



---

# INTOXICACIÓN AGUDA POR SOBREDOSIS DE PARACETAMOL

---

Trabajo de Fin de Grado 2017-2018



AUTORA: TALÍA GONZÁLEZ CALVO  
DIRECTORA: REBECA ABAJAS BUSTILLO  
Facultad de Enfermería. Universidad de Cantabria

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo."

<b>Resumen / Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>Capítulo 1: Farmacología del Paracetamol.....</b>	<b>9</b>
1.1 Farmacodinámica.....	9
1.1.1 Mecanismo de Acción.....	9
1.1.2 Efectos Terapéuticos.....	10
1.2 Farmacocinética.....	10
<b>Capítulo 2: Intoxicación aguda por Paracetamol.....</b>	<b>13</b>
2.1. Clínica.....	13
2.2. Diagnóstico.....	14
2.3. Tratamiento.....	15
2.4. Pronóstico.....	17
2.4. Intoxicación en la población Pediátrica.....	18
<b>Capítulo 3: Papel de Enfermería en la Prevención y Tratamiento de las Intoxicaciones Medicamentosas.....</b>	<b>20</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>25</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>26</b>

## RESUMEN

La intoxicación por Paracetamol se ha convertido en un problema de salud pública en numerosos países. Su uso en España se incrementa anualmente, además, no necesita prescripción médica para su acceso, favoreciendo la automedicación y el riesgo de sufrir una sobredosis si se supera la dosis recomendada. Las complicaciones de esta intoxicación oscilan entre el daño hepático reversible hasta la necesidad de un trasplante de hígado, siendo vital la administración de su antídoto, N-acetilcisteína. Nuevos métodos diagnósticos y formas de tratamiento se siguen investigando, con el fin de actuar de forma precoz y evitar sus graves consecuencias que pueden afectar tanto a lactantes como a adultos. La enfermería puede jugar un papel importante a nivel prevención a través de la promoción y educación para la salud, y también con su colaboración en los cuidados necesarios para la mejora y/o resolución de este grave problema de salud, cuya prevalencia sigue creciendo año tras año en el mundo.

**Palabras clave:** Paracetamol, intoxicación, N-acetilcisteína, tratamiento, enfermería.

## ABSTRACT

Paracetamol poisoning has become a major public health problem in many countries. Its use in Spain increases constantly and medical prescription is not mandatory to acquire it. Self-medication increases the risk of suffering an overdose. The complications of this intoxication range from the reversible hepatic damage to the need of a liver transplant. The administration of its antidote, N-acetylcysteine, is vital. New diagnosis methods and treatments are under research, trying to avoid its acute consequences at all ages. Nursing can play an important role in prevention through health promotion and education, as well as, provide relevant care for the improvement and/or resolution of this serious health problem, whose prevalence keeps growing year by year in the world.

**Keywords:** Acetaminophen, poisoning, N- acetylcysteine, treatment, nursing.

## INTRODUCCIÓN

La toxicología define como tóxico todo aquel elemento o compuesto químico que, introducido en el organismo, es capaz de producir en un órgano o sistema, lesiones estructurales, funcionales o incluso la muerte(1) .

En el ámbito sanitario, las principales intoxicaciones que deben ser atendidas derivan de drogas de abuso y medicamentos y, actualmente, las intoxicaciones agudas suponen un 1-2% de las urgencias médicas que se atienden en los servicios de urgencias de los hospitales españoles(2).

La intoxicación aguda por medicamentos es definida como aquel consumo tanto voluntario como accidental de medicamentos que actúan en diferentes órganos y sistemas, produciendo un efecto que, en dosis no terapéuticas, provocan el deterioro progresivo de las funciones vitales y que puede desembocar en la muerte(3). De hecho, los intentos autolíticos que son atendidos en los servicios sanitarios en España son provocados en gran medida por la ingesta de altas dosis de medicamentos(4,5), donde destacan benzodiacepinas, antidepresivos y AINEs.

La mayoría de las intoxicaciones medicamentosas son dosis-dependientes y para la rápida y eficaz actuación en su tratamiento, se ha desarrollado el denominado: Código de Intoxicación Aguda Grave (CODITOX). Lleva desarrollándose en España desde el año 2005 y determina qué signos y síntomas deben ser valorados de urgencia y qué fármacos son activadores del código CODITOX (6)(Tabla 1).

Dentro de los fármacos que pueden provocar la activación del Código CODITOX se encuentra el Paracetamol. Es considerado uno de los fármacos más comunes que provocan intoxicación medicamentosa en el mundo, convirtiéndose incluso en la principal causa de fallo hepático en los Estados Unidos(7)

Signos y síntomas de alarma o Fármaco o tóxico crítico por sí mismo o por su dosis			
Signos y síntomas alarma		Fármacos-tóxicos críticos	
Prioridad 1*	Prioridad 2**	Prioridad 1*	Prioridad 2**
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parada cardiorrespiratoria</li> <li>• Intubación endotraqueal</li> <li>• Insuficiencia respiratoria aguda grave (hipoventilación, respiración agónica, cianosis, necesidad de oxígeno con FIO<sub>2</sub> &gt; 0,40, ventilación mecánica no invasiva)</li> <li>• Edema agudo pulmón</li> <li>• Shock cardiovascular</li> <li>• Emergencia hipertensiva</li> <li>• Síndrome coronario agudo</li> <li>• Arritmias cardíacas graves</li> <li>• Agitación psicomotriz intensa</li> <li>• Coma (Glasgow &lt; 8)</li> <li>• Convulsiones focales o generalizadas</li> <li>• Hematemesis o melenas</li> <li>• Hipotermia o hipertermia extrema o maligna</li> <li>• Enfermo quemado (lesiones cutáneas &gt; 9% o de las mucosas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signos de causticación o corrosión por cáusticos de piel y/o mucosas</li> <li>• Estupor o coma superficial (Glasgow: 8-12)</li> <li>• Focalidad neurológica</li> <li>• Dolor abdominal agudo</li> <li>• Vómitos incoercibles</li> <li>• Signos de diátesis hemorrágica</li> <li>• QRS ancho (&gt; 0,12 seg.)</li> <li>• Isquemia aguda de extremidades</li> <li>• Estado delirante</li> <li>• Uso de antidotos en el medio extrahospitalario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arsénico</li> <li>• Body stuffers (ingesta de drogas por vía oral en cantidad elevada)</li> <li>• Cianuro</li> <li>• Humos y gases</li> <li>• Monóxido de carbono</li> <li>• Plaguicidas, insecticidas y herbicidas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier sustancia tóxica por vía parenteral</li> <li>• Antiarrítmicos (incluidos digitálicos)</li> <li>• Body packers (portadores de drogas en cavidades corporales)</li> <li>• Setas</li> <li>• Calcioantagonistas derivados de la dihidropiridina (nifedipino, etc.)</li> <li>• Cáusticos</li> <li>• Cloroquina</li> <li>• Colchicina</li> <li>• Estricnina</li> <li>• Etilenglicol</li> <li>• Hexafluorosilicato</li> <li>• Insulina</li> <li>• Isoniazida</li> <li>• Metanol</li> <li>• Paracetamol</li> <li>• Teofilina</li> </ul>

\*Prioridad 1: situación clínica emergente, que obliga a una actuación intensiva inmediata. \*\*Prioridad 2: situación urgente, que obliga a una monitorización y vigilancia estricta del intoxicado.

Tabla 1: Criterios de Activación CODITEX. Fuente: Rev. Emergencias 2015;27:95-102

El efecto tóxico del abuso del paracetamol se demuestra notablemente en los últimos informes realizados en Estados Unidos (EEUU). Un estudio realizado por el Centro de Investigación Biomédica ha estimado que más de 60 millones de personas consumen de forma semanal

paracetamol, de las cuales 30.000 personas ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos debido al fallo hepático provocado por la intoxicación aguda por paracetamol(8). Uno de los datos más importantes que otorga este estudio(9) es el porcentaje de pacientes que requieren de un trasplante hepático debido a las complicaciones derivadas de esta intoxicación, que alcanza el 29%. En relación con el uso de este medicamento, el 53% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda y fallo hepático habían consumido de forma autónoma el paracetamol, sin consultar al personal sanitario(10).

En Europa, debido al uso abusivo del paracetamol, la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) solicitó un estudio para valorar los efectos de este principio activo en siete países de la Unión Europea. Se determinó que, entre 2009 y 2012, en Europa se realizaba un trasplante hepático por cada 6 millones de habitantes al año, de los cuales el 20% era a consecuencia de la intoxicación aguda por paracetamol(11,12). El porcentaje en comparación con EEUU es inferior, sin embargo, existen países como Irlanda o Reino Unido donde se alcanza el 52% y el 28% respectivamente, considerándose en Europa la sobredosis de paracetamol como un grave problema de salud pública.

En España el paracetamol fue el segundo fármaco más consumido según datos del SNS (Sistema Nacional de Salud) en 2015(13)(Tabla 2) y en 2001 se determinó que hasta un 20% de las intoxicaciones medicamentosas que se atendían en los servicios de urgencias eran provocadas por paracetamol(14). Según el informe oficial del Sistema Nacional de Salud (SNS) del año 2016(15), se produjeron 458 intoxicaciones.

