

Intoxicaciones por antitérmicos

J.L. Conejo Menor y M.T. Lallana Duplá

Servicio de Información Toxicológica. Instituto Nacional de Toxicología.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 318-323)

Objetivo

Conocer la incidencia actual de las intoxicaciones producidas por fármacos antitérmicos orales en la población infantil española.

Métodos

Se han recogido y tabulado en el Servicio de Información Toxicológica todos los casos de intoxicaciones por ingesta de productos antitérmicos en niños de hasta 14 años, durante el período de tiempo comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2000.

Resultados

De las 13.044 intoxicaciones medicamentosas registradas en ese período de tiempo, el 11,0% estuvieron causadas por paracetamol, el 3,0% por ácido acetilsalicílico y el 1,5% por ibuprofeno ($p < 0,001$). El riesgo de presentar una intoxicación por paracetamol fue 5,6 veces mayor que el de presentar una intoxicación por ibuprofeno (RR, 5,6; IC 95%, 4,8-6,5). El 73,2% de las intoxicaciones debidas a estos 3 fármacos antipiréticos se produjeron en niños de 1 a 3 años. Se consideraron graves el 9,4% de las intoxicaciones producidas por paracetamol, el 2,0% de las producidas por ácido acetilsalicílico y el 1,0% de las producidas por ibuprofeno ($p < 0,001$). El médico de urgencia fue el que con mayor frecuencia (78,9%) solicitó información al Servicio de Información Toxicológica, seguido del pediatra (15,4%), otros médicos (4,7%) y ayudante técnico sanitario (1,0%).

Conclusiones

En la población pediátrica, las intoxicaciones medicamentosas constituyen un importante problema de salud pública, tanto por su incidencia como por los posibles daños que pueden producir. De los fármacos antipiréticos evaluados, el paracetamol es el que ocasiona mayor número de intoxicaciones. Asimismo, son más frecuentes las intoxicaciones por paracetamol consideradas más graves que las producidas por ibuprofeno o ácido acetilsalicílico. Se recomienda una serie de estrategias en prevención dirigidas a reducir la incidencia de intoxicaciones por medicamentos en la infancia.

Palabras clave:

Antipiréticos. Paracetamol. Ácido acetilsalicílico. Ibuprofeno. Intoxicación. Niños.

ANTIPYRETIC POISONING

Objective

To establish the current incidence of poisoning caused by oral antipyretics in the Spanish pediatric population.

Methods

From January 1998 to December 2000, all cases of poisoning due to antipyretic ingestion in children aged up to 14 years old were recorded and tabulated in the Poison Control Center.

Results

A total of 13,044 cases of drug poisoning were recorded. Acetaminophen accounted for 11.0%, acetylsalicylic acid (ASA) for 3% and ibuprofen for 1.5% of the cases ($p < 0.001$). The risk of acetaminophen poisoning was 5.6 higher than that of ibuprofen poisoning (RR: 5.6; 95% CI: 4.8-6.5). Seventy three percent of poisonings occurred in children aged 1-3 years old. Poisonings were considered serious in 9.4% of those produced by acetaminophen, 2% of those produced by ASA and 1% of those produced by ibuprofen ($p < 0.001$). Information from the Poison Control Center were requested mainly by emergency department physicians (78.9%), followed by pediatricians (15.4%), other physicians (4.7%) and nursing staff (1%).

Conclusions

Because of their frequency and potential toxicity, drug and household product poisonings in childhood are a significant public health problem. Among the antipyretics evaluated, acetaminophen was the most frequently associated with poisoning and with severe intoxications. We recommend several preventive strategies to reduce the incidence of drug poisoning in childhood.

Key words:

Antipyretics. Acetaminophen. Acetylsalicylic acid. Ibuprofen. Poisoning. Children.

