

Optimización de la dosificación en niños con sobrepeso y obesidad

Autores: A Bailén, G Sabrido, P Alcalá Minagorre

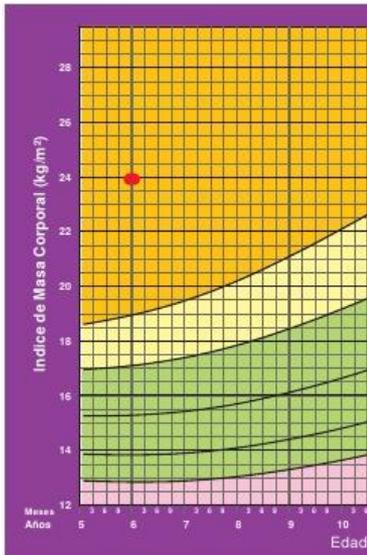
Sección de Escolares

SERVICIO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

22 octubre 2015

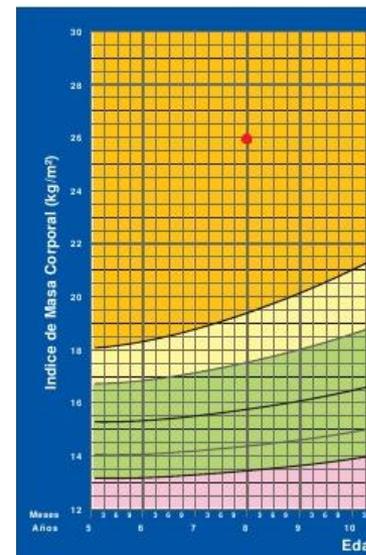
Situaciones clínicas

CASO 1



- Niña 6 años
- Enfermedad Kawasaki
- 60 g Inmunoglobulina iv + AAS
- >43% dosis por peso corporal óptimo

CASO 2



- Niño 8 años
- Neumonía LID
- 4 g/día Amoxicilina-clavulánico suspensión en Atención Primaria
- Dosis máxima adultos: 3g/día

Posible situación de sobredosificación y riesgo

Dosificación en pacientes obesos

Eur J Hosp Pharm 2012;19:438-442 doi:10.1136/ejhpharm-2011-000031

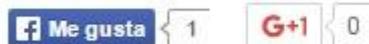
Research

Perceived and actual paracetamol dosing in overweight and obese children

Michael David Wiese^{1,2}, Janet Kathleen Sluggett^{1,2}, Courtenay Jay Wilson^{1,2},
Stephanie E Reuter^{1,2}, Sean C Turner³, Allan M Evans^{1,2}

Paracetamol overdose danger in obese children

Nicole Mackee Monday, 27 August, 2012

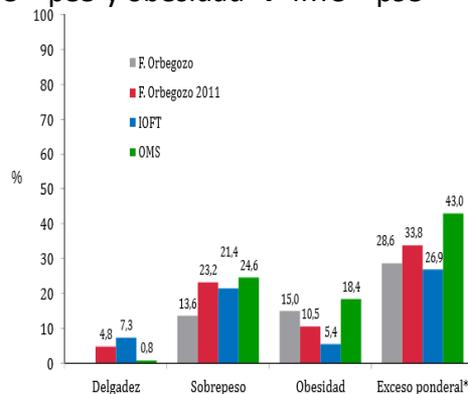


OBESE and overweight children may be in danger of paracetamol overdose, according to research that found "substantial confusion" among community pharmacists and carers about the correct dose for children who fell outside the average weight-for-age ranges.

Importancia y definición del problema

Frecuencia

Sobrepeso → IMC > p85 y obesidad → IMC > p95



Gravedad

- Escasa información dosificación adultos obesos
- Farmacocinética adultos ≠ niños
- Obesidad adultos ≠ niños
- EC excluyen a niños obesos
- Posibilidad sobredosificación e infradosificación

Dosing dilemmas in obese children

H Mulla,¹ T N Johnson²



Preguntas planteadas en la práctica clínica

- ¿Qué estrategias debo emplear al prescribir medicamentos en niños con sobrepeso?
 - ¿Es necesario ajustar la dosis?
 - ¿En qué casos?
 - Si es así, ¿de qué forma?

