

Intoxicación por paracetamol

M. Triviño Rodríguez, L. Martínez Sánchez, C. Luaces i Cubells

INTRODUCCIÓN

El paracetamol (acetaminofén) es el analgésico-antipirético más utilizado en el mundo y es también la primera causa de intoxicación medicamentosa (accidental y voluntaria) y de insuficiencia hepática aguda. Datos aportados por el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP) lo sitúan como la primera causa de intoxicación farmacológica en menores de 5 años. Así, y según comunica dicho grupo de trabajo, la ingesta accidental de paracetamol resultó ser el 12,3% del total de intoxicaciones y el 22% de las medicamentosas en un estudio realizado en 37 Servicios de Urgencias Pediátricos entre octubre de 2008 y septiembre de 2009.

CINÉTICA Y FISIOPATOLOGÍA

Tras una dosis terapéutica de paracetamol, la concentración sérica máxima se produce al cabo de 1-2 horas de la ingesta para los comprimidos y 30 minutos para las presentaciones líquidas. La vida media es de 1,5-3 horas y el pico sérico no suele exceder de 20 µg/ml (130 µmol/L).

Este fármaco se metaboliza en el hígado por tres vías distintas: la sulfatación, la glucuronización y la oxidación microsomal en el citocromo P450. Las dos primeras metabolizan el 95% del fármaco y producen moléculas inactivas que se excretan en orina. En el contexto de una sobredosis, estas vías se saturan, desviándose mayor cantidad de fármaco hacia la oxidación, que produce N-acetil-p-benzoquinoinamina (NAPQ1), metabolito hepatotóxico que en condiciones normales se conjuga con el glutatión para ser eliminado vía renal. Cuando el glutatión se agota, el NAPQ1 se liga a macromoléculas hepáticas y provoca necrosis centrolobulillar (Fig.1). En esta situación la vida media del paracetamol se prolonga.

DEFINICIONES

- **Dosis terapéutica de paracetamol:** 15 mg/kg/dosis cada 4-6 horas (máximo 1 g/dosis, 90 mg/kg/día o 4 g/día).

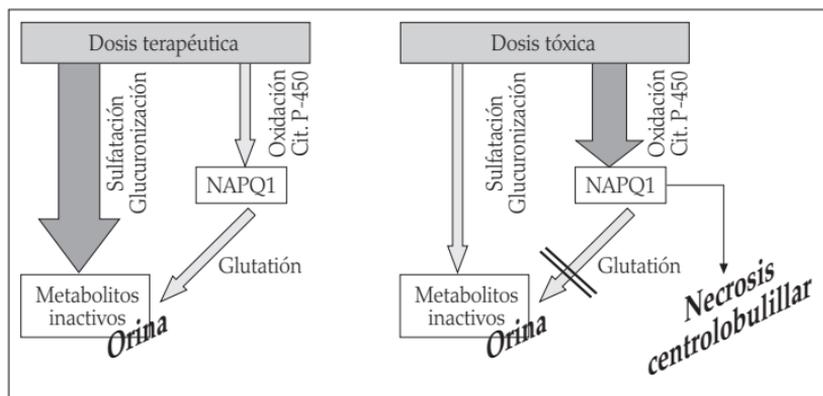


FIGURA 1. Metabolismo del paracetamol.

- **Hepatotoxicidad:** cualquier elevación de ALT y/o AST.
- **Hepatotoxicidad grave:** elevación de ALT y/o AST > 1.000 UI/L.
- **Fallo hepático:** cuando existe encefalopatía hepática.

INTOXICACIÓN AGUDA POR PARACETAMOL (DOSIS ÚNICA)

Definición y clínica

La intoxicación aguda es el tipo más prevalente de intoxicación por paracetamol. Habitualmente, existe un antecedente claro de ingesta de algún preparado de paracetamol en la anamnesis que facilita el diagnóstico. En otros casos, como las intoxicaciones con fin suicida, es obligatorio descartar siempre intoxicación por paracetamol. De esta manera, se pretende evitar que pase desapercibida una ingesta tóxica que se manifestaría con afectación hepática al cabo de varios días, cuando el tratamiento con N-acetilcisteína (NAC) es ya poco eficaz.

Dosis potencialmente tóxica: a partir de **200 mg/kg** en el niño mayor de 6 meses y a partir de **8 g** en el adolescente y adulto, **siempre y cuando no existan factores de riesgo asociados**.

Hay grupos de pacientes que presentan una mayor susceptibilidad para desarrollar hepatotoxicidad por paracetamol; esto es debido al aumento del metabolismo del fármaco hacia NAPQ1. Los **factores de riesgo** implicados se resumen en la Tabla I. En estos casos se consideran potencialmente tóxicas dosis ≥ 75 mg/kg.

