

Afectación renal y hepática en la intoxicación por *Atractylis gummifera*

F. CARAVACA MAGARIÑOS, J. J. CUBERO GOMEZ, M. ARROBAS VACA, J. L. PIZARRO MONTERO, J. J. PIMENTEL LEO*, J. FERNANDEZ ALONSO** y E. SANCHEZ CASADO.

Servicio de Nefrología. Hospital Insalud. Badajoz. * Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Insalud. Badajoz. ** Servicio de Anatomía Patológica. R. S. García Morato. Sevilla.

RESUMEN

Se describe clínica e histopatológicamente la intoxicación por la raíz de la planta *Atractylis gummifera* o cardo de liga, a propósito de cinco casos en humanos y su reproducción experimental en ratas.

Los cinco pacientes presentaron un cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal tras la ingesta del tóxico, oligoanuria y en algún caso vómitos, diarrea y depresión del nivel de conciencia. Los datos bioquímicos correspondieron a una severa citólisis hepática junto a una insuficiencia renal aguda. En dos pacientes se realizó biopsia hepática y en uno biopsia renal.

Administrando una infusión de las mismas raíces a un lote de ratas se pudo reproducir la intoxicación con un ulterior estudio post mortem. Tanto en ratas como en las muestras obtenidas en humanos se observó una necrosis hepática de predominio centrolobulillar, así como una necrosis tubular de predominio proximal con glomérulos indemnes.

Uno de los pacientes falleció al quinto día de ingreso por fallo hepático y el resto se recuperó sin secuelas en un plazo de 21 a 30 días, necesitando en todos los casos medidas de depuración extrarrenal.

Se hace una revisión de la literatura sobre esta intoxicación en humanos, así como del principio tóxico de la planta, la atractylina o atractylosido, que inhibiendo selectivamente el sistema adenín-nucleótido translocasa de la cadena respiratoria mitocondrial, ejerce una acción tóxica específica a nivel de la porción distal del túbulo contorneado proximal.

Palabras clave: Necrosis tubular aguda. Nefrotóxicos. *Atractylis*.

RENAL AND HEPATIC INJURIES IN HUMAN INTOXICATION WITH *ATRACTYLIS GUMMIFERA*

SUMMARY

We describe clinically and histopathologically intoxication by *Atractylis gummifera* in five human cases and its experimental reproduction in rats.

All the five patients took by mistake an infusion of *Atractylis gummifera*'s roots (birdlime thistle) thinking it was another common root often used as a home herbal remedy.

They were admitted to the hospital, because of abdominal pain, nausea, vomiting and oligoanuria, two to ten days after ingesting the toxin. Laboratory findings showed biochemical data of severe hepatocellular damage and acute renal failure. Hepatic biopsies were performed on two patients and a renal biopsy on another. The first patient died on the fifth day because of hepatic failure and a massive gastrointestinal hemorrhage. The other four cases were uneventful, hepatic and renal injuries recovered and they were discharged 21 to 30 days after admission. In all cases, one or more hemodialysis sessions were needed.

We reproduced the intoxication by making an infusion of the roots of *atractylis gummifera* and feeding twenty rats with it. Their post-mortem histopathological stu-

Recibido: 29-III-1985.

En forma definitiva: 13-V-1985.

Aceptado: 31-V-1985.

Correspondencia: Dr. F. Caravaca Magariños.

Hospital Insalud.

Carretera Valverde, s/n.

Badajoz.

dies confirmed the selective centrilobular hepatic and tubular renal necrosis found in the human specimens.

Atractylis gummifera's toxic principle is «attractylin», a complex heteroside which selectively inhibits adenine nucleotide translocase, an enzyme involved in oxidative phosphorylation. It is nephrotoxic at a specific level: the distal portion of the proximal convoluted tubule, similar to that which is induced by sublethal doses of uranyl nitrate and mercuric chloride.

Key words: Acute tubular necrosis, Nephrotoxic. *Atractylis*.

INTRODUCCION

El cada vez más incrementado consumo de productos de herbolario, así como las tradiciones seculares sobre los supuestos poderes curativos de determinadas plantas, pueden acarrear accidentes tóxicos graves. La falta de información y experiencia en el recolector suele ser la principal causa desencadenante de la intoxicación.

