Farmacia Hospitalaria 50 (2026) 162–166

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Artículo especial

N-acetilcisteína: 50 años del descubrimiento de un antídoto que ha cambiado el pronóstico de la intoxicación por paracetamol

Santiago Nogué-Xarau[a,b,*], Lidia Martínez-Sánchez[a,c], Milagros García-Peláez[a,d], Edurne Fernández de Gamarra-Martínez[a,e], Núria Pi-Sala[a,f], Àngels Gispert-Ametller[a,g], Emilio Salgado-García[a,h] y Raquel Aguilar-Salmerón[a,i]

[a] *Grupo de Antídotos, Societat Catalana de Farmàcia Clínica, Barcelona, España*
[b] *Fundación Española de Toxicología Clínica, Barcelona, España*
[c] *Servicio de Urgencias, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España*
[d] *Servicio de Farmacia, Hospital General de Granollers, Barcelona, España*
[e] *Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*
[f] *Servicio de Farmacia, Hospital de Figueres, Figueres, España*
[g] *Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona, España*
[h] *Área de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España*
[i] *Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 17 de abril de 2025
Aceptado el 15 de julio de 2025
On-line el 19 de agosto de 2025

Palabras clave:
Acetilcisteína
Paracetamol
Acetaminofen
Antídoto
Toxicidad hepática
Intoxicación

RESUMEN

El paracetamol es uno de los fármacos más utilizados en la práctica clínica por sus propiedades analgésicas y antitérmicas. Sin embargo, su sobredosis representa una de las principales causas de insuficiencia hepática aguda grave. La N-acetilcisteína, introducida como antídoto en 1974, ha revolucionado el manejo de esta intoxicación, reduciendo la hepatotoxicidad y la mortalidad asociada a la intoxicación por paracetamol.

A finales del siglo XIX, el paracetamol fue identificado como el principal metabolito activo de la fenacetina y la acetanilida. Su uso terapéutico se empezó a popularizar en los años 50 del pasado siglo y, posteriormente, se ha convertido en uno de los principales fármacos implicados en los intentos de suicidio, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes. La hepatotoxicidad del paracetamol fue descrita por primera vez en 1966, estableciéndose que una sobredosis podía provocar necrosis hepática fulminante. En 1975, Rumack y Matthew publicaron un nomograma que permitió estratificar el riesgo de toxicidad hepática en función de los niveles plasmáticos del fármaco.

El mecanismo de hepatotoxicidad fue esclarecido a principios de los años 70, cuando se identificó que el paracetamol es metabolizado por el citocromo P450 a un intermediario reactivo, la N-acetil-p-benzoquinoneimina, que es neutralizada por el glutatión hepático. En sobredosis, la depleción de glutatión lleva a la necrosis hepática. Con base en estos hallazgos, se introdujeron como antídotos a agentes sulfhidrilos como la cisteamina y la metionina, siendo finalmente la N-acetilcisteína la que demostró ser el antídoto más eficaz.

Desde su introducción, la pauta de administración de la N-acetilcisteína ha evolucionado para optimizar su eficacia y minimizar los efectos adversos. Pautas como la *Scottish and Newcastle Acetylcysteine Protocol* o la *Two Bags* han simplificado su dosificación y reducido la incidencia de reacciones anafilactoides.

A lo largo de estos 50 años, la N-acetilcisteína ha salvado miles de vidas y se mantiene como el tratamiento antidótico de referencia en la intoxicación por paracetamol.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: snoguex@gmail.com (S. Nogué-Xarau).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.07.005
1130-6343/© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

N-acetylcysteine: 50 years since the discovery of an antidote that has changed the prognosis of acetaminophen poisoning

Keywords:
Acetylcysteine
Paracetamol
Acetaminophen
Antidote
Liver toxicity
Poisoning

A B S T R A C T

Acetaminophen is one of the most widely used drugs in clinical practice due to its analgesic and antipyretic properties. However, overdose is one of the leading causes of severe acute liver failure. N-acetylcysteine, introduced as an antidote in 1974, has revolutionized the management of this intoxication by reducing hepatotoxicity and mortality associated with acetaminophen toxicity.

