

## TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES POR COMPUESTOS HEPATOTÓXICOS: USO DE LA N-ACETILCISTEÍNA Y LAS CARBOXIMETILCISTEÍNA

Manuel Segundo Ramírez Sánchez (\*), Carmine Pascuzzo Lima (\*\*), Omaira Bastidas (\*)

**RESUMEN:** La N-acetilcisteína (NAC) es un fármaco con propiedades antidóticas útiles en la intoxicación por compuestos hepatotóxicos, como paraquat, acetaminofen y fósforo inorgánico. No se encuentra fácilmente disponible en Venezuela a pesar que la frecuencia y severidad de este tipo de intoxicación son significativas. Se discuten ciertas características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la NAC y de la S-carboximetilcisteína (SCMC), presente en el mercado farmacéutico venezolano. Además se presenta una revisión de las experiencias clínicas y experimentales con la SCMC en intoxicaciones por compuestos hepatotóxicos.

**Palabras clave:** Intoxicación, Hepatotoxicidad, N-Acetilcisteína, S-Carboximetilcisteína

**ABSTRACT:** N-acetylcysteine (NAC) is a drug with antidotal properties useful in poisoning by hepatotoxic compounds such as paraquat, acetaminophen and inorganic phosphorus. Although the frequency and severity of this type of poisoning are significant, NAC is not readily available in Venezuela. Certain pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of NAC and S-carboxymethylcysteine (SCMC), available in venezuelan pharmaceutical market are discussed. In addition, a review of the clinical and experimental experiences with SCMC in poisoning for hepatotoxic compounds is presented.

**Key Words:** Poisoning, Hepatotoxicity, N-Acetylcysteine, S-Carboxymethylcysteine

Los antidotos tienen un papel importante en el tratamiento del paciente intoxicado y su uso juicioso puede evitar la muerte, reducir el período de hospitalización y minimizar el sufrimiento (1). Para que sea útil, un antidoto debe estar oportunamente a la mano, aunque según estudios realizados, su disponibilidad y pautas de uso en establecimientos médico-asistenciales, pueden ser inadecuados.(2).

Dentro de los fármacos mas frecuentemente usados como antidotos, destaca la N-acetilcisteína (NAC) (3), que está indicada en la intoxicación por múltiples agentes hepatotóxicos como el acetaminofén (4-8), el fósforo inorgánico (9,11), el herbicida paraquat (12), el tetracloruro de carbono (13), el cloroformo (14), el permanganato de potasio (15), mercurio (16) y, posiblemente el arsénico (17) y el monóxido de carbono (18). Inclusive, en combinación con otros químicos, la NAC se ha involucrado en la reducción del progreso de ciertos tumores (19), en la reducción del daño inducido por tabaco (20), e incluso en la terapia de la epilepsia mioclónica (21). Experimentalmente se ha ensayado en tetraetilo de plomo, ácido bórico (22) y talio (23).

Los efectos como antidoto de la NAC se pueden incluir dentro de dos de los mecanismos generales propuestos para

los antidotos (24), por cuanto la misma puede actuar, bien formando un complejo con el tóxico, directamente o a través del glutatión, o bien restaurando la función normal por reparación.

A pesar de su importancia como antidoto, debe destacarse que en algunas partes del mundo no se cuenta con la NAC o su disponibilidad es muy limitada. Incluso en aquellos lugares en los cuales está disponible, es frecuente su sub-utilización, como lo indica la Asociación Americana de Centro Toxicológicos, que reportó mas de 127.000 casos de intoxicaciones por acetaminofén, de los cuales sólo 16.500, alrededor de 13%, recibieron NAC (25). Por otra parte, no obstante la administración oportuna y adecuada de NAC, es posible que el desarrollo de algún daño hepático en la sobredosis por acetaminofén, no pueda ser prevenido (26).