Principio Activo ATC5		Envases (millones)	% envases sobre total	% Δ envases 15/14	DHD	Importe PVP-IVA (millones de euros)	CTD (euros)
A02BC01	Omeprazol	54,0	5,9	-2,5	97,4	139,2	0,1
N02BE01	Paracetamol	36,5	4,0	3,2	23,9	82,6	0,2
C10AA01	Simvastatina	26,4	2,9	0,6	30,1	39,9	0,1
B01AC06	Ácido acetilsalicílico (Antiagregante)	26,0	2,8	0,2	45,8	43,2	0,1
C10AA05	Atorvastatina	21,2	2,3	5,3	49,8	277,5	0,3
N02BB02	Metamizol sódico	20,2	2,2	9,9	4,5	45,2	0,6
N05BA06	Lorazepam	17,3	1,9	0,6	21,9	28,5	0,1
A10BA02	Metformina	16,8	1,8	0,2	21,2	33,0	0,1
M01AE01	Ibuprofeno	16,6	1,8	-9,6	14,5	38,8	0,2
C09AA02	Enalapril	14,5	1,6	1,9	41,9	27,1	0,04
N02AX52	Tramadol, combinaciones	13,8	1,5	-1,5	5,4	66,5	0,7
N05BA12	Alprazolam	12,3	1,3	-0,6	15,9	30,7	0,1
C07AB07	Bisoprolol	10,8	1,2	14,0	8,5	28,8	0,2
C03CA01	Furosemida	10,3	1,1	4,8	17,9	23,0	0,1
N05CD06	Lormetazepam	9,8	1,1	1,7	21,2	21,7	0,1
% sobre total			<b>33,5</b>				

Observaciones: ATC5 = Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química Nivel 5, principio activo. DHD: Dosis habitante día. CTD: Coste/Tratamiento/Día. PVP-IVA= Precio Venta al Público-Impuesto sobre el Valor Añadido.  
Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sistema de información Alcántara. Instituto Nacional de Estadística. Población Padrón municipal a 1 de enero de 2015.

Tabla 2: Principales principios Activos de mayor consumo en España en 2015. Fuente: SNS.

Cabe destacar que, este tipo de intoxicación medicamentosa en España afecta tanto a población adulta como pediátrica, sin embargo, la intencionalidad es radicalmente diferente. A menor edad del paciente menor índice de intencionalidad, siendo predominante la intoxicación

accidental, y a medida que se incrementa, existe una gran tendencia hacia los intentos autolíticos como origen de este tipo de intoxicación.

Históricamente el paracetamol fue descubierto por Harmon Morse en 1873 y comercializado en 1955, siendo administrado para paliar los estados febriles y el dolor(16). Actualmente es un fármaco de libre comercialización en España, pudiendo adquirirse por un económico precio en establecimientos especializados formando parte de medicamentos que presenten como principio activo una dosis máxima de paracetamol de un 1 gramo(17).

Su acción terapéutica es doble, es tanto analgésico como anti-pirético y debido a su inocuidad en comparación a los demás fármacos de su mismo grupo farmacológico, AINEs, se estableció como fármaco de libre comercialización y es en la actualidad el analgésico con el cual la población española más se automedica(18,19).

Los efectos adversos de este medicamento son escasos y muy diferentes a los demás fármacos del grupo farmacológico AINEs, lo que le convierte en un fármaco de primera elección ante los estados febriles y como analgésico en casos de urgencia. Sin embargo, es una medicación segura siempre que la dosis diaria se mantenga en la dosis terapéutica recomendada: 15mg/kg/dosis cada 4-6 horas.

Cuando se supera la dosis máxima recomendada, el metabolismo del paracetamol empieza a servirse de una ruta alternativa, provocando la liberación de metabolitos tóxicos al organismo (NAPBQ). La principal consecuencia de la sobredosis es la hepatotoxicidad, pudiendo desarrollarse daño hepático severo en el 41% de los casos(20), sino se administra de forma precoz el antídoto, N-acetil-cisteína, sobre el que se basa el tratamiento de esta intoxicación.

En el caso de no realizarse de forma correcta el diagnóstico y/o tratamiento, se desarrolla una evolución en el daño hepático, derivando a fallo hepático agudo y en último caso requiriendo de un trasplante para su resolución, lo que supone una grave situación clínica para la persona y altos costes para el SNS(21)(Tabla 3).

Costes adquisición (€) para un adulto medio				
N-acetilcisteína	Precio unitario (precio PVL+IVA-7,5%)		Precio de una dosis completa para 75 kg	
Hidonac Antídoto®	9,39 (5.000 mg)		56,34 (22.500 mg/6 viales)	
Coste hospital de día (€)				
277 para 6 horas				
Costes administración de dosis completa para 75 kg por perfusión (€)*				
	Tiempo administración 1ª dosis (minutos)	Tiempo administración 2ª dosis (horas)	Tiempo administración 3ª dosis (horas)	Coste total del tiempo empleado (21-24 horas)
Hidonac Antídoto®	15	4	16	1.108
	Precio total suero salino Fisiológico 1ª dosis (viales)	Precio total suero salino Fisiológico 2ª dosis (viales)	Precio total suero salino Fisiológico 3ª dosis (viales)	
Suero salino fisiológico 0,9% Baxter®	1,25 (250 ml)*3	1,37 (500 ml)*1	1,37 (500 ml)*2	
Costes totales para el SNS (€) para 5.000 mg de N-acetilcisteína				
	Precio final adquisición (viales + suero salino fisiológico 0,9%)	Coste total del tiempo empleado	Coste total	
Hidonac Antídoto®	58,52	1.108	1.166,52	
Costes totales para el SNS (€) para la determinación de concentraciones en plasma e interpretación según nomograma				
Coste reactivo laboratorio	Coste medición concentraciones farmacológicas en sangre	Coste de consulta de urgencia no compleja	Coste total	
6,63	106	122	234,63	
Costes por GRD (€)				
GRD 205 Fallo hepático 3.909	GRD 206 Toxicidad hepática 2.598	GRD 447 RAM leve 1.313	GRD 480 Trasplante hepático 86.356	

GRD: grupo relacionado de diagnóstico; SNS: sistema nacional de salud; RAM: reacción adversa medicamentosa.

\*La pauta de administración de la NAC para el caso base consistiría en una primera dosis de 11.250 mg (equivalente a 3 viales de 25 ml) en 200 ml de suero salino fisiológico al 0,9% (SSF), una segunda de 3.750 mg (1 vial) en 500 ml de SSF al 0,9% y una tercera de 7.500 mg (2 viales) en 1.000 ml de SSF al 0,9% en un tiempo de infusión de 15 minutos, 4 horas y 16 horas respectivamente (total de 21 a 24 horas de tratamiento) según las recomendaciones de la ficha técnica (FT).

Tabla 3: Estimación de Costes del Tratamiento de la Intoxicación por Paracetamol. Fuente: Emergencias 2018;3:30.

Por tanto, el paracetamol es un fármaco que se presenta como seguro e inocuo frente a otros de su mismo grupo farmacológico, pero que, si se supera de forma accidental o bien intencionada, la dosis terapéutica, provoca daños orgánicos, que, de no administrarse el tratamiento conveniente, pueden evolucionar a daño hepático e incluso a provocar un fallo multi-orgánico.

Sin embargo, a diferencia de numerosos países, el Sistema Nacional de Salud español no ha considerado esta intoxicación un problema de salud pública e incluso en el sistema de codificación diagnóstica CIE-10, al igual que en la anterior versión, no presenta un ítem que identifique la intoxicación medicamentosa derivada del uso del paracetamol. De esa forma se dificulta la posibilidad de especificar el número de casos que anualmente se producen, afectando notablemente con ello a la posibilidad de investigar epidemiológicamente esta intoxicación. A nivel estatal, existen principalmente investigaciones que abordan la intoxicación medicamentosa en población pediátrica, y solo un pequeño número se focaliza en los efectos y complicaciones en adultos.

Estas graves consecuencias ante una intoxicación con paracetamol y ante el hecho de su venta libre en España, me ha llevado a realizar una revisión bibliográfica para ampliar los datos acerca de los aspectos más relevantes que se han descubierto sobre la propia intoxicación y las novedades ante el tratamiento de este tipo de intoxicación medicamentosa.

El objetivo principal de esta monografía es: *Describir el proceso clínico ante una intoxicación aguda por dosis supra-terapéuticas de Paracetamol en la población adulta y pediátrica.*

Los objetivos secundarios planteados son los siguientes:

- Describir los aspectos farmacológicos del Paracetamol conocidos hasta la fecha.
- Describir la clínica de la intoxicación aguda por Paracetamol.
- Explorar el tratamiento actual para la intoxicación por sobredosis de Paracetamol
- Describir las peculiaridades de la intoxicación por Paracetamol en la población pediátrica
- Explorar la función enfermera en la prevención de la intoxicación por dosis elevadas de Paracetamol tanto en población adulta como en la pediátrica.

Para la búsqueda de documentación se han utilizado las bases de datos científicas como PubMed, Google Académico (Google Scholar), Dialnet, Biblioteca Cochrane Plus y Scielo.

Los artículos científicos presentes en esta monografía presentan una antigüedad máxima de cinco años, desde el año 2013, a excepción de algunos documentos como libros de farmacología médica o artículos científicos que pueden presentar un tiempo mayor desde su publicación debido a su relevancia científica.

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se han utilizado tanto MeSH como DeCS; las palabras utilizadas han sido:

DeCS	MeSH
Paracetamol	Paracetamol
Acetaminofeno	Acetaminophen
Intoxicación	Poisoning
Tratamiento	Treatment

Tabla 4: Descriptores. Fuente: Elaboración Propia

Los booleanos que se han utilizado han sido “AND” y “OR” para realizar combinaciones con los descriptores nombrados.

El gestor de referencias bibliográficas utilizado ha sido RefWorks y el estilo de referenciación presente en esta monografía es el estilo Vancouver.

La distribución de esta monografía se establece en tres capítulos; el primero de ellos versa de las características farmacológicas del paracetamol, estableciendo la base para poder desarrollar y describir el mecanismo de toxicidad que desemboca en una intoxicación aguda.

En el capítulo dos se encuentra la descripción del proceso de intoxicación. Se describe la clínica que la caracteriza junto con el proceso de determinación diagnóstica y actual sistema de tratamiento. Este capítulo se acompaña con una descripción de los efectos que esta intoxicación provoca en la población pediátrica.

En el tercer y último capítulo se explora el papel que enfermería puede llevar cabo para prevenir esta intoxicación a través de la educación para la salud y el rol que desempeña ante una intoxicación de este fármaco en los diferentes niveles asistenciales.

## 1. CAPITULO 1: FARMACOLOGÍA DEL PARACETAMOL

A fin de explicar la farmacología del paracetamol se describen los dos aspectos que determinan sus características en este ámbito: la farmacodinámica y la farmacocinética.

