



Dosificación en situaciones de sobrepeso y obesidad

Estado de los conocimientos,
indicaciones de ajuste y metodología
recomendada

Pedro J Alcalá Minagorre

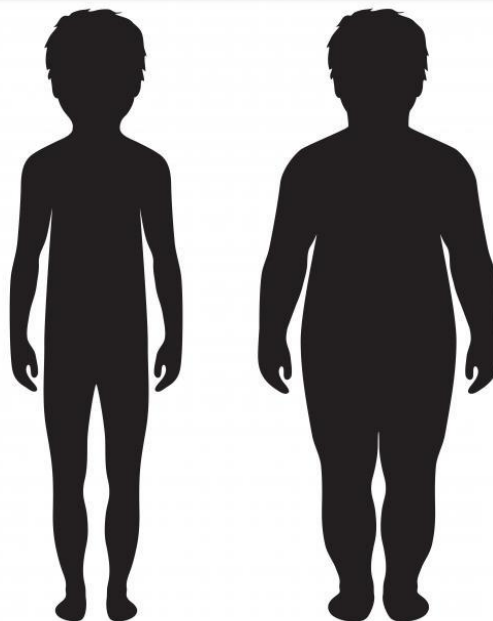
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante

*El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés
relacionado con el contenido de la ponencia*

Supuesto práctico

6 años 11 meses 115 cm (p13)

Francisco (ficticio)
Peso 22 kg (p32)
IMC 16,6 (p54)



Juan (ficticio)
Peso 39 kg (p97)
IMC 29,49 (p>99)

¿Se puede asumir la dosificación por Kg en el caso de Juan?

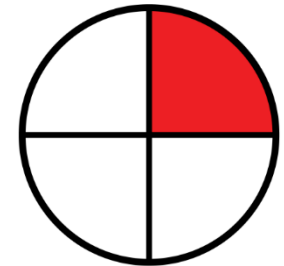
¿Esta práctica es correcta, o conlleva algún riesgo?

¿Es necesario algún ajuste? ¿En qué casos?

¿Cómo puedo llevarlo a cabo en mi práctica clínica?

Magnitud del problema

- Exceso de peso (sobrepeso y obesidad) = 25% población escolar
- Obesidad ↔ enfermedades crónicas
- Riesgo errores en la dosificación
- Reto para la seguridad en la práctica asistencial



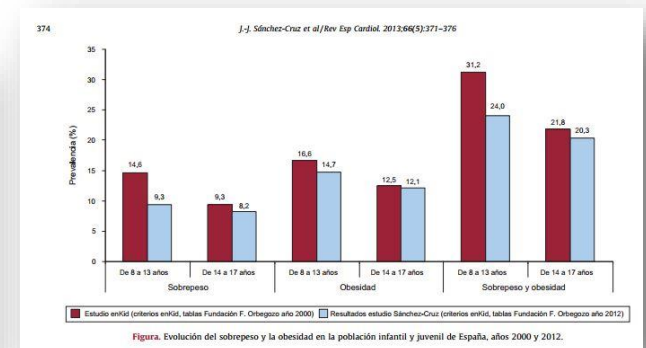
ARTICLE

Adverse Drug Event-Related Emergency Department Visits Associated With Complex Chronic Conditions

AUTHORS: James A. Feinstein, MD, MPH^{a,b}, Chris Feudtner, MD, PhD, MPH,^c and Allison Kempe, MD, MPH^{a,b}

^aChildren's Outcomes Research Program, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado; ^bDivision of General Pediatrics;

WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Children who experience outpatient adverse drug events represent 0.5% of pediatric emergency department visits. The subset of children with complex chronic conditions often take multiple medications, but



Magnitud del problema

ADC Education & Practice MA Pediatrics

Pharmacy update

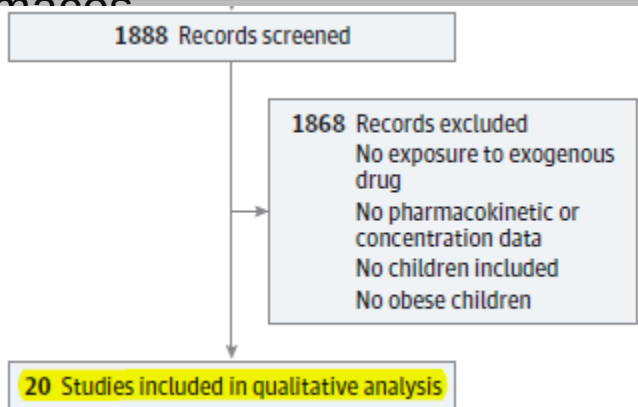
Dosing dilemmas in obese children

H Mulla,¹ T N Johnson²

Children With Obesity

Margreet W. Harskamp-van Ginkel, MD; Kevin D. Hill, MD; Kristian Becker, BA; Daniela Testoni, MD, MHS; Michael Cohen-Wolkowicz, MD, PhD; Daniel Gonzalez, PharmD, PhD; Jeffrey S. Barrett, PhD; Daniel K. Benjamin Jr, MD, PhD, MPH; David A. Siegel, MD; Patricia Banks, BS; Kevin M. Watt, MD, for the Best Pharmaceuticals for Children Act-Pediatric Trials Network Administrative Core Committee

