

Intoxicaciones por Paracetamol: un desafío regional

Acetaminophen Poisoning: A regional challenge

Venegas Calderón, Judith¹ *; Zelada Perez, Banny Carolina²; Pava Garzón, Diana Marcela³; Ramos Rodríguez, Viviana⁴; Cuellar, Marta Isabel⁵; Amaya, María Luz⁵; Madurga Sanz, Mariano⁶; Guzmán-Quilo, Carolina⁷; Hernández, Magda⁷; González-Alvarez, María Estefanía⁷; Cruz, Wendy Lizeth⁸; Tortorella, María Noel⁹; Altamirano Villalva, Adrián¹; Moreno Rodríguez, Yulisa¹; Cruz Caballero, Yuri Andrea³; Zeledón Solano, Ana Guiselle⁴; Montero Carvajal, Earvin Eduardo⁴

¹Centro de Información de Medicamentos y Tóxicos, CIMET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador, Francisco Viteri s/n y Gato Sobral, Ciudadela Universitaria. Apartado postal: 17-03-1369; Quito, Ecuador. ²Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, CIATOX, Departamento de Emergencia, Hospital Japonés de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. Tercer Anillo Externo Av. Guapa y Av. Paragua. Casilla Postal: 4907. ³Centro de Información de Seguridad de Productos Químicos CISPROQUIM-Consejo Colombiano de Seguridad - Bogotá. Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, Cra. 20 No. 39-52, Bogotá, Colombia. ⁴Centro Nacional de Control de Intoxicaciones, CNCI, Hospital Nacional de Niños Doctor Carlos Sáenz Herrera, Caja Costarricense del Seguro Social, Calle 20 Avenida 0 Contiguo al Hospital San Juan de Dios, Paseo Colón, San José. Apartado postal 1654-1000, Costa Rica. ⁵Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico de El Salvador, CIATOX, Hospital Nacional Zacamil, Calle la Ermita y Avenida Castro Moran, Urbanización José Simeón Cañas, Colonia Zacamil, Mejicanos, código postal 01120, San Salvador, C.A., El Salvador. ⁶Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Campus Científico-Tecnológico, Universidad de Alcalá de Henares, 28805, Madrid, España. ⁷Centro de Información y Asesoría Toxicológica CIAT, Departamento de Toxicología, Escuela de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala. 3° calle 6-47 zona 1, 01001, Ciudad de Guatemala, Guatemala. ⁸Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, CENTOX, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Boulevard Suyapa, Tegucigalpa, Municipio del Distrito Central, Honduras. ⁹Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, CIAT, Departamento de Toxicología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Avenida Italia s/n CP 11600, Montevideo, Uruguay.

* gjvenegas@uce.edu.ec

Recibido: 29 de mayo de 2024

Aceptado: 5 de diciembre de 2024

Editor: Ricardo Antonio Fernández

Resumen: El paracetamol, un analgésico y antipirético de uso común y venta libre (OTC), presenta un riesgo significativo de toxicidad en caso de sobredosis. Los Centros de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) de Hispanoamérica y España reportan numerosas intoxicaciones anualmente. Este estudio evalúa el impacto de estas intoxicaciones, considerando su accesibilidad, amplia disponibilidad, bajo costo y diversas presentaciones y dosificaciones. Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo y retrospectivo sobre las intoxicaciones por paracetamol en 8 países de Hispanoamérica y España. Uruguay presentó la mayor proporción de intoxicaciones por medicamentos en general, con un 62%. Para el paracetamol, las frecuencias más altas se observaron en Bolivia (19%), Colombia (17%) y Guatemala (15%). En España, el 31% de las intoxicaciones corresponde a medicamentos del grupo "sistema nervioso central", siendo el paracetamol y las benzodiazepinas los más comunes. El estudio también compila la casuística y los marcos regulatorios locales para obtener evidencias que ayuden a reducir los daños y costos asociados a estas intoxicaciones. Se destaca el preocupante problema de las intoxicaciones por paracetamol en Hispanoamérica, exacerbado por su fácil accesibilidad como medicamento de venta libre, y se proponen medidas para mitigar el riesgo de exposición.

Palabras clave: Paracetamol; CIAT; Intoxicación; Hispanoamérica; Medicamentos de venta libre; Epidemiología.

Abstract: Acetaminophen, a commonly used over-the-counter (OTC) analgesic and antipyretic, poses a significant risk of toxicity in the event of an overdose. The Poison Control Centers (CIAT) in Latin America and Spain report numerous cases of poisoning each year. This

study assesses the impact of these poisonings, taking into account their accessibility, wide availability, low cost, various presentations, and dosages. A descriptive and retrospective observational study was conducted on acetaminophen poisonings in eight countries in Latin America and Spain. Uruguay reported the highest proportion of drug poisoning cases overall, at 62%. For acetaminophen, the highest frequencies were observed in Bolivia (19%), Colombia (17%), and Guatemala (15%). In Spain, 31% of poisonings were attributed to medications from the "central nervous system" group, with acetaminophen and benzodiazepines being the most common. The study also compiles case data and local regulatory frameworks to gather evidence that can help reduce the harm and costs associated with these poisonings. It highlights the concerning issue of acetaminophen poisonings in Latin America, exacerbated by its easy accessibility as an over-the-counter medication, and proposes measures to mitigate the risk of exposure.

Keywords: Acetaminophen; Poison Control Centers; Poisoning; Hispanic countries; Over-the-Counter-Drugs; Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

El paracetamol, según Denominación Común Internacional (DCI/INN), de la Organización Mundial de la Salud (OMS) también conocido en algunos países como acetaminofén ($C_8H_9NO_2$; CAS n.º 103-90-2) es un derivado p-aminofenol ampliamente utilizado por su actividad analgésica y antipirética, fue sintetizado por primera vez en 1878 e introducido en el mercado farmacéutico en los años 1950 (Józwia-Bebenista y Nowak 2014; McCrae *et al.* 2018). El paracetamol que puede ser de venta libre (OTC) es uno de los fármacos más utilizados; tiene un historial bastante conocido de seguridad y eficacia cuando se consume en dosis terapéuticas, pero pueden presentarse efectos tóxicos dependientes de la dosis (FDA 2019). La toxicidad se atribuye a que, después de la ingesta de grandes cantidades de paracetamol, se forma un metabolito n-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI) responsable del agotamiento de las reservas hepáticas de glutatión impidiendo su metabolismo y eliminación (Vermeulen *et al.* 1992; Mencías y Mayero 2000; Zamora *et al.* 2018).