En Pediatría se debe prestar especial atención a los **neonatos y lactantes menores de 6 meses** debido a su inmadurez metabólica (no alcanzan la capacidad adulta de acetilación hasta los 20 días y de glucuronoconjugación hasta los 2 meses). Además, son vulnerables a la deshidratación y desnutrición agudas en el contexto de una enfermedad intercurrente, fac-

TABLA I. Factores que aumentan el 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
-

tores que facilitan la toxicidad por paracetamol ya que disminuyen la capacidad de glucuroconjugación, sulfatación y las reservas de glutatión. A todo esto se añade que, en los casos de intoxicación por error de dosificación, es frecuente que el paciente haya recibido múltiples dosis. Por todo lo citado, estos pacientes precisarían un tratamiento más activo, con descontaminación y realización de niveles con dosis estimadas más bajas: **en los neonatos y lactantes pequeños (0-2 meses) deben considerarse potencialmente tóxicas dosis ≥ 75 mg/kg y en lactantes algo más mayores (entre 3 y 6 meses) las dosis superiores a 150 mg/kg.**

La sintomatología predominante en las intoxicaciones por paracetamol es la **hepatotoxicidad**; no obstante se han descrito también casos de afectación renal y electrolítica.

El cuadro clínico se divide clásicamente en cuatro fases, descritas en la Tabla II. La evolución fatal (hacia el *exitus* o trasplante hepático) en intoxicaciones agudas en preescolares es excepcional; no obstante, se han comunicado casos de insuficiencia hepática grave que han respondido al tratamiento conservador.

Hay estudios que objetivan la aparición de **insuficiencia renal** hasta en el 1-2% de los casos, en ocasiones sin afectación hepática acompañante. Es más frecuente en adolescentes y adultos y aparece entre 1 y 8 días de la ingesta de paracetamol, objetivándose el pico máximo de creatinina a los 7 días post-ingesta (rango 3-16 días). Los mecanismos de necrosis hepática y renal son similares, siendo la histopatología compatible con una necrosis tubular aguda. La mayoría de los pacientes recuperan una función renal normal en menos de 1 mes. A diferencia de lo que ocurre en el caso de la hepatotoxicidad, la utilización de NAC en pacientes con insuficiencia renal aguda aislada es discutida ya que en estos casos no se ha demostrado su efecto beneficioso.

TABLA II. Clínica de la intoxicación por paracetamol

	Sintomatología	Análítica
Fase I: 0-24 h	El paciente está asintomático o presenta náuseas y vómitos, malestar general, diaforesis o anorexia a partir de las 6 horas de la ingesta	Normal
Fase II: 24-48 h	Desaparecen los síntomas previos y el paciente permanece asintomático o refiere hipersensibilidad a la palpación de hipocondrio derecho	Hipertransaminasemia, Quick alargado, hiperbilirrubinemia leve, elevación de creatinina
Fase III: 48-96 h	Anorexia, malestar, náuseas y vómitos progresivos; inicio franco de síntomas de insuficiencia hepática y/o renal: coagulopatía, ictericia, alteraciones del nivel de conciencia u oligoanuria	Picos analíticos de alteración hepática y renal; característicamente gran hipertransaminasemia
Fase IV: 4 días – 2 sem.	Evolución progresiva hacia el coma hepático y/o renal. <i>Exitus</i> o autorresolución de la sintomatología	Alteraciones progresivas o normalización en semanas

La intoxicación por paracetamol se ha asociado también a **trastornos electrolíticos** como son la hipofosfatemia e hipopotasemia. Existe un aumento en la fracción de excreción de estos electrolitos, si bien se desconocen los mecanismos implicados.

Manejo

1. Valoración inicial y estabilización

Aunque el paciente con intoxicación aguda por paracetamol se encuentra generalmente asintomático, no hay que olvidar que el manejo de todo niño con una posible intoxicación empieza por la valoración clínica inicial y la estabilización, si se precisa.

2. Valoración del riesgo

Para la valoración inicial del riesgo que presenta el paciente debemos plantearnos dos preguntas, que van a condicionar nuestra actitud diagnóstico-terapéutica:

- ¿Cuál es la probable dosis ingerida?
- ¿Qué tiempo ha transcurrido desde la ingesta?

La secuencia de actuación en relación a las preguntas formuladas se resume en la Figura 2 (algoritmo de actuación en la intoxicación por paracetamol).

Los pacientes que hayan ingerido una dosis no tóxica de paracetamol ($< 200 \text{ mg/kg}$ o $< 8 \text{ g}$ en niños mayores de 6 meses sin factores de riesgo) pueden ser remitidos a domicilio con normas de observación y conducta.