At the end of the 19th century, acetaminophen was identified as the main active metabolite of phenacetin and acetanilide. Its therapeutic use began to gain popularity in the 1950s and later became one of the main drugs involved in suicide attempts, particularly among adolescents and young adults. Acetaminophen-induced hepatotoxicity was first described in 1966, establishing that an overdose could lead to fulminant hepatic necrosis. In 1975, Rumack and Matthew published a nomogram that allowed stratification of hepatic toxicity risk based on plasma drug levels.

The mechanism of hepatotoxicity was elucidated in the early 1970s when it was discovered that acetaminophen is metabolized by cytochrome P450 into a highly reactive intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine, which is normally neutralized by hepatic glutathione. In overdose situations, glutathione depletion leads to hepatic necrosis. Based on these findings, sulfhydryl-containing agents such as cysteamine and methionine were introduced as antidotes, but N-acetylcysteine ultimately proved to be the most effective treatment.

Since its introduction, N-acetylcysteine administration protocols have evolved to optimize efficacy and minimize adverse effects. Protocols such as the Scottish and Newcastle Acetylcysteine Protocol and the Two Bags regimen have simplified dosing and reduced the incidence of anaphylactoid reactions.

Over the past 50 years, N-acetylcysteine has saved thousands of lives and remains the gold-standard antidotal treatment for acetaminophen poisoning.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El paracetamol es uno de los fármacos más utilizados en la práctica clínica por sus propiedades analgésicas y antitérmicas, y se indica tanto en niños como en adultos de cualquier edad. Se dispensa sin receta médica y su presencia es ubicua en los hogares españoles.

A pesar de considerarse un medicamento con muy pocos efectos secundarios a dosis terapéuticas, las sobredosis comportan un riesgo muy elevado de hepatotoxicidad, hasta el punto de ser una de las principales causas de insuficiencia hepática aguda grave.

Afortunadamente, se celebran ahora los 50 años del descubrimiento de su antídoto, la N-acetilcisteína (NAC), que administrada precozmente en los casos de ingesta de una dosis tóxica de paracetamol llega a evitar o reducir la citada hepatotoxicidad.

Se describen a continuación los hechos históricos más destacados con relación a la instauración de este tratamiento y las diversas pautas que se han ido proponiendo para utilizar la NAC.

El inicio del paracetamol como fármaco y el descubrimiento del riesgo hepatotóxico

A finales del siglo XIX, la acetanilida y la fenacetina eran analgésicos de uso habitual, y no fue hasta 1948 cuando se descubrió que su principal metabolito, y responsable del efecto analgésico, era el paracetamol[1,2]. En 1950 se comercializó por primera vez el paracetamol en los EE. UU., y 5 años después se podía adquirir sin receta médica en diversos países, reemplazando progresivamente al ácido acetilsalicílico como analgésico y antipirético por carecer, a dosis terapéuticas, de efectos adversos gastrointestinales y hematológicos y, porque a diferencia del ácido acetilsalicílico, el paracetamol nunca se asoció al síndrome de Reye[3]. En España, la primera autorización de paracetamol como principio único en una presentación farmacéutica es de 1955 y a día de hoy, marzo de 2025, hay comercializadas en nuestro país 339 especialidades con paracetamol, en 172 de las cuales es el único principio activo y en 167 está asociado a otros fármacos[4].

Al progresivo uso terapéutico del paracetamol empezó a seguirle una creciente utilización como agente en los intentos de suicidio realizados por adolescentes, de modo que, en poco tiempo, las tentativas de suicidio con paracetamol empezaron a superar a las del ácido acetilsalicílico, principalmente en los países anglosajones[5], pero también en otros[6]. En España, la incidencia de tentativas de suicidio con sobreingestas de paracetamol ha pasado de ser inferior al 2% en 1983[7] a representar más del 9% en 2021[8]. Coincidiendo con la urgencia sanitaria por el COVID-19, se observó un aumento de las intoxicaciones con finalidad suicida en la edad pediátrica y, tras el final de la pandemia, la incidencia se ha mantenido alta, destacando que, en 2023, el paracetamol es, en algunas series, el primer fármaco implicado en estas tentativas (10,6%), y superando a las benzodiacepinas[9].