Objetivos del estudio

Objetivo principal

- Desarrollo de un árbol de decisión que optimice la prescripción en pacientes obesos



Seguridad del paciente

Calidad asistencial

Objetivos secundarios

1. Determinar cuál es el descriptor corporal más adecuado en función de las características del fármaco a emplear
2. Realizar un listado de fármacos considerados de alto riesgo
3. Realización de un listado de fármacos con alta frecuencia

Estado de los conocimientos

- Revisión de la literatura
- Colaboración Biblioteca HGUA
- - Google Scholar
- - PubMed
- - Medes
- - Embase
- - Biblioteca Cochrane
- - Scopus



Colaboración Interdisciplinar

S. de Farmacia HGUA

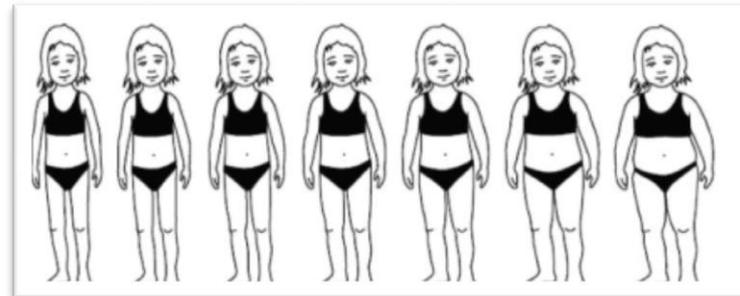
S. de Farmacología Clínica HGUA

Comité Medicamentos-AEP



Farmacocinética y farmacodinamia niño obeso (I)

- Obesidad → cambios corporales que influyen en la farmacocinética.
- 75% ↑ peso es tejido graso, pobremente vascularizado (5-8% gasto sanguíneo total)
- Tejido magro recibe ↑ hidratación por sobreexpansión relativa tej. extracelular
- Diferencias no significativas en:
 - unión a proteínas
 - metabolismo de mayoría de fármacos
 - eliminación renal



JPPT

REVIEW ARTICLE

Pharmacokinetics and Drug Dosing in Obese Children

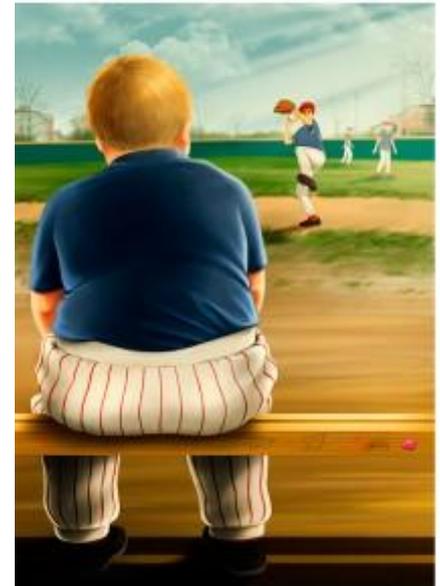
Jennifer G. Kendrick, PharmD,¹ Roxane R. Carr, PharmD,^{1,2} and Mary H.H. Ensom, PharmD^{1,2}

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of British Columbia, ²Department of Pharmacy Depa: Children's and Women's Health Centre of British Columbia, Vancouver, British Columbia

Farmacocinética y farmacodinamia niño obeso (II)

- La distribución de los fármacos desde y hacia la sangre depende:
 - 1) Factores propios del fármaco: Vd, lipofilia y unión a proteínas
 - 2) Composición corporal y flujo sanguíneo del tejido

