

Óxido nítrico

Un gas tóxico que actúa como regulador de la presión sanguínea



En los últimos años, el óxido nítrico ha dejado de ser considerado únicamente como una molécula tóxica contaminante para convertirse en un gas que transmite señales al organismo. El hecho de que un gas tóxico sea producido por una célula determinada, atraviese membranas celulares y regule la función de otras células fue difícil de aceptar en un principio, ya que no existía ningún precedente. De hecho, el modo de acción del óxido nítrico representa un mecanismo totalmente nuevo en los sistemas biológicos.

La historia del óxido nítrico (NO) es reciente, pero intensa: en 1980, como resultado de estudios de fisiología orientados a conocer cómo se regula la presión sanguínea, se identificó un «factor relajante del endotelio» que es producido por las células y que participa en el mantenimiento del tono muscular de los vasos sanguíneos y, por tanto, en la regulación de la presión sanguínea. Años después se demostró que este factor es el NO y se identificó el modo en que las células lo sintetizan a partir del aminoácido L-arginina. A partir de ese momento, el interés por el NO creció de modo exponencial, así como el reconocimiento científico a sus descubridores: entre otros, en 1990 se concedió el Premio Príncipe de Asturias a la Investigación Científica y Técnica al científico hondureño Salvador Moncada por los trabajos que demostraron que el factor endotelial era en realidad el óxido nítrico. La prestigiosa revista *Science* consideró al NO la molécula

JOSEP J. CENTELLES^a, CRISTINA ESTEBAN^b Y SANTIAGO IMPERIAL^a

^aDEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR. UNIVERSIDAD DE BARCELONA. BARCELONA.
^bLABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL VALL D'HEBRON. BARCELONA.



del año 1992 y, finalmente, el 13 de octubre de 1998 se concedió el Premio Nobel de Medicina a tres de los cuatro investigadores que descubrieron el papel del óxido nítrico en las enfermedades cardiovasculares¹.

Actualmente, se publican cada año más de 3.000 artículos científicos sobre el óxido nítrico, existen revistas monográficas (*Nitric Oxide*) y se ha constituido una sociedad científica².

El descubrimiento del papel del NO en el sistema cardiovascular ha permitido explicar el modo de acción de algunos fármacos como la nitroglicerina, utilizada para el tratamiento de la angina de pecho y ha conducido al desarrollo de otros, entre ellos el del sildenafil, el principio activo de la píldora contra la impotencia comercializada recientemente con el nombre de *Viagra*.

A modo de curiosidad, cabe señalar que a Alfred Nobel, que hizo su fortuna como inventor de la dinamita (básicamente nitroglicerina absorbida en una matriz de diatomeas), se le prescribieron pastillas de nitroglicerina para tratar su enfermedad cardíaca y que, seguramente, hubiese vivido algunos años más si hubiese seguido los consejos de sus médicos y las hubiese tomado. Salvando las distancias, la actitud escéptica de Nobel hacia las propiedades curativas de un explosivo como la nitroglicerina fue muy similar a la que años después mostró la comunidad científica hacia el papel regulador de un gas contaminante como el óxido nítrico.

En esta revisión intentamos resumir algunas de las propiedades más importantes del óxido nítrico y relacionarlas con una de las acciones biológicas mejor establecidas: su papel como molécula reguladora de la presión arterial. También, debido al impacto social que ha tenido su desarrollo, comentaremos el modo de actuación del sildenafil.

Propiedades físicas

El NO es un gas incoloro (a 1 atm de presión y temperatura ambiente). Su punto de ebullición es de $-151,7^{\circ}\text{C}$ a 1 atm. Es una molécula con carácter apolar. Su solubilidad máxima en agua es similar a la del O_2 (2-3 mM). Su coeficiente de difusión en solución acuosa es de $3,3 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$.

Propiedades químicas

En la molécula de NO el número de oxidación del N es +2. Su estructura de Lewis es la que se muestra en la fórmula 1. Se pueden escribir estructuras de resonancia (fórmula 2).

Fórmula 1



Fórmula 2



El átomo de N contiene un electrón desapareado, por tanto, el NO presenta propiedades paramagnéticas, radicalarias. El orden de enlace es de 2,5. La longitud de enlace de $1,151 \text{ \AA}$, la fuerza de enlace de 1.840 cm^{-1} .

La figura 1 muestra el diagrama de orbitales moleculares para el óxido nítrico.

El electrón desapareado del NO se encuentra situado en un orbital $\pi_x^* \pi_y^*$. Al ser un orbital antienlazante el electrón es lábil (potencial de ionización: $9,25 \text{ eV}$ comparado con los $15,56 \text{ eV}$ del N_2 o los $14,01 \text{ eV}$ del CO).