No fue hasta 1966 cuando se describió por primera vez en la Unidad de Toxicología del Hospital Royal Infirmary de Edinburgh (Escocia) que el paracetamol era capaz de causar una necrosis hepática fulminante y con resultado de muerte en 2 pacientes que ingirieron una dosis tóxica[10]. En 1970, se publicó la primera gran serie de 41 pacientes con hepatotoxicidad por paracetamol atendidos en el citado hospital[11], mientras que en 1971 se publicó un primer caso en los EE.UU.[12]. En aquellos momentos, se sabía que la necrosis centrolobulillar aguda era la principal manifestación de la hepatotoxicidad del paracetamol y que también podía desarrollarse una insuficiencia renal, generalmente, pero no siempre, en pacientes con daño hepático grave.

A principios de los años 70, era conocido que el bromobenceno era un potente hepatotóxico y que producía una necrosis centrolobulillar muy similar a la observada en pacientes que morían intoxicados por paracetamol. A través de la experimentación animal, Bernard Brodie descubrió que el bromobenceno era convertido, a través del citocromo P450, en un metabolito epoxi muy reactivo que, a pequeñas dosis, era conjugado por el glutatión hepático y eliminado a través de la orina, pero a altas dosis se vaciaban las reservas de glutatión y se producía la necrosis hepática. El mismo Brodie describió que esta hepatotoxicidad aumentaba o disminuía con tratamientos que aumentaran o disminuyeran la actividad de esta enzima[13]. También descubrió que la

gravedad del daño hepático aumentaba si se administraban agentes que deplecionaban el glutatión hepático y disminuía con tratamientos que estimulaban la síntesis de glutatión[14].

A partir de estos hallazgos, se consideró que un mecanismo análogo podría explicar la hepatotoxicidad del paracetamol, y se demostró que el paracetamol se metabolizaba a través del citocromo P450 en un producto muy reactivo: la N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). Este metabolito es normalmente inactivado por conjugación con el glutatión hepático, pero, a altas dosis, se deplecionan las reservas de glutatión y se genera la necrosis hepática[15].

Por tanto, la protección contra la hepatotoxicidad dependía fundamentalmente de la disponibilidad de glutatión hepático. La síntesis de glutatión está limitada, a su vez, por la disponibilidad de sulfato inorgánico para sintetizar L-cisteína, y este ciclo podía mantenerse mediante la administración de compuestos sulfhidrilos, como L-cisteína, metionina o cisteamina.

El nomograma de Rumack-Matthew

En 1971 se produjo un hecho capital en esta historia, cuando Laurie Prescott, del mismo hospital escocés, estableció por primera vez una correlación entre la semivida de eliminación del paracetamol y el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, hecho que permitió a los clínicos que atendían a estos pacientes establecer en pocas horas el pronóstico de la intoxicación y que, años más tarde, serviría para establecer las bases de indicación del tratamiento antidótico[16].

En 1975, Barry Rumack y Henry Matthew, basándose en los datos de los pacientes atendidos en el Royal Infirmary y apoyándose en el descubrimiento de Prescott, publicaron el que se conoce como «nomograma de Rumack-Matthew»[17]. En él, las concentraciones plasmáticas de paracetamol, tomadas 4 h o más tarde tras la sobredosis, se representaron gráficamente en una escala logarítmica en función del tiempo transcurrido desde la ingesta y se relacionaron con una línea que comenzaba en una concentración plasmática de paracetamol de 200 µg/ml a las 4 h tras la ingesta, con la concentración reduciéndose a la mitad cada 4 h. Dependiendo de las concentraciones elegidas para el punto temporal de 4 h, los pacientes podían estratificarse en zonas de riesgo.

La experiencia acumulada con el uso del nomograma hizo descender progresivamente el punto de riesgo a una concentración de paracetamol de 150 µg/ml a las 4 h, y en algunos países, como Gran Bretaña, las agencias reguladoras han llegado a descenderlo a 100 µg/ml[18].

