

MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE ACETAMINOFÉN A DOSIS TERAPÉUTICAS Y EN SOBREDOSIS

Héctor Pérez-Madrid MD, Andrés F. Zuluaga Salazar MD, MSc, MeH **

*LIME: Laboratorio Integrado de Medicina Especializada, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

Introducción

Acetaminofén es el analgésico de venta libre más prescrito y a su vez el medicamento más asociado con intoxicaciones, intencionales o no. Nuestro objetivo fue la construcción de un modelo farmacocinético poblacional acetaminofén que describiera su cinética en dosis terapéuticas y tóxicas, con una capacidad predictiva aceptable que permita la toma de decisiones sobre dosificación del fármaco y el tratamiento en caso de intoxicación.

Método

Se recogieron datos de estudios farmacocinéticos publicados y reportes de casos de intoxicación con medición de niveles séricos de acetaminofén. Se incluyeron individuos desde el nacimiento hasta la adultez.

Usando el software Pmetrics se desarrollaron y probaron modelos de 1 y 2 compartimientos, con 2 métodos de escalamiento alométrico según el peso. Se eligió el modelo que mejor describiese el comportamiento del fármaco.

Resultado

El rango de edad de los individuos incluidos fue de 0 a 36 años, incluidos neonatos prematuros.

El modelo con mejor ajuste fue de 1 compartimiento, con absorción de primer orden y depuración lineal.

La medianas de los parámetros poblacionales y sus rangos intercuartílicos (RQ) fueron 3.82/h (1.6-9.1) para la constante de absorción, 6.12 L/h (4.7 a 12.8) para la depuración estandarizada, 31.5 L (26.5-48.6) para Volumen de distribución estandarizado y 0.56 (0.48-0.59) para biodisponibilidad.

Según nuestro modelo se requieren ajustes en las dosis recomendadas para adultos de peso > 90 Kg, < 50 kg y neonatos de bajo peso al nacer con el fin de mejorar el perfil de seguridad y la efectividad del fármaco.

El modelo sugiere que la predicción de riesgo de hepatotoxicidad según la dosis reportada puede ser imprecisa debido a la amplia variación que puede tener la concentración sérica

alcanzada. Por lo anterior recomendamos la medición de los niveles séricos de APAP y usar este modelo para predecir el comportamiento de la concentración y guiar la terapia.

Palabras clave:

Acetaminofén, Farmacocinética, Acetaminofén / envenenamiento, modelo farmacocinético poblacional.

Summary

Introduction

Acetaminophen is the most prescribed over-the-counter pain reliever but also is the drug most associated with intentional or unintentional poisoning. Our objective was the construction of a population-based acetaminophen pharmacokinetic model that described its kinetics at therapeutic and toxic doses, with an acceptable predictive capacity that allows decision-making on drug dosing and treatment in case of poisoning.

Method

Data were collected from published pharmacokinetic studies and intoxication case reports with measurement of serum acetaminophen levels. Individuals from birth to adulthood were included.

Using Pmetrics software, 1 and 2 compartment models were developed and tested with 2 allometric scaling methods according to weight. The model that best described the behavior of the drug was chosen.

Outcomes

The age range of the included individuals was from 0 to 36 years, including preterm infants.

The model with the best fit was 1 compartment, with first-order absorption and linear clearance.

The medians of the population parameters and their interquartile ranges (RQ) were 3.82 / h (1.6-9.1) for the absorption constant, 6.12 L / h (4.7 to 12.8) for standardized clearance, 31.5 L (26.5-48.6) for standardized volume of distribution and 0.56 (0.48-0.59) for bioavailability.

According to our model, adjustments in the recommended doses are required for adults weighing > 90 kg, <50 kg, and also in low birth weight infants in order to improve the safety profile and effectiveness of the drug.

The model suggests that the predicted risk of hepatotoxicity according to the reported dose may be imprecise due to the wide variation that the serum concentration reached may have. Therefore, we recommend measuring APAP serum levels and using this model to predict concentration behavior and guide therapy.

Keywords:

Acetaminophen, Pharmacokinetics, Acetaminophen/poisoning, population pharmacokinetic model.

INTRODUCCIÓN

Acetaminofén (APAP o paracetamol) es el analgésico de venta libre más prescrito en el mundo (1,2). Actualmente, es el primer medicamento de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud, y es recomendado como primera opción en múltiples guías de manejo del dolor agudo y crónico en adultos y en niños(3). Desde los años setenta del siglo pasado, se reconoce que las concentraciones terapéuticas de acetaminofén deben estar entre 10 y 20 mg/L (4).

A dosis terapéuticas el acetaminofén se metaboliza principalmente por glucuronidación y sulfatación. Menos del 10 % del compuesto se metaboliza por reacciones de fase I, mediadas principalmente por la isoforma 2E1 de la CYP P 450, formando N-acetil paraquinoneimina (NAPQI), metabolito tóxico que debe ser conjugado con glutatión para evitar daño del tejido (5). En sobredosis el porcentaje que se transforma a este metabolito tóxico aumenta y se agotan las reservas de glutatión dando lugar a hepatotoxicidad.

La farmacocinética de APAP varía considerablemente entre los individuos. Edad, etnia, género, peso, uso de anticonceptivos y polimorfismos en la CYP2E1 son factores que influyen la concentración máxima de acetaminofén, el volumen de distribución, el área bajo la curva (AUC) y la proporción de los metabolitos (6–10). Dichos factores pueden también influir en la aparición de toxicidad.

La Asociación Americana de Centros de Control Toxicológico (AAPCC, por sus siglas en inglés) señala a APAP como el medicamento más asociado con intoxicaciones intencionales o no (11). De hecho, en los Estados Unidos alrededor de 78 mil consultas anuales al servicio de urgencias, y 46% de los casos de falla hepática aguda están asociadas con la sobredosificación de APAP por mal uso y abuso (12).

En la actualidad, en los casos de sobredosis por APAP, la decisión de iniciar N-acetilcisteína se apoya en nomogramas que estiman el riesgo de hepatotoxicidad por regresión lineal, a pesar de que la farmacocinética del fármaco no es lineal. Se ha demostrado que tras mediciones repetidas de los niveles séricos de APAP puede haber cambios en la clasificación de riesgo(13).

Existen múltiples modelos farmacocinéticos poblacionales (popPK) que describen el comportamiento de APAP a dosis terapéuticas en diferentes edades y poblaciones, pero no existe ningún modelo farmacocinético que describa el comportamiento de APAP en sobredosis.

Nuestro objetivo principal fue desarrollar un modelo popPK de APAP a partir de datos heterogéneos obtenidos de estudios farmacocinéticos y de reportes de caso de sobredosis. Pretendíamos identificar que parte de la variabilidad es predecible y aislar los parámetros con una capacidad predictiva aceptable que permita tomar decisiones tanto sobre la dosificación del fármaco y el tratamiento en caso de intoxicación por este. Para esto utilizamos Pmetrics, el software de vanguardia para análisis no paramétrico (14).

OBJETIVOS

General

- Formular un modelo farmacocinético poblacional para acetaminofén que abarque dosis terapéuticas y tóxicas, y que sea aplicable desde la edad neonatal hasta la adultez.

Específicos

- Establecer como la edad, peso, género y uso de N-acetilcisteína afectan la farmacocinética de acetaminofén.
- Explorar otras posibles covariables que influyeran la farmacocinética de acetaminofén.
- Establecer si los esquemas de dosificación actuales son efectivos para alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas.
- Predecir el rango de concentración sérica de APAP esperado después de una sobredosis.

MATERIALES Y METODOS

En las plataformas PubMed y LILACS se realizó una búsqueda de estudios farmacocinéticos (PK) de fase 1, fase 2 y estudios farmacocinéticos poblacionales de acetaminofén oral e intravenoso (incluyendo propacetamol). Para tener perfiles de concentración de APAP en sobredosis se buscaron reportes de casos en adultos y niños.

Criterios de inclusión

- Estudios farmacocinéticos con descripción del perfil de concentración de acetaminofén para cada sujeto, o que este pudiese estimarse de las gráficas o los datos, o que los autores del estudio estuviesen dispuestos a compartir esos datos.
- Reportes de caso de intoxicación por acetaminofén con reporte de nivel sérico del fármaco y en los que haya claridad de la hora de la administración, dosis, tiempo de toma de la muestra y peso del individuo.

