

Insuficiencia hepática aguda por sobredosis accidental de paracetamol. Causas

Acute hepatic failure due to accidental overdose of paracetamol. Causes

Maria Asunción Urbón Puigbarraca¹

¹ Farmacéutica comunitaria.

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v60i3.8775>

Artículo de Revisión Review Article

Correspondencia

Correspondence

Maria Asunción Urbón Puigbarraca
Corregidor Diego de Valderrabano, 32-
2A 28030 Madrid
Correo electrónico: mariaasuncionur-
bon@redfarma.org

Received: 28.02.2019

Accepted: 24.06.2019

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de sobredosis accidental con paracetamol que ocasionaron insuficiencia hepática aguda en el paciente y las causas de las sobredosis.

Método: Búsqueda bibliográfica de estudios de investigación originales, publicados desde enero del año 2010 hasta noviembre del 2018.

Resultados: Los pacientes ADULTOS que desarrollaron insuficiencia hepática aguda por sobredosis accidental con paracetamol, la gran mayoría eran polimedificados con opiáceos, pacientes que buscaban calmar el dolor, con una deficiente supervisión del tratamiento por parte de los médicos prescriptores y de los farmacéuticos, lo que dio lugar a la automedicación, la duplicidad, y como consecuencia "la sobredosis".

En los NIÑOS, menores de 18 años, la principal causa fue ocasionada por errores de los cuidadores: confusión en la pauta de alternancia con ibuprofeno, por confundir la dosis y por pauta incorrecta a la edad y peso.

Conclusión: Existen casos de insuficiencia hepática aguda por sobredosis accidental con paracetamol, siendo las causas principales las ocasionadas por el sistema sanitario: deficiente gestión y supervisión del tratamiento por centros médicos y farmacias.

El grado de conocimiento de la medicación por el paciente es alarmante la percepción de "inocuo", independiente de la dosis, entendida como la ausencia de toxicidad.

Palabras clave: paracetamol; acetaminofeno; fallo hepático agudo; causas; sobredosis.

ABSTRACT

Objective: To determine the scientific evidences of accidental overdose with acetaminophen that caused acute liver failure in patients and the causes of the overdose.

Method: Bibliographic search of original research studies, published from January of 2010 to November of 2018.

Results: Of the patients that developed acute liver failure due to accidental overdose with acetaminophen, the great majority were polymedicated with opiates; patients that seeked to calm the pain, thus a poor supervision of the treatment by the prescribing doctors and the pharmacists, gave place to self-medication, duplicity, and overdose.

In children, younger than 18 years of age, the principal cause was produced by mistakes of the caregivers: confusion in the alternating pattern with ibuprofen, due to confusion of the dose and correct guideline of age and weight.

Conclusion: Cases of hepatotoxicity and acute liver failure exist due to accidental overdose with acetaminophen, being the main causes those produced by the health system: poor management and supervision of treatment by medical centers and pharmacies.

Patient medication knowledge: on the part of the patients, the perception of "innocuous" is alarming, regardless of the dose, understood as the absence of toxicity.

Keywords: Paracetamol; Acetaminophen; Acute Liver Failure; Causes; Drug Overdose.

INTRODUCCIÓN

El paracetamol o acetaminofeno es un analgésico y antipirético ampliamente utilizado alrededor del mundo desde el año 1955. Existen diversas formas farmacéuticas con diferentes dosis y concentraciones: cápsulas/comprimidos, suspensiones, polvo, supositorios y en inyectables. Por ser un medicamento seguro es utilizado en todos los grupos de edad, desde el neonato hasta el anciano, incluyendo a las embarazadas⁽¹⁾.

En la década de los años 80 se puso en evidencia su hepatotoxicidad por sobredosis y por consumo de alcohol. A pesar de ello, el paracetamol es seguro, siempre que la dosis se ajuste a la idiosincrasia particular de cada paciente: peso, edad, estado nutricional, consumo de alcohol, administración de otros medicamento hepatotóxicos, y si hay alteraciones previas de la función hepática y renal⁽²⁾

El problema es el intervalo pequeño entre la dosis terapéutica máxima y la dosis tóxica. Pues cualquier error o duplicidad, una vez pasado el límite de la dosis máxima, puede ocasionar daño hepático grave que puede derivar en trasplante, o el fallecimiento del paciente, o bien, la remisión espontánea. El estudio multicéntrico SALT⁽³⁾ realizado en Europa, en pacientes con insuficiencia hepática aguda, expuestos a medicamentos hepatotóxicos, pone en evidencia la alta presencia de paracetamol con respecto de otros medicamentos.