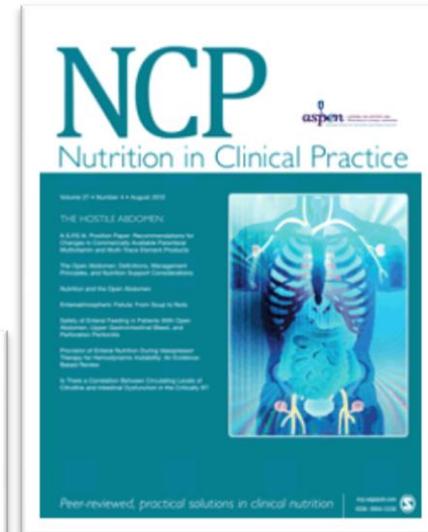
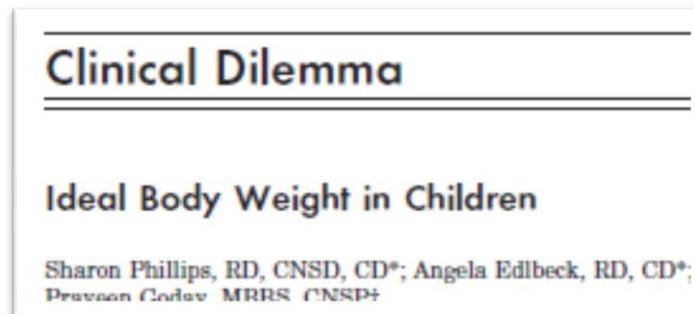
Las características corporales de los obesos afectan a la distribución de medicamentos.



Fármacos-obesidad

Dosificación. Descriptor corporal

- Peso corporal total (PCT) → fármacos liposolubles
- Peso corporal ideal (PCI) → fármacos hidrosolubles
- Peso ajustado (PA) → distribución parcial tej. graso
- Superficie corporal (SC) → quimioterapia y sueroterapia
- Métodos cálculo de peso corporal ideal (PCI):
 - McLaren
 - Moore
 - IMC ajustado para la edad → único validado 2-20 años



Fármacos alto riesgo

- Estrecho margen terapéutico y potenciales efectos adversos graves
- Si es monitorizable, se priorizarán niveles plasmáticos
- Mantener el principio de precaución

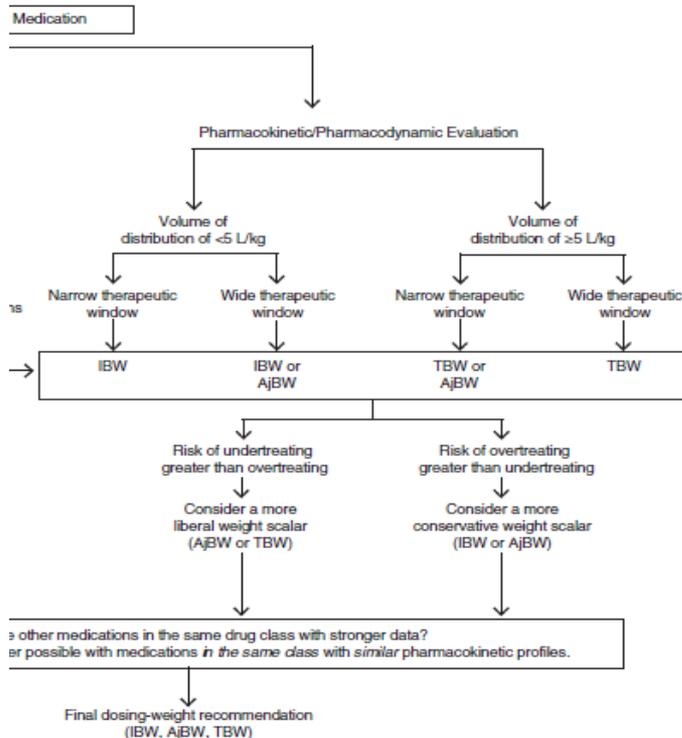


Modelo planteado por Ross et al

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

- Árbol de decisión



- Listado de 113 medicaciones

(continued)

