

Intoxicación por Paracetamol



Antonio Cuñarro Alonso

Introducción

- El Paracetamol o Acetaminofeno es el analgésico más vendido en el mundo, y el fármaco más usado en Pediatría.
- Es por ello uno de los productos más comúnmente implicado en intoxicaciones, ya sean intencionadas o no.
- Disponible en varias presentaciones, es contenido en más de 100 productos.



Introducción

- La intoxicación suele ocurrir dentro de distintos contextos:
 - En adultos, con enorme diferencia sobre el resto: ingestión intencionada aguda en grandes dosis con fines suicidas.
 - En niños:
 - INGESTIÓN ACCIDENTAL.
 - Cálculo erróneo de la dosis.
 - Excesiva medicación por parte de los padres.
 - Uso de fórmulas de adultos para niños.
 - Errores en el reconocimiento de las distintas formas de presentación del fármaco (solución ≠ gotas).
 - Coingestión de grandes dosis, no intencionada, con fármacos opiáceos como la codeína.

Fisiopatología

- ❑ Estructura química: N-acetil-p-amino-fenol (APAP).
- ❑ El acetaminofeno es un ácido débil, con un $pK_a=9.5$ debido a su grupo hidroxilo aromático.
- ❑ La absorción digestiva (oral y rectal) es rápida a dosis terapéuticas: 30-60 minutos.
- ❑ La unión a proteínas transportadoras es prácticamente insignificante: $<10\%$.
- ❑ El volumen de distribución es 0.9-1 L/Kg.
- ❑ Dosis terapéutica: 10-15 mg/Kg cada 4-6 horas.

Fisiopatología

- Dosis máxima:
 - 90 mg/Kg/día en Pediatría.
 - 4 gramos/día en adultos.

- Dosis tóxica (ingestión única):
 - 150 mg/kg en niños <12 años.
 - 7,5 gramos en adolescentes y adultos.

- El efecto clínico aparece entre 30 min. y 2 horas después de una toma.

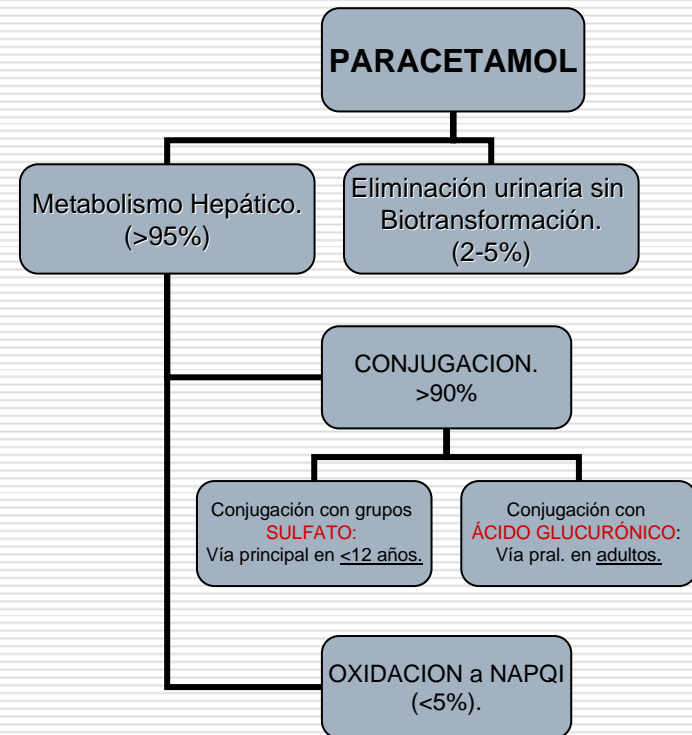
- Pico max. 1-2 horas (2-4 h. en sobredosificación).

- Niveles terapéuticos: 10-20 microg/mL.

- La vida media es de 2-4 horas, alargándose en niños, ancianos y en pacientes con disfunción hepática.

Fisiopatología

- ❑ Tras la ingesta, el hígado metaboliza más del 90 % del fármaco mediante conjugación de su grupo hidroxilo con ácido glucurónico y grupos sulfatos, siguiendo una cinética de primer orden.
- ❑ Eliminación urinaria de las formas conjugadas.



Fisiopatología

- Ni el paracetamol ni sus conjugados hepáticos presentan toxicidad.
- Sin embargo un 5% del paracetamol consumido es oxidado en hígado por la citocromo P-450 dando lugar a N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPQI), causante de la hepatotoxicidad.
- A dosis terapéuticas de paracetamol, la pequeña cantidad de NAPQI producida es depurada mediante conjugación preferente con **GLUTATION** reducido (donante de grupos sulfhidrilo) y eliminada en la orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercaptúrico.

Fisiopatología

- Cuando los depósitos de glutatión están disminuidos un 70% ó más, la NAPQI no podrá ser purificada totalmente, produciéndose un enlace covalente entre el tóxico y la bicapa lipídica del hepatocito, y entre el tóxico y las proteínas macromoleculares de la célula, que aromatiza a los elementos donadores de electrones, produciendo necrosis centrolobulillar.
- En estos casos de déficit, el glutatión puede ser reemplazado por grupos **SULFHIDRILOS** procedentes de la dieta o de fármacos como la N-acetilcisteína (NAC).
- Un estudio reciente en animales sugiere que la activación de un receptor nuclear llamado CAR (constitutive androstane receptor) puede inducir genes asociados con la hepatotoxicidad a paracetamol.

Fisiopatología

- Además cabe considerar diversas situaciones que pueden condicionar este proceso:

- Incrementan la producción de NAPQI:

- Etanol.
- Barbitúricos.
- Isoniacida.
- Rifampicina.
- Fenitoina.
- Carbamacepina.
- Otros inductores de la citocromo P450 cyp2E₁.