Hay ciertas plantas que contienen productos sumamente tóxicos tanto para el hombre como los animales. Estos pueden provocar una serie de cuadros clínicos de características graves, en los que es difícil el diagnóstico por estar escasamente descritos, y al mismo tiempo remedar síndromes que pueden estar causados por otras etiologías con mayor incidencia clínica.

Describimos a continuación la intoxicación por la raíz de la *Atractylis gummifera* o cardo de liga en cinco pacientes, así como su reproducción experimental en ratas, en un intento de documentar tanto clínica como histopatológicamente una no tan infrecuente intoxicación en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Descripción clínica

Durante el período comprendido entre febrero de 1983 y octubre de 1984 fueron atendidos cinco pacientes (cuatro varones y una mujer), con edades comprendidas entre 48 y 61 años, con una historia clínica y un cuadro sindrómico de características muy similares. Todos ellos padecían molestias y/o ardores epigástricos desde hacía un período de tiempo variable en cada caso, y tres de ellos habían sido diagnosticados de úlcus duodenal. En las últimas semanas estas molestias se habían exacerbado, por lo que decidieron tomar una infusión de la denominada raíz del cardo de Arzoja, muy apreciada en esta zona por sus supuestos poderes curativos y cicatrizantes en afecciones gástricas. Los cinco pacientes habían adquirido este producto de herbolario en puestos ambulantes de venta.

El tiempo transcurrido entre la ingesta del cardo y el ingreso osciló entre 1 y 10 días. El motivo del ingreso se debió en todos los casos a una agudización de las molestias gástricas con la aparición de dolor de comienzo súbito en hipocondrio derecho acompañado de malestar general, náuseas y disminución de la diuresis. En ningún caso se constató fiebre ni alteraciones respiratorias.

Todos los pacientes tenían como antecedentes la toma de la infusión del supuesto cardo de Arzoja, pero negaban la ingesta de fármacos y productos químicos o relación remota con ellos (tetracloruro de carbono, paracetamol, setas, anestésicos, tetraciclinas, cobre, cromo, sulfonamidas, iproniacida, etc.).

Los estudios bioquímicos realizados mostraron una severa citólisis hepática (fig. 1) junto a datos de insuficiencia renal aguda (fig. 2). Se descartaron otras etiologías mediante: Ac antihepatitis A IgM (ELISA); Ag HBs, Ac HBc, Ac HBs (ELISA); investigación de leptospiras en orina y titulación de anticuerpos frente a citomegalovirus y Epstein-Barr.

Se describen a continuación las particularidades clínicas y evolutivas en cada uno de los casos (figs. 1 y 2):

Paciente 1. Varón de 53 años con antecedentes de ingesta de infusión de un cardo 5 días antes. Ingresó por mal estado general, náuseas, dolor abdominal y disminución del nivel de consciencia. En el estudio bioquímico realizado de urgencia destacaba una glucemia de 23 mg/dl., nitrógeno ureico de 30 mg/dl. y una creatinina sérica de 2 mg/dl. Como se puede apreciar en las figuras 1 y 2, la ampliación del estudio mostró una severa alteración de las enzimas hepáticas junto a un fracaso renal

