



Cuba Salud

IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Antinflamatorios no esteroideos utilizados en el tratamiento de la COVID-19, aspectos farmacológicos y toxicológicos

Jurek Guirola Fuentes¹
Yaisemys Batista Reyes²
Maybeline Castro Bolaños³

¹Hospital Clínico-Quirúrgico "Dr. Mario Muñoz Monroy"/Servicio de Especialidades Clínicas, Matanzas, Cuba, yurigf82@gmail.com

²Hospital Clínico-Quirúrgico "Dr. Mario Muñoz Monroy" Centro de Desarrollo, Matanzas, Cuba, yaisemysb@gmail.com

³Hospital Clínico-Quirúrgico "Dr. Mario Muñoz Monroy"/Servicio de Especialidades Clínicas, Matanzas, Cuba, castrobola-nosm@gmail.com

Resumen:

Introducción: A finales de 2019, un nuevo coronavirus surgió en Wuhan, China; siendo el patógeno confirmado, nombrado oficialmente como enfermedad por Coronavirus- 19 (COVID- 19) por la Organización Mundial de la Salud. La comunidad científica internacional realiza esfuerzos para encontrar un tratamiento específico para combatirla. En la actualidad se administran medicamentos utilizados en brotes anteriores de coronavirus, así como fármacos empleados en enfermedades como VIH-SIDA e Influenza. El grupo farmacológico de los anti-inflamatorios no esteroideos está protocolizado para tratar la sintomatología causada por el SARS-Cov-2. **Objetivo:** Describir los antinflamatorios no esteroideos utilizados en el tratamiento de la COVID-19, así como sus aspectos farmacológicos y toxicológicos. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica relacionada con la farmacodinamia, farmacocinética, reacciones adversas y efectos tóxicos de estos medicamentos. **Resultados:** Como parte del estudio, el Paracetamol resultó el fármaco recomendado por la OMS y agencias reguladoras de medicamentos como la primera línea para el manejo de la fiebre y el dolor. **Conclusiones:** El paracetamol continúa siendo el fármaco recomendado como primera opción para fiebre o dolor. No existe evidencia científica que impida el uso de ibuprofeno para el tratamiento de la COVID-19. Se recomienda utilizarlo en dosis bajas y durante un período corto. Las reacciones adversas más frecuentes que presenta este grupo son las gastrointestinales. La dosis tóxica de los AINEs depende de cada tipo de fármaco, donde las manifestaciones clínicas aparecen con ingestas superiores a 5 veces la dosis terapéutica.

Palabras Clave: AINEs, tratamiento, COVID-19, aspectos farmacológicos y toxicológicos.

I-INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes son desafíos para la salud pública a nivel mundial. En los últimos años, nuevas infecciones por coronavirus han surgido periódicamente en países del orbe. El síndrome respiratorio agudo severo causado por (SARS-CoV) en 2002, infectó 8422 personas y causó 916 muertes durante la epidemia. El síndrome de coronavirus del Medio Oriente (MERS - CoV) se identificó en 2012, confirmándose un total de 2499 casos. A finales de 2019, un nuevo coronavirus el (SARS-CoV-2) surgió en Wuhan, China, y se extendió rápidamente por el mundo. El patógeno se confirmó y fue nombrado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) enfermedad por Coronavirus - 19 (COVID- 19).⁽¹⁾

Los centros de investigación proponían un tratamiento paliativo para el tratamiento de los síntomas asociados a la COVID-19, ya fuesen medicamentos de la industria farmacéutica empleados para otras enfermedades, o bien buscando nuevas alternativas que actuaran sobre el virus. No se disponía de un tratamiento específico para esta enfermedad, ni de vacunas certificadas. Así mismo, se utilizaron y se utilizan fármacos como los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), con el fin de abordar las fases clínicas de la COVID-19. Ante este escenario se planteó que el uso del ibuprofeno o algún otro AINEs, podría ser contraproducente en pacientes con COVID-19. El ibuprofeno, podría incrementar la cantidad de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA₂) en las células humanas, haciendo propenso al paciente a cursar con una infección por COVID-19.^(2,3,4,5)

La Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM) de Francia recomendó la administración de paracetamol y otros antiinflamatorios no esteroideos, cuando el paciente comience con fiebre o dolor relacionada con la COVID-19. No obstante, es necesario tener en cuenta las consideraciones de uso racional de medicamentos. Además, se describe en la literatura científica los riesgos derivados del uso del ibuprofeno para el tratamiento de infecciones, donde recomendaban utilizar la dosis mínima en el menor tiempo posible. La OMS y autoridades reguladoras como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (por sus siglas en inglés, National Health Service - NHS), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Autoridad Reguladora de Productos Sanitarios (HPRA) de Irlanda; han manifestado que no existe evidencia que permita afirmar un agravamiento de la infección por COVID-19 por el uso de ibuprofeno u otros AINEs.^(6,7,8,9)

Objetivo: Describir los antiinflamatorios no esteroideos utilizados en el tratamiento de la COVID-19, así como sus aspectos farmacológicos y toxicológicos

II-MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica relacionada con la farmacodinamia, farmacocinética, reacciones adversas y efectos tóxicos de estos medicamentos. Se dedicó una parte del estudio al Paracetamol, fármaco recomendado por la OMS y agencias reguladoras de medicamentos como la primera línea para el manejo de la fiebre y el dolor. El período que se toma como referencia para la revisión, abarcó de julio de 2021 a abril de 2022. Para la recopilación de la información se utilizó el motor de búsqueda Google, los buscadores Scielo, Pubmed, Lilac. Los criterios de selección para los artículos revisados fueron: títulos de los artículos, que tuvieran referencias precisas, que la revista estuviera indexada y su nivel de indexación.

III-RESULTADOS

A. Caracterización de los Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), son uno de los grupos de fármacos más prescritos a nivel mundial. Son útiles en el dolor reumático, tanto en enfermedades inflamatorias como degenerativas y por su poder analgésico, también se usan con frecuencia en enfermedades como la migraña, dolor dental y en cualquier proceso doloroso. Son útiles como antitérmicos, por lo que se han utilizado desde el inicio de esta epidemia. Se clasifican según su estructura química en diferente grupos; entre ellos: Salicilatos (Acido acetilsalicílico), Pirazolonas (Fenilbutazona), Indolacéticos (Indometacina), Arilacéticos (Diclofenaco), Arilpropiónicos (Ibuprofeno), Paraaminofenoles (Paracetamol), Oxicams y análogos (Piroxicam) e Inhibidores selectivos de la COX-2 (Celecoxib). Estos fármacos tienen tres acciones terapéuticas principales que se originan en la supresión de la síntesis de prostanoïdes en las células inflamatorias principalmente mediante la inhibición de la isoforma COX-2: antiinflamatoria, analgésica y antipirética.⁽¹⁰⁾

B. Mecanismo de acción de los AINEs:

Los AINEs actúan inhibiendo la transformación de ácido araquidónico en prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima Ciclooxigenasa (COX). La inhibición de esta enzima afecta funciones fisiológicas gastrointestinales, cardiovasculares y renales, de forma que los mismos mecanismos de acción responsables de los efectos beneficiosos también generan diferentes riesgos. Existen dos isoformas principales de COX: la COX1, presente en la mayoría de los tejidos, mucosa gástrica y plaquetas, y la COX2, inducida en tejidos como el endotelio vascular o las articulaciones durante la inflamación.^(11,12,13)

C-Efectos adversos de los AINEs:

Los efectos adversos más importantes y conocidos de los AINEs son los que conllevan riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y renales, aunque también pueden ocasionar otros problemas como hepatotoxicidad o reacciones de hipersensibilidad graves. Estos medicamentos tienen un problema adicional y es el alto autoconsumo, lo que puede llevar al uso innecesario o de dosis más altas o por tiempo prolongado, que aumenta el riesgo de efectos adversos de todos ellos. Dentro del heterogéneo grupo de los AINEs, hay múltiples fármacos, que comparten su mecanismo de acción principal y sus efectos farmacológicos. La heterogeneidad de este grupo está dada principalmente por su seguridad, con un perfil de efectos adversos amplio, por lo que ninguno de ellos está exento de riesgos.^(8,10,12)

D. Efectos tóxicos de los AINEs:

La dosis tóxicas de los AINEs depende de cada uno de los tipos de fármacos. La mayoría de las manifestaciones clínicas descritas son por la ingesta de una cantidad superior a 5 veces la dosis terapéutica diaria. Las ingestiones pequeñas (unos 10-15 comprimidos) suelen ser asintomáticas.⁽¹⁴⁾