El mayor uso de NAC en toxicología clínica es en el tratamiento de la sobredosis por acetaminofén (27). Se considera que el mecanismo fundamental para la toxicidad del acetaminofén está dado por la depleción extrema de glutatión y otros metabolitos antioxidantes (28), por lo que la NAC tendría dos roles en el tratamiento de la toxicidad y puede actuar, en los pacientes con menos de 8 horas post-ingestión, por mecanismos preventivos, detoxificando rápidamente el metabolito tóxico N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) o previniendo su formación (29). Al incrementar la síntesis de glutatión, se garantiza que NAPQI, se unirá a los grupos tioles del glutatión en vez de unirse al hepatocito, produciendo conjugados no reactivos y atóxicos. La NAC también es eficaz en pacientes que ingresan tardíamente o con datos clínicos o de laboratorio de daño hepático, porque revierte la unión covalente entre NAPQI y el hepatocito, tiene un efecto antioxidante contra el estrés oxidativo y limita la peroxi-

(\*) Médico Toxicólogo. Centro Toxicológico Regional.Centroccidental Dra. EL Bermúdez. Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga Barquisimeto.

(\*\*) Profesor Investigador Unidad de Investigaciones Bioquímicas "Dr J.A Moreno Yáñez" Decanato de Medicina Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado Barquisimeto.

**Autor correspondiente:** Dr. Manuel S Ramírez S. Sección de Farmacología Departamento de Ciencias Funcionales Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Avenida Libertador con Avenida Andrés Bello. Barquisimeto 3001. Venezuela. manuelramirez@ucla.edu.ve, uec\_cdcht@yahoo.com, carminepl@ucla.edu.ve

dación lipídica (25). Otro mecanismo de acción antidótica reportado para la NAC, es el de ejercer una acción intracelular como sustituto de glutatión en forma de aducto (29). También se reporta que la NAC tiene potentes acciones vasodilatadoras e inotrópicas, las cuales pueden ser parcialmente responsable de los efectos beneficiosos en caso de insuficiencia y daño hepático por paracetamol (30).

Otros cambios celulares que pueden ser inducidos por agentes hepatotóxicos, son los observados en el núcleo y el plasmalema de los hepatocitos, que pueden conducir a apoptosis, un proceso dependiente de señales convergentes en cisteinil-proteasas conocidas como caspasas y el cual parecería no poder ser detenido por NAC (31).

En el tratamiento de la intoxicación pediátrica por acetaminofen, NAC es administrada por 20 horas, comenzando con una dosis de ataque de 150 mg/kg de peso intravenoso (IV) en 15 minutos, seguida de 50 mg/kg peso IV en 4 horas; durante las 16 horas restantes se administra una dosis adicional de 100 mg/kg de peso en infusión continua (25).

En relación con el fósforo blanco (saltapericos) y el herbicida paraquat, el mecanismo de acción tóxica se explica parcialmente, en ambos casos, por los efectos tóxicos de radicales libres sobre las células (32-34), por lo que las acciones antioxidantes de la NAC serían de utilidad (35). Similares esquemas terapéuticos a los de NAC en la sobredosis por acetaminofen, se han utilizado en infusión IV en intoxicaciones por fósforo inorgánico en pediatría (10) y en adultos (11), aunque también se ha administrado por vía oral (36).

Por otra parte, desde mediados de los años 80, en Mérida Venezuela, La Cruz propuso y ha usado con éxito NAC en la intoxicación humana por el herbicida paraquat (37); su administración sistemática es una pauta en dicha intoxicación en el Centro Toxicológico Regional "Dra. Elba Luz Bermúdez" (CTRICO-ELB) de Barquisimeto, Estado Lara, para incrementar los niveles de glutatión, scavenger de radicales libres y causales de la fibrosis pulmonar; las dosis pediátricas oscilan entre 100 y 300 mg en infusión IV cada 6 horas por 3 semanas (38,39).