Medication	Dosing Weight Recommendation	Additional Information
Atropine ^{23,26}	TBW	Wide volume of distribution
Azithromycin ²⁴	TBW for loading dose, adjusted for maintenance therapy (cofactor of 0.25)	Wide Vd, penetrates well. IBW: 500 mg maximum of underdosing high
Baclofen ²⁴	IBW	Narrow therapeutic window
Budesonide ²⁴	TBW	Standard dosing applies
Bupivacaine ^{27,31}	TBW	Standard dosing applies
Calcium carbonate ²²	IBW	Electrolytes are hydrophilic therapeutic window.
Calcium chloride ²⁴	IBW	Electrolytes are hydrophilic therapeutic window.
Calcium gluconate ²⁴	IBW	Electrolytes are hydrophilic therapeutic window.
Catecholamines (all) ^{23,32}	IBW with titration to effect	Short onset of effect and with wide titration range
Carbamazepine ^{28,30}	AJBW (cofactor of 0.25) for loading doses. IBW should be used for maintenance doses.	1.4 L/kg Vd, autoinduce dose should be adjusted
Cefazolin ⁴⁰⁻⁴²	TBW with adult max	Standard dosing applies
Cefepime ²⁴	TBW with adult max	Standard dosing applies
Cefotaxime ⁴³	TBW with adult max	Standard dosing applies
Ceftazidime ²⁴	TBW with adult max	Standard dosing applies
Ceftriaxone ²⁴	TBW with adult max	Standard dosing applies
Chlorothiazide ⁴⁴⁻⁴⁶	TBW with adult max	Lack of literature support
Cisatracurium ^{49,51}	AJBW (cofactor of 0.2)	Hoffman elimination an prolonged when dosed in IBW
Clindamycin ²⁴	TBW	Lack of literature support
Clonidine ^{21,27,52}	TBW	Lack of literature support of distribution
Cyclosporine ^{24,43}	IBW	
Dexamethasone ^{27,42}	TBW, by correlation of prednisone data. Adult max applies.	
Dexmedetomidine ^{24,48}	IBW	

Limitaciones. Otras iniciativas

Review

Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity A Systematic Review

JAMA Pediatrics

Formerly Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine

- No siempre correlación: niveles plasmáticos \leftrightarrow descriptor corporal
- Escaso número EC fármacos en población infantil con obesidad o sobrepeso.
- Con el desarrollo de nuevos estudios se completarán recomendaciones específicas por fármacos con un mayor nivel de evidencia.

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 °



Propuesta Guía Prescripción

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

Definiciones operacionales

2.- Definiciones Operacionales

<u>Término</u>	<u>Definición</u>
<u>Índice de masa corporal (IMC)</u>	Descriptor corporal obtenido al dividir el peso corporal total (en kilogramos) por el cuadrado de la altura (en metros)
Sobrepeso	IMC comprendido entre los percentiles 85-95 para la misma edad y género. En adultos IMC >25 y <30
Obesidad	IMC que supere al percentil 95 para la misma edad y género En adultos IMC >30
Peso corporal ideal (PCI)	Peso deseable para una edad y talla particular Según método de IMC: Peso corporal ideal = IMC p50 para la edad por el cuadrado de la altura (en metros)
Bajo Peso	IMC situado por debajo del percentil 5 En adultos IMC <18,5
Peso ajustado (PA)	Peso corporal ideal+ [factor del fármaco x (diferencia entre peso total y el peso corporal ideal)]
Peso corporal total (PCT)	Peso del paciente en kg
Peso magro (PM)	Peso corporal total- peso graso
Superficie corporal	Fórmula de <u>Monsteller</u> $SC = [talla (cm) \times kg / 3600]$
Dosis máxima	Máxima dosis establecida en adultos
Fármaco Hidrosoluble	Bajo volumen de distribución, baja distribución en grasas corporales. Se distribuye principalmente en volumen <u>intravascular</u> ± extravascular extracelular
Fármaco Liposoluble	Fármaco que presenta alta afinidad por el tejido graso, corresponde con alto volumen de distribución