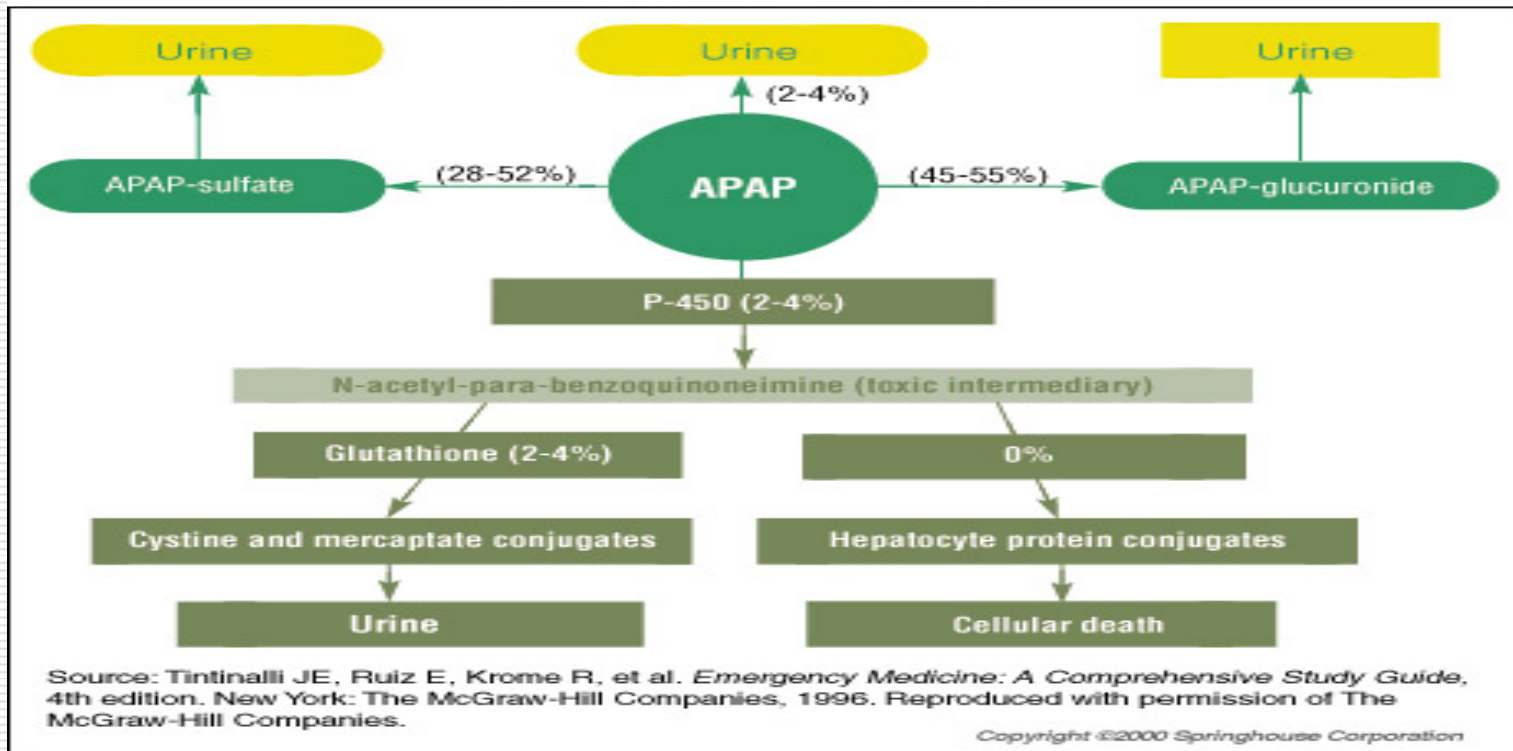
- Afectando los depósitos de Glutation:

- Edad.
- Tipo de dieta. Ayuno.
- Malnutrición. Anorexia nerviosa.
- Enfermedades hepáticas.
- HIV.
- Alcoholismo crónico.
- GEA, etc.



Metabolismo

FIGURE 1
Metabolism of Acetaminophen




Historia

- ❑ Descubierta por Cahn and Hepp en 1886, fue utilizado por primera vez en 1893; dispensándose como OTC drug desde 1955.
- ❑ El primer caso de lesión hepática asociado a ingesta de paracetamol fue descrito por Davidson en Gran Bretaña en 1966.

Frecuencia

- ❑ El paracetamol es el fármaco más frecuentemente implicado en intoxicaciones pediátricas.
- ❑ El fallo hepático inducido por acetaminofeno es la segunda causa de transplante de hígado en Pediatría.
- ❑ La toxicidad por este producto es la primera causa de fracaso hepático que requiere transplante en adultos de USA y UK.

Morbi-mortalidad

- ❑ Los pacientes (adolescentes y adultos) cuyos niveles de paracetamol superan la línea de "probable hepatotoxicidad" en el nomograma de Rumack-Matthew tienen unas tasas de mortalidad del 5-24% aunque reciban tratamiento intensivo.
- ❑ El mayor riesgo de morbilidad lo presentan algunos pacientes (diapositiva 9). 
- ❑ Otros predictores de morbilidad son:
 - Elevación de transaminasas: el doble de las cifras basales en las primeras 24 horas.
 - Síntomas gastrointestinales severos en las 1^{as} 24 horas.
 - Creatinina sérica >3,4 mg/dL.
 - pH arterial <7,3.

Morbi-mortalidad

- Según distintos estudios **menos del 4%** de las hepatotoxicidades severas desarrollan fracaso hepático. De estos menos del 50% fallecen o necesitan transplante.

- Los **niños** (y sobre todo los <5 años) presentan una menor susceptibilidad a la intoxicación por este fármaco:
 - ¿Mayor capacidad de conjugación hepática?.
 - ¿Mayor capacidad para detoxificar NAPQI?.
 - ¿Mayores depósitos de glutation?.

- El fallecimiento (2%) ocurre de tres a siete días tras la ingestión y se produce por alteraciones metabólicas, complicaciones como el edema cerebral y las arritmias, la hemorragia por coagulopatía, el fracaso renal agudo, etc.

- En 1997 se registraron 97 fallecimientos infantiles en USA por esta **CAUSA**. American Association of Poison Control Centers.

Clínica

□ El curso de la toxicidad por paracetamol se divide en 4 fases:

□ Fase 1 o latente:

- Primeras 24 horas.
- Anorexia, náuseas, vómitos, palidez...
- Asintomático.
- $\uparrow \gamma$ GT
- Idiosincrasia: no correlación síntomas-daño hepático.
- Rara vez síntomas neurológicos, cardiacos o respiratorios.

