



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela



Caracterización de las intoxicaciones por Paracetamol

*Centro de Información y Asesoramiento
Toxicológico, año 2021 en Uruguay*
Registro MSP Nro. 8262600

Ciclo de Metodología Científica II, 2023 - Grupo 43

*Autores: Br. Guillermo Basino¹, Br. Erik Dragonetti¹, Br. Patricia Ojeda¹,
Br. Valentina Peña¹, Br. Viviana Rodríguez¹, Br. Ignacio Ruz¹, Prof. Agda.
Dra. Ma. Noel Tortorella².*

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2023 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay.

² Unidad Académica de Toxicología - Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico - Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay.

Índice general

Índice general	2
Índice de figuras	3
Resumen	4
Summary	5
Introducción	6
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
Metodología	16
Resultados	17
Discusión	22
Conclusiones	25
Referencias bibliográficas	27
Agradecimientos	30
Anexos	31

Índice de figuras

Tabla 1. Caracterización demográfica de los pacientes	17
Gráfico 1. Media de edades por región	18
Imagen 1. Tasa de intoxicaciones por regiones	18
Tabla 2. Circunstancias de intoxicación	19
Gráfico 2. Comportamiento intoxicaciones anual	19
Gráfico 3. Cantidad de paracetamol ingerido	20
Tabla 3. Factores de riesgo	20
Tabla 4. Sintomatología	21

Resumen

El paracetamol es un analgésico y antipirético ampliamente utilizado, debido a su venta libre en farmacia y frecuente prescripción médica. En Uruguay, se comercializa en varias presentaciones farmacéuticas únicas o asociadas, de venta libre o controlada cuando se asocia a opioides. A nivel internacional, se evidencia un incremento en la frecuencia de las intoxicaciones, mientras que no existe información a nivel nacional.

El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) contribuye a la asistencia de los pacientes con intoxicación por paracetamol en el país, y coordina la administración del antídoto N-acetilcisteína (NAC).

Objetivo: caracterizar los patrones y factores de riesgo asociados a las intoxicaciones por paracetamol registradas en Uruguay durante el año 2021.

Método: estudio observacional, descriptivo de corte transversal con recolección de datos retrospectivos que incluyó todas las llamadas recibidas en el CIAT durante el 2021.

Resultados: Se registró 226 llamadas por sospecha de intoxicación con paracetamol, 97 (42,9%) estaban dentro del rango tóxico de dosis y/o riesgo de hepatotoxicidad. La proporción mujer: hombre fue 3:1, el 49,5% eran menores de 20 años y la tasa más alta se dio en la región este, con 4,71 por cada 100,000 habitantes. El 91,8% fueron intentos suicidas, el 7,2% clasificados como graves. Se observó relación entre intencionalidad, causa y gravedad con la edad ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,010$ respectivamente). Los picos de intoxicación ocurrieron en febrero, agosto y noviembre. No hubo diferencia significativa en la atención entre la capital y el interior, y el 52,6% ingirió solo paracetamol.

Conclusión: el principal motivo de intoxicación es el suicida, principalmente en mujeres jóvenes, afectando mayormente a los adolescentes. Se requiere una investigación más profunda y medidas preventivas en políticas de salud, fomentar la realización de dosificación a todos los intoxicados y diseñar un plan estratégico en la distribución del antídoto que facilite su acceso.

Palabras claves: Acetaminofén, Paracetamol, Intoxicación, N-acetilcisteína, CIAT

Summary

Paracetamol is a widely used analgesic and antipyretic, owing to its over-the-counter availability in pharmacies and frequent medical prescription. In Uruguay, it's marketed in various unique or combined pharmaceutical presentations available without prescription or under controlled conditions when associated with opioids. At the international level, there is evidence of an increase in the frequency of poisonings, while there is no information at the national level.

The Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) contributes to assisting patients with paracetamol intoxication in the country by coordinating the administration of the antidote N-acetylcysteine (NAC). There 's not national-level information characterizing these intoxications.

Objective: Characterize the patterns and risk factors associated with paracetamol poisonings recorded in Uruguay during the year 2021.

Method: A cross-sectional, observational, descriptive study with retrospective data collection, including all calls received at CIAT during 2021.

Results: 226 calls were recorded due to suspected paracetamol poisoning, with 97 (42.9%) falling within the toxic dose range and/or risk of hepatotoxicity. The female-male ratio was 3:1, 49.5% were under 20 years old, and the highest rate was in the eastern region with 4.71 per 100,000 inhabitants: 91.8% were suicide attempts, of which 7.2% were classified as severe. Significant relationships were found between intent, cause, severity, and age ($p = 0.000$, $p = 0.000$, and $p = 0.010$, respectively). Peaks of poisoning occurred in February, August, and November. There was no significant difference in attention between the capital city and other regions, and 52.6% ingested only paracetamol.

Conclusion: The main cause of poisoning is intentional self-harm, primarily in young women, affecting mostly teenagers. A more in-depth investigation and preventive measures are needed in health policies, promoting the administration of dosage to all poisoned individuals, and designing a strategic plan for the distribution of the antidote to facilitate its access.

Keywords: acetaminophen, paracetamol, intoxication, N-acetylcysteine, CIAT.

Introducción

El paracetamol es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) no ácido, que pertenece al grupo de los paraaminofenoles, derivados de la amina. Es importante destacar que no es un AINE propiamente dicho, ya que carece de efecto antiinflamatorio.(1) Normalmente la ingesta de este se encuentra asociada o existe co-ingesta de otros compuestos como las benzodiazepinas, difenhidramina, codeína, hidrocodona, oxicodona, dextrometorfano y propoxifeno, estos pueden enmascarar los síntomas precoces, leves e inespecíficos de la intoxicación, lo que dificulta el diagnóstico retrasando así el inicio del tratamiento adecuado.(2) Desde hace aproximadamente setenta años el paracetamol o acetaminofén se utiliza ampliamente a nivel mundial debido a su venta libre en farmacias y frecuente prescripción médica como analgésico y antipirético. No obstante, en la actualidad, constituye la principal causa de falla hepática en adultos que requieren trasplante tanto en el Reino Unido (RU) como en Estados Unidos (EE. UU). Asimismo, se trata del fármaco que con más frecuencia provoca intoxicaciones en la población pediátrica y la segunda causa de trasplante hepático en este grupo etario.(3–5) Entre las causas por las cuales se ingieren dosis elevadas de paracetamol que conducen a intoxicaciones se destacan tres, el abuso voluntario, el uso indebido y por último la tentativa de suicidio.(2)

Según la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD), la intoxicación por paracetamol es la causa más común de insuficiencia hepática aguda en EE. UU, RU y varios países de Europa, observando un aumento anual de las llamadas a los centros de referencia, ingresos a salas de emergencia, hospitalizaciones y muertes.(6)

En España, la incidencia de las intoxicaciones por paracetamol era de 2:10 mil habitantes entre los años 2005 y 2010, con tendencia al alza probablemente por mayor disponibilidad en el mercado, mayor cantidad de presentaciones y asociación con otros fármacos, así como también los avances en el diagnóstico de las intoxicaciones.(7) A su vez, en EE. UU se estima que las intoxicaciones agudas por medicamentos representan entre el 0,6% y el 2,1% de los ingresos a emergencia, el 5,8% de estos corresponden a intoxicaciones por paracetamol.(8,9) Mientras que en Chile el 0,5% de los ingresos a emergencias se dan por intoxicaciones agudas por fármacos y el 6,8% corresponden a paracetamol.(10)

Las intoxicaciones por este fármaco pueden llegar a representar un 20% de las intoxicaciones voluntarias en la población de Brasil, y las mismas pueden variar desde formas leves a graves.

En adolescentes la ingesta voluntaria corresponde principalmente a problemas familiares o estudiantiles y no tan asociados a enfermedades mentales. La tendencia a las intoxicaciones en aumento se explica por la asociación del paracetamol a otras drogas cada vez mayor, su accesibilidad y disponibilidad en el mercado por no requerir prescripción médica y por la complejidad para detectar efectivamente los casos de intoxicación aguda por dicho fármaco.(2) Con respecto a su farmacocinética, el paracetamol se absorbe rápidamente en el intestino delgado, alcanzando su concentración máxima en un plazo de 30 a 90 minutos.(1) El tiempo de absorción puede verse afectado por la ingesta de alimentos, ingesta de opioides y anticolinérgicos.(11) Tiene una adecuada absorción por vía oral con una biodisponibilidad del 60% al 98%. Su volumen de distribución es de 1 L/kg y su alta unión a proteínas plasmáticas (cerca al 99%) permiten que su distribución sea uniforme en tejidos y líquidos corporales. La forma intravenosa tiene un pico de acción inmediato menor a quince minutos. En mujeres embarazadas y neonatos, el volumen de distribución es mayor. Sin embargo, la tasa de eliminación es mayor en mujeres embarazadas y más baja en los neonatos. El paracetamol también tiene la capacidad de cruzar la placenta, la barrera hematoencefálica y, en bajas cantidades, a la leche materna. La vida media de eliminación es de 2.5 horas en dosis terapéuticas y puede ser más de 12 horas en sobredosis.(11,12) En el hígado se metaboliza el 95% del fármaco, transformándose un 60% en conjugados con ácido glucurónico o un 35% en sulfato, mientras que un 4-5% se convierte en una fracción microsomal que utiliza el sistema de oxidasas mixtas y CYP450, específicamente por una subfamilia denominada P2E1, para producir un metabolito altamente reactivo, la N-acetilbenzoquinoneimida (NAPQI). Normalmente, este último se inactiva al reaccionar con los grupos sulfhidrilo del glutatión hepático reducido (GSH) y se excreta en la orina como conjugado de cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, si se administra una dosis alta de paracetamol, el metabolito puede superar la capacidad de glutatión, provocando necrosis hepática.(1,3,4,13)

Su mecanismo de acción no es del todo claro, pero se postula que inhibe débilmente, y de forma reversible ambas isoformas de la enzima ciclooxigenasa, COX 1 y 2, que participan en la conversión del ácido araquidónico de las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, que a su vez se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). Se ha sugerido la existencia de una COX 3 que es sensible al paracetamol, aumentando el umbral del dolor principalmente a nivel central.(6) Se ha propuesto también que es capaz de inhibir las PG en células donde la concentración de ácido araquidónico es baja. El lugar donde actúa para

este caso es en la enzima Prostaglandina endoperóxido sintasa H2 (COX2).(2)