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones producidas por sustancias cuya presencia es habitual en los hogares (fármacos, productos de

Correspondencia: Dr. J.L. Conejo Menor.
Servicio de Información Toxicológica. Instituto Nacional de Toxicología.
Correo electrónico: jl.conejo@mju.es

Recibido en octubre de 2001.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2001.

limpieza, etc.) vienen siendo un motivo frecuente de consulta a los centros de información toxicológica y de asistencia en los servicios de urgencia hospitalarios¹⁻⁵. En la edad infantil, los fármacos antipiréticos-analgésicos no escapan de esta casuística, siendo numerosos los casos descritos de intoxicaciones producidas por ingesta de ácido acetilsalicílico⁶⁻⁸, paracetamol⁹⁻¹¹ o ibuprofeno¹²⁻¹⁴. Se han realizado estudios sobre la incidencia de intoxicaciones por estos fármacos en diferentes países¹⁵⁻¹⁹, pero no tenemos datos publicados sobre esta problemática en el conjunto del territorio nacional. Por ello, el objetivo del presente trabajo es conocer la incidencia actual de las intoxicaciones producidas por fármacos antitérmicos en la población infantil española. Se propone asimismo establecer diferentes enfoques de prevención en este grupo de edad y sugerir medidas de seguridad sobre los fármacos que puedan estar al alcance de los niños.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha procedido al estudio de las intoxicaciones producidas por ingesta de productos antitérmicos, en niños de edad igual o inferior a 14 años, según los datos recogidos por el Servicio de Información Toxicológica (SIT) durante el período de tiempo comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2000.

Este Servicio del Instituto Nacional de Toxicología tiene su implantación en el ámbito de la medicina española desde el año 1971. Su función más conocida es la de proporcionar información telefónica en materia relativa a intoxicaciones, en lo referente a composiciones, evaluación del peligro, implantación de las medidas básicas de actuación y orientación terapéutica ante cada supuesto intoxicado. El SIT se mantiene operativo las 24 h del día todos los días del año y recoge llamadas procedentes de todo el Estado español.

La *intoxicación aguda* se define como el síndrome clínico producido por la acción lesiva de un organismo tras la exposición accidental o voluntaria a un tóxico, con independencia de su vía de entrada. Se considera *tóxica* cualquier sustancia o producto que al contacto con el organismo y a partir de ciertas dosis produce un efecto perjudicial.

El estudio se ha centrado en los tres fármacos antitérmicos más utilizados en pediatría y respecto a las presentaciones infantiles orales que han sido objeto de llamada telefónica a nuestro servicio:

1. Paracetamol: 100 mg/ml gotas 30 ml; 100 mg/ml gotas 60 ml; 120 mg/5 ml solución 120 ml.
2. Ibuprofeno: 100 mg/5 ml suspensión 200 ml.
3. Ácido acetilsalicílico: 100 mg 20 comprimidos; 125 mg 20 comprimidos.

El SIT se rige según protocolos en los que la potencial gravedad de la intoxicación farmacológica queda esta-

blecida según el peso del paciente, la cantidad de fármaco ingerido medida en mg o ml y las dosis tóxicas establecidas para cada uno de ellos. Dentro de la evaluación del riesgo del paciente, las intoxicaciones quedan catalogadas como:

1. Asintomática: dosis no tóxicas y ningún síntoma.
2. Leve: dosis no tóxicas y sintomatología inespecífica (náuseas, cefaleas, etc.).
3. Moderada: dosis tóxica o no tóxica con sintomatología específica (vómitos, pirosis, etc.).
4. Grave: dosis tóxica con síntomas amenazantes para la vida del paciente.

Las dosis tóxicas^{20,21} establecidas para los fármacos evaluados son:

1. Paracetamol: > 140 mg/kg.
2. Ibuprofeno: > 200 mg/kg.
3. Ácido acetilsalicílico: > 150 mg/kg.

En los casos en los que el análisis estadístico se ha considerado pertinente, se ha utilizado la prueba de la χ^2 para la comparación entre grupos. No obstante, debido a la imposibilidad de determinar el porcentaje de unidades de ácido acetilsalicílico que se han utilizado como antipirético o como inhibidor de la agregación plaquetaria en la prevención de enfermedades cardiovasculares, no se han tenido en cuenta para dicho análisis los datos obtenidos con este fármaco.

RESULTADOS

Durante el período de tiempo estudiado se registraron 62.669 intoxicaciones producidas por diferentes agentes etiológicos, de las que 34.747 se produjeron en niños menores de 14 años. En este grupo de edad las intoxicaciones más frecuentes fueron las producidas por medicamentos (13.044 intoxicaciones [37,5%]), seguidas por productos de limpieza (11.500 intoxicaciones [33,1%]) y, con una mucha menor frecuencia, por el resto de agentes etiológicos (tabla 1).