Criterios de exclusión

- Insuficiencia hepática o renal
- Intoxicación concomitante por medicamentos que a sobredosis puedan producir injuria renal o hepática.
- Individuos con *bypass* gástrico
- Diálisis u otras medidas de eliminación extracorpóreas.

Se excluyeron los casos en los que hubiese ingesta de 40 o más comprimidos o en los que, tras una sobredosis oral de comprimidos de acetaminofén, una curva de concentración plasmática bifásica hiciera sospechar formación de Bezoar.

Artículos incluidos

- **3 estudios farmacocinéticos clásicos:** dos por vía oral, uno intravenoso (15-17)
- Casos:
 - Serie de casos de 9 neonatos pretérmino, administración IV a dosis terapéuticas (18)
 - 1 caso de sobredosis IV en neonatos (19,20)
 - 2 casos de sobredosis IV en lactantes (21,22)
 - 4 casos de sobredosis oral en adolescentes y adultos (23-26)

De los 15 estudios farmacocinéticos susceptibles de ser incluidos tan sólo de dos era posible obtener el perfil farmacocinético individual. Se escribió a los autores de los 13 estudios restantes solicitando el perfil farmacéutico individual. Tan sólo uno de los autores respondió afirmativamente a la solicitud (15), por tanto sólo los datos de 3 modelos farmacocinéticos fueron finalmente incluidos en el modelo. Para los datos extraídos del estudio de Depré *et al.* (17) se asignó el peso promedio de los participantes pues no se contaba con el peso de cada individuo.

En las **Figuras 1A** y **1B** se muestra el proceso para la selección de los artículos.

En la **Tabla 1** se resumen las características de los estudios y casos incluidos.

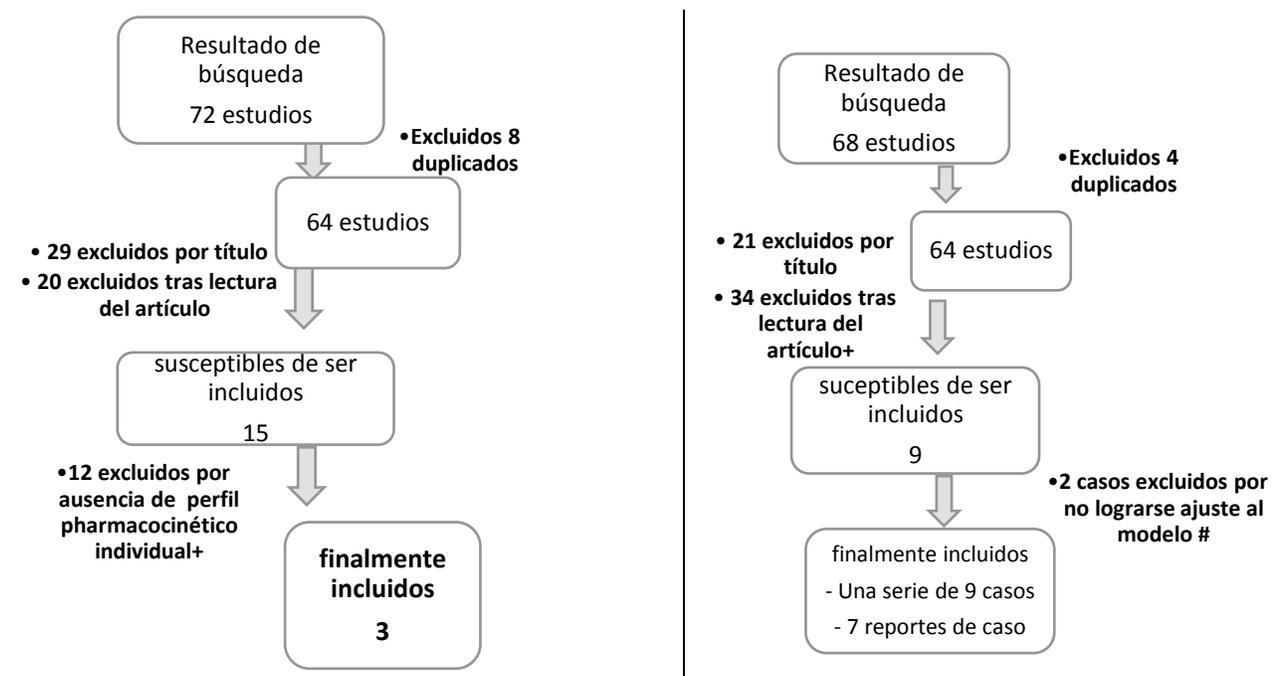


Figura 1A. Selección estudios farmacocinéticos

Figura 1B. Selección de casos.

+En el material suplementario se especifican los motivos de exclusión de los artículos sometidos a lectura.

#Se excluyeron los dos casos con mayor dosis/kg/día pues con ellos no era posible ajustar ningún modelo : 909 mg/Kg/día VO(27) y 310 mg/Kg/día IV (20).

Tabla 1: Estudios PK y casos incluidos

	Población	Etnia	Dosis	Comorbilidades
Estudios PK de APAP en adultos, V. O				
Halcomb* 2005(15)	EE. UU 6 hombres y 4 mujeres adultos, con promedio de edad de 30 años	Sin dato	5000 mg	
Shively 1975 (16)	EE. UU Son hombres sanos entre 22 y 32 años.	Sin dato	Entre 975 a 1140.5 mg (975 mg/70 kg)	
Estudios PK APAP en adultos, I. V				
Depré 1992 (17)	Bélgica 12 hombres de 21 a 25 años, con peso entre 63 y 83 kg	Sin dato	1000 mg de propacetamol infusión en 15 minutos	
			2000 mg de propacetamol en bolo de 2 minutos o en infusión de 15 minutos.	
Reportes de casos en neonatos a dosis terapéutica, I. V				
Christ-jan 2012 (18)	Holanda 9 neonatos pretérmino, nacidos entre las 25.9 y las 31.6 semanas	Caucásicos	15 mg/kg cada 6 horas	Enterocolitis necrotizante, falla respiratoria, hemorragia intraventricular Hematoma epicraneano.
Reportes de caso sobredosis APAP en neonatos y lactantes, I. V				
Beringer 2010 (21)	Reino unido Lactante de 5 meses, 6.9 Kg	Sin dato	520 mg	Intususcepción
Nevin 2010 (22)	Suráfrica Lactante de 8.7 meses (edad corregida), 2.6 Kg de peso.	Sin dato	380 mg	Posoperatoria herniorrafia inguinal
Figueroa 2017(19)	México Recién nacido de término, 1.9 kg de peso	Latino	250 mg, IV	Ano imperforado, colostomía, hipoplasia tibioperoneal
Reportes de caso sobredosis en adolescentes y adultos, V. O				
Hengy 2009, caso 3 (23)	Canadá Femenina, 17 años, 56 kg de peso	Sin dato	19000 mg	Ingesta concomitante de etanol
Hwan 2019, caso 1 (24)	Corea del sur Mujer de 24 años, 52 kg	Coreana	8000 mg	
Franck 2002 (25)	Bélgica Hombre de 36 años, 70 kg de peso	No especificada	16000 mg de APAP en un periodo de 3 horas*	Ingesta concomitante de etanol
Matusiack 2009 (26)	Escocia Femenina de 13 años, 50 kg	No especificada	8000 mg de APAP en un periodo de 1 hora. Venía tomando 1 g de APAP cada 6 horas en las 2 semanas previas	

* Del estudio de Halcomb se excluyeron datos de administración conjunta con oxicodona por evidenciar alteración en perfil PK con esta combinación

Análisis farmacocinético

Los métodos paramétricos asumen una distribución normal de los valores para cada parámetro, usan un único punto de soporte que "resume" el valor de los datos pero no la distribución de ellos(28). Por lo anterior decidimos usar el software no paramétrico Pmetrics versión 1.5.1 (*Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics, Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles, CA*) porque ofrece varias ventajas sobre el software paramétrico: es gratuito bajo pedido, funciona bajo R, permite una mejor identificación de subpoblaciones o individuos con comportamiento atípico (*outliers*). Además permite a los usuarios crear un modelo que puede usarse para el control adaptativo de modelos múltiples en un software de optimización de dosis clínica como BestDose(14).

Los diagnósticos del modelo incluyeron la bondad de ajuste de las gráficas de los valores observados versus los predichos, la función objetivo (-2xlog-likelihood, -2LL), los criterios de información de Akaike (AIC) y los criterios de información bayesianos (BIC), la minimización del sesgo y la imprecisión, y la distribución satisfactoria del error de distribución de predicción normalizado (NPDE).