3. Descontaminación digestiva

Si se trata de una ingesta reciente (en las últimas 1-2 horas) de una dosis tóxica o desconocida de paracetamol, está indicada la descontaminación gastrointestinal mediante la administración de **carbón activado** a 1 g/kg . Otras medidas terapéuticas clásicas para evitar la absorción (inducción del vómito, lavado gástrico y administración de catárticos) son agresivas, se han mostrado poco útiles y no están indicadas en la actualidad en esta intoxicación.

4. Exploraciones complementarias

- Analítica: se realizará analítica con hemograma, electrolitos, tiempo de protrombina, ALT/AST, función renal y niveles sanguíneos de paracetamol a partir de las 4 horas de la ingesta. Estos niveles se contrastarán con el **Nomograma de Rumack-Matthew** (Fig. 3) para valorar la indicación de iniciar tratamiento. Este nomograma es el único aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*). No obstante, existen otros publicados en la literatura e incluidos en guías clínicas (como es el caso de Australia o Reino Unido). Es importante puntualizar que el Nomograma de Rumack-Matthew solo es útil en los casos de intoxicaciones agudas por paracetamol y con un tiempo transcurrido desde la ingesta menor a 24 horas. En las circunstancias en que no puede ser aplicado, se ha descrito una alternativa basada en el cálculo de la semivida de eliminación del fármaco (ver más adelante).
- Detección de paracetamol en orina: existen trabajos en adultos que demuestran que la detección de paracetamol en orina es una técnica de cribaje útil para descartar intoxicación por paracetamol. Además, recientemente se ha realizado un estudio en población pediátrica que encuentra una buena correlación entre la determinación de paracetamol en orina y el antecedente de ingesta del fármaco las 24 horas previas. Según este estudio, la detección de paracetamol en orina presenta un valor predictivo negativo del 100%, por lo que los autores concluyen que un test negativo permite descartar la ingesta de paracetamol. En esta situación se hace innecesaria la realización de niveles plasmáticos con la consecuente reducción de coste, tiempo de estancia en Urgencias y menor agresividad para el paciente. Se debe tener presente que la positividad del test indica únicamente ingesta del fármaco, y no intoxicación, por lo que en estos casos sí debería realizarse analítica sanguínea con niveles.