La mayor incidencia de intoxicaciones infantiles por medicamentos tuvo lugar en grupo de edad comprendido entre 1 y 3 años (68,1% del total de intoxicaciones medicamentosas en la infancia), seguida de las producidas entre los 3-5 años (17,1%), entre los menores de 12 meses (7,7%), entre los 5-11 años (4,1%) y entre los 11-14 años (3,0%).

Cuando se analizan las intoxicaciones producidas por los 3 antitérmicos más utilizados en la infancia comprobamos que de las 13.044 intoxicaciones medicamentosas, 1.431 (11,0%) estuvieron causadas por paracetamol, 395 (3,0%) por ácido acetilsalicílico y 198 (1,5%) por ibuprofeno. Durante el período de estudio, el consumo de paracetamol, ibuprofeno y ácido acetilsalicílico fue de

9.674.936, 7.523.210 y 20.081.802 U, respectivamente. La mayor incidencia de intoxicaciones producidas por paracetamol, cuando se comparó con las producidas por ibuprofeno, resultó ser estadísticamente significativa

($p < 0,001$). El riesgo de presentar una intoxicación por paracetamol fue 5,6 veces mayor que el de presentarla por ibuprofeno ($RR_{\text{paracetamol/ibuprofeno}}: 5,6$; IC 95%: 4,8-6,5).

Al distribuir las intoxicaciones causadas por estos 3 antipiréticos atendiendo a los grupos de edad, se observa que la mayor incidencia se produce entre los niños de 1-3 años (tabla 2), situándose el pico de intoxicaciones entre los 18 y los 24 meses. Si se agrupan las intoxicaciones producidas por paracetamol e ibuprofeno en 2 grupos de edad, de 0 a 3 años y de 4 a 14 años, se observa que el 85,4% de las 1.431 intoxicaciones producidas por paracetamol y el 68,2% de las 198 intoxicaciones producidas por ibuprofeno se presentaron en el grupo de edad de 0 a 3 años; mientras que en el grupo de niños de 4 a 14 años los porcentajes fueron del 14,6 y 31,8%, respectivamente. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En la tabla 3 se muestra la distribución de las intoxicaciones atendiendo a su gravedad. El paracetamol es el antipirético que con mayor frecuencia ocasiona intoxicaciones graves; así, el 9,4% de las 1.431 intoxicaciones causadas por este fármaco fueron graves, frente al 2,0% de las causadas por ácido acetilsalicílico y al 1,0% de las causadas por ibuprofeno. Esta mayor incidencia de intoxicaciones graves en el grupo paracetamol también fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

TABLA 1. Distribución de las intoxicaciones producidas en la infancia, según el agente etiológico y el grupo de edad

Agente tóxico	Edad (años)					Total
	< 1	1-3	3-5	5-11	11-14	
Medicamentos	2,8	25,7	6,5	1,5	1,0	37,5
Productos de limpieza	3,7	24,8	2,9	1,2	0,5	33,1
Cosméticos	1,4	6,9	0,7	0,2	0,1	9,3
Productos del hogar	1,0	5,8	1,3	0,6	0,4	9,1
Agroquímicos	0,8	4,4	0,9	0,3	0,1	6,5
Productos industriales	0,2	1,4	0,5	0,2	0,1	2,4
Plantas	0,2	0,4	0,1	0,1	0,0	0,8
Drogas de abuso	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,3
Animales	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4
Alimentos	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
Asociaciones	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
Otros	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4
Total	10,2	70,0	13,1	4,3	2,4	100,0

TABLA 2. Distribución de las intoxicaciones por paracetamol, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno atendiendo a los grupos de edad

Edad	Antitérmico						Total	
	Paracetamol		AAS		Ibuprofeno		Número	%
	Número	%	Número	%	Número	%		
0-12 meses	71	(5,0)	4	(1,0)	14	(7,1)	89	(4,4)
1-3 años	1.152	(80,4)	208	(52,7)	121	(61,1)	1.481	(73,2)
4-6 años	197	(13,8)	164	(41,5)	51	(25,8)	412	(20,3)
7-11 años	11	(0,8)	15	(3,8)	10	(5,0)	36	(1,8)
12-14 años	0	(0,0)	4	(1,0)	2	(1,0)	6	(0,3)
Total	1.431	(100,0)	395	(100,0)	198	(100,0)	2.024	(100,0)

AAS: ácido acetilsalicílico.