### 1.1. FARMACODINÁMICA

El paracetamol, denominado también acetaminofeno o n-acetil-aminofeno, pertenece dentro de la clasificación farmacoterapéutica, al grupo de AINES (anti-inflamatorios no esteroideos), sin embargo, no comparte las mismas peculiaridades a nivel de efectos terapéuticos y adversos comunes al grupo al que pertenece.

Presenta efecto analgésico y antipirético, siendo está una gran diferencia con respecto a los demás fármacos de su grupo al no ser propiamente anti-inflamatorio, como le correspondería al ser considerado AINE.

Se encuentra indicado ante un umbral de dolor leve-moderado y situaciones febriles(22).

El efecto analgésico se inicia tras 5-10 minutos de la administración, alcanzando su acción analgésica máxima al cabo de una hora y manteniéndose durante 4-6 horas. La acción antipirética comienza al cabo de 30 minutos tras la administración, continuando su efecto hasta un máximo de 6 horas(23).

#### 1.1.1. Mecanismo de Acción

Los efectos terapéuticos de los AINES (anti-inflamatorio, anti-pirético y analgésico) se deben a un mecanismo de acción basado en la inhibición de las enzimas ciclo-oxigenasas (COXs), pudiendo actuar sobre COX1 y COX2.

Cuando las enzimas ciclo-oxigenasas son activadas empiezan a producir prostaglandinas y como efecto directo provocan una reacción inflamatoria. Con la administración de AINES, se inhiben las enzimas y por tanto su síntesis de prostaglandinas, provocando el cese de la reacción inflamatoria como efecto terapéutico y determinando de la misma manera los efectos colaterales de los AINES (lesión renal y gástrica junto con efectos anti-agregantes plaquetarios).

El mecanismo de acción del paracetamol no es compartido con el resto de AINES, ya que no presenta una inhibición selectiva por las enzimas ciclo-oxigenas y por ello, su ausencia de efecto anti-inflamatorio y anti-agregante junto con su inocuidad ante la mucosa gástrica y renal(24).

Su mecanismo de acción aún no es completamente conocido, pero se ha podido determinar una preferencia ante una isoforma de la COX1, denominada COX1-b o COX3, cuya expresión está más ligada al SNC y por ello más concordante con sus efectos analgésicos y antipirético y no anti-inflamatorios. La isoforma COX3 se localiza en cerebro, medula espinal y corazón y no en estómago, y de tal forma se explica la inocuidad en la mucosa gástrica, la cual se ve notablemente afectada con el efecto anti-inflamatorio del resto de AINES.

El efecto antipirético del acetaminofeno depende de la inhibición de COX3 en la región hipotalámica anterior. Con la administración del paracetamol se produce una disminución en la formación de prostaglandinas E2, evitando la activación de los mecanismos de generación y mantenimiento de la fiebre(25).

La preferencia del paracetamol por el SNC es observable no solo por la inhibición de la COX3, sino también por la evidencia de su actuación en las vías descendentes serotoninérgicas. El córtex cerebral, hipotálamo, hipocampo, tronco cerebral y cuerpo estriado sufren un notable

incremento de serotonina ante la administración de paracetamol, provocando una inhibición a nivel nociceptivo de la medula espinal; de igual forma, se ha demostrado que ante lesiones en las vías descendentes serotoninérgicas o administración de antagonistas de los receptores serotoninérgicos, la acción analgésica del paracetamol se encuentra disminuida(26).

### 1.1.2. Efectos terapéuticos

El paracetamol es un fármaco cuyos efectos terapéuticos son el efecto analgésico y el efecto anti-pirético.

En relación con su efecto analgésico, pertenece según la clasificación de la OMS, al primer eslabón para el tratamiento del dolor, donde su elección se ve favorecida ante su escaso efecto anti-agregante, en relación con los demás AINEs(27).

El tratamiento del dolor con acetaminofeno suele estar indicado sobre todo ante el dolor leve a moderado y para el tratamiento del dolor en pacientes durante el post-operatorio.

Como monoterapia destaca su efecto en: afecciones articulares, otalgias, cefaleas, dolor odontológico, dismenorrea y neuralgias(28).

De forma combinada con otros analgésicos (codeína, opioides...) resulta altamente eficaz ante dolor agudo no quirúrgico, permitiendo incluso disminuir la cantidad de determinados opioides para conseguir el efecto analgésico deseado(29,30).

El paracetamol como anti-pirético es ampliamente conocido y utilizado, siendo unos de los tratamientos de elección en la población pediátrica. Se encuentra dentro de los anti-piréticos de mayor uso, junto con el metamizol.

La dosis máxima recomendada en adultos es de 15mg/kg/dosis cada 4-6 horas, o bien dosis superiores a 150 mg/kg/día.

## 1.2. FARMACOCINÉTICA

El acetaminofeno es una molécula moderadamente liposoluble y débilmente hidrosoluble. Estas propiedades permiten al paracetamol atravesar las barreras biológicas, incluyendo la barrera hematoencefálica.

Es un ácido extremadamente débil (pKa de 9.7), y por ello, depende en gran medida de los valores de pH fisiológicos para mantenerse activo, debido principalmente a su grupo hidroxilo aromático(31).

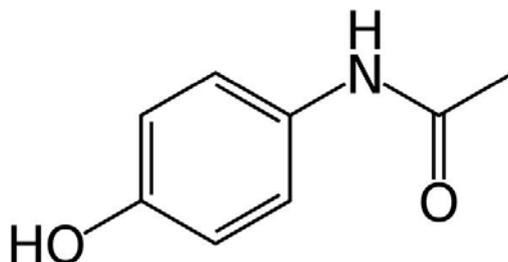


Figura 1: Estructura del Acetaminofeno. Fuente: [imedicohospitalario.es](http://imedicohospitalario.es)

El paracetamol presenta numerosas vías de administración: oral, rectal y endovenoso. A nivel oral / rectal presenta una biodisponibilidad entre el 75% y 85%, presentando una rápida absorción, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a dosis terapéuticas entre 30 minutos y dos horas tras la ingesta. A nivel endovenoso adquiere su máxima concentración tras 4 horas de su administración, distribuyéndose rápidamente por tejidos y líquidos orgánicos, presentando una curva de concentración plasmática-tiempo multi-exponencial.

El acetaminofeno presenta un volumen de distribución de 0.9-1 L/Kg, y se caracteriza por un grado de unión a proteínas plasmáticas del 10%, pudiendo alcanzar un porcentaje de unión en dosis tóxicas del 20%(23).

El paracetamol es metabolizado en un 90% a nivel hepático. Su inactivación y eliminación requiere de la conjugación del acetaminofeno con sulfatos y ácido glucorónico. Ambas conjugaciones son completamente inocuas para nuestro organismo. La conjugación del acetaminofeno con sulfatos es propia de la población infantil, hasta una edad media de 12 años, mientras que los adultos presentan una tendencia a la glucoronización.

Sin embargo, una pequeña parte del acetaminofeno es metabolizado a través de una vía alternativa, el sistema de oxidación del citocromo P-450, localizado en las células hepáticas. Como resultado se obtiene un metabolito altamente tóxico para nuestro organismo, la N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI)(32).

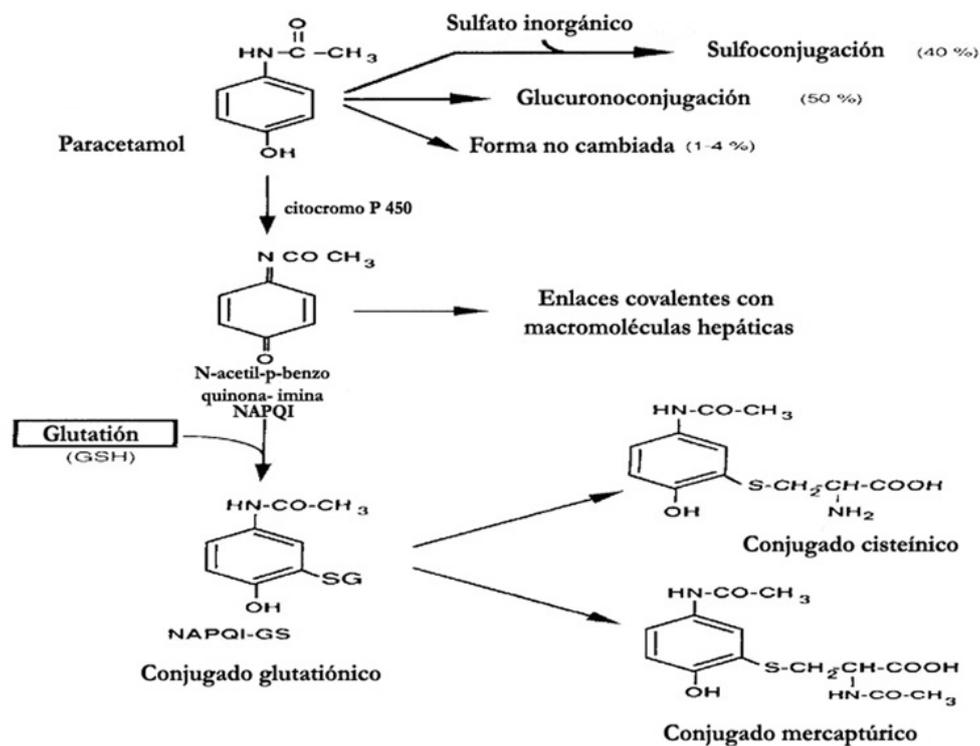


Figura 2: Metabolismo del Paracetamol. Fuente: ropana.cl

En dosis terapéuticas, NAPQI es conjugada con glutatión y de esa manera se inactiva su mecanismo de toxicidad y es posible su excreción a través de la orina.

En cuanto a su eliminación, muestra una cinética de primer orden. El acetaminofeno presenta una semivida de eliminación que oscila entre los 120-180 minutos y un índice de aclaramiento plasmático total de 280 – 350 ml/min.