Esto lo diferencia de otros fármacos antiinflamatorios que solo ocupan el sitio de unión COX, por lo cual la función del paracetamol es sumamente dependiente de su ubicación celular y las condiciones intracelulares. Es capaz de actuar con mayor potencia inhibitoria para la síntesis de PG donde existen concentraciones bajas de peroxidasa y ácido araquidónico, como por ejemplo en el tejido cerebral. Sin embargo, en sitios donde existe un tono peróxido alto dado por la existencia de células inflamatorias, macrófagos y plaquetas, el paracetamol tiene menor capacidad de inhibir la formación de prostaglandinas. De esta manera, se explica su fuerte acción antipirética y analgésica a nivel central, siendo débil a nivel periférico en cuanto a su efecto antiinflamatorio y antiplaquetario. Cabe resaltar que, si bien inhibe ambas COX 1 y 2, es predominantemente en la isoforma número dos.(11)

El paracetamol es un fármaco seguro y efectivo en dosis terapéuticas, en adultos de 500-650 mg/4 h o 1 g/6-8 h, sin exceder los 4 g/día. En niños, según su edad, 4-5 veces al día: 40 mg (0-3 meses), 80 mg (4-11 meses), 120 mg (1-2 años), 160 mg (2-3 años), 240 mg (4-5 años), 320 mg 6-8 años), 400 mg (9-10 años) y 480 mg (mayores de 10 años). También se ha recomendado para estas edades una dosis de 10 mg/kg por toma. (14) Para ingestas agudas, a dosis mayores a 6-7 g/día el sistema GSH se ve saturado, aunque con 5 g/día en pacientes con factores de riesgo es suficiente para sobrepasar los límites de toxicidad, comúnmente fijados en dosis mayores de 7 g/día en adultos y 150 mg/kg en población pediátrica. Los casos de intoxicación crónica ocurren con ingestas repetidas de dosis por encima del rango terapéutico, 150 mg/kg/día o 6-7 g/día por dos o más días en adultos y 150 mg/kg/día por dos días o 100 mg/kg/día por tres o más días.(2)

En cuanto a la sintomatología, la necrosis hepática seguida por el daño renal son los signos clínicos característicos de la intoxicación aguda por paracetamol. Mientras que las manifestaciones clínicas más relevantes y comunes son los vómitos, anorexia, letargia, ictericia y en la paraclínica se observan aumentos de las aminotransferasas y bilirrubinas.(2)

Para una mejor comprensión, la presentación clínica se divide en 4 fases con características particulares. La primera fase abarca las primeras 24 horas después de la ingestión y se caracteriza por malestar general, náuseas, vómitos, dolor abdominal, palidez, sudoración y reacciones de hipersensibilidad, todas ellas inespecíficas. Algunos pueden estar asintomáticos, y en los resultados de laboratorio generalmente no se observan alteraciones. En esta etapa la biología hepática es normal, al menos en las primeras doce horas, por más grave que sea la

intoxicación. Se plantea que el dolor en hipocondrio derecho o epigastrio es un factor pronóstico para la hepatotoxicidad.

Pasadas las primeras 24 horas y hasta las 72 horas, entramos en la segunda fase. Durante esta etapa, los síntomas mencionados anteriormente pueden mejorar, pero comienza a manifestarse la lesión hepática progresiva, como dolor aumentado en hipocondrio derecho, hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas. También puede haber anomalías en la función renal. Respecto a los estudios realizados, se puede objetivar ascensos particularmente en la Aspartato aminotransferasa (AST), es infrecuente ver ascensos de estas enzimas previas a las 12 horas de ingesta. A su vez, visualizar niveles de transaminasas normales aproximadamente entre 32 y 36 horas de la ingesta, hacen improbable pensar que se vaya a desarrollar un ascenso posterior. En los casos donde hay ascenso de la AST, es frecuente ver cómo aumenta la Alanina aminotransferasa (ALT) incluso hasta tomar niveles más elevados que la AST. En caso de que la afectación prosiga, se verán prolongaciones en el índice normalizado internacional (INR), disminuciones en la Antitrombina 3, presencia de colestasis por aumentos de la Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), Fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina, apareciendo un aspecto de subictericia en el paciente.

Entre las 72 y las 96 horas posteriores a la ingestión, nos encontramos en la tercera fase, donde ocurre la mayoría de las muertes debido a la disfunción multiorgánica. Clínicamente, esta etapa se caracteriza por ictericia, trastornos de la coagulación y encefalopatía. En los resultados de laboratorio, se observa un marcado aumento de las transaminasas, prolongación del tiempo de protrombina y del INR, hipoglucemia, acidosis láctica y un aumento de la concentración de bilirrubina, principalmente de la bilirrubina indirecta. Si el paciente sobrevive post tratamiento, ingresamos a la fase de resolución de la intoxicación, que generalmente ocurre entre 4 y 7 días posteriores. Esta etapa está delimitada a partir de los 4 - 5 días de ingesta, pudiendo ingresar en un estado de falla multiorgánica irreversible donde puede finalizar en una evolución favorable por las medidas de soporte o requerir un trasplante.(2)

Si las concentraciones de paracetamol en plasma o en suero son superiores a 200 mcg/mL luego de cuatro horas de haber ingerido el fármaco, el tratamiento antidótico específico debe ser iniciado de manera inmediata. En los casos donde los niveles plasmáticos sean inferiores al límite inferior del normograma, no será necesario iniciar el tratamiento, exceptuando los casos donde el tiempo de ingesta sea incierto, pacientes de riesgo, paraclínica sugestivas de intoxicación por paracetamol o signos clínicos evidentes.(2) Es importante diagnosticar la

intoxicación de manera temprana, ya que el inicio precoz del tratamiento antidótico reduce el riesgo de morbimortalidad. Para lograrlo, es necesario obtener una historia clínica completa del paciente o de los testigos, así como realizar estudios analíticos para confirmación del diagnóstico con la medición de los niveles de paracetamol en sangre (PCTemia) a las cuatro horas de la ingesta y para evaluar el daño, funcional y enzimograma hepático, función renal y gases arteriales. El valor de PCTemia se grafica en el nomograma de Rumack-Matthew, que es una herramienta diseñada para estimar el riesgo de hepatotoxicidad en las intoxicaciones agudas por paracetamol y que estandariza la indicación de administrar del antídoto, la N acetil cisteína (NAC), según si el paciente tiene o no factores de riesgo.(15–17)

Existen poblaciones que requieren especial atención en el manejo terapéutico del paracetamol, como son pacientes con insuficiencia renal y hepática en los cuales el fármaco está contraindicado, salvo en excepciones donde la dosis a utilizar es de 2 a 3 gramos por día. También los niños, ya que menores de doce años son menos susceptibles a la hepatotoxicidad de NAPQI debido a que la metabolización del citocromo P450 es menor que en pacientes adultos, los cuales producen más metabolitos tóxicos.(18) Esto causa que la hepatotoxicidad grave o la muerte después de una sobredosis aguda de paracetamol sea extremadamente rara en niños. Las teorías predominantes sobre la resistencia a la toxicidad incluyen una hepatoprotección relativa en niños debido al aumento de la capacidad de sulfatación, diferencias en las características de las intoxicaciones infantiles, incluidas como, por ejemplo: dosis ingeridas más pequeñas y fórmulas únicas. Los fármacos pediátricos que contienen propilenglicol pueden resultar en una disminución de toxicidad debida a la inhibición de CYP2E1, permitiendo sugerir valores de detección más altos y una línea de nomograma más alta para los niños. La edad menor a dos años constituye un factor de riesgo independiente para desarrollar toxicidad, a causa de errores en las preparaciones pediátricas, el uso de fármacos para adultos en población infantil, dosificación excesiva por cantidad o frecuencia en los intentos de maximizar el efecto, no leer la etiqueta del fármaco, entre otros.(11)

En mujeres embarazadas, el riesgo inicial de toxicidad es similar a las no embarazadas, existen escasas evidencias que sugieran la necesidad de cambiar la dosis terapéutica. Sin embargo, es controversial la evaluación del riesgo de muerte fetal en pacientes donde la madre está intoxicada. El paracetamol es capaz de atravesar la placenta humana y puede estar presente en concentraciones similares a las concentraciones séricas maternas pocas horas después de la ingesta. En cuanto al metabolismo fetal del fármaco, probablemente es ineficiente y no se

comprende completamente, hay datos como por ejemplo que la sulfatación fetal y el metabolismo oxidativo del paracetamol es más lento que en los adultos y la capacidad de glucuronidación es indetectable hasta las 23 semanas de gestación. Las enzimas CYP capaces de oxidar paracetamol, son del 20% a las 23 semanas de edad gestacional, con respecto al adulto. El impacto de la disminución general del metabolismo del paracetamol y la formación del NAPQI en el feto no está del todo claro. En la mayoría de los casos, las gestantes que sufren una sobredosis de paracetamol no presentan inconvenientes durante su embarazo, aunque si desarrollan toxicidad por dicho fármaco en el primer trimestre tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo, la muerte fetal está descrita en el segundo trimestre y en el tercer trimestre tienen un mayor riesgo de sufrir hepatotoxicidad fetal por su capacidad metabólica. Sin embargo, los informes de esto en el tercer trimestre son inusuales y sólo se asocian con toxicidad materna grave. Los factores de riesgo asociados con un mal resultado fetal después de una gran sobredosis de paracetamol son principalmente el retraso en el tratamiento con NAC y edad gestacional temprana.(11)

Existen diferencias entre el consumo agudo y el consumo crónico de alcohol en pacientes con intoxicación por paracetamol. La guía de consenso americana concluye que el daño hepático provocado por una sobredosis de paracetamol fue menor en pacientes que habían consumido alcohol en forma aguda con respecto a pacientes que no lo habían hecho. Esto se explica porque el alcohol induce la producción de la enzima CYP2E1, un tipo de enzima P450 que participa en la metabolización del paracetamol, cuando se consumen de forma simultánea y aguda, habría una competencia entre ambos, brindando una cierta hepatoprotección. En cambio, cuando el consumo de alcohol es crónico aumenta la síntesis y la actividad de la enzima CYP2E1, metabolizándose entonces en mayor medida el fármaco y aumentando la probabilidad de toxicidad. Cabe destacar que esta enzima además de activar productos procarcinógenos, también produce radicales libres al reducir el dioxígeno, causando más daño hepático.(19–21)

Además, el alcoholismo crónico generalmente asocia estados de ayuno o desnutrición, lo que representa también un factor de riesgo para poseer reservas de GSH menores y por ende mayor probabilidad de hepatotoxicidad.(2,13,22)

Otro aspecto para mencionar y no menor es el consumo de tabaco, que es un factor que incide en la mortalidad por sobredosis de paracetamol y aún más cuando está combinado con el consumo crónico de alcohol. El tabaco es también un inductor de enzimas que participan en el

metabolismo oxidativo del paracetamol.(23)