Al perder el electrón y formar NO^+ el orden de enlace de la molécula aumenta y pasa de 2,5 a 3. La facilidad con que el NO se oxida tiene gran importancia en su función en los sistemas biológicos, como se verá más adelante.

Comparado con otros radicales, el NO es una molécula estable, no dimeriza (excepto como sólido a -164°C), pero en contacto con el aire se oxida rápidamente a dióxido de nitrógeno (fórmula 3).

Fórmula 3

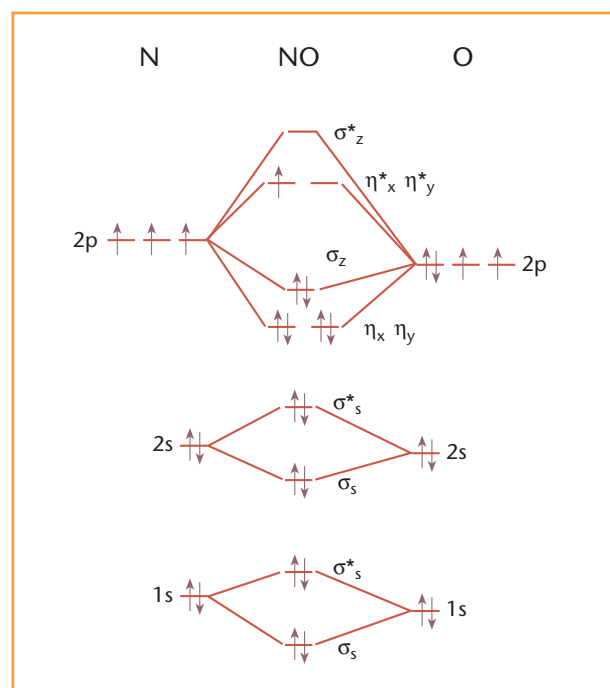
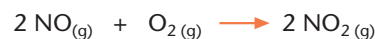


Fig. 1. Diagrama de orbitales moleculares para el óxido nítrico.

Obtención química

La obtención a partir de sus elementos (fórmula 4). Es una reacción endotérmica. Según el Principio de Le Chatelier la composición en el equilibrio se desplaza hacia la formación de NO si la temperatura aumenta. Se forma así en los motores de explosión de los automóviles y aviones que lo expulsan con los gases de escape.

Fórmula 4



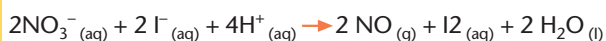
El óxido nítrico se obtiene industrialmente por oxidación catalítica del amoníaco (fórmula 5).

Fórmula 5



En el laboratorio el óxido nítrico puede obtenerse también por reducción de nitrito con un reductor débil como el I⁻ (fórmula 6).

Fórmula 6



Acción contaminante

El óxido nítrico presente en la atmósfera contribuye a la lluvia ácida y a la formación de *smog* o niebla fotoquímica. También contribuye, al igual que los cloro-fluorocarbonos (CFC), a la destrucción de la capa de ozono (fórmula 7).

Fórmula 7



El resultado neto de estas dos reacciones es la destrucción de 2 moléculas de ozono y la regeneración de una molécula de óxido nítrico, que queda libre para reaccionar con otras moléculas de ozono (fórmula 8).

Fórmula 8



Como consecuencia, una pequeña cantidad de óxido nítrico puede eliminar una gran cantidad de ozono.

Formación en los sistemas biológicos

En los sistemas biológicos el NO se puede formar por distintos mecanismos:

Por reducción de nitrato o nitrito

Hasta hace poco tiempo se pensaba que este proceso estaba restringido a un grupo reducido de microorganismos: las bacterias desnitrificantes y algunas enterobacterias, que disponen de los dos sistemas enzimáticos necesarios, la nitrato reductasa y la nitrito reductasa. Recientemente, se ha demostrado que la principal vía de síntesis de NO en las plantas es la formación de NO a partir de nitrito catalizada por la enzima nitrato reductasa. Esta enzima, cuando la concentración de nitrito es elevada, es capaz de catalizar no sólo la reducción de nitrato a nitrito sino también la reducción de nitrito a NO (fig. 2). También se forma NO por reducción de nitritos durante procesos de conservación de carne y derivados. Tanto durante el curado, la salazón o el cocido de estos alimentos se libera NO, en unos casos de forma enzimática y en otros no.

El NO actúa como inhibidor del crecimiento microbiano y es responsable de la formación del color característico de la carne curada. Este color se debe al mononitrosil hemocromógeno (fig. 3) pigmento que se forma por reacción del NO con el grupo hemo de una de las proteínas musculares: la mioglobina (figura 3).