Por otro lado, los datos sobre intoxicaciones por paracetamol a nivel mundial presentan una situación diversa y compleja. La alta incidencia de estas intoxicaciones en varios países resalta la gravedad de este problema de salud pública. Sin embargo, la calidad y cantidad de la información varían notablemente entre regiones (Brito *et al.* 1998).

Por ejemplo, Estados Unidos posee sistemas de vigilancia epidemiológica sólidos que permiten un análisis exhaustivo de los casos, mientras que en gran parte de Hispanoamérica, la información disponible es limitada y fragmentaria. Esta disparidad en la recopilación de datos complica la comparación global y la identificación de patrones comunes en un medicamento de uso general y al alcance de las personas en nuestra región.

En Estados Unidos, el Sistema Nacional de Datos sobre Envenenamientos (NPDS) de la Asociación Estadounidense proporciona información detallada

y accesible sobre casos de intoxicación, incluyendo aquellos por paracetamol. Esta transparencia facilita la comprensión de la magnitud del problema y apoya la implementación de estrategias preventivas y de respuesta adecuadas (Mowry *et al.* 2016).

Sin embargo, la información sobre intoxicaciones por paracetamol en Hispanoamérica es limitada. La falta de sistemas de vigilancia epidemiológica estandarizados y la escasa inversión en investigación en salud pública dificultan la obtención de datos precisos y comparables (Díaz *et al.* 2021).

Además, la situación se agrava con el uso de paracetamol en circunstancia intencional suicida. Se han documentado numerosos casos, lo que subraya la necesidad de abordar esta crisis desde múltiples enfoques, incluyendo la prevención, la educación y la mejora de los sistemas de salud.

La limitada información disponible a nivel local y regional sobre las consecuencias de las intoxicaciones por paracetamol, especialmente dada la facilidad de acceso, amplia distribución, bajo costo, variedad de presentaciones y dosificación, exige una investigación exhaustiva. Este estudio compila y analiza tanto la casuística como los marcos regulatorios locales, con el objetivo de generar datos concretos que permitan diseñar estrategias efectivas para mitigar los daños y los costos asociados a estas intoxicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó el método de estudio observacional descriptivo, longitudinal y retrospectivo de intoxicaciones por paracetamol del periodo 2017-2021. Se procedió al análisis del total de casos anuales de intoxicaciones por paracetamol registrados por los Centros de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) de Bolivia, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, España, Guatemala, Honduras, y Uruguay.

Los casos fueron obtenidos por medio de consultas a los CIAT por vía telefónica, mensajes a través de aplicaciones de mensajería electrónica para teléfonos inte-

ligentes y medios digitales o asistencia directa del paciente en puerta de emergencia. Los datos recopilados de los casos y las solicitudes fueron almacenados en diferentes sistemas de procesamiento de información. Esta información se obtuvo desde los diferentes sistemas de registro de los CIAT que participaron en este estudio, así como de sus sistemas de vigilancia epidemiológica locales donde los hubo y documentos oficiales entre otros.

Por otro lado, se llevó a cabo una revisión de la normativa legal vigente relacionada específicamente con el paracetamol, así como la presentación de diversas medidas destinadas a reducir los riesgos asociados con su uso.

RESULTADOS

1 Incidencia de intoxicaciones por paracetamol

El siguiente conjunto de datos muestra información sobre intoxicaciones generales y su relación con el consumo de medicamentos registrados por los Centros Toxicológicos de los siguientes países: Bolivia, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, España, Guatemala, Honduras, y Uruguay, en el período de 2017 a 2021. La *Tabla 1* proporciona una visión valiosa sobre el panorama de intoxicaciones y su vinculación con el consumo de medicamentos y principalmente por paracetamol en la mayoría de los países mencionados anteriormente excepto Honduras al que se hará referencia posteriormente.

Tabla 1. Intoxicaciones generales por medicamentos y paracetamol en algunos países de Hispanoamérica y España en el período 2017-2021.

País	Total de Intoxicaciones	Intoxicaciones por Medicamentos	% de Intoxicaciones por Medicamentos	Intoxicaciones por Paracetamol	% de Intoxicaciones por Paracetamol
Bolivia	3 830	504	13%	98	19%
Colombia	45 606	17 908	39%	3 054	17%
Costa Rica	63 300	29 709	47%	2 075	7%
Ecuador	28 394	6 034	21%	756	13%
El Salvador	9 236	1 749	19%	106	6%
España	339 758	173 551	51%	53 801	31%*
Guatemala	719	276	38%	41	15%
Uruguay	55 681	34 473	62%	759	2%

Fuente: Elaboración propia. (*) el 31% corresponde a medicamentos del grupo "sistema nervioso central", mayoritariamente con paracetamol y benzodiazepinas.

Los datos sobre intoxicaciones generales en varios países de América Latina y España entre 2017 y 2021 revelan tendencias significativas en el uso de medicamentos, especialmente el paracetamol.

Como se puede comprobar, los datos estadísticos relativos a los incidentes de intoxicación aportados por los CIAT, que han sido considerados en el alcance de este estudio, han evidenciado patrones estadísticamente notorios. Estos datos presentan implicaciones sustanciales en términos de la salud pública y la seguridad de la población. En cuanto a las intoxicaciones por paracetamol, las cifras más elevadas se registraron en Bolivia (19%), Colombia (17%) y Guatemala (15%). En España, el 31% de las intoxicaciones está relacionado con medicamentos del grupo "sistema nervioso central", destacándose el paracetamol y las benzodiazepinas como los más frecuentes (*Figura 1*).

2 Marco Regulatorio en Hispanoamérica y España

Los países analizados en este estudio no han establecido un marco regulatorio específico para el uso y comercialización del paracetamol. Esta ausencia de regulación puede tener importantes implicaciones para la salud pública, dado que el paracetamol es uno de los medicamentos más utilizados en la región, tanto para el tratamiento de dolores leves como para la fiebre.

Bolivia, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras y Uruguay carecen de regulaciones específicas que limiten la disponibilidad y el uso de paracetamol. Esto significa que, en estos países, el paracetamol se puede adquirir sin receta médica, lo que podría contribuir al riesgo de sobredosis y a un uso inadecuado, especialmente entre poblaciones vulnerables como niños y adolescentes.