Manifestaciones clínicas digestivas: náuseas, vómitos, epigastralgia. Es poco frecuente, pero algunos pacientes pueden desarrollar cuadros clínicos que evidencian un Sangramiento Digestivo Alto. Mani-

manifestaciones neurológicas: estupor, cefalea, nistagmus, diplopia, acúfenos, diskinesias, delirio, desorientación, alucinaciones y coma. Se han descrito convulsiones con el ácido mefenámico. Estas son infrecuentes, excepto en niños o ancianos. Manifestaciones renales: trastorno de función tubular renal: muchos pacientes van a presentar a las 24-48 horas de la intoxicación, un aumento de la beta-2 microglobulina en orina, y algunos pueden desarrollar excepcionalmente, una Insuficiencia Renal Aguda. En personas que toman AINEs con frecuencia, se han descrito visión borrosa, vómitos, diarreas, hepato y nefrotoxicidad.⁽¹⁴⁾

E. Intoxicación aguda por Paracetamol:

Paracetamol: (conocido como Acetaminofén en EE. UU.) es uno de los analgésicos-antipiréticos no opioides más utilizados. Forma parte de numerosos preparados farmacéuticos disponibles sin receta en muchos países. Este fármaco constituye una excepción: aunque presenta una excelente actividad analgésica y antipirética, que puede atribuirse a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el Sistema Nervioso Central, su actividad antiinflamatoria es débil y no comparte efectos secundarios gastrointestinales ni plaquetarios, de los restantes AINEs.^(8,15)

Farmacocinética: Después de la administración oral se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30–60 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos. Se une en un 25 % a las proteínas del plasma. Aproximadamente una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de primer paso. También se metaboliza en el hígado la mayor parte de la dosis terapéutica, donde se producen conjugados glucurónicos y sulfatos, que son posteriormente eliminados en la orina. Entre 10 y 15 % de la dosis experimenta un metabolismo oxidativo mediante las isoenzimas de citocromo P₄₅₀, siendo más tarde conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico.⁽¹⁵⁾

Dosis tóxica: La dosis total ingerida de acetaminofén es el factor más importante que determina el desarrollo y la gravedad de la hepatotoxicidad. Una ingestión aguda de 7.5 a 10 g en adultos o de 140 mg/kg o más en niños mayores de 6 años (siempre que sea consumido en un periodo de 8 horas) es probable que cause hepatotoxicidad. Dosis repetidas de 10 g en 24 horas o 6g en 24-48 horas pueden asociarse también a daño hepático y por lo tanto tales pacientes deben someterse a un período más largo de evaluación. Niveles inferiores entre 4- 10 g deben considerarse por su posible toxicidad en pacientes de alto riesgo, por ejemplo, aquellos con un consumo excesivo de alcohol. Aunque la mayoría de los estudios han descrito sobre la seguridad del uso de acetaminofén a corto y largo plazo, su uso por más de 14 días seguidos, aunque sea a dosis recomendadas de 4g, se asoció con elevaciones asintomáticas de alanina aminotransferasa (ALT) (> 3 veces los límites superiores de lo normal) en hasta el 40% de los sujetos.^(16,17,18,19)

La toxicidad por acetaminofén suele dividirse en 4 etapas: Fase I: Durante las primeras 24 horas el paciente manifiesta síntomas inespecíficos como malestar general, palidez, letargia, náuseas, vómitos y diaforesis. Algunos se encuentran asintomáticos. En esta etapa, los exámenes de laboratorios no presentan alteraciones. Fase II: Entre las 24 y 72 horas post-ingestión, es frecuente el dolor en hipocondrio derecho y puede existir hepatomegalia. Se elevan las transaminasas y la lacticodehidrogenasa. Puede elevarse la bilirrubina total, fosfatasa alcalina y disminución de actividad de la protrombina. Se observan trastornos en la función renal. Fase III: Alrededor de las 72 a 96 horas, los trastornos de la función hepática llegan al pico máximo. Los síntomas de la fase I se agudizan y se incrementa la ictericia, letar-

gia, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal y diátesis hemorrágica. Ocurre una marcada elevación de las transaminasas, además de hiperamonemia, prolongación del tiempo de protombina (PT) y del INR, hipoglicemia, acidosis láctica y una concentración total de la bilirrubina mayor a 4 con predominio de la indirecta.