En el músculo la función principal de la mioglobina es la de fijar O₂ y almacenarlo con objeto de que los procesos metabólicos no se vean limitados por la baja solubilidad del O₂ en agua. Su actuación es similar a la de la hemoglobina en la sangre. La mioglobina es abundante en el músculo esquelético y cardíaco, contiene un grupo hemo que interviene en la fijación del O₂ y que proporciona el color rojo característico de los músculos y, por tanto, de la carne fresca. Durante los procesos de conservación de la carne, la mioglobina pierde progresivamente su estructura inicial, desnaturalizándose. El NO formado también durante estos procesos reacciona con el grupo hemo de la mioglobina desnaturalizada y forma el pigmento responsable del color de la carne curada.

La formación de NO por reducción de nitritos o nitratos constituye la base de la utilización de estas sales como aditivos alimentarios con el fin de potenciar y desarrollar el color de la carne curada, evitar el enranciamiento e inhibir el crecimiento microbiano. Su uso se remonta a prácticas ancestrales de salado de la carne, ya que el nitrato es uno de los contaminantes de la sal marina. Posteriormente, los romanos describieron el

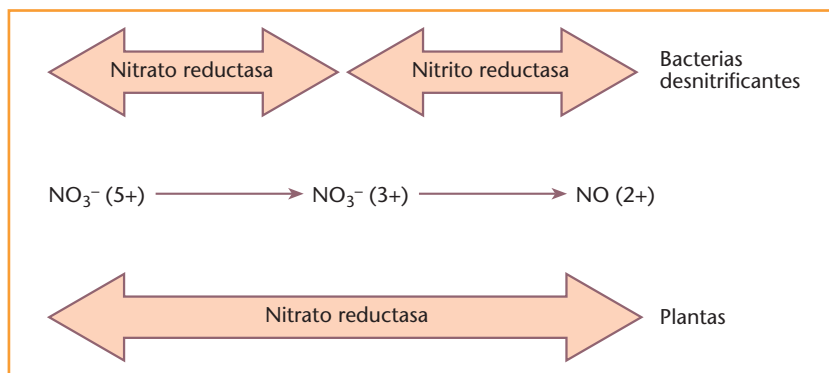


Fig. 2. Reducción de nitrato a nitrito y de nitrito a óxido nítrico.

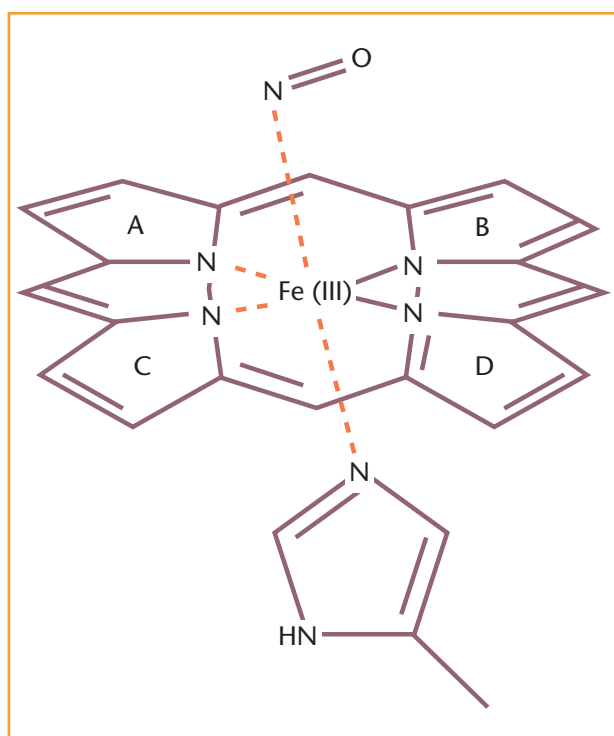


Fig. 3. Estructura del mononitrosil hemocromógeno, formado por reacción del óxido nítrico con el grupo hemo de la mioglobina muscular.

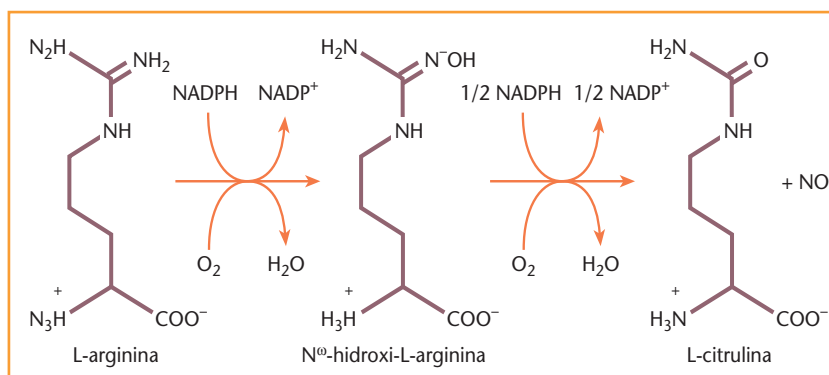


Fig. 4. Reacción de la NO-sintasa, que produce óxido nítrico y citrulina a partir de arginina.

efecto potenciador del color rojo producido por el nitrato de calcio y su utilización. Así, a partir de finales del siglo pasado se adoptó el nitrato como aditivo alimentario.