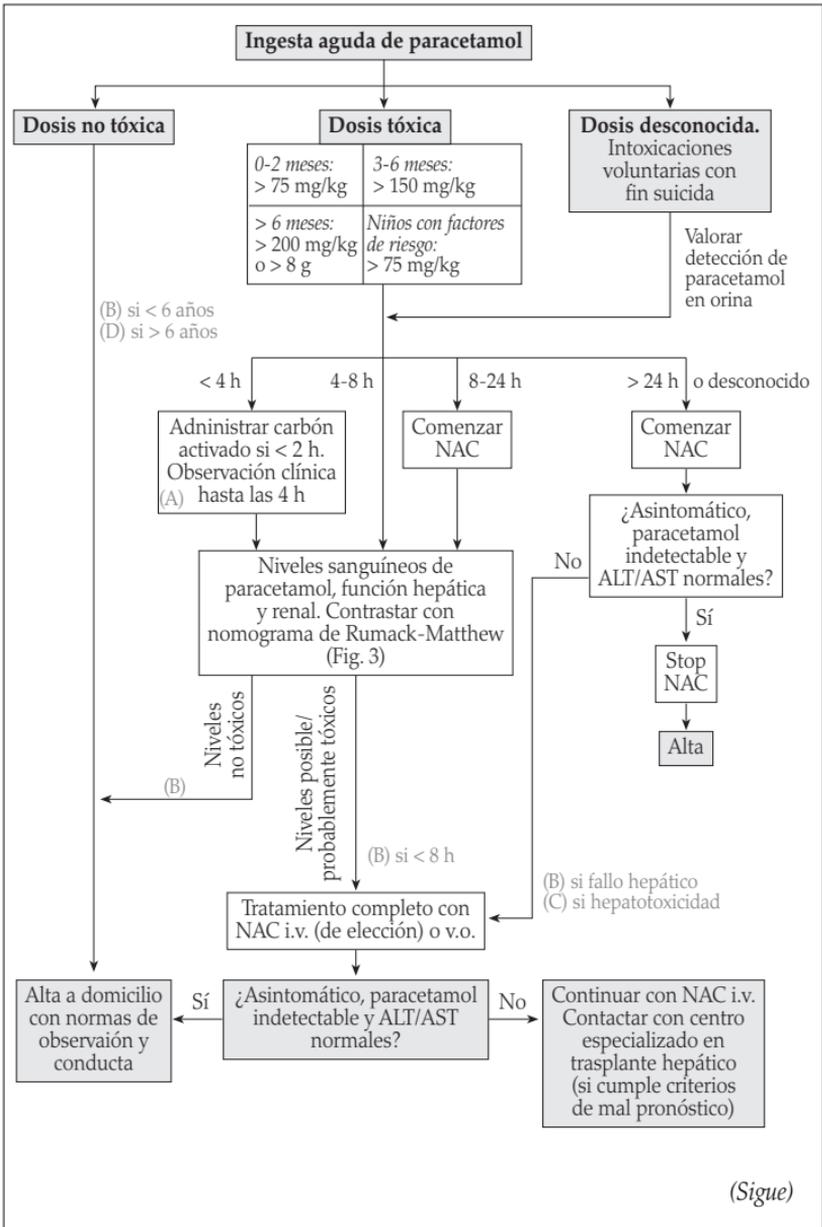


FIGURA 2. Algoritmo de actuación en el paciente con sospecha de intoxicación por paracetamol.

- Se están desarrollando nuevos marcadores (“*paracetamol protein adducts*”) que pueden ser útiles en el diagnóstico y manejo de los pacientes con sospecha de intoxicación por paracetamol. También se están demos-

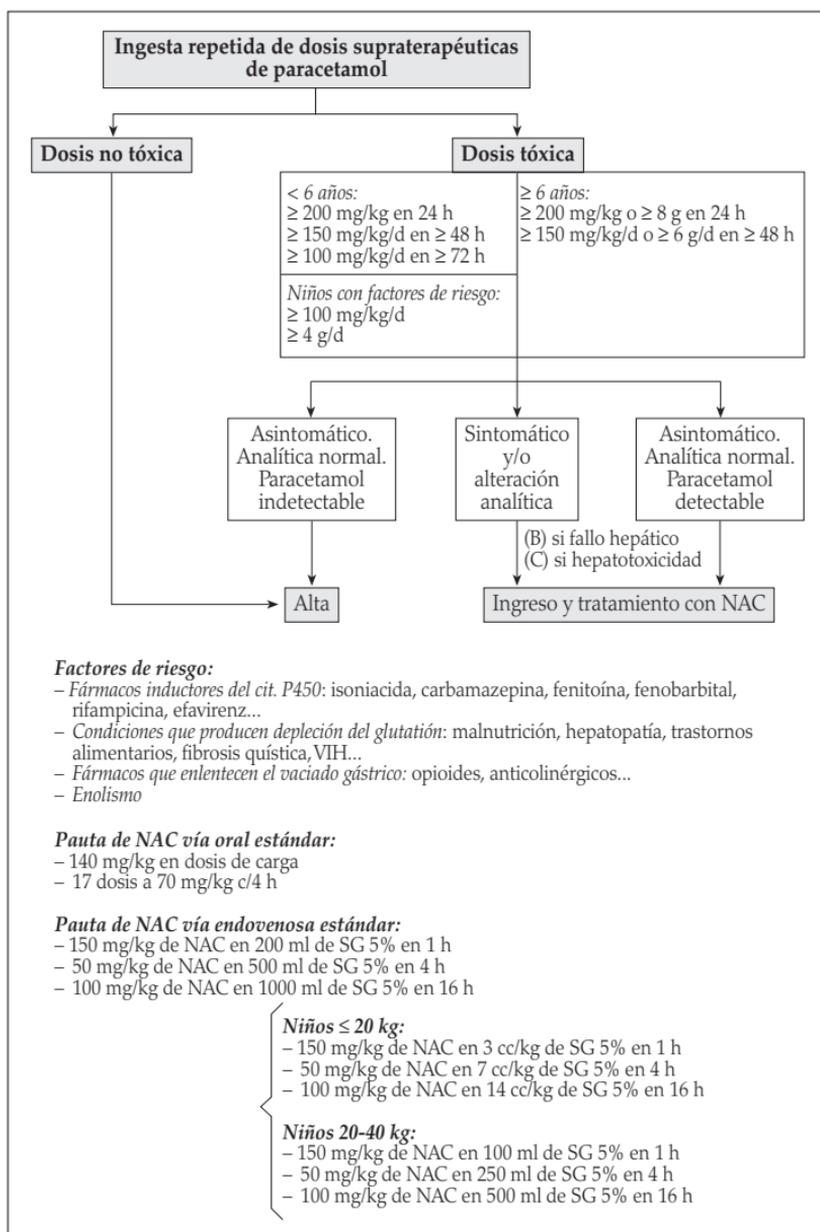


FIGURA 2. (Continuación) Algoritmo de actuación en el paciente con sospecha de intoxicación por paracetamol.

trando útiles en caso de fallo hepático agudo de causa desconocida, ya que permiten detectar a aquellos que son secundarios a una intoxicación por paracetamol.