La cisteamina, el primer tratamiento eficaz de la intoxicación por paracetamol, y la llegada de la N-acetilcisteína

En 1973, el equipo de Prescott decidió que el primer ensayo clínico para verificar en humanos la eficacia de un antídoto en la intoxicación por paracetamol iba a realizarse con cisteamina. Los primeros pacientes en los que se utilizó este antídoto tenían muy mal pronóstico, según el nomograma de Rumack-Matthew, y este tratamiento consiguió evitar la aparición de hepatotoxicidad, administrado antes de las 4 h de la ingesta[19,20].

Fue en 1974 cuando Prescott propuso el uso de la NAC, una forma de cisteína que era hidrosoluble. Se realizó un ensayo clínico con 15 pacientes con riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol y a los que se administraron por vía i.v. 150 mg/kg de NAC en 15 min, más 50 mg/kg en 4 h, más 100 mg/kg en 16 h, es decir, un total de 300 mg/kg administrados en 20 h y 15 min, consiguiendo prevenir la hepatotoxicidad en 11 de estos pacientes, que fueron los tratados antes de las 10 h de la ingesta. No hubo ningún fallecido y no se observaron efectos secundarios[21]. Con el paso del tiempo, el equipo de Prescott fue ampliando su experiencia con el uso de este antídoto, lo que le permitió afirmar con rotundidad, en 1979, que la NAC era el antídoto de elección en la intoxicación por paracetamol[22]. Ha pasado casi medio siglo desde entonces, y esta afirmación sigue siendo cierta.

En los EE. UU., la Food and Drug Administration tardó mucho tiempo en autorizar el uso i.v. de la NAC, por lo que durante años los norteamericanos la usaron por vía oral: 140 mg/kg como dosis inicial, seguida de 70 mg/kg cada 4 h repetida 17 veces, totalizando 1.330 mg/kg de NAC. Esta pauta oral se demostró tan efectiva como la i.v., aunque con frecuencia la intolerancia digestiva en forma de vómitos dificultaba administrar la dosis completa[23].

En España, la primera presentación de NAC fue comercializada en 1965 en forma inyectable para su uso como mucolítico, en viales de solo 300 mg, por lo que resultaba engorroso de preparar en los casos de intoxicación por paracetamol. No fue hasta 1992 que se comercializó una presentación diseñada para su uso i.v. en la intoxicación por paracetamol y con viales que contenían 5.000 mg de NAC, lo que facilitaba su preparación para esta indicación y su administración con la pauta «clásica» de 3 bolsas.

Reacciones adversas a la N-acetilcisteína

El efecto secundario descrito con mayor frecuencia al administrar la NAC por vía i.v. ha sido una reacción anafilactoide en coincidencia con la primera bolsa, que es la que contiene la mayor concentración de antídoto y administrada en un corto período de tiempo, por lo que la mayoría de los toxicólogos han recomendado que esta primera bolsa se administre en 60 min[24], y es así como actualmente se indica en la ficha técnica de este antídoto[25].

Esta reacción puede incluir náuseas, vómitos, *flush* facial, urticaria y prurito, manifestaciones que están probablemente relacionadas con la liberación de histamina. En casos graves, también se ha descrito broncoespasmo, angioedema e hipotensión arterial[26,27].

Cuando se presentan estos efectos adversos, se suspende momentáneamente la administración del antídoto y se administran antihistamínicos o corticoides, tras lo que habitualmente se puede reanudar la perfusión i.v. hasta completar la dosis.

La pauta SNAP de N-acetilcisteína

Con el objetivo de simplificar la pauta de administración de la NAC, reducir errores en la preparación de las bolsas para su administración i.v. y bajar la tasa de reacciones adversas, se han propuesto nuevas pautas de tratamiento como la denominada SNAP (*Scottish and Newcastle Acetylcysteine Protocol*), que proviene nuevamente del Royal Infirmary de Edinburgh, y que en el año 2013, ya demostró que mantiene su eficacia antidótica con una menor tasa de reacciones adversas[28].