A partir del aminoácido L-arginina

De forma más general, la mayoría de los organismos pueden sintetizar óxido nítrico enzimáticamente a partir del aminoácido L-arginina (como ya se ha indicado, constituyen una excepción las plantas en las que el NO actúa también como

molécula mensajera, pero en las que éste se sintetiza a partir de nitrito por acción de la enzima nitrato reductasa) (fig. 4).

Es un proceso de oxidación-reducción en el que el átomo de nitrógeno del grupo guanidinio de la arginina se oxida de -3 a $+2$ (el estado de oxidación formal del carbono no varía). El agente oxidante es el oxígeno molecular, cuyo estado de oxidación pasa de 0 a -2 . El proceso es complejo y requiere la participación de un segundo agente reductor el NADPH (dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato). La reacción transcurre en 2 etapas con formación del intermediario N^o-hidroxil-L-arginina.

Las enzimas que catalizan este proceso se denominan óxido nítrico sintasas (NOs) (L-arginina, NADPH, oxígeno, oxidoreductasa formadora de óxido nítrico EC 1.14.13.39) (fig. 5).

Todas las enzimas estudiadas hasta ahora contienen los siguientes cofactores: dinucleótido de flavina y adenina (FAD), mononucleótido de flavina y adenina (FMN), tetrahidrobiopterina (H₄B) y hierro protoporfirina IX (hemo) y son dependientes de calcio.

Las estructuras de estos cofactores se muestran en la figura 5.

En su forma catalíticamente activa las NO son dímeros (fig. 6) es decir están formadas por 2 cadenas idénticas de aminoácidos. El dímero se forma en presencia de grupo hemo, H₄B y L-arginina.

Todas las isoformas de la NO requieren ion Ca²⁺ para su actividad catalítica. Este ion se encuentra unido a una proteína de bajo peso molecular, que actúa como quelante uniéndolo con gran afinidad, la calmodulina (CAM). La reacción tiene lugar en el centro catalítico adyacente a un sitio de unión específico para la L-arginina. En el centro catalítico se encuentra un grupo hemo, en el que el Fe (III) está coordinado con la porfirina y adopta en el espacio una disposición plana.

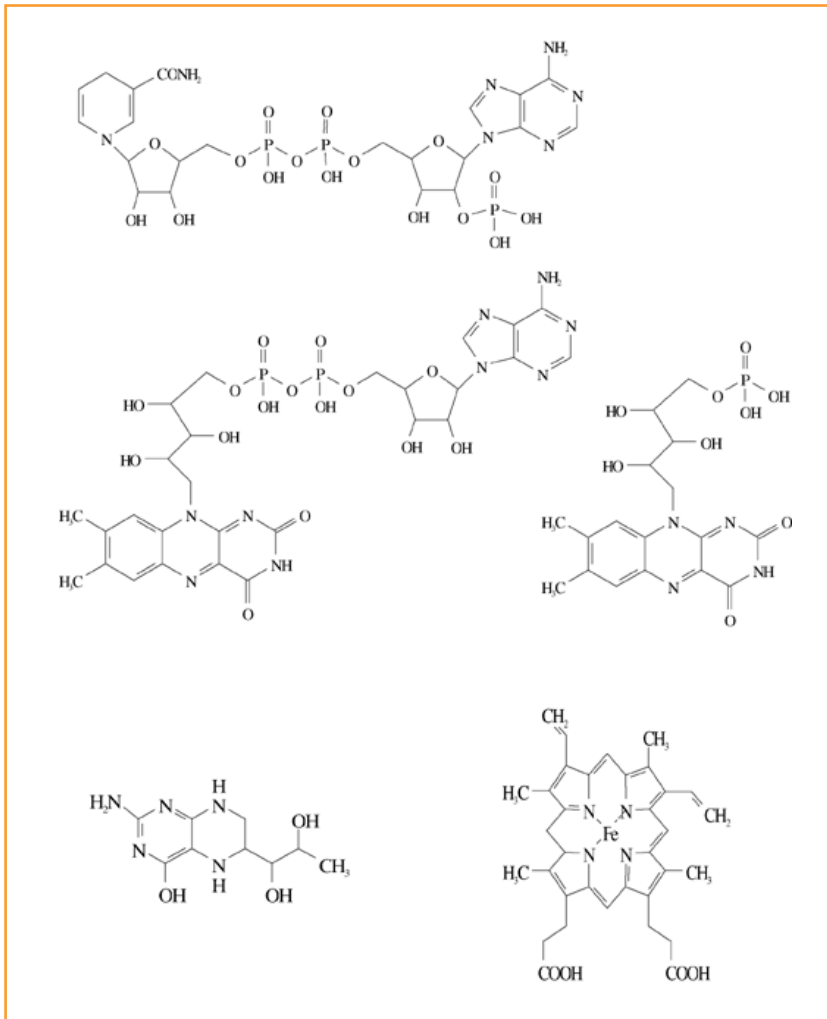


Fig. 5. Estructuras de los cofactores y coenzimas de la NO sintasa.