Es excretado por vía urinaria a través de la orina. A niveles terapéuticos el paracetamol es excretado en un 85-95% en orina en 24 horas: 55-60% conjugado con glucorónico, un 30% conjugado con sulfato, un 4% con cisteína, otro 4% con mercaptúrico, pudiendo también excretarse una pequeña fracción de acetaminofeno sin alteraciones metabólicas(24).

Al superarse la dosis máxima recomendada, se produce la saturación de las dos principales vías de metabolización del acetaminofeno, y el glutatión, presente en la inactivación del metabolito tóxico NAPQI de la vía del citocromo P-450, empieza a consumirse hasta finalizar sus reservas.

De esta forma se impide la inactivación del NAPQI y por tanto provocando su acumulación de forma activa en el organismo. Este proceso ocurre con una disminución en las reservas de glutatión del 70%.

El NAPQI se adhiere a las membranas celulares de los hepatocitos provocando su muerte e iniciando la necrosis hepática propia de la intoxicación por paracetamol (Figura 3). La zona más sensible a la acción de este metabolito tóxico es la zona 3 de Rappaport y por tanto afectando en su mayoría a la zona centrolobulillar(20).

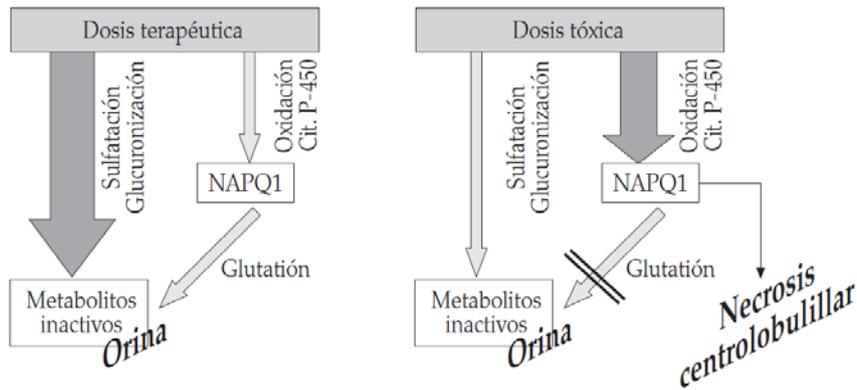


Figura 3: Metabolismo del Paracetamol. Fuente: SaludInfantil.org

Por tanto, con la administración de dosis por encima de las recomendadas, el acetaminofeno empieza a actuar de forma agresiva y hepato-tóxica, desembocando el fallo hepático propio de este tipo de intoxicación medicamentosa aguda que se desarrolla en el capítulo 2.

## 2. CAPITULO 2: INTOXICACIÓN AGUDA POR PARACETAMOL

Para poder explorar el proceso de intoxicación aguda por paracetamol, se describe la clínica predominante y característica junto con el plan de tratamiento actual que se desarrolla en España. Además, debido a la prevalencia de este tipo de intoxicación medicamentosa se determina también el pronóstico y las peculiaridades que esta intoxicación presenta en la población pediátrica.

### 2.1. CLÍNICA

La intoxicación por paracetamol tiene como principal complicación la hepatotoxicidad y en ocasiones se acompaña de insuficiencia renal y alteración de electrolitos.

Los principales signos y síntomas que determinan la afectación hepática no aparecen de forma inmediata tras la sobredosis, sino que van evolucionando hasta desembocar en el fallo hepático. El cuadro clínico propio de esta intoxicación medicamentosa se establece en cuatro fases(33,34):

#### 2.1.1. Fase I

Presenta una duración de 24 horas tras la sobredosis. La mayor parte de los pacientes se encuentran asintomáticos, aunque puede existir clínica de náuseas, vómitos y malestar general. También se puede presentar diaforesis y/o anorexia tras seis horas de la administración del paracetamol.

#### 2.1.2. Fase II

La segunda fase de la intoxicación se inicia entre las 24 y 48 horas. Esta fase se caracteriza porque la anterior sintomatología desaparece y puede mantenerse asintomático o bien presentar dolor en el hipocondrio derecho, ya que, en este estadio, se inicia el proceso de hepatotoxicidad.

En la exploración física se puede detectar hepatomegalia y comienzan las alteraciones analíticas. Principalmente se observa un aumento de las transaminasas, pudiendo acompañarse de hiperbilirrubinemia leve, elevación de la creatinina y/o del tiempo de protrombina.

#### 2.1.3. Fase III

Es esta fase se produce el mayor daño hepático. Transcurre entre las 48 y las 96 horas tras la sobredosificación.

La clínica es característica de la insuficiencia hepática y/o renal presente: coagulopatía, ictericia, alteraciones en el nivel de conciencia y oligoanuria.

El fracaso renal anúrico u oligúrico se debe a la necrosis tubular aguda y el principal síntoma que presenta es el dolor en flancos.

A nivel analítico destaca una gran hipertransaminasemia además de acompañarse de picos analíticos a nivel hepático y renal.

#### 2.1.4. Fase IV

La última fase de la intoxicación por Paracetamol se inicia al cabo de cuatro días de la sobredosis. Generalmente este tipo de intoxicación medicamentosa suele resolverse en la tercera fase, sin embargo, cuando la dosis de acetaminofeno ha sido muy alta, la recuperación puede tardar hasta dos semanas.

En el caso de mantener un mínimo de hepatocitos sanos se puede evolucionar a una recuperación hepática y sobrevivir. Por otro lado, en caso de no recuperarse completamente, la

intoxicación puede cronificarse o en caso de una toxicidad severa, desembocar en la muerte de la persona.

El fallecimiento por intoxicación de paracetamol puede ocurrir entre el tercer y el séptimo día. Ocurre debido a alteraciones metabólicas (hipofosfatemia e hipopotasemia) y/o complicaciones como: edema agudo de pulmón, hemorragia y fracaso renal agudo.

## 2.2. DIAGNÓSTICO

La escasez de sintomatología en las fases iniciales convierte el diagnóstico precoz de esta intoxicación medicamentosa, en una parte fundamental del proceso asistencial.

Es necesario realizar una correcta anamnesis del paciente, buscando en toda persona con sospecha de intoxicación, algún rastro que determine la ingestión de paracetamol en dosis elevadas, con el objetivo de determinar la dosis consumida, el tiempo transcurrido y si se ha asociado con la toma de otros medicamentos o sustancias de abuso.

El principal método de diagnóstico es la determinación analítica de paracetamol en plasma. Tras cuatro horas, como mínimo, tras la ingesta, se realizará una extracción sanguínea y se analizará hemograma, electrolitos, tiempo de protrombina, ALT/AST (Alanina Aminotransferasa / Aspartato Aminotransferasa) y función renal junto con los niveles de paracetamol plasmático(35).

En el caso de haber transcurrido menos de 24 horas tras la ingesta de paracetamol, el nomograma de Rumack-Matthew (Figura 4) permite conocer la indicación de tratamiento con el antídoto del acetaminofeno según los niveles plasmáticos de acetaminofeno obtenidos en el análisis sanguíneo(36).

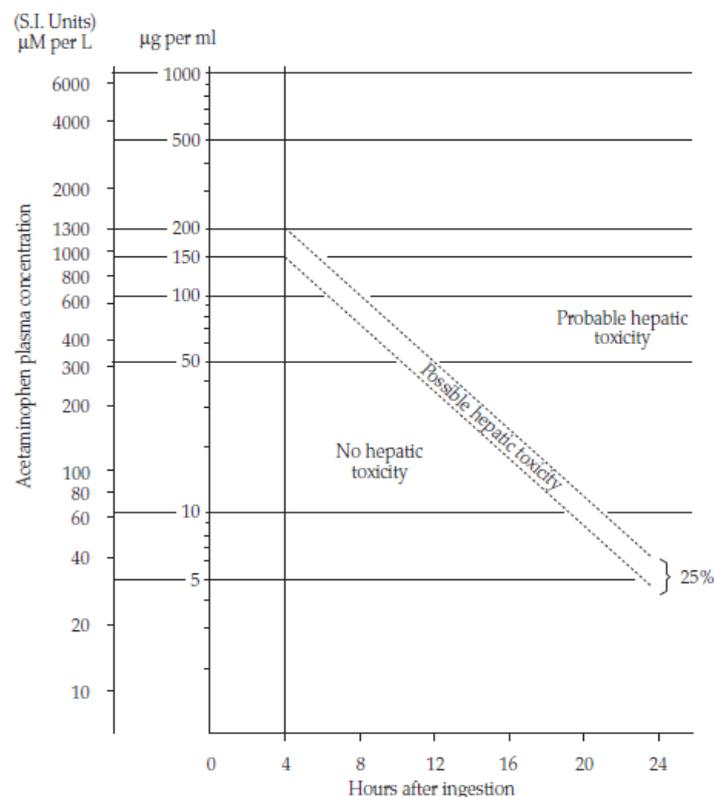


Figura 4: Nomograma Rumack-Matthew. Fuente: *Ped Clin.* 1975;55:871-876

Una de las limitaciones del nomograma es la necesidad de conocer el tiempo transcurrido tras la ingestión del paracetamol, bien a través del paciente y/o familia, o a través de los niveles en sangre y que se determine una intoxicación medicamentosa aguda y no crónica, o lo que es lo mismo, una intoxicación producida por una sola dosis.

El inicio del tratamiento con su antídoto, la N-acetil-cisteína, se iniciará cuando los valores superen la línea de posible daño hepático.

En caso de no poder aplicar el Nomograma de Rumack-Matthew se calcula el riesgo de toxicidad a través del cálculo de la semivida de eliminación del paracetamol ( $t_{1/2}$ ). Para poder realizar el cálculo del riesgo son necesarios los datos aportados por dos determinaciones analíticas de los niveles de paracetamol sérica.

La fórmula es la siguiente:  $t_{1/2} = \frac{C1}{C2}$ , donde C1 es el valor obtenido en los niveles de paracetamol al ingreso y C2 el valor de los niveles de paracetamol tras 2-12 horas tras C1. Tras la aplicación de la fórmula, se valora el resultado con la tabla 5, y de esa forma se determina el tratamiento según el riesgo existente(33).