Selección del modelo estructural

Se evaluaron los modelos de 1 compartimento (compartimento central) y de 2 compartimentos (central y periférico), con absorción de primer orden y depuración lineal (CL, o *Clearance*). Ambos modelos incluyen un compartimento adicional de absorción. (Figuras 2A y 2B).

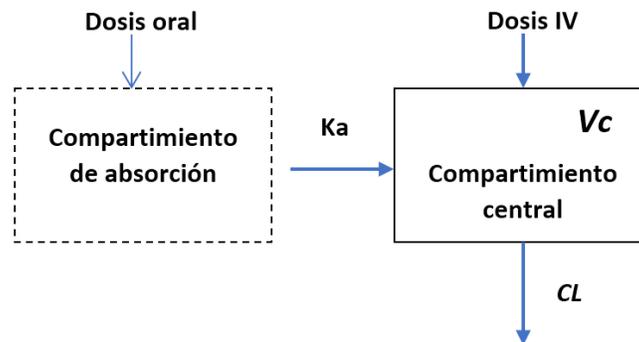


Figura 2A: Modelo con un compartimento de distribución

Donde V_c , Volumen de distribución; K_a , constante de absorción; CL , Clearance

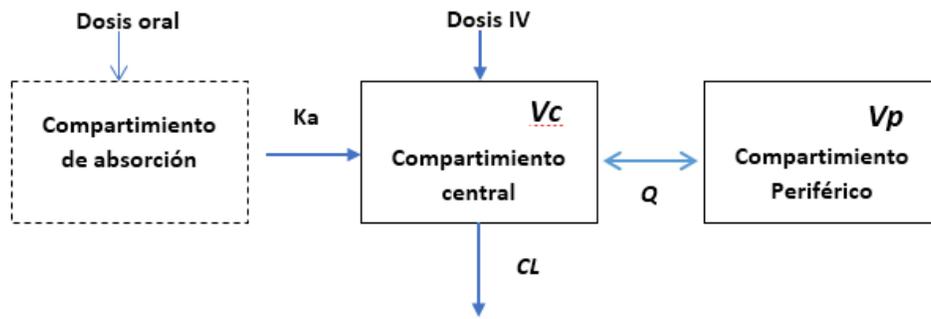


Figura 2B: Modelo con un compartimiento de distribución central y uno periférico

Donde K_a , Constante de absorción; V_c , Volumen de distribución Central; V_d , Volumen de distribución periférico; Q , constante de intercambio intercompartimental; CL , Clearance

Cuando se compararon modelos anidados se consideró estadísticamente significativa una disminución en la función objetivo de 3,84 ($-2 \times \log\text{-likelihood}$, $-2LL$) para un grado de libertad, o 5.99 para dos grados de libertad.

Desde el comienzo se aplicó un escalamiento alométrico del volumen central (V_c) y el CL de acuerdo al método de Anderson y Holford (29), usando un peso de referencia de 70 kg (cercano al valor medio de peso de los adultos incluidos en el modelo):

$$Cl = Cls \times (wt/70)^{0.75} \qquad V = Vs \times (wt/70)$$

Donde: Cl = Clearance individual, Cl_s = Clearance estándar poblacional, V = Volumen del compartimiento (central o periférico), V_s = Volumen estándar del compartimiento (central o periférico), wt = peso del individuo

Ecuación 1: "allometric 3/4 power model" (29)

Usando el mismo escalamiento para el volumen de los compartimientos, también se evaluó para CL un escalamiento alométrico similar al utilizado por Wang *et al.* (30) donde el CL tendría aumento sigmoideo dependiente del peso, entendiendo el peso como un subrogado de la maduración.

$$Cl = Cls \times (wt/70)^k \qquad K = K_0 - \frac{K_{max} \times wt^v}{K_{50}^v + wt^v}$$

Donde

Cl= Clearance individual, **Cl_s**= Clearance estándar poblacional, **wt**= peso del individuo

K= Valor del exponente al peso teórico de 0,

K₅₀= peso al que se alcanza la mayor disminución del exponente

K_{max}= mayor disminución del exponente

γ= Coeficiente de Hill que determina la pendiente de la disminución en el exponente. Dicha disminución varía con un patrón sigmoideo dependiente del peso.

Ecuación 2

Para este escalamiento se probaron coeficientes de *Hill* entre 1.3 y 1.5, K₅₀ entre 6 y 12 kg y se fijó un K_{max} de 0.45.

En *Pmetrics* cada observación está ponderada por $1 / \text{error}^2$. Para la construcción del modelo se escogió un modelo multiplicativo (error gamma):

$$\text{Error} = \text{DE} \times \text{gamma}$$

Donde

DE= desviación estándar del parámetro, y gamma es un parámetro ajustado para capturar el ruido relacionado con la observación, incluyendo errores en la dosificación y la medición.

Ecuación 3

Selección de covariables

Al modelo inicial obtenido se añadieron las covariables en un proceso de adición paso a paso (*stepwise forward additive modelation*) seguido por un proceso de eliminación retrogrado (*backward elimination*). Se evaluaron los covariables género, peso, edad, edad posconcepcional, cirugía abdominal y uso de N acetilcisteína, considerando una variable como significativa si el valor de P era menor que 0.01.

En el modelo estructural final, no se incluyó tiempo de retraso en la absorción (Tlag).

Simulación de Monte carlo y validación

Con base en los puntos de soporte aportados por el modelo, usando un método de *Monte Carlo*, se simuló el comportamiento farmacocinético para recién nacidos con peso entre los 1.5 y 4 kg, niños con peso entre 10 y 25 kg, adultos de 45 a 100 kg. Para los neonatos, niños y adultos con peso menor a 60 Kg se simulaban esquemas de dosificación de 12.5 mg/kg y 15 mg/kg cada 4, 6 u 8 horas, por vía oral (V.O) y vía intravenosa (I.V). Para los adultos con peso mayor a 60 Kg se simulaban esquemas de dosificación de 500 mg cada 6 horas, 1g cada 6 horas o cada 8 horas, V.O e I.V. También se simulaban sobredosis de 150 mg/kg y 200 mg /Kg de APAP por vía oral.

RESULTADOS

Descripción de los individuos

Se incluyeron 35 hombres, 5 mujeres, y de 12 no se especificó género. 10 eran recién nacidos pretérminos, 2 adolescentes y 38 adultos. El individuo de menor edad fue un neonato pretérmino de 26 semanas de gestación y la mayor edad fue un adulto de 36 años. El promedio de peso fue 53.8 kg, (DE:32.2), con rango entre 0.68 y 92.9 Kg. Otras características de los individuos se muestran en la **Tabla 1**.

Análisis farmacocinético

En la **Tabla 2** se muestra la comparación entre los modelos evaluados. De acuerdo con el -2LL, AIC, BIC, sesgo e imprecisión se escogió un modelo de 1 compartimiento, con absorción de primer orden, eliminación lineal, con escalamiento alométrico del volumen y *Clearance* de acuerdo con lo descrito en la ecuación 2, es decir, el *Clearance* sufre un aumento dependiente del peso siguiendo un patrón sigmoideo.

Tabla 2: Comparación entre diferentes modelos compartimentales

	-2LL	AIC	BIC	pBias	pImp	pRMSE	iBias	iImp	iRMSE	pVal
1 compartimiento con ajuste alométrico, exponente 0.75	1030	1041	1057	0.017	22.9	65.1	-0.036	10.3	16.47	NA
1 compartimiento ajuste alométrico exponente con variación sigmoidea	1007	1017	1034	5.29	54	47.5	-0.082	0.95	16.4	5.5E-05
2 compartimiento ajuste alométrico, exponente con variación sigmoidea	1079	1093	1116	43.37	33.7	51	-0.028	0.95	19.8	4.6E-02

-2LL, -2log-likelihood (Función objetiva); AIC, Criterio de información de Akaike; BIC, Criterio de información Bayesiano; pBias, Sesgo poblacional; pImp, imprecisión poblacional; iBias, sesgo individual; iImp, imprecisión individual, RMSE error estándar aleatorio

El modelo de error seleccionado fue multiplicativo (Error *gamma*) y arrojó un valor de 0.32.