□ Fase 2 o hepatotoxicidad:

- A las 24-48 horas.
- Dolor hipocondrio derecho.
- Náuseas, astenia, malestar general.
- Hepatomegalia.
- Elevación de ALT y AST (24-36 h).
- Hipovolemia:
 - Taquicardia.
 - Hipotensión.

Clínica

Fase 3:

- Entre 48-96 horas.
- Sólo el 3.5% de las hepatotoxicidades van a fallo hepático.
- Ictericia, sangrado, encefalopatía...
- Muerte por edema cerebral o sepsis.

Fase 4:

- Días 4-14.
- Solución:
 - Muerte.
 - Recuperación.
 - Completa (1-2 sem).
 - Secuelas menores.

Clínica atípica


- Existen otros tipos de toxicidad, mucho menos frecuentes y/o banales, cuyo mecanismo de producción es desconocido en la mayoría de los casos e incluso es dudoso que puedan estar relacionados con la toxicidad directa que pueda producir el acetaminofeno. Éstas son las formas atípicas:
 - **Reacciones de hipersensibilidad**: urticaria u otros tipos de erupción cutánea. El angioedema, edema laríngeo o la broncoconstricción son extremadamente raros.
 - La **hepatotoxicidad no dosis-dependiente** (idiosincrasia) ha sido descrita en dos ocasiones en la literatura médica.
 - La **insuficiencia renal crónica** asociada a altas dosis del fármaco es cuestionable.
 - También raro, el **fracaso renal agudo** tras una sobredosis del fármaco sin aparecer fracaso hepático, aunque suele recuperarse en pocas semanas.
 - **Pancreatitis**, incluso necrohemorrágica.
 - **Daño cardíaco**: Necrosis miocárdica difusa, en casos fatales. Arritmias. Miocardiopatías. Anormalidades en el ECG.
 - **Coma no hepático***.
 - **Acidosis metabólica***.
 - **Fallo multisistémico** (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).
 - **Metahemoglobinemia**.
 - **Anemia hemolítica**.

**Sólo atribuibles si niveles de paracetamol muy elevados en sangre y se descartan otras explicaciones.*

Diagnóstico diferencial

- Gastritis.
- Gastroenteritis.
- Úlcera péptica.
- Pancreatitis.
- Hepatitis.
- Fracaso hepático.
- Síndrome hepatorenal.
- Toxicidad por setas. Amatoxina.
- Metabolopatías.
- Vómitos.
- Síndrome de Reye.

Diagnóstico

- ❑ Pedir niveles plasmáticos de Paracetamol si sospecha de ingestión accidental, tentativa de suicidio o estado mental alterado.
- ❑ Valores insignificantes obtenidos durante las primeras 4 horas **descartan** toxicidad.
- ❑ Cualquier concentración sérica obtenida 4 ó mas horas tras la toma única debe ser valorada según el nomograma de Rumack-Matthew, para estimar el riesgo de hepatotoxicidad. 

Laboratorio

- Tests de función hepática:
 - Hepatotoxicidad por paracetamol: elevación de las transaminasas >1000 UI/L.
 - Generalmente esta elevación sucede en las 1^{as} 24 horas y alcanzan su cénit a las 48-72 horas. En sobredosis severas pueden aumentarse a las 12-16 horas.
 - Esta elevación evidencia daño, pero la monitorización de la función hepática debe contar además con:
 - Estudios de coagulación: Tiempo de Protrombina.
 - Niveles de Glucosa y Bilirrubina.

Laboratorio

□ Tests de función renal:

- Necesarios si se sospecha fracaso renal (¿más probable en alcohólicos?). El cual sucede excepcionalmente en ausencia de daño hepático*, y rara vez de forma aguda, pero no mas allá de 2-3 días postingesta.
- El fracaso renal oligúrico o anúrico suele ser por necrosis tubular aguda (NTA), y cursa con dolor en flancos. Dicho fallo renal es generalmente reversible aunque haya sido severo.
- Petición de anion-gap en búsqueda de acidosis y que pueda descartar coingestión, desórdenes metabólicos o fallo hepático (ingestión subaguda).
- Urianálisis: Proteinuria y hematuria en seno de NTA*.

Laboratorio

- Otras determinaciones:
 - Gasometría arterial: peor pronóstico si $\text{pH} < 7,3$ más de 24 horas, y no responde a fluidoterapia.
 - Tipo y cruzamiento sanguíneo si coagulopatía o sangrado activo.
 - Prueba de embarazo ante tal posibilidad. El paracetamol pasa la placenta y el hígado fetal metaboliza a NAPQI desde la semana 14 de gestación. Retrasar el tratamiento a estas madres se asocia con daño fetal.

Estudios de Imagen

Ecografía:

- En casos de hepatomegalia persistente.

TC craneal:

- En pacientes con consciencia alterada.
- Puede revelar edema cerebral en casos de encefalopatía hepática.

Pronóstico

- En los enfermos que desarrollan lesión hepática severa deben tenerse en cuenta diversos factores pronósticos:
 - **Alteraciones de la coagulación.** Un pico de tiempo de protrombina >180 en los cuatro primeros días post-ingestión sólo implica un 8% de supervivencia, frente al 80% de aquellos que no llegan a un tiempo mayor de 90 segundos.
 - **Alteración del estado ácido-base.** El pH después de las 24 horas tras la sobredosis se relaciona con la supervivencia, apareciendo sólo un 15% de supervivencia si el pH es <7,30 .
 - **Creatinina plasmática.** La supervivencia cuando los valores son <100 micromoles/L es del 65%, bajando al 23% cuando los niveles superan los 300 micromoles/L. Cuando se encuentran entre 100 y 300 la supervivencia se queda en el 40%.
 - **Hipofosfatemia y fosfaturia.** Tanto si existe lesión hepática como si no la hay, en la intoxicación por paracetamol se produce hipofosfatemia , de forma que este descenso de nivel se correlaciona con otros índices de severidad del envenenamiento por acetaminofeno.
 - **Bilirrubina sérica.** Se correlaciona con la supervivencia, ya que se asocia a fracaso hepático, como el edema cerebral y la hipotensión.
 - **Edad y grado de encefalopatía al ingreso.** Los pacientes jóvenes tienen mayor supervivencia que los ancianos. El grado de encefalopatía, además, se correlaciona con el grado de lesión hepática, y la mortalidad aumenta al 76% en pacientes con grado IV.
 - **Hipoglucemia.** Reflejo de un severo fallo hepático.