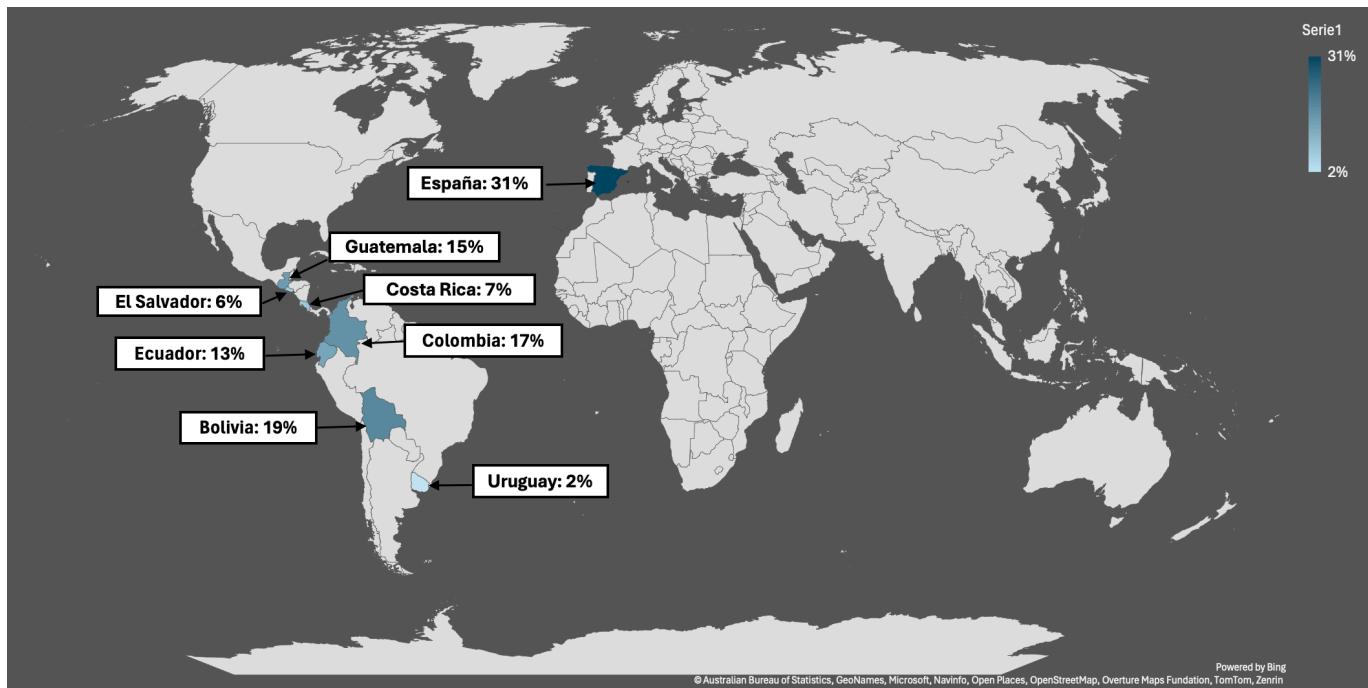


Figura 1. Intoxicaciones por paracetamol en Hispanoamérica y España.

Fuente: Elaboración propia

En contraste, España ha implementado un marco regulatorio que establece ciertas restricciones sobre la venta de paracetamol. Esto incluye la necesidad de proporcionar información clara sobre las dosis adecuadas y los riesgos de sobredosis, lo que ayuda a prevenir intoxicaciones accidentales y el uso indebido del medicamento.

2.1 Marco regulatorio de España

En España existen medicamentos con paracetamol que requieren prescripción o receta médica y otros que no la necesitan. Todos los medicamentos se dispensan solo en farmacias. Desde 2017, por decisión de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), los medicamentos con paracetamol para tener la categoría de sin prescripción médica (OTC) (Unión Europea 2001), se estableció lo siguiente:

- Paracetamol hasta 650 mg por unidad de dosis (comprimido o 5 ml de soluciones líquidas orales) en combinaciones anticatarrales.
- Paracetamol 500 mg por comprimidos, en combinación con difenhidramina 25 mg para el dolor nocturno.
- Paracetamol 650 mg o 1 g por comprimido como monocomponente, sólo como analgésico-antipirético en el “*Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada y estados febriles, en adultos y adolescentes mayores de 16 años*”. Con dosis máxima de 3 g en 24 horas/día.

Además, estos podrán hacer publicidad en prensa, radio, TV, cuando cumplan lo establecido en normativa vigente (control administrativo de la información difundida) (Unión Europea 2001).

También, la AEMPS autoriza medicamentos con paracetamol que requieren prescripción o receta médica, como monocomponente con 650 mg o 1 g de paracetamol por comprimido, o en combinaciones fijas con tramadol, codeína, etc. En estos casos sus indicaciones terapéuticas son distintas: “*Tratamiento sintomático del dolor de cualquier etiología de intensidad moderada como dolores postoperatorios, dolores postparto, dolores reumáticos (artrosis o artritis reumatoide), lumbago, tortícolis, ciáticas, neuralgias, dolores musculares, dismenorrea, cefaleas y odontalgias. Estados febriles. Para uso en adultos y adolescentes a partir de los 16 años*” (Unión Europea 2011).

3 Medidas para reducir el riesgo asociado al uso del paracetamol

Se distinguirán propuestas a distintos niveles. En el ámbito regulatorio, le compete a la autoridad reguladora nacional (ARN) de cada país, lo relativo a autorización de registro de medicamentos, también sobre el tipo de dispensación (receta, restringida, etc.) y sobre farmacovigilancia y control del mercado. También el propio ministerio de salud pública debe intervenir en lo relativo a venta de medicamentos (en farmacias, dro-

guerías, ambulante, etc.). Incluso otros organismos relacionados con la Salud Pública o el Sector Salud deben tomar parte en las medidas de prevención y tratamiento de las intoxicaciones potenciales con paracetamol (Unión Europea 2011).

A) Autoridad reguladora nacional (ARN):

A.1. Autorización y registro de los medicamentos que contengan paracetamol.