Tabla 3: Resumen de los parámetros del modelo poblacional final

	Media	DE	CV%	Var	Mediana	RQ	Shrink%
Ka	5.564	4.747	85.320	22.532	3.823	1.6-9.1	26.83
Vs	36.685	12.188	33.224	148.559	31.564	26.5-46.6	8.16
CLs	8.774	5.418	61.755	29.359	6.12	4.7-12.8	32.13
F	0.566	0.124	21.834	0.015	0.565	0.48-0.59	29.97

Ka, constante de absorción oral (h^{-1}); Vs, Volumen central estándar (L). CLs Aclaramiento (*Clearance*) estándar(L/h). F, Biodisponibilidad oral; DE, desviación estándar, CV%, coeficiente de variación porcentual; RQ, Rango intercuartil. Shrink%, parameter shrinkage percentage.

La mayor variabilidad entre sujetos se observó Ka, con un coeficiente de variación del 85.3%.

Respecto a la bondad de ajuste, la **Figura 3** muestra las gráficas observado Vs Predicho individual y poblacional. El ajuste individual fue excelente, con un R^2 0.97 y una imprecisión mínima. El ajuste poblacional fue bueno, con un R^2 de 0.82 con una imprecisión moderada. En la **Figura S1** del material suplementario se muestra la distribución de residuos ponderados, indicando que hay una distribución aproximadamente normal del error y en general un buen ajuste.

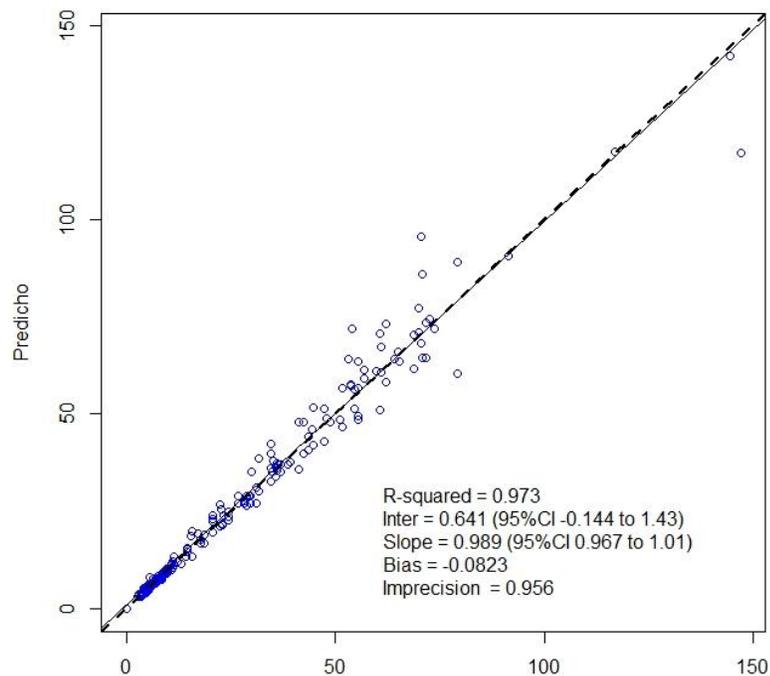
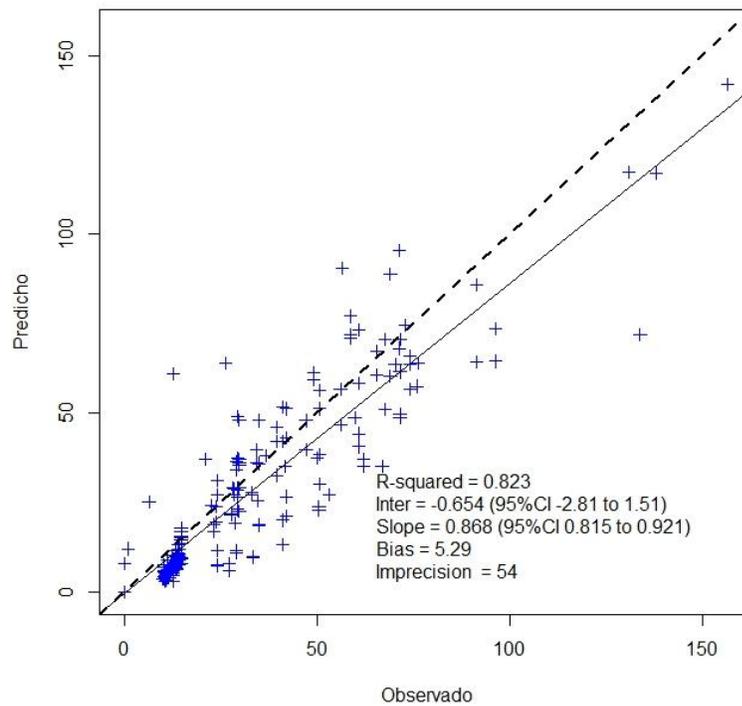


Figura 3: Gráficas de valor Observado VS Predicho.

El panel superior muestra la gráfica observado Vs Predicho poblacional

El panel inferior muestra la gráfica observado Vs Predicho a nivel individual. Ambas gráficas indicaron un buen ajuste del modelo, con la mayoría de los puntos dispersos alrededor de la línea de identidad sin sesgo.

Análisis de covariables

Las variables para evaluar fueron peso, edad, edad posconcepcional (en semanas), cirugía abdominal reciente y uso de N-acetilcisteína. Tras una regresión gradual no se identificaron relaciones significativas.

Simulación de Monte Carlo

Las **Figuras 4 a la 7** muestran los perfiles de concentración tiempo simulados para diferentes tiempos y vías dosificación en individuos con peso de 90 Kg, 45 kg y 1.5 kg

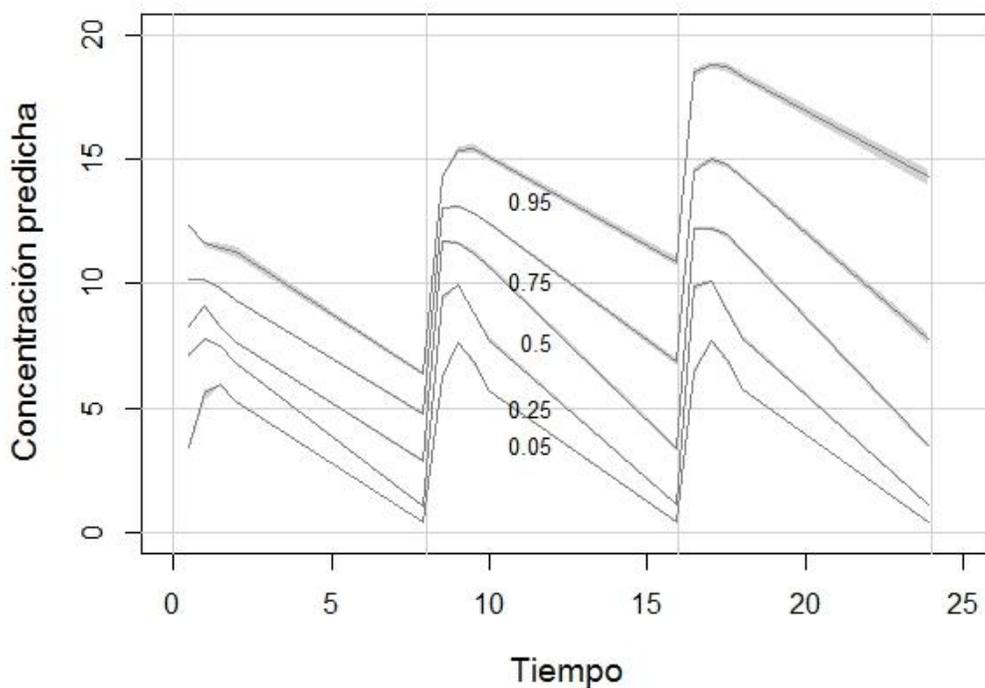


Figura 4: Perfil de concentración simulado para un adulto de 90 kg, dosis de APAP 1g/8h V.O. Tras la primera dosis alrededor del 75% de la población simulada no alcanzaría un pico de concentración en el rango terapéutico (> 10 mg/dL)