Cada una de las subunidades de las NO consta de dos dominios: un dominio reductasa y un dominio oxigenasa, este último contiene el centro catalítico. Ambos dominios se encuentran separados por una secuencia capaz de unir calmodulina. La unión de la calmodulina es

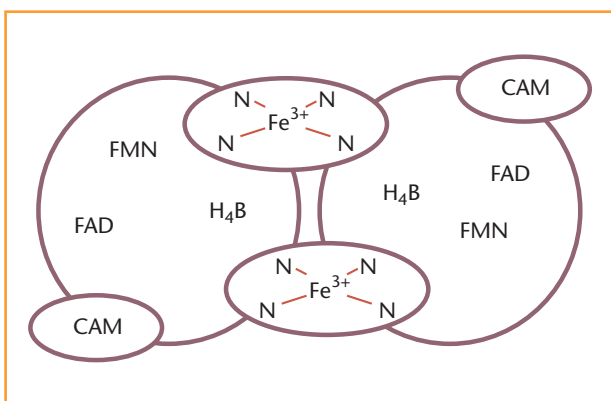


Fig. 6. Estructura atómica de la NO-sintasa, en la que se indica la localización del grupo hemo, de los cofactores FMN, FAD y H₄B y de la calmodulina (CAM)

esencial para la actividad de la NO y se cree que controla la transferencia de electrones de la flavina al grupo hemo, provocando probablemente una reorientación de los dominios reductasa y oxigenasa.

En las células humanas se han identificado 3 isoformas de la NO, dos de ellas, la endotelial y la neuronal, están presentes en las células en todo momento y por ello se denominan formas constitutivas (cNOS). La tercera forma es inducible (iNOS) y se expresa como respuesta a diferentes estímulos. Aparte de otras consideraciones ambos tipos de isoformas de la NO difieren en la cantidad de NO que producen: las constitutivas catalizan la formación de cantidades bajas (nM o pM) durante períodos cortos y las inducibles actúan durante períodos más largos y sintetizan cantidades mayores de NO (μM). Todas las células del organismo contienen NOS constitutivas y, por tanto, tienen capacidad de sintetizar óxido nítrico. Además, muchos tipos celulares pueden inducir NOS como respuesta a diferentes estímulos.

En el sistema vascular

Los estudios sobre el papel del óxido nítrico en el sistema vascular como molécula reguladora de la presión sanguínea son los que fueron valorados para la

concesión del premio Nobel de Medicina de 1998. Aunque los efectos beneficiosos sobre el corazón de la nitroglicerina y otros compuestos nítricos se conocen desde antiguo, hubo que esperar a 1970 para saber que su acción se debe a la liberación de NO gaseoso y a 1986 para comprender cómo se transmite este gas al organismo entero. El NO se sintetiza en el endotelio, la capa de células que forma el interior de los vasos sanguíneos y actúa como vasodilatador de las arterias con mayor musculatura. El NO impide que las células vecinas se relajen y se ensanchen para poder controlar la presión sanguínea.

Previamente al descubrimiento del papel del NO, se observó que la dilatación de los vasos se debe a la formación en el endotelio (la capa interna de los vasos) de un mediador químico que denominó factor de relajación del endotelio. Este factor controla el tono de las arterias, es decir el tamaño de su luz y, por tanto, la cantidad de sangre que pasa a través suyo. Posteriormente, en 1987, se demostró que el factor relajante del endotelio identificado 7 años antes era el óxido nítrico.



Las células que bordean los vasos sanguíneos, las células endoteliales, sintetizan óxido nítrico como relajante muscular y lo hacen como respuesta a los estímulos de sustancias que circulan en la sangre y por el propio estiramiento de la arteria en cada latido, el pulso. Una vez producido, este gas se transmite a la parte muscular de la arteria y la relaja y, con ello, produce su dilatación. Como se muestra en la figura 8, el NO se une a la enzima guanilato ciclasa y la activa. Esta enzima cataliza la formación de GMP cíclico (GMPc) a partir de GTP que actúa induciendo la vasodilatación. El resultado de la entrada de NO es, por tanto, la síntesis del mensajero intracelular GMPc. En las mismas células el exceso de GMPc es transformado en GMP por otra enzima, la GMPc fosfodiesterasa. Puesto que el NO tiene una vida media corta, es necesario un aporte continuo por parte de las células como respuesta a las fuerzas de cizalla del flujo sanguíneo sobre la pared arterial.