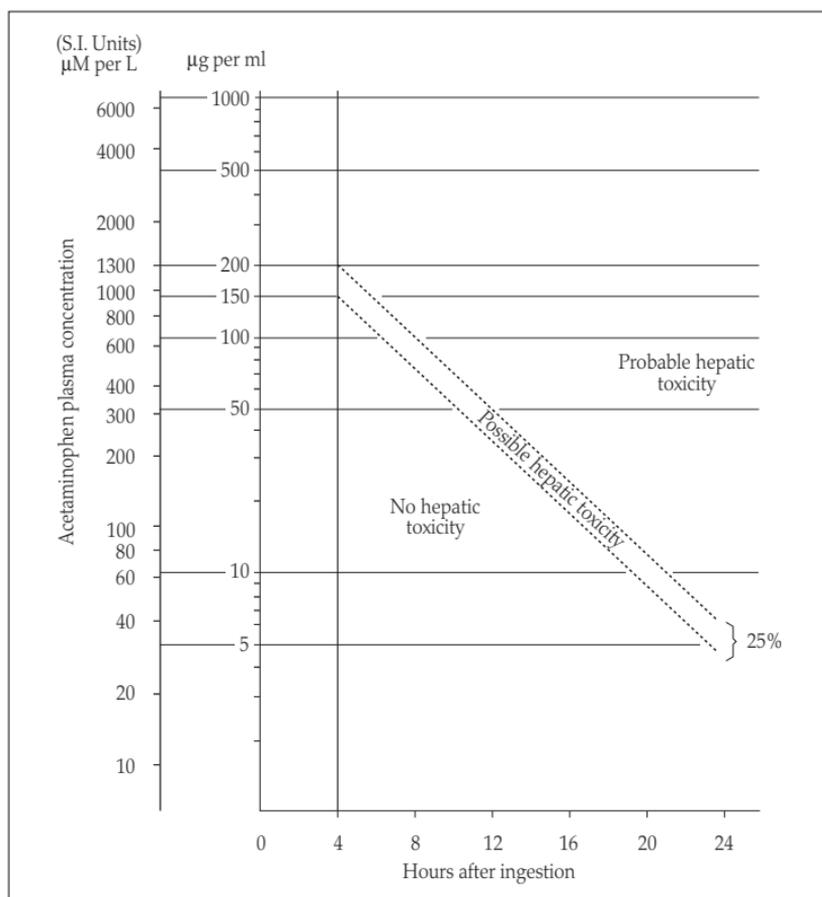


FIGURA 3. Nomograma de Rumack-Matthew (Tomado de: Rumack BH, Matthew H. *Acetaminophen Poisoning and Toxicity. Ped Clin. 1975; 55: 871-876*).

5. Tratamiento

La piedra angular en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol es su antídoto específico, la **N-acetilcisteína** (NAC). La NAC es un precursor metabólico del glutatión, por lo que actúa rellenando sus depósitos hepáticos y conjugándose con la NAPQ1, con lo que anula su efecto hepatotóxico. Es importante tener presente que su máxima eficacia se produce cuando se administra dentro de las primeras 8 horas tras la ingestión del fármaco, por lo que hay que actuar con la mayor rapidez posible. Este tratamiento es largo, costoso por ser intrahospitalario y no está exento de complicaciones, por lo que solo se debe iniciar si existe un riesgo significativo de daño hepático. Este riesgo viene determinado por los niveles séricos de paracetamol a partir de las 4 horas de la ingestión, así como por la presencia de clínica y/o alteraciones en la función hepática.

