

BOLETÍN CIME (Centro de Información sobre Medicamentos)

Área de Farmacia

Dosificación de fármacos en pacientes pediátricos obesos

La obesidad infantil es una epidemia a nivel mundial^{1,2,3,4}. En Argentina se constató una prevalencia de obesidad del 3.6% en niños menores de 5 años y del 20.4% entre 5 y 17 años⁵. Se describe, en la actualidad, una prevalencia creciente de niños obesos hospitalizados^{6,7}. Un estudio multicéntrico de 500 UCIP arrojó que el 13% de los pacientes eran obesos⁸. Estos niños, están expuestos a comorbilidades propias del sobrepeso (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, esteatosis hepática, diabetes mellitus, etc)⁹.

La obesidad infantil, definida como índice de masa corporal (IMC) con puntaje Z mayor o igual a 2 (o percentilo mayor al 97)^{10,11,12}. Estos pacientes presentan particularidades fisiopatológicas: tienen un incremento en la masa magra y masa grasa¹³ (el porcentaje de tejido magro por kilo de peso corporal total (PCT) es menor, mientras que el porcentaje de grasa por kilo de PCT es mayor)^{14,15}. Presentan también un aumento del volumen corporal, del contenido total de agua y del contenido mineral óseo, así como un aumento en la proporción de agua extracelular en relación con el agua corporal total, por lo que la masa magra se encuentra más hidratada en el niño obeso^{16,17,18}.

En cuanto a las alteraciones farmacocinéticas, los pacientes obesos presentan mayor volumen de distribución (Vd), mayor aclaramiento renal (Cl), alteraciones en las proteínas plasmáticas y alteraciones en el metabolismo hepático (las reacciones de fase 1 están reducidas, en contraste con las reacciones de fase 2 están consistentemente elevadas)^{17,19}. En adultos obesos se ha descrito un aumento de la volemia, del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo renal¹⁸.

El Vd (variable más afectada por la obesidad) está determinado principalmente por las propiedades fisicoquímicas del fármaco (coeficiente de partición lipídica y unión a proteínas plasmáticas)¹⁸.

Los fármacos lipofílicos tienen altos Vd, mientras que los hidrofílicos presentan Vd bajos. En pacientes obesos el Vd es el mejor representante

del PCT y el Cl del peso corporal magro²⁰.

Teniendo en cuenta estas consideraciones farmacocinéticas, confeccionamos este boletín CIME con el objetivo de establecer cuál es el descriptor de composición corporal más adecuado para dosificar los fármacos en pacientes obesos más utilizados en la terapia intensiva pediátrica.

Pesos utilizados para el cálculo de dosis en pacientes obesos

Peso corporal total (PCT): Refleja la masa corporal actual en los niños. Es el peso del paciente.

Peso corporal ideal (PCI): Representa la masa magra corporal en pacientes de 2 a 20 años. Hay diversas formas de calcularlo dependiendo de la bibliografía, pero todas estas fórmulas tienen en cuenta la talla como el factor determinante de la masa magra²¹. De los métodos que se describen elegimos el del IMC por su practicidad para calcularlo y por ser el que presenta un valor intermedio entre los tres métodos.

$$\text{PCI: IMC pc } 50 \text{ para la edad } \times (\text{altura en m})^2^{10}$$

Peso corporal ajustado (PCa): Refleja la masa metabólicamente activa utilizando un co-factor de corrección que representa el porcentaje del exceso de peso en el que se estima que se distribuye el fármaco y que varía en cada caso entre un 25 y 40%¹⁵⁽³⁾.

$$\text{PCa: PCI} + \text{co-factor específico} \times (\text{PCT} - \text{PCI})$$

TABLA 1: AJUSTE DE DOSIS DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS PEDIÁTRICOS