La dificultad es detectar la sobredosis porque los síntomas iniciales no son precisos y se pueden confundir con un cuadro viral intestinal⁽⁴⁾. El problema puede agravarse por automedicación, tanto por medicamentos OTC (Over-the-counter), como por consumo de plantas medicinales⁽⁵⁾. Interesa conocer la presencia e importancia de: los casos de sobredosis accidentales por paracetamol con resultado de daño hepático y sus causas.

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de sobredosis accidental con paracetamol que ocasionaron insuficiencia hepática aguda en el paciente y las causas de las sobredosis.

MÉTODO

Búsqueda bibliográfica de estudios de investigación originales, publicados desde el año 2010 hasta noviembre del

2018. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos Medline, Embase, Lilacs, Scielo. En los idiomas: inglés, español y francés.

Los criterios de inclusión son los estudios originales que aportan información sobre la sobredosis accidental de paracetamol para poder analizar los datos e información de sus resultados.

Definiciones.

Intoxicación aguda. Dosis única: una sola administración, con una dosis superior a la máxima terapéutica.

Intoxicación crónica. Dosis múltiples: administración de más de una dosis en el transcurso del día, y/o posteriores; resultando ser superior de la dosis terapéutica máxima diaria.

Palabras clave: paracetamol, acetaminofeno, fallo hepático agudo, causas, sobredosis.

RESULTADOS

De los 142 trabajos encontrados, se seleccionaron 29 trabajos originales en los que fue posible extraer, todos o algunos de los siguientes datos de interés para el estudio, tanto en adultos como en niños: edad, sexo, medicamentos implicados, y las causas.

En los ADULTOS, el mal uso del paracetamol solo o en combinación con otros medicamentos, puede llevar al fallecimiento del paciente. Los investigadores Hopkins RE et al.⁽⁶⁾, en un estudio retrospectivo, evidenciaron que la principal causa de muerte fue por toxicidad múltiple de fármacos en 360 casos (81,6%), con codeína 173 (39%), con medicamentos OTC en 63 casos (36,4%). Siendo las causas atribuidas al médico prescriptor y a la farmacia (farmacéutico): por dosis excesivas y uso prolongado en el 24% de los casos. Atribuidos al paciente: por exceder la dosis diaria recomendada, por confundir marcas y genéricos como diferentes y tomar ambos, en el 13% de los casos.

Todos los pacientes con dolor crónico mal controlado presentaron un incremento de la impulsividad en comparación con la población en general, según el estudio realizado por Pezzia C et al.⁽⁷⁾, porque los pacientes buscaron calmar el dolor sin tener en cuenta las consecuencias negativas de la sobredosis. El 70% de los casos describieron el dolor crónico como problema para automedicarse.

En la Tabla 1 se muestran los principales factores implicados en el fallo hepático agudo por sobredosis accidental de paracetamol para el tratamiento del dolor. Los medicamentos más frecuentemente implicados fueron: la combinación de paracetamol con opiáceos (Ej. Débiles: codeína,

tramadol. Fuertes: fentanilo, oxicodona, etc.), los resultados varían desde el 32,2% al 70% de los casos según los diferentes investigadores. Destacar que no solamente la presencia del paracetamol como principio activo único es un factor,

sino que además existen casos por consumo de tres o más bebidas alcohólicas al día, por duplicidad terapéutica. Y la “automedicación” del 17% al 77% de los casos.