Procedimientos

- Fuidoterapia I.V. a basales, oxígeno y monitorización.

- Lavado Gástrico:
 - No de rutina.
 - Indicado si <60 minutos de la ingesta y en casos de evacuación digestiva enlentecida: codeína.

- Descontaminación intestinal con Carbón Activado:
 - En todo paciente con <4 horas de evolución.
 - Absorción en superficie. Arrastre de H₂O. Inhibe circulación enterohepática.
 - Uso controvertido hace años: también absorbería la NAC, reduciendo su biodisponibilidad un 39%. Sin embargo, NO REDUCE SU EFECTIVIDAD como antídoto.

Procedimientos

□ Antídoto. N- acetil-cisteína (NAC):

- Actúa convirtiéndose en cisteína que replecciona los depósitos de glutatión. También depura NAPQI de forma directa, y proporciona sustrato para la sulfatación. Mejora la microcirculación y por tanto el aporte de O₂. Tiene efecto antioxidante y disminuye el acúmulo neutrofílico en el hígado.

□ Vía Oral:

- Previene hepatotoxicidad más eficazmente si se administra en las primeras 8 horas. Igual eficacia si se comienza 0-4 ó 4-8 horas postingesta.
- Segura y efectiva incluso >24 horas tras la toma. Incrementa la supervivencia y reduce la incidencia de edema cerebral en caso de fallo hepático instaurado (incluso sin niveles plasmáticos de paracetamol).

□ Vía Intravenosa:

- Libre de pirógenos.
- Para pacientes con imposibilidad para la toma oral, obstruidos, con sangrado gastrointestinal, posible toxicidad fetal, etc.

□ Transplante hepático: si acidosis metabólica, fallo renal, coagulopatía o encefalopatía hepática.

Procedimientos

- ❑ Disponer de niveles del fármaco en plasma a las 4, 6 y 8 horas postingesta. Iniciar NAC si algún nivel sobrepasa la línea de tratamiento del nomograma (150 mg/L a las 4 horas ó 30 mg/L a las 12 horas), o sin hacerlo, si un nivel sérico es superior al previo.
- ❑ Prolongar la toma de niveles en plasma si había comida en estómago, o si se trata de coingestión con sustancias que retrasan el vaciado digestivo.
- ❑ Se han documentado en USA, casos de niveles por encima de la línea de tratamiento hasta 11-14 horas después de la toma, en casos de ingestión de preparados retardados (Tylenol ER[®]): seguir igual pauta de actuación.

Tratamiento

□ Antídoto: NAC.

- Interacciones: incrementa los niveles de nitroglicerina.
- Vía oral causa náuseas, vómitos, diarrea, urticaria, hipoTA...
- Vía IV puede dar reacción anafilactoide (3-9%) ⇒ adrenalina-histamina.
- Administrar "superdosis de carga" no ha demostrado más beneficios clínicos que las dosis recomendadas.
- Tres pautas de tratamiento ([completarlas en cualquier caso](#)):
 - Vía oral (única aprobada por la FDA): dosis inicial de carga de 140 mg/Kg, seguida de 70 mg/Kg cada 4 horas un total de 17 dosis. En total 72 horas y 1330 mg/Kg.
 - Dar diluida al 5% en zumo o cola. Repetir dosis si vomita en <1 hora. (Antieméticos).
 - Vía intravenosa:
 - Dosis inicial de 150 mg/Kg en 15 minutos. Posteriormente, 50 mg/Kg en 4 horas y, por último, 100 mg/Kg en 16 horas. En total, 20 horas y 15 minutos y, 300 mg/Kg.
 - Dosis inicial de 140 mg/Kg en una hora. Cuatro horas después se inician 12 dosis de mantenimiento de 70 mg/Kg en una hora cada 4 horas. En total 980 mg/Kg en 48 horas.



Tratamiento

- Carbón activado:
 - Usar si <4 horas postingesta.
 - Diluir ¼-⅓ en vaso opaco.
 - Absorbe NAC pero sin limitar su eficacia.
 - Usarlo puede limitar la absorción del fármaco tan significativamente que obvие la necesidad de NAC.
 - Absorbe 100-1000 mg de fármaco por gramo de carbón activado.
 - Interacciones: puede inactivar la ipecacuana. No coadministrar con leche o helados.
 - Precauciones:
 - Aspiración del contenido gástrico.
 - Cerciorarse de existencia de ruidos intestinales.
 - Dosis:
 - Adultos: 50-60 gramos ORAL dosis única. (1 gramo/Kg).
 - Pediatría: 1 gramo/kg. VO unidosis.

Tratamiento

□ Antieméticos:

■ Metoclopramida (Primperan®):

- Bloquea receptores DA en SNC. Acelera el vaciado digestivo.
- Contraindicado en feocromocitoma o sangrado, obstrucción, o perforación digestiva.
- Puede ocasionar diarrea, distonías (más comunes en epilépticos), hipoTA, etc.
- Dosis:
 - Adultos: 10-25 mg IV. No >2 mg/Kg/dosis.
 - Pediatría: 1-2 mg/Kg/dosis IV.

■ Ondasentron (Zofran®):

- Antagonista 5HT-3 en SNC y sobre X par craneal.
- No requiere ajuste de dosis aunque se tomen inductores de la cyp-450.
- Dosis (No exceder >3 dosis totales):
 - Adultos: 0,15 mg/kg IV cada 4-6 horas u 8 mg IV. No más de 32 mg/día.
 - Pediatría: Idem. No >24 mg/día.

Tratamiento

Transplante de hígado.