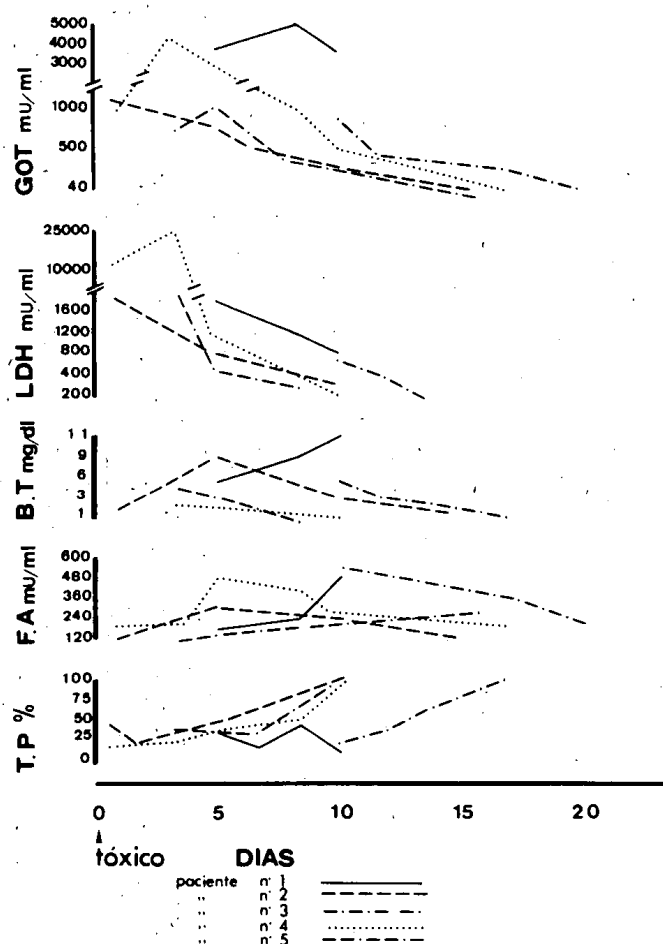


Fig. 1.—Gráfica en la que se muestra la evolución de los datos bioquímicos hepáticos en los cinco pacientes, contando como día 0 el momento de toma del tóxico. BT = bilirrubina total. FA = fosfatasa alcalina. GOT = transaminasa glutámica-oxalacética. LDH = lacticodeshidrogenasa. TP = actividad de pro-trombina.

AFECTACION RENAL Y HEPATICA EN LA INTOXICACION POR ATRACTYLIS GUMMIFERA

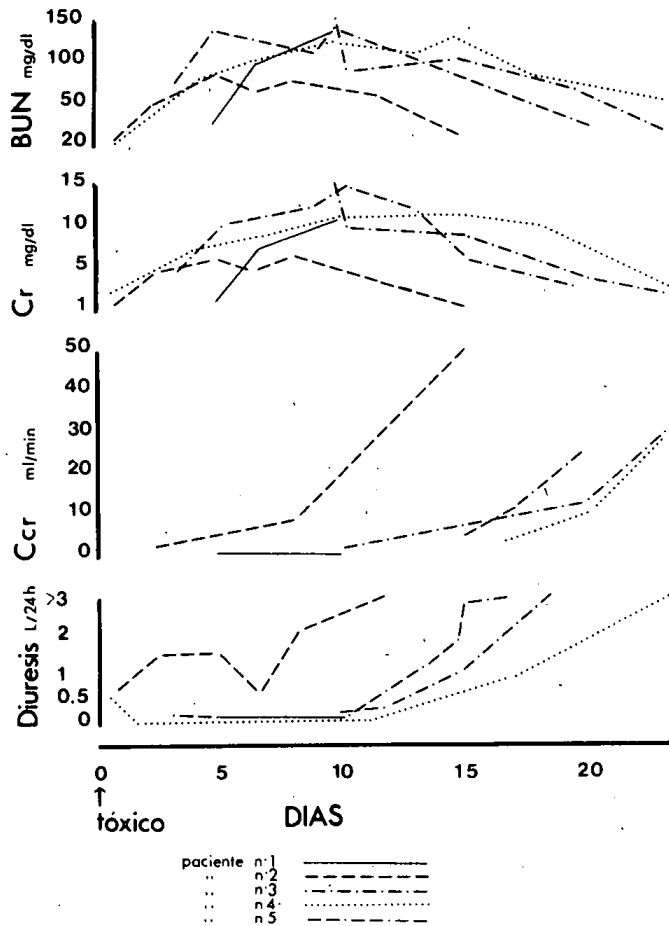


Fig. 2.—Gráfica en la que se muestra la evolución de los datos de función renal en cinco pacientes, contando como día 0 el momento de toma del tóxico. BUN = nitrógeno ureico sérico. Ccr = aclaramiento de creatinina. Cr = creatinina sérica.