- Caren para la mayoría de fármacos
- Estudios grupos para la seguridad para:
 - la industria
 - autoridades
 - las sociedades
- Los estudios de desarrollo de fármacos han de reflejar las características de la población de niños con obesidad



LOW PRIORITY

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Consensus is lacking on the most appropriate weight-based dosing strategy for obese children. Prospective pharmacokinetic trials in obese children are needed to ensure therapeutic efficacy and enhance drug safety.

Magnitud del problema

- Ausencia de información específica en FT:
 - Medicamentos más prescritos
 - Medicamentos de alto riesgo

An Pediatr (Barc). 2013;79(6):360-366

 ANALES DE PEDIATRÍA
www.elsevier.es/anpediatr

ORIGINAL

 GOBIERNO DE ESPAÑA
 MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
 agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La AEMPS Medicamentos de uso humano Medicamentos veterinarios Productos sanitarios Cosméticos

Presentación Acceso a la aplicación Búsqueda por descripción clínica Nomenclátor de prescripción Registro de medicamentos

Inicio » Medicamentos de uso humano

► Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA

Criterios de búsqueda (puede rellenar uno o más criterios)

Medicamento Laboratorio titular

Principio Activo Código Nacional

Implications: Insufficient information exists to guide dosing in obese children for any of the emergency care drugs reviewed. This knowledge gap is alarming, given the known PK changes that occur in the setting of obesity. Future clinical trials examining

Magnitud del problema

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Childhood Obesity and Survival After In-Hospital Pediatric Cardiopulmonary Resuscitation

AUTHORS: Vijay Srinivasan, MD,^a Vinay M. Nadkarni, MD,^a Mark A. Helfaer, MD,^a Scott M. Carey,^b and Robert A. Berg, MD,^a for the American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators

^aDepartment of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; and ^bDepartment of Bioinformatics, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland

KEY WORDS

cardiopulmonary resuscitation; childhood obesity; survival



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Childhood obesity is a public health crisis of epidemic proportions. CPR and advanced life support for obese children experiencing cardiopulmonary arrest may be complicated by difficulties with CPR quality and drug dosages.



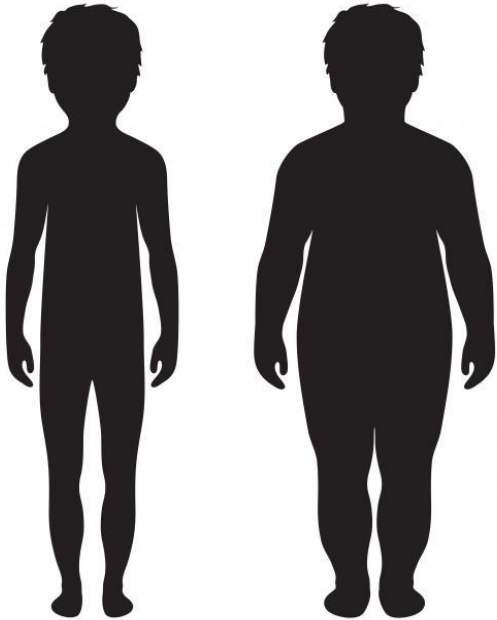
WHAT THIS STUDY ADDS: Childhood obesity is associated with a lower rate of survival to hospital discharge after in-hospital, pediatric CPR.



Obesidad → FR peor pronóstico tras RCP intrahospitalaria

- Masaje cardiaco menos efectivo
- Exceso energía en desfibrilador
- Dosificación de fármacos potencialmente peligrosa (sobre/infradosificación)

Primera pregunta



¿Se puede asumir la
prescripción por kg en el
caso de Juan?

¿Esta práctica es
correcta, o conlleva algún
riesgo?