1. En el registro de medicamentos se recomienda el uso de la denominación “**paracetamol**” según la DCI/INN de la OMS. Incluir este nombre en la ficha técnica, prospecto, en todo el etiquetado (“labeling”) que se expone en los envases y en la receta médica para asegurar que no hay doble ingesta de paracetamol cuando en otros medicamentos se describa como “acetaminofén”.
2. En el prospecto con la información para el paciente (PIP) y la ficha técnica (FT) para los profesionales de la salud se detallarán la composición según forma farmacéutica, la dosis para niños y adultos, y se debe establecer la dosis máxima oral de 3 gramos al día de paracetamol en adultos y mayores de 16 años. Especificar la dosis tóxica y en caso de intoxicación, el tratamiento con una descripción de todos los signos y síntomas y el modo de tratamiento, junto con el número telefónico del centro toxicológico del país (CIAT) que tenga servicio 24 horas/7 días para solicitar asistencia toxicológica.
3. Los envases contendrán la **cantidad máxima** de 6,5 g de paracetamol (p.ej., 10 comprimidos de 650 mg, o 12 comprimidos de 500 mg, o 6 comprimidos de 1g), excepto si son comprimidos o sobres efervescentes. Los frascos con soluciones líquidas deberán llevar tapones con cierre de seguridad a prueba de niños.

A.2. Dispensación: se debe de distinguir la dispensación en farmacias comunitarias con prescripción o **receta médica** para medicamentos con paracetamol con cantidad de 1 g por cada unidad de dosificación (UD) como comprimidos, cápsulas, sobres, comprimidos efervescentes; tanto en los medicamentos con paracetamol solo, como en los medicamentos con **combinaciones a dosis fijas** con otros como tramadol, codeína o AINE. Solo se admitirá su uso **sin receta médica** (OTC) en medicamentos con cantidad de paracetamol **máxima de 650 mg por UD**. Cada tipo de estos medicamentos llevarán adjunta a la autorización la información de la FT y el PIP adecuado a su dispensación. En estos medicamentos sin receta médica se indicarán solo para “Alivio sintomático del dolor ocasional leve o moderado. Estados febriles.”

A.3. Sistemas de farmacovigilancia: la ARN será la responsable de actualizar la regulación relativa de farmacovigilancia (FV) en 2 aspectos: en la definición de reacción adversa a medicamentos (RAM) se

incluirá los casos de sobredosis o intoxicación por paracetamol, como de otros medicamentos, y se establecerá que los sistemas nacionales de farmacovigilancia (SNFV) deben mantener colaboración estrecha con la red de CIAT para intercambiar información en ambos sentidos.

B) Ministerio de Salud Pública (MINSA): debe normatizar y controlar que: a) no se realice venta ambulante en mercadillos de medicamentos OTC ya que solo deberán venderse en farmacias y droguerías; b) no se vendan envases manipulados, ya abiertos, y no se vendan los medicamentos al menudeo o troceados, por ej. blísteres sueltos.

C) Establecimientos sanitarios: en hospitales, clínicas, centros de salud se promocionará la información del medicamento paracetamol, en forma de fichas de información farmacoterapéutica, con énfasis en el manejo de las posibles intoxicaciones por sobredosis y su tratamiento, en línea con lo descrito en su FT (ver A.1.1).

D) Centros de Información Toxicológica (CIAT): se promoverá el trabajo en red dentro y fuera del país (p.ej., RETOXLAC) para intercambiar información, que favorezca el trabajo de protección de la Salud Pública principalmente estableciendo protocolos de tratamiento en las intoxicaciones agudas. Para ello, se difundirá el servicio de CIAT y los números de teléfono 24 horas/7 días en las FT y PIP, así como en toda la cadena: laboratorios titulares, almacenes, farmacias, hospitales; se elaborarán protocolos de atención clínica de intoxicados, en colaboración con departamentos universitarios para su aplicación en unidades de toxicología clínica.

E) Colaboración entre instituciones: es fundamental el trabajo en red en colaboración de las diversas instituciones. Las **ARNs establecerán** apoyo y colaboración con las redes de CIAT para: a) establecer protocolos únicos de tratamiento de casos de intoxicación, que serán actualizados y difundidos a todas las instituciones que los requieran; b) almacenar, mediante bases de datos, la información armonizada que se recolecta en cada caso para su ágil intercambio y estudio entre CIAT, las ARNs y el MINSA; c) autorizar el registro y aseguramiento del suministro, del antídoto necesario (N-Acetilcisteína 200 mg/ml para perfusión) para el tratamiento de las intoxicaciones agudas; d) ofrecer a los CIAT la información farmacoterapéutica de los registros de los medicamentos, y otros productos de los que tengan datos, así como de datos de farmacovigilancia, para el adecuado manejo de las intoxicaciones agudas. Adicionalmente, los CIAT establecerán redes dentro del país, y colaborarán con organismos internacionales como OPS-OMS y otras ARNs, mediante intercambio mutuo de información relativa.

DISCUSIÓN

La situación de las intoxicaciones por paracetamol en diferentes regiones del mundo es alarmante, evidenciando la gravedad de este problema de salud pública. A lo largo del tiempo, se ha observado un aumento en los casos de intoxicación, tanto intencionados como accidentales, lo que plantea un serio desafío para los sistemas de salud a nivel global. Esta situación, detallada en la *Tabla 1*, subraya la imperiosa necesidad de desarrollar y poner en práctica estrategias efectivas de prevención y atención. El análisis de datos recopilados en diversos estudios revela tendencias preocupantes y casos trágicos que destacan la vulnerabilidad de ciertos grupos, especialmente en la población pediátrica. Así, se hace evidente que una intervención adecuada y oportuna es crucial para mitigar los riesgos asociados con el uso indebido de paracetamol y garantizar la seguridad de los pacientes.

En Australia, se han registrado 95 668 admisiones por intoxicaciones con paracetamol entre 2007-2008 y 2016-2017 (Cairns *et al.* 2019). A pesar de contar con un sistema de salud robusto, estos números ponen de manifiesto la frecuencia de este tipo de incidentes. En Brasil, la situación es aún más alarmante, con 492 muertes y más de 17 000 casos de intoxicación entre 1999 y 2020 (Okuyama *et al.* 2022). La estadística de que los medicamentos constituyen entre el 44,3% y 47,1% de las intoxicaciones notificadas subraya la necesidad de mejorar la vigilancia y regulación sobre su uso (Magalhães y Caldas 2019).

En Canadá, entre 1995 y 2004, se registraron 1 680 admisiones por sobredosis de paracetamol (Myers *et al.* 2007). Un caso particularmente preocupante incluyó un neonato de 22 días que requirió atención de emergencia por una sobredosis aguda (Ogilvie *et al.* 2012), lo que indica la vulnerabilidad de ciertos grupos ante los efectos adversos del medicamento.

Recientes datos revelan que, de 27 123 casos de intoxicación, el 13,7% (3 721 casos) se relacionaron con acetaminofén (Kaur *et al.* 2020), lo que enfatiza la necesidad de educación sobre su uso seguro.