Intervalo (en horas) entre las determinaciones	$t_{1/2} > 4$ horas si la ratio es $\leq$ a: (Riesgo de hepatotoxicidad)
2	1,4
3	1,7
4	2
5	2,4
6	2,8
7	3,7
8	4
9	4,7
10	5,6
11	6,7
12	8

Tabla 5: Tabla para la valoración del riesgo con el cálculo de la semivida de eliminación del Paracetamol. Fuente: SaludInfantil.org

Otra alternativa diagnóstica es la detección de paracetamol en orina. Es una forma eficaz y rápida en la detección de la intoxicación ya que presenta un valor predictivo negativo del 100%, descartando de forma concluyente una intoxicación por paracetamol en caso de que este test de cribaje de un resultado negativo(37).

En la actualidad se siguen estudiando nuevos marcadores como los aductos proteicos de paracetamol, que permitirían un nuevo método diagnóstico en caso de sospecha de intoxicación por este principio activo.

En los casos donde el tiempo transcurrido desde la intoxicación aguda por paracetamol haya sobrepasado los límites para un tratamiento eficaz, es necesario determinar si presenta fallo hepático. Los criterios para su diagnóstico son: acidosis láctica, encefalopatía hepática grado 3 o superior, insuficiencia renal ( $> 3.4$  mg/l), INR (International Normalized Ratio)  $>7$  y niveles de fósforo superiores a  $1.2$  mmol/l(38).

### 2.3. TRATAMIENTO

En la intoxicación por acetaminofeno es de gran importancia clínica el conocimiento de la dosis y el tiempo transcurrido desde la ingesta del fármaco hasta la recepción del paciente en el medio hospitalario.

Tanto el diagnóstico como su posterior tratamiento dependen en gran medida de ese espacio temporal y la primera línea de tratamiento en caso de toda sospecha reciente de intoxicación medicamentosa, es la descontaminación digestiva.

En aquellos pacientes que son atendidos cuando la intoxicación se ha producido en un margen de una a dos horas, se realizará una descontaminación digestiva a través de carbón activo. La dosis recomendada en adulto es de 1g/kg en 300 ml de Suero Salino Fisiológico. En caso de alto nivel de consciencia por parte del paciente puede ser ingerido directamente o en caso contrario puede administrarse a través de una sonda nasogástrica.

Los datos revelan que la administración en la primera hora post-ingesta de carbón activo permite reducir en un 52% la curva de concentración plasmática del paracetamol y hasta un 39% hasta la segunda hora post-ingesta(35).

Tras la descontaminación digestiva, si hubiera sido posible, se iniciaría la administración endovenosa de N-acetil-cisteína.

El N-acetil- cisteína (NAC) es un fármaco que actúa como antídoto del paracetamol. Su uso como antídoto se debe a su acción precursora en la regeneración del glutatión, al aumentar su concentración y permitir su unión a los metabolitos tóxicos NAPQI e inactivarlos. La regeneración del glutatión es posible ya que con la administración de la NAC, se produce una repleción mitocondrial y citosólica en el glutatión deplecionados (35,39).

Su eficacia máxima se obtiene en las diez horas post-ingesta, reduciendo la hepatotoxicidad de un 50% a un 5% y por tanto reduciendo la probabilidad de mortalidad por fallo hepático de un 8% a un 0%(40).

La forma de administración del antídoto es principalmente por vía endovenosa y en los servicios sanitarios españoles, el protocolo de administración consta de tres perfusiones de N-acetil-cisteína, estando indicada exclusivamente si el paciente se encuentra dentro de un periodo temporal máximo de ocho horas desde la ingesta.

Prescripción de acetilcisteína en adultos				Marcar con un círculo los datos adecuados de peso, dosis y volumen					
Pauta	1ª dosis			2ª dosis			3ª dosis		
Solución	200 ml de glucosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9%			500 ml de glucosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9%			1.000 ml de glucosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9%		
Duración perfusión	60 minutos			4 horas			16 horas		
Dosis producto	150 mg/kg p.c. acetilcisteína			50 mg/kg p.c. acetilcisteína			100 mg/kg p.c. acetilcisteína		
Peso del paciente <sup>1</sup>	Dosis	Volumen vial <sup>2</sup>	Velocidad perfusión	Dosis	Volumen vial <sup>2</sup>	Velocidad perfusión	Dosis	Volumen vial <sup>2</sup>	Velocidad perfusión
	kg	mg	ml	ml/h	mg	ml	ml/h	mg	ml
40-49	6.750	34	234	2.250	12	128	4.500	23	64
50-59	8.250	42	242	2.750	14	129	5.500	28	64
60-69	9.750	49	249	3.250	17	129	6.500	33	65
70-79	11.250	57	257	3.750	19	130	7.500	38	65
80-89	12.750	64	264	4.250	22	131	8.500	43	65
90-99	14.250	72	272	4.750	24	131	9.500	48	66
100-109	15.750	79	279	5.250	27	132	10.500	53	66
>110 – Dosis máx.	16.500	83	283	5.500	28	132	11.000	55	66

Tabla 6: Prescripción de N-acetil-cisteína en adultos. Fuente: AEMPS

En adultos y/o adolescentes con peso superior a los 40 kg se inicia el ciclo de tres perfusiones continuas de este antídoto con el objetivo de administrar en un plazo de 21 horas una dosis máxima de N-acetil-cisteína de 300mg/kg (Tabla 6)(41).

La administración del este antídoto, al igual que cualquier fármaco por vía endovenosa, puede producir reacciones anafilácticas a los pacientes, provocándoles broncoespasmo, angioedema o rash cutáneo(42). Para intentar disminuir su aparición, la primera hora de la infusión de NAC suele ser más lenta al ser estas reacciones anafilácticas dependiente de la velocidad. En el caso de producirse este tipo de reacción se debe detener la perfusión, tratar la reacción anafiláctica y una vez resuelta la clínica, reiniciar la perfusión a una velocidad menor (33). Si no reaparece la sintomatología anafilactoide, se reajustará la perfusión a las velocidades indicadas y se completarán los tres ciclos, si, por el contrario, la clínica reapareciera, sería necesario suspender el tratamiento endovenoso y establecer un tratamiento alternativo.

Debido a la posibilidad de este tipo de reacción anafiláctica, siempre que se reinicia la administración de NAC tras una clínica anafilactoide, debe realizarse con el paciente monitorizado y el tratamiento para su reversión preparado. La prevalencia de reacciones anafilácticas por NAC es más frecuente en pacientes asmáticos y por ello, es necesario considerar la pauta oral o nasogástrica (figura 5) frente a la pauta endovenosa y así prevenir su aparición.



Figura 5: Pauta oral o nasogástrica de NAC. Fuente: Saludinfantil.org

En el caso de que la NAC no se pudiera administrar, existen otras alternativas como la metionina oral y, en caso extremo, se encuentra indicada la hemodiálisis. El tratamiento a través de hemodiálisis se realizará en las siguientes condiciones(43):

- Si Porfiria Cutánea Tardía (PCT) con niveles de Uroporfirinógeno descarboxilasa hepática > de 1000mg/l y no se administra tratamiento con NAC.
- Si existe alteración del estado mental, acidosis metabólica con elevación de los niveles de lactato, PCT > de 700 mg/l y no se administra tratamiento con NAC.
- Si existe alteración del estado mental, acidosis metabólica con elevación de los niveles de lactato, PCT > 900mg/l y se administra tratamiento con NAC.

Por último, en caso de diagnosticarse fallo hepático, el tratamiento único y eficaz consiste en un trasplante hepático, desplazando al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos para la aplicación del sistema MARS (Sistema de Recirculación Molecular Absorbente)(44,45), un sistema extra-corporal de diálisis hepática, hasta la llegada de un hígado compatible siempre y cuando cumpla con los requisitos exigidos.

#### 2.4. PRONÓSTICO

La intoxicación por paracetamol es una intoxicación medicamentosa que presenta una alta capacidad para provocar importantes complicaciones clínicas, y que, gracias a la alta eficacia de su tratamiento puede evolucionar favorablemente.

A pesar de ello, existe un grupo de personas cuya probabilidad de sufrir un fallo hepático es mayor y que por tanto es más susceptible de sufrir una intoxicación aguda incluso en dosis

menores. Este grupo de personas con factores de riesgo (tabla 7) pueden desarrollar una intoxicación aguda con dosis superiores a 75 mg/kg, al presentar un mayor metabolismo del acetaminofeno hacia NAPQ1 y por tanto mayor riesgo de hepatotoxicidad.

- 
- Neonato y lactante < 6 meses
  - Tratamiento con fármacos inductores del citocromo P450: isoniacida, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, efavirenz...
  - Malnutrición, caquexia, hepatopatía
  - Tratamiento con fármacos que enlentecen el vaciado gástrico: opioides, anticolinérgicos...
  - Fallo de medro
  - Trastornos alimentarios: anorexia, bulimia
  - Fibrosis quística
  - SIDA
  - Alcoholismo
- 

Tabla 7: Factores que aumentan el riesgo de Hepatotoxicidad. Fuente: SaludInfantil.org

Estos factores determinan el riesgo de hepatotoxicidad debido a sus características clínicas previas a la intoxicación, existiendo también factores de mal pronóstico que están presentes durante el proceso agudo. Estos factores de mal pronóstico durante la intoxicación medicamentosa determinan una inclinación en la evolución del proceso hacia el fallo hepático, siendo éstos los siguientes(46) en un periodo entre las 24-48 horas tras la ingesta:

- pH < 7.3
- INR > 3
- Creatinina sérica > 2.6
- Encefalopatía hepática grado III o IV
- Hipoglucemia
- Trombocitopenia

El pronóstico final de la intoxicación medicamentosa aguda por paracetamol es fatal y mortal en solo el 5%(32) y puede llegar a alcanzar el 47% de los pacientes en caso de que lleguen al estadio propio de fallo hepático grave ante la ausencia de tratamiento(31).

El tratamiento con N-acetil-cisteína y las mejoras en el proceso de diagnóstico, han permitido que no suponga el fallecimiento del paciente la presencia de este tipo de intoxicación, aunque ha supuesto en nuestro país cientos de fallecimientos.