agudo con anuria. A partir del segundo día de ingreso fue descendiendo el nivel de conciencia, sugiriendo los datos de exploración una disfunción cerebral difusa de probable origen metabólico, manteniendo niveles adecuados de glucemia. La evolución posterior fue tormentosa, requiriendo grandes cantidades de líquidos en infusión intravenosa, así como drogas vasoactivas para mantener la hemodinámica. Desarrolló importantes trastornos de la coagulación, falleciendo al quinto día de ingreso en encefalopatía hepática y hemorragia digestiva masiva. No fue autorizada la necropsia clínica, pero las raíces que el paciente había tomado fueron enviadas para su estudio a la cátedra de botánica de la Facultad de Farmacia de Salamanca, con la fortuna de que una de ellas contenía una pequeña porción de tallo con una hoja, lo que permitió la identificación de la misma como perteneciente a la *Atractylis gummifera* y no al cardo de Arzoya.

Paciente 2. Varón de 48 años, que tras la toma de una infusión de un cardo ingresa 24 horas después por dolor abdominal y vómitos. El estado general estaba aceptablemente conservado y en el estudio bioquímico se apreciaron, como en el caso anterior, importantes alteraciones hepáticas y una insuficiencia renal aguda, esta vez con diuresis conservada. Requirió tan sólo una sesión de hemodiálisis, tras la cual fue recuperando función renal y disminuyendo las alteraciones de la bioquímica hepática. Tres días antes de ser dado de alta se le realizó una biopsia hepática.

Paciente 3. Varón de 48 años, que ingiere una infusión de un cardo 10 días antes del ingreso. Acude por mal estado general y anuria. En los datos bioquímicos de urgencia se observa una hiperpotasemia tóxica junto a datos de insuficiencia renal severa, por lo que es dializado urgentemente. En el estudio ulterior

se demuestran las ya descritas alteraciones hepáticas y renales. Es dado de alta 15 días después, por curación sin secuelas, practicándosele una biopsia hepática al decimotercer día de ingreso (23 días después de la ingesta del cardo).

Paciente 4. Mujer de 61 años, con antecedentes de hipertensión arterial e hipoplasia renal derecha. El día antes de su ingreso ingiere una infusión de un cardo, acudiendo por oligoanuria y con el mismo cuadro bioquímico descrito en los anteriores pacientes. Evoluciona hacia la curación con la particularidad de necesitar tres sesiones de hemodiálisis y un perfil de recuperación de la función renal más lento que el resto de los pacientes, probablemente debido a una capacidad renal disminuida por su hipoplasia derecha.

Paciente 5. Varón de 50 años que 2 días antes ingiere una infusión de un cardo y acude por dolor abdominal, vómitos y anuria. Muestra los típicos cambios bioquímicos hepáticos y renales. Necesita seis sesiones de hemodiálisis, realizándosele una biopsia renal al vigésimo séptimo día de evolución tras la intoxicación.

En resumen, se trata de un síndrome en el que se ven afectadas las funciones hepática y renal de forma importante. Los perfiles de los datos bioquímicos hepáticos muestran una disposición característica (fig. 1), presentando durante los primeros días de evolución unas importantes elevaciones de transaminasas y lacticodehidrogenasa. Posteriormente aparecen variables signos bioquímicos de colestasis. Los tiempos de protrombina se encontraron alarmantemente alargados en cuatro casos (menos de un 25 % de actividad), durante los primeros días de evolución.

En cuanto a la insuficiencia renal aguda, ésta fue de aparición muy precoz. Salvo en el paciente 2, todas cursaron con oliguria. La excreción fraccional de sodio estaba elevada en los cinco casos y el sedimento urinario mostraba numerosísimos cilindros granulosos, sin hematuria y con escasa proteinuria (0,75-1 g/24 horas).

Intoxicación experimental

Se utilizaron veinte ratas albinas adultas, divididas en dos grupos. Con las raíces recogidas a cada uno de los pacientes se hicieron aleatoriamente diez lotes, con los que se prepararon otras tantas infusiones o extractos acuosos, utilizando 100 ml. de agua en ebullición por cada 25 g. de raíces (método similar al utilizado por cada uno de los pacientes en la preparación de sus infusiones). Este extracto se administró a una dosis de 5 ml/kg/día, diluyéndolo hasta conseguir una concentración del 10 %, antes de su introducción a través de una sonda gástrica. El período máximo de administración fue de 15 días.