En esta etapa se produce el mayor daño hepático. Esta entidad es potencialmente reversible. Sin embargo, la mayoría de las muertes ocurren en esta fase por disfunción multiorgánica. Fase IV: Los pacientes que sobreviven hasta este período, inician la fase de recuperación clínica en el 4^{to} día y se completa al 7mo día posterior a la intoxicación. El proceso se puede prolongar por tres semanas o más. Se pueden observar cambios histológicos que varían desde citólisis a necrosis centrolobulillar. La recuperación histológica puede llevar hasta tres meses. La insuficiencia hepática crónica no es una secuela de intoxicación por acetaminofén. ^(16,20)

Tratamiento de la intoxicación por Paracetamol: La administración de antidotos (NAC, N-acetilcisteína) de la intoxicación aguda por Paracetamol debe realizarse en función de las concentraciones plasmáticas y el tiempo transcurrido desde la ingestión del fármaco. Sin embargo, en ausencia de estos, se comenzará el tratamiento específico con N-acetilcisteína en todo paciente que haya ingerido más de 140 mg/kg o más de 7,5 g en un adulto. Dicho tratamiento tiene la máxima eficacia cuando se comienza dentro de las primeras 8-10 horas, y pierde su eficacia a partir de las 16 horas, aunque es admisible administrarlo hasta 20 horas después de la intoxicación. Las medidas generales de tratamiento y la pauta de administración del antidoto son las siguientes: a) Lavado gástrico y administración de carbón activado. b) Administración de antidoto: Dosis y vías de administración: Vía oral: Dosis inicial 140 mg/Kg; dosis de mantenimiento 70 mg/Kg cada 4 horas hasta administrar 17 dosis. Vía endovenosa: Dosis inicial: 150 mg/Kg en 200 ml de Dextrosa 5% durante 15 minutos; dosis de mantenimiento 50 mg/Kg en 500 ml de Dextrosa 5% durante 4 horas y 100 mg/Kg en 1000 ml Dextrosa 5% durante 16 horas. c) Resto del tratamiento sintomático. ^(16,21,22,23)

Además, es necesario tener precauciones en pacientes con Insuficiencia Hepática, Hepatitis Aguda concomitante con sustancias que afectan a la función hepática, deshidratación por abuso del alcohol y malnutrición. También en personas con diagnóstico de alcoholismo, Insuficiencia Renal, Insuficiencia Cardíaca Grave, afecciones pulmonares y anemia. Se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada), aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas. En alcohólicos o en caso de Insuficiencia Hepática, no se debe sobrepasar de 2 g paracetamol/día. Otros grupos poblacionales a tener en cuenta serán los malnutridos y embarazadas. ^(24,25)

IV-CONCLUSIONES

En la bibliografía consultada por los autores, el paracetamol continúa siendo el fármaco recomendado como primera opción para fiebre o dolor. No existe evidencia científica que impida el uso de ibuprofeno para el tratamiento de la COVID-19. Se recomienda utilizarlo en dosis bajas y durante el período más corto posible. Las reacciones adversas más frecuentes que presenta este grupo son las gastrointestinales. La dosis tóxica de los AINEs depende de cada tipo de fármaco, donde las manifestaciones clínicas aparecen con ingestas superiores a 5 veces la dosis terapéutica

REFERENCIAS

1. Gonçalves Silva BA, Cassiane Dezoti da F. Coronavirus 2020. Rev. Bras. Enferm. [Internet]. 2020 [acceso: 4/4/2022]; 73(2): e2020n2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020730201>
2. Allendes M, Alvarez O, Arias M, Darlic M, Muñoz D, Flores N, et al. Recomendaciones para el uso de terapias contra COVID-19. División de Farmacia Clínica. Sociedad chilena de Medicina Intensiva. Disponible en: https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/recomendaciones_terapias.pdf
3. Palacios Cruz M, et al. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clin Esp. 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/340067958_COVID-19_una_emergencia_de_salud_publica_mundial.
4. Mendoza-Ticona A, Valencia Mesias G, Quintana Aquehua A, Cerpa Chacaliaza B, García Loli G, Álvarez Cruz C et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. Acta méd. Peru [Internet]. 2020 Abr [acceso: 27/4/2022]; 37(2): 186-191. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.372.968>.
5. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. REPORTE BREVE N° 13. Uso de aines en pacientes con diagnóstico de COVID-19. [Internet] Lima: IETSI-ESSALUD; 2020 [acceso: 28/4/2022]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096029/rb-13-aines-editado-270320-lm.pdf>
6. Organización Panamericana de la Salud. La OMS señala que no existe evidencia actualmente que afirme un agravamiento de la infección por COVID-19 con el ibuprofeno u otros AINEs. [Internet]. Panama: Organización Panamericana de la Salud. [acceso: 28/4/2022] p. 1. Disponible en: https://www.paho.org/pan/index.php?option=com_content&view=article&id=1352:ibuprofeno-y-covid-19&Itemid=442
7. European Medicines Agency. EMA aconseja sobre el uso de antiinflamatorios no esteroideos para COVID-19. [Internet]. European Medicines Agency science medicines health. 2020 [acceso: 28/4/2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatory-covid-19>
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19. Madrid: Ministerio de Sanidad España; 2020 [acceso: 28/4/2022] p. 1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano/3/2020-medicamentos-uso-humano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19/#:~:text=La%20Agencia%20Espa%C3%B1ola%20de%20Medicamentos,que%20est%20en%20tratamiento%20cr%C3%B3nico>
9. U. S. Food & Drug Administration. La FDA aconseja a los pacientes sobre el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para COVID-19. Ciudad de Washington D.C: Food & Drug Administration; 2020 [acceso: 29/4/2022] p. 1. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>.
10. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman and Gilman Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica. 13a ed. Washington D.C: McGrawHill; 2019. Disponible en:

- <https://booksmedicos.org/goodman-gilman-las-bases-farmacologicas-de-la-terapeutica-13a-edicio>.
11. Boletín Farmacológico. Infección COVID-19: USO DE AINE. [Internet]. Buenos Aires: Departamento de Farmacología y Terapéutica - Facultad de Medicina - Universidad de la República; 2020 [acceso: 29/4/2022]. Disponible en: https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/23480/1/covid19_a_in-es_23_marzo_2020.pdf
 12. Florez J. Farmacología Humana. Fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. 6^{ta}. edición. Editorial Masson. 2014. Disponible en: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9788445823163/FarmacologiaHumana/Ed>
 13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmacología. 8 Ed. Madrid: Elsevier; 2016. Disponible en: <https://qfuatlantico.blogspot.com/2015/02/farmacologia-6-edicion-rang-dale-pdf.html>
 14. Centro Nacional de Toxicología. Protocolos de tratamiento de las intoxicaciones agudas 2017. La Habana: Departamento Información Toxicológica de Urgencias. [acceso: 9/4/2022]. p 2.
 15. Paracetamol solución oral (acetaminofén). Rev Cubana Farm [Internet]. 2015 Sep [acceso: 29/4/2022]; 49(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000300019&lng=es.
 16. Hendrickson RG, McKeown NJ. Acetaminophen. En: Lewis S. Nelson, MD, Silas W. Smith, MD, Robert S. Hoffman, MD, Mary Ann Howland, PharmD, Lewis R. Golgrank, MD, Neal E. Flomenbaum, MD (Editor Emeritus), Neal A. Lewin, MD. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 11th ed, New York: Ed. McGraw Hill; 2015. p. 472-491
 17. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. Clinics in Liver Disease. 2018 05; 22(2):325-346. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.01.007>.
 18. Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini MG, Marinelli E, Bruti V, di Luca NM, Busardò FP, Zaami S. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Mar;21(1 Suppl):95-101. PMID: 28379590.
 19. Fisher ES, Curry SC. Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity. Adv Pharmacol. 2019; 85:263-272. doi: 10.1016/bs.apha.2018.12.004. Epub 2019 Jan 22. PMID: 31307590.
 20. Vargas MP. Intoxicación por acetaminofén en adultos. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2016 Mar [acceso: 28/4/2022]; 33(1): 103-109. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000100103&lng=en
 21. Wong A, Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2017 Sep; 55(8):879-892. doi: 10.1080/15563650.2017.1317349. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28447858.
 22. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, Buckley NA. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. Med J Aust. 2020 Mar; 212(4):175-183. doi: 10.5694/mja2.50428. Epub 2019 Dec 1. PMID: 31786822
 23. Koppen A, van Riel AJHP, Nugteren-van Lonkhuyzen A, de Vries I. Behandeling van intoxicatie met paracetamol [Treatment of paracetamol intoxication: taking into consideration dosage, route of administration, and risk factors]. Ned Tijdschr Geneesk. 2017; 161: D1644. Dutch. PMID: 29125075.
 24. Acosta Torres J, Pérez Cutiño M, Rodríguez Prieto M, Morales González A. COVID-19 en pediatría: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento. Rev

Cubana Pediatr [Internet]. 2020 [acceso 10/4/2022]; 92(Suppl 1): e1152. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500004&lng=es. Epub 20-Jul-2020.

25. Vademecum. Paracetamol. Madrid: Monografías Principio Activo; 2019. [acceso 10/4/2022] p.2. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-paracetamol-n02be01>