- Las indicaciones de transplante hepático son:
 - pH menor de 7,30.
 - Tiempo de protrombina mayor de 100 segundos.
 - Creatinina sérica mayor de 300 microg/l (3 mg/dl).
 - Encefalopatía hepática grado III ó mayor.

- Las contraindicaciones:
 - El edema cerebral con hipertensión endocraneal (> 25 mmHg).
 - Fallo hemodinámico con shock refractario al tratamiento.
 - Sepsis.
 - Pancreatitis.
 - Existe asimismo una contraindicación psiquiátrica en enfermos con historia clínica de repetidos intentos de suicidio por este u otros métodos.

Toxicidad crónica

- Recientemente se ha introducido este término para pacientes pediátricos que han sido tratados con repetitivas dosis de paracetamol.
- Factores de riesgo son:
 - Fiebre.
 - Ayuno.
 - Corta edad.
 - Administración de dosis elevadas del fármaco.
 - No superar los 90 mg/kg/día.
- No es útil en éstos, el nomograma de Rumack-Matthew.
- Los mejores predictores de toxicidad en estos casos son los test de función hepática: comenzar con NAC si aumentos de ALT/AST, o se detectan altos niveles de paracetamol en suero.

Toxicidad por Fenacetina

- ❑ El acetaminofeno es el metabolito activo de la fenacetina pero presenta un perfil de seguridad mayor, por el que se le prefiere.
- ❑ La fenacetina presenta buena absorción vía oral.
- ❑ El 75-80% se metaboliza en hígado a paracetamol, pero cuando existen anomalías en esta vía metabólica, se produce un aumento de la producción de metabolitos tóxicos, que son metahemoglobinizantes y hemolizantes.
- ❑ Se elimina vía renal.
- ❑ La sobredosis da lugar a un cuadro distinto al paracetamol. Produce metahemoglobinemia y hemólisis, por su naturaleza oxidante, sobre todo si existe déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. También produce necrosis tubular renal. Se presenta con clínica de cianosis y pérdida de conocimiento, por hipoxia tisular. A veces da lugar a parada cardiorrespiratoria.
- ❑ El tratamiento consiste en exanguinotransfusión en **casos graves**, es decir, cuando existe más del 40% de metahemoglobina o un hematocrito menor del 25%. Si es un **caso leve** basta realizar tratamiento con azul de metileno 10 ml al 1% en 500 ml de suero glucosado. Si existe fracaso renal se debe intentar mantener la diuresis.

Toxicidad por Fenacetina II

- Nefropatía por Analgésicos:
 - Más común en mujeres anglosajonas.
 - Causa: ingesta de 2 Kilogramos de fenacetina o de 1 gramo/día durante 1-3 años.
 - Clínica:
 - Piuria con cultivos estériles.
 - Anemia desproporcionada para el fracaso renal.
 - Carcinoma de células transicionales en pelvis o uréter.
 - Diagnóstico: Citología de orina (x3).



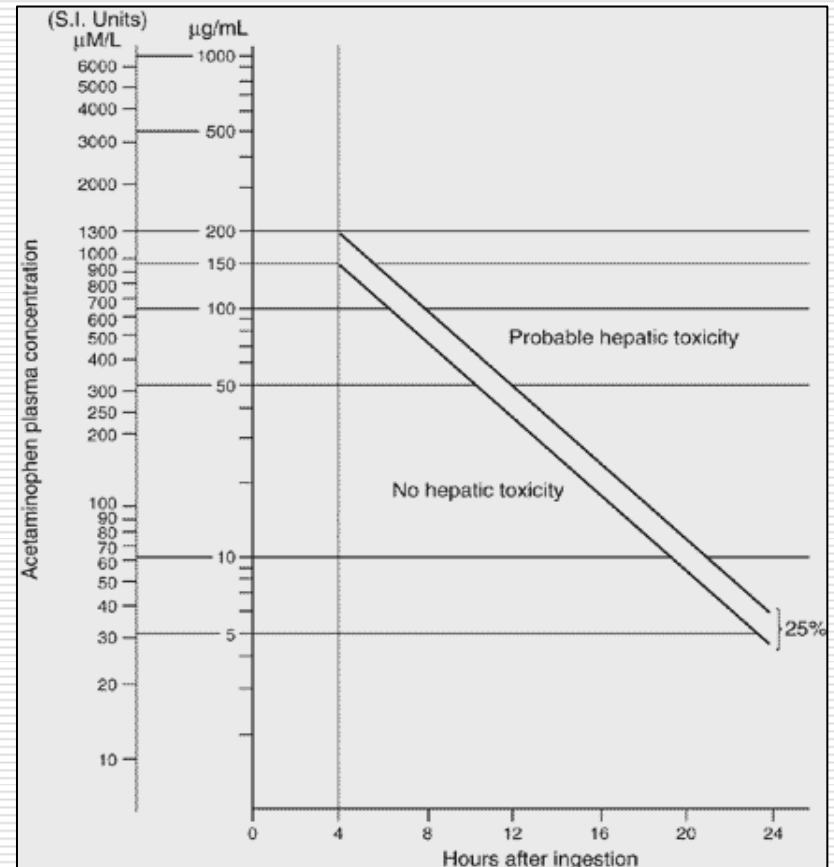
Apéndice

□ Nomograma de Rumack-Matthew. Consideraciones:

- Ideado para ingestiones **AGUDAS y ÚNICAS** de paracetamol a partir de estudios observacionales validados en grandes series de pacientes.
- Trazado semilogarítmico de los niveles de paracetamol en plasma con relación al tiempo.
- Enfrenta un nivel único de fármaco en plasma al tiempo de evolución para predecir el **riesgo de hepatotoxicidad**. Pero no es útil para predecir el riesgo de fallo hepático ni de muerte.
- La escala comienza 4 horas tras la ingesta y valora hasta las 24 horas posteriores.
- Dos líneas, tres situaciones:
 - Línea superior o de **PROBABILIDAD**. El 60% desarrollaran hepatotoxicidad si se encuentran por encima de este nivel.
 - Línea inferior o de **POSIBILIDAD**. Añadida posteriormente al nomograma para incluir un 25% de margen de error (variaciones al determinar los niveles plasmáticos o la incertidumbre temporal).