FÁRMACO	PESO A UTILIZAR EN EL CÁLCULO DE DOSIS	DOSIS MÁXIMA	OBSERVACIONES
Aciclovir ^{18,20}	PCI	800 mg/dosis ²⁰	
Ácido acetil salicílico (Aspirina) ²⁰	PCT para tratamientos a corto plazo (Kawasaki) PCI para tratamientos a largo plazo		Hay un riesgo de acumulación en pacientes obesos, especialmente en uso prolongado.
Adenosina ¹⁸	PCI	Dosis de adultos	
Adrenalina ^{18,20}	PCI	Dosis de adultos	
Albúmina ²⁰	PCI		
Amicacina ^{17,18,20}	PCa con $co=0.4$	Dosis de adultos	Monitorizar los valores plasmáticos.
Amlodipina ^{17,22}	PCT		
Amiodarona ^{18,20}	PCT	Dosis de adultos	Puede disminuir el Cl en tratamientos a largo plazo.
Amoxicilina ²²	PCT	Dosis de adultos	
Ampicilina ^{20,22}	PCT	Dosis de adultos	El riesgo de subdosificación es mayor que el de sobredosificación.
Anfotericina B complejo lipídico ²³	PCT		Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Anfotericina B deoxicolato ²³	PCT		Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Anfotericina B liposomal ²³	PCT		Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Atropina ^{18,20}	PCT		
Azitromicina ²⁰	PCT para dosis de carga PCa con $c=0.25$ para dosis de mantenimiento	500 mg, excepto que reciba esquema semanal	El riesgo de sub-dosificación es mayor que el de sobredosificación.
Baclofeno ²⁰	PCI		Ventana terapéutica angosta. Riesgo de toxicidad.
Budesonide ²⁰	PCT		
Bicarbonato de sodio ^{18,20}	PCI		

TABLA 1 (continuación): AJUSTE DE DOSIS DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS PEDIÁTRICOS

FÁRMACO	PESO A UTILIZAR EN EL CÁLCULO DE DOSIS	DOSIS MÁXIMA	OBSERVACIONES
Calcio carbonato ^{18,20}	PCI		
Calcio cloruro ^{18,20}	PCI		
Calcio gluconato ^{18,20}	PCI		
Carbamazepina ^{17,18,20}	PCI		Monitorizar los valores plasmáticos.
Cefazolina ^{17,18,20}	PCT	Dosis de adultos	
Cefipima ^{17,20}	PCT	Dosis de adultos	
Cefotaxima ^{18,19}	PCT	Dosis de adultos	
Ceftazidima ^{17,18,20}	PCT	Dosis de adultos	
Ceftriaxona ^{17,18,20}	PCT	Dosis de adultos	
Ciclosporina ^{18,20}	PCI		Monitorizar los valores plasmáticos.
Ciprofloxacina ¹⁸	PCT	Dosis de adultos	
Clindamicina ^{18,20}	PCT	Dosis de adultos	
Clonidina ²⁰	PCT		
Colistin ²³	PCI		Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Daptomicina ¹⁹	PCT		
Dexametasona ^{18,20}	PCT	Dosis de adultos	
Dexmedetomidina ^{18,20}	PCI		
Diazepam ^{17,18,20}	PT (carga) PCI (mantenimiento)		Se recomienda administrar mini-dosis de carga.

TABLA 1 (continuación): AJUSTE DE DOSIS DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS PEDIÁTRICOS