Tabla descriptor corporal recomendado

- 29 principios activos
- 5 grupos terapéuticos
- Descriptor corporal recomendado
- Peso ajustado → factor corrección específico
- Si presenta estudios específicos en pacientes obesos pediátricos
- Dosis máxima de adultos
- Si es monitorizable por niveles en HGUA

FÁRMACO	DESCRIPTOR CORPORAL RECOMENDADO	COMENTARIOS	DOSIS MÁXIMA ADULTOS
Antifecciosos			
Aciclovir	Peso Corporal Ideal		Oral 800mg/dosis IV 10mg/kg/8h
		Amoxicilina vo	Oral 1g/8h

Líquidos, electrolitos y hemoderivados

Table 1
Estimated circulating blood volume *versus* age or weight

Age	Estimated blood volume (ml·kg ⁻¹)
Premature infant	90–100
Term infant – 3 months	80–90
Children older than 3 months	70
Very obese children	65

	Descriptor corporal recomendado	Comentario	Dosis máxima adultos
Fluidos IV <u>Nec Basales</u>	PCI ó SC	Restringir o expandir fluidos en función situación clínica	NB en 24 horas en adultos 2000- 2500 ml
Electrolitos	PCI		
Concentrado <u>Htiés</u>	PCI	Dosis <u>hab</u> 15cc/kg 1 unidad 200-300 ml	1 Unidad Máximo 1 unidad, excepcionalmente más de 1 si peso>50 kg (en función de objetivo terapéutico)
Plaquetas	PCI	1 pool 250-300 cc	<25 kg 10-15 ml/kg >25 kg 1 pool
Plasma	PCI	10-20 cc/kg/peso ideal	No existe una dosis máxima en adultos, determinada por peso corporal/ideal
Inmunoglobulina Inespecífica	PCI		No existe una dosis máxima en adultos, determinada por peso corporal/ideal

9

Limitaciones, elementos de mejora

- Exclusión menores 2 años
 - Sobrepeso/obesidad no bien definido
 - Se desconocen implicaciones farmacocinéticas
- Escasos trabajos, en ocasiones información contradictoria
- Especial precaución con medicación crítica
 - Cuando sea posible, monitorización de niveles
 - Principio de precaución

- Con la mejora del estado de conocimientos
- Con la participación de otras especialidades



Inclusión nuevos fármacos
Actualización recomendaciones



Recursos incluidos

- Recursos web
 - Cálculo IMC (percentil)
 - Guía Farmacoterapéutica HGUA
- Gráficas de IMC
- Normogramas
 - SC
 - Cálculo Peso Ideal y Peso magro

ANTROPOMETRIA GENERAL y otras valoraciones:

F. nacimiento:

F. exploración:

Cálculo antropométrico básico y Tensión arterial

Peso: kg

Talla: cm

IMC: kg/m²

Sup. corp.: m²

Perímetro cefálico: cm

Vel. crecimiento: cm/año

¿Visita previa?:

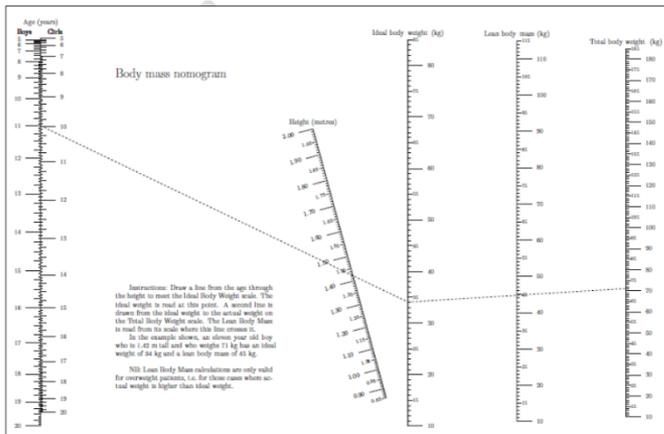
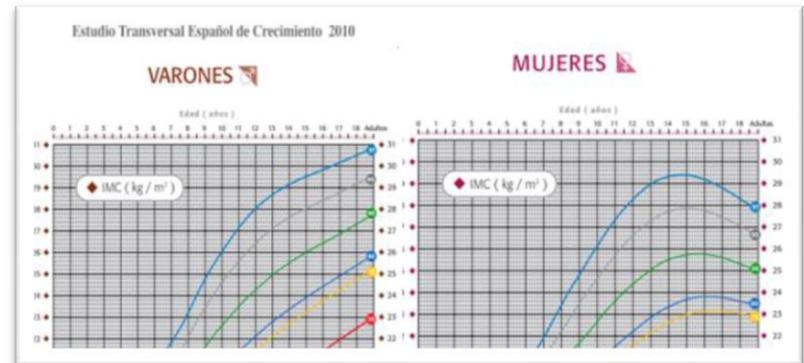
Fecha: Talla: >

Tensión arterial: Sistólica: mmHg Diastólica: mmHg

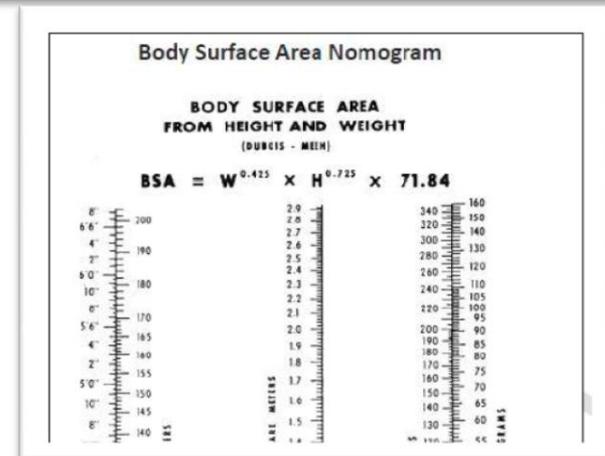
→ ESPAÑA 2010.

→ ESPAÑA 2002. Ferrández

→ ESPAÑA 2002. Sobradillo (*) Grupo según periodo máximo



8- Normograma para el cálculo del Peso Corporal Ideal (tomado de Calzavara and Alvar, referencia 179)



Posibles líneas de trabajo futuras

- Medicación situaciones de emergencia
- Citostáticos e inmunosupresores
- Otras especialidades pediátricas
 - Digestivo
 - Endocrinología Infantil
 - Neumología/Alergia
 - Neuropediatría
 - Cardiología
 - Nefrología
 - Anestesia Infantil

JPPT

CLINICAL INVESTIGATION

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

Lyndsy E. Pinchevsky, PharmD,^{1,2} Kimberly A. Pesaturo, PharmD,^{3,4} Brian S. Smith, PharmD,⁵ and Christian A. Hartman, PharmD⁴

¹Department of Pharmacy, Burke Medical Center, Burke Virginia, ²Department of Pharmacy, Kaiser Permanente, Washington DC, ³Department of Pharmacy Practice, Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences, Worcester, Massachusetts, ⁴Department of Pharmacy, UMass Memorial Medical Center, Worcester, Massachusetts