TABLA 3. Distribución de las intoxicaciones por paracetamol, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno atendiendo a su gravedad

Gravedad	Antitérmico						Total	
	Paracetamol		AAS		Ibuprofeno		Número	%
	Número	%	Número	%	Número	%		
Asintomática	123	(8,6)	67	(17,0)	32	(16,2)	222	(4,4)
Leve	536	(37,4)	245	(62,0)	120	(60,6)	901	(73,2)
Moderada	638	(44,6)	75	(19,0)	44	(22,2)	757	(20,3)
Grave	134	(9,4)	8	(2,0)	2	(1,0)	144	(1,8)
Total	1.431	(100,0)	395	(100,0)	198	(100,0)	2.024	(100,0)

AAS: ácido acetilsalicílico.

Las llamadas solicitando información o consejo ante una intoxicación por estos fármacos son realizadas, principalmente, por los padres de los niños afectados. Dentro del personal sanitario, el médico de urgencia es el que con mayor frecuencia (78,9%) solicita información a nuestro servicio, seguida por pediatras (15,4%), otros médicos (4,7%) y ayudante técnico sanitario (1,0%) (tabla 4).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la importancia que tienen los fármacos como primera causa de intoxicación en la población infantil, seguidos por los productos de limpieza. Esta alta incidencia de intoxicaciones por fármacos corrobora los resultados obtenidos por otros autores en diferentes países. Así, en un estudio realizado entre 1979 y 1982 en el estado de Maryland (EE.UU.) en el que se analizaron el número de hospitalizaciones y muertes por envenenamiento en niños y adolescentes, se observó que en los niños menores de 4 años las hospitalizaciones por envenenamiento agudo se produjeron, principalmente, por la ingestión de ácido acetilsalicílico, productos derivados del petróleo, tranquilizantes y preparados de hierro (12,7, 11,2, 9,9 y 8,7 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente)¹⁵. Más recientemente, Campbell y Oates (1992) publicaron los resultados de un estudio realizado en Australia en el que se comparaban el cambio en el patrón de envenenamiento en niños producido entre 1956 y el período de tiempo comprendido entre 1983-1988. Los autores observaron que, si bien en 1956 el ácido acetilsalicílico se encontraba entre los 4 principales agentes causantes de envenenamiento junto con queroseno, pesticidas y digoxina, entre 1983 y 1988 eran las benzodiazepinas junto con el paracetamol, los preparados de hierro y los anticonvulsivos, las principales causas de envenenamiento (10, 7, 7 y 5%, respectivamente)¹⁶. En estudios locales (restringidos solamente al área de influencia hospitalaria) realizados en nuestro país, los fármacos también han representado la primera causa de intoxicación (40-50%), seguidas de los productos de uso doméstico (25-39%)^{4,5,22}.

Coincidiendo con lo observado en los estudios anteriormente mencionados^{4,5,15,16,22}, encontramos que la población infantil más proclive a padecer intoxicaciones es la de edad inferior a 5 años, más concretamente el grupo comprendido entre el año y los 3 años.

Al analizar la incidencia de intoxicaciones causadas por los antipiréticos de uso común en pediatría, llama la atención el mayor número de intoxicaciones causadas por paracetamol (70,7%), más del triple que las ocasionadas por el ácido acetilsalicílico (19,5%) y siete veces más que las producidas por el ibuprofeno (9,8%). Esta distribución no coincide con la observada por Veltri et al que encuentran el 46,5% de intoxicaciones por paracetamol, el 32,6% por ácido acetilsalicílico y el 20,9% por ibuprofeno¹⁷. No puede ofrecerse una explicación a esta gran diferencia pensando que actualmente en nuestro país exista una mucha mayor utilización del paracetamol como antitérmico infantil porque el uso de este fármaco es, en el período de tiempo que se ha analizado, ligeramente superior al de ibuprofeno. Las diferencias podrían ser debidas a que en nuestro estudio se han recogido las intoxicaciones por antitérmicos con formulaciones infantiles, mientras que en el estudio de Veltri et al no se distingue entre intoxicación causada por la ingestión de antipiréticos con formulaciones para adultos o para niños. Por otro lado, el antipirético cuyo uso ha descendido notablemente en pediatría desde que en 1980 se alertase sobre su posible relación con el síndrome de Reye²³ es el ácido acetilsalicílico. Esto sí puede justificar el que la incidencia de intoxicaciones infantiles por ácido acetilsalicílico, se vaya reduciendo de manera progresiva con los años²⁴, siendo ésta muy baja en niños menores de 1 año, en los que la utilización del ácido acetilsalicílico es prácticamente nula. En el Reino Unido, en 1986, se llegaron a retirar las presentaciones infantiles de este fármaco¹⁸.