FÁRMACO	PESO A UTILIZAR EN EL CÁLCULO DE DOSIS	DOSIS MÁXIMA	OBSERVACIONES
Difenhidramina ²⁰	PCT	Dosis de adultos	
Digoxina ^{17,20}	PCI	Dosis de adultos	Monitorizar los valores plasmáticos. Aumenta el riesgo de distribución grasa con la terapia prolongada.
Dobutamina ¹⁸	PCI	Dosis de adultos	
Dopamina ^{18,20}	PCI	Dosis de adultos	
Enalapril ²⁰	PCI	Dosis de adultos	
Enoxaparina ^{18,20,22}	PCT	Dosis de adultos	Consultar con médico hematólogo. Adecuar dosis según niveles de actividad antiFXa (aXa).
Ertapenem ¹⁷	PCT	Dosis de adultos	
Espironolactona ²⁰	PCT	Dosis de adultos	
Estreptomicina ²³	PCI	Dosis de adultos	Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Etambutol ²³	PCI	Dosis de adultos	Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Fenilefrina ²⁰	PCI	Dosis de adultos	
Fenitoína ^{17,18,20,22}	PCT (carga). PCI (mantenimiento)	Dosis de adultos	Monitorizar los valores plasmáticos. Solicitar valor de albúmina.
Fenobarbital ²⁰	PCT	Dosis de adultos	Monitorizar los valores plasmáticos
Fentanilo ^{17,18,20}	PCT (Dosis carga). PCI (Dosis Mantenimiento)	Dosis de adultos	
Fluconazol ²⁰	PCT	Dosis de adultos	
Fluticasona ²⁰	PCT	Dosis de adultos	
Flumazenil ¹⁸	PCI	Dosis de adultos	
Fosfato de potasio ²⁰	PCI	Dosis de adultos	

TABLA 1 (continuación): AJUSTE DE DOSIS DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS PEDIÁTRICOS

FÁRMACO	PESO A UTILIZAR EN EL CÁLCULO DE DOSIS	DOSIS MÁXIMA	OBSERVACIONES
Furosemida ^{18,20}	PCI	Dosis de adultos	
Ganciclovir ²³	PCa con co=0.4.	Dosis de adultos	Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de paciente adultos obesos.
Gentamicina ^{17,18,19,20}	PCa con co=0.4.	Dosis de adultos	Monitorizar los valores plasmáticos.
Heparina ^{18,20,22}	PCT	Dosis de adultos	Consultar con médico hematólogo. Adecuar dosis según niveles de actividad antiFXa (aXa)
Hidrocortisona ^{18,20}	PCT	Dosis de adultos	
Hierro sulfato ²⁰	PCI	Dosis de adultos	
Ibuprofeno ²⁰	PCa con co=0.4	Dosis de adultos	
Insulina corriente ^{18,20}	PCI para dosis inicial		Solo para vía endovenosa. Monitorizar los valores de glucemia
Ipratropio ¹⁸	PCT		
Isoniacida ²³	PCI		Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Ketamina ^{18,20}	PCI	Dosis de adultos	
Ketorolac ²⁰	PCT	Dosis de adultos	
Levetiracetam ^{18,20}	PCa con co=0.25	Dosis de adultos	
Linezolid ^{18,19}	PCT	Dosis de adultos	
Lidocaína ^{17,18,20}	PCT (carga). PCI (mantenimiento).		
Lorazepam ^{17,18,20}	PCT (carga). PCI (mantenimiento).		Se recomienda administrar mini-dosis de carga.
Magnesio sulfato ^{18,20}	PCI		
Manitol ²⁰	PCI		No se distribuye en el espacio extravascular.

TABLA 1 (continuación): AJUSTE DE DOSIS DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS PEDIÁTRICOS

