentra asintomático o sin signos de toxicidad, puede permanecer en sala de observación general, si se detectan alteraciones de la función hepática o prolongación del tiempo de protrombina, se debe ingresar a la unidad pediátrica de cuidados intensivos. Todo paciente con hipoglucemia y un tiempo de protrombina prolongado una o dos veces lo normal, debe ingresar a la unidad de cuidado intensivo.

Cualquier paciente con sobredosis de intoxicación por acetaminofén que desarrolle algún criterio de mal pronóstico, debe manejarse en un centro de atención de, al menos, nivel III.

La intoxicación por acetaminofén produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La mayoría de los pacientes consultan en las primeras ocho horas y antes de exhibir signos de hepatotoxicidad. Muchos de ellos no quieren ingresar a la unidad de cuidados

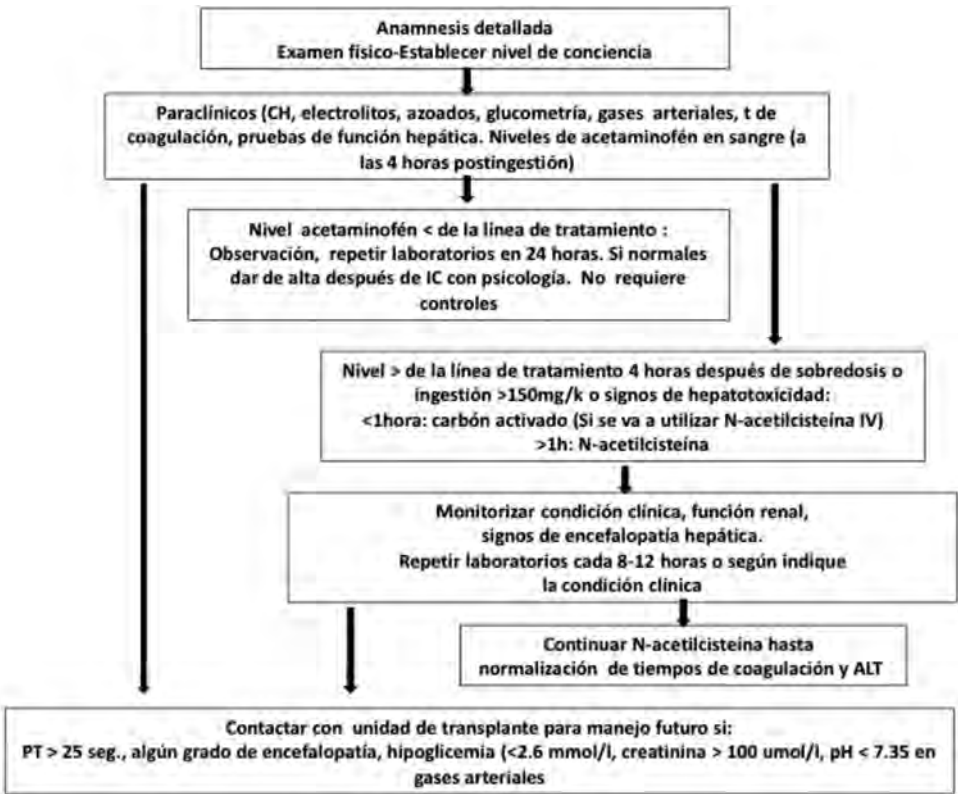
intensivos, pero, la principal razón para su ingreso es ejercer una estricta vigilancia por la posibilidad de progresión a toxicidad grave.

Los pacientes con signos de hepatotoxicidad (coagulopatía, encefalopatía, alteraciones metabólicas), falla renal o disfunción de otros órganos, se benefician de la atención en la unidad de cuidados intensivos, ya que requieren evaluación neurológica frecuente, monitorización continua de sus signos vitales y pueden necesitar procedimientos invasivos. Es importante establecer contacto de mane-

ra temprana con el centro de toxicología y el centro de trasplante, para brindar el mejor tratamiento y establecer si es necesario el trasplante hepático.

El tratamiento con N-acetilcisteína no es indicación de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y los pacientes asintomáticos o sin signos de toxicidad que se presenten de forma temprana después de la ingestión, pueden tratarse en una sala general de observación, a menos que el evento esté relacionado con intento de suicidio o exista riesgo de lesiones autoinfligidas.