Farmacología y Obesidad

La obesidad → cambios composición corporal:

↑↑ masa grasa > ↑ masa magra

75% de exceso peso → tejido graso

Masa grasa = 30-50% de PCT

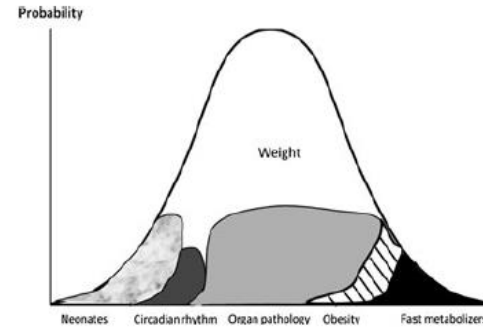
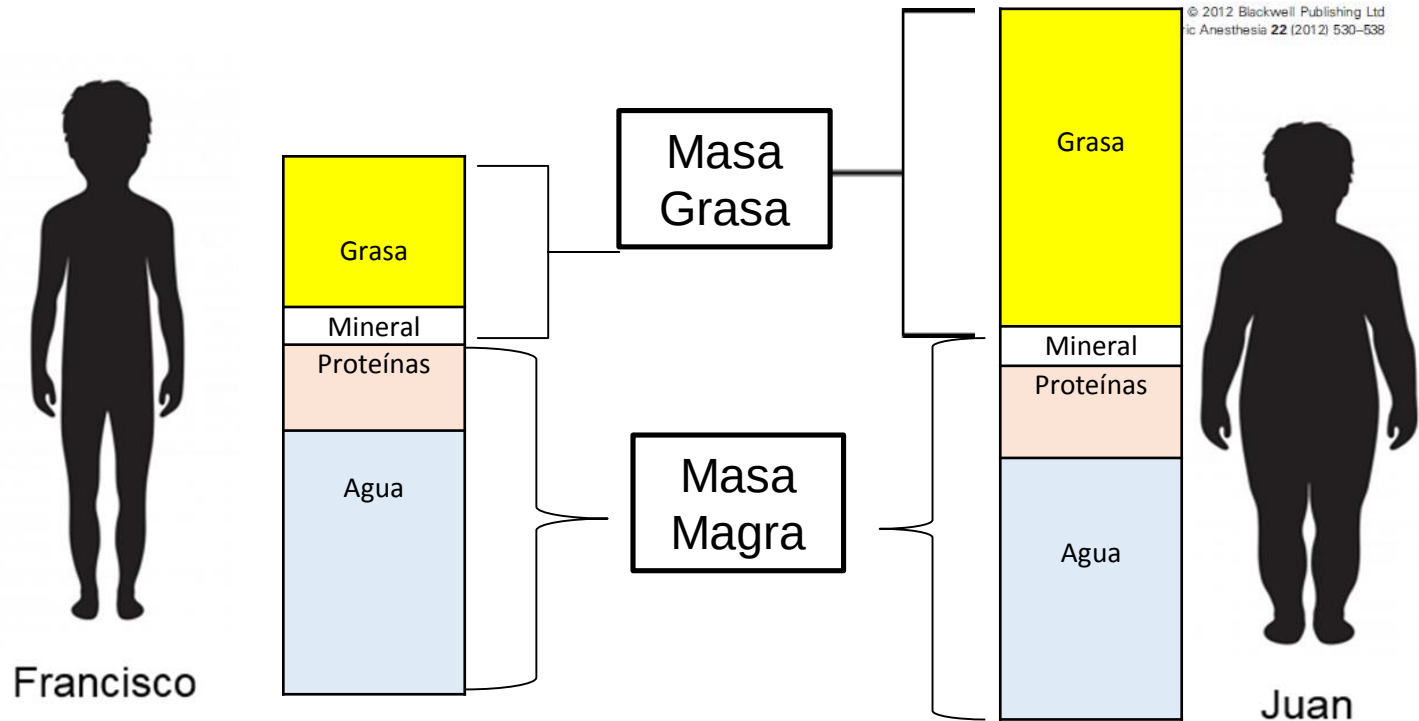


Figure 3 Schematic representation of factors contributing to clearance variability in children (adapted from Sambol NC, CDD/SUMC 1997).