Aplicaciones clínicas

Durante el funcionamiento normal del organismo el NO debe ser producido de forma continua y controlada, es decir, en las cantidades necesarias en cada momento y en cada tejido. Por ello, las enfermedades relacionadas con la producción de NO en el sistema circulatorio se clasifican en dos grandes grupos: enfermedades en que las se produce NO en exceso y en las que no se produce suficiente.

Una producción excesiva de NO provoca la relajación de las arterias y una presión sanguínea excesivamente baja. Esta situación, que en general no es grave para una persona sana, resulta crítica en enfermos que han entrado en *shock* séptico como resultado de una infección generalizada. Los efectos tóxicos de una producción excesiva de NO se deben, o bien a la acción directa del NO sobre las proteínas o el ADN, o bien a la combinación del NO con otros radicales (por ejemplo el ion O_2^-) para iniciar procesos oxidativos en cadena que pueden conducir a la muerte de las células afectadas. Para evitar estos efectos las células disponen de dos mecanismos de regulación:

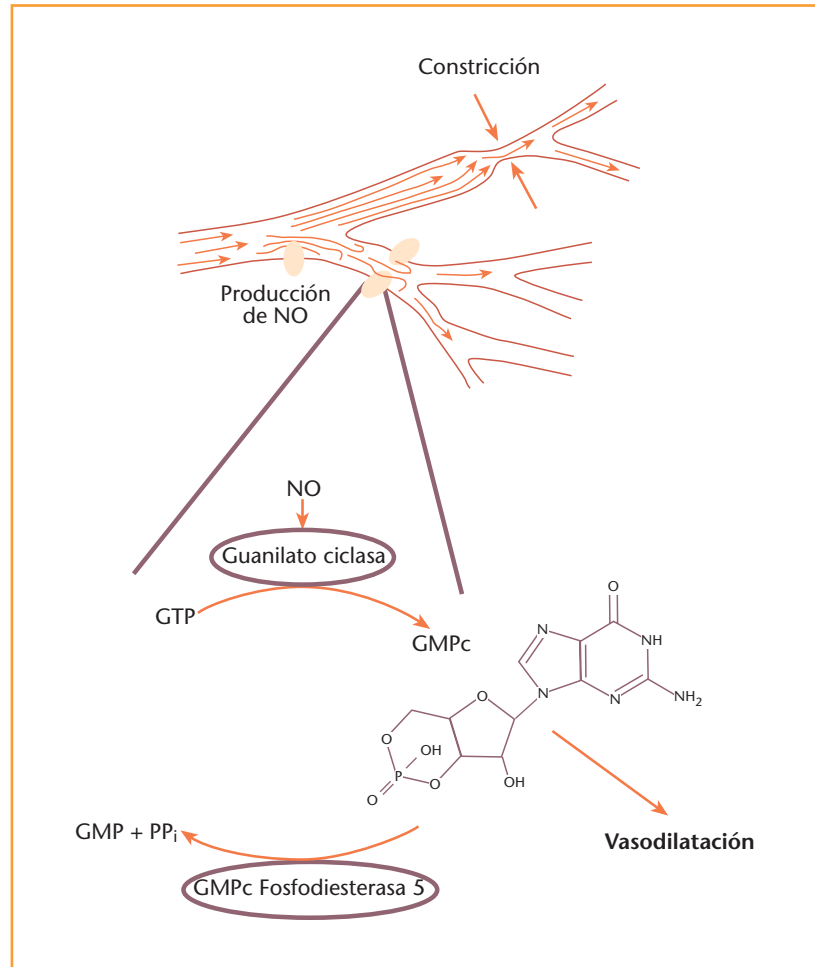


Fig. 7. La producción de óxido nítrico evita la constricción de las arterias.