Indicaciones de NAC

1. Ingesta aguda de paracetamol a dosis tóxicas de menos de 8 horas de evolución y con niveles séricos del fármaco por encima de la línea de posible hepatotoxicidad en el nomograma de Rumack-Matthew.
2. Ingesta aguda de paracetamol a dosis tóxicas de más de 8 horas de evolución. Se inicia la administración de NAC sin esperar el resultado de los niveles séricos de paracetamol, ya que su efectividad disminuye pasado este intervalo de tiempo. Si los niveles están por debajo de la línea de posible hepatotoxicidad, se suspende el tratamiento.
3. Ingesta aguda de paracetamol en niños con factores de riesgo (Tabla I). No existe consenso sobre cuál debe ser el manejo de estos pacientes. En la guía para el manejo del paciente intoxicado por paracetamol de Australia y Nueva Zelanda se recomienda tratar a estos niños cuando el nivel de paracetamol a las 4 horas tras la ingesta es superior a 100 µg/ml.
4. Ingesta aguda de paracetamol a dosis tóxica y de más de 24 h de evolución o tiempo desconocido (el nomograma de Rumack-Matthew no puede ser aplicado). En general se recomienda iniciar NAC hasta obtener niveles sanguíneos de transaminasas y paracetamol. En el caso de que estos resulten normales se puede suspender el tratamiento. Si hay elevación de transaminasas y/o niveles detectables de paracetamol, debe completarse el tratamiento con NAC. Además de valorar los signos analíticos de daño hepático, puede realizarse el cálculo de la semivida de eliminación para decidir la indicación de NAC (ver más adelante).
5. Ingesta aguda de paracetamol a dosis tóxicas e imposibilidad de realizar niveles séricos.
6. Administración de una dosis endovenosa de paracetamol superior a 60 mg/kg. Si se desconoce la dosis administrada se aconseja iniciar NAC si los niveles sanguíneos de paracetamol son > 50 µg/ml a las 4 horas de su administración.

Normas de administración de NAC:

Las pautas endovenosa y oral estándar se resumen en la Figura 4. Estas dos formas de administración de la NAC son igualmente eficaces en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol. La vía oral asocia náuseas y vómitos, mientras que con la vía endovenosa se han descrito reacciones anafilactoides hasta en un 23-48% de los casos según las series. En ambos casos los efectos secundarios suelen controlarse con facilidad y la menor duración de la pauta parenteral (21 horas frente 72 horas) hace que esta sea la de elección en nuestro medio.

Las reacciones anafilactoides son usualmente leves pero pueden ir acompañadas de angioedema, rash cutáneo, broncoespasmo e hipotensión y sue-

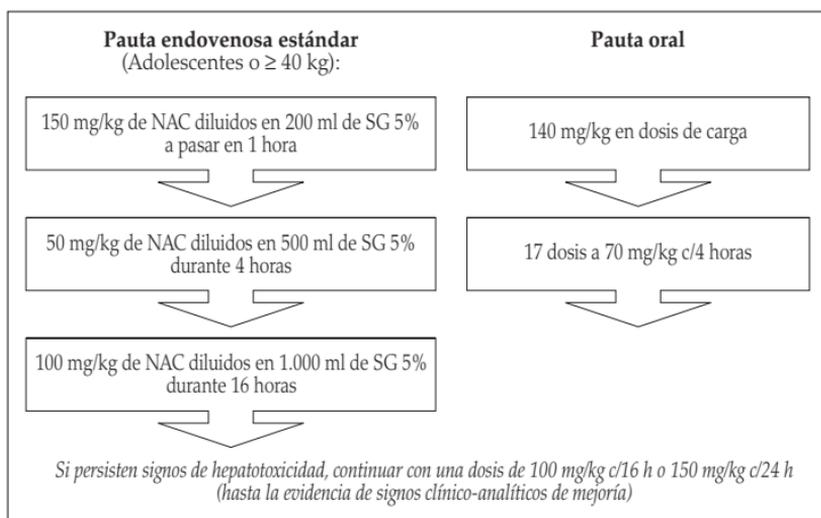


FIGURA 4. Esquema de las pautas endovenosa y oral estándar de la NAC.

len aparecer con la dosis de carga. Son dependientes de la velocidad de infusión, por lo que la NAC se debe administrar lenta en 1 hora. Si se producen estas reacciones se debe interrumpir la infusión, administrar tratamiento (antihistamínicos, corticoides, β_2 -agonistas, etc.) y, una vez asintomático, reiniciar a menor velocidad. Si reaparece la clínica podría optarse por continuar la administración, bajo vigilancia estrecha, por vía oral o por SNG (ya que con esta vía de administración no se han descrito reacciones anafilactoides).

En pacientes asmáticos, el riesgo de presentar este tipo de reacciones es mayor y, además, suelen ser más graves. Por este motivo se recomienda que el tratamiento con NAC en estos casos sea especialmente cauteloso, pudiéndose administrar tratamiento antihistamínico previo al inicio de la infusión (que debe ser especialmente lenta). Incluso en este grupo de pacientes se puede valorar iniciar el tratamiento por vía oral de manera electiva.

Es importante tener presente que el riesgo de presentar una reacción anafilactoide es mayor en pacientes con concentraciones bajas de paracetamol en sangre, hecho que sugiere que tratar a pacientes que probablemente no se van a beneficiar del antídoto aumenta la frecuencia de reacciones adversas.