Farmacología y obesidad

La obesidad puede alterar:

- parámetros farmacocinéticos
- farmacodinamia de determinados fármacos

- Escasez estudios pediatría
- Extrapolación datos población adulta
- Falsas predicciones farmacocinética



JPPT

REVIEW ARTICLE

Pharmacokinetics and Drug Dosing in Obese Children

Jennifer G. Kendrick, PharmD,¹ Roxane R. Carr, PharmD,^{1,2} and Mary H.H. Ensom, PharmD^{1,2}

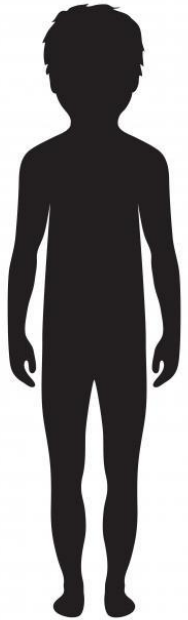
Dosificación basada en Peso Corporal Total (PCT)

Asume peso y
talla normal para
su edad

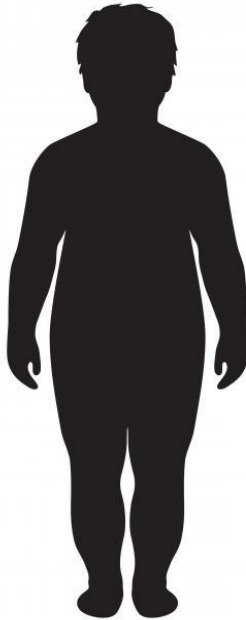
En niños obesos
puede generar
sobredosificación
y dosis >> adultos



Siguiente pregunta

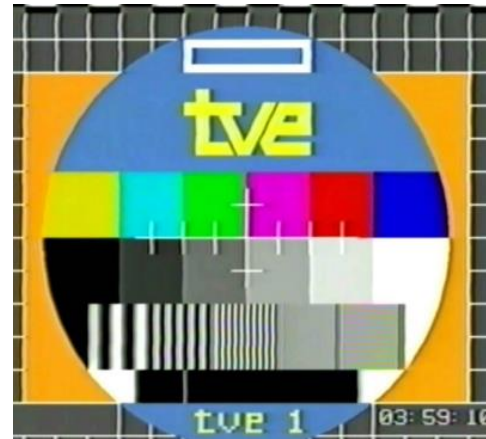


Francisco



Juan

¿Es necesario algún
ajuste?



¿En qué casos?

Descriptores corporales



Peso Corporal total (PCT)= Peso del paciente en Kg

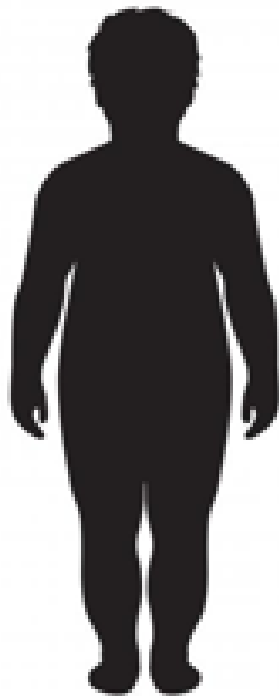
Peso Corporal Ideal (PCI) = Peso deseable para edad, sexo; talla

Peso Ajustado (PA)= $PCI + [\text{factor del fármaco} \times (PCT - PCI)]$

Peso Magro= PCT- peso graso

Superficie Corporal

Descriptores corporales



Juan

39 kg

- **Peso Corporal Total**

21,8 kg

- **Peso Corporal Ideal (met IMC)**

- $PCI = (p50 \text{ del IMC para la edad}) \times (altura \text{ real m})^2$
- $16,4 \times 1,15^2$

28,8 kg

- **Peso Corporal ajustado para paracetamol**

- $PA = PCI + [factor \text{ del fármaco} \times (PCT - PCI)]$
- *Paracetamol, factor 0,4*
- $21,8 + [0,4 \times (17,2)]$