## 2.5. INTOXICACIÓN EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El paracetamol es de los analgésicos y antipiréticos más habituales en los adultos, y a nivel pediátrico es el principal anti-pirético siendo a su vez, muy habitual su uso también como analgésico(47).

Las intoxicaciones en este grupo de pacientes constituyen entre un 0.5 - 1% las consultas de urgencias pediátricas en nuestro país. Se encuentran en primer lugar las intoxicaciones por etanol y en segundo lugar las provocadas por la ingestión de paracetamol. La media de edad en las intoxicaciones por paracetamol es, según estadísticas del año 2013, de 2.6 años y principalmente fueron provocadas por errores en la dosificación(48).

En términos generales la intoxicación por paracetamol ocurre por errores en la dosificación en los lactantes(49), por ingesta accidental en los pre-escolares y por ingesta intencionada en los adolescentes(50). En los lactantes y preescolares suelen cursar asintomáticas, sin embargo, en la adolescencia, la dosis ingerida suele ser muy superior a la terapéutica y por tanto suelen presentar la clínica habitual de esta intoxicación medicamentosa.

En los criterios para considerar la dosis ingerida tóxica, se tiene en cuenta la edad del menor. En los menores de 3 meses la dosis tóxica es considerada al superar los 75 mg/kg; entre los 3 – 6 meses se consideran tóxicas dosis superiores a los 150 mg/kg y tras los 6 meses en adelante la dosis se considera hepato-tóxica al superar los 200 mg/kg(51).

La intoxicación por paracetamol en pediatría no suele ser por una dosis única de paracetamol, sino que suele caracterizarse por dosis repetidas que superan el rango terapéutico de paracetamol, al no respetarse las horas entre las ingestas del medicamento.

El diagnóstico y el tratamiento se mantiene igual a excepción en las dosis del carbón activo y el antídoto a administrar. En estos casos el carbón activo se administra con una dosis de 1g/kg y el ciclo de N-acetil-cisteína se ajusta a las dosis para pediatría (Tabla 8).

<b>PRESCRIPCIÓN DE N-ACETIL-CISTEÍNA EN PEDIATRÍA</b>			
<b>PAUTA DOSIS ACETILCISTEÍNA</b>	1º Dosis	2º Dosis	3º Dosis
	150 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
<b>DURACIÓN PERFUSIÓN</b>	1 hora	4 horas	16 horas
<b>CONCENTRACIÓN DE PERFUSIÓN</b>	50 mg/ml	6.25 mg/ml	6.25 mg/ml
<b>VELOCIDAD DE PERFUSION</b>	3 ml/kg/h	2 ml/kg/h	1 ml/kg/h

Tabla 8: Dosis de N-acetil-Cisteína en Pediatría. Fuente: AEMPS

Debido a los factores que derivan en una intoxicación por paracetamol, donde destacan principalmente el error en la dosificación del medicamento, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), ha tenido la obligación y necesidad de realizar notas informativas oficiales (52), tanto para el personal sanitario como para los familiares de los menores, debido a la presencia de numerosos fallecimientos en Europa ante intoxicaciones medicamentosas cuyo principio activo fue el paracetamol.

En la adolescencia, destaca su uso como medida autolítica. Se describen casos de intentos autolíticos con intoxicaciones con paracetamol en edades superiores a los doce años, y destacando el sexo femenino. En estos casos la intoxicación por este principio activo deriva de una dosis única que supera la dosis terapéutica para su edad y peso, y que por ello presenta y desarrolla la misma clínica que en un adulto e incluso su misma evolución en caso de no tratarse de la manera pertinente(53).

Por tanto, el paracetamol es un fármaco cuya intoxicación afecta tanto a la población adulta como a la pediátrica.

Las intoxicaciones medicamentosas conforman una situación urgente que debe ser tratada de forma rápida y eficaz para reducir las numerosas consecuencias a las que puede desembocar.

Este tipo de intoxicación causada por fármacos es prevenible, en muchos casos, gracias a las medidas de seguridad a nivel de la industria farmacéutica y del personal sanitario a la hora de realizar la prescripción de los medicamentos y su dosificación. Otras medidas existentes a la hora de prevenir las intoxicaciones farmacológicas, es controlar el acceso libre a determinados fármacos de libre comercialización y sobre todo la educación sanitaria a nivel comunitario sobre el manejo correcto de los medicamentos(54).

La educación sanitaria forma parte de uno de los niveles en los que la OMS (Organización Mundial de la Salud) organiza la prevención de la salud. En cada uno de los tres niveles el personal de enfermería forma parte en su puesta en práctica.

El primer nivel, denominado más comúnmente como atención primaria, es definido por la OMS como “aquellas medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad o problema de salud mediante el control de los factores causales y los factores predisponentes o condicionantes”. El objetivo de este nivel es disminuir la incidencia de una enfermedad y para ello existen diferentes estrategias. Algunas de las estrategias de la prevención primaria son la vacunación, el control de riesgos y la educación sanitaria.

El equipo de enfermería conforma un gran papel en este nivel de prevención ya que es el referente en la población para la educación sanitaria. La educación para la salud es una función de enfermería que permite aportar la información necesaria a las personas sobre aspectos relacionados con su salud o con sus enfermedades, ayudándoles y motivándoles hacia cambios conductuales que redirijan a la población hacia hábitos de vida saludables o conductas de salud.

Más del 90% de las intoxicaciones se producen en el hogar y a pesar de que España se encuentra dentro de los países de Europa con menor tasa de mortalidad por intoxicaciones agudas, toda atención a este tipo de episodios supone un importante gasto al Sistema Nacional de Salud que no debe ser ignorado. Por tanto, la prevención es una herramienta que permite reducir y/o impedir la presencia de intoxicaciones medicamentosas o al menos reducir la morbilidad existente.

En España, la prevención de intoxicaciones medicamentosas es el objetivo principal del Servicio de Información Toxicológica (SIT). Presenta una función clínica asistencial a través de la atención de consultas telefónicas a cerca de exposiciones a tóxicos o bien intoxicaciones(55). Se encuentra disponible las 24 horas del día, los 365 días del año tanto para particulares como para personal sanitario, aunque estos últimos disponen de una vía alterativa para contactar.

A través de las consultas telefónicas actúan de forma asistencial determinando el tratamiento ante las exposiciones a tóxicos y permiten, con los datos obtenidos en cada consulta, realizar estudios epidemiológicos a nivel de tóxico-vigilancia.

En gran medida, las intoxicaciones medicamentosas accidentales ocurren en la población pediátrica, por ello se han determinado una serie de recomendaciones para los padres que el equipo de enfermería, en especial de Atención Primaria, puede comunicar y así concienciar de la necesidad de tomar medidas de seguridad ante la presencia de medicamentos en el hogar. Las recomendaciones que se han demostrado efectivas para prevenir las intoxicaciones medicamentosas accidentales han sido(56):

- Correcto almacenamiento:

Almacenar los medicamentos en lugares de difícil acceso para los niños se ha demostrado más eficaz que la supervisión de los padres.

- Sistema de seguridad en los envases:  
Se ha demostrado que una herramienta útil en la prevención es la presencia de dispositivos a prueba de niños, impidiendo así que puedan acceder al contenido de los envases.
- Los Institutos de Toxicología o SIT:  
El conocimiento por parte de los padres de la existencia de un centro de estas características permite aportar la información que requieran en relación con el uso o exposición de medicamentos.
- Educación a los padres:  
Es necesario que el personal sanitario informe a los padres y aporte recomendaciones en el uso de los medicamentos como:
  - o Insistir en la no medicación de los niños sin existir orden médica expresa.
  - o Comprobación del envase para certificar el fármaco y la dosis a administrar.
  - o Insistir en desechar toda medicación sobrante.
  - o Desaconsejar tomar medicamentos delante de sus hijos.
  - o Aportar número del SIT, y recomendar que lo tengan siempre accesible.

En la población adulta es necesario también realizar por parte de enfermería educación comunitaria y de esa forma permitir que toda persona que se encuentre bajo tratamiento con algún fármaco conozca la posología indicada y el intervalo de tiempo entre las diferentes tomas, además de tener conocimiento de las reacciones adversas más habituales que puede presentar y de esa forma, que sepan reconocerlas y puedan actuar acudiendo a los servicios sanitarios para comunicarlo.

En el caso del paracetamol, existe el condicionante de su venta libre sin necesidad de prescripción médica, por lo que no precisan asistir, siempre que lo necesiten, a los servicios sanitarios para poder adquirirlo y, por tanto, enfermería presenta mayor dificultad a la hora de empoderar a esas personas con los conocimientos suficientes para el uso racional de este medicamento, sobre todo a nivel de posología y dosis máxima recomendada. De hecho, debido a las evidencias de su uso como medio auto-lítico en adolescentes y adultos o bien por las intoxicaciones accidentales en pediatría, la CSMH (Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano) en su memoria del año 2015 estableció, ante las evidencias existentes en la Unión Europea de hepato-toxicidad grave, la necesidad de retirar los fármacos con dosis de 1 gramo de paracetamol del mercado de venta libre y limitar su acceso, solo pudiendo adquirirlo bajo prescripción facultativa(57).

Por tanto, desde Atención Primaria, enfermería puede desarrollar estrategias para la prevención de las intoxicaciones medicamentosas a través de la educación para la salud de manera eficaz, al igual que participar en las demás estrategias de prevención primaria.

El segundo nivel de prevención de la salud según la OMS se basa en la detección de sujetos que se encuentran aparentemente sanos al encontrarse en una fase preclínica de la enfermedad. Busca el diagnóstico precoz de estas personas y así evitar y/o retardar las secuelas posibles. Las estrategias que la conforman son principalmente la detección precoz con programas de salud pública, la realización de analíticas de rutina en los centros sanitarios de atención primaria y el tratamiento temprano en la fase asintomática de la enfermedad.