No se pudo cuantificar el tóxico en cada una de las infusiones. Las dosis totales de extracto para cada una de las ratas oscilaron entre 7 y 38 ml.

Posteriormente se obtuvo *Atractylis gummifera* de una zona próxima a Badajoz, preparándose con estas raíces una nueva infusión que se administró a la misma dosis y concentración al otro grupo de diez ratas. Estas últimas fueron sacrificadas mediante decapitación al quinto día, si aún permanecían vivas. Las dosis de extracto administradas a cada una de estas ratas oscilaron entre 4 y 12 ml.

El hígado y riñón de cada una de las ratas de ambos grupos fueron fijados en formol, realizándose el estudio anatomopatológico en microscopía óptica.

RESULTADOS

Con la administración de la infusión de raíces recogidas a los pacientes intoxicados se pretendió reproducir su toxicidad en las ratas, como dato confirmatorio de la

etiología de la intoxicación humana. Del grupo de 10 ratas que recibieron esta infusión tan sólo 4 murieron en un período de 3 a 8 días, sin que sufrieran ninguna modificación en su estado general las 6 restantes. Este hecho nos inclina a pensar que no todas las raíces eran tóxicas y muy probablemente se encontraban mezcladas con el auténtico cardo de Arzoja. Esto mismo hace suponer que la dosis ingerida por cada uno de los pacientes no debió ser muy alta.

Tanto las ratas que murieron por la infusión de las raíces procedente de los pacientes como el grupo de 10 ratas que recibió la infusión de *Atractylis gummifera*, así como las muestras hepáticas y renal de los pacientes intoxicados, mostraron las mismas características histopatológicas. Estas fueron:

— Lesiones hepáticas: Necrosis centro y mediolobulillar con un mayor o menor grado de fibrosis, ocasionales cuerpos acidófilos, sobrecarga de lipofucsina, vacuolización nuclear y discreta actividad inflamatoria de predominio mononuclear, sin colestasis ni esteatosis (figs. 3 y 4).

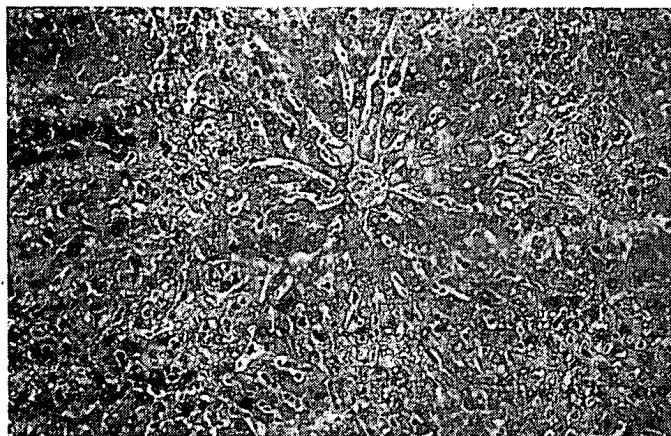


Fig. 3.—Detalle de las alteraciones hepáticas en la rata. Desestructuración importante de la arquitectura del lobulillo que se irradia desde la vena centrolobulillar. (H & E, X 25).

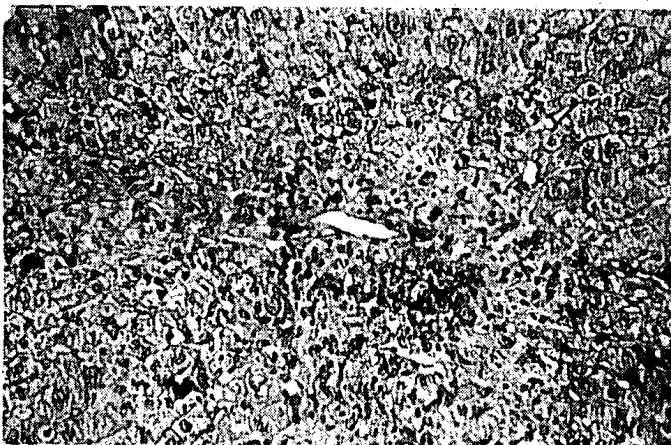


Fig. 4.—Detalle de las alteraciones hepáticas en uno de los pacientes. Necrosis centro y mediolobulillar con cierto grado de fibrosis. Biopsia realizada al paciente 3 a los 23 días de evolución de la intoxicación. (Tricrómico Mason, X 50).