Factores del fármaco a considerar



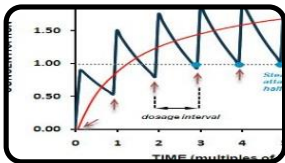
Liposolubilidad



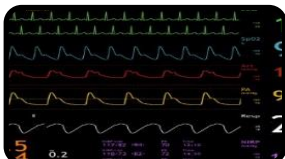
Unión a proteínas



Margen terapéutico



Administración:
carga/mantenimiento



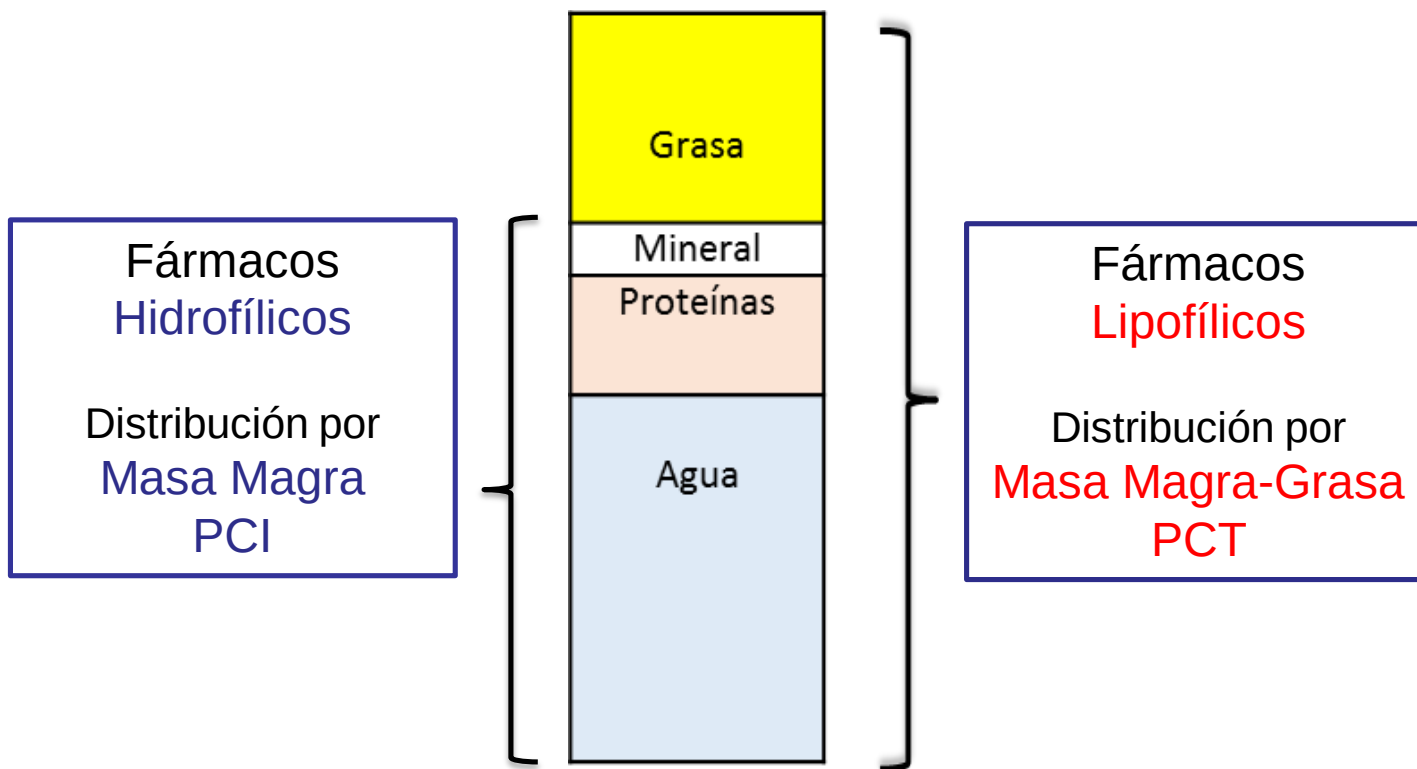
Magnitud del efecto

Recomendaciones generales

- No sobrepasar dosis adultos (incluso con el PCI)
- A considerar:
 - función renal y hepática
 - interacciones medicamentosas
 - comorbilidad
- Menores de 2 años → Abordaje individual
 - sobrepeso/obesidad no establecido
 - repercusión desconocida
- Precaución → las medicaciones críticas
- Si es posible → monitorizar niveles plasmáticos



Bases para el ajuste



Tomado de C. F. Carasco et al. Review of age based weight estimates for paediatric resuscitation drugs. *Br J Clin Pharmacol* (2016) 81 849– 856

Bases para el ajuste

Distribución condicionada por liposolubilidad

- Fármaco hidrosoluble, con $\downarrow V_d$ y $\downarrow$ unión a prot
Riesgo de sobredosificación si se emplea el **PCT**



- Fármacos lipofílicos, con $\uparrow V_d$
Riesgo de infradosificación si se emplea el **PCI**



Recomendaciones ajuste

Hidrofílicos

- Peso Corporal Ideal

Parcialmente lipofílicos

- Peso Ajustado

Lipofílicos

- Peso Corporal Total
- Si riesgo de toxicidad → PCI

No siempre hay correlación entre:

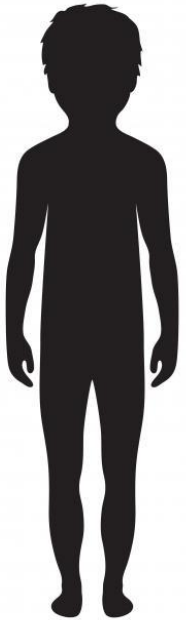
- Características del fármaco
- Descriptor corporal empleado
- Niveles plasmáticos obtenidos