En los estudios realizados en nuestro país, era el ácido acetilsalicílico el fármaco que originaba el mayor número de intoxicaciones en la población infantil (el 10% del total de intoxicaciones)^{4,5}. Las diferencias con respecto a los resultados obtenidos por nosotros son, con mucha probabilidad, debidas a los años en que se realizaron

TABLA 4. Distribución de las consultas realizadas por personal sanitario atendiendo al antitérmico causante de la intoxicación

Personal	Antitérmico						Total	
	Paracetamol		AAS		Ibuprofeno		Número	%
	Número	%	Número	%	Número	%		
Médico pediatra	29	(14,9)	10	(19,6)	7	(13,5)	46	(15,4)
Médico de urgencia	154	(79,0)	38	(74,5)	43	(82,7)	235	(78,9)
Otros médicos	9	(4,6)	3	(5,9)	2	(3,8)	14	(4,7)
ATS	3	(1,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(1,0)
Total	195	(100,0)	51	(100,0)	52	(100,0)	298	(100,0)

AAS: ácido acetilsalicílico; ATS: ayudante técnico sanitario.

(1988-1991). No obstante, también debe tenerse en cuenta que nuestro estudio se centra en las intoxicaciones producidas por las presentaciones pediátricas de los fármacos, mientras que de estudios publicados por Mintegui et al y Bedoya et al puede deducirse que incluyen tanto formulaciones infantiles como para adultos. A pesar de que el ácido acetilsalicílico era el principal causante de las intoxicaciones en el estudio de Bedoya et al, los autores constataron que la incidencia de intoxicaciones por este fármaco había disminuido, al ser comparada con casuísticas de años atrás⁵. En el estudio de Cami et al los salicilatos representan el 12,7% del total de intoxicaciones farmacológicas accidentales, por detrás de los psicofármacos (36,5%)²². Es difícil establecer comparaciones entre los resultados de este estudio y el nuestro ya que, si bien los autores distribuyen las intoxicaciones según grupos de edad que van desde 0 hasta más de 45 años, no precisan cuáles son los fármacos implicados en cada uno de ellos.

El que proporcionalmente encontremos un mayor número de intoxicaciones por ibuprofeno y ácido salicílico en niños mayores de 4 años, o lo que es lo mismo, que se produzca un mayor número de intoxicaciones por paracetamol en niños menores de esa edad, podría tener como explicación el que se necesite más habilidad para manipular los envases de esas especialidades que de las que contienen paracetamol evaluadas en este estudio. La accesibilidad al fármaco es un aspecto muy a tener en cuenta en la prevención de intoxicaciones medicamentosas.

La baja incidencia de intoxicaciones por ibuprofeno consideradas graves que se observan en nuestro estudio, coincide con la observada por otros autores¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, al comparar los resultados obtenidos por nosotros con los obtenidos por Veltri et al, en lo que a gravedad de las intoxicaciones por paracetamol se refiere, se encuentran algunas diferencias. Estos autores observaron que los antipiréticos producían síntomas graves, prolongados en el tiempo o suponían una amenaza para la vida en el 0,4% de los niños intoxicados por ácido acetilsalicílico o ibuprofeno y en el 0,3% de los tratados con paracetamol¹⁷. Es de extrañar el bajo porcentaje de pacientes con síntomas graves debido a la intoxicación por paracetamol, ya que es bien conocido el potencial hepatotóxico de la sobredosis de paracetamol en la población infantil²⁵. El buen perfil de seguridad que exhibe el paracetamol administrado en dosis habituales quedó empañado en 1966 cuando se descubrió que la sobredosis de este fármaco podía originar una grave y, a veces fatal, lesión hepática^{26,27}. En el Reino Unido, los casos de insuficiencia hepática por sobredosis de paracetamol, han supuesto un serio problema sanitario ya que, desde 1966 hasta 1998, la tasa de envenenamiento por este fármaco, bien autoinducido bien accidental, ha ido incrementándose con los años²⁸⁻³⁰. La gravedad del problema en este país llevó a la introducción, en 1998, de un cambio de legislación limitando el tamaño de los envases de paracetamol y