La carbocisteína o S-carboximetilcisteína (SCMC), es un compuesto estructuralmente relacionado con NAC, que también puede ser fuente de grupos sulfidrilos para la recuperación de glutatión (7). En ocasiones, la SCMC se ha usado en vez de NAC, en situaciones que requieren una acción antioxidante (40); de hecho, diversos estudios clínicos y preclínicos han demostrado que las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la SCMC son sumamente importantes para su eficacia terapéutica, por lo que sería útil para revertir el estrés oxidativo, asociado con diversas condiciones (41). Este uso se basa en experiencias tales como el trabajo de Ioannides, en el cual se demostró, que la tasa de unión covalente de metabolitos intermediarios de acetaminofén a proteínas microsomales, fue inhibida considerablemente por NAC y en un grado similar, pero algo menor, por SCMC (42), lo

que ha permitido concluir que aunque su eficacia es todavía discutible, su comportamiento en toxicología podría considerarse como cualitativamente similar al de la NAC (7,42). El efecto inactivador de intermediarios de oxígeno reactivo (ROIs), se relaciona con la reactividad del grupo tioéter de la SCMC (42). La carbocisteína por sus propiedades como inactivador de radicales libres se ha usado para revertir el stress oxidativo asociado con varias enfermedades crónicas (41,45). También se ha postulado que la SCMC inhibe la activación de neutrófilos humanos, en parte por la inhibición de la transducción de la señal mediada por fosfatidilinositol-fosfolipasa C específica (46).

Mientras la NAC se desacetila a la cisteína, precursor del glutatión (Raftos et al, 2007), la actividad de SCMC como inactivador de radicales libres estaría ligada no solamente al posible aporte de cisteína para restaurar el glutatión, sino también a su propia capacidad directa de reducir compuestos, vía sulfoxidación (41,48). Esta ruta metabólica depende de la enzima fenilalanina-hidrolasa, la cual sufre down-regulation durante la noche, por lo que la administración nocturna sería mas beneficiosa (49).

Por otra parte, la mayoría de los pacientes que requieren SCMC como antidoto, pueden tener algún grado de insuficiencia hepática de origen tóxico, lo cual implicaría una disminución del metabolismo del fármaco. Estos conocimientos farmacocinéticos permitirían optimizar la eficacia de la SCMC. Adicionalmente, los efectos adversos de la SCMC no son más serios que los de NAC y consisten en molestias digestivas, cefalea y erupciones cutáneas (50).

La SCMC ha sido evaluada en Venezuela tanto experimental como clínicamente. Así, en un trabajo con dos grupos de ratas sobredosificadas con acetaminofén, uno tratado con SCMC, en el cual se encontró una disminución significativa de las alteraciones hepáticas y de la letalidad inducida por acetaminofén (43). Igualmente, un estudio comparativo entre NAC y SCMC en ratas intoxicadas por paraquat, demostró que la SCMC disminuye la mortalidad y prolonga la supervivencia en las ratas expuestas al herbicida (51). Finalmente se han realizado estudios preliminares con resultados satisfactorios en ratas expuestas a vapores mercuriales y a benceno y tratadas con SCMC (52,53)

Desde el punto de vista clínico, la SCMC oral, como se desprende de los siguientes reportes, se ha venido utilizando en el Centro Toxicológico Regional Centroccidental Dra. "Elba Luz Bermúdez" (CTRICO - ELB), adscrito al Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga, de Barquisimeto, como complemento o como alternativa terapéutica de NAC, en pacientes intoxicados por paraquat (39, 54, 55) y por fósforo blanco (56); de una manera general, los pacientes han mostrado una progresión favorable con evidencias limitadas de daño hepático. Estas publicaciones señalan que en las intoxicaciones por compuestos hepatotóxicos, podría justificarse el uso de SCMC como alternativa en las pautas de tratamiento (39), especialmente tomando en

consideración que este tipo de intoxicación no es rara. Por ejemplo, entre 1982 y 2008 se registraron 52 casos y 5 muertes de intoxicación pediátrica por el herbicida paraquat (Gramoxone®) en el CTRCO - ELB, de las cuales 3 fueron intencionales en escolares y 2 accidentales en preescolares.

Dada la frecuencia de intoxicaciones por decocciones de plantas medicinales no es descartable el uso de SCMC.

En el Cuadro1 se presentan las similitudes y diferencias en relación con las pautas terapéuticas con NAC y con SCMC, seguidas en el CTRCO – ELB.