Una herramienta útil para evaluar una intoxicación, o la severidad de la exposición a un tóxico, es el Poisoning Severity Score que permite valorar los riesgos y la morbilidad de un paciente asociado a sus síntomas clínicos. Es aplicable tanto en niños como en adultos, sin importar el tipo y cantidad de tóxicos involucrados, siendo entonces una evaluación cualitativa que a su vez requerirá un análisis retrospectivo y seguimiento del caso clínico. Para su aplicación existe una tabla (ver anexo) en la que se buscan síntomas y signos del paciente, y se clasifican en base a la severidad. Las medidas terapéuticas no se gradúan en la escala, sin embargo, el tipo de tratamiento instaurado en forma indirecta ayuda al establecer el grado de severidad. La escala es de 0 a 4 siendo: severidad nula, leve, moderada y fatal, respectivamente, y se evaluarán todos los aparatos y sistemas del organismo. (24)

Antes de administrar el antídoto, es posible realizar un tratamiento con carbón activado si han transcurrido hasta 6 horas desde la ingesta, o considerar un lavado gástrico si la ingesta fuera masiva, pudiéndose omitir dicha acción en ingestas entre 7 y 10 g. En caso de haber ingerido otras sustancias que puedan modificar la motilidad y absorción gástrica tales como anticolinérgicos, psicotrópicos, antidepresivos o derivados de morfina, es recomendable realizar el vaciamiento gástrico si la ingesta fue captada antes de las cuatro horas. El carbón activado debe ser administrado en dosis de 1 g/kg y este no afectará la dinámica del antídoto. Administrar fluidos intravenosos es vital para mantener la perfusión renal, hepática, la hidratación adecuada, como también mantener niveles de pH e iones en niveles equilibrados. (2)

La N-acetilcisteína (NAC) es el antídoto recomendado, y su eficacia es mayor cuanto más temprano se administre. Por lo general, la fórmula intravenosa se administra si han transcurrido menos de 12 horas desde la ingesta, ya que proporciona una biodisponibilidad del 100%. Sin embargo, si han pasado entre 12 y 18 horas, la vía oral es casi tan eficaz como la intravenosa, sin una diferencia significativa en su efectividad.(22,25,26) La NAC previene la toxicidad principalmente al actuar como precursora del GSH y también como sustituto de este, combinándolo con NAPQI y transformándose en conjugados de cisteína y mercaptano. La NAC también puede provocar un aumento de los sustratos para evitar la sulfatación tóxica, lo que permite un menor metabolismo por oxidación a NAPQI. Cada uno de estos mecanismos preventivos debe implementarse tempranamente y ninguno es beneficioso después de que NAPQI ya haya iniciado la lesión celular. Se requiere de un tiempo para lograr saturar el

metabolismo tóxico, formar NAPQI excesivo y agotar las reservas de GSH como también superar la producción de GSH; por lo tanto, hay una ventana de oportunidad después de la exposición a una sobredosis de paracetamol durante la cual se puede iniciar NAC antes del inicio de la lesión hepática sin pérdida de eficacia del antídoto.(11) Los efectos adversos descritos más comunes son gastrointestinales como náuseas, vómitos y reacciones anafilácticas.(13,22,27)

Cuadros más graves donde los volúmenes de paracetamol en plasma son de 1000 mg/L o más, requieren medidas de depuración como la hemodiálisis, ya que son pacientes complicados con coma y/o hipotensión. En los casos donde exista una insuficiencia hepática o renal grave, se debe proveer un soporte de las funciones de dichos órganos y en caso de una falla hepática fulminante, será necesario un trasplante hepático. Se debe prestar suma atención a señales de agravamiento tales como encefalopatía, acidosis metabólica, hipoglicemia y aumentos progresivos en el tiempo de protrombina. La tasa de sobrevida aumenta cuanto antes se haya captado la ingesta y el inicio del tratamiento, siendo mucho menores cuando esta captación es tardía (mayor a 16 horas) y aún peores luego de las 72 horas de ingesta. El tiempo de recuperación promedio es de 48 horas y la estadía de internación ronda los tres días. Se deben controlar con funcional y enzimograma hepático diario hasta que se alcance valores de normalidad. La intoxicación por paracetamol puede ser fatal en caso de no ser tratada o ser un cuadro totalmente reversible en caso de uso adecuado del antídoto.(2)

Los pacientes que se recuperan de cualquier fase normalmente no presentan secuelas hepáticas y los niveles de proteínas hepáticas se irán normalizando a lo largo de los próximos 21 días. Es necesario hospitalizar a todo paciente intoxicado para su evaluación y tratamiento, ya que, con el tratamiento adecuado, el riesgo de muerte es inferior al 2%.(15,17,22)

En cuanto a la importancia de la realización de esta investigación, se tiene en cuenta que en Uruguay no existe legislación acerca de la dosis máxima en cada comprimido, así como la cantidad de comprimidos por envase.(28) A pesar de que la hepatotoxicidad causada por el paracetamol es un riesgo ampliamente reconocido y estudiado a nivel internacional, no se cuenta con datos publicados a nivel nacional que describan específicamente el problema de las intoxicaciones, por lo que la caracterización a nivel nacional podría contribuir con el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento para el futuro lo cual, si bien no aporta un beneficio directo a las personas que se caracterizan en la muestra, sí aporta valor social para futuras intervenciones. El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), localizado en el

Hospital de Clínicas “Dr Manuel Quintela”, brinda a nivel nacional información y apoyo al equipo de salud sobre diagnóstico, indicación del tratamiento y seguimiento de pacientes intoxicados. Además, tiene el rol de almacenamiento y gestión de determinados antídotos, como la NAC. (15,22)

Objetivo general

Caracterizar los patrones y factores de riesgo asociados a las intoxicaciones por paracetamol registradas en el CIAT en Uruguay durante el año 2021

Objetivos específicos

- Describir las características de la población de estudio (edad, sexo, procedencia y las circunstancias de intoxicación)
- Analizar los factores de riesgo asociados a las intoxicaciones por paracetamol (dosis, tiempo de exposición previo al llamado, hepatotoxicidad, uso de antídoto, preparación farmacéutica asociado o co-ingesta de otros fármacos).
- Proponer medidas para reducir la incidencia de las intoxicaciones por paracetamol en Uruguay.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal con recolección de datos retrospectivos en el cual se identificaron y se analizaron los casos registrados en el CIAT por intoxicación con paracetamol en el año 2021. Este estudio está avalado por el Comité de Ética de investigación del Hospital de Clínicas “Doctor Manuel Quintela” perteneciente a la Universidad de la República (Resolución 31-23E).

En la muestra a estudiar se incluyeron todos los casos registrados de intoxicación por paracetamol en la base de datos INTOX-IPCS OMS (Data Management System) del CIAT durante el año 2021, se excluyeron los casos que no cumplieron con los criterios de intoxicación. (ver anexo) Estos datos fueron proporcionados por el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico en forma anónima.

Para las variables cuantitativas como la edad y la latencia hasta recibir ayuda, fueron presentadas numéricamente con medias y desviación estándar. Para el caso de la edad se representó además mediante diagrama de caja (box-plot) categorizadas según las regiones. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% para las respectivas medias. En lo que refiere a las variables cualitativas se presentaron mediante tablas de distribución indicando la frecuencia con n (%), para el caso de las variables sexo en los intoxicados e intencionalidad de consumo de paracetamol se calcularon también los intervalos de confianza al 95%.

Se comparó la latencia en la consulta entre la capital y el interior mediante un test de medias independientes t-Student, mientras que las cualitativas, rango de edad con respecto a intencionalidad, causa y gravedad se compararon a través del test de chi-cuadrado. También se estudió si había relación entre la dosificación de paracetamol en sangre y la administración de antídoto con respecto a la capital y el interior y la relación entre el cuadro clínico al ingreso con la co-ingesta y la asociación con otros fármacos, mediante un test de chi-cuadrado.

Por último, se evaluó la homogeneidad en la variable edad en las distintas regiones del país a partir del modelo de análisis de varianza (ANOVA).

Todas las variables utilizadas se encuentran detalladas en la Tabla 1 anexos.

Resultados

Entre el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2021, se recibieron en el CIAT 226 llamados por sospecha de intoxicación con paracetamol, de los cuales 97 (42,9%) estaban dentro del rango tóxico de dosis y/o riesgo de hepatotoxicidad. A partir de ahora se analizarán estos 97 casos.

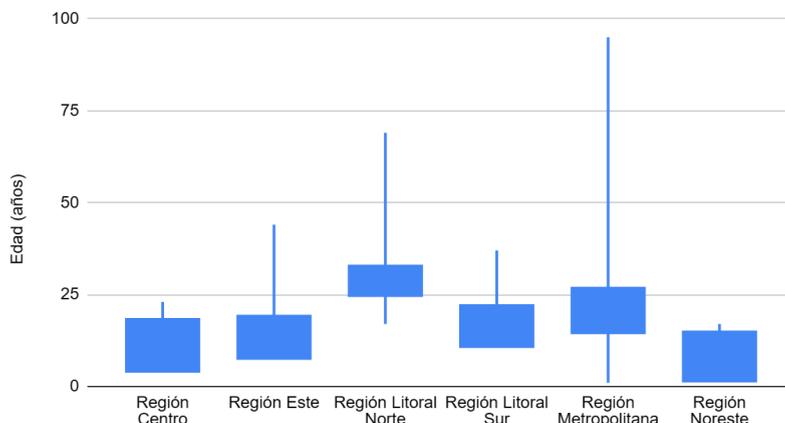
La caracterización demográfica de los pacientes según sexo, grupo etario y procedencia mostró una relación mujer: hombre de 3:1. En cuanto a la edad, se obtuvo una media de 24,40 años, con un desvío estándar de 13,71, una moda de 19 años y una mediana de 20 años. El intervalo de confianza al 95% fue de (21,67-27,13), siendo los menores de 20 años el 49,5% de los casos. La región metropolitana presentó el 64% de todos los casos de intoxicación (Tabla 1).

