

Dosificación de fármacos antineoplásicos en niños con obesidad



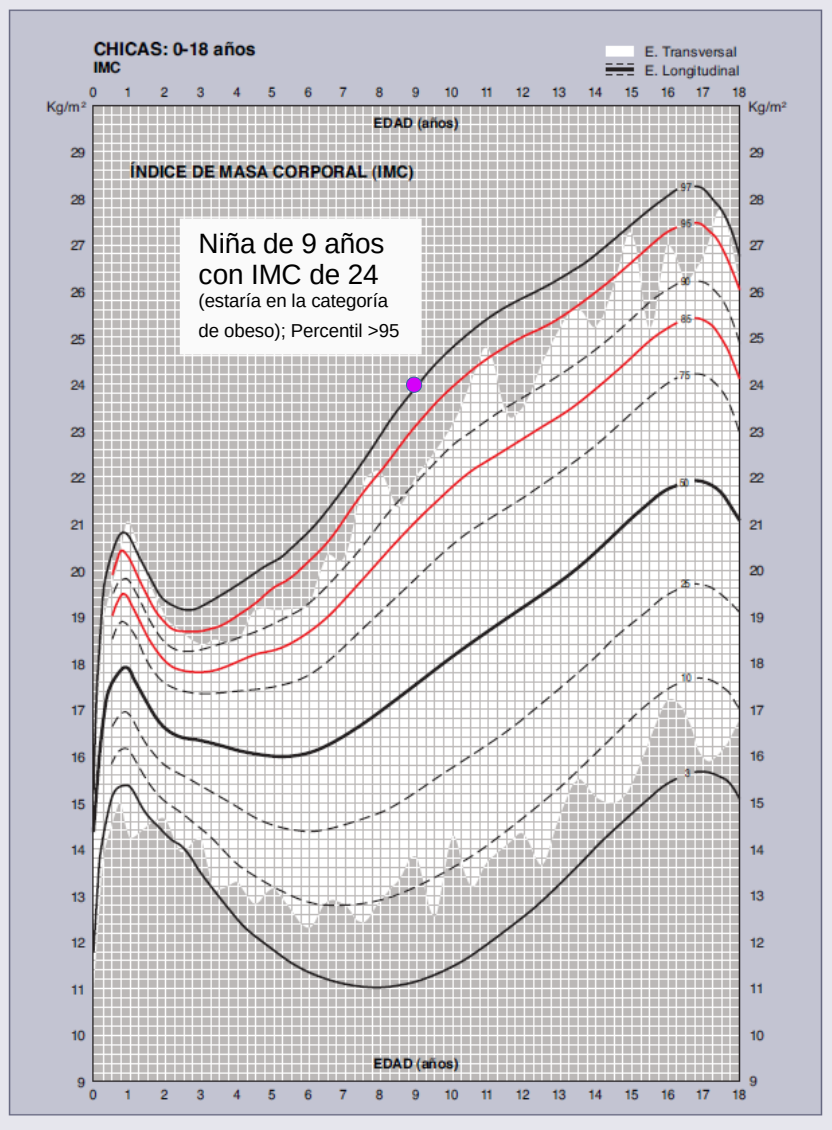
Yolanda Hernández Gago
G.E.F.P.

Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil de Canarias

¿Cuándo consideramos a un paciente pediátrico obeso?

$$\text{índice de masa corporal (IMC)} : \frac{\text{peso (kg)}}{[\text{altura (m)}]^2}$$

Rango de percentil del IMC	Estatus nutricional
< 5 percentil	Bajo peso
5-85 percentil	Peso saludable
85-95	Sobrepeso
> 95 percentil	Obeso



Calculadora del IMC para niños y adolescentes del CDC

Calculadora del percentil del IMC en niños y adolescentes: Resultados

Calculadora del percentil del IMC en niños y adolescentes

Calcule de nuevo: ([English](#) | [Metr](#))

Información ingresada

Edad (al momento de medición): 10 años 2 meses

Sexo: niño

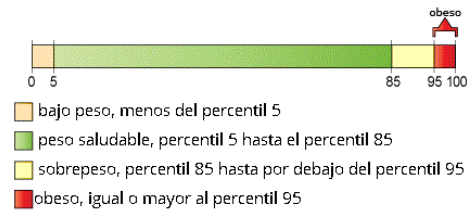
Altura: 145 cm

Peso: 55 kg

Resultados

Según los valores ingresados **el resultado de IMC es 26.2**. Esto indica un IMC por edad que representa **the 98th percentil** para niños a la edad de 10 años 2 meses lo cual significa que **tiene obesidad** y puede terminar con problemas de salud y a se le recomienda consultar con un médico o profesional de la salud.