Apéndice II

- Nomograma de Rumack-Matthew.
 - Ingestiones **AGUDAS** y **ÚNICAS**.
 - No es útil para ingestiones múltiples, combinadas o crónicas.
 - **Riesgo de hepatotoxicidad**.
 - No predice el riesgo de fallo hepático ni de muerte.
 - Escala 4-24 horas tras la ingesta.
 - Dos líneas, tres situaciones:
 - Línea superior o de **PROBABILIDAD**. El 60% desarrollarán hepatotoxicidad si se encuentran por encima de este nivel.
 - Línea inferior o de **POSIBILIDAD**. Incluye un 25% de margen de error: variaciones al determinar los niveles plasmáticos o la incertidumbre temporal.



Apéndice III

Paracetamol:

- [ALGIDOL Sobres](#)
- [ANALGILASA Comp.](#)
- [ANALGIPLUS Comp.](#)
- [APIRETAL Sol. oral gotas 100 mg/ml](#)
- [COD-EFFERALGAN Comp. eferv.](#)
- [DOLGESIC CODEINA Comp.](#)
- [DOLGESIC Comp. 500 mg](#)
- [EFFERALGAN Comp. eferv. 500 mg](#)
- [EFFERALGAN Comp. eferv. 1 g](#)
- [EFFERALGAN ODIS Comp. dispersables 500 mg](#)
- [EFFERALGAN PEDIATRICO Sol. beb. 120 mg/5 ml](#)
- [EFFERALGAN VIT. C Comp. eferv.](#)
- [FEBRECTAL Comp. 650 mg](#)
- [FEBRECTAL Gotas 100 mg/ml](#)
- [FEBRECTAL INFANTIL Sol. oral 2,4 %](#)
- [FEBRECTAL Sup. ads. 600 mg](#)
- [FEBRECTAL Sup. inf. 300 mg](#)
- [FEBRECTAL Sup. lacts. 150 mg](#)
- [FLUDETEN Comp. eferv.](#)
- [GELOCATIL CODEINA Comp.](#)
- [GELOCATIL Comp. 650 mg](#)
- [GELOCATIL INFANTIL Sol. oral](#)
- [GELOCATIL SOLUCION ORAL Sobres 650 mg](#)
- [GELOCATIL SOLUCION ORAL Sol. oral 650 mg/10 ml](#)
- [HEMICRANEAL Comp.](#)

VADEMÉCUM INTERNACIONAL
© Medimedia Medicom S.A.

- [HEMICRANEAL Sup.](#)
- [ILVICO Comp.](#)
- [ILVICO Sobres](#)
- [MELABON INFANTIL Sup. 250 mg](#)
- [MELOKA Cáps.](#)
- [PARACETAMOL MUNDOGEN FARMA EFG Comp. 500 mg](#)
- [PARACETAMOL MUNDOGEN FARMA EFG Comp. 650 mg](#)
- [PROPALGINA PLUS Polvo sobre](#)
- [RINOMICINE Comp.](#)
- [RINOMICINE Grag.](#)
- [RINOMICINE Polvo sobre](#)
- [ROBAXISAL COMPUESTO Comp.](#)
- [SALDEVA Comp.](#)
- [SALDEVA FORTE Comp. forte](#)
- [SARIDON Comp.](#)
- [TERMALGIN CODEINA Cáps.](#)
- [TERMALGIN CODEINA Sup. ads.](#)
- [TERMALGIN Comp. 500 mg](#)
- [TERMALGIN Sol. oral 120 mg/5 ml](#)
- [TERMALGIN Sup. ads. 650 mg](#)
- [TERMALGIN Sup. inf. 325 mg](#)
- [TERMALGIN Sup. lact. 150 mg](#)
- [VINCIGRIP Cáps.](#)
- [VINCIGRIP FORTE. Gran. para sol oral](#)
- [VINCIGRIP Gran. para sol. oral](#)