Zonas	Sexo		Grupo Etario				Total n (%)
	F n (%)	M n (%)	Lactante n (%)	Adolescente n (%)	Adulto n (%)	Adulto mayor n (%)	
Región Centro	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (4%)
Región Este	12 (75%)	4 (25%)	0 (0%)	12 (75%)	4 (25%)	0 (0%)	16 (17%)
Región Litoral Norte	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	4 (4%)
Región Litoral Sur	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	5 (5%)
Región Metropolitana	46 (74%)	16 (26%)	3 (5%)	19 (31%)	39 (63%)	1 (1%)	62 (64%)
Región Noreste	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (6%)
Total	73 (75%) IC (67-84)%	24 (25%) IC (16-33)%	3 (3%)	45 (47%)	48 (49%)	1 (1%)	97

Se eliminó la categoría de pre-escolar y escolar ya que no hubo casos de intoxicados

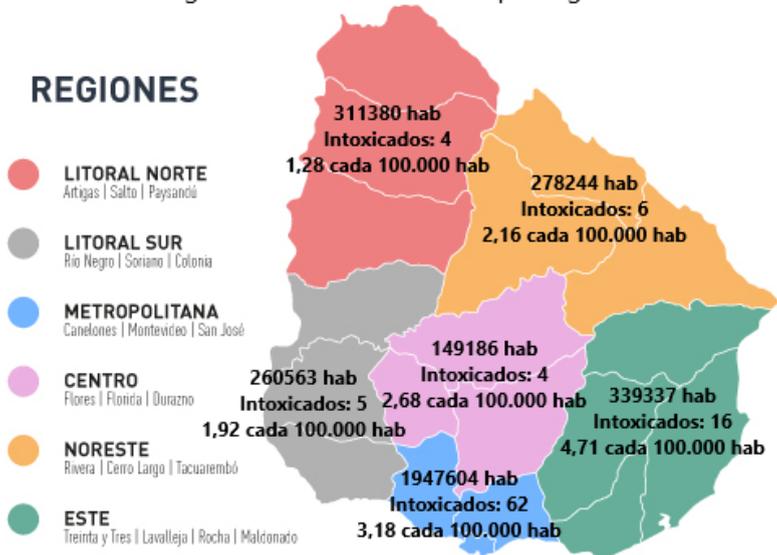
En cuanto a la relación entre edades y procedencia, se observó un predominio de adolescentes en la región noreste, centro y este, mientras que en la zona metropolitana y litoral norte, el predominio fue de adultos (Gráfico 1). Al comparar las medias de edad separadas por zona mediante un test de ANOVA, no podemos concluir, con una significancia del 5%, que todas las edades sean homogéneas en los grupos ($p=0,084$).

Gráfico 1. Media de edades por región



Se obtuvieron las siguientes tasas cada 100.000 habitantes, según la distribución por zona: región litoral norte 1,28, región litoral sur 1,92, región noreste 2,16, región centro 2,68, región metropolitana 3,18 y región este 4,71; siendo esta última la de mayor incidencia (Imagen 1).

Imagen 1. Tasa de intoxicación por regiones

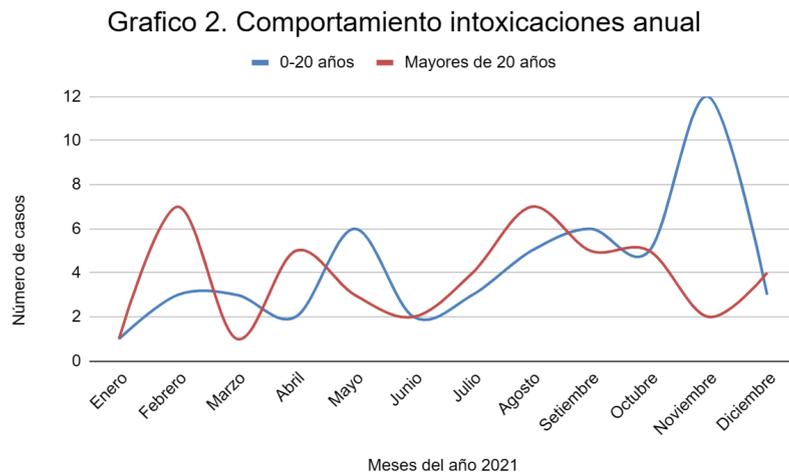


En relación con la circunstancia de intoxicación, 91,8% de los casos fueron intencionales suicidas. De estos, el 7,2% fueron clasificadas como severas, 29,9% moderadas, el 43,3% como leves, y 19,6% no presentaron síntomas al momento del llamado (Tabla 2). Se llevaron a cabo

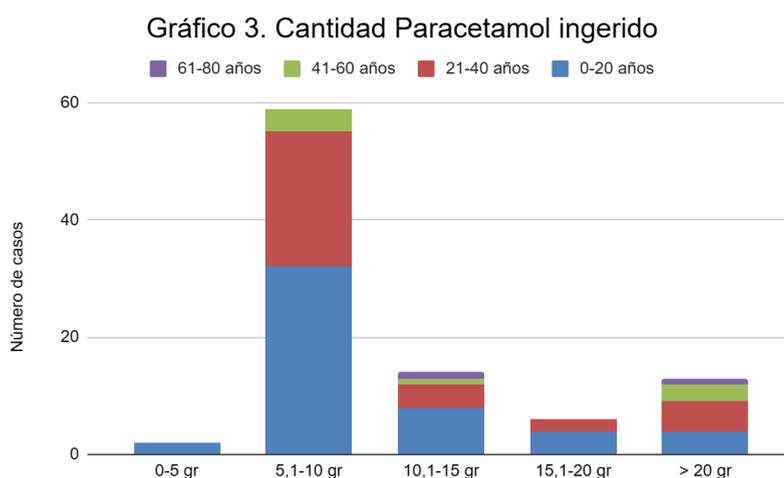
comparaciones entre el rango de edades, la intencionalidad, la causa y la gravedad a través de pruebas de chi cuadrado. Se encontró que existe una relación significativa entre estas tres variables y el rango de edad, con un nivel de significancia de 5%. ($p=0,000$, $p=0,000$ y $p=0,010$ respectivamente).

Rango edades	Intencionalidad		Causa				Gravedad			Total	
	Si	No	Autolítico	Accidental	Automedicación	E. terapéutico	Sin síntomas	Leve	Moderada		Severa
0-20 años	48 (94%)	3 (6%)	48 (94%)	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (22%)	23 (45%)	16 (31%)	1 (2%)	51 (53%)
21-40 años	34 (100%)	0 (0%)	34 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (15%)	16 (47%)	7 (20%)	6 (18%)	34 (35%)
41-60 años	7 (70%)	3 (30%)	7 (70%)	0 (0%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	3 (30%)	6 (60%)	0 (0%)	10 (10%)
61-80 años	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)
Total	89 (92%)	8 (8%)	89 (92%)	3 (3%)	4 (4%)	1 (1%)	19 (20%)	42 (43%)	29 (30%)	7 (7%)	97

Se evidencia que el mes de noviembre registró el mayor número de intoxicaciones, alcanzando un total de 14,4%. Además, es relevante destacar que, en el grupo de mayores de 20 años, se observan picos en febrero y agosto, mientras que, en el grupo de 0 a 20 años, el punto máximo se alcanzó en noviembre, en consonancia con la tendencia general (Gráfica 2).



El 62,8% de las personas se intoxicaron con dosis entre 5,1-10 gramos, el 13,8% con dosis 10,1-15 gramos, el 6,4% con dosis >20 gramos y el 2,1% con dosis de 0-5 gramos, siendo estos últimos lactantes (Gráfico 3). Es importante mencionar que en 3 casos de pacientes no se cuenta con la información de la dosis ingerida.



Se destaca que 88,6% de los casos realizaron el llamado antes de las 24 hs, de los cuales 74,2% se recibieron desde el tercer nivel de atención. Asimismo, el 78,4% del total se les realizó dosificación de paracetamol en sangre, encontrándose el 43,3% de ellos en rango de riesgo de hepatotoxicidad. Adicionalmente, el 84,5% de los pacientes recibieron N-acetilcisteína (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo

Rango de edades		0-20 años	> 20 años	Total
Latencia	< 24 hs	48 (94%)	38 (83%)	86 (89%)
	> 24 hs	1 (2%)	6 (13%)	7 (7%)
Dosificación	Si	41 (80%)	35 (76%)	76 (78%)
	No	10 (20%)	11 (24%)	21 (22%)
Hepatotoxicidad	Si	22 (43%)	20 (43%)	42 (43%)
	No	22 (43%)	16 (35%)	38 (39%)
	N. corresponde	7 (14%)	10 (22%)	17 (18%)
Antídoto	Si	42 (82%)	40 (87%)	82 (85%)
	No	9 (18%)	6 (13%)	15 (15%)
Total		51 (53%)	46 (47%)	97
Existen 4 casos que no tenemos datos de la demora en la consulta				

No se observan diferencia significativa entre la capital y el interior con respecto a la latencia en recibir atención, según el estadístico de prueba t-Student y un nivel de significancia del 5% (valor $p=0,29$). La media de la latencia fue de 10,03 horas, con un desvío estándar de 20,51 y un intervalo de confianza al 95% de (5,86-14,20).

Asimismo, después de realizar el estadístico de chi cuadrado con un nivel de significancia del 5%, no se encontró relación significativa para la realización de dosificaciones de paracetamol en sangre, ni en la administración de antídoto, entre la capital y el interior ($p=0,85$ y $p=0,88$ respectivamente).

Se observó que 52,6% de los intoxicados consumieron únicamente paracetamol. Del restante 9,3%, lo asociaron con Ibuprofeno, Diclofenac, Tramadol o Antigripal. En cuanto co-ingesta, el 19,6% ingirieron AINES, 19,6% benzodiazepinas, 12,4% otros fármacos y 1% opioides (Tabla 4). Se realizó una prueba de chi cuadrado para las variables cuadro clínico con co-ingesta y cuadro clínico con asociados, con un nivel de significancia de 5%. Se obtuvo que el cuadro clínico al ingreso no depende de las co-ingesta o los fármacos asociados ($p=0,07$ y $p=0,83$ respectivamente).

Tabla 4. Sintomatología											
Cuadro clínico	Coingesta					Asociados					Total
	AINES	Opiodes	Benzodiazepinas	Otros	Nada	Ibuprofeno	Diclofenac	Tramadol	Antigripal	No	
Asintomático	8 (23%)	0 (0%)	2 (6%)	2 (6%)	22 (65%)	0 (0%)	2 (6%)	0 (0%)	1 (3%)	31 (91%)	34 (35%)
Sintomático	11 (17%)	1 (2%)	17 (27%)	10 (16%)	24 (38%)	1 (2%)	2 (3%)	1 (2%)	2 (3%)	57 (90%)	63 (65%)
Total	19 (20%)	1 (1%)	19 (20%)	12 (12%)	46 (47%)	1 (1%)	4 (4%)	1 (1%)	3 (3%)	88 (91%)	97

Discusión

Se ha realizado la caracterización del perfil de los casos de intoxicación por paracetamol en Uruguay. A diferencia de otros países de la región, las intoxicaciones por paracetamol son de notificación obligatoria al CIAT, según el artículo 3.8 de la normativa 41/2012 del Ministerio de Salud Pública (MSP), lo que nos permitió considerar que la muestra obtenida es representativa de la población general. Dado que no se cuenta con bibliografía a nivel nacional, hemos llevado a cabo comparaciones tanto con países de Latinoamérica como con países de Europa. Esto resalta la importancia de este primer estudio realizado en Uruguay.