**Cuadro1: Pautas generales y dosis de n-acetilcisteína (nac) y s-carboximetilcisteína (scmc) en intoxicación con hepatotóxicos. Ctrco- elb.**

NAC	SCMC
Descontaminación interna (y externa si es necesario)	Descontaminación interna (y externa si es necesario)
<b>Dosis en intoxicación por acetaminofen y fósforo inorgánico:</b> 150 mg / kg peso IV en 15 min, seguida de 50 mg / mg /Kg peso IV en 4 hs y luego 100 mg / Kg peso IV por 16 horas.	<b>Dosis en intoxicación por acetaminofen y fósforo inorgánico:</b> 5 mg/Kg peso VO cada 6 horas por 4 días.
<b>Dosis en intoxicación por paraquat:</b> 100-300mg IV cada 6 horas por 21 días.	<b>Dosis en intoxicación por paraquat:</b> 500-700 mg VO cada 6 horas por 21 días. Administrar alejada de carbón activado y catártico salino. Puede utilizarse profilácticamente en sospecha de intoxicación por hepatotóxico, terapia prolongada con acetaminofen.
<b>Puede ser complementada con SCMC.</b>	<b>Puede complementar a NAC.</b>
Monitoreo funciones hepática y renal	Monitoreo funciones hepática y renal
Tratamiento específico según hepatotóxico	Tratamiento específico según hepatotóxico

En todos estos casos de intoxicación por paraquat, se utilizó la SCMC como complemento de la NAC (54). Así mismo, entre 2001 y 2008 se registraron 62 casos de sobredosis por acetaminofen, en el CTRCO - ELB. De ellos 36 ocurrieron en niños y las circunstancias fueron 50% terapéuticas, 35% accidentales y 15% intencionales. Hubo una muerte en un niño que recibió adicionalmente decocción de raíz de onoto. En todos estos casos de sobredosis por acetaminofen, se utilizó la SCMC como fármaco único (54).

Por otra parte, entre 2004 y 2007 se registraron 2 casos de intoxicación accidental pediátrica por fósforo blanco (sالتاپېرېکوس), en el CTRCO - ELB. De ellos, 1 ocurrió en un preescolar y el otro en un lactante mayor, con una muerte. En ambos casos se administró la SCMC como fármaco único o como complemento de NAC (54).

Las dosis pediátricas de SCMC administradas en las intoxicaciones registradas, en el caso de paraquat, tomando en cuenta su alta mortalidad por fibrosis pulmonar, fueron mas elevadas y prolongadas, esto es, 500-700 mg VO cada 4-6 horas por tres semanas; en cambio, en intoxicaciones por acetaminofen y fósforo inorgánico, fue de 5 mg / Kg peso VO cada 6 horas por cuatro días.

En vista de su baja toxicidad, SCMC, también se utiliza en el CTRCO - ELB en forma profiláctica en la terapia prolongada con acetaminofen y cuando se sospecha de intoxicación por cualquier compuesto hepatotóxico. Otros agentes causales de insuficiencia hepática, son las hierbas medicinales (55), de las cuales se ha investigado experimentalmente el daño hepático causado por poleo y raíz de onoto (56,57),

Basado en esta revisión y nuestra experiencia clínica podemos concluir que las intoxicaciones por compuestos hepatotóxicos son frecuentes y graves y en las pautas de tratamiento de las mismas se incluye sistemáticamente la NAC, como fármaco de primera línea. Sin embargo, dado el déficit de NAC en muchos países, la SCMC podría considerarse como alternativa, tomando en cuenta las evidencias experimentales y la experiencia clínica presentada, así como por su inocuidad y su mayor disponibilidad. En ausencia de NAC y en casos de sobredosis por acetaminofen, así como en las intoxicaciones por paraquat y por fósforo inorgánico, solo un uso extendido podría confirmar o descartar la eficacia antidótica de la SCMC.