Apéndice IV

SOME OTC ACETAMINOPHEN COMBINATIONS

Product	Dose of Acetaminophen ¹	Daily adult dosage ²
<i>Actifed Cold & Sinus Caplets and Tablets (Pfizer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Alka-Seltzer Plus Cold Medicine Liqui-Gels (Bayer)</i>	325 mg	2 q4h
<i>Alka-Seltzer Plus Cold & Sinus Medicine Effervescent Tablets (Bayer)</i>	250 mg	2 q4h
<i>Alka-Seltzer Plus Night-Time Cold Medicine Liqui-Gels (Bayer)</i>	325 mg	2 q6h
<i>Alka-Seltzer Plus Cold & Cough Medicine Liqui-Gels (Bayer)</i>	325 mg	2 q4h
<i>Alka-Seltzer Plus Cold & Sinus Medicine Liqui-Gels (Bayer)</i>	325 mg	2 q4h
<i>Alka-Seltzer Plus Cold Medicine Effervescent Tablets (Bayer)</i>	250 mg	2 q4h
<i>Alka-Seltzer Plus Flu Medicine Liqui-Gels (Bayer)</i>	325 mg	2 q4h
<i>Benadryl Allergy & Cold Caplets (Pfizer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Benadryl Allergy & Sinus Headache Caplets & Gels (Pfizer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Benadryl Maximum Strength Severe Allergy & Sinus Headache Caplets (Pfizer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Multi-Symptom Comtrex Deep Chest Cold Softgels (Bristol-Myers Squibb)</i>	250 mg	2 q4h
<i>Maximum Strength Comtrex Acute Head Cold Caplets (Bristol-Myers Squibb)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Maximum Strength Comtrex Cold & Cough Day & Night Caplets (Daytime) (Bristol-Myers Squibb)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Maximum Strength Comtrex Cold & Cough Day & Night Caplets (Nighttime) (Bristol-Myers Squibb)</i>	500 mg	2
<i>Maximum Strength Comtrex Flu Therapy Day & Night Caplets (Daytime) (Bristol-Myers Squibb)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Maximum Strength Comtrex Flu Therapy Day & Night Caplets (Nighttime) (Bristol-Myers Squibb)</i>	500 mg	2
<i>Maximum Strength Comtrex Sinus & Nasal Decongestant Caplets (Bristol-Myers Squibb)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Contac Severe Cold and Flu Caplets Maximum Strength (GlaxoSmithKline)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Contac Severe Cold and Flu Caplets Non-Drowsy (GlaxoSmithKline)</i>	325 mg	2 q6h
<i>Coricidin 'D' Cold, Flu & Sinus Tablets (Schering-Plough)</i>	325 mg	2 q4-6h
<i>Coricidin HBP Cold & Flu Tablets (Schering-Plough)</i>	325 mg	2 q4-6h
<i>Coricidin HBP Maximum Strength Flu Tablets (Schering-Plough)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Dimetapp Nighttime Flu Liquid (Whitehall-Robins)</i>	160 mg	4 q4h
<i>Dimetapp Non-Drowsy Flu Syrup (Whitehall-Robins)</i>	160 mg	4 q4h
<i>Drixoral Allergy Sinus Extended-Release Tablets (Schering-Plough)</i>	500 mg	2 q12h
<i>Drixoral Cold & Flu Extended-Release Tablets (Schering-Plough)</i>	500 mg	2 q12h
<i>Aspirin Free Excedrin Caplets and Gels (Bristol-Myers Squibb)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Excedrin Extra Strength Tablets, Caplets, and Gels (Bristol-Myers Squibb)</i>	250 mg	2 q6h
<i>Excedrin Migraine Tablets, Caplets, and Gels (Bristol-Myers Squibb)</i>	250 mg	2
<i>Excedrin PM Tablets, Caplets, and Gels (Bristol-Myers Squibb)</i>	500 mg	2
<i>Goody's Body Pain Formula Powder (GlaxoSmithKline)</i>	325 mg	1 q4-6h
<i>Goody's Extra Strength Headache Powder (GlaxoSmithKline)</i>	260 mg	1 q4-6h
<i>Goody's Extra Strength Pain Relief Tablets (GlaxoSmithKline)</i>	130 mg	2 q4-6h
<i>Goody's PM Powder (GlaxoSmithKline)</i>	500 mg	2
<i>Maximum Strength Midol Menstrual Caplets (Bayer)</i>	500 mg	2 q4h
<i>Maximum Strength Midol Menstrual Gels (Bayer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Maximum Strength Midol PMS Caplets and Gels (Bayer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Maximum Strength Midol Teen Caplets (Bayer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Percogesic Aspirin-Free Coated Tablets (Medtech)</i>	325 mg	1-2 q4h
<i>Extra Strength Percogesic Aspirin-Free Coated Caplets (Medtech)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Robitussin Cold Caplets Multi-Symptom Cold & Flu (Whitehall-Robins)</i>	325 mg	2 q4h
<i>Robitussin Cold Softgels Multi-Symptom Cold & Flu (Whitehall-Robins)</i>	250 mg	2 q4h
<i>Robitussin Flu Liquid (Whitehall-Robins)</i>	160 mg	4 q4h
<i>Robitussin Multi-Symptom Honey Flu Liquid (Whitehall-Robins)</i>	166.6 mg	3 q4h
<i>Robitussin Honey Flu Nighttime Liquid (Whitehall-Robins)</i>	500 mg	1 q4h
<i>Robitussin Sinus & Congestion Caplets (Whitehall-Robins)</i>	325 mg	2 q4h

Product	Dose of Acetaminophen ¹	Daily adult dosage ²
<i>Singlet Caplets (GlaxoSmithKline)</i>	650 mg	1 q4-6h
<i>Sinutab Sinus Allergy Medication, Maximum Strength Formula, Tablets & Caplets (Pfizer)</i>	500mg	2 q6h
<i>Sudafed Cold & Cough Liquid Caps (Pfizer)</i>	250 mg	2 q4h
<i>Sudafed Severe Cold Caplets (Pfizer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Sudafed Severe Cold Tablets (Pfizer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Sudafed Sinus & Cold Liquid Caps (Pfizer)</i>	325 mg	2 q4-6h
<i>Sudafed Sinus Headache Tablets & Caplets (Pfizer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Sudafed Sinus Nighttime Plus Pain Relief Caplets (Pfizer)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Tavist Allergy/Sinus/Headache Caplets (Novartis)</i>	500 mg	2 q6h
<i>TheraFlu Regular Strength Cold & Cough Night Time Hot Liquid (Novartis)</i>	650 mg	1 q4-6h
<i>TheraFlu Regular Strength Cold & Sore Throat Night Time Hot Liquid (Novartis)</i>	650 mg	1 q4-6h
<i>TheraFlu Maximum Strength Flu & Congestion Non-Drowsy Hot Liquid (Novartis)</i>	1000 mg	1 q6h
<i>TheraFlu Maximum Strength Flu & Cough Night Time Hot Liquid (Novartis)</i>	1000 mg	1 q6h
<i>TheraFlu Maximum Strength Flu & Sore Throat Night Time Hot Liquid (Novartis)</i>	1000 mg	1 q6h
<i>TheraFlu Maximum Strength Severe Cold & Congestion Night Time Hot Liquid (Novartis)</i>	1000 mg	1 q6h
<i>TheraFlu Maximum Strength Severe Cold & Congestion Non-Drowsy Hot Liquid (Novartis)</i>	1000 mg	1 q6h
<i>TheraFlu Maximum Strength Severe Cold & Congestion Night Time Caplets (Novartis)</i>	500 mg	2 q6h
<i>TheraFlu Maximum Strength Severe Cold & Congestion Non-Drowsy Caplets (Novartis)</i>	500 mg	2 q6h
<i>Triaminic Cough & Sore Throat Liquid (Novartis)</i>	160 mg	4 q6h
<i>Triaminic Cough & Sore Throat Softchews (Novartis)</i>	160 mg	4 q4-6h
<i>Triaminic Flu, Cough & Fever (Novartis)</i>	160 mg	4 q6h
<i>Vanquish Caplets (Bayer)</i>	194 mg	2 q6h
<i>Vicks 44M Cough, Cold & Flu Relief Liquid (Procter & Gamble)</i>	162.5 mg	4 q6h
<i>Vicks DayQuil LiquiCaps/Liquid Multi-Symptom Cold/Flu Relief (Procter & Gamble)</i>	LiquiCaps: 250 mg Liquid: 325 mg/tbsp.	2 q4h 2 q4h
<i>Vicks NyQuil LiquiCaps/Liquid Multi-Symptom Cold/Flu Relief, Original and Cherry Flavors (Procter & Gamble)</i>	LiquiCaps: 250 mg Liquid: 500 mg/tbsp.	2 q4h 2 q6h