En relación con las intoxicaciones medicamentosas, la prevención secundaria por parte de enfermería consistiría en la valoración, detección y administración de cuidados ante este problema clínico. De forma general, este tipo de prevención se realiza en el servicio de urgencias Hospitalarias, aunque en muchas ocasiones los adultos o bien los padres de los niños intoxicados acuden a su Centro de Salud en busca de resolución ante su cuadro clínico, y por ello, el personal

sanitario de atención primaria puede actuar como primer contacto, debiendo reconocer y determinar la sospecha de intoxicación para que se establezca el traslado urgente al servicio de urgencias hospitalarias.

A nivel Hospitalario, la estrategia de actuación de enfermería ante una intoxicación medicamentosa consiste en establecer en un primer lugar una valoración inicial. La valoración inicial ante una persona con sospecha de intoxicación consiste en la estabilización del paciente y la puesta en marcha del ABCD universal(54):

- A. Vía aérea
- B. Ventilación
- C. Circulación
- D. Evaluación neurológica, drogas y descontaminación urgente

Una vez estabilizado, es necesario iniciar un interrogatorio clínico por parte del personal sanitario para determinar el tóxico y así poder iniciar el tratamiento pertinente. En ese interrogatorio se debe obtener el tóxico, la dosis, el tiempo transcurrido, la vía de administración del tóxico y la clínica acompañante. También es de gran importancia el conocimiento de los antecedentes personales y, de esa forma, conocer la presencia de alteraciones o patologías que puedan agravar el proceso de intoxicación.

Tras el interrogatorio es necesario valorar el estado físico, por lo que enfermería deberá medir las constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardiaca y saturación de O<sub>2</sub>) y la temperatura, además de explorar físicamente en busca de alteraciones en piel y/o mucosas, y signos/síntomas que puedan esclarecer el tóxico involucrado.

Existen pruebas complementarias para identificar o cuantificar el tóxico, por lo que el personal de enfermería deberá realizar extracciones sanguíneas para establecer los niveles del tóxico o bien obtener muestras de orina que permitan en laboratorio identificar el principio activo que haya provocado la intoxicación medicamentosa.

La cuantificación del tóxico a través de una extracción sanguínea (tabla 9) es una medida diagnóstica de gran importancia para poder determinar la severidad de la intoxicación ya que determina la posibilidad de resolución del cuadro clínico con la administración del tratamiento y/o antídoto.

<b>Tóxico</b>	<b>Tiempo óptimo tras ingestión</b>
Acetaminofeno	4 horas
Carbamazepina	2-4 h
Carboxihemoglobina	Inmediato
Digoxina	4-6 h
Etanol	30 min - 1 h
Etilenglicol	30 min - 1 h
Hierro	4 h
Fenitoína	1-2 h
Fenobarbital	1-2 h
Litio	2-4 h *
Metanol	30 min - 1 h
Metahemoglobina	Inmediato
Metales pesados	1-2 h**
Salicatos	2-4 h *
Teofilina	1-2 h *
Valproato	2-4 h

*\*Repetir niveles a las 6-12 h puede ser necesario en preparados de liberación retardada.*  
*\*\*Repetir cada 24-48 horas hasta fin de quelación.*

Tabla 9: Fármacos que requieren determinación cuantitativa urgente. Fuente: Manual de Intoxicación en Pediatría.

En ocasiones, puede ser necesario la realización de electrocardiograma y valorar cardiológicamente a los pacientes, sobre todo en pacientes donde se desconoce el tóxico implicado o bien cuando la intoxicación se produce por fármacos que provocan arritmias como los antidepresivos tricíclicos, digoxina, antihistamínicos...

Una vez conocido el tóxico, el facultativo determinará el tratamiento pertinente. En caso de prescribir una descontaminación digestiva a través de carbón activo, enfermería deberá colocar una sonda nasogástrica y administrar a través de ella la dosis indicada de carbón activo. En aquellos casos donde exista un antídoto, se seguirán las pautas determinadas por orden médica, siendo necesario la canalización de al menos dos vías venosas periféricas de medio-alto calibre para la administración del antídoto y de sueroterapia si es pertinente.

De forma general, los anteriores procedimientos serán las principales actividades realizadas por el equipo de enfermería, sin embargo, pueden existir técnicas adicionales que sean prescritas como sondajes vesicales, administración de oxigenoterapia, administración de medicamentos... es decir, cualquier intervención que permita la estabilización del paciente y sea prescrita por el facultativo.

Por otro lado, además de las anteriores intervenciones realizadas por enfermería, se deberá de forma regular reevaluar al paciente y así identificar mejoras o empeoramientos en la situación clínica del paciente.

Una vez alcanzada la fase sintomática de la enfermedad y se encuentre diagnosticada correctamente, la prevención a realizar es la perteneciente al tercer nivel, la prevención terciaria. Se define como "aquellas acciones relativas a la recuperación ad integrum de la enfermedad clínicamente manifiesta, mediante un correcto diagnóstico y tratamiento y la rehabilitación física, psicológica y social en caso de invalidez o secuelas buscando reducir de este modo las mismas"(58).

Relacionando esta prevención terciaria con la intoxicación medicamentosa provocada por paracetamol, el papel de enfermería en este caso se basa en la administración de los cuidados necesarios durante el ingreso del intoxicado en la Unidad de cuidados Intensivos (UCI) o bien durante el proceso de trasplante hepático que requeriría en caso de alcanzar la fase más avanzada de la enfermedad. Su objetivo es minimizar las consecuencias posibles e intentar que los pacientes recuperen su estado de normalidad con el menor grado de discapacidad o complicación posibles.

Sin embargo, las funciones del personal de enfermería no son solo la educación y la asistencia clínica, ya que una función que cada vez más peso presenta en la labor enfermera es la investigación. Por tanto, una forma de prevención de las intoxicaciones medicamentosas por parte de enfermería es a través de la investigación científica.

De los diferentes estudios científicos de los que puede nutrirse enfermería en relación con las intoxicaciones medicamentosas, destaca la epidemiología. La OMS la define como el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud(59).

Este tipo de investigación es fundamental ya que la labor de prevención que realiza enfermería necesita conocer porqué se producen las intoxicaciones y en qué circunstancias y de este modo, poder desarrollar estrategias efectivas para reducirlas o idealmente erradicarlas(60).

De esa forma, enfermería puede participar en este tipo de investigaciones o bien realizar las suyas propias y así trabajar bajo la evidencia científica en la realización de la función de prevención de este tipo de intoxicaciones, bien a través de la realización de protocolos, guías clínicas... o bien evidenciando la pertinencia de los cuidados enfermeros en la prevención y tratamiento de las intoxicaciones medicamentosas.

En conclusión, el equipo de enfermería puede actuar tanto en prevención primaria, y así evitar la intoxicación, como en prevención secundaria para evitar y/o reducir los daños y complicaciones que provocan las intoxicaciones medicamentosas y en prevención terciaria para mejorar la calidad de vida y adaptar a la persona a sus nuevas circunstancias.

## CONCLUSIONES

La intoxicación medicamentosa por paracetamol es un problema de salud agudo, que puede afectar y afecta tanto a la población adulta, como a la población pediátrica, aunque la intencionalidad entre una población y otra es radicalmente diferente.

El control de esta situación clínica depende en gran medida del tiempo transcurrido desde la sobredosis y el inicio del tratamiento con N-acetilcisteína, es por ello por lo que queda demostrada la importancia del diagnóstico precoz y, sobre todo, en las intoxicaciones accidentales, de la educación individual como forma de prevención.

En ese sentido, cabe destacar las graves consecuencias tanto individuales como colectivas que este problema de salud supone, pudiendo desembocar en la necesidad de un trasplante de hígado para poder solucionar el daño hepático severo que puede provocar, suponiendo no solo una gran afectación a nivel físico-psíquico-social al paciente, sino también un importante coste al Sistema Sanitario Público, por una situación clínica potencialmente prevenible. Debido a ello, la intoxicación por Paracetamol es un problema de salud pública en numerosos países de Europa y en EEUU, a excepción de España que no se ha pronunciado públicamente ante ello.

Otro aspecto por destacar es la falta de investigación por parte de nuestro país sobre la intoxicación de Paracetamol en España, provocando que se visualice en menor medida la prevalencia actual de esta intoxicación, que lejos de reducirse, sigue en aumento en el resto del mundo.

Por lo tanto, desde enfermería, podemos y debemos actuar en consecuencia, desarrollando programas de educación individual que busquen el empoderamiento de las personas, para que tengan las aptitudes y conocimientos necesarios para el correcto manejo de este tipo de fármacos. De esa forma, se puede conseguir una reducción en la incidencia de nuevos casos de intoxicación accidental y, a través del correcto manejo del paciente con sospecha o diagnóstico de intoxicación por paracetamol, se podrá actuar precozmente reduciendo de esa forma la comorbilidad asociada de esta intoxicación medicamentosa, cuyas repercusiones clínicas afectan tanto a adultos como a lactantes.

- (1) Moran L, Martínez de Irujo JB, Marruecos-Sant L, Nogué S. Toxicología Clínica. Madrid: Grupo Difusión; 2011.
- (2) Fernández A. Intoxicaciones por Sustancias de Abuso en el Servicio de Urgencias de Hospital San Agustín de Aviles. Universidad de Oviedo 2016.
- (3) Melgar C. Envenenamiento por Medicamentos. Revista de Actualización Clínica 2013;36:18-47.
- (4) Alba ARO, del Corral J, Gómez M. Intentos de autolisis mediante intoxicación medicamentosa. Acercamiento Multidisciplinar a la Salud: ASUNIVET; 2017. p. 303-314.
- (5) Salazar-Torres YM, Caballero-Gutiérrez RJ, Vázquez-Pizaña E. Características Clínicas de los Pacientes Adolescentes con Gesto e Intento Suicida en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora 2015;32(2):76-81.
- (6) Monforte S, Ríos J, Nogué S. Activación del Código de Intoxicación Aguda Grave (CODITOX) desde la perspectiva hospitalaria. Emergencias 2015;27(2):95-102.
- (7) Bravo V, Román M, Bettini M, Cerda P, Mieres JJ, Paris E, et al. Caracterización de la ingestión por sobredosis de paracetamol: Reporte de un centro de información toxicológica chileno. Revista médica de Chile 2012;140(3):313-318.
- (8) Center for Cooperative Research in Biosciences [sede Web]. News; 2017 [acceso 25 de febrero de 2018]. A new therapy for paracetamol-induced fulminant liver damage. Disponible en: <https://www.cicbiogune.es/news/new-therapy-paracetamol-induced-fulminant-liver-damage>
- (9) Barbier-Torres L, Iruzubieta P, Fernández-Ramos D, Delgado TC, Taibo D, Guitiérrez-de-Juan V, et al. The mitochondrial negative regulator MCJ is a therapeutic target for acetaminophen-induced liver injury. Nature communications 2017;8(1):2068.
- (10) Rubin JB, Hameed B, Gottfried M, Lee WM, Sarkar M. Acetaminophen-induced acute liver failure is more common and more severe in women. Clinical gastroenterology and hepatology 2017.
- (11) Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G, 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.
- (12) Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G, Lignot S, Lassalle R, Jové J, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or Paracetamol (Acetaminophen). Drug safety 2013;36(2):135-144.
- (13) Álvarez J. Los medicamentos más vendidos en España y la conducción de vehículos. Diputación de Barcelona 2016;238:62-63.