salicilatos, cambio que ha conducido a un descenso significativo de la mortalidad y morbilidad asociadas al envenenamiento por estos fármacos³¹⁻³³.

Con el fin de prevenir las intoxicaciones farmacológicas en la población infantil se proponen una serie de medidas generales encaminadas a reducir su incidencia:

1. Restringir el acceso del niño al lugar donde se almacenan los medicamentos, y que éstos estén fuera de su alcance visual.

2. Establecer mejores barreras físicas en los envases; esto es, promover las presentaciones en forma de sobres individualizados, colocar cierres de seguridad en los frascos, tapones dosificadores, orificios de salida estrechos, presentaciones tipo blister, etc.

3. Evitar las presentaciones que resulten atractivas para los niños (colores llamativos de jarabes, grageas o comprimidos).

4. Reducir la concentración de los principios activos y disminuir el número de comprimidos o de mililitros por envase.

5. Promocionar cambios educacionales tanto en la población infantil como en la población adulta.

6. Finalmente, establecer nuevas medidas legislativas en las que cooperen los diferentes estamentos relacionados con estas sugerencias, como por ejemplo la Dirección General de Farmacia, Ministerio de Sanidad o Farmaindustria.

En conclusión, las intoxicaciones por medicamentos constituyen la principal causa de intoxicación en la edad infantil, siendo el grupo de niños de 1 a 3 años el de mayor incidencia.

De los fármacos antipiréticos de mayor uso en pediatría, el paracetamol es el que ocasiona mayor número de intoxicaciones. La proporción de intoxicaciones consideradas graves también es mayor con paracetamol que con ibuprofeno y ácido acetilsalicílico. El potencial tóxico de este fármaco hace que sus actuales presentaciones comerciales tengan una discutible justificación.

Con el fin de reducir el número de intoxicaciones por medicamentos en la infancia, consideramos primordial fabricar productos con más barreras físicas para disminuir su disponibilidad, mejorando las presentaciones de los envases, reconsiderando los contenidos máximos de sus principios activos y evaluando las concentraciones de los mismos. Los envases tipo líquido y sin dispositivos de seguridad (cierres especiales, tapones obturadores, etc.) son los que provocan mayor incidencia de intoxicaciones en niños.