**REFERENCIAS:**

1. Ries NL, Dart RC. New Developments in Antidotes. Med Clin North Am. 2005; 89(6): 379-97.
2. Higgins M, Evans R. Antidotes-inappropriate timely availability. Hum Exp Toxicol. 2000; 19(9):485-8.
3. Betten DP, Vohra RB, Cook MD, Matteucci MJ, Clark RF. Antidote Use in the Critically Ill Poisoned Patient. J Intensive Care Med 2006; 21(5):255-77.
4. Bessens JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: Molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. Crit Rev Toxicol 2001; 31 (1): 55-138.
5. Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdoses (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2006; (2):CD003328.
6. Marzullo L. An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. Curr Opin Pediatr

- 2005; 17(2):239-245.
7. Prescott LF, Spoerke DG, Rumack BH, Meredith TJ, Tempowski J. Antidotes for Poisoning by Paracetamol, National Poisons Information En: Meredith TJ, Jacobsen D, Haines JA, Berger JC, ed. IPCS/CEC Evaluation of Antidotes Series. World Health Organization, Geneva, 1995 Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/antidote/antidote/ant03.htm>. Consultado el 31-01-09
  8. Hoffman RJ, Grinspun A, Paulose DT, Hahn IH. Pediatric Toxicology Update: Rational Management of Pediatric Exposures and Poisonings. EBMedicine.net 2007; 9 (4): 1-28.
  9. Forero N, Fernández DR. Intoxicación por fósforo blanco en pediatría. Médicas UIS 2007; 20(1): 61-66
  10. Maya P, Rajam L, Srinivasan N. Fulminant Hepatic Failure with White Phosphorus: A Case Report. J Indian Soc Toxicol. 2005; 1 (1): 28-29.
  11. Samson AP. Emergency Department Management of Acute Dancing Firecracker (WATUSI) Ingestion: A Review of Cases. Phillip J Emerg Care. 2006; 10(1). Disponible en: [http://psecp.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=29](http://psecp.org/index.php?option=com_content&task=view&id=29). Consultado el 15-09-08
  12. Ramírez M. Intoxicación por paraquat: Supervivencia en tres casos pediátricos. Trib Med 1988; 58(813): 28-30.
  13. Simko V, Michael S, Katz J, Oberstein E, Popescu A. Protective effect of oral acetylcysteine against the hepatorenal toxicity of carbon tetrachloride potentiated by ethyl alcohol. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16(4):795-9.
  14. Burke AS, Redeker K, Kurten RC, James LP, Hinson JA. Mechanisms of chloroform-induced hepatotoxicity: Oxidative stress and mitochondrial permeability transition in freshly isolated mouse hepatocytes. J Toxicol Environ Health A. 2007; 70(22):1936-45.
  15. Temple WA, Smith NA. Potassium permanganate. 1998. IPCS. Inchem. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim409.htm>. Consultado el 17-02-09
  16. Leon M, Sifontes S, Ramos M, Brea M. Intoxicación por Mercurio. A propósito de dos casos. Resúmenes Congreso Nacional Pediatría 2003. Arch Venez Puer Ped. 2003; 66(Supl.3):S68.
  17. Pal S, Chatterjee AK. Protective effect of N-acetylcysteine against arsenic-induced depletion in vivo of carbohydrate. Drug Chem Toxicol 2004; 27(2): 179-89.
  18. Atkinson MC. The Use of N-Acetylcysteine in Intensive Care. Crit Care Resusc 2002; 4: 21-27.
  19. Conaway CC, Wang CX, Pittman B, Yang YM, Schwartz JE, Tian D, "et al". Phenethyl Isothiocyanate and Sulforaphane and their N-Acetylcysteine Conjugates Inhibit Malignant Progression of Lung Adenomas Induced by Tobacco Carcinogens in A/J Mice. Cancer Res 2005; 65: 8548-8557.
  20. De Flora S, Izzotti A, D'Agostini A, Balansky RM. Mechanisms of N-acetylcysteine in the prevention of DNA damage and cancer, with special reference to smoking-related end-points. Carcinogenesis 2001; 22(7): 999-1013.
  21. Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. Altern Med Rev 1998; 3(2): 114 - 27.