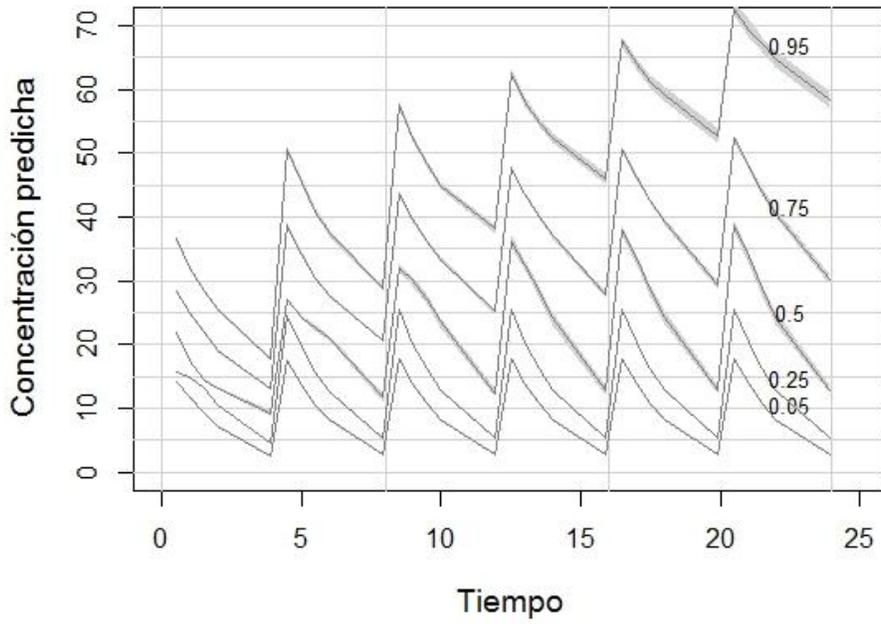


Figura 5: Perfil de concentración simulado para un adulto de 45 kg, dosis de APAP 12.5 mg I.V /4 h.

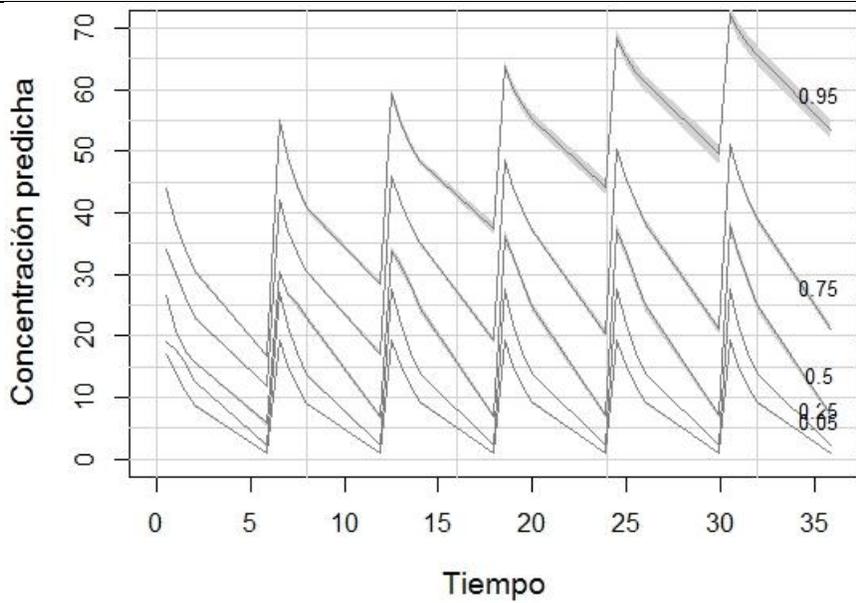


Figura 6: Perfil de concentración simulado para un adulto de 45 kg, dosis de APAP 15 mg IV/6 h

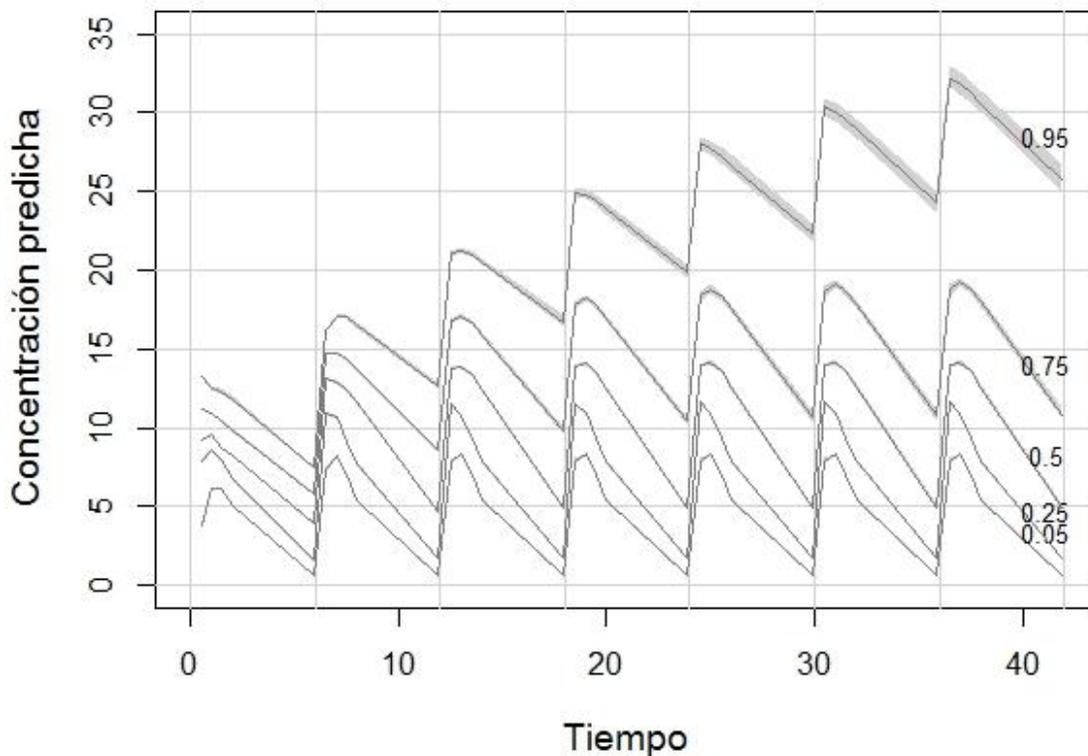


Figura 7: Perfil de concentración simulado para un recién nacido de muy bajo peso (1.5 kg), dosis de APAP 12.5 mg I.V./kg/6h IV.

DISCUSIÓN

Se han descrito numerosos modelos farmacocinéticos de acetaminofén a dosis terapéuticas. Allegaert et al describieron un modelo de dos compartimentos (central y periférico) aplicable a neonatos, en el que el peso, más que la edad posconcepcional, fue la covariable más importante pues contribuía con el 57,5% de la varianza de la depuración del fármaco. Tras el escalamiento alométrico estimaron un Volumen de distribución estándar para el compartimento central (V_{cs}) de 26.6 l/70 Kg, un volumen de distribución estándar para el compartimento periférico (V_{ps}) de 22.7 l/70 Kg, una constante de intercambio intercompartimental (Q) de 16.2 l/h/70kg y una depuración estándar (CLs) promedio de 5 l/h/70kg (9).

Anderson et al construyeron un modelo de 3 compartimentos (deposito, central y periférico) aplicable a adultos. Estimaron un CLs promedio de 16.3 l/70 kg con una variabilidad intersujeto del 40%.

En los dos modelos mencionados el escalamiento alométrico se hizo aplicando el concepto expuesto por Gillooly et al. según el cual la tasa metabólica de un organismo aumenta en función de masa corporal siguiendo una función exponencial de 0,75. A este método se le ha llamado "*allometric ¾ power model*"

Posteriormente Wang, Allaegart et al. describieron un modelo aplicado a un rango de edad más amplio con individuos desde el nacimiento hasta los 34 años. En este modelo se estima que la depuración de APAP crece en función del peso (como subrogado de la maduración) siguiendo un patrón sigmoideal. Es decir, el aumento del Cl depende de un factor exponencial que decrece conforme aumenta el peso, hasta alcanzar un valor mínimo o de *plateau*, siguiendo un patrón sigmoideal de Hill.