Para establecer estrategias de prevención en intoxicaciones en la infancia, deben involucrarse los servicios sanitarios de atención primaria y especializada, así como otros estamentos como el Ministerio de Sanidad, Dirección General de Farmacia o la Industria Farmacéutica.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del Dr. Ángel Burgos Ramírez en la elaboración de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Lovejoy FH, Flowers J, McGuigan M. The epidemiology of poisoning from household products. *Vet Hum Toxicol* 1979; 21 (Suppl): 33-34.
- Cami J, Frati M, Martín ML. Acute poisonings in Barcelona. Epidemiology and therapeutic considerations. *Med Clin* 1980; 75: 287-291.
- Saracino M, Flowers J, Lovejoy FH. The epidemiology of poisoning from drug products. *Am J Diseases Child* 1980; 134: 763-765.
- Mintegui Raso S, Velasco Vicente JV, Villate Carrasco A, Escudero Jiménez F, Pocheville Guruceta I, Mendía Gutiérrez MI et al. Valoración sobre aspectos epidemiológicos de las intoxicaciones en un servicio de urgencias pediátrico. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 528-530.
- Bedoya Pérez R, Andrés Martín A, Fijo López-Viota J, Sánchez Moreno A, Luna Lagares S, Gómez de Terreros Sánchez I et al. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones accidentales atendidas en un hospital pediátrico. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 38-42.
- Snodgrass W, Rumack BH. Salicylate toxicity following therapeutic doses in young children. *Clin Toxicol* 1981; 18: 247-259.
- Hamdan JA, Ahmad MS, Sa'di AR. Salicylate hepatotoxicity in rheumatic fever. *Ann Trop Paediatr* 1983; 3: 89-91.
- Ralston ME, Pearigen PD, Ponaman ML, Erickson LC. Transient myocardial dysfunction in a child with salicylate toxicity. *J Emerg Med* 1995; 13: 657-659.
- Rumack BH. Acetaminophen: acute overdose toxicity in children. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19: 911-912.
- Blake KV, Bailey D, Zientek GM, Hendeles L. Death of a child associated with multiple overdoses of acetaminophen. *Clin Pharm* 1988; 7: 391-397.
- Webster PA, Roberts DW, Wayne Benson R, Kearns GL. Acetaminophen toxicity in children: Diagnostic confirmation using a specific antigenic biomarker. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 397-402.
- Hall AH, Smolinske SC, Conrad FL, Wruk KM, Kulig KW, Dwelle TL et al. Ibuprofen Overdose: 126 Cases. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 1308-1313.
- Hall AH, Smolinske SC, Kulig KW, Dwelle TL, Rumack BH. Ibuprofen Overdose-A prospective study. *West J Med* 1988; 148: 653-656.
- Öker EE, Hermann L, Baum CR, Fentzke KM, Sigg T, Leikin JB. Serious toxicity in a young child due to ibuprofen. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 821-823.
- Trinkoff AM, Baker SP. Poisoning hospitalizations and deaths from solids and liquids among children and teenagers. *Am J Public Health* 1986; 76: 657-660.
- Campbell D, Oates RK. Childhood poisoning – a changing profile with scope for prevention. *Med J Australia* 1992; 156: 238-240.
- Veltri JC, Rollins DE. A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen. *Am J Emerg Med* 1988; 6: 104-107.
- Volans GN. Antipyretic analgesic overdose in children. Comparative risks. *Br J Clin Pract* 1990; 44 (Suppl 70): 26-29.
- Barry WS, Meinzingler MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure in utero: Results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med* 1984; 77: 35-39.
- Mencías E, Mayero L, eds. Manual de toxicología básica. Madrid: Díaz de Santos, 2000.
- Ellenhorn M, ed. *Ellenhorn's medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning*, 2.^a ed. Baltimore-Maryland: Williams & Wilkins, 1997.
- Cami J, Frati M, Martín ML. Intoxicación aguda en Barcelona. Epidemiología y consideraciones sobre su terapéutica. *Med Clin* 1980; 75: 287-291.
- Starko KM, Ray GC, Domínguez LB, Stromber WL, Woodall DF. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980; 66: 859-864.
- Prior MJ, Nelson EB, Temple AR. Pediatric ibuprofen use increases while incidence of Reye's syndrome continues to decline. *Clin Pediatr* 2000; 39: 245-247.
- Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J, McDarmid S, Vargas J, Rosenthal P et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997; 130: 300-304.
- Davidson DGD, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966; 2: 497-499.
- Thomson JS, Prescott LF. Liver damage and impaired glucose tolerance after paracetamol overdose. *Br Med J* 1966; 2: 506-507.
- Bray GP. Liver failure induced by paracetamol. *Br Med J* 1993; 306: 157-158.
- Thomas SH, Bevan L, Bhattacharyya S, Bramble MG, Chew K, Connolly J et al. Presentation of poisoned patients to accident and emergency departments in the north of England. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15: 466-470.
- Gunnell D, Hawton K, Murray V, Garnier R, Bismuth C, Fagg J et al. Use of paracetamol for suicide and non-fatal poisoning in the UK and France: are restrictions on availability justified? *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 175-179.
- Prince MI, Thomas SHL, James OFW, Hudson M. Reduction in incidence of severe paracetamol poisoning. *Lancet* 2000; 355: 2047-2048.
- Turvill JL, Burroughs AK, Moore KP. Change in occurrence of paracetamol overdose in UK after introduction of blister packs. *Lancet* 2000; 355: 2048-2049.
- Hawton K, Townsend E, Deeks J, Appleby L, Gunnell D, Bennewith O et al. Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: before and after study. *Br Med J* 2001; 322: 1203-1207.