  22. Banner W, Koch M, Capin DM, Hopf SB, Chang S, Tong TG. Experimental chelation therapy in chromium, lead and boron intoxication with N-acetylcysteine and other compounds. Toxicol Appl Pharm. 1986; 38 (1): 142-147.
  23. La Cruz JL, La Cruz L, La Cruz LD. Uso de la N-acetilcisteína en la intoxicación aguda por talio. LIV Convención Anual AsoVAC. Acta Científica Venezolana. 2004. 55 (Sup.1).
  24. Goldstein A, Aronow L, Kalman S. Toxicidad de los Fármacos. Tratamiento de la Toxicidad. Cap 5. En: Farmacología. Editorial Limusa. 2da Edición. Mexico 1978. p. 425-518.
  25. Rowden A, Norvell J, Eldridge D, Kirk M. Updates on Acetaminophen Toxicity. Med Clin N Am 2005; 89: 1145-1159.
  26. Doyon S, Klein-Schwarz W. Hepatotoxicity Despite Early Administration of Intravenous N-Acetylcysteine for Acute Acetaminophen Overdose. Acad Emerg Med 2009; 16 (1): 34-39.
  27. Flanagan RJ, Meredith TJ. Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology. Am J Med 1991; 91 (3): 131-139.
  28. Lauterburg BH, Corcoran GB, Mitchell JR. Mechanism of Action of N-Acetylcysteine in the Protection Against the Hepatotoxicity of Acetaminophen in Rats In Vivo. J Clin Invest 1983; 71(4): 980-991.
  29. Raftos J, Whillier S, Chapman B, Kuchel P. Kinetics of uptake and deacetylation of N-acetylcysteine by human erythrocytes. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2007; 39 (9): 1698-1706
  30. Smilkstein M. Antidotes in Depth. N-Acetylcysteine. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Chapter 22. Goldfrank L, Neal F, Lewis N, Weisman R, Howland M Eds. Appleton Lange. 4th edition. 1990. 260-261
  31. Proudfoot AT. Antidotes: benefits and risks. Toxicol Lett. 1995; 82-83: 779-783.
  32. Manov I, Motanis H, Frumin I, C Iancu T. Hepatotoxicity of anti-inflammatory and analgesic drugs: ultrastructural aspects. Acta Pharmacologica Sinica 2006; 27 (3): 259 - 72.
  33. Uribe M; Heredia E. Fósforo. Intoxicación por fósforo inorgánico. Cap 33. En Toxicología. Dario Córdoba. Manual Moderno. 4a Edición. Colombia. 2001. p.265-275.
  34. Matute J, Matute J. Rol de la N-acetilcisteína como barredor de radicales libres en la intoxicación por Paraquat: a propósito de un caso. Medicina 2002; 8(3): 223-226.
  35. Aular Y, Fernandez Y, Reigosa A, Landaeta G, Sutil R. Actividad de Glutathion Peroxidasa y Fibrosis Pulmonar: Papel de la Asociación N-acetilcisteína- Trime tazidina en un Modelo Experimental con Paraquat. INHRR 2007; 38(2): 1-20.
  36. Dekhuijzen PNR. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2004; 23: 629-636.
  37. González F; Ortiz M; Figueredo L. Intoxicación por Fósforo Blanco. Presentación de Caso no Neumológico. Rev Colomb Neumol. 2004; 16(3). Disponible en <http://encolombia.com/medicina/neumologia/neumologia16304-contenido.htm>. Consultado el 17-07-08
  38. La Cruz L. Uso de la N-acetilcisteína en la intoxicación por paraquat en humanos. Trabajo de ascenso a Profesor Titular. Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología y Toxicología. Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela. 1987.
  39. Ramírez M. Intoxicaciones Agudas Comunes en Pediatría. Aspectos Básicos para el Diagnóstico y Tratamiento. 2006. Disponible en: [http://bibmed.ucla.edu/ve/edocs\\_bmucla/MaterialDidactico/farmacologia/IntoxPediatricas.pdf](http://bibmed.ucla.edu/ve/edocs_bmucla/MaterialDidactico/farmacologia/IntoxPediatricas.pdf). Consultado el 17-07-08
  40. Zilmer M, Soomets U, Rehema A, Langel U. The Glutathione System as an Attractive Therapeutic Target. Drug Design Reviews Online. 2005; 2 (2): 121-127.
  41. Macciò A, Madeddu C, Panzone F, Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. Informa Pharmaceutical Science. Expert Opin Pharmacother 2009; 10(4): 693 - 703.
  42. Ioannides C, Hall DE, Mulder DE, Steele CM, Spickett J,