Tabla 1. Contexto de la sobredosis accidental con paracetamol

Autores	Lugar Periodo	Casos N (♀/%)	Edad media años	Paracetamol y opiáceos N (%)	Paracetamol solo N (%)	Auto-medicación N (%)	Duplicidad N (%)	Consumo de alcohol N (%)
Hopkins RE et al. 2018 ⁽⁶⁾	Australia 2002-2012	441 (87,0%)	48	Codeína: 173 (39) Oxicodona: 53(12,0) Metadona: 48 (10,8)	37 (8,4)	102 (23%) Doxilamina	23 (13,3)	97 (22,0) ^H
Pezzia C et al. 2017 ⁽⁷⁾	EEUU 2007-2013	51 (78,4%)	34	31 (60,8)				(19,0)
Serper M et al. 2016 ⁽⁹⁾	EEUU 1998-2012	411 (78,1%) T	37	22 (68,9)	113 (56,8)	38 (43,7%) Difenhidramina		(18,8) ^T
Craig DG et al. 2011 ⁽¹⁰⁾	UK 1992-2008	110 (60,0%)	40	38 (40)	43 (45,3)		14 (14,7)	52 (52,5)
Rubin JB et al. 2018 ⁽¹¹⁾	EEUU 2000-2016	454 (70,0%)		70% ♀ 52% ♂		77%		
Tong HY et al. 2015 ⁽¹²⁾	España 2005-2010	208 (50,0%)	38,5	46% (N ATC)		17% (M ATC)		
Craig DG et al. 2011 ⁽¹⁶⁾	UK 1992-2008	177 (49,7%) T	39 ^T	48 (32,2)			34 (22,8)	83 (53,5) ^T

^T Total, suma de casos por sobredosis accidental y por suicidio.

^H Consumo de alcohol y heroína.

Cabe señalar que los errores atribuidos al paciente por automedicación aumentan, por el fácil acceso a los medicamentos en que no es necesaria la prescripción previa, para tratar sus dolores o síntomas identificados por el mismo paciente⁽⁸⁾. La doxilamina estuvo presente en 102 casos (23%)⁽⁶⁾, la difenhidramina en 38 casos (43,7%)⁽⁹⁾. Duplicidad por paracetamol y OTC en 23 casos (13,3%)⁽⁶⁾ y en 14 casos (14,7%)⁽¹⁰⁾.

Los investigadores Rubin JB. et al.⁽¹¹⁾ de 454 casos, hallaron que el 77% de los casos eran por automedicación y el 23% por medicamentos prescritos. Tong HY et al.⁽¹²⁾ determinaron que el 80% de los casos con intoxicación crónica por paracetamol presentaban hepatotoxicidad, de los cuales el 37% desarrolló insuficiencia hepática aguda; la automedicación, por medicamentos del grupo M (según la clasificación ATC), estuvo relacionada en el 17% de los casos.

La labor de los farmacéuticos de varios hospitales franceses⁽¹³⁻¹⁵⁾, en la supervisión del tratamiento prescrito con paracetamol, permitió detectar errores de prescripción y su posterior corrección a la dosis adecuada al paciente. En

1256 prescripciones, el 21% de ellas, no estaban adaptadas: al peso, al consumo crónico de alcohol, o bien, por la alteración previa renal o hepática⁽¹³⁾. En otro hospital, analizadas 343 prescripciones: el 14% no se adaptaron al peso en menores de 50 Kg., o bien no se tuvo en cuenta la edad superior de 65 años; y el 17% no tuvieron en cuenta la psicopatología⁽¹⁴⁾. En otro estudio hospitalario se analizaron 44,404 prescripciones, de las cuales 480 fueron con sobredosis por peso o por duplicidad⁽¹⁵⁾

Existe dificultad en diagnosticar la sobredosis por paracetamol y el consiguiente retraso en el tratamiento^(11,12,16), a veces solo se detecta por determinar la presencia de los metabolitos del paracetamol en suero. Principalmente, por fallo en los mismos pacientes en reconocer la sobredosis de paracetamol^(17,18). Los investigadores Khandelwal N. et al.⁽¹⁷⁾ estudiaron 119 casos de fallo hepático agudo sin etiología determinada, analizaron la presencia del metabolito de paracetamol en suero, los resultados obtenidos fueron positivos en el 94,5% de los casos y de estos: el 18% dieron concentraciones elevadas de metabolito por sobredosis.