FÁRMACO	PESO A UTILIZAR EN EL CÁLCULO DE DOSIS	DOSIS MÁXIMA	OBSERVACIONES
Meropenem ^{17,18,19,20}	PCT	Dosis de adultos	
Metadona ¹⁷	PCI		Aumenta riesgo de depresión respiratoria y prolongación del QT cuando se indica con el PCT.
Metilprednisona ^{18,20}	PCI	Dosis de adultos	
Metilprednisolona ^{18,20}	PCI		
Metoclopramida ²⁰	PCI	Dosis de adultos	
Metronidazol ^{18,20}	PCT	Dosis de adultos	
Midazolam ^{17,18,20}	PT (carga) PCI (mantenimiento)		Se recomienda administrar mini-dosis de carga.
Milrinona ^{18,20}	PCT		El riesgo de subdosificación es mayor que el de sobredosificación.
Morfina ^{17,18,20}	PCI		Los niños obesos tienden a recibir sobredosis de morfina.
Naloxona ^{18,20}	PCT	Dosis de adultos	
Neostigmina ^{18,20}	PCa con $co=0.4$.		
Nitroprusiato de sodio ^{18,20}	PCT	Dosis de adultos	Pueden requerirse dosis más altas para lograr los mismos efectos.
Noradrenalina ²⁰	PCI		
Ondansetrón ²⁰	PCT	Dosis de adultos	
Pancuronio ²⁰	PCa con $co=0.25$.		Los pacientes obesos pueden requerir dosis más altas.
Paracetamol ¹⁸	PCI	Dosis de adultos	
Piperacilina/tazobactam ^{18,20}	PCT	Dosis de adultos	El riesgo de subdosificación es mayor que el de sobredosificación.
Pirazinamida ²³	PCI		Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.

TABLA 1 (continuación): AJUSTE DE DOSIS DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS PEDIÁTRICOS

FÁRMACO	PESO A UTILIZAR EN EL CÁLCULO DE DOSIS	DOSIS MÁXIMA	OBSERVACIONES
Potasio cloruro ^{18,20}	PCI		
Propofol ^{18,20,22}	PCI (carga) PCT (manténimiento)		Los pacientes obesos requieren dosis por kilo menores para lograr los efectos deseados.
Propranolol ²³	PCI		Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Protamina sulfato ^{18,20}	La dosis debe basarse en la dosis de heparina.	50 mg/dosis	
Ranitidina ²⁰	PCI	Dosis de adultos	
Rifampicina ²³	PCI		Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Rocuronio ^{18,20}	PCa con $co=0.25$		
Salbutamol ¹⁸	PCT	Dosis de adultos	
Sodio cloruro ¹⁸	PCI		Monitorizar los valores plasmáticos
Tacrolimus ²⁰	PCT		Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Tigeciclina ²³	PCT	Dosis de adultos	Sin datos en la población pediátrica. Datos extrapolados de pacientes adultos obesos.
Tiopental ²³	PCI (carga) PCT (mantenimiento)		
Trimetoprima - sulfametoxazol ²⁰	PCT		Monitorizar los valores plasmáticos.
Valproico, ácido ^{18,20}	PCT	Dosis de adultos	Monitorizar los valores plasmáticos.
Vancomicina ^{17,18,19, 20, 22}	PCT	Dosis de adultos	
Vecuronio ^{18,20}	PCI		
Voriconazol ^{18,19, 20}	PCI	Dosis de adultos	Monitorizar los valores plasmáticos.
Warfarina ²²	PCT	Dosis máxima de carga: 5 mg.	Consultar con médico hematólogo. Adecuar dosis según monitoreo de RIN.

Algoritmo de decisión para la dosificación de fármacos que no figuran en la tabla anterior

- 1) Chequear si hay otras drogas en la literatura de la misma familia con perfiles farmacocinéticos similares
- 2) Realizar una evaluación farmacocinética/farmacodinámica
- 3) Evaluar si tiene Vd bajo o alto
- 4) Evaluar IT bajo o amplio
- 5) Evaluar el riesgo de sub-dosificación o sobre-dosificación
- 6) Si el riesgo de sub-tratamiento es mayor al de sobre-tratamiento se sugiere indicar con PCT o PCa (con un cofactor de 0.4)
- 7) Si el riesgo de sobre tratamiento es mayor al de sub-tratamiento se sugiere indicar con PCI o PCa (con un cofactor de 0.4)

ANEXO 1: Cálculo de peso corporal ideal y peso corporal ajustado

Ejemplo:

Paciente de 8 años. Peso: 40 kg; altura de 1,28 m; IMC de 24.4

PCT: 40 kg

PCI por IMC

Paso 1: buscar el IMC en pc50 para la edad

Paso 2: realizar el siguiente cálculo

PCI: $IMC_{pc\ 50} \times (altura\ en\ m)^2$

IMCp50: 15,9 Altura: 1.28 mts

PCI: $15.9 \times (1.28)^2$

PCI: 26 kg

PCa: Una vez determinado el peso ideal el peso corporal ajustado dependerá del cofactor que generalmente a entre 0.25 y 0.4.