- (14) Zubiaur O, Salazar J, Azkunaga B, Mintegi S. Ingesta de psicofármacos: causa más frecuente de intoxicaciones pediátricas no intencionadas en España. 2015;83(4):244-247.
- (15) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud [Internet]. España; 2016 [citado 4 de marzo de 2018]. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe\\_Anuale\\_SNS\\_2016\\_completo.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe_Anuale_SNS_2016_completo.pdf).
- (16) Méndez R. Cinco cosas que no sabías sobre el paracetamol. El Español. 12 de febrero de 2017.
- (17) Centro de Información de Medicamentos (CIMA). Paracetamol [Internet]. España; 2018 [Acceso: 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>
- (18) Redón J, Forner MJ. Automedicación en pacientes en urgencias en un centro de Atención Primaria. Valencia: Universidad de Valencia; 2016.
- (19) Montosa MJL, Escalante CS, Romero VA. Automedicación: Fármacos más utilizados en nuestra sociedad. Calidad de vida, cuidadores e intervención para la mejora de la salud: ASUNIVEP; 2017. p. 85.
- (20) Vargas MP. Intoxicación por Acetaminofén en adultos. Medicina Legal de Costa Rica 2016 Marzo;33(1).
- (21) Muñoz R, Borobia A, Muñoz M, Carballo C, Cobo J, Carcas A. Eficiencia en el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aguda por paracetamol: análisis de coste-efectividad a través de un programa de toxicovigilancia activa hospitalario. Emergencias 2018;30(3).
- (22) Vademecum. Paracetamol [Internet]. Argentina; 2017 [Acceso: 28 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p006.htm>
- (23) AEMPS. Ficha Técnica: Paracetamol Kabi [Internet]. 2015; [Consultado: 5 de enero de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74477/FichaTecnica\\_74477.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74477/FichaTecnica_74477.html.pdf).
- (24) Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacology 2013;21(3):201-232.
- (25) Mühlbauer M. Paracetamol, um AINE particular. Ciência Atual 2016;7(1).
- (26) Fuster O. Caracterización farmacocinética del paracetamol intravenoso en pacientes críticos: influencia de la hiperfiltración glomerular y aplicación de nuevas pautas posológicas. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2002.
- (27) Tabares VZ, Rodríguez JR, Jiménez ES. El dolor y su manejo en los cuidados paliativos. Panorama Cuba y Salud 2014;8(2):41-48.
- (28) AEMPS. Ficha Técnica:Paracetamol Cinfamed [Internet]. España; 2017 [Acceso: 5 de enero de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68065/68065\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68065/68065_ft.pdf).

- (29) García M, Alonso L, Matilla A, Bartol R, Vaquero L, Muriel C. Eficacia de la asociación paracetamol-metamizol vs. paracetamol-dexketoprofeno en manejo de dolor agudo postoperatorio. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2013;20(6):279-284.
- (30) Flores JM, Zaragoza MGO, Justo J, Barraza H. Analgésicos en odontología: resultados de una encuesta sobre su uso clínico. *Revista ADM* 2014;71(4).
- (31) Barranco F, Blasco J, Mérida Morales A, Muñoz Sanchez M, et al. Principios de urgencias, emergencias y Cuidados Críticos. Alhulia; 1999.
- (32) Bateman DN, Vale A. Paracetamol (acetaminophen). *Medicine* 2016;44(3):190-192.
- (33) Rodríguez MT, Sánchez LM, i Cubells CL. Intoxicación por Paracetamol [Monografía en Internet]. España; 2018 [acceso: 3 de enero de 2018]. Disponible en: [http://www.saludinfantil.org/urgped/Urgencias\\_Pediatría/Intoxicacion%20por%20Paracetamol.pdf](http://www.saludinfantil.org/urgped/Urgencias_Pediatría/Intoxicacion%20por%20Paracetamol.pdf).
- (34) Acevedo-Barríos RL, Severiche-Sierra CA, Morales J, Del Carmen J. Efectos tóxicos del paracetamol en la salud humana y el ambiente. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental* 2017;8(1):139-149.
- (35) Centro de Información Toxicológica de Veracruz. Guía de diagnóstico y tratamiento de intoxicación por paracetamol [Internet]. Veracruz; 2014 [Acceso 5 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.ssaver.gob.mx/citver/files/2014/03/Intoxicaci%C3%B3n-por-Paracetamol.pdf>
- (36) Castanyer B. Aportación analítica al proceso de atención al paciente intoxicado. Experiencia en la Unidad de Toxicología Clínica del Hospital Universitario Son Dureta. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2012.
- (37) Martínez L, Quintillá JM, Molina E, Castanyer T, Barceló B, Valls A, et al. Utilidad de la Detección de Paracetamol en Orina en Pacientes Pediátricos con Sospecha de Intoxicación Aguda. *Emergencias* 2012;24(5):372-375.
- (38) Gómez MJM, Miquel BP, Aliaga ED. Fallo hepático agudo. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos: Publimed Madrid*; 2013. p. 487-495.
- (39) Almanza M, Flores E, Condori L, López S, Mendieta VDR. Relación de efectos adversos y grado de eficacia del antídoto del paracetamol después de una sobre dosis, comprobado en conejos. *Ciencias de la Salud TI: ECORFAN*; 2014. p. 239-256.
- (40) de Tuesta AD, López LU, Moliner JV, Rodríguez DL. Intoxicación con dosis inusualmente altas de Paracetamol. *Atalaya Médica Turolense* 2016(7):45-50.
- (41) AEMPS. Ficha Técnica: Antídoto Acetilcisteína Hidonac [Internet]. España; 2014 [Acceso 15 de febrero de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58931/58931\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58931/58931_ft.pdf)
- (42) Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HKR, Thomas SHL, Eddleston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2014;383(9918):697-704.

- (43) Pinillos, MA. Novedades en el Tratamiento de la Intoxicación por Paracetamol o Acetaminofeno. En: 28 Congreso Nacional Semes. Burgos; 2016.
- (44) Moreno R. Hepatitis fulminante. Revista de Gastroenterología de México 2013;78:101-102.
- (45) Malagón AIM, González IA, Luis HD, Pallarés AC. Tratamiento del fallo hepático después de hepatectomía mediante sistema de diálisis hepática MARS. Cirugía española: Organo oficial de la Asociación Española de Cirujanos 2014;92(10):688-690.
- (46) O'Malley G, O'Malley R. Envenenamiento con paracetamol [Internet]. España: Manual Merk; 2018 [Acceso 3 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-pr/professional/lesiones-y-envenenamientos/envenenamiento/envenenamiento-con-paracetamol>
- (47) Benito A. Estudio de una década de intoxicaciones infantiles en un hospital terciario. Universidad de Valladolid 2015.
- (48) Wang GS, Deakyn S, Bajaj L, Yin S, Heard K, Roosevelt G. The limited utility of screening laboratory tests and electrocardiograms in the management of unintentional asymptomatic pediatric ingestions. The Journal of Emergency Medicine 2013;45(1):34-38.
- (49) Brener P, Ballardo M, Mariani G, Ceriani Cernadas JM. Error de medicación en un prematuro de extremo bajo peso: sobredosis de paracetamol. Archivos argentinos de pediatría 2013;111(1):53-55.
- (50) Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Protocolo de Intoxicación por Paracetamol [Internet]. España; 2013 [Acceso 5 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.secip.com/publicaciones-relacionadas/protocolos/category/45-intoxicacion-paracetamol-intoxicacion-paracetamol?download=97:protocolo%20intoxicacion%20paracetamol%202013>
- (51) De la Torre M. Intoxicaciones más frecuentes. Clínica 2014;1(2):5.
- (52) AEMPS. Paracetamol de administración intravenosa (IV): Casos de errores de dosificación. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2012.
- (53) Soler AM, Sanchez LM, Monseny AM, de la Maza, Victoria Trenchs Sainz, González MDP, Cabeza FV, et al. Características epidemiológicas de las tentativas de suicidio en adolescentes atendidos en Urgencias. 2016;85(1):13-17.
- (54) Quezada R, Espinoza C, Fuentes N. Manejo general del intoxicado. Rev Hosp Clin Univ Chile 2014;25(3):217-225.
- (55) Martínez R, Vallejo G. Intoxicaciones en España: el Servicio de Información Toxicológica del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Rev Esp Med Legal 2014;40(4):131-132.
- (56) Mintegi S, Esparza M, González J, Rubio B, Sánchez F, Vila J, et al. Recomendaciones sobre la prevención de intoxicaciones. Anales de Pediatría 2015;83(6):440.

(57) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comité de seguridad de medicamentos de uso humano de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2016.

(58) Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. Archivos de Medicina interna 2011;33(1):7-11.

(59) OMS. Epidemiología [Internet]. España; 2018 [Acceso: 6 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/epidemiology/es/>

(60) Mintegi S. Manual de Intoxicaciones en Pediatría. 3rd ed. Madrid: Ergon; 2012.