Las evidencias demuestran que los pacientes desconocen la dosis máxima y la hepatotoxicidad^(8,19-21). Boudjemai Y et al.⁽¹⁹⁾ realizaron una encuesta en los servicios de urgencia de un hospital francés, a los pacientes no graves; de 73 encuestas, con una edad media de 43 años, el 38% no creía que hubiera una dosis dañina. Otra encuesta realizada por Cipolat L et al⁽²⁰⁾ en los centros de salud franceses, a 819 pacientes; el 37,5% desconocían que hubiera una dosis excesiva dañina. Severin AE et al⁽²¹⁾ realizaron un estudio en 24 farmacias francesas a los clientes que solicitaron medicamentos sin receta con contenido de paracetamol; de 302 encuestados, solo el 30,80% conocía el riesgo de hepatotoxicidad y el 40,70% conocía el riesgo de hepatotoxicidad con consumo de alcohol.

En dos casos descritos de mujeres en su segundo trimestre de embarazo^(22,23), consideraron, que el paracetamol era “inocuo”, una para aguantar el dolor de espalda en un funeral, y la otra por un dolor de muelas. En ambos casos desarrollaron insuficiencia hepática aguda, fueron sometidas a trasplante y perdieron el feto.

Por otro lado, se describe un caso de baja supervisión de peso en adultos con enfermedad de Crohn⁽²⁴⁾, en que no se tuvo en cuenta su estado nutricional.

El mayor tiempo en acudir a los servicios médicos de urgencia está asociado a un peor pronóstico^(12,16). Las mujeres tardan más que los hombres: 72h las mujeres y 48h los hombres⁽¹¹⁾. También demoran más tiempo en acudir a los servicios médicos los crónicos con respecto a los casos por intoxicación aguda^(12,25). Tabla 2.

Tabla 2. Tiempo en acudir a los servicios médicos

	Tiempo en acudir a los servicios médicos.	
	1 única Sobredosis	Sobredosis escalonadas
Tong HY et al. 2017 (<18años) España ⁽²⁵⁾	6,83h	52,30h
Tong HY et al. 2015 España ⁽¹²⁾	9,00h	49,60h
Craig DG et al. 2011 UK ⁽¹⁶⁾		>12h-135h
Rubin JB et al. 2018 EEUU ⁽¹¹⁾		72h ♀ 48h ♂

La intoxicación por dosis múltiples, también está asociada a un peor pronóstico con respecto a la intoxicación por dosis única. Desarrollaron insuficiencia hepática aguda el 15% de casos por dosis múltiple y el 2,20% por dosis única⁽¹²⁾. Por dosis única fallecieron el 27,80% y por dosis múltiple el 37,30%⁽¹⁶⁾ Las mujeres tienen peor pronóstico que los hombres por tener reducido el tiempo de eliminación con respecto a los hombres en un 22%⁽¹¹⁾.

Existe alarma por el incremento de los casos de insuficiencia hepática aguda por sobredosis accidental de paracetamol^(6,12). El número de fallecidos, en tres estados de Australia, se duplicó en 10 años, del 2002 al 2012⁽⁶⁾; en un hospital terciario español, la incidencia anual de casos atendidos ha pasado de 2 por 10.000 habitantes en el año 2005 a 3,4 en el 2010⁽¹²⁾.

La Tabla 3. Detalla las causas de sobredosis accidental con paracetamol, como resultado de las investigaciones que las han puesto en evidencia. Unas atribuidas al sistema sanitario y otras al mismo paciente.

Tabla 3. Causas de sobredosis accidental por paracetamol en adultos

Sobredosis accidental en adultos atribuidas a:	Causas:
Sistema sanitario (médicos, farmacéuticos)	Baja supervisión del tratamiento por médicos prescriptores y farmacéuticos
	Dolor crónico mal gestionado.
	Errores de prescripción.
Paciente	Los pacientes desconocen la dosis máxima por riesgo de hepatotoxicidad.
	Sobredosis por única toma o escalonada.
	Creer que marcas y genéricos son diferentes medicamentos.
	Creer que son iguales, presentaciones de un mismo medicamento a diferentes concentraciones.
	Sobredosis por sumar a la medicación prescrita, el paracetamol contenido en OTC, EFP

Con respecto a los NIÑOS, menores de 18 años, la sobredosis tóxica accidental por paracetamol es muy frecuente por errores de los padres o de sus cuidadores⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Los investigadores Tong HY et al⁽²⁵⁾, en un estudio retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario de la Paz, Madrid (España), en 81 pacientes menores de 18 años, por sobredosis de paracetamol. Hallaron que en 38 casos (42,20%) fue por error accidental, la edad media fue de 2,65 años; por una única dosis en 32 casos y por dosis múltiple en 4 casos. Por suicidio 43 casos (47,80%), todos en una sola dosis, la edad media de 15 años, la mayoría de sexo femenino el 90,50%.