Por ejemplo si utilizamos un cofactor es de 0.4:

PCa: $PCI + co-factor\ específico\ (PCT - PCI)$

PCa: $26\ kg + 0.4 \times (40 - 26) = 31.6\ kg$

ANEXO 2: gráficos de percentilos para IMC

Gráfico 1: Pc de IMC, varones hasta los 5 años de edad

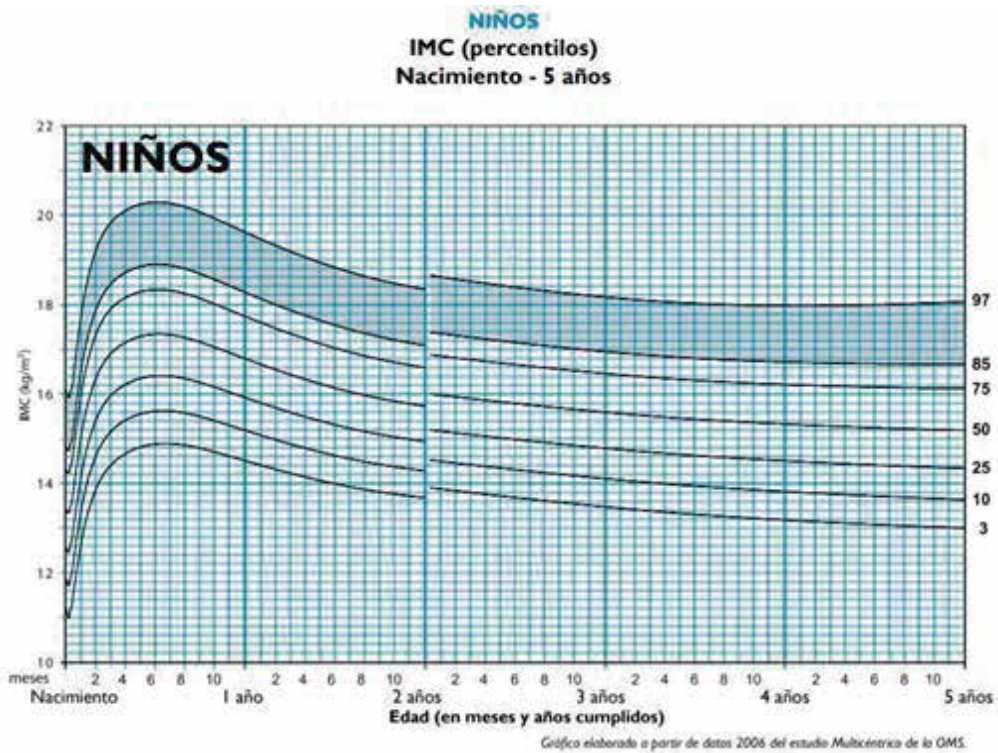
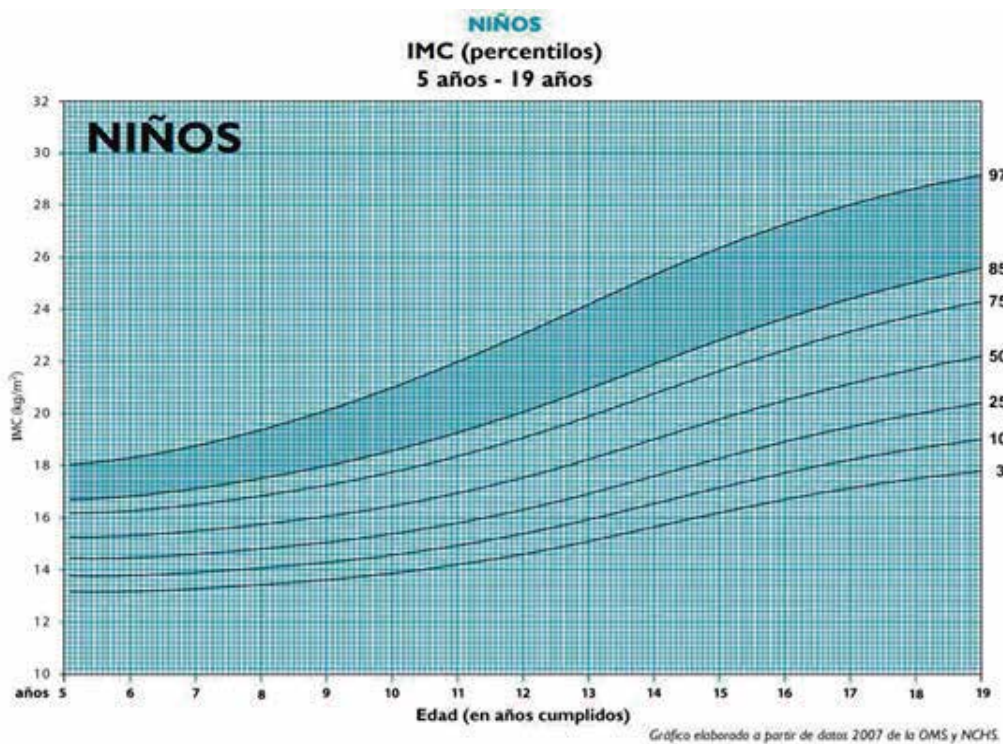