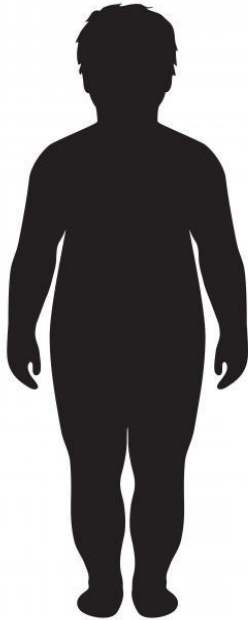
Impact of Obesity on Drug Metabolism and Elimination in Adults and Children

Margreke J.E. Brill,^{1,2} Jeroen Diepstraten,¹ Anne van Rongen,¹ Simone van Kralingen,³ John N. van den Anker^{4,5} and Catherijne A.J. Knibbe^{1,2}

Última pregunta



Francisco



Juan

¿Cómo puedo
aplicar estos
conocimientos
cabo en mi
práctica clínica?



Experiencia en otros centros

Guideline No: 0/C/13:7034-01:01

Guideline: Drug Dosing for Overweight and Obese Patients - SCH



DRUG DOSING FOR OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS - SCH

PRACTICE GUIDELINE *

DOCUMENT SUMMARY/KEY POINTS

- Traditionally children are dosed according to total body weight (TBW) with consideration of age with the assumption of normal size and function. However, this may not hold true for obese children since an increase in weight is not composed of similar proportions of tissue.
- There is limited data available on dosing obese children, recommendations made are extrapolated from pharmacokinetics and adult obesity data.
- Doses must be based on the patient characteristics, characteristics of the patient and the clinical scenario.
- Care must be taken that doses do not exceed that of adult recommendations.



CLINICAL REPORT

Development of recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children

EMMA L. ROSS, JUSTIN HEIZER, MARK A. MIXON, JENNIFER JORGENSEN, CONNIE A. VALDEZ, ANGELA S. CZAJA, AND PAMELA D. REITER

Childhood obesity has become a significant public health problem in the United States.¹ The pharmacologic management of obese children can be particularly challenging for healthcare professionals.^{2,3} Not only is there a paucity of approved indications by the Food and Drug Administration (FDA) for the pediatric population, there is also a lack of expert consensus regarding the proper dosing weight to use. During the medication-approval process, FDA develops dosing recommendations based on safety and efficacy findings from clinical trials. The majority of studies, however, exclude children and other patients with chronic conditions, including obesity, thus limiting the generalizability

Purpose. The development and use of a decision support tool to help formulate recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children are described.

Methods. Medications prescribed in 2010 to critically ill infants and children (younger than 18 years) were identified from the Pediatric Health Information System. The most commonly prescribed and therapeutically monitored medications were extracted. Supportive evidence for obesity dosing was identified through a standardized computerized search involving medical subject heading terminology and age filters using PubMed and Ovid. A usefulness scoring system was developed to rate the strength and applicability of the literature to critically ill obese children. A decision support tool was then created to aid in the formulation of a dosing weight for each medication based on the useful-

primary literature, and consideration of clinical consequences of underdosing or overdosing.

Results. A total of 113 medications were evaluated, and 122 discrete citations, supporting 66 medications, were reviewed. Seventy-two percent of citations had general obesity dosing information, and 13% had pediatric-specific information. The overall mean usefulness score was 5.1 ± 4.7 (median, 7). The decision support tool was incorporated to make final dosing weight recommendations for obese children. Ultimately, total body weight was recommended for 52 medications, adjusted weight for 43 medications, and ideal body weight for 18 medications.

Conclusion. The inadequacy of obesity dosing information for most medications commonly ordered for children admitted to a pediatric intensive care unit led to the development of a decision support tool to aid

Aplicación en nuestro centro

GUÍA ORIENTATIVA PARA LA DOSIFICACIÓN EN NIÑOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Servicio de Pediatría

Servicio de Farmacia

Sección de Farmacología Clínica



Fecha de Aplicación: Diciembre de 2015

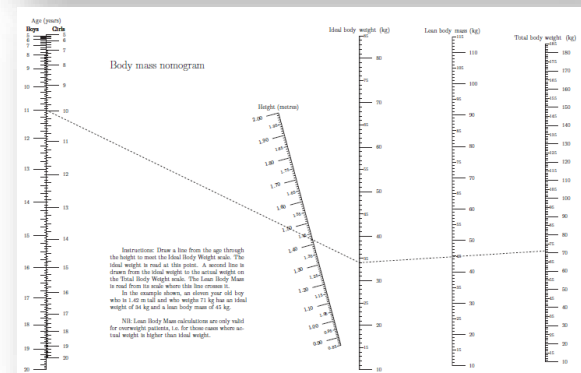
Revisión: anual



10.- Table resumen para la dosificación de fármacos/líquidos y electrolitos en situación de sobrepeso/obesidad en edad pediátrica

Descriptor corporal recomendado para el cálculo de dosis de fármacos en situación de sobrepeso/obesidad en edad pediátrica. Se destacan en negrita los fármacos en los que se han realizado estudios específicos en población obesa infantil. PCI (peso corporal ideal), PCT (peso corporal total), PA (peso ajustado). Véase apartado 2, definiciones operacionales.