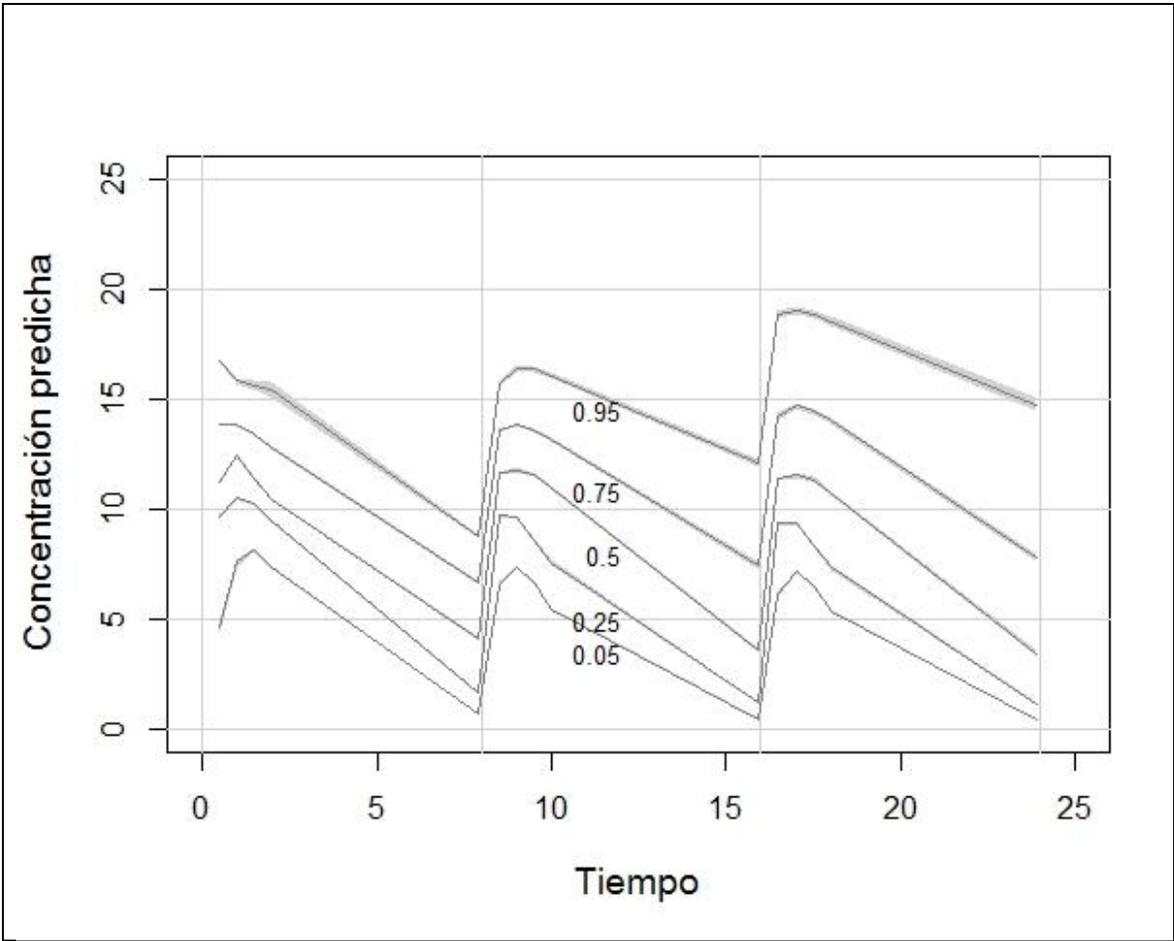
Podría decirse que la estructura de nuestro modelo es una adaptación de este el desarrollado por Wang, allegaert et al, con la sutil diferencia de que el K50 usado por ellos fue 12 Kg, mientras que el K50 que mejor ajustó a nuestros datos fue 11Kg.

Los anteriores modelos se construyeron usando modelación *no linear de efecto mixto*. Este método de modelación de farmacocinética poblacional contempla la variabilidad entre sujetos, la variabilidad residual y el efecto fijo derivado de las covariadas, pero tiene como principal defecto que se asume a priori una distribución normal (unimodal) de la variabilidad, con lo que es posible se pierdan de vista *outliers* o subpoblaciones con comportamiento diferente. El nuestro es el primer modelo no paramétrico aplicado a APAP, el primero que aborda desde dosis terapéuticas hasta sobredosis.

En varias guías y sitios web de referencia medica aún se recomiendan dosis de APAP de 1 g/ 6 h tanto para vía oral como parenteral(31,32), a pesar de que la FDA sugiere, mas no impone, un máximo de 3.25 g al día(33).

Según nuestro modelo, con el esquema de dosificación de 1 g /8h V.O al menos el 75% de las poblaciones con peso superior a 90 Kg no alcanzaría un pico de concentración en rango terapéutico (concentración mayor a 10 mg/dL)(4) por lo que sería útil un ajuste en los esquemas de dosificación. Peeters, Allegaert *et al* encontraron que pacientes con obesidad, a pesar de alcanzar una concentración sérica de APAP menor, tenían una mayor producción del metabolito tóxico, NAPQI (34). Por lo anterior creemos que lo más conveniente sería la implementación de una dosis de carga, en lugar de recomendar un aumento de la dosis general. En la **Figura 8** se muestra como con una dosis de carga de 1.5 g, más del 70% de los individuos con peso de 90 Kg alcanzaría un pico de concentración en rango terapéutico (mayor a 10 mg/dL). Si la dosis de carga es 2 g, más del 95 % de los pacientes simulados alcanzarían rango terapéutico manteniéndose dentro de rangos de concentración no tóxica.

Para personas con peso < 50 kg la dosis de APAP IV recomendada es 12.5 mg/kg IV /4h O 15 mg/kg IV/6h(35). En las **Figuras 5 y 6** se muestran las concentraciones predichas para estos esquemas de dosificación, manteniéndose en rango terapéutico. Si bien no se alcanzan concentraciones tóxicas (mayores a 100 mg/dL), hay una excesiva e innecesaria exposición a concentraciones muy por encima de la terapéutica que en circunstancias especiales podrían favorecer toxicidad (desnutrición, alcoholismo, polifarmacia).



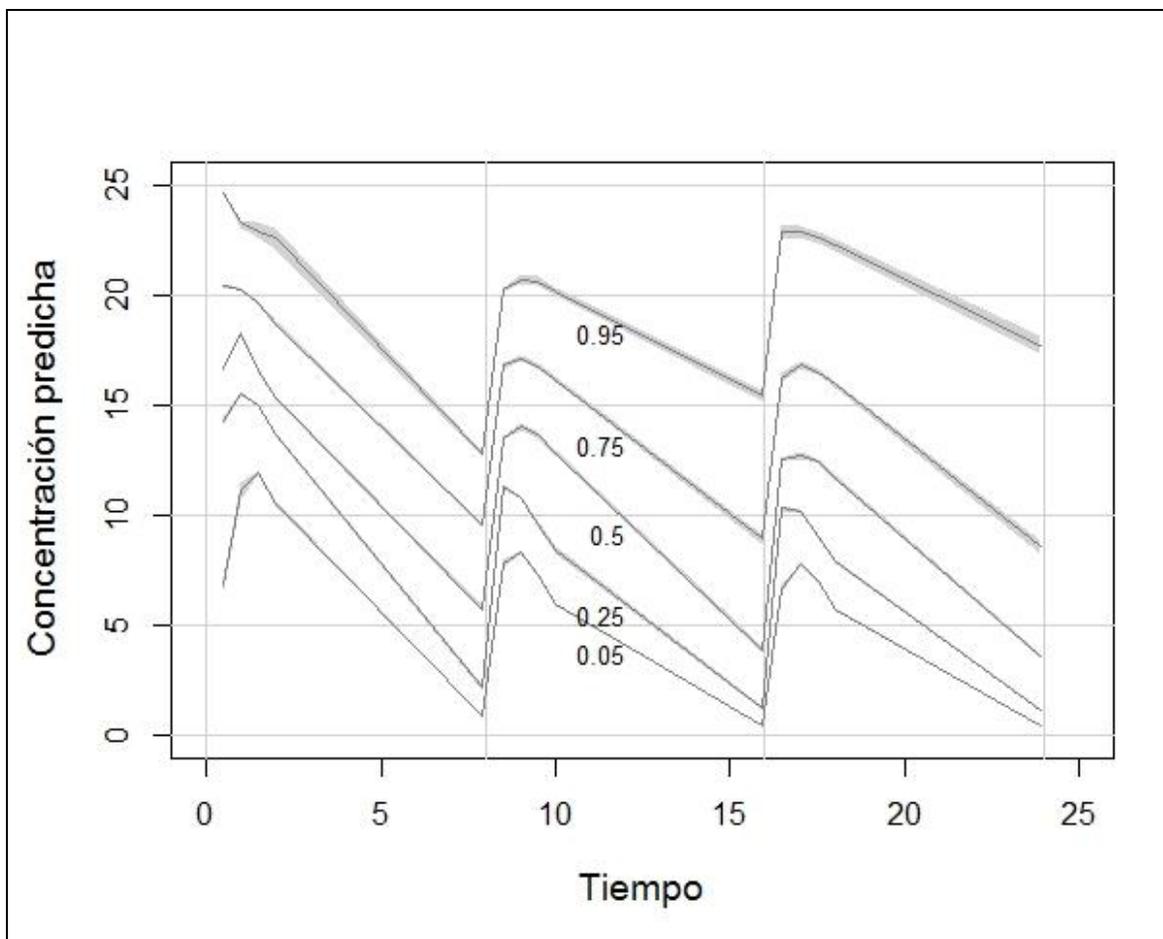
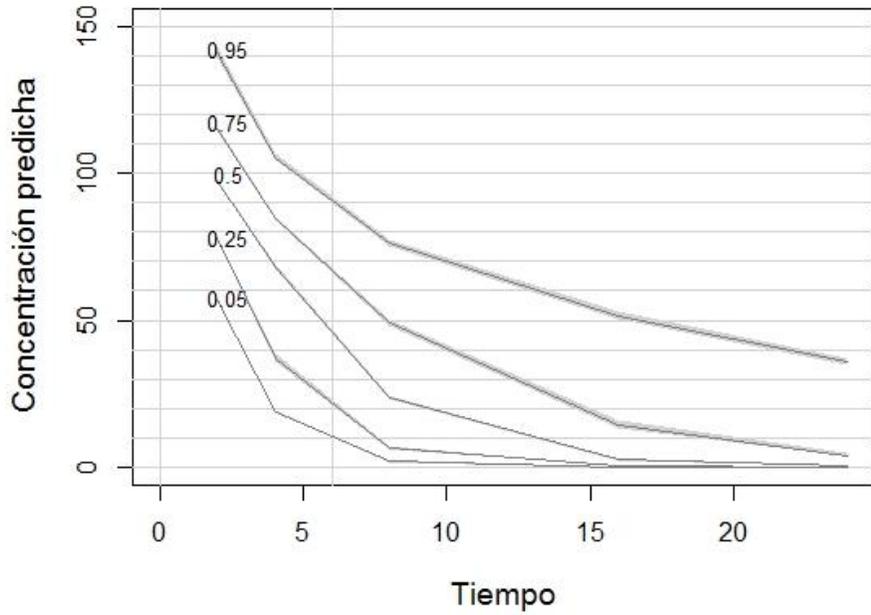