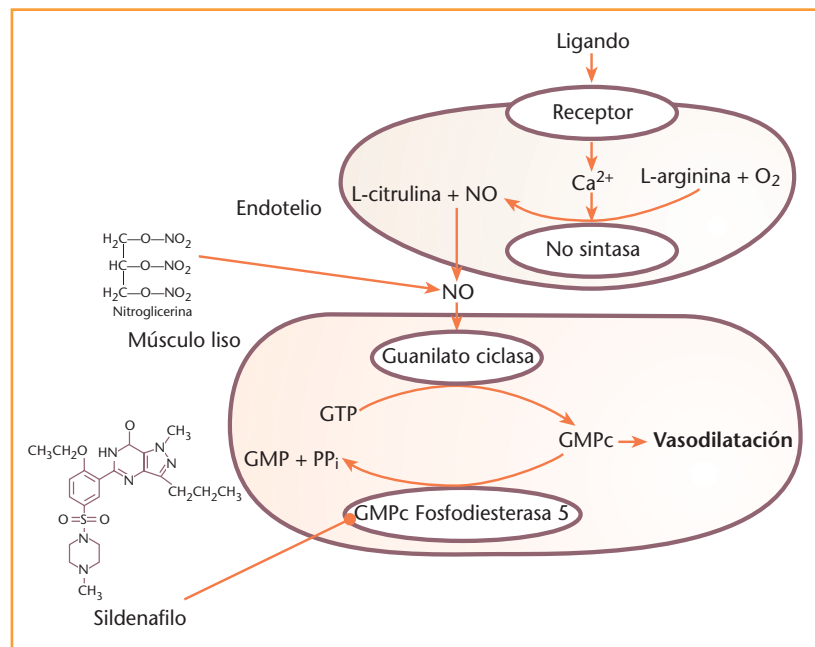


Fig. 8. Acción vasodilatadora de la nitroglicerina (incrementando la concentración de óxido nítrico) y de sildenafil (inhibiendo la degradación de GMPc).



- Controlar la producción de óxido nítrico a través de las enzimas que catalizan su síntesis (NO-sintasas) para que se forme sólo la cantidad que se necesita en un momento determinado.
- En caso de que se produzca más del necesario, minimizar sus efectos sobre los componentes celulares desplegando diferentes sistemas antioxidantes.

En el otro extremo se encuentran situaciones en las que la cantidad de NO en la luz de los vasos es menor de lo normal. Ese es el caso de las personas con hipertensión arterial a las que se administra fármacos como la nitroglicerina que libera NO. Este fármaco se viene utilizando desde hace más de 100 años para el tratamiento de la angina de pecho.

Otra situación es la disfunción eréctil que se produce en el varón por una falta de producción de NO. En condiciones normales, como consecuencia de la estimulación sexual, se libera NO en el cuerpo cavernoso. El NO activa entonces la enzima guanilato ciclasa que sintetiza GMPc, provoca la relajación del músculo liso y permite la entrada de sangre y la erección. El fármaco contra la impotencia, *Viagra* (sildenafil), desarrollado recientemente, inhibe selectivamente la fosfodiesterasa de tipo 5, la enzima responsable de la degradación del GMPc en el cuerpo cavernoso (ver figura 8). De esta manera, al no eliminar GMPc se aumenta el efecto del NO y se consigue una vasodilatación normal.

Además de los efectos beneficiosos para el organismo descritos no hay que olvidar que el NO es una especie reactiva del oxígeno y que, como tal, su presencia constituye un peligro potencial para las células que lo producen y para las células vecinas. En condiciones fisiológicas la producción de NO se encuentra perfectamente controlada. Sólo se produce la cantidad de NO necesaria en cada momento para conseguir los efectos esperados. ■

Bibliografía

1. <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1998/illpres/index.html>
2. The Nitric Oxide Society; <http://www.nitricoxide.ws>

Bibliografía general

- Bredt DS y Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annual Review of Biochemistry* 1994;63:175-95.
- Knowles RG y Moncada S. Nitric oxide as a signal in blood vessels. *Trends in Biochemical Sciences* 1992;17(10):399-402.
- Koshland DE Jr. The molecule of the year. *Science* 1992;258:1861.
- Lamattina L, García-Mata C, Graziano M, Pagnussat G. Nitric oxide: the versatility of an extensive signal molecule. *Annual Review of Plant Biology* 2003;54:109-36.
- Marletta MA. Nitric oxide: biosynthesis and biological significance. *Trends in Biochemical Sciences* 1989;14(12):488-92.
- Snyder SH, Bredt DS. Funciones biológicas del óxido nítrico. *Revista Investigación y Ciencia* 1992;190.
- Umans JG, Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. *Annual Review of Physiology* 1995;57:771-90