Rajanayagam J et al.⁽²⁶⁾ en un estudio retrospectivo, realizado en Australia y Nueva Zelanda, sobre los errores en la dosis y frecuencia de administración de paracetamol, en niños con insuficiencia hepática aguda. En el 57% de los casos fueron por errores del cuidador: por administrar a intervalos de 4 horas con diferente nombre y/o por doblar la dosis. La edad media de 2,6 años, necesitaron trasplante el 21,40% y el 7,14% falleció.

Leonis MA et al.⁽²⁷⁾ en un estudio observacional realizado en Estados Unidos (EEUU), Canadá y Reino Unido (UK), en niños menores de 18 años atendidos por insuficiencia hepática aguda. Determinaron que la sobredosis accidental con dosis única estuvo presente en 20 casos (23,50%), el resto fue por suicidio. Por dosis múltiples en 20 casos (87%), el resto fue por suicidio. La edad media incluyendo el suicidio: por dosis única 15,2 años y por dosis múltiples 3,5 años.

Los errores más comunes del cuidador fueron: confundir la posología correcta de las concentraciones dadas en el envase^(25,26,28-31); error en pauta al alternar con ibuprofeno y también por duplicidad al administrar diferentes marcas comerciales⁽²⁵⁾, y por OTC⁽²⁷⁾.

El caso descrito de un neonato de 26 días, en que se le administró doble dosis, a cada 4 horas durante 3 días; la madre creyó que la dosis era la misma que le habían prescrito para otro hijo⁽²⁹⁾.

Otro caso de neonato de 22 días, la madre interpretó erróneamente el tanto por ciento de la dosis prescrita con la concentración del envase⁽³⁰⁾. Este mismo error también se cometió en otro caso, pero por el médico prescriptor, en un neonato de 9 días⁽²⁸⁾.

Igual que ocurre en los adultos, también existe dificultad en el diagnóstico en menores de 18 años, por no relacionarlo previamente con el paracetamol^(25,27,32). Alonso EM et al.⁽³²⁾ analizaron la presencia de metabolito en suero, en 190 casos de fallo hepático agudo con etiología sin determinar, obtuvieron concentraciones de sobredosis en 21 casos (11%), 6 de ellos con edad entre 1 y 2 años, 9 casos entre 10 y 17 años.

El cuidador no informa al servicio médico del paracetamol contenido en medicamentos OTC. Principalmente en los casos por dosis múltiple^(16,27), solamente el 22% de los casos son diagnosticados por el médico de cabecera y por dosis única en el 97% de los casos⁽²⁷⁾.

El pronóstico empeora en los casos de sobredosis múltiples, por el retraso en acudir a los servicios médicos 52,30h y los de dosis única 6,83h. Desarrollaron fallo hepático agudo el 27,30% por dosis múltiple y el 1,30% por dosis única⁽²⁵⁾.

Según el estudio de Leonis MA et al.⁽²⁷⁾ La supervivencia a los 21 días es menor en los casos de dosis múltiples, del 68% y con dosis única el 92%. La mortalidad fue del 12% en los casos de dosis múltiples y del 2,40% por dosis única. El tiempo prolongado de exposición al paracetamol fue mayor para el intervalo de edad de 3 a 7 años, en el 51% de los casos.

El grado de conocimiento del cuidador, en una encuesta realizada por Figueroa FN et al.⁽³³⁾ a 202 madres que acudieron al servicio de urgencias por fiebre en Colombia, con niños menores de 15 años. El 15% de las madres respondieron con sobredosis como terapéuticas y la edad media de los niños fue de 2,9 años.

Seper M et al.⁽³⁴⁾ determinaron que menos del 50% de las prescripciones eran comprendidas por el paciente. Adecuar la información a cada paciente, verbal y escrita, incrementó la comprensión con respecto a informar sólo verbalmente o por escrito.