Figura 8:

- A- Perfil de concentración de APAP en individuo de 90 kg de peso, con una dosis de carga de 1.5 g seguida de 1 g cada 8 horas por vía oral.
- B- Perfil de concentración de APAP en individuo de 90 kg de peso, con una dosis de carga de 2 g seguida de 1 g cada 8 horas por vía oral.

Respecto a la predicción en sobredosis, en las **Figura 9** se muestra el perfil de concentración predicho tras una la ingesta de 150 mg/Kg y 200 mg/kg para un individuo de 45 kg. El rango de concentración predicha varía significativamente, por lo que una predicción a partir de la dosis ingerida puede ser inadecuada para guiar la terapia con N-acetilcisteína. La medición de los niveles séricos permitiría limitar el tratamiento a individuos que realmente alcancen concentraciones tóxicas.

Sobredosis APAP 150 mg/Kg



sobredosis APAP 200 mg/Kg

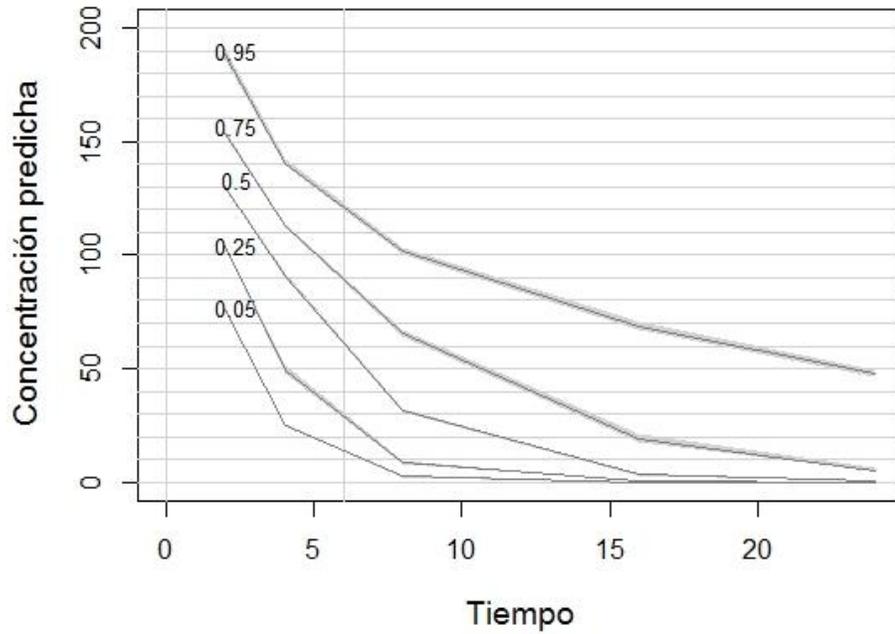


Figura 9: Perfil de concentración simulado para una sobredosis de 200mg/kg (panel superior) y 150 mg/kg (panel inferior) en un paciente de 45 kg

Limitaciones

- Con el envejecimiento hay una disminución de la masa hepática, la absorción y el flujo sanguíneo, además un declinamiento progresivo de la función renal, lo que altera la eliminación de muchos fármacos y sus metabolitos(36). Específicamente para acetaminofén, el envejecimiento se ha relacionado con una disminución en el Cl y un consecuente aumento de la vida media (37,38). *Liukas et al.* concluyeron que en individuos entre 80 y 90 años el AUC de acetaminofén es entre 54 y 68% mayor que en personas menores de 70 años (6). Entre los individuos usados en la construcción de nuestro modelo la mayor edad fue 36 años, lo que puede limitar la aplicación del modelo en adultos mayores.
- Dado que no se tiene dato sobre la etnia para la mayoría de los individuos incluidos, y que provienen de países cuya etnia predominante es la caucásica, este modelo podría no ajustarse a otras etnias. Sería necesaria una validación externa del modelo.
- El modelo no sería aplicado a gestantes pues no se las incluyeron datos de esta población.
- Para lograr que el modelo ajustara fue necesaria la exclusión de los dos individuos con la mayor dosis por kg de peso, 909 mg/Kg/día VO y 310 mg/Kg/día IV.
- A priori, los casos con ingesta oral de más de 40 tabletas fueron excluidos por la posibilidad de formación de farmacobezoar, que podría alterar significativamente el perfil farmacocinético, por tanto, el presente modelo puede ser inadecuado para pacientes que ingieran 40 o más comprimidos de APAP.
- La presencia de enfermedad hepática grave altera significativamente la farmacocinética de acetaminofén (39–41). Este modelo no sería aplicable a personas con enfermedad hepática crónica o cuando hay falla hepática instaurada.
- En nuestro modelo el *shrinkage* (encogimiento) del *Clearance* fue de 32.1%. Un *Shrinkage* por encima de 30% puede inducir o por el contrario camuflar relaciones entre las covariables y parámetros. Por tanto, los valores de *Clearance* encontrados deben ser interpretados con cautela (42).

Conclusiones

- Con el presente modelo el perfil farmacocinético de APAP es predecible con aceptable precisión para individuos entre los 0 y 36 años, incluyendo neonatos pretérmino. La máxima dosis recibida que fue posible ajustar al modelo fue de 228 mg/kg/día (25).
- Nuestro modelo muestra que el esquema convencional de dosificación (1 g V.O/8h) es inadecuado para individuos sobre 90 kg, por lo que se sugiere una dosis de carga de 1.5 a 2 g/V.O.
- El esquema de 12.5 mg IV/kg/ 4h en neonatos lleva a concentraciones supratrapeuticas en neonatos de muy bajo peso. Para reducir la exposición a concentraciones elevadas del fármaco se sugiere preferir el esquema de 15 mg IV/Kg/6h.

- Los esquemas de 12.5 mg IV/kg/ 4 h y 15 mg IV/Kg/6h en personas con peso menor a 50 Kg lleva a concentraciones supratrapéuticas. se sugiere preferir el esquema de 15 mg IV/Kg/8h.

Agradecimientos

Damos las gracias al Dr Michael E. Mullins por compartir el set de datos de su estudio Pharmacokinetic Effects of Diphenhydramine or Oxycodone in Simulated Acetaminophen Overdose(15) cullos datos aportaron significativamente al desarrollo de este modelo.

Declaración conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

El presente estudio no recibió financiamiento por parte de ninguna entidad.