ALGIDOL®

20 sobres

Composición por sobre. Paracetamol (DCI) 650 mg. Codeína (DCI) fosfato 10 mg. Ácido ascórbico (DCI) 500 mg. Excipientes (Sacarosa (3,68 g), sacarina sódica, sílice coloidal, cloruro sódico, aroma de naranja y colorante naranja (E-110)). Actividad. Analgésico, antipirético. Indicaciones. Dolor de intensidad moderada, como sucede en ciática, cefalea, neuralgias y en dolor postquirúrgico o del postparto. Estados febriles. Posología. La dosis deberá ajustarse de acuerdo con la gravedad del dolor y la respuesta del paciente. Paracetamol Adultos. 325-650 mg cada 4-6 horas ó 500-1000 mg 3 ó 4 veces en 24 h. No se excederá de 4 g cada 24 h. Niños. Puede establecerse un esquema de dosificación de 10 mg/kg por toma. De 1 a 2 años: 120 mg. De 2 a 3 años: 160 mg. De 4 a 5 años: 240 mg. De 6 a 8 años: 320 mg. De 9 a 10 años: 400 mg. Mayores de 10 años: 480 mg. Estas dosis pueden repetirse 4-5 veces al día sin exceder de un total de 5 dosis en 24 horas. Codeína Adultos. 15 a 60 mg cada 4-6 h. No superar los 120 mg en un día (24 horas). Niños. (a partir de 1 año) 0,5 mg/kg por toma cada 4-6 horas, pero sin superar las 4 dosis en un período de 24 horas. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos o febriles. A medida que estos desaparezcan debe suspenderse esta medicación. Modo de empleo. Disuélvase el contenido del sobre en medio vaso de agua. Contraindicaciones. Enfermedades hepáticas. Hipersensibilidad al paracetamol o codeína. Embarazo. Abuso y dependencia. La administración prolongada y excesiva de codeína al igual que otros analgésicos mayores, puede ocasionar dependencia psíquica, dependencia física y tolerancia con síntomas de abstinencia consecutivos a la suspensión súbita del fármaco. Por esta razón debe ser prescrito y administrado con el mismo grado de precaución que con otros analgésicos mayores, principalmente en pacientes con tendencia al abuso y adicción. Después de tratamientos prolongados debe interrumpirse gradualmente la administración y por indicación facultativa. Advertencias. Advertencias sobre excipientes. Este medicamento contiene 3,68 g de sacarosa por sobre, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa y pacientes diabéticos. Por contener colorante naranja (E-110) como excipiente, puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico. Advertencia para los deportistas. Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo. Precauciones. El paciente con insuficiencia hepática y/o renal, anemia, afecciones cardíacas o pulmonares, evitar tratamientos prolongados. En pacientes debilitados, ancianos o con lesiones intracraneales, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipertrofia prostática, asma u otras enfermedades obstructivas pulmonares. Debe tenerse precaución al conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa y en general en aquellas actividades donde la falta de concentración y de destreza suponga un riesgo. No exceder la dosis recomendada. Se aconseja consultar al médico para usarlo en niños menores de tres años o en tratamientos de más de 10 días. No deben tomarse dosis altas durante el embarazo. En pacientes diabéticos existe la posibilidad de resultados erróneos en las pruebas de glucosa en orina, incluyendo las pruebas por tiras reactivas. No deben tomar dosis altas (sin previa consulta del médico) los pacientes con predisposición a cálculos renales. Interacciones. Puede aumentar la toxicidad de cloranfenicol. En caso de tratamientos con anticoagulantes orales se puede administrar, ocasionalmente, como analgésico de elección. El uso simultáneo de anticolinérgicos y codeína puede ocasionar obstrucción intestinal. Puede potenciar el efecto sedante de los depresores del SNC como ansiolíticos, antipsicóticos, antihistamínicos y alcohol. La utilización de antidepresivos tricíclicos o IMAO junto con codeína puede ocasionar un aumento de los efectos de ambos. El ácido ascórbico en dosis altas (más de 2 g al día) puede modificar la acción de ciertos medicamentos. Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando antidepresivos, anticoagulantes, dosis altas de salicilatos, sulfamidas o trimetoprim/sulfametoxazol. Efectos secundarios. Hepatotoxicidad con dosis altas en tratamientos prolongados. Estreñimiento, confusión, aturdimiento, sedación, dificultad en la respiración, náuseas y vómitos. Raramente pueden aparecer erupciones cutáneas y alteraciones hematológicas, como neutropenia o leucopenia. Intoxicación y su tratamiento. La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal, depresión respiratoria, somnolencia extrema. Si se ha ingerido una sobredosis debe acudir rápidamente a un Centro Médico aunque no haya síntomas, ya que éstos muy graves, se manifiestan generalmente a partir del tercer día después de su ingestión. Se considera sobredosis de paracetamol, la ingestión de una sola toma de más de 6 g en adultos y más de 100 mg por kg de peso en niños. Pacientes en tratamiento con barbitúricos o alcohólicos crónicos, pueden ser más susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de paracetamol. El tratamiento consiste en aspiración y lavado gástrico, carbón activado vía oral, administración intravenosa de N-acetilcisteína a dosis adecuadas y, si es preciso, hemodiálisis. El período en el que el tratamiento ofrece la mayor garantía de eficacia se encuentra dentro de las 12 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis. En presencia de depresión respiratoria, clínicamente importante, se debe administrar naloxona, junto con las medidas necesarias para controlar la respiración. "En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono 915 620 420". Presentación y P.V.P. (IVA). Algídol 12 sobres: 2,21 €. Algídol 20 sobres: 3,35 €. Reembolsado por la Seguridad Social. Nombre y domicilio social del titular de la autorización. ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. Ronda General Mitre, 151- 08022. Barcelona. Fecha última revisión: Julio 2004.