Gráfico 2: Pc de IMC, varones de 5 a 19 años de edad



ANEXO 2 (continuación): gráficos de percentilos para IMC

Gráfico 3: Pc de IMC, mujeres hasta los 5 años de edad

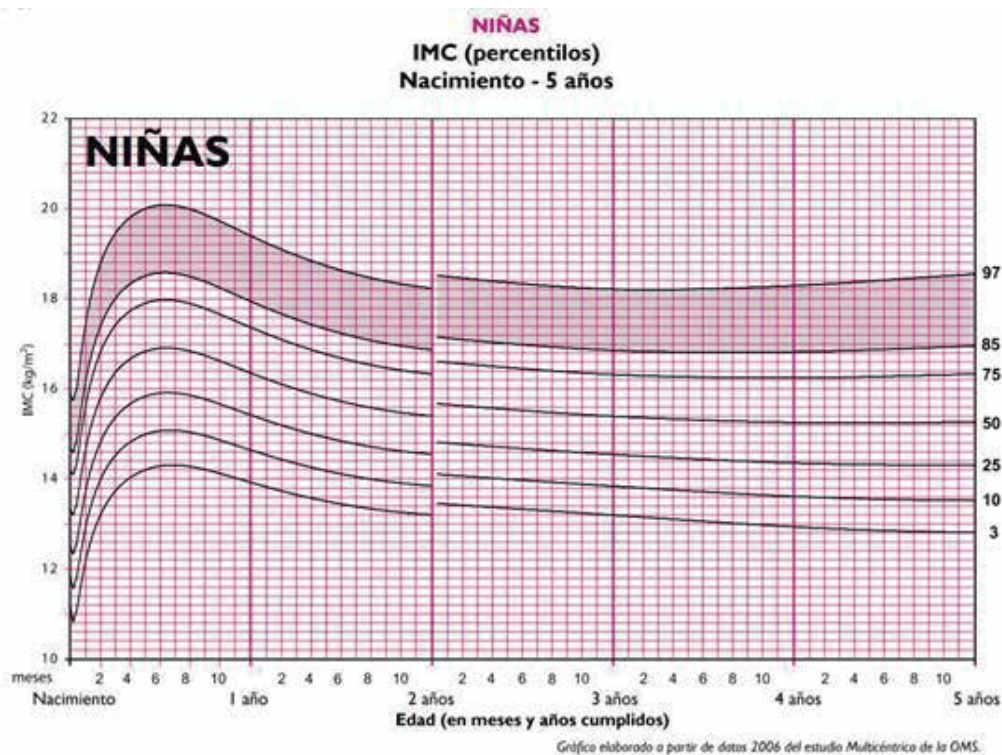
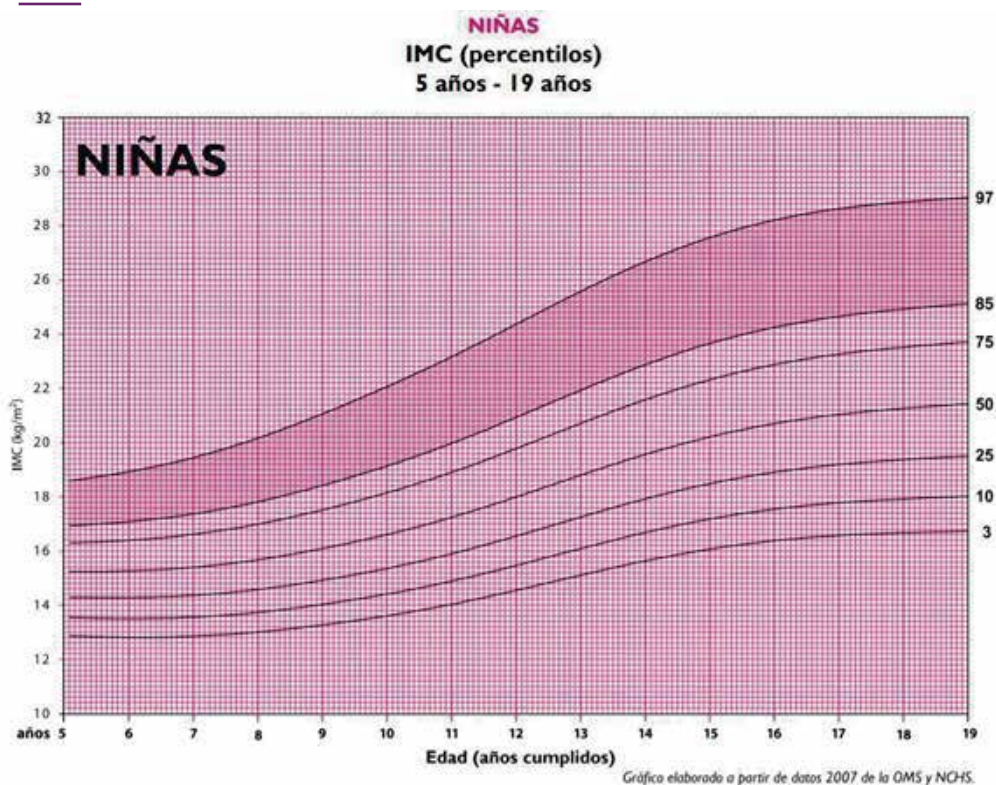