— Lesiones renales: En las ratas se observó una necrosis tubular de neto predominio proximal, tumefacción y vacuolización del epitelio, con luces tubulares ocupadas por material granuloso, sin imágenes de tubulorrexis. Los glomérulos, vasos e intersticio no presentaban alteraciones (fig. 5).

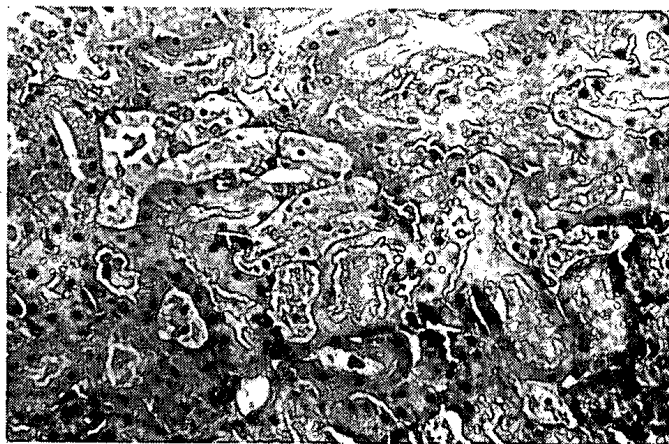


Fig. 5.—Necrosis tubular en la rata, apreciándose la presencia de túbulos indemnes junto a otros con evidente alteración del epitelio tubular y luces llenas de detritus celulares. (H & E, X 100).

En la muestra de tejido renal humano se identificaron imágenes de necrosis tubular de predominio proximal, en regeneración (27 días de evolución de la intoxicación). Se observó picnosis de núcleos del epitelio tubular y alguna mitosis. En intersticio había un infiltrado de predominio mononuclear y muy escasos polimorfonucleares eosinófilos. No se observaron alteraciones glomerulares en la microscopia óptica ni en la inmunofluorescencia (fig. 6).

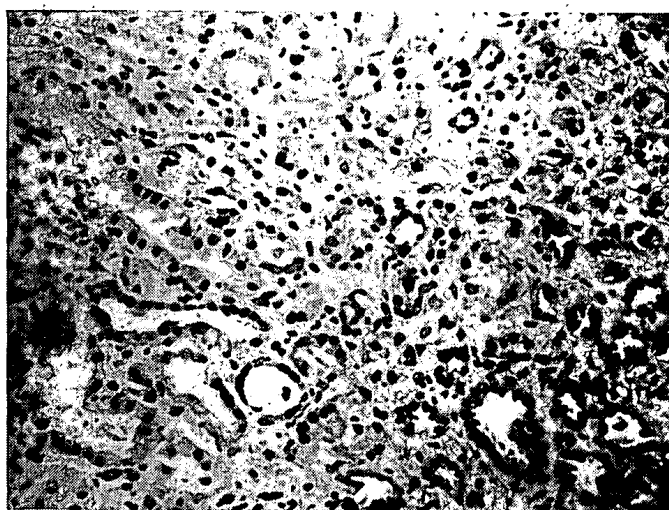


Fig. 6.—Detalle de las lesiones renales en el paciente 5, centrada en la unión corticomedular con aisladas imágenes de tubulitis y predominio de necrosis del epitelio tubular (realizada a los 27 días de evolución de la intoxicación). (H & E, X 100).

DISCUSION

La *Atractylis gummifera* o cardo de liga es una planta venenosa que crece en extensas áreas de la cuenca mediterránea, y de forma especial en el norte de Africa, islas del mar Egeo, Grecia, Sicilia, Cerdeña, Portugal y España¹.

Dioscórides la denominó camaleón blanco o *Carlina acaulos gummifera*². En castellano también se conoce por *cardo ajojero*, *cardo de liga* o simplemente *ajonjera* o *aljonjera*. De éste se extrae una materia resinosa que es utilizada como liga o visco para cazar pequeños pájaros.