Flujograma



Bibliografía

1. Cranswick N, Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: The first 40 years. *Am J Ther*. 2000;7:135-41.
2. Gunnell D, Murray V, Hawton K. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: Worldwide patterns of use and misuse. *Suicide Life Threat Behav*. 2000;30:313-26.
3. American Academy of Pediatrics. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics*. 2001;108:1020.
4. Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, Kearns GL, *et al*. Pediatric acetaminophen overdose: Risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:346-50.
5. Henretig FM, Selbst SM, Forrest C, Kearney TK, Orel H, Werner S, Williams TA, *et al*. Repeated acetaminophen overdosing causing hepatotoxicity in children. Clinical reports and literature review. *Clin Pediatr (Phila)*. 1989;28:525-8.
6. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Caravati EM, Wax PM, *et al*. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44:1-18.
7. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reish JS, *et al*. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005;42:1364-72.
8. Davern TJ, Timothy J, James LP, Hinson JA, Larson AM, Fontana RJ, Lalani E, Munoz S 2nd, *et al*. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology*. 2006;130:687-94.
9. Rumack, BH. Acetaminophen overdose in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:691-701.
10. Daly F, Fountain J, Murray L, Graudins A, Buckley N. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand –explanation and elaboration. *Med J Aust*. 2008;188:296-301.
11. Corcoran GB, Mitchell JR, Vaishnav YN, Horning EC. Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common arylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine. *Mol Pharmacol*. 1980;18:536.
12. Heard K. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*. 2008;359:285-92.
13. Slattery JT, Wilson JM, Kalhorn TF, Nelson SD. Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: Evidence for glutathione depletion in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;41:413.
14. Lauterburg BH, Vélez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: Risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut*. 1988;29:1153-7.
15. Zenger F, Russmann S, Junker E, Wüthrich C, Bui MH, Lauterburg BH *et al*. Decreased glutathione in patients with anorexia nervosa. Risk factor for toxic liver injury? *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:238-43.
16. Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med*. 2003;253:240-3.
17. Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Acetaminophen poisoning. *Clin Lab Med*. 2006;26:49-65.

18. Rodríguez A, Rodríguez O, Riera R, Rodríguez E, Del Pozo C, Torres JA, *et al.* *Manual de toxicología clínica*. Santiago de Cuba: Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas (CPICMSC); 2004;64-8.
19. Davenport A, Finn R. Paracetamol (acetaminophen) poisoning resulting in acute renal failure without hepatic coma. *Nephron*. 1988;50:55.
20. Mathew J, Hines JE, James OFW, Burt AD. Non-parenchymal cell responses in paracetamol (acetaminophen)-induced liver injury. *J Hepatol*. 1994;20:537.
21. Anker AL, Smilkstein MJ. Acetaminophen: Concepts and controversies. *Med Clin North Am*. 1994;12:335.
22. Marx J, Adams J, Walls R. *Rosen's emergency medicine: Concepts and clinical practice*. Sixth edition. Philadelphia, Elsevier. Cap. 146. 2006.
23. Mahadevan S, McKiernan PJ, Davies P, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child*. 2006;91:598-603.
24. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R, *et al.* Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-45.
25. Rose SR, Gorman RL, Oderda GM, Klein-Schwartz W, Watson WA (no hay más autores), *et al.* Simulated acetaminophen overdose: Pharmacokinetics and effectiveness of activated charcoal. *Ann Emerg Med*. 1991;20(10):1064.
26. Erickson TB, Trevonne M, Thompson, Jenny J. The approach to the patient with an unknown overdose. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25:249-81.
27. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AES, Alexander GJM, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1991;324:1852-7.
28. Martin J, Smilkstein MJ, Gary L, Knapp GL, Kenneth W, Kulig KW, Rumack BH, *et al.* 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;319:1557-62.
29. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: The first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40:3-20.
30. Heard K. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*. 2008;359:3.
31. Smollin C. Toxicology: Pearls and pitfalls in the use of antidotes. *Emerg Med Clin North Am*. 2010;28:149.
32. 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;319:1557-62.
33. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH *et al.* Acetaminophen overdose: A 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med*. 1991;20:1058.
34. Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, Kearns GL (no hay más autores) *et al.* Pediatric acetaminophen overdose: Risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(4):346-50.
35. Mahadevan S, McKiernan P, Davies P, Kelly D. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child*. 2006;91:598-603.