En Chile, se registraron 12 975 casos de intoxicación entre 2016 y 2020, de los cuales 662 estuvieron relacionados con paracetamol (Schulz-Bañares *et al.* 2023). Adicionalmente, el Centro de Información Toxicológica (CITUC) registró 959 consultas por intoxicaciones agudas en 2009 (Bravo *et al.* 2012).

La problemática de las intoxicaciones por paracetamol en Estados Unidos es alarmante y ha evolucionado a lo largo de las décadas, evidenciando la gravedad del uso indebido de este medicamento comúnmente recetado. Se reportó el caso de una niña epiléptica de 13 años que sufrió una sobredosis de paracetamol y fenobarbital, desarrollando encefalopatía hepática y falleciendo ocho días después (Wilson *et al.* 1978).

En 1984, se examinó y trató a 417 niños pequeños que habían ingerido una cantidad potencialmente grave de paracetamol (Rumack 1984). Posteriormente, en 1988, se notificaron 11 195 casos de presunta sobredosis de paracetamol (Smilkstein *et al.* 1988). En un estudio realizado en 2000, se identificaron 322 pacientes intoxicados con acetaminofén, de los cuales 208 eran niñas y 114 niños, cuyas edades oscilaban entre 1 y 17 años (Alander *et al.* 2000).

Para el 2003, la Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones reportó aproximadamente 127 000 intoxicaciones por acetaminofén, de las cuales 38 989 ocurrieron en niños menores de seis años (Watson *et al.* 2004). Esto subraya una preocupación continua por la vulnerabilidad de la población pediátrica. Además, se estimó que hubo 78 414 visitas anuales a urgencias por sobredosis no relacionadas con el abuso de productos que contenían paracetamol (Budnitz *et al.* 2011), lo cual impone una carga considerable sobre los servicios de salud.

Entre los años 2006 y 2010, de 625,2 millones de visitas a urgencias, 411 811 fueron por toxicidad relacionada con acetaminofén (Altyar *et al.* 2015). En 2016, se registraron 49 450 casos de intoxicación en adultos y 35 489 en pediátricos, junto con 22 180 casos de intoxicación en combinación con otros fármacos, resultando en 110 muertes atribuibles a este medicamento (Mowry *et al.* 2016). Recientemente, Long *et al.* (2022) identificaron a 140 pacientes hospitalizados por toxicidad de acetaminofén, lo que refuerza la necesidad de atención médica continua y la implementación de medidas de prevención.

Por otra parte, Groenlandia y Suiza también reflejan preocupaciones similares, con 74 casos de suicidio por medicamentos en Groenlandia, de los cuales 43 involvieron paracetamol (Bloch *et al.* 2013), y 15 790 llamadas sobre intoxicaciones en Suiza (Martínez-De La Torre *et al.* 2020). Esto sugiere que, independientemente de la región, las intoxicaciones por paracetamol, especialmente con intenciones suicidas, son un problema crítico que necesita atención urgente.

En Bolivia, el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIATOX), ubicado en el Hospital Japonés en Santa Cruz de la Sierra, reportó un total de 3 830 intoxicaciones. De estas, el 13% fueron atribuibles a medicamentos, y dentro de ese grupo, el 19% correspondió específicamente al paracetamol. Aunque la notificación de casos no es obligatoria, los datos destacan una preocupación significativa por las intoxicaciones relacionadas con el paracetamol.

En Colombia, las intoxicaciones por medicamentos representan un problema de salud pública significativo, evidenciado por datos recientes que revelan una tendencia preocupante. Estudios han identificado casos de ingestión tóxica relacionada con comportamientos

suicidas, con 64 casos reportados (Charria *et al.* 2022; Vásquez *et al.* 2023). Adicionalmente, entre 2008 y 2020, se registraron 99 361 casos de intoxicación por medicamentos (Díaz *et al.* 2021). Entre 2017 y 2021, el Centro de Información de Seguridad sobre Productos Químicos (CISPROQUIM) documentó un total de 45 606 incidentes de intoxicación. Al analizar estos datos, el 39% involucró medicamentos. Dentro de este grupo, el paracetamol destacó como el principal agente tóxico, siendo responsable del 17% de todas las intoxicaciones registradas.

El Centro Nacional de Intoxicaciones (CNCI) en Costa Rica, atendió 63 300 intoxicaciones, con un 47% vinculadas a medicamentos. Sin embargo, solo un 7% de éstas se relacionaron específicamente con el paracetamol. En Ecuador, el uso indebido de medicamentos plantea un reto importante para la salud pública. Datos recientes del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIATOX), correspondientes al periodo 2017-2021, revelan un total de 28 394 casos registrados (CIATOX 2023). De estos, un 21% se atribuyen a medicamentos, y un 13% específicamente al paracetamol. Esta tendencia, que se mantiene consistente con informes anteriores como el de Brito *et al.* (1998), subraya la necesidad de fortalecer y desarrollar estrategias de prevención y manejo más efectivas para abordar este problema de salud pública en el país.

El Centro de Información y Asesoría Toxicológica (CIATOX) en El Salvador reportaron 9 236 intoxicaciones, de las cuales el 19% fueron atribuibles a medicamentos. Sin embargo, solo un 6% correspondió específicamente al paracetamol.

Por otro lado, el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (INTCF) de España registró un total alarmante de 339 758 intoxicaciones, de las cuales un considerable 51% estuvo relacionado con medicamentos. Entre éstos, el paracetamol fue responsable del 31% de los casos, junto con las benzodiazepinas (INTCF 2023).

Además, el Centro de Información y Asesoría Toxicológica (CIAT) en Guatemala ha documentado 719 intoxicaciones, de las cuales el 38% fueron debidas a medicamentos, y el paracetamol representó el 15%.

En Honduras, la Secretaría de Salud (SESA) reportó 9 883 casos de intoxicación por diversas sustancias entre 2014 y 2019. De estos, un 11,7% se atribuyeron a medicamentos. Sin embargo, la falta de un registro detallado impide conocer el porcentaje específico de intoxicaciones por paracetamol. Reconociendo esta limitación, la SESA está implementando un sistema de registro innovador para fortalecer la vigilancia epidemiológica y desarrollar estrategias efectivas de prevención (Cruz 2024). En Uruguay, tanto los estudios recientes como los datos del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) del Hospital de Clínicas de la Universi-

dad de la República, convergen en señalar la relevancia de las intoxicaciones por medicamentos como un problema de salud pública significativo. Estudios recientes (Herrera *et al.* 2023; Mena *et al.* 2024) revelan una preocupante tendencia de intoxicaciones por paracetamol entre adolescentes, con un alto porcentaje de casos intencionales y una clara asociación con intentos de suicidio, lo que subraya la necesidad de intervenciones de salud mental dirigidas a este grupo vulnerable. De manera similar, los datos del CIAT reportan un total de 55 681 intoxicaciones, de las cuales el 62% fueron por medicamentos, lo que confirma la alta prevalencia de intoxicaciones por medicamentos en el país.