- Delaforge M, "et al". A comparison of the protective effects of N-acetylcysteine and S-carboxymethylcysteine against paracetamol-induced hepatotoxicity. *Toxicology* 1983 Nov; 28 (4):313-2.
43. Brandolini L, Allegretti M, Berdini V, Cervellera MN, Mascagni P, Rinaldi M et al. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-LYS) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw.* 2003; 14 (1): 20-6.
  44. Steventon GB, Mitchell SC. The sulphoxidation of S-carboxymethyl-L-cysteine in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27:865-866.
  45. Rahman I. Antioxidants therapeutic advances in COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2008; 2 (6): 351-74.
  46. Ishii Y, Kimura T, Morishima Y, Mochizuki M, Nomura A, Sakamoto T et al. S-carboxymethylcysteine inhibits neutrophil activation mediated by N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. *Eur J Pharmacol.* 2002; 449 (1-2): 183-189.
  47. Morcillo EJ, Cortijo J. Fármacos antitusígenos, expectorantes y mucolíticos. Cap XLII. En: Velásquez *Farmacología Clínica y Básica.* Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA. 17ª Edición. 2004. Editorial Médica Panamericana. Madrid. Pp 703-714.
  48. Calderón L. Comparación de efectividad de la N-acetilcisteína y la S-carboximetilcisteína en ratas intoxicadas con paraquat. *Farm al día* 1995; 6(7):395-402.
  49. Ramírez-Fernandez M, Ramírez-Sánchez M, Rumenoff L, Sosa-Sequera, M. Efecto de la Carboximetilcisteína en Ratas Sprague-Dawley Expuestas a Vapores Mercuriales. Estudio Preliminar. LI Convencion Anual ASOVAC. *Acta Científica Venezolana* 2001; 52(Sup.3)18-23 Noviembre 2001.
  50. Ramírez F M, Bastidas G, Ramírez M, Montesinos C, Fajardo E, Perez M, "et al". Efecto de la Carboximetilcisteína en Ratones NMRI Expuestos a Contacto Cutáneo con Benceno. LIII Convención Anual ASOVAC. *Acta Científica Venezolana* 2003; 54 (1).
  51. Ramírez M, Rivero C, Martínez E, Martínez R: Gonzalez E. Intoxicación por Gramoxone: Cinco Casos Pediátricos. *Bol Med Postgr UCLA* 1990; 6 (2): 27-32.
  52. Lugo N, Pascuzzo C, Ramírez M, Montesinos C. Thirty-five Cases of S-Carboxymethylcysteine Use in Paraquat Poisoning. *Controversies in Toxicology. Vet Hum Tox* 2003; 45 (1): 45-46.
  53. Ramírez SM, Pacheco FJ, Gómez PN, Fuentes S. Intoxicación pediátrica por fósforo blanco (saltapericos). Supervivencia a ingesta de dosis potencialmente letal. *Arch Venez Puer Ped.* 2008; 71(4):140-144.
  54. Centro Toxicológico Regional "Elba Luz Bermúdez". Estadísticas 1982-2008. Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga. Barquisimeto, Lara, Venezuela 2008.
  55. Valera J, Contreras J. Hepatitis Aguda Fulminante. Módulo Emergencias Hepáticas. *Gastr Latinoam* 2004; 15 (2): 145-149.
  56. Ramírez M, Ramirez M, Rumenoff L, Montesinos C, Fajardo E. Influencia de la decocción de poleo en hígado y riñón de ratones NMRI. LIV Convención AsoVAC. *Acta Científica Venezolana* 2004a. 55 (Sup.1).
  57. Ramírez M, Anzola R, Ramirez M, Rumenoff L, Arias I, Montesinos C, Fajardo E. Influencia de la decocción de raíz de onoto en hígado y riñón de ratones NMRI. LIV Convención AsoVAC. *Acta Científica Venezolana* 2004b. 55 (Sup.1).