1. Per tablet, teaspoon or packet.

2. Not to exceed 4000 mg/day.



Apéndice V

FLUIMUCIL ANTIDOTO 20% Vial IV 2 g ZAMBONATC: Antídotos

PA: Acetilcisteína. Posología: Se recomiendan 300 mg/kg de acetilcisteína, equivalente a 1,5 ml/kg de Fluimucil Antídoto 20% en el intervalo de 20 horas y 15 minutos según el siguiente esquema:

- 150 mg/kg, equivalentes a 0,75 ml/kg, lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5% durante 15 minutos.
- 50 mg/kg, equivalentes a 0,25 ml/kg, en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.
- 100 mg/kg, equivalentes a 0,50 ml/kg, en 1.000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

□ *En los niños, el volumen de solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso para evitar el peligro de una congestión vascular pulmonar.*

□ *Fluimucil Antídoto 20% para ser eficaz debe administrarse lo más rápidamente posible, por lo general no más tarde de las 8-10 horas de la ingestión de la sobredosis de paracetamol; después de este tiempo el efecto protector de la acetilcisteína se reduce progresiva y rápidamente hasta resultar nulo después de las 15 horas de la intoxicación. La administración de Fluimucil Antídoto 20% NO podrá ser interrumpida aunque los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de paracetamol inferiores a 200 mcg/ml.*

VADEMÉCUM INTERNACIONAL

© Medimedia Medicom S.A.



Bibliografía I

1. Anker AL, Smilkstein MJ: Acetaminophen. Concepts and controversies. *Emerg Med Clin North Am* 1994 May; 12(2): 335-49[[Medline](#)].
2. Bailey B, McGuigan MA: Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 1998 Jun; 31(6): 710-5[[Medline](#)].
3. Bizovi KE, Aks SE, Paloucek F, et al: Late increase in acetaminophen concentration after overdose of Tylenol Extended Relief. *Ann Emerg Med* 1996 Nov; 28(5): 549-51[[Medline](#)].
4. Bond GR, Hite LK: Population-based incidence and outcome of acetaminophen poisoning by type of ingestion. *Acad Emerg Med* 1999 Nov; 6(11): 1115-20[[Medline](#)].
5. Brent J: Are activated charcoal-N-acetylcysteine interactions of clinical significance? *Ann Emerg Med* 1993 Dec; 22(12): 1860-1862[[Medline](#)].
6. Burkhart KK: The acetaminophen nomogram: will it withstand the test of the extended relief formulation? *Acad Emerg Med* 1996 Aug; 3(8): 738-9[[Medline](#)].
7. Chamberlain JM, Gorman RL, Oderda GM, et al: Use of activated charcoal in a simulated poisoning with acetaminophen: a new loading dose for N-acetylcysteine? *Ann Emerg Med* 1993 Sep; 22(9): 1398-402[[Medline](#)].
8. Dawson AH, Henry DA, McEwen J: Adverse reactions to N-acetylcysteine during treatment for paracetamol poisoning. *Med J Aust* 1989 Mar 20; 150(6): 329-31[[Medline](#)].
9. Douglas DR, Sholar JB, Smilkstein MJ: A pharmacokinetic comparison of acetaminophen products (Tylenol Extended Relief vs regular Tylenol). *Acad Emerg Med* 1996 Aug; 3(8): 740-4[[Medline](#)].
10. Ekins BR, Ford DC, Thompson MI, et al: The effect of activated charcoal on N-acetylcysteine absorption in normal subjects. *Am J Emerg Med* 1987 Nov; 5(6): 483-7[[Medline](#)].
11. Gardner CR, Heck DE, Yang CS, et al: Role of nitric oxide in acetaminophen-induced hepatotoxicity in the rat. *Hepatology* 1998 Mar; 27(3): 748-54[[Medline](#)].
12. Gee P, Ardagh M: Paediatric exploratory ingestions of paracetamol. *N Z Med J* 1998 May 22; 111(1066): 186-8[[Medline](#)].
13. Harrison PM, Keays R, Bray GP: Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990 Jun 30; 335(8705): 1572-3[[Medline](#)].

Bibliografía II

14. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991 Jun 27; 324(26): 1852-7[[Medline](#)].
15. Jones AL: Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36(4): 277-85[[Medline](#)].
16. Keays R, Harrison PM, Wendon JA: Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991 Oct 26; 303(6809): 1026-9[[Medline](#)].
17. Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity [see comments]. *N Engl J Med* 1995 Oct 26; 333(17): 1118-27[[Medline](#)].
18. Perry H, Shannon MW: Acetaminophen. In: *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 3rd ed. 1998; 664-674.
19. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J: Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997 Feb; 130(2): 300-4[[Medline](#)].
20. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW: Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988 Dec 15; 319(24): 1557-62[[Medline](#)].
21. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C: Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991 Oct; 20(10): 1058-63[[Medline](#)].
22. Spiller HA, Krenzelok EP, Grande GA, et al: A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 1994 Mar; 23(3): 519-23[[Medline](#)].
23. Tucker JR: Late-presenting acute acetaminophen toxicity and the role of N- acetylcysteine. *Pediatr Emerg Care* 1998 Dec; 14(6): 424-6[[Medline](#)].
24. Vassallo S, Khan AN, Howland MA: Use of the Rumack-Matthew nomogram in cases of extended-release acetaminophen toxicity. *Ann Intern Med* 1996 Dec 1; 125(11): 940[[Medline](#)].
25. Yip L, Dart RC, Hurlbut KM: Intravenous administration of oral N-acetylcysteine. *Crit Care Med* 1998 Jan; 26(1): 40-43[[Medline](#)].