La toxicidad de esta planta es conocida desde la más remota antigüedad. Dioscórides describió sus propiedades vermífugas: «cuando se mezcla con vino austero y zumo de orégano». Pero este mismo autor hace referencia a su poder mortífero sobre: «perros, puercos y ratas»².

El principio tóxico activo de esta planta es el atractylato potásico, también denominado atractylósido o atractylina. Se trata de un heterósido complejo que se compone de una molécula de D-glucosa, otra de ácido isovaleriánico, dos moléculas de sulfato monopotásico y una genina, la atractyligenina, que posee un anillo perhidrofenantrénico¹.

La capacidad tóxica de este compuesto sobre los seres vivos la ejerce mediante la inhibición selectiva de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Se demuestra que el atractylósido disminuye el consumo de oxígeno en la mitocondria por inhibición selectiva del sistema adenín-nucleótida-translocasa³.

En cuanto a la farmacología del tóxico se conoce poco. Es posible que se absorba rápidamente en el intestino y por vía portal llegue al hígado, que es uno de los órganos diana. El tener una acción tóxica sobre el riñón presupone una excreción de esta sustancia en forma de principio activo, así, es probable que a su paso por el hígado no sea degradado o si lo hace, no en su totalidad.

El desgraciado accidente tóxico en los cinco pacientes presentados se debió a una confusión en la recolección de las plantas. Las raíces de *Atractylis* son casi indistinguibles de las del cardo de Arzoya. Estas últimas son muy apreciadas popularmente en esta región, en donde existe un extendido consumo.

Hasta ahora sólo se habían descrito algunos casos de intoxicaciones por *Atractylis* en humanos en Argelia. Estos autores^{4,6} hacen una descripción clínica muy semejante a la presentada en nuestros casos: insuficiencia hepática y renal, hipoglucemia, manifestaciones gastrointestinales, neurológicas y hemorrágicas. La mortalidad en todas las series fue muy elevada, llegando en algunas publicaciones hasta un 80 %⁶. Las lesiones histológicas en el hígado mostraron una necrosis masiva centro y mediolobulillar, quedando únicamente respetada una pequeña corona de hepatocitos periportales, que también se pueden encontrar alterados en mayor o menor grado, con anisocitosis, esteatosis y ligera reacción inflamatoria de predominio mononuclear^{5,6}.

Hasta ahora no se había realizado un estudio clínico ni anatomopatológico de las lesiones renales en esta intoxicación en humanos. Sí, en cambio, se han llevado a cabo estudios experimentales en la rata, donde se observa que el atractylósido lesiona de forma selectiva la porción distal del túbulo contorneado proximal⁷. Únicamente se conocen otros dos tóxicos que pueden actuar a este nivel, como son el nitrato de uranilo⁸ y el cloruro de mercurio⁹, pero en dosis subletales, ya que si se aumentan las dosis de estos dos tóxicos también se ven afectadas las porciones más proximales del túbulo contorneado proximal, a diferencia del atractylósido, que incluso a altísimas dosis conserva su especificidad sobre esta zona de lesión⁷.

Por su forma de actuación, las lesiones producidas por el atractylósido son semejantes a las de la isquemia. Esto se ha demostrado en trabajos experimentales sobre corazón de perro¹⁰, en los que inyectando atractylósido en una rama coronaria se produce, a pesar de un aumento del flujo sanguíneo, cambios fisiológicos y bioquímicos idénticos a los causados por la ligadura del vaso. Este fenómeno se puede explicar por la similitud de acción entre el atractylósido y los ésteres de cadena larga del acil-Co A¹¹. Se sabe que estos últimos se acumulan en el miocardio isquémico y son capaces de inhibir específicamente el sistema adenín-nucleótido-translocasa, pudiendo ser este paso la alteración clave en el comienzo del proceso de necrosis isquémica¹⁰.