El panorama global de las intoxicaciones por paracetamol, evidenciado por datos de diversos países y regiones como se aprecia en la Tabla 2, revela una problemática de salud pública alarmante y multifacética. Desde Australia hasta Uruguay, los informes subrayan la frecuencia y gravedad de estos incidentes, afectando a todas las edades, pero con un impacto devastador en niños y adolescentes. La variabilidad en la incidencia entre países, especialmente en Hispanoamérica, resalta la necesidad de estrategias adaptadas a cada contexto. Los casos presentados, desde admisiones masivas hasta muertes trágicas, ilustran la facilidad con la que un medicamento común puede convertirse en un agente letal. La alta proporción de intoxicaciones por medicamentos en España y la frecuencia de intentos de suicidio en Groenlandia y Uruguay, donde el paracetamol juega un papel preponderante, son llamadas de atención ineludibles.

Es imperativo que los sistemas de salud a nivel global implementen medidas de prevención robustas, incluyendo educación sobre el uso seguro del paracetamol, regulación de su venta y mejora en la atención de emergencias toxicológicas. La vulnerabilidad de niños y adolescentes exige intervenciones focalizadas.

Este estudio, enfocado en Hispanoamérica, evidencia la problemática de las intoxicaciones por paracetamol, resaltando la necesidad de mayor regulación debido a su amplia disponibilidad y bajo costo. Los datos de los centros toxicológicos, pilares en la vigilancia y respuesta ante estas intoxicaciones medicamentosas, revelan una prevalencia preocupante en la región. Por otra parte, España se presenta como un ejemplo a seguir, ya que ha implementado medidas significativas para abordar este desafío. Desde 1987, es obligatorio que todos los medicamentos incluyan en sus prospectos el número de teléfono del Servicio de Información Toxicológica (SIT), en el apartado relacionado con sobredosis o ingestión accidental y su tratamiento. Este enfoque proactivo demuestra el compromiso de España con la educación y prevención, lo que resulta fundamental para proteger a la población, especialmente a los más vulnerables.

La ausencia de una normativa de notificación obliga-

Tabla 2. Intoxicaciones por paracetamol.

País	Reporte	Fuente
Australia	El Instituto Australiano de Salud y Bienestar reportó 95 668 admisiones por intoxicación por paracetamol entre 2007-08 y 2016-17.	(Cairns <i>et al.</i> 2019)
Brasil	Entre 1999 y 2020, registraron 492 muertes, 5 666 ingresos hospitalarios y 17 031 casos de intoxicación por paracetamol.	(Okuyama <i>et al.</i> 2022)
Brasil	Se notificaron 3 622 casos de intoxicación al Centro de Información Toxicológica-DF y 5 702 al Sistema de Información de Enfermedades de Notificación-DF. Los fármacos fueron el principal agente, representando el 44,3-47,1% de los casos, siendo clonazepam y paracetamol los más comunes.	(Magalhães y Caldas 2019)
Canadá	Entre 1995 y 2004, se registraron 1 680 admisiones por sobredosis de paracetamol.	(Myers <i>et al.</i> 2007)
Canadá	Un neonato masculino de 22 días fue derivado a emergencias tras una sobredosis aguda de paracetamol en un hospital comunitario.	(Ogilvie <i>et al.</i> 2012)
Canadá	Se reportaron 27 123 casos de intoxicación, de los cuales 3 721 (13,7%) estaban relacionados con el acetaminofén.	(Kaur <i>et al.</i> 2020)
Chile	Entre 2016 y 2020, se identificaron 12 975 intoxicaciones, de las cuales 662 fueron por paracetamol.	(Schulz-Bañares <i>et al.</i> 2023)
Chile	En 2009, el Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos, recibió 959 consultas por ingestión aguda de paracetamol.	(Bravo <i>et al.</i> 2012)
Colombia	63 individuos ingirieron dosis tóxicas de acetaminofén como parte de un comportamiento suicida.	(Vásquez <i>et al.</i> 2023)
Colombia	Entre 2008 y 2020 se reportaron 348 302 casos de intoxicación por sustancias químicas, de los cuales 99 631 estaban relacionados con medicamentos.	(Díaz Herrera <i>et al.</i> 2021)
Colombia	Paciente femenina de 28 años, referida desde Florida (Valle del Cauca, Colombia), con diagnóstico de intento suicida por intoxicación con paracetamol.	(Charria <i>et al.</i> 2022)
Ecuador	La intoxicación por medicamentos fue la principal causa, con 211 casos. Las sustancias más comunes en estas intoxicaciones fueron las benzodiazepinas, el acetaminofén y la aspirina.	(Brito <i>et al.</i> 1998)
Estados Unidos	Se registraron 49 450 casos de intoxicación por acetaminofén en adultos, 35 489 en pediátricos y 22 180 en combinación con otros fármacos. Hubo 110 muertes por intoxicación con paracetamol, solo o combinado.	(Mowry <i>et al.</i> 2016)
Estados Unidos	En el año 2003, en Estados Unidos las estadísticas reportadas por la Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones presentan una cifra de aproximadamente 127 000 intoxicaciones por acetaminofén o productos que lo contienen, de las cuales 38 989 ocurrieron en niños menores de seis años.	(Watson <i>et al.</i> 2004)
Estados Unidos	Se estima que hubo 78 414 visitas anuales a urgencias por sobredosis no relacionadas con el abuso de productos que contenían paracetamol.	(Budnitz <i>et al.</i> 2011)
Estados Unidos	De 625,2 millones de visitas a urgencias en EE. UU. entre 2006 y 2010, 411 811 fueron por toxicidad relacionada con acetaminofén.	(Altyar <i>et al.</i> 2015)
Estados Unidos	Se notificaron 11 195 casos de presunta sobredosis de paracetamol.	(Smilkstein <i>et al.</i> 1988)
Estados Unidos	Se examinó y trató a 417 niños pequeños que habían ingerido una cantidad potencialmente grave de paracetamol.	(Rumack 1984)
Estados Unidos	322 pacientes (208 niñas y 114 niños, de 1 a 17 años) intoxicados con acetaminofén.	(Alander <i>et al.</i> 2000)
Estados Unidos	Niña epiléptica de 13 años con sobredosis de paracetamol (Tylenol) y fenobarbital. Se desarrolló encefalopatía hepática y la paciente murió ocho días después.	(Wilson <i>et al.</i> 1978)
Estados Unidos	Se identificaron 140 pacientes hospitalizados por toxicidad de acetaminofén.	(Long <i>et al.</i> 2022)
Groenlandia	Se incluyeron 74 casos de intentos de suicidio con medicamentos (60 mujeres y 14 hombres), de los cuales 43 utilizaron paracetamol solo o en combinación con otros fármacos.	(Bloch <i>et al.</i> 2013)
Suiza	Este estudio transversal utilizó un análisis cuasiexperimental de series de tiempo interrumpido de 15 790 llamadas por intoxicación relacionadas con el paracetamol.	(Martínez-De La Torre <i>et al.</i> 2020)
Uruguay	10 adolescentes ingresaron por intoxicación aguda por paracetamol solo o en combinación con otros medicamentos como prednisona, desloratadina, loratadina, alprazolam y sertralina.	(Mena <i>et al.</i> 2024)
Uruguay	En el año 2020 se registraron 1 844 consultas por intoxicaciones en adolescentes entre 12 y 19 años; 23 casos correspondieron a intoxicaciones por paracetamol, todas con intención suicida.	(Herrera <i>et al.</i> 2023)
Uruguay	En el 2021 el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) registró 226 llamadas por sospecha de intoxicación con paracetamol, el principal motivo de intoxicación fue el suicida, principalmente en mujeres jóvenes, afectando mayormente a los adolescentes.	(Basino <i>et al.</i> 2023)