Gráfico 4: Pc de IMC, mujeres de 5 a 19 años de edad



BIBLIOGRAFÍA

1. Abarca-Gomez L, Abdeen ZA, Hanid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurements studies in 128.9 million children, adolescents and adults. *Lancet* 2017, 390 (10113): 2627-2642
2. World Health Organization. Report Commission on Ending Childhood Obesity. <http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/echo-report/en/2019>
3. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014; 311(8):806-14.
4. De Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(5):1257-64.
5. ENNyS 2. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Resumen ejecutivo. Año 2019
6. Woo JG, Zeller MH, Wilson K, Inge T. Obesity identified by discharge ICD-9 codes underestimates the true prevalence of obesity in hospitalized children. *J Pediatr*. 2009; 154(3):327-31.
7. Azhdam DB, Reyhan I, Grant-Guimaraes J, Feinstein R. Prevalence and documentation of overweight and obesity in hospitalized children and adolescents. *Hosp Pediatr*. 2014; 4(6):377-81.
8. Lee JH, Rogers E, Chor YK, Samransamruajkit R, Koh PL, Miqdady M, Al-Mehaidib AI, Pudjiadi A, Singhi S, Mehta N. Optimal nutrition therapy in the pediatric in the pediatric critical care in the Asia-Pacific and Middle East: A consensus. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016, 25 (4): 676-696.
9. Kyler K, Wagner J, Hoesy-Cojocari C, Watt K, Shakhnovich V. Drug dose selection in pediatric obesity: Available information for the most commonly prescribed drugs in children. *Pediatric Drugs* 2019.
10. Donoso A., Córdova P, et al. The obese child in the Intensive Care Unit. Update. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(3):258-267
11. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5(Suppl1):4-104.
12. Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):256-66.
13. Chumlea WC, Schubert CM, Sun SS, Demerath E, et al. A review of body water status and the effects of age and body fatness in children and adults. *J Nutr Health Aging*. 2007; 11(2):111-8.
14. Kuhle S, Fung C, Veugelers PJ. Medication use in normal weight and overweight children in a nationally representative sample of Canadian children. *Arch Dis Child*. 2012; 97(9):842-7.
15. Rowe S, Siegel D, Benjamin DK Jr; Best Pharmaceuticals for Children Act Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Gaps in Drug Dosing for Obese Children: A Systematic Review of Commonly Prescribed Emergency Care Medications. *Clin Ther*. 2015; 37(9):1924-32
16. Wells JC, Fewtrell MS, Williams JE, Haroun D, et al. Body composition in normal weight, overweight, and obese children: matched case-control analyses of total and regional tissue masses, and body composition trends in relation to relative weight. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(10):1506-13.
17. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010; 15(2):94-109
18. Donoso A, Ulloa D, Contreras E, Arriagada D. Obesidad pediátrica: consideraciones farmacocinéticas de los medicamentos utilizados en terapia intensiva. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e121-e130.
19. Natale S, Bradley J, Nguyen WJ, Tran T, Ny P, La K, Vivian E, Le J. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics Alterations and Effects of Antimicrobial Dosing. *Pharmacotherapy*. 2017 Mar;37(3):361-378. doi: 10.1002/phar.1899. Epub 2017 Feb 27
20. Ross EL, Heizer J, Mixon MA, Jorgensen J, Valdez CA, Czaja AS, Reiter PD. Development of recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children. *Am J Health-Syst Pharm*- Vol 72 Apr 1, 2015. doi: 10.2146/ajhp140280.
21. Mulla H, Johnson TN. Dosing dilemmas in obese children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010; 95(4):112-7.
22. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MHH. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. *Clinical Therapeutics Volume 37, Number 9, 2015*. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.05.459.
23. Vecchio G et al. Dosificación de fármacos en pacientes obesos 2016 Jun, revista de la AAFH Vol 3 N1.

AUTORES: Cinqui G*, Brandoni D**, Cardillo J**

REVISORES: Perez M*, Caminiti C***, Truszkowski M**

AGRADECIMIENTOS: Cervio C****, Sciuccati G****

* Área de Farmacia ** Área de Terapia Intensiva *** Servicio de Nutrición

**** Servicio de Hematología y Oncología



Área de Farmacia

Combate de los Pozos 1881, 1° piso - (1246) CABA

Tel: 4122-6000 - Interno 6301