La infusión endovenosa de NAC puede producir un alargamiento del tiempo de protrombina, tanto en pacientes sanos como en pacientes con intoxicación por paracetamol. El mecanismo es desconocido y al terminar la infusión los valores se normalizan. Es importante tener en cuenta este aspecto a la hora de evaluar pacientes con ingesta aguda de dosis tóxicas de paracetamol en los que el único signo de afectación hepática es el aumento aislado del tiempo de protrombina.

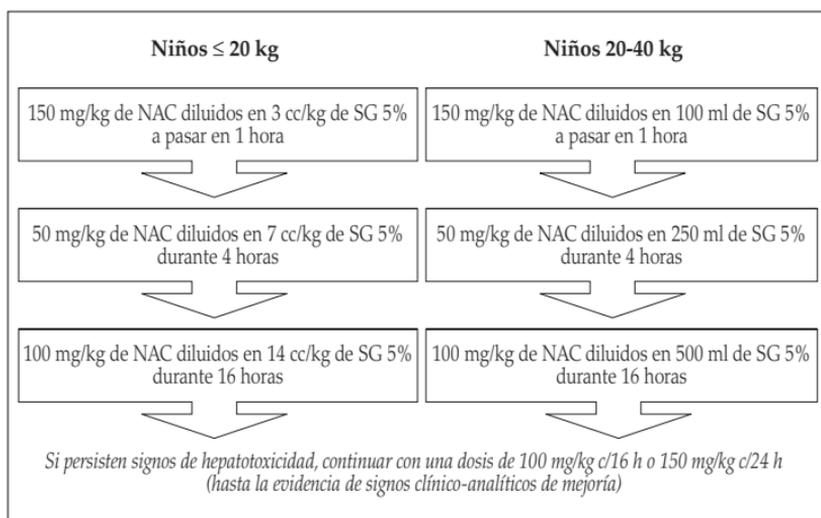


FIGURA 5. Esquema de la pauta endovenosa de la NAC adaptada a niños (en función del peso).

El tratamiento antiemético es útil y debe ser considerado como premedicación en caso de utilizar la pauta oral dada la alta tasa de vómitos y náuseas.

Se ha objetivado que, en niños pequeños, la pauta endovenosa estándar puede causar hiponatremia dilucional y convulsiones secundarias a la gran cantidad de agua libre administrada. Por ello, se debe adecuar la cantidad de volumen total al peso del paciente (Fig. 5).

INGESTA REPETIDA DE DOSIS SUPRATERAPÉUTICAS

La ingesta repetida de dosis supraterapéuticas es una situación que ha aumentado en frecuencia los últimos años y que presenta mayor letalidad que la ingesta única. Todos los casos descritos de *exitus* en preescolares por intoxicación por paracetamol se encuentran en este grupo. Se definen dos grupos de pacientes:

1. Niños en edad preescolar afectados de procesos febriles agudos y generalmente banales, a menudo malnutridos y deshidratados, que reciben por error dosis supraterapéuticas repetidas.
2. Adolescentes y adultos, con enolismo crónico, que toman dosis excesivas repetidas (en cantidad y/o intervalo) como tratamiento de algias diversas.

En estos pacientes el diagnóstico presenta mayor dificultad, pues raramente se da importancia a un fármaco del que solo se imagina un beneficio. La sospecha clínica será vital para iniciar un tratamiento precoz que mejore el pronóstico del enfermo.

TABLA III. Dosis necesaria para producir toxicidad en las ingestas repetidas de dosis supraterapéuticas.

Pacientes <6 años	Pacientes ≥ 6 años	Pacientes con factores de riesgo
≥ 200 mg/kg en 24 h	≥ 200 mg/kg o ≥ 8 g en 24 h	≥ 100 mg/kg/d
≥ 150 mg/kg/d en ≥ 48 h	≥ 150 mg/kg/d o ≥ 6 g/d en ≥ 48 h	≥ 4 g/d
≥ 100 mg/kg/d en ≥ 72 h		

TABLA IV. Aproximación al manejo del paciente con ingesta repetida de dosis supraterapéuticas.

Evidencia clínica o analítica de hepatotoxicidad	Paracetamol detectable en sangre	Recomendaciones
Presente	Presente o ausente	Ingreso, tratamiento de soporte y con NAC
Ausente	Presente	Ingreso, tratamiento de soporte y con NAC
Ausente	Ausente	Alta

Las dosis necesarias para producir toxicidad se especifican en la Tabla III.

En estos casos, el nomograma de Rumack-Matthew no puede ser utilizado. La valoración del riesgo de hepatotoxicidad e indicación de tratamiento con NAC puede realizarse en base a la presencia de signos clínico-analíticos de daño hepático y detección de paracetamol en sangre (Tabla IV). También puede ser útil el cálculo de la semivida de eliminación (ver a continuación).