Fármaco	Descriptor corporal recomendado	Comentarios	Dosis máxima adultos
RCF y emergencias			
Adenosina	PCI	Ross et al ¹⁴⁶	1ª dosis 6 mg/2ª dosis 12 mg
Adrenalina	PCI	Ross et al ¹⁴⁶	1 mg/dosis
Amiodarona	PCT	Ross et al ¹⁴⁶ , Araki ¹⁴⁶	150 mg
Atropina	PCT	Ross et al ¹⁴⁶ , Cannon ¹⁴⁶ peso magro	0,5 mg/dosis
Dobutamina	PCI	Ross et al ¹⁴⁶	40 mcg/kg/min
Dopamina	PCI	Ross et al ¹⁴⁶	20 mcg/kg/min
Flumazenilo	PCI	Taketomura ¹⁴⁶ (VD 0,54/kg) Vida media inferior a 80D, puede requerir repetir las dosis	0,2 mg por dosis (1mg dosis máx acumulada)
Fentanilo	PCI	Ajustado 0,25 Ross ¹⁴⁶ Alta susceptibilidad de los niños más pequeños	
Succinilcolina	PCT	Adultos	1 mg/kg/dosis
Fenitoína	PCI	Mullis ¹⁴⁶ et al. Carga y mantenimiento	800 mg
Benzodiazepinas	Dosis de carga PCI	Si requiere dosis de repetición, ajustar por peso, vigilando respuesta terapéutica. Administrar lentamente para evitar el riesgo de apnea	



Líquidos, electrolitos, hemoderivados

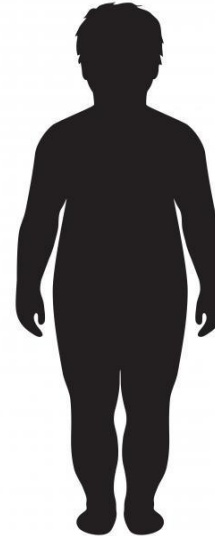
22 kg

39 kg

NB 1540 (64ml/h)

[Hematíes] 330 ml

IgIV 5% (2g/kg) 44 g (880ml)



NB 1880 ml (78ml/h) **+18%**

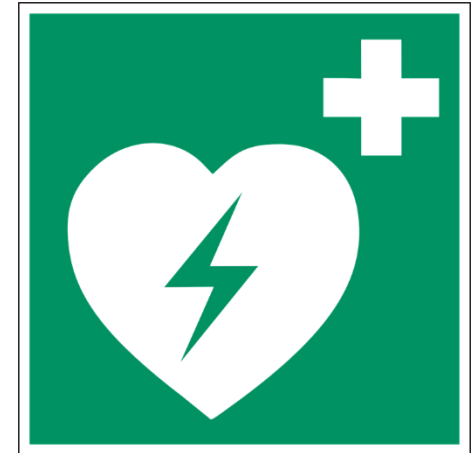
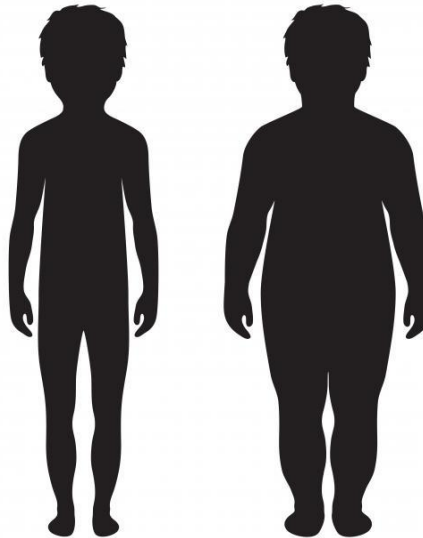
[Hematíes] 585 ml

IgIV 5% (2g/kg) 78 g (1560ml)