En la Tabla 4, refleja las causas de sobredosis accidental con paracetamol en niños menores de 18 años. Son el resultado de las investigaciones que las han puesto en evidencia. Unas atribuidas al sistema sanitario y otras a los padres o cuidadores.

Tabla 4. Causas de sobredosis con paracetamol en niños, menores de 18 años

Sobredosis accidental en menores de 18 años atribuidas a:	Causas:
Cuidadores, padres.	Alternar con ibuprofeno.
	Duplicidad por automedicación OTC, EFP
	Pauta de cada 4 horas en lugar de 6h.
	Sobredosis por marcas comerciales a diferentes concentraciones.
Sistema sanitario (médicos, farmacéuticos)	Baja supervisión Errores de prescripción

DISCUSIÓN

El dolor se evidencia como la primera causa que predispone al paciente a la sobredosis accidental^(6,9,10,11,12), tanto en enfermos crónicos en tratamiento con opiáceos, como por dolores agudos.

La gestión del dolor por parte del paciente, o sea, la automedicación, predispone a la sobredosis principalmente si cree que es inocuo, que no tiene dosis tóxica, ni dañina⁽¹⁹⁻²¹⁾ y el riesgo es mayor en los mayores de 55 años⁽²⁰⁾.

En los estudios analizados, se prescribió paracetamol a la dosis máxima terapéutica, Michna E et al.⁽³⁵⁾, ante la recomendación de la Food and Drug Administration (FDA) de evitar la asociación de opiáceos con paracetamol por incrementar el riesgo de hepatotoxicidad, estudio las evidencias y consecuencias en el paciente de tal medida, llegando a la conclusión de que es más eficiente prescribir a la dosis mínima terapéutica para evitar la sobredosis por error.

En cuanto a los NIÑOS, menores de 18 años, existe preocupación, por el incremento de casos. Errores atribuidos por administrar a cada 4h paracetamol con diferentes nombres comerciales, otro error común es el propiciado por la pauta de alternar con ibuprofeno^(25,26). Otra causa, es no ajustar la dosis en neonatos, menores de un mes⁽²⁸⁾. La confusión por preparados comerciales a diferentes dosis es importante, aunque en España todos los preparados comerciales en solución son de 100mg/ml, pero en EEUU y UK existen, además, presentaciones con menor concentración 32mg/ml; en Francia 24mg/ml. El cambio de país lleva al cuidador a administrar la misma cantidad como el envase original del país de procedencia y en España suele ser tres veces más concentrado. Un caso interesante es el descrito por Aabideen K, et al⁽³¹⁾ unos padres británicos querían acusar a un hospital español por prescripción de sobredosis de paracetamol a su hijo de 14 meses, pero en realidad, no comprendieron la dosis correcta.

Esto último es muy importante en un país que recibe constantemente a personas de países muy diversos. Contrastar y hacer entender la dosis correcta, es un nuevo reto para los farmacéuticos que atienden a personas extranjeras, además de asegurarse siempre del buen uso del paracetamol en beneficio de todos los pacientes, sin distinción de edad y ni procedencia.

Hacer énfasis en que el incremento de la automedicación^(6,8) está relacionada con el fácil acceso a la información, gracias a los medios de comunicación electrónicos y al medicamento sin receta⁽⁸⁾. Los médicos rara vez obtienen la historia completa de los medicamentos que incluyan todas las especialidades de venta libre que el paciente está tomando; la formulación, dosis exacta y frecuencia de administración⁽¹⁸⁾. Los padres o cuidadores, tampoco dan esa información en la historia⁽²⁵⁾.

Lamentablemente, resulta paradójico que a pesar del fácil acceso a la información, el grado de conocimiento del buen uso de paracetamol por parte del paciente es insuficiente, menos del 50%. Tanto los que lo toman por prescripción como en aquellos que se automedican^(19-21,34). Solo superan en grado de conocimiento aquellos pacientes que lo adquieren por indicación farmacéutica.

LIMITACIONES

Los resultados sobre la automedicación obtenidos por los investigadores, no son comparables por ser de países diferentes con legislaciones diversas, que implican la presencia o no, de medicamentos en los supermercados. En España y Francia solo están disponibles en las farmacias. Sin embargo, en el Reino Unido y en Estados Unidos hay disponibilidad de paracetamol con codeína en los supermercados.