VALORACIÓN DEL RIESGO CUANDO EL NOMOGRAMA DE RUMACK-MATTHEW NO ES APLICABLE

Las principales circunstancias en las que el nomograma de Rumack-Matthew no puede ser aplicado son:

- Tiempo desconocido desde la ingesta.
- Ingesta aguda de > 24 horas.
- Ingesta repetida de dosis supraterapéuticas.

En estos pacientes, el cálculo de la semivida de eliminación del paracetamol ($t_{1/2}$) puede ayudarnos a valorar la indicación de NAC. Tras una dosis terapéutica, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) del paracetamol es de 2 horas, pero aumenta a más de 4 horas en casos de hepatotoxicidad (debido a que los mecanismos de eliminación del fármaco se saturan). El cálculo de la $t_{1/2}$ requiere dos determinaciones analíticas con niveles de paracetamol y la aplicación de la siguiente fórmula:

TABLA V. Valores del cociente entre 2 determinaciones plasmáticas de paracetamol para intervalos de tiempo de 2 a 12 horas.

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

$$t^{1/2} = \frac{C1}{C2}$$

Donde C1= concentración sanguínea de paracetamol medida al ingreso y C2= concentración sanguínea de paracetamol medida desde 2 h hasta 12 h después de C1.

Una vez calculada esta ratio, se aplica la Tabla V para valorar la probabilidad de hepatotoxicidad.

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

Globalmente, el pronóstico es bueno y la gran mayoría de sobredosis por paracetamol no son sintomáticas ni precisan tratamiento. A pesar de todo, hay un grupo de enfermos (<2% según varios autores) que van a desarrollar hepatotoxicidad grave y que precisarán ingreso hospitalario para tratamiento específico y, en algunos casos, trasplante hepático; en la literatura, hay varios centenares de casos de *exitus* descritos. En la Tabla VI se detallan los principales factores de mal pronóstico y predictores de evolución a trasplante hepático asociados a la intoxicación por paracetamol.

Es preciso recordar que el factor de riesgo más importante que determina la evolución hacia daño hepático y *exitus* tras una intoxicación aguda por paracetamol es el inicio tardío del tratamiento con NAC (más allá de las primeras 8 horas).

Al alta se deben dar normas a la familia sobre signos de alarma. Recordar en este punto que la aparición de clínica renal no se produce hasta al cabo de 1-8 días tras la ingesta de paracetamol, por lo que es importante vigilar la diuresis del paciente al alta.

TABLA VI. Factores de mal pronóstico y predictores de evolución a trasplante hepático asociados a la intoxicación por paracetamol.

Factores de mal pronóstico	Predictores de evolución a trasplante hepático
Dosis alta de paracetamol Enolismo crónico previo Intervalo largo entre la ingesta y la consulta; a partir de 24 h Tratamiento tardío con NAC Intentos de suicidio Edad entre 10 y 17 años Otras drogas hepatotóxicas concomitantes Intoxicación crónica Lactato > 3,5 mmol/L	Tiempo de Quick > 37 seg a las 24 h o INR > 2 a las 24 h, INR > 4 a las 48 h, INR > 6 a las 72 pH < 7,3 a las 24 h Creatinina > 3 mg/dl Encefalopatía hepática grados III o IV Hipofosfatemia Hiperbilirrubinemia > 90 µmol/L Hipotensión refractaria

BIBLIOGRAFÍA

- Buckley N, Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Clin Evid* (online) 2007; 4: 2101 (último acceso 30-10-2011). Accessible desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450343>
- Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA; Panel of Australian and New Zealand clinical toxicologists. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand – explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centers. *Med J Aust.* 2008; 188: 296-301.
- Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, et al. American Association of Poison Control Centers. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* (Phila). 2006; 44: 1-18.
- Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol.* 2008; 4: 2-6.
- Martínez L, Quintillá JM, Molina E, Castanyer T, Barceló B, Valls A, et al. Estudio preliminar sobre la utilidad de la detección de paracetamol en orina para descartar la ingesta del fármaco en pacientes pediátricos. *Emergencias.* 2012 (en prensa).
- Puiguiriguer J, Barceló B, Castanyer T, Nogué S. Assessing risk of liver toxicity in acute paracetamol intoxication when basing treatment on a Rumack-Matthew toxicity nomogram is not feasible. *Emergencias.* 2010; 22: 365-8.
- Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol* (Phila). 2009; 47: 81-8.
- Sztajnkrzyer MJ, Bond GR. Chronic acetaminophen overdosing in children: risk assessment and management. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13: 177-82.
- Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J.* 2002; 19: 202-5.
- Wolf SJ, Heard K, Sloan EP, Jagoda AS; American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the management of patients presenting to the emergency department with acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med.* 2007; 50: 292-313.