+43%

- Holliday -Segar → p50 de peso en cálculo calórico/agua/electrolitos
- Volumen de sangre circulante/kg en obesos → mejor correspondencia masa magra
 - **Electrolitos**: hidrofílicos, ↓Vd, escasa ventana terapéutica → usar **PCI**
 - **Fluidos y hemoderivados** → utilizar **SC** o el **PCI**
 - **Ig IV**: si PCT > 20% del PCI → emplear **PCI**

Situación RCP/emergencia vital



JPPT

CLINICAL INVESTIGATION

**Pilot Comparison of Three Cardiopulmonary Resuscitation
Medication Dosing Strategies in Overweight Children**

Situaciones de emergencia vital



- **PALS** (2010-15): *“No hay datos sobre la seguridad del ajuste de las dosis de los medicamentos de RCP en los pacientes obesos”*
- Ante la duda emplear PCI:
 - Mayoría fármacos → hidrofílicos
 - Margen terapéutico estrecho
 - Bolos de carga
 - La mayoría obesidad leve/moderada
- Como excepción, emplear el PCT:
 - Succinilcolina
 - Atropina
 - Amiodarona



British Journal of Clinical
Pharmacology

Br J Clin Pharmacol (2016) 81 849–856 849

REVIEW

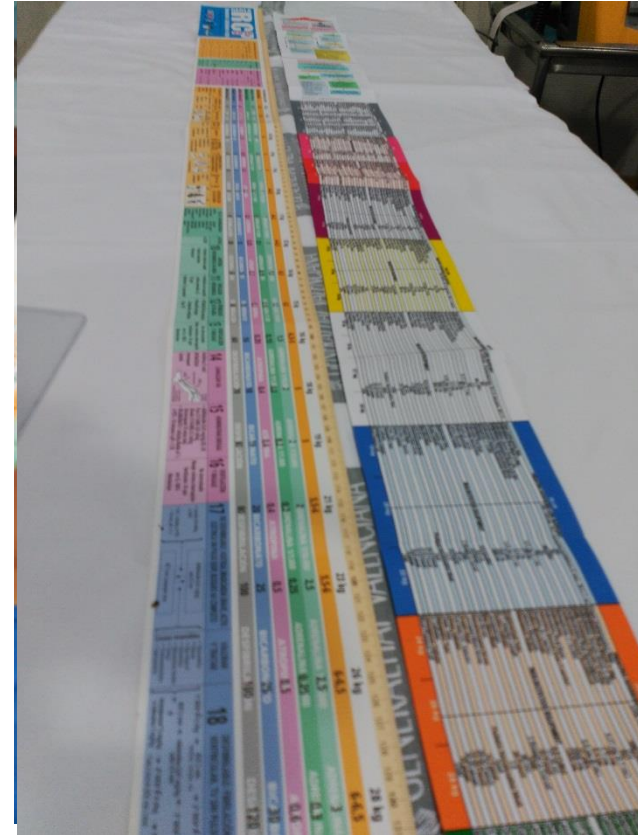
Review of commonly used age-based weight estimates for paediatric drug dosing in relation to the pharmacokinetic properties of resuscitation drugs

Dosificación basada en la longitud

- Emergencias extrahosp→ peso desconocido



- *“Independientemente del hábito corporal del paciente, se recomienda de forma genérica (...) la dosis establecida por sistemas basados en la longitud del paciente”*
- **Cintas para estimación de PCI** basado en la **longitud**, con dosis precalculadas:
 - Broselow-Luten (*validada por Joint Commision*)
 - UCI del Hospital Niño Jesús



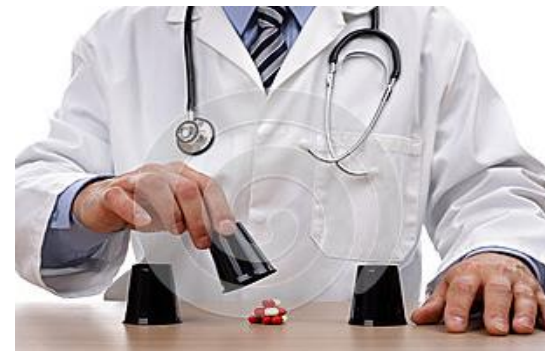
Conclusiones



Conclusiones

Escasez de
estudios y
recomendaciones

Potencial riesgo
en $\frac{1}{4}$ de
pacientes



Conclusiones

- Sociedades/agencias han de iniciar estrategias para mejora de la prescripción en niños con EP
- Prioridad:
 - Medicamentos de “alto riesgo”
 - Emergencias
 - Amplio uso
- Incorporar recomendaciones en ficha técnica



WHO Model List of Essential Medicines for Children



5th List
(April 2015)
(Last amended August 2015)

Reflexión final