CONCLUSIÓN

Existen casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática aguda por sobredosis accidental con paracetamol, siendo

las causas principales las ocasionadas por el sistema sanitario: deficiente gestión y supervisión del tratamiento por centros médicos y farmacias.

Por parte del paciente es alarmante la percepción de “inocuo”, independiente de la dosis, entendida como la ausencia de toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, et al. Paracetamol in therapeutic dosages and acute liver injury: causality assessment in a prospective case series. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:80. doi: 10.1186/1471-230X-11-80
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):587-607. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.005
- Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for Acute Liver Failure in Patients Exposed to NSAIDs or Paracetamol. *Drug Saf.* 2013; 36:135-144. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7
- Larsen F, Wendon J. Understanding paracetamol-induced liver failure. *Intensive care medicine.* Intensive Care Med 2014; 40:888-890. doi: 10.1186/1471-230X-11-80
- Biolato M, et al. Liver transplantation for drug-induced acute liver failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(1):37-45. PMID: 28379596
- Hopkins RE, Dobbin M, Pilgrim JL. Unintentional mortality associated with paracetamol and codeine preparations, with and without doxylamine, in Australia. *Forensic Sci Int.* 2018; 282:122-126. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.11.026
- Pezzia C, Sanders C, Welch S, Bowling A, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Psychosocial and behavioral factors in acetaminophen-related acute liver failure and liver injury. *J Psychosom Res.* 2017;101:51-57. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.08.006
- Wróblewski T, Kobryń K, Koziet S, Ołdakowska-Jedynak U, Pinkas J, Danielewicz R, et al. Acetaminophen (Paracetamol) induced acute liver failure - A social problem in an era of increasing tendency to self-treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2015;22(4):762-767. doi: 10.5604/12321966.1185790.
- Serper M, Wolf MS, Parikh NA, Tillman H, Lee WM, Ganger DR. Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcomes in Overdose With Acetaminophen Alone or With Combination Products: Results From the Acute Liver Failure Study Group. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50(1):85-91. doi: 10.1097/MCG.0000000000000378.
- Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71(2):273-282. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03819.x.
- 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.* 2018; 16(6): 936-946. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.042
- Tong HY, Medrano N, Borobia AM, Martínez AM, Martín J, Ruiz JA, et al. Hepatotoxicity induced by acute and chronic paracetamol overdose in adults. Where do we stand? *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015; 72(2): 370-378. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.05.011.
- Pace JB, Nave V, Moulis M, Bourdelin M, Coursier S, Jean-Bart E, et al. Prescription of acetaminophen in five French hospitals: What are the practices? *Thérapie.* 2017; 72(5):579-586. [Artículo en francés] doi: 10.1016/j.therap.2017.01.007
- Viguiet F, Roessle C, Zerhouni L, Rouleau A, Benmelouka C, Chevallier A, et al. Clinical pharmacist influence at hospital to prevent overdosed prescription of acetaminophen]. *Ann Pharm Fr.* 2016; 74(6): 482-488. [Artículo en francés] DOI: 10.1016/j.pharma.2016.03.004
- Charpiat B, Henry A, Leboucher G, Tod M, Allenet B. Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital. *Ann Pharm Fr.* 2012; 70(4): 213-218. doi: 10.1016/j.pharma.2012.05.002.
- Craig DG, Bates CM, Davison JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 73(2): 285-294. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x.
- Khandelwal N, James LP, Sanders C, Larson AM, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology.* 2011; 53(2):567-576. doi: 10.1002/hep.24060.
- Frey SM, Wiegand TJ, Green JL, Heard KJ, Wilkins DG, Gorodetsky RM, et al. Confirming the Causative Role of Acetaminophen in Indeterminate Acute Liver Failure Using Acetaminophen-Cysteine Adducts. *J Med Toxicol.* 2015; 11(2): 218-222. doi: 10.1007/s13181-015-0476-x.
- Boudjemai Y, Mbida P, Potinet-Pagliaroli V, Géffard F, Leboucher G, Brazier J, et al. Patients' knowledge about paracetamol (acetaminophen): A study in a French hospital emergency department. *Ann Pharm Fr.* 2013; 71(4): 260-267. doi: 10.1016/j.pharma.2013.03.001.
- Cipolat L, Loeb O, Latache C, Pape E, Gillet P, Petitpain N. Acetaminophen: Knowledge, use and overdose risk in urban patients consulting their general practitioner. A prospective, descriptive and transversal study. *Thérapie.* 2017; 72(4):453-463. [Artículo en francés] doi: 10.1016/j.therap.2016.12.012.
- Severin AE, Petitpain N, Scala-Bertola J, Latache C, Yelehe-Okouma M, Di-Patrizio P, et al. Good use and knowledge of paracetamol (acetaminophen) among self-medicated patients: Prospective study in community pharmacies. *Théra-*