toria y la heterogeneidad de las regulaciones dificultan la implementación de estrategias efectivas. Se propone fortalecer la vigilancia epidemiológica y establecer estándares regionales para garantizar la seguridad del paciente, incluyendo la regulación de la venta, la publicidad y la información en los envases.

Es fundamental implementar estrategias integrales que incluyan campañas educativas, un fortalecimiento de la vigilancia. El objetivo es abordar de manera efectiva la carga asociada a esta problemática de salud pública, promoviendo un enfoque que no solo informe y eduque a la población, sino que también optimice la supervisión. De este modo, se busca mitigar los riesgos y mejorar la salud de la comunidad en su conjunto.

CONCLUSIÓN

El estudio pone de manifiesto un grave problema de salud pública en Hispanoamérica: el riesgo de intoxicación por paracetamol, exacerbado por la limitada información disponible a nivel regional y local sobre este medicamento. Los datos recopilados por los Centros de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) revelan un número alarmante de casos, lo que subraya la necesidad urgente de implementar medidas preventivas para proteger a la población.

La fácil accesibilidad a este medicamento, que a menudo es percibido como seguro debido a su bajo costo, amplia distribución y variedad de presentaciones, ha contribuido de manera significativamente al incremento de las intoxicaciones, especialmente entre los grupos más vulnerables. Por lo tanto, es fundamental llevar a cabo campañas educativas que informen a la ciudadanía sobre el uso seguro del paracetamol y los riesgos asociados a su ingesta inadecuada.

Además, el impacto de estas intoxicaciones hace evidente la necesidad de fortalecer la notificación obligatoria a los CIAT mediante sistemas de farmacovigilancia y toxicovigilancia más robustos y estandarizados. Si bien Bolivia (19%), Colombia (17%) y Guatemala (15%) son quienes reportan el mayor número de casos, todos los países participantes han registrado incidentes, lo que demuestra la urgente necesidad de revisar y optimizar los marcos regulatorios para abordar esta problemática de salud pública de manera efectiva.

Además, el estudio ha identificado la ausencia de marcos regulatorios específicos para el uso y comercialización de paracetamol en muchos países de Hispanoamérica. En contraste, España ha implementado un marco regulatorio que establece ciertas restricciones sobre la venta de este medicamento. Esta falta de regulación en otros países pone de manifiesto una debilidad en sus sistemas de salud, ya que la ausencia de normativa obligatoria dificulta la adopción de estrategias

efectivas para prevenir intoxicaciones y salvaguardar la salud de la población.

AGRADECIMIENTOS

Al equipo profesional que integran los CIAT de los países hispanoamericanos participantes en este estudio y al personal de salud que ha atendido a los pacientes intoxicados. Además, agradecemos al personal del Centro de Información de Sustancias Químicas CIS-PROQUIM, Jorge Olivares Manjón CIATOX-Bolivia, Javier Pinto Quintero-Ecuador y Claudia Lizeth Caballero CENTOX-Honduras.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés para la publicación.

REFERENCIAS

- Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, Kearns GL. 2000. Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 154(4): 346–350. <https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.154.4.346>
- Altyar A, Kordi L, Skrepnek G. 2015. Clinical and economic characteristics of emergency department visits due to acetaminophen toxicity in the USA. *BMJ Open*, 5(9). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2014-007368>
- Basino G, Droganetti E, Ojeda P, Peña V, Rodríguez V, Ruz I, Tortorella N. 2023. Caracterización de intoxicaciones por paracetamol. <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/46602/1/G43-2023%20.pdf>
- Bloch LH, Drachmann GH, Pedersen ML. 2013. High prevalence of medicine-induced attempted suicides among females in Nuuk, Greenland, 2008–2009. *International Journal of Circumpolar Health*. 72(SUPPL.1). <https://doi.org/10.3402/ijch.v72i0.21687>
- Bravo V, Román M, Bettini M, Cerdá P, Mieres JJ, París E, Ríos JC. 2012. Caracterización de la ingestión por sobredosis de paracetamol: Reporte de un centro de información toxicológica chileno. *Revista Médica de Chile*. 140(3): 313–318. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000300005>
- Brito MA, Reyes R, Arguello J, Spiller H. 1998. Principal causes of poisoning in Quito, Ecuador: a retrospective epidemiology study. *Vet Hum Toxicol*. 40(1): 40–42.