Bibliografía

1. Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):552–9. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206914
2. Blieden M, Paramore LC, Shah D, Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 May 1;7(3):341–8. Available from: <https://doi.org/10.1586/17512433.2014.904744> DOI:10.1586/17512433.2014.904744
3. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res*. 2016;9:515–34.
4. Gibb IA, Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: Interpreting the plasma concentration. *Arch Dis Child*. 2008;93(3):241–7. DOI:10.1136/adc.2007.126896
5. Hendrickson RG. ACETAMINOPHEN. In: Hoffman R, Howland M, Lewin N, Nelson L, Goldfrank L, editors. *Goldfrank's Toxicologic emergencies*. 2015; 2015. p. 850.
6. Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, Virolainen P, Niemi M, Neuvonen PJ, et al. Pharmacokinetics of intravenous paracetamol in elderly patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):121–9. DOI:10.2165/11537240-000000000-00000
7. Yin OQ, Tomlinson B, Chow a H, Chow MS. Pharmacokinetics of acetaminophen in Hong Kong Chinese subjects. *Int J Pharm*. 2001;222(2):305–8.
8. Allegaert K, Peeters MY, Beleyn B, Smits A, Kulo A, Calsteren K Van, et al. Paracetamol pharmacokinetics and metabolism in young women. *BMC Anesthesiol*. 2015;1–11. DOI:10.1186/s12871-015-0144-3

9. Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: Size matters most. *Arch Dis Child*. 2011 Jun;96(6):575–80. DOI:10.1136/adc.2010.204552
10. Court MH, Peter I, Hazarika S, Vasiadi M, Greenblatt DJ, Lee WM. Candidate gene polymorphisms in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2014;42(1):28–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104197> DOI:10.1124/dmd.113.053546
11. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Osterthaler KM, Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. In: *Clinical Toxicology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 1213–415. DOI:10.1080/15563650.2018.1533727
12. Vliegthart ADB, Kimmitt RA, Seymour JH, Homer NZ, Clarke JI, Eddleston M, et al. Circulating acetaminophen metabolites are toxicokinetic biomarkers of acute liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(4):531–40. DOI:10.1002/cpt.541
13. Mutsaers A, Green JP, Sivilotti MLA, Yarema MC, Tucker D, Johnson DW, et al. Changing nomogram risk zone classification with serial testing after acute acetaminophen overdose: a retrospective database analysis. *Clin Toxicol* [Internet]. 2019;57(6):380–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1529320> DOI:10.1080/15563650.2018.1529320
14. Neely M, van Guilder M, Yamada W, Schumitzky A, Jelliffe R. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a non-parametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Moni*. 2012;34(4):467–76. DOI:10.1097/FTD.0b013e31825c4ba6.Accurate
15. Halcomb SE, Sivilotti MLA, Goklaney A, Mullins ME. Pharmacokinetic effects of diphenhydramine or oxycodone in simulated acetaminophen overdose. *Acad Emerg Med*. 2005;12(2):169–72. DOI:10.1197/j.aem.2004.10.014
16. Shively CA, Vesell ES. half-life in man. 1975;413–24.
17. Depré M, van Hecken A, Verbesselt R, Tjandra-Maga T, Gerin M, de Schepper P. Tolerance and pharmacokinetics of propacetamol, a paracetamol formulation for intravenous use. *Fundam Clin Pharmacol*. 1992;6(6):259–62. DOI:10.1111/j.1472-8206.1992.tb00119.x
18. Van Ganzewinkel CJJ, Mohns T, Van Lingen RA, Derijks LJ, Andriessen P. Paracetamol serum concentrations in preterm infants treated with paracetamol intravenously: A case series. *J Med Case Rep*. 2012;6:1–5. DOI:10.1186/1752-1947-6-1
19. Figueroa-Urbe AF, Pérez-Sandoval LL. Sobredosis de paracetamol en un recién nacido: Reporte de un caso. *Rev Mex Pediatr* [Internet]. 2017;84(2):66–71. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp172e.pdf>
20. De La Pintièrre A, Beuchée A, Bétrémieux PE. Intravenous propacetamol overdose in a term newborn [8]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(4):3–4. DOI:10.1136/fn.88.4.f351-b
21. Beringer RM, Thompson JP, Parry S, Stoddart PA. Intravenous paracetamol overdose: Two case reports and a change to national treatment guidelines. *Arch Dis Child*. 2011;96(3):307–8. DOI:10.1136/adc.2010.192005

22. Nevin D, Shung J. Correspondence: Intravenous paracetamol overdose in a preterm infant during anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(1):105. DOI:10.1111/j.1460-9592.2009.03209.x
23. Hengy B, Hayi-Slayman D, Page M, Christin F, Baillon JJ, Ber CE, et al. Insuffisance rénale aiguë lors d'intoxication à l'acétaminophène: À propos de trois cas. *Can J Anesth*. 2009;56(10):770–4. DOI:10.1007/s12630-009-9155-1
24. Ahn JH, Cho YS, Cho GC. Elevated procalcitonin levels in patients with acetaminophen intoxication: Two case reports: A CARE-compliant article. *Med (United States)*. 2020;99(7). DOI:10.1097/MD.00000000000018882
25. Verschuren F, Thys F, Wittebole X, Janssens P, Elgariani A, Marion E, et al. Effervescent paracetamol poisoning: A case report. *Eur J Emerg Med*. 2002;9(4):339–41. DOI:10.1097/00063110-200212000-00009
26. Matusiak R, Harley KE. Paracetamol overdose in a teenager following placement of a fixed appliance. *Dent Update*. 2009;36(1):33–5. DOI:10.12968/denu.2009.36.1.33
27. Steelman R, Goodman A, Biswas S, Zimmerman A. Metabolic Acidosis and Coma in a Child with Acetaminophen Toxicity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43(2):201–3. DOI:10.1177/000992280404300213
28. Jelliffe RW, Neely M, editors. *Individualized Drug Therapy for Patients. Basis Foundations, Relevant Software and Clinical Applications*. 1st ed. London, United Kingdom: Academic Press, Elsevier; 2017.
29. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008 Feb;48(1):303–32. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094708
30. Wang C, Allegaert K, Tibboel D, Danhof M, Van Der Marel CD, Mathot RAA, et al. Population pharmacokinetics of paracetamol across the human age-range from (pre)term neonates, infants, children to adults. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(6):619–29. DOI:10.1002/jcph.259
31. Tylenol (acetaminophen) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/tylenol-acetaminophen-343346>
32. Acetaminophen Dosage Guide with Precautions - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.drugs.com/dosage/acetaminophen.html>
33. What are the recommended maximum daily dosages of acetaminophen in adults and children? [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.medscape.com/answers/820200-27207/what-are-the-recommended-maximum-daily-dosages-of-acetaminophen-in-adults-and-children>
34. Peeters MYM. Morbidly Obese Patients Exhibit Increased CYP2E1-Mediated Oxidation of Acetaminophen. 2016; DOI:10.1007/s40262-015-0357-0
35. Ofirmev (acetaminophen IV) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/ofirmev-acetaminophen-iv-999610>

36. Mitchell SJ, Kane AE, Hilmer SN. Age-related changes in the hepatic pharmacology and toxicology of paracetamol. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011;2011. DOI:10.1155/2011/624156
37. Triggs EJ, Nation RL, Long A, Ashley JJ. Pharmacokinetics in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 1975 Jan;8(1):55–62. DOI:10.1007/BF00616415
38. Knepper MA, Kwon T-H, Nielsen S. Molecular Physiology of Water Balance HHS Public Access. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1349–58. DOI:10.1056/NEJMra1404726
39. Forrest JAH, Adriaenssens P, Finlayson NDC, Prescott LF. Paracetamol metabolism in chronic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;15(6):427–31. DOI:10.1007/BF00561743
40. Hoyumpa AM, Schenker S. Is glucuronidation truly preserved in patients with liver disease? *Hepatology*. 1991;13(4):786–95. DOI:10.1002/hep.1840130428
41. PRESCOTT LF, WRIGHT N. The effects of hepatic and renal damage on paracetamol metabolism and excretion following overdose.: A pharmacokinetic study. *Br J Pharmacol*. 1973;49(4):602–13. DOI:10.1111/j.1476-5381.1973.tb08536.x
42. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: Problems and solutions. *AAPS J* [Internet]. 2009 Sep [cited 2020 Jul 10];11(3):558–69. Available from: /pmc/articles/PMC2758126/?report=abstract DOI:10.1208/s12248-009-9133-0