Observamos un predominio en la mujer por lo que el género puede considerarse un factor de riesgo para intoxicación por paracetamol durante el año 2021. Esto está en concordancia con la epidemiología de los intentos de autoeliminación (IAE) del año 2020, el MSP destacó que el sexo femenino tiene una mayor tasa de incidencia de IAE en comparación con el sexo masculino.

Al igual que otros estudios realizados en América Latina, como en Brasil y Chile, la caracterización por edades mostró una frecuencia alarmante de intoxicaciones por paracetamol en adolescentes (47%). (2,5)

Este estudio muestra una tasa de incidencia de 2,95 cada 100.000 habitantes, mientras que, en un estudio realizado por el Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid encontró una tasa de incidencia de 30 cada 100.000 habitantes (7), una cifra significativamente mayor. Además, en dicho estudio se observó un aumento en la incidencia en comparación con un estudio similar realizado en el año 2004, lo que sugiere una tendencia al alza a nivel mundial.

En cuanto a la procedencia según las regionales, no encontramos evidencia de diferencias en el número de intoxicaciones, pero observamos que la región Este tenía la mayor incidencia en relación con la tasa calculada por número de habitantes. A pesar de un mayor número de intoxicaciones en el área metropolitana atribuible a la concentración de habitantes en esta zona del país.

En Uruguay, observamos que los resultados en cuanto a la causa son comparables con la epidemiología a nivel regional y mundial, donde el 92% de los casos fueron intoxicaciones intencionales en adolescentes y adultos, mientras que los lactantes intoxicados fueron por causas accidentales. Esto se atribuye a la fácil accesibilidad del fármaco y a su presencia

habitual en los hogares uruguayos, lo que concuerda con los resultados publicados en el artículo de la Revista Médica de Chile realizado por el Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. (5)

En la mayoría de los casos estudiados, la gravedad de las intoxicaciones por paracetamol fue leve a moderada (73%). Es relevante destacar que no se registró ninguna defunción por intoxicaciones por paracetamol en Uruguay durante ese año.

Al analizar el comportamiento de las intoxicaciones a lo largo del año, observamos que el pico de incidencia en los menores de 20 años se da en noviembre, mostrando una tendencia similar que en el estudio realizado en Chile (5), lo que puede estar asociado a factores estresantes tales como la finalización del año escolar/ liceal, las exigencias y/o expectativas que generan sus padres o la sociedad en general. En cambio, en adultos los picos se dan en febrero y agosto, lo que podría relacionarse con cambios estacionales de acuerdo a un estudio realizado por la Sección de Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad de Córdoba, España donde se concluyó que los cambios climáticos inciden en la tasa de suicidio, con relación entre el sexo y la estación del año, las mujeres con mayor frecuencia durante la primavera (45,8%), mientras que en hombres durante el otoño (28,9%).(29) Teniendo en cuenta la relación mujer: hombre en nuestro estudio, es coherente ver un pico en los intoxicados en septiembre y otro en febrero, además de las repercusiones de la pandemia COVID- 19 en la población general.

Respecto a la dosis de paracetamol ingerida, la mayoría de los intoxicados consumieron una dosis menor a 10 gramos, lo que puede explicarse por las presentaciones farmacéuticas que se venden sin receta médica, tienen un bajo costo y su envase contiene una dosis tóxica.

En cuanto al tiempo de atención de los pacientes, obtuvimos una latencia de 10,03 horas, que es prácticamente el doble de la obtenida en el estudio chileno de 5,80.(5) Esto puede deberse a los síntomas tempranos de la intoxicación que son inespecíficos y la creencia arraigada de que el fármaco es inocuo.

Aunque la mayoría de los pacientes (89%) consultaron antes de las 24 horas después de la ingesta, no se le realizó la dosificación de paracetamol en sangre a todos los pacientes, no se observó diferencias significativas entre el interior y la capital del país, lo que podría deberse a falta de conocimiento sobre la importancia de la PCTemia en el diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones por Paracetamol, o quizás al no registro de los valores obtenidos. No todos recibieron el tratamiento antidótico, desconocemos los motivos por los cuales sucede esto, si

se debe a decisión del médico tratante o a dificultades en el mecanismo de distribución de la NAC.

Este estudio demostró que no hay diferencia significativa en la demora en la consulta por intoxicación, la dosificación de paracetamol en sangre ni en la administración de antídoto entre la capital y el interior, a pesar de que la infraestructura en la capital sea superior con respecto al interior.

En comparación a la evidencia en España donde el 64,7% de los IAE se asoció a co-ingestas, y el 31,8% fueron únicamente con paracetamol (7), en nuestro estudio se mantuvo la misma relación pero con valores ligeramente distintos, el 47,4% fueron exclusivamente con paracetamol, esto podría deberse a las diferencias en los mecanismos de obtención de los medicamentos entre los países, o bien a las diferencias en el conocimiento que tiene cada población sobre los posibles efectos de cada fármaco en las intoxicaciones.

Si bien cada año que pasa aparecen nuevos fármacos los cuales asocian Paracetamol en su fórmula, obtuvimos que la mayoría (91%) de los casos lo realizaban sin medicamento asociado, siendo más importante las co-ingesta que las asociaciones medicamentosas.

Conclusiones

- 1) Podemos concluir que el principal motivo de las intoxicaciones con paracetamol en nuestro país es con fines suicidas, donde en su mayoría son mujeres jóvenes, siendo los adolescentes el grupo etario más afectado. Si bien aún podemos decir que no es frecuente y que no ha muerto ningún paciente durante este año, en base a otros estudios proponemos continuar investigando años venideros debido a que la bibliografía internacional reporta un aumento de esta problemática.
- 2) Si bien se encontró que existe una región que tiene una tasa de incidencia mayor a las demás, no existe diferencias significativas con las demás regiones, convirtiéndose esta problemática en una problemática nacional.
- 3) Debemos destacar la importancia de contar con el CIAT donde es obligatorio la notificación de las intoxicaciones, ya que esto permite una toxicovigilancia activa y contribuye para que la autoridad sanitaria competente adopte las medidas preventivas y reglamentarias necesarias, además de fomentar la realización de la dosificación a todos los paciente y la construcción de un plan estratégico para la distribución y acceso del antídoto.
- 4) Logramos encontrar que existen dos comportamientos en los intentos de suicidio: según la edad y la época del año. Por este motivo proponemos también realizar otra investigación donde se pueda objetivar cuál es el motivo del mismo.
- 5) Queremos hacer énfasis en que, si bien la mayoría de las intoxicaciones se dieron por el consumo de 5,1 a 10 gramos, es preocupante que en este último tiempo han surgido nuevas presentaciones farmacéuticas con concentraciones de 1 gramo por comprimido de paracetamol y a su vez con mayor número de comprimidos por envase, lo que permite alcanzar dosis tóxicas más fácilmente. Es así como proponemos revisar por parte del MSP las presentaciones farmacológicas de venta libre de este medicamento.
- 6) Comprobamos que, pese a una diferencia notoria entre los servicios de salud de la capital con respecto al interior, la demora en la consulta de los pacientes intoxicados, así como la dosificación de paracetamol en sangre y la utilización de antídoto por parte del personal sanitario, no presentan diferencias significativas.
- 7) Por último, observamos que la asociación de paracetamol con otros fármacos no aumenta el riesgo de intoxicación, ya que la mayoría consumió paracetamol

únicamente, mientras que el consumo de este con co-ingestas es común en los intentos de suicidio. De todas formas, ni la co-ingesta ni la asociación de fármacos con paracetamol son responsables de la variada clínica que presentan los pacientes al ingreso hospitalario.

Referencias bibliográficas

1. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R, editores. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Thirteenth edition. New York: McGraw Hill Medical; 2018. 1 p.
2. Mello da Silva CA. Emergências Toxicológicas: Princípios e prática do tratamento de intoxicações agudas. 1.ª ed. Santana de Parnaíba, Brasil: Manole; 2022. 576 p.
3. Laita AD, Ruiz AD, Castrillón JLP. Enfermedades por tóxicos: intoxicaciones agudas más frecuentes por medicamentos y drogas. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de diciembre de 2018;12(69):4043-54.
4. Mostafa EMA, Tawfik AM, Abd-Elrahman KM. Egyptian perspectives on potential risk of paracetamol/acetaminophen-induced toxicities: Lessons learnt during COVID-19 pandemic. Toxicol Rep. 1 de enero de 2022;9:541-8.
5. Bravo V, Román M, Bettini M, Cerda P, Mieres JJ, Paris E, et al. Caracterización de la ingestión por sobredosis de paracetamol: Reporte de un centro de información toxicológica chileno. Rev Médica Chile. marzo de 2012;140(3):313-8.
6. Ghanem CI, Pérez María J, Manautou JE, Mottino AD. ACETAMINOPHEN; FROM LIVER TO BRAIN: NEW INSIGHTS INTO DRUG PHARMACOLOGICAL ACTION AND TOXICITY. Pharmacol Res. julio de 2016;109:119-31.
7. 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. 1 de julio de 2015;72(2):370-8.
8. Orsini J, Din N, Elahi E, Gomez A, Rajayer S, Malik R, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with acute drug intoxication admitted to ICU. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2 de octubre de 2017;7(4):202-7.
9. Rafael Gustavo Castellanos Garzón, Elkin René Barrios Peralta, Alberto Vides, María Francisca Olarte. Actualización en la comprensión y manejo de la intoxicación por acetaminofén. Rev Univ Medica [Internet]. 1 de enero de 2018;59(4). Disponible en: <http://proxy.timbo.org.uy/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsdoj&AN=edsdoj.947817220a4147579f9752c7fec8e1a7&lang=es&site=eds-live>
10. Pablo Aguilera M, Marcela Garrido M, Eli Lessard M, Julian Swanson M, William K. Mallon M, Fernando Saldias M, et al. Medication Overdoses at a Public Emergency