La baja mortalidad en nuestra serie la atribuimos a una presumible escasa dosis de ingesta del tóxico. El paciente 1, que fue el que llevó un curso más fulminante, probablemente también fue el que mayor dosis consumió (estuvo durante 5 días tomando una infusión diaria a pesar de la sintomatología). Este mismo paciente, además de las lesiones hepáticas y renales, presentó desde el principio una encefalopatía, que aunque podría estar justificada por la insuficiencia hepática que padecía, también podría estar en relación con las descritas alteraciones metabólicas de la célula nerviosa causadas directamente por el tóxico^{1,4,6}. También se observó en este mismo paciente una hipoglucemia, que puede explicarse por la importante inhibición que el tóxico produce en las reacciones oxidativas del ciclo de los ácidos tricarbóxicos, que provoca un aumento en el consumo de glucosa, lo que conduce a un agotamiento de las reservas de glucógeno hepático y muscular, junto a una inhibición de los procesos de síntesis de glucógeno^{1,4,5}.

Es muy extensa la lista de diagnósticos diferenciales que cabría hacer en estos casos, pero teniendo en cuenta las lesiones histopatológicas tan específicas a nivel hepático y renal, el número de procesos se reduce a tres: intoxicaciones por tetracloruro de carbono¹², paracetamol¹³ o atractylósido. Creemos de gran importancia este dato por sus posibles aplicaciones tanto en medicina clínica como forense.

Por último, el tratamiento en nuestros cinco pacientes se basó en la aplicación de medidas sintomáticas, como

fueron: administración de glucosa hipertónica por vía intravenosa, vitamina K parenteral y hemodiálisis. Esta última no sólo por las necesidades clínicas, sino en un intento de eliminar el tóxico. Por este motivo se utilizó en todos los casos un dializador de fibra hueca acoplado en serie con un cartucho de carbón activado (hemodiálisis-hemoperfusión), aunque careciendo de base fundada en su eficacia, al no conocer las características de distribución, unión a proteínas plasmáticas y difusión del tóxico.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los miembros de la cátedra de botánica y farmacognosia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca, por su extraordinaria y decisiva colaboración en el diagnóstico e investigación de esta intoxicación.

BIBLIOGRAFIA

1. Chardon G, Viala A, Vignais P, Stanislas E. L'intoxication par le chardon à glu, atracylis gummifera L. *Thérapie* XIX:1313-1322, 1964.
2. Font Quer P. *Plantas medicinales (El Dioscórides renovado)*. Ed. Labor, 837-838. Barcelona, 1983.
3. Bruni A, Contessana AR, Luciani S. Atractyloside as inhibitor of energy-transfer reactions in liver mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 60:301-311, 1962.
4. Mentouri Z, Abernake A, Galinski R. A propos de nouvelles données cliniques et biologiques concernant l'intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera*). *Ann Med Nancy* 17:367-368, 1978.
5. Capdeville P, Darracq R. L'intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera*). *Med Tropicale* 40:137-141, 1980.
6. Lemaigre G, Tebbi Z, Galinski R, Michowitz S, Abelanet R. Hépatite fulminante par intoxication due au chardon à glu (*Atractylis gummifera* L.). *Etude anatomo-pathologique de 4 cas*. *Nouv Presse Med* 40:2865-2868, 1975.
7. Carpenedo F, Luciani S, Svaravilli F. Nephrotoxic effect of atractyloside in rats. *Arch Toxicol* 32:169-180, 1974.
8. Kempeziski RF, Caulfield JB. A light and electron microscopic study of renal tubular regeneration. *Nephron* 5:249-264, 1968.
9. Rhodin AE, Crowson CN. Mercury nephrotoxicity in the rat. I. Factors influencing the localization of the tubular lesion. *Am J Pathol* 41:297-312, 1962.
10. Shug AL, Koke JR, Bittar N, Folts JD. Atractyloside-induced myocardial cell injury. *J Mol Cell Cardiol* 9:489-497, 1977.
11. Shug AL, Shrago E, Bittar N, Folts JD, Koke JR. Acyl-Co A inhibition of adenine nucleotide translocase in ischemic myocardium. *Am J Physiol* 228:689-692, 1975.
12. Stewart RD, Boettner EA, Southworth RR, Cerny JC. Acute carbon tetrachloride intoxication. *JAMA* 183:994-999, 1963.
13. Clark R, Thompson RPH, Borirakchanyavat V, Widdop B, Davidson AR, Goulding R, Williams R. Hepatic damage and death from overdose of paracetamol. *Lancet* 1:66-69, 1973.