Esta pauta está siendo adoptada desde el año 2020 en varios servicios de urgencias españoles, tanto de adultos como pediátricos, y muchos toxicólogos la consideran ya como la pauta de elección[29,30]. La pauta SNAP propone la administración de la misma dosis de NAC (300 mg/kg) en 12 h, pero con una velocidad de infusión de la dosis de carga más lenta (1.ª bolsa: 100 mg/kg en 2 h; 2.ª bolsa: 200 mg/kg en 10 h), y recomienda la continuación del tratamiento sobre la base de parámetros clínicos y analíticos.

Los estudios realizados con dicha pauta demuestran que es igual de efectiva que la pauta clásica y objetivan una disminución de reacciones adversas y de errores de medicación. Además, permite flexibilizar el tratamiento, administrando dosis totales más elevadas a los pacientes que hayan realizado una ingesta masiva y beneficiando a los pacientes de bajo riesgo, que solo precisarían 12 h de tratamiento, con una estancia hospitalaria menor[31].

La pauta *two bags* de N-acetilcisteína

Existen otros regímenes de tratamiento, como la pauta de 2 bolsas *(Two Bags Acetylcysteine Protocol)* que persiguen el mismo objetivo que la SNAP, es decir, la reducción de efectos adversos y la adaptación de la dosis total de antídoto en función del riesgo de hepatotoxicidad, y que también está siendo ampliamente utilizada en algunos países

como Australia, Nueva Zelanda o EE. UU. En la pauta *Two Bags*, la primera bolsa contiene 200 mg/kg y se pasa en 4 h, mientras la segunda bolsa es de 100 mg/kg y se pasa en 16 h y, si es necesario, se repite esta segunda bolsa. Este protocolo de administración fue ideado en Australia en el año 2018[32].

Una reciente revisión sistemática confirma que las pautas de 2 bolsas son igual de eficaces que la clásica de 3, pero con una indiscutible menor presentación de efectos adversos[33]. Aun así, los mismos autores consideran que la dosis de la segunda bolsa de NAC puede resultar insuficiente en pacientes con alto riesgo de hepatotoxicidad, y recomiendan doblar dicha dosis con el fin de producir suficiente glutatión para eliminar la NAPQI resultante de una ingesta masiva de paracetamol[34].

En todos los protocolos, la posología en niños será la misma que en adultos, si bien es necesario ajustar el volumen administrado al peso del paciente para evitar la hiponatremia dilucional.

Aunque no existe un consenso internacional acerca de cuál es el protocolo de NAC idóneo, sí está establecido que, antes de finalizar el tratamiento, se debe realizar una analítica para comprobar que no existen criterios para mantenerlo.

Conclusiones

Los 50 años transcurridos desde la instauración de la NAC como tratamiento antidótico de la intoxicación por paracetamol, han permitido constatar su irrefutable eficacia asociada a muy pocos efectos secundarios.

Junto a la naloxona es, probablemente, el antídoto que más vidas de pacientes intoxicados ha salvado en este último medio siglo.

La dosificación de la NAC ha sufrido pocos cambios en todo este tiempo, pero las nuevas pautas con 2 dosis, en vez de la clásica de 3, han aumentado la seguridad del paciente.

Pero incluso, después de estos 50 años, aún existen áreas de incertidumbre como las dosis adecuadas de NAC en pacientes que ingieren diferentes dosis de paracetamol o ingestas múltiples (escalonadas), o la identificación temprana de pacientes en riesgo o el tratamiento óptimo de los pacientes intoxicados con paracetamol y que se presentan tardíamente a los servicios de urgencias hospitalarios.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para este trabajo.