- Department in Santiago, Chile. *West J Emerg Med.* 1 de enero de 2016;17(1):54-60.
11. Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum N. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 10.^a ed. 2015.
 12. Damín CF. *Toxicología Clínica: Fundamentos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones.* 1.^a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Médica Panamericana; 2022. 712 p.
 13. Gromek K, Hawkins W, Bernier T, Sehner C, Zeller E, Schwind M, et al. Deriving harmonised permitted daily exposures (PDEs) for paracetamol (acetaminophen) CAS #: 103-90-2. *Regul Toxicol Pharmacol.* agosto de 2020;115:104692.
 14. Flórez J. *Farmacología Humana.* 6.^a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2014. 1197 p.
 15. Díaz Herrera JM, Castellanos Avendaño LP, Rodríguez Buitrago JR. Intoxicación aguda por acetaminofén en atención primaria. *Rev Med.* 1 de agosto de 2022;29(2):79-92.
 16. Bateman DN. Paracetamol poisoning: beyond the nomogram. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(1):45-50.
 17. Xarau SN. *Toxicología Clínica: Bases Para El Diagnóstico Y El Tratamiento de Las Intoxicaciones En Servicios de Urgencias, Áreas de Vigilancia Intensiva Y Unidades de Toxicología.* 1.^a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2019.
 18. Nistor N, Jitareanu C, Frasinariu OE, Ciomaga IM, Rugina AL, Streanga V. Epidemiologic profile and triggering factors of voluntary poisoning in teenagers. *Medicine (Baltimore).* febrero de 2017;96(5):e5831.
 19. Whitcomb DC. Association of Acetaminophen Hepatotoxicity With Fasting and Ethanol Use. *JAMA J Am Med Assoc.* 21 de diciembre de 1994;272(23):1845.
 20. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, et al. Acetaminophen Poisoning: an Evidence-Based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management. *Clin Toxicol.* enero de 2006;44(1):1-18.
 21. Schiødt FV, Lee WM, Bondesen S, Ott P, Christensen E. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther.* abril de 2002;16(4):707-15.
 22. Yarema MC, Johnson DW, Berlin RJ, Sivilotti MLA, Nettel-Aguirre A, Brant RF, et al. Comparison of the 20-Hour Intravenous and 72-Hour Oral Acetylcysteine Protocols for the Treatment of Acute Acetaminophen Poisoning. *Ann Emerg Med.* 1 de octubre de 2009;54(4):606-14.

23. Schmidt LE, Dalhoff K. The impact of current tobacco use on the outcome of paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther.* noviembre de 2003;18(10):979-85.
24. International Programme on Chemical Safety, editor. Escala de severidad de las intoxicaciones [Internet]. 2007. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/chemical-safety/intox/pss-es7d24627994df49449714eae783ac83cc.pdf?sfvrsn=5750967e_10&download=true
25. Schwarz E, Cohn B. Is Intravenous Acetylcysteine More Effective Than Oral Administration for the Prevention of Hepatotoxicity in Acetaminophen Overdose? *Ann Emerg Med.* enero de 2014;63(1):79-80.
26. Bond GR. Is the Oral Acetylcysteine Protocol the Best Treatment for Late-Presenting Acetaminophen Poisoning? *Ann Emerg Med.* 2009;54(4):615-7.
27. Thomas SHL. Paracetamol (acetaminophen) overdose: Are current recommendations for treatment with N-acetylcysteine satisfactory? *Toxicol Lett.* 2016;258:S34-5.
28. Amigo C, Domínguez V, López M. Paracetamol : restricciones de uso a nivel mundial y situación en Uruguay. 2015;6(3):4.
29. Iglesias-Fernández I, Beltrán-Aroca CM, Sáez-Rodríguez J, Girela-López E. La influencia de las condiciones meteorológicas ambientales en la mortalidad por suicidio en la provincia de Córdoba. *Rev Esp Med Leg.* enero de 2021;47(1):3-8.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a Santiago Mansilla del Departamento de Métodos Cuantitativos y al Ing. Juan Pablo García por el asesoramiento estadístico necesario para la realización de nuestra investigación.

Anexos

Métodos:

Tabla 1. Variables utilizadas en la monografía

Variable	Tipo de variable	Fuente	Variables posibles
Edad	Cuantitativa	INTOX-CIAT	- 0-100 años
Grupo Etario	Cualitativa	INTOX-CIAT	- Lactante (0-2 años) - Preescolar (3-5 años) - Escolar (6-12 años) - Adolescente (13-19 años) - Adulto (20 a 60 años) - Adulto mayor (>60 años)
Rango de edades	Cualitativa	INTOX-CIAT	- 0-20 años - 21-40 años - 41-60 años - 61 - 80 años
Sexo	Cualitativa	INTOX-CIAT	- Femenino - Masculino
Peso	Cuantitativa	INTOX-CIAT	- 0 - 200 kilos
Fecha	Cuantitativa	INTOX-CIAT	- 01/01/2021 - 31/12/2021
Capital o interior	Cualitativa	INTOX-CIAT	- Capital - Interior
Zonas	Cualitativa	INTOX-CIAT	- Región Centro - Región Este - Región Litoral Norte - Región Litoral Sur - Región Metropolitana - Región Noreste
Procedencia de llamado	Cualitativa	INTOX-CIAT	- Domicilio - Primer nivel atención - Segundo nivel atención - Tercer nivel atención
Personal de salud	Cualitativa	INTOX-CIAT	- Si - No
Intoxicación	Cualitativa	INTOX-CIAT	- Si - No
Cuadro clínico al ingreso	Cualitativa	INTOX-CIAT	- Asintomático - Sintomático
Gravedad	Cualitativa	INTOX-CIAT	- Ninguna - Leve - Moderada - Severa

Intencionalidad	Cualitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No
Causa	Cualitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - Autolítico - Accidental - Automedicación - Error Terapéutico
Dosis de paracetamol ingerido	Cualitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - <5 gramos - 5-10 gramos - 10,1 a 15 gramos - 15,1 a 20 gramos - 20,1 a 25 gramos - >25 gramos
Latencia	Cuantitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - 0 - 96 horas
Se realizó dosificación	Cualitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No
Dosificación de paracetamol en sangre	Cuantitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - 0 - 1000 ug/mL
Rango de hepatotoxicidad	Cualitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No - No corresponde
Administración de antídoto	Cualitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No
Dosis de antídoto	Cuantitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - 0 - 999 gramos
Fármacos asociados	Cualitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - Ibuprofeno - Ac. Acetilsalicílico + Cafeína - Cafeína - Vit C - Diclofenac - Tramadol - Orfenadrina - Butilhioscina - Fenilefrina - Ergotamina - Loratadina + Cafeína + Vit C - Clorfeniramina + Cafeína + Vit C - Clorfeniramina + Típedina - No
Coingesta	Cualitativa	INTOX-CIAT	<ul style="list-style-type: none"> - AINES - Benzodiacepinas - Opioides - Otros - Benzodiacepina y AINES - Benzodiacepina y Opioides - AINES y Opioides

Marco teórico:

Imagen 1. Normograma Rumack-Matthew

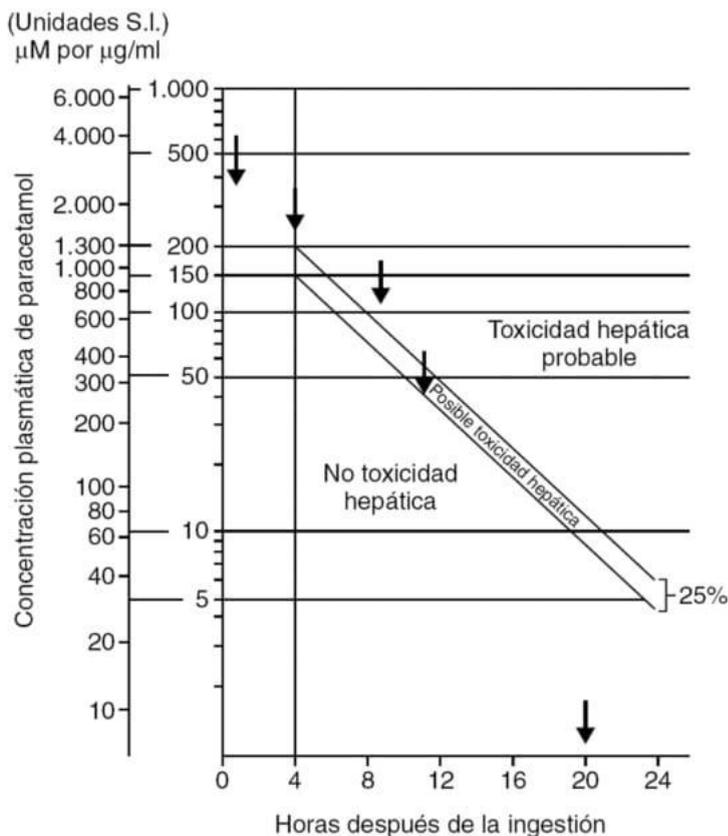


Tabla 1. Poisoning Severity Score

	NINGUNA	LEVE	MODERADA	SEVERA	FATAL
ÓRGANO	0 Sin síntomas ni signos	1 Signos o síntomas leves o transitorios, de resolución espontánea	2 Signos o síntomas pronunciados o prolongados	3 Signos o síntomas de riesgo vital	Muerte
Tracto Gastro – Intestinal		Vómitos, diarrea, dolor	Vómitos, diarrea, dolor, íleo prolongado	Hemorragia masiva, perforación	
		Irritación, quemaduras de primer grado, ulceraciones mínimas en la boca	Quemaduras 1º grado en zonas críticas; quemaduras de 2º y 3º grado en áreas limitadas	Quemaduras de 2º y 3º grado más extensas	