Budnitz DS, Lovegrove MC, Crosby AE. 2011. Emergency department visits for overdoses of acetaminophen-containing products. American Journal of Preventive Medicine. 40(6): 585–592. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.02.026>

Cairns R, Brown JA, Wylie CE, Dawson AH, Isbister GK, Buckley NA. 2019. Paracetamol poisoning-related hospital admissions and deaths in Australia, 2004–2017. The Medical Journal of Australia. 211(5): 218–223. <https://doi.org/10.5694/MJA2.50296>

CIATOX (Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico). 2023. Informe estadístico de intoxicaciones por medicamentos de venta libre (OTC) en el periodo 2017 al 2022. Ministerio de Salud Pública. Ecuador.

Cruz W. 2024. Comunicación personal. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/119TY1HWPTTH3AWKvxHFiZFrL7ryz5Gqe/view>

Charria L, Correa D, Osorio L, Sandoval D, Saldaña-Campos J. 2022. Paracetamol poisoning in an adult patient: Case report and review of literature. <https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspirituis/article/view/651/554>

Díaz Herrera JM, Castellanos Avendaño LP, Rodríguez Buitrago JR. 2021. Intoxicación aguda por acetaminofén en atención primaria. Revista Med, 29(2): 79–92. <https://doi.org/10.18359/RMED.5770>

[FDA] U.S. Food and Drug Administration. 2019. Safe Use Initiative – Current Projects – Acetaminophen. [Internet] [citado 23 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/safe-use-initiative/safe-use-initiative-current-projects#acetaminophen>

Herrera S, Notejane M, Valdez M, Juanena C, García L, Prego J. 2023. Intoxicación intencional por paracetamol en adolescentes. Un problema de salud creciente. A propósito de un caso. Archivos de Pediatría Del Uruguay. 94(2): e309. <https://doi.org/10.31134/AP.94.2.15>

[INCTF] Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. 2023. Ministerio de Justicia de España. [Internet]. [citado 9 mayo 2023]. Disponible en: <https://www.mjusticia.gob.es/es/institucional/organismos/instituto-nacional/intcf>

Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. 2014. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta Pol Pharm. 71(1): 11-23. PMID: 24779190

Kaur J, McFaull SR, Bang F. 2020. Trends in emergency department visits for acetaminophen-related poisonings: 2011–2019. Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: Research, Policy and Practice. 40(4): 130–133. <https://doi.org/10.24095/HPCDP.40.4.05>

Long A, Magrath M, Mihalopoulos M, Rule JA, Agrawal D, Haley R, Kleinschmidt K, Lee WM. 2022. Changes in Epidemiology of Acetaminophen Overdoses in an Urban County Hospital After 20 Years. The American Journal of Gastroenterology. 117(8): 1324. <https://doi.org/10.14309/AJG.00000000000001826>

Magalhães AFA, Caldas ED. 2019. Two health information systems to characterize poisoning in Brazil: a descriptive study. Journal of Public Health. 41(1): 203–211. <https://doi.org/10.1093/PUBMED/FDY008>

Martínez-De La Torre A, Weiler S, Bräm DS, Allemand SS, Kupferschmidt H, Burden AM. 2020. National Poison Center Calls Before vs After Availability of High-Dose Acetaminophen (Paracetamol) Tablets in Switzerland. JAMA Network Open. 3(10): e2022897. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.22897>

McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. 2018. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. Br J Clin Pharmacol. 84(10): 2218–2230.

Mena Y, Casuriaga AL, Notejane M, Giachetto G. 2024. Intoxicación por paracetamol en adolescentes. Reporte de una serie de casos. Revista Médica Del Uruguay. 40(2): e701. <https://doi.org/10.29193/rmu.40.2.4>

Mencías Rodríguez E, Mayero Franco LM. 2000. Manual de Toxicología Básica. Intoxicaciones medicamentosas. Cap 4. Ediciones Díaz de Santos S.A. España. p 45–46.

Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL. 2016. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. Clinical Toxicology. 54(10): 924–1109. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1245421>

Myers RP, Li B, Fong A, Shaheen AAM, Quan H. 2007. Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. BMC Public Health. 7: 143. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-143>

Okuyama JHH, Galvao TF, Silva MT. 2022. Estimates of Paracetamol Poisoning in Brazil: Analysis of Official Records From 1990s to 2020. *Frontiers in Pharmacology*. 13. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.829547>

Ogilvie JD, Rieder MJ, Lim R. 2012. Acetaminophen overdose in children. *Canadian Medical Association Journal*. 184(13): 1492. <https://doi.org/10.1503/CMAJ.111338>

Rumack BH. 1984. Acetaminophen overdose in young children. Treatment and effects of alcohol and other additional ingestants in 417 cases. *American Journal of Diseases of Children*. 138(5): 428–433. <https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.1984.02140430006003>

Schulz-Bañares B, González-Norambuena C, Müller-Ramírez C. 2023. Drug-Related Poisonings among Chilean Adult Population. *Iranian Journal of Public Health*. 52(5): 978–985. <https://doi.org/10.18502/IJPH.V52I5.12714>

Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. 1988. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *The New England Journal of Medicine*. 319(24): 1557–1562. <https://doi.org/10.1056/NEJM198812153192401U>

Unión Europea. 2001. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:X:02001L0083-20190726>

Unión Europea. 2011. Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 8 de junio de 2011 que modifica la Directiva 2001/83/CE. Diario Oficial de la Unión Europea. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:32011L0062>

Vásquez, D, Ahunca, LF, Duque, M, Ramírez, LM, Toro LG, Restrepo D. 2023. Sobre dosis de acetaminofén y comportamientos relacionados con suicidio. *Medicina UPB*. 42(1): 30–36. <https://doi.org/10.18566/MEDUPB.V42N1.A05>

Vermeulen NPE, Bessems JGM, Van De Straat R. 1992. Molecular Aspects of Paracetamol-Induced Hepatotoxicity and its Mechanism-Based Prevention. *Drug Metabolism Reviews*. 24(3): 367-407.

Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Youniss J, Reid N, Rouse WG, Rembert RS, Borys D. 2004. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *American Journal of Emergency Medicine*. 22(5): 335–404. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2004.06.001>

Wilson JT, Kasantikul V, Harbison R, Martin D. 1978. Death in an adolescent following an overdose of acetaminophen and phenobarbital. *American Journal of Diseases of Children*. 132(5): 466–473. <https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.1978.02120300026004>

Zamora A, Gómez-Aroca AM, Charry JD. 2018. Ace-taminofen In: Zamora A, Editor. *Urgencias Toxicológicas*. Cap. 14. Uninavarra Ed. Bogotá. p 267-270.