- pie. 2016; 71(3): 287-296. [Artículo en francés] doi: 10.1016/j.therap.2015.09.003.
22. Franko KR, Mekeel KL, Woelkers D, Khanna A, Hemming AW. Accidental acetaminophen overdose results in liver transplant during second trimester of pregnancy: a case report. *Transplant Proc.* 2013; 45(5):2063-2065. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.10.046.
 23. Thornton SL, Minns AB. Unintentional chronic acetaminophen poisoning during pregnancy resulting in liver transplantation. *J Med Toxicol.* 2012; 8(2): 176-178. doi: 10.1007/s13181-012-0218-2.
 24. Claridge LC, Eksteen B, Smith A, Shah T, Holt AP. Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. *BMJ.* 2010; 2:341. doi: 10.1136/bmj.c6764.
 25. Tong HY, Medrano N, Borobia AM, Ruiz JA, Martínez AM, Martín J, Quintana M, et al. Hepatotoxicity induced by acute and chronic paracetamol overdose in children: Where do we stand? *World J Pediatr.* 2017;13(1):76-83. doi: 10.1007/s12519-016-0046-6.
 26. Rajanayagam J, Bishop JR, Lewindon PJ, Evans HM. Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Arch Dis Child.* 2015;100(1):77-80. doi: 10.1136/archdischild-2013-304902.
 27. Leonis MA, Alonso EM, Im K, Belle SH, Squires RH. Chronic acetaminophen exposure in pediatric acute liver failure. *Pediatrics.* 2013;131(3): 740-746 doi: 10.1542/peds.2011-3035.
 28. Brener P, Ballardo M, Mariani G, Ceriani JM. - Medication error in an extremely low birth weight infant: paracetamol overdose. - *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(1): 53-55. doi: 10.5546/aap.2013.53
 29. Bucarechi F, Fernandes CB, Branco MM, De-Capitani EM, Hyslop S, Caldas JP, et al. Acute liver failure in a term neonate after repeated paracetamol administration. *Rev Paul Pediatr.* 2014; 32(1):144-148. PMID: 24676202
 30. Ogilvie JD, Rieder MJ, Lim R. Acetaminophen overdose in children. *CMAJ.* 2012;184(13):1492-1496. doi: 10.1503/cmaj.111338
 31. Aabideen K, Moulton LS, Sills J. Accidental staggered paracetamol overdose: An interesting case report. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011;2(3):189-190. doi: 10.4103/0976-500X.83286.
 32. Alonso EM, James LP, Zhang S, Squires RH. Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen Adducts Detected in Serum of Pediatric Patients With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61(1):102-107. doi: 10.1097/MPG.0000000000000814.
 33. Figueroa FN, Forero J, León JA, Londoño AC, Echandía CA. Detección, manejo y percepción materna de la fiebre en niños Cali-Colombia. *Rev.Fac.Med.* 2012; 60(1): 40-49.
 34. Serper M, Curtis LM, Bailey SC, McCarthy DM, Davis T, Jacobson K, et al. Effect of enhanced risk communication on patient comprehension of concomitant use warnings for acetaminophen-containing products: a randomized trial. *Hepatology.* 2013; 58(4 SUPPL. 1): 1192A
 35. Michna E, Sheng M, Korves C, Dahl J; Removal of Opioid/Acetaminophen Combination Prescription Pain Medications: Assessing the Evidence for Hepatotoxicity and Consequences of Removal of These Medications. *Pain Medicine.* 2010; 11(3): 369-378. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00811.x.