				Disfagia severa	
			Disfagia	Endoscopia: lesiones ulceradas transmurales, lesiones circulares, perforación	
		Endoscopia: eritema, edema.	Endoscopia: lesiones ulceradas transmucosal		
Sistema Respiratorio		Irritación, sensación de falta de aire, disnea leve, broncoespasmo leve	Tos prolongada, broncoespasmo, disnea, estridor, hipoxemia que requiere oxígeno	Signos clínicos manifiestos de insuficiencia respiratoria (broncoespasmo severo, obstrucción vía aérea, edema de glotis, SDRA, neumonitis, neumonía, neumotórax)	
		Radiografía de tórax alterada con anomalías mínimas	Radiografía de tórax alterada, con anomalías moderadas	Radiografía de tórax alterada, con anomalías importantes	
Sistema Nervioso		Somnolencia, vértigo, tinnitus, ataxia	Inconsciencia, con respuesta apropiada al dolor	Como profundo con baja o ninguna respuesta al dolor	
		Agitación	Apnea leve, bradipnea	Depresión respiratoria	

				con insuficiencia	
		Síntomas extrapiramidales leves	Confusión, agitación, alucinaciones, delirio	Agitación extrema	
			Convulsiones focales o generalizadas infrecuentes	Convulsiones generalizadas frecuentes, estado epiléptico, opistótonos	
		Síntomas colinérgicos/anticolinérgicos leves	Síntomas colinérgicos/anticolinérgicos pronunciados	Parálisis generalizada o parálisis que afecta funciones vitales	
					Parestesias
		Trastornos visuales o auditivos leves	Trastornos visuales y auditivos	Pérdida de la visión, sordera	
Sistema Cardiovascular		Extrasístoles aisladas	Bradicardia sinusal (FC 40-50 adultos, 60-80 infantes y niños, 80-90 neonatos)	Bradicardia severa (FC: <40 adultos, <60 en infantes y niños, <80 neonatos)	
			Taquicardia sinusal (FC: 140-180 adultos, 160-190 infantes y niños, 160-200 en neonatos)	Taquicardia sinusal severa (FC: >180 adultos, <190 infantes y niños, <200 neonatos)	
		Hipo/hipertensión leve y transitoria	Extrasístoles frecuentes, fibrilación/flutter auricular, bloqueo AV tipo I-II, QRS y QTc prolongado,	Arritmias ventriculares de riesgo vital, bloqueo AV tipo III, asistolia	

			anomalías de la repolarización	Infarto de miocardio	
			Isquemia miocárdica	Shock, crisis hipertensiva	
			Hipo/hipertensión anunciada		
Balance Metabólico		Alteraciones acido-base leve (HCO ₃ 15-20 o 30-40 mmol/l, pH 7,25-7,32 o 7,50-7,59)	Alteraciones acido-base pronunciada (HCO ₃ 10-14 o >40 mmol/l, pH 7,15-7,24 o 7,60-7,69)	Alteraciones acido-base severa (HCO ₃ <10 mmol/l; pH 7,15 o >7,7)	
		Alteraciones hidroelectrolíticas leve (K= 3,0-3,4 o 5,2-5,9 mmol/l)	Alteraciones hidroelectrolíticas pronunciada (K= 2,5-2,9 o 6,0-6,9 mmol/l)	Alteraciones hidroelectrolíticas severa (K <2,5 o >7,0 mmol/l)	
		Hipoglicemia leve (50-70 mg/dl o 2,8-3,9 mmol/l adultos)	Hipoglicemia pronunciada (30-50 mg/dl o 1,7-2,8 mmol/l adultos)	Hipoglicemia severa (<30 mg/dl o 1,7 mmol/l adultos)	
		Hipertermia de corta duración	Hipertermia de duración prolongada	Hipo o hipertermia peligrosa	
Hígado		Mínimo incremento de enzimas séricas (ASAT y ALAT 2 a 5 veces el valor normal)	Elevación de enzimas séricas (ASAT y ALAT 5 a 50 veces el valor normal), sin elementos clínicos o bioquímicos de disfunción hepática (amonio, factores de la coagulación)	Elevación de enzimas séricas (>50 veces el valor normal), con evidencia clínica de falla hepática	
Riñón		Proteinuria/hematuria mínima	Proteinuria/hematuria masiva	Insuficiencia renal (anuria, creatinina sérica >500 umol/l)	

			Disfunción renal (oliguria, poliuria, creatinina sérica 200-500 umol/l)		
Sangre		Hemólisis leve	Hemólisis moderada	Hemólisis masiva	
			Metahemoglobinemia marcada (metHb 30-50%)	Metahemoglobinemia severa (metHb > 50%)	
		Metahemoglobinemia leve (metHb 10-30%)	Alteración de la coagulación, sin sangrado	Alteración de la coagulación, con sangrado	
			Anemia, leucopenia, trombocitopenia	Anemia, leucopenia, trombocitopenia severa	
Sistema Muscular		Dolor leve	Dolor, rigidez, calambres y fasciculaciones	Dolor intenso, rigidez extrema, calambres extensos y fasciculaciones intensas	
		CPK 250-1500 ui/l	Rabdomiolisis, CPK 1500-10000 ui/l	Rabdomiolisis con complicaciones, CPK <10000 ui/l Síndrome de compartimiento	
Efectos locales en piel		Irritación, quemaduras de 1° grado o de 2° grado en <10% de la superficie corporal	Quemaduras de 2° grado en 10-50% de la superficie corporal (10-30% en niños) o de 3° grado en <2% de la superficie corporal	Quemaduras de 2° grado en >50% de la superficie corporal (>30% en niños) o de 3° grado en	

				>2% de la superficie corporal	
Efectos locales en ojos		Irritación, congestión, lagrimeo, edema palpebral mínimo	Irritación intensa, abrasión de córnea	Ulceración corneal (más que puntiforme), perforación	
			Ulceración corneal mínima (puntiforme)	Lesión permanente	
Efectos locales por picadura o mordedura		Edema local, picazón	Edema de la extremidad, necrosis localizada	Edema de la extremidad y de zonas adyacentes, necrosis extendida	
				Edema de localización crítica, riesgo de efecto sobre vía aérea	
		Dolor leve	Dolor moderado	Dolor importante	

Aprobación comité de ética:

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 12 de Julio de 2023

Resolución 31-23E

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 12 de Julio de 2023

En relación al proyecto presentado por el Departamento de Toxicología

"Caracterización de las intoxicaciones por paracetamol registradas en el CIAT durante el año 2021 en Uruguay."

Investigadores responsables: Bres. Guillermo Basino, Erik, Dragonetti, Patricia Ojeda, Valentina Peña, Viviana Rodríguez, Ignacio Ruz
Tutores: Dra. María Noel Tortorella

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la realización de este proyecto en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 12 de Julio de 2023 hasta la fecha de finalización del mismo.


Prof. Dr. Raúl Ruggia
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación

Registro proyecto MSP:

 <p>Ministerio de Salud Pública</p>	<p>Dirección General de la Salud División Evaluación Sanitaria</p> <p>Solicitud de registro/autorización de proyectos de investigación en seres humanos</p>
--	--

Montevideo, 25-05-2023.

Constancia de Solicitud de Registro de Proyecto

El presente documento hace constar que el proyecto: Caracterización de las intoxicaciones por paracetamol registradas en el CIAT durante el año 2021 en Uruguay fue ingresado el día 25-05-2023, bajo el Nro. 8262600 con los siguientes datos:

Datos del investigador coordinador del proyecto

Nombre: María Noel Tortorella
Documento de identidad: cedula : 19443639
Institución a la cual pertenece: Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico
Función en el proyecto: Investigador responsable
Correo electrónico: patricia4joao@gmail.com
Teléfono de contacto: 099277782

“Esta constancia no implica la aprobación del protocolo registrado ni la autorización para su realización”

Carta aval grado 5:



Montevideo, 29 de mayo de 2023

A: Comité de Ética Hospital de Clínicas

Presente

Presentamos a consideración del Comité de Ética en investigación del Hospital de Clínicas el proyecto de investigación titulado:

“Caracterización de las intoxicaciones por paracetamol registradas en el CIAT durante el año 2021 en Uruguay”

Este trabajo se realiza con los estudiantes del último año de la carrera de Facultad de Medicina, los cuales realizan su monografía supervisados por la Prof. Adj Dra. María Noel Tortorella de la Unidad Académica de Toxicología del Hospital de Clínicas.

Es de interés la realización de este trabajo con el objetivo de caracterizar las intoxicaciones por paracetamol registradas en el CIAT. Se propone realizar un estudio observacional, descriptivo de corte transversal con recolección de datos retrospectivos en el cual se identifiquen y analicen las llamadas al CIAT por intoxicación con paracetamol en el año 2021.

Los datos que se utilizaran se recolectaron a partir de la base de datos INTOX IPCS – OMS perteneciente al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. Se proporcionan los datos en forma anonimizada y disociada, preservando la confiabilidad del paciente.

En consecuencia, doy el aval para la realización de dicho proyecto en nuestro Departamento y estoy de acuerdo a que sea presentado para la revisión y eventual aprobación por el Comité de Ética Científico de la Facultad de Medicina.

Lo saluda muy atentamente,

Prof. Dra. Alba Negrin
Directora Unidad Académica de Toxicología

CV Tutora Dra. Maria Noel Tortorella:

CURRÍCULUM VITAE
María Noel Tortorella Dalies

a) TÍTULOS:

- Doctora en Medicina de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, título obtenido en 1999.
- Especialista en Toxicología Clínica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, título obtenido en 2019.

b) CARGOS EN EL ÁMBITO ACADÉMICO:

- Médico Asistente (grado 2) titular del Departamento de Toxicología, Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico Facultad de Medicina, Universidad de la República en 2003 a 2013.
- Profesor Adjunto (grado 3) del Departamento de Toxicología, Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico Facultad de Medicina, Universidad de la República, 2013 a la fecha:
 - Responsable del área de Antídotos del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) del Hospital de Clínicas de Uruguay.
 - Coordinador de Toxicovigilancia y Farmacovigilancia y del Sistema de registro de intoxicaciones IPCS/INTOX.
 - Miembro delegado del CIAT en la Comisión de Antídotos del área Medicamentos del Ministerio de Salud de Uruguay. 2019 a la fecha
 - Representante por el Departamento de Toxicología - CIAT en la Red de Nodos de Farmacovigilancia de la Unidad de Farmacovigilancia, Departamento de Medicamentos del Ministerio de Salud 2018 a la fecha.
 - Representante de la Facultad de Medicina en el Comisión Asesora de Ofidismo de la División Epidemiológica del MSP, desde 2015 a la fecha

c) CARGOS FUERA DEL ÁMBITO ACADÉMICO:

- Médico contratado del Servicio de Toxicología y UPD (Uso Problemático de Drogas) y supervisora de la UCT (Unidad de Cesación de Tabaquismo) de la Dirección Nacional de Sanidad Policial, desde Agosto/2015 a la fecha.

d) PUBLICACIONES:

- Machado S, Tortorella MN, de Medeiros C, Negrin A. A utilidade da termografia na internação para monitor delta T e sua relação com a leucocitose em uma picada de *Bothrops Pubescens* (Yara) em pediatria. Pan American Journal of Medical Thermology, [S.l.], v. 9, p. 006, dec. 2022. ISSN 2358-4696
- Saracco, Zelada, Olivares, Bettini, Pava, Niño, Ramos, Venegas, Guzmán-Quilo, Hernández, González-Álvarez, Acosta de Patiño, Tortorella, Madurga, García, Cargnel, Trapassi. Guía de actuación y abordaje frente a intoxicación por dióxido de cloro/clorito de sodio, a partir de la experiencia de los CIAT de América Latina. Acta Toxicol. Argent. 2021; 29 (3): 133-146.