Antineoplastics			
Busulfan ²¹	22	7 (6)	BMI ≥85%
Cytarabine ³³	10	9 [2-18]	BMI ≥95%
Doxorubicin ^{34,35}	4	[9-16] ^b	BMI ≥95%
Etoposide ^{33,35}	25	9 [2-18]	BMI ≥95%
Mercaptopurine ²²	9	7 (4)	75% W/H
Methotrexate ³³	41	9 [2-18]	BMI ≥95%
Teniposide ³³	10	9 [2-18]	BMI ≥95%
Immunosuppressants			
Cyclosporine ³⁶	30 Obese, 72 overweight	15 (4)	

JAMA Pediatrics
Formerly Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine

Pediatric Anesthesia

Pediatric Anesthesia ISSN 1155-5645

ORIGINAL ARTICLE

A retrospective description of anesthetic medication dosing in overweight and obese children



Advertencia

- La información contenida en la guía trata de resumir las recomendaciones vigentes en el momento de su elaboración.
- Su contenido es revisable con el avance del contenido de los conocimientos, por lo que es responsabilidad de todos los clínicos verificar la corrección, actualidad, exactitud e idoneidad de las dosis terapéuticas recomendadas con la consulta de textos y revistas más actualizados.



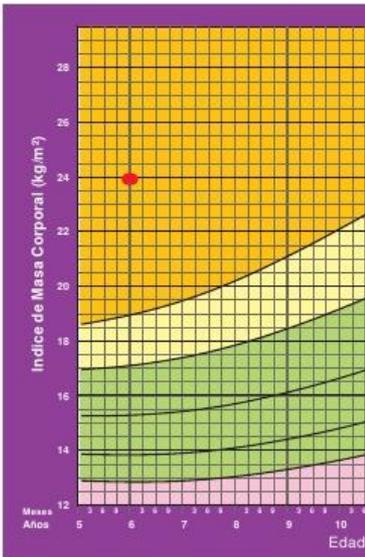
Situaciones clínicas

CASO 1

- Niña 6 años
- Enfermedad Kawasaki

Peso ideal: 21,78 kg
(Peso real 33 kg)

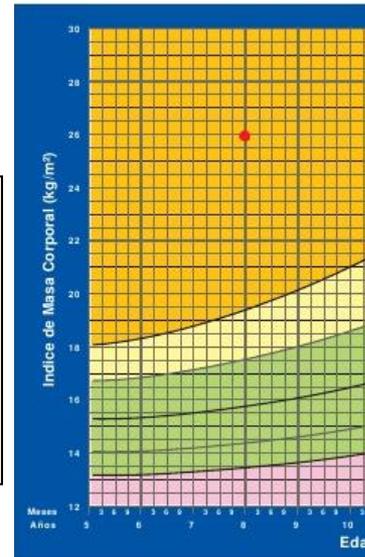
Dosis por peso ideal: 42 g
(recibió 60g)



CASO 2

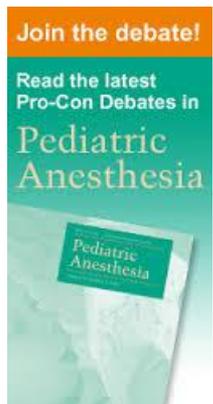
- Niño 8 años
- Neumonía LID

Dosis máxima adultos:
3g/día
(recibió 4 g)



Conclusiones

- El desarrollo de la Guía basada en:
 - Las recomendaciones vigentes
 - Adecuado a las necesidades asistenciales del centro y paciente
 - Consensuada interdisciplinariamente (Pediatría, Farmacia, Farmacología)
- Puede repercutir en:
 - Mejorar en la prescripción en grupo de riesgo (sujetos con antropométricas singulares)
 - Disminuir riesgo de infra y supradosis. Mejora seguridad del paciente
 - Normalizar práctica clínica. Mejora de la calidad asistencial



REVIEW ARTICLE

My child is unique; the pharmacokinetics are universal

Brian J. Anderson

Paediatric Intensive Care Unit, Auckland Children's Hospital, Auckland, New Zealand