Declaración de autoría

Santiago Nogué-Xarau: concepción y diseño del trabajo, realización de la primera versión del manuscrito, coordinación general. **Lidia Martínez-Sánchez:** revisión crítica del manuscrito, aportación de nuevos conceptos, incorporación de nuevas citas bibliográficas. **Milagros García-Peláez:** revisión crítica del manuscrito, aportación de nuevos conceptos, incorporación de nuevas citas bibliográficas. **Edurne Fernández de Gamarra-Martínez:** revisión crítica del manuscrito, aportación de nuevos conceptos, incorporación de nuevas citas bibliográficas. **Núria Pi-Sala:** revisión crítica del manuscrito. **Àngels Gispert-Ametller:** revisión crítica del manuscrito. **Emilio Salgado-García:** revisión crítica del manuscrito, aportación de nuevas citas bibliográficas. **Raquel Aguilar-Salmerón:** revisión crítica del manuscrito, aportación de nuevos conceptos, incorporación de nuevas citas bibliográficas. Todos los autores han aprobado la versión final del artículo para su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Cesión de derechos

Los autores ceden todos los derechos de publicación a Farmacia Hospitalaria.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Santiago Nogué-Xarau: Writing – original draft, Supervision, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Lidia Martínez-Sánchez:** Validation, Methodology, Data curation. **Milagros García-Peláez:** Validation, Formal analysis, Data curation. **Edurne Fernández de Gamarra-Martínez:** Validation, Methodology, Formal analysis. **Núria Pi-Sala:** Validation, Formal analysis. **Àngels Gispert-Ametller:** Validation, Methodology, Formal analysis. **Emilio Salgado-García:** Validation, Formal analysis, Data curation. **Raquel Aguilar-Salmerón:** Validation, Methodology, Formal analysis, Data curation.

Bibliografía

1. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetanilide in man. J Pharmacol Exp Therap. 1948;94:29–38.
2. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetophenetidin in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material. J Pharmacol Exp Therap. 1949;97:58–67.
3. Hall SM. Reye's syndrome and aspirin: a review. Br J Clin Pract Suppl. 1990;70:4–11.
4. Bot Plus. Especialidades farmacéuticas con paracetamol. [Consultado 20 Mar 2025]. Disponible por subscripción en. https://botplusweb.farmaceuticos.com.
5. Proudfoot AT, Park J. Changing pattern of drugs used for self-poisoning. Br Med J. 1978;1:90–3. doi:10.1136/bmj.1.6105.90.
6. Van Heijst AN, Douzeen JM, Pikaar SA. Paracetamol poisoning. Ned Tijdschr Geneeskd. 1976;120:1151–4.
7. Frati ME, Marruecos L, Porta M, Martín ML, Laporte JR. Acute severe poisoning in Spain: clinical outcome related to the implicated drugs. Hum Toxicol. 1983;2:625–32. doi:10.1177/096032718300200407.
8. Blay Córdoba A, Pallàs O, Fonseca F, Cirera I, Torrens M, Supervía A. Intoxicaciones e intentos de suicidio: características diferenciales con los intentos autolíticos no toxicológicos. Rev Esp Urg Emerg. 2023;2:13–8. doi:10.55633/s3me/REUE.A068.2024.
9. Ramírez-Romero J, Etxebarria A, Askaiturrieta J, Azkunaga B, Mintegi S, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Informe anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría 2023. Emerg Pediatr. 2024;3:103–5.
10. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. Br Med J. 1966;2:497–9. doi:10.1136/bmj.2.5512.497.
11. Proudfoot AT, Wright N. Acute paracetamol poisoning. Br Med J. 1970;3:557–8. doi:10.1136/bmj.3.5722.557.
12. Boyer TD, Rouff SL. Acetaminophen-induced hepatic necrosis and renal failure. JAMA. 1971;218:440–1.
13. Brodie BB, Reid WD, Cho AK, Sipes G, Krishna G, Gillette JR. Possible mechanism of liver necrosis caused by aromatic organic compounds. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971;68:160–4. doi:10.1073/pnas.68.1.160.
14. Reid WD, Christie B, Krishna G, Mitchell JR, Moskowitz J, Brodie BB. Bromobenzene metabolism and hepatic necrosis. Pharmacology. 1971;6:41–55. doi:10.1159/000136226.
15. Jollow DJ, Mitchell JR, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. Role of covalent binding in vivo. J Pharmacol Exp Therap. 1973;187:195–202.
16. Prescott LF. Paracetamol (acetaminophen) poisoning: the early years. Br J Clin Pharmacol. 2024;90:127–34. doi:10.1111/bcp.15903.
17. Potter WZ, Davis DC, Mitchell JR, Jollow DJ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. III. Cytochrome P450-mediated covalent binding in vivo. J Pharmacol Exp Therap. 1973;187:203–10.
18. Bateman DN, Dart RC, Dear JW, Prescott LF, Rumack BH. Fifty years of paracetamol (acetaminophen) poisoning: the development of risk assessment and treatment 1973–2023 with particular focus on contributions published from Edinburgh and Denver. Clin Toxicol (Phila). 2023;61:1020–31. doi:10.1080/15563650.2023.2293452.
19. Prescott LF, Newton RW, Swainson CP, Wright N, Forrest AR, Matthew H. Successful treatment of severe paracetamol overdosage with cysteamine. Lancet. 1974;1:588–92. doi:10.1016/s0140-6736(74)92649-x.
20. Prescott LF, Matthew H. Cisteamine for paracetamol overdosage. Lancet. 1974;2(7990):833–4.
21. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. Lancet. 1977;2:432–4. doi:10.1016/s0140-6736(77)90612-2.

22. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcystine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br Med J. 1979;2:1097–100. doi:10.1136/bmj.2.6198.1097.
23. Rumack BH, Peterson RG, Koch GC, Amara IA. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. Arch Intern Med. 1981;141:380–5. doi:10.1001/archinte.141.3.380.
24. Recasens M, Nogué S, Gómez E. Reacción anafilactoide asociada al uso de N-acetilcisteína para la prevención de la hepatotoxicidad por paracetamol. Med Clin (Barc). 2001;117:558–9. doi:10.1016/s0025-7753(01)72178-1.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Hidonac antídoto. [Consultado 25 Mar 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58931/FT_58931.html.pdf.
26. Dawson AH, Henry DA, McEwan J. Adverse reactions to N-acetylcysteine during treatment for paracetamol poisoning. Med J Aust. 1989;150:329–31. doi:10.5694/j.1326-5377.1989.tb136496.x.
27. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila). 2009;47:81–8. doi:10.1080/15563650802665587.
28. Thanacoody HK, Gray A, Dear JW, Coyle J, Sandilands EA, Webb DJ, et al. Scottish and Newcastle antiemetic pre-treatment for paracetamol poisoning study (SNAP). BMC Pharmacol Toxicol. 2013;14:20. doi:10.1186/2050-6511-14-20.
29. Burillo-Putze G. Mejoras en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol. Emergencias. 2025;37:5–6. doi:10.55633/s3me/002.2025.
30. Gispert M.A. and Martínez L., Paracetamol, En: Nogué S., Salgado E. and Martínez L., *Toxicología clínica. Bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología*, 2.ª edición, 2025, Elsevier; Barcelona, 667–76, ISBN: 978-84-1382-404-8.
31. Supervía A, Gispert MA, Puiguriguer J, Álvarez Zabala PB, Martínez Sánchez L, Olmos S, et al. Intoxicación por paracetamol: comparación de dos pautas de tratamiento con N-acetilcisteína. Emergencias. 2025;37:39–43. doi:10.55633/s3me/100.2024.
32. McNulty R, Lim JME, Chandru P, Gunja N. Fewer adverse effects with a modified two-bag acetylcysteine protocol in paracetamol overdose. Clin Toxicol (Phila). 2018;56:618–21. doi:10.1080/15563650.2017.1408812.
33. Alrashed M, Alyousef A, Badreldin HA, Bin Saleh K, Al Harbi S, Albekairy AM, et al. Comparison of three-bag method acetylcysteine versus two-bag method acetylcysteine for the treatment of acetaminophen toxicity: an updated systematic review and meta-analysis. Diseases. 2024;12:332. doi:10.3390/diseases12120332.
34. Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). Clin Toxicol (Phila). 2017;55:1055–65. doi:10.1080/15563650.2017.1334915.