- Tortorella MN, Laborde A. Escenarios de exposición a monóxido de carbono que orientan la sospecha clínica de intoxicación aguda. *Rev. Méd. Urug.* 2021; 37(2): e204. <https://doi.org/10.29193/rmu.37.2.4>.
- Saracco, Zelada, Olivares, Bettini, Solari, Pava, Niño, Ramos, Venegas, Guzmán-Quilo, Hernández, González-Álvarez, Acosta de Patiño, Tortorella, Madurga. Caracterización epidemiológica de las exposiciones a dióxido de cloro/clorito de sodio en el contexto de la pandemia COVID-19: Reporte de los centros toxicológicos de América Latina. *Acta Toxicol. Argent.* 2020; 28(3):11-20.
- Negrin A, Morais V, Carreira S, Tortorella MN. Mordedura de *Phalotris lemniscatus* (Duméril, Bibron & Duméril, 1854) (Squamata, Dipsadidae) en Uruguay. *Acta Toxicol. Argent.* 2019; 27(2): 65-71.
- Amigó A, Tortorella MN, Domínguez V, Speranza N, Laborde A, Tamosiunas G. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por antidepresivos recibidas en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo en el periodo 2010-2012. *Rev Méd Urug.* 2018; 34(4):201-208.
- Tortorella MN. Intoxicación aguda por fumigantes. En: Dra. Laborde A., Plaguicidas: Toxicología clínica, laboral y ambiental. Oficina del Libro FEFMUR; 2017. p. 156 – 163. ISBN 978-9974-31-267-8
- Domínguez V Tortorella MN, Speranza N, Amigo, Laborde A , Goyret A, Tamosiunas G. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por benzodiazepinas recibidas en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo en el periodo 2010- 2011, *Rev Méd Urug.* 2015; 31(1):32-38.
- Morais V, Negrin A, Tortorella MN, Massaldi H. Evolution of venom antigenaemia and antivenom concentration in patients bitten by snakes in Uruguay. *Toxicon.* 2012; 60:990-994.
- Morais V, Berasain P, Ifrán S, Carreira S, Tortorella MN, Negrin A, Massaldi H. Humoral immune responses to venom and antivenom of patients bitten by Bothrops snakes. *Toxicon.* 2012; 59:315-319.
- Negrin A, Rosenberg N, Tortorella MN. Mordeduras de ofidio. En: Dra. Laborde A. Intoxicaciones. Casuística del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. CSIC UCUR; 2011. p. 59-64 ISBN 978-9974-0-0773-4
- Fernández S, Couto S, Pose D, Méndez M, Taran L, Tortorella MN, Alonzo C. Exposición infantil a mercurio por rotura de termómetros En: Laborde A, Intoxicaciones. Casuística del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. CSIC UCUR; 2011. p. 65-70 ISBN 978-9974-0-0773-4
- Pose D, Fernández S, Tortorella MN, de Ben S, Burger M. Intoxicaciones más frecuentes en pediatría. En: Bello, Sehabiague, Prego, de Leonardis. *Pediatría. Urgencias y Emergencias.* Editorial BiblioMédica 3º ed; 2009; 83: 1063 – 1080
- Tortorella MN, Pronczuk J, Laborde A. *Brugmansia arborea* "Floripondio". En: Pronczuk, Laborde, Fernández. *Plantas silvestres y de cultivo.* Departamento de Publicaciones, Universidad de la Republica; 2007. p. 51 - 52 ISBN: 978-9974-0-0383-5
- Tortorella MN, Pronczuk J, Laborde A. *Datura ferox* "Estramonio". En: Pronczuk, Laborde, Fernández. *Plantas silvestres y de cultivo.* Departamento de Publicaciones, Universidad de la Republica; 2007. p. 65 – 67 ISBN: 978-9974-0-0383-5
- Carreira S, Negrin A, Tortorella MN, Pino A. Ofidismo en Uruguay. Especies peligrosas y características del accidente ofídico. Montevideo: CID/CEUR; 2006. ISBN 978-9974-96-400-6

- Laborde A, de Ben S, Tomasina F, González R, Tortorella MN, Sponton F. Estudio epidemiológico de una población expuesta laboralmente al plomo. Rev Méd Urug. 2006; 22(4): 287- 292.
 - Fernández S, Tortorella MN. Drogas alucinógenas. En: Dra. Burger M. Curso de Actualización, Drogas de Abuso. Aspectos clínicos y terapéuticos. Departamento de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de la República; 2005. p. 91-97.
- e) TRABAJOS presentados en Congresos Nacionales e Internacionales.
- Zelada B, Olivares J, Tortorella MN. Reporte de intoxicación aguda grave por clorito de sodio en Bolivia. Poster presentado en: VI Congreso Uruguayo de Toxicología Clínica y Ambiental. I Convención Internacional de Ambiente y Salud Infantil, 2020 nov 18-20; Montevideo, Uruguay. (Mención)
 - Urbina C, Juanena C, Valdez M, Tortorella MN. Secuelas neurológicas de una intoxicación grave por sales de cianuro. Poster presentado en: VI Congreso Uruguayo de Toxicología Clínica y Ambiental. I Convención Internacional de Ambiente y Salud Infantil, 2020 nov 18-20; Montevideo, Uruguay. (Mención)
 - Urbina C, Larrea V, Juanena C, Valdez M, Tortorella MN. Dióxido de cloro: a propósito de un caso. Poster presentado en: VI Congreso Uruguayo de Toxicología Clínica y Ambiental. I Convención Internacional de Ambiente y Salud Infantil, 2020 nov 18-20; Montevideo, Uruguay.
 - Morais V, Tortorella MN, Juanena C, Urbina C. Estudio clínico de la eficacia y seguridad del suero antiofídico en uso en Uruguay. Poster presentado en: VI Congreso Uruguayo de Toxicología Clínica y Ambiental. I Convención Internacional de Ambiente y Salud Infantil, 2020 nov 18-20; Montevideo, Uruguay.
 - del Puerto L, Battocletti A, Tortorella MN. Seguimiento de casos de intoxicación aguda por monóxido de carbono en el periodo invernal de 2020. Poster presentado en: VI Congreso Uruguayo de Toxicología Clínica y Ambiental. I Convención Internacional de Ambiente y Salud Infantil, 2020 nov 18-20; Montevideo, Uruguay.
 - Tortorella MN, Laborde A. Los escenarios de exposición a monóxido de carbono que orientan la sospecha clínica de intoxicación aguda. Poster presentado en: 24^º Jornadas de Toxicología clínica 14^º Jornadas de Toxicovigilancia; 2020 nov 22-23; Zaragoza, España.
 - Tortorella MN, Durán S, Laborde A. Perfil de las consultas por intoxicación del centro de información y asesoramiento toxicológico de Uruguay. Poster presentado en: XXII Jornadas Nacionales de Toxicología Clínica. XII Jornadas de Toxicovigilancia. 2018 oct 18-19; Córdoba, España.
 - Tortorella MN, Peredo G. Intoxicación grave por hidroxiclороquina. A propósito de un caso. Poster presentado en: XXII Jornadas Nacionales de Toxicología Clínica. XII Jornadas de Toxicovigilancia. 2018 oct 18-19; Córdoba, España.
 - Pose D, Vieira S, Tortorella MN, Albano L, Laborde A, Zaquiére M. Intoxicación aguda intencional con vapores de mercurio. Respuesta al tratamiento quelante con Ácido dimercapto succínico (DMSA). Poster presentado en: XXII Jornadas Nacionales de Toxicología Clínica. XII Jornadas de Toxicovigilancia. 2018 oct 18-19; Córdoba, España. (Premio FETOC : Mejor comunicación de Toxicovigilancia)
 - Peredo G, Tortorella MN. Intoxicación arsenical crónica y cáncer de piel. A propósito de un caso. Poster presentado en: IV Congreso Iberoamericano de Salud Ambiental para el desarrollo sustentable. XX Congreso Argentino de Toxicología. XXXV Jornadas Argentinas Interdisciplinarias de Toxicología. 2017 set 20-22; Ciudad de Santa Fe, Argentina.
 - Negrin A, Laborde A, Tortorella MN. Epidemiología del consumo desde la perspectiva de un centro de toxicología nacional y unidad clínica hospitalaria. Poster presentado en: IV

Congreso Iberoamericano de Salud Ambiental para el desarrollo sustentable. XX Congreso Argentino de Toxicología. XXXV Jornadas Argentinas Interdisciplinarias de Toxicología. 2017 set 20-22; Ciudad de Santa Fe, Argentina.

- Charreau C, Castro, Garcia L, Tortorella MN. Loxoscelismo: desafío diagnóstico. Poster presentado en: XIII Jornadas Integradas de Emergencia Pediátrica. II Encuentro de Emergencia Pediátrica. 2016 nov 28-30; Montevideo Uruguay.
- Domínguez V, Tortorella MN, Speranza N, Amigo A, Goyret A, Laborde A, Tamosiunas G. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por benzodiazepinas recibidas por el centro de información y asesoramiento toxicológico uruguayo (2010-2011). Trabajo presentado en XXIII reunión anual GAPURED y XI Reunión de GAPUR-jovenes. 2014 nov 20-22; Córdoba Argentina.
- Tortorella MN, Negrin A, de Souza Viera R. Envenenamiento grave por mordedura de Collubroidea. Poster presentado en: IV Congreso Brasileiro de Toxicología Clínica. I Simposio Brasileiro de Toxicología Analítica. 2012 ago 24; Aguas de Lindoia SP Brasil. Resumen publicado en revista Brasileira de Toxicología, 2012; 25(1)170. (Premio: Mejor relato de caso)
- Tortorella MN, Negrin A, Morais V, de Souza Viera R. Estudio clínico y bioquímico de la seguridad y eficacia del suero antiofídico de uso en Uruguay. Poster presentado en: IV Congreso Brasileiro de Toxicología Clínica. I Simposio Brasileiro de Toxicología Analítica. 2012 ago 24; Aguas de Lindoia SP Brasil. Resumen publicado en revista Brasileira de Toxicología, 2012; 25(1)171.

e) CONSULTORIAS EN PROYECTOS INTERNACIONALES:

- Proyecto GCP URU 031 GFF - Fortalecimiento de las capacidades para la gestión ambientalmente adecuada de plaguicidas incluyendo COPs. Equipo Interdisciplinario para el desarrollo del "Programa Nacional de Vigilancia de trabajadores expuestos a Plaguicidas de uso Agrícola". FAO (Organización de Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura). 2018 – 2019.

f) MEMBRESÍAS:

- Miembro de la Sociedad de Médico Toxicólogos (SUMETOX)
- Miembro de la Red de Toxicología de América Latina y el Caribe (RETOXLAC)