- [¿Qué significa esto?](#)
- [¿Qué debe hacer?](#)

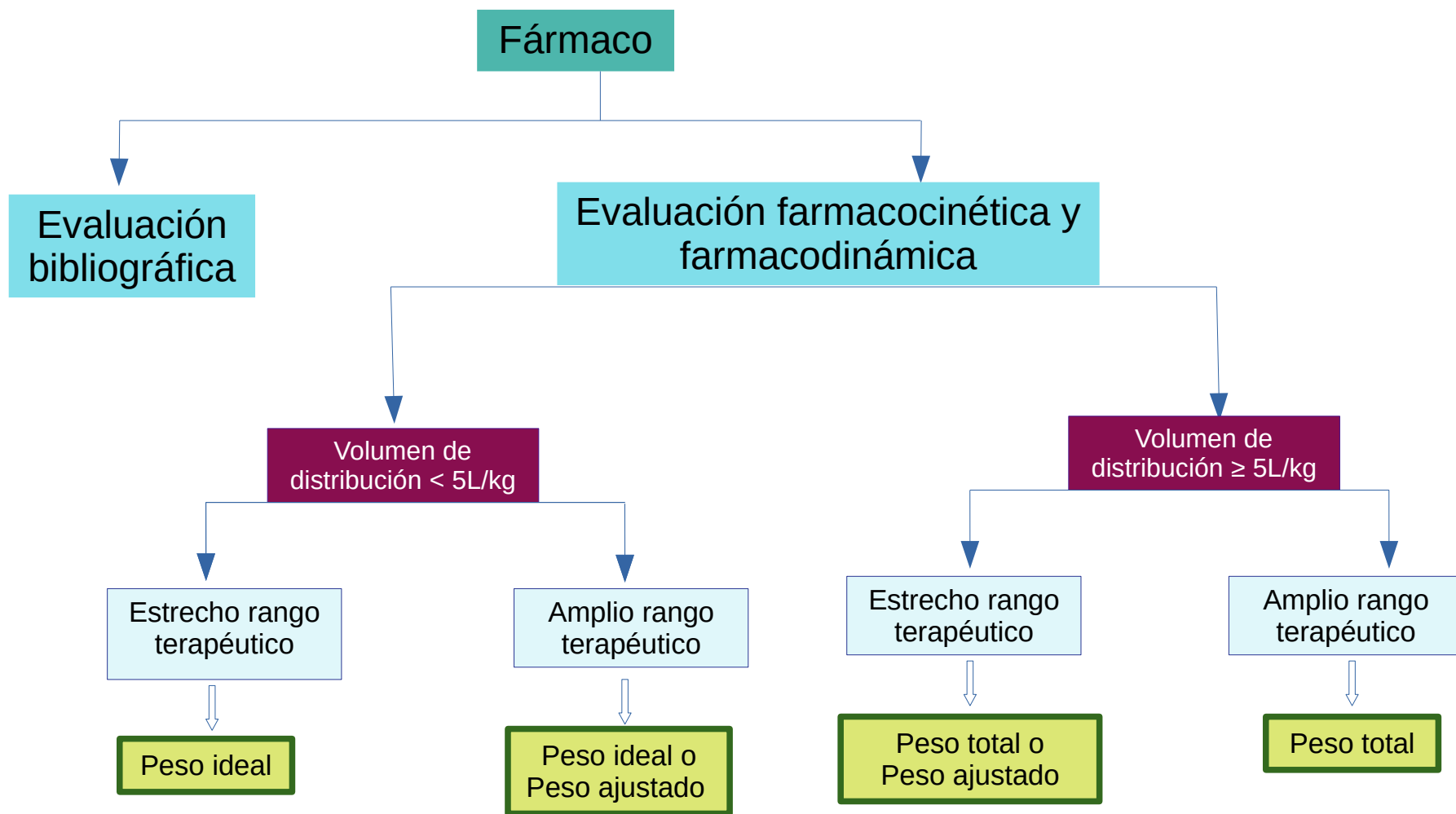


Usted también puede ver estos resultados en una [tabla de crecimiento para el percentil del IMC por edad](#).

¿Cuáles son los descriptores antropométricos usados en la dosificación?

Descriptor	Fórmula	Edad	Aplicación
Peso total (PT)	Peso total actual del paciente en Kg		Dosis de choque de fármacos lipofílicos
Peso magro (PM) (para niños <13 años)	$0.0817 \times \text{PT}(\text{Kg})^{0.6469} \times \text{altura}(\text{cm})^{0.7236}$	<13 años	Fármacos hidrofílicos y biológicos
Peso ideal (PI)	<p>IMC para el Percentil 50 (por edad y sexo) x (altura en m)²</p> <p>Traub = $\frac{[(\text{altura en cm})^2 \times 1.65]}{1000}$</p>	<p>2-20 años</p> <p><18 años y altura ≤ 152cm</p>	<p>Para dosis de mantenimiento</p> <p>Fármacos hidrofílicos y biológicos</p>
Peso Ajustado (PA)	<p>PI+ Factor x (PT-PI)</p> <p>Factor: 0,25 – 0,40</p>		Fármacos lipofílicos con distribución parcial en grasa

Algoritmo de decisión para la dosificación en pacientes obesos pediátricos



Adaptado de : Development of recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children. *Am J Health-Syst Pharm.* 2015; 72:542-56

¿Cuáles son las estrategias de dosificación en antineoplásicos?

Estudio	Fármacos	Paciente	Método	Resultados	Conclusión				
Browning et al Estudio retrospectivo, 2011	Busulfan	68 niños Edad: 0-21 años 32% sobrepeso (IMC \geq 85%)	Dosis test 0,8 mg/kg PT Concentraciones de Busulfan a las 3, 3.5, 7 y 7 horas Cálculo del CI (ml/min/kg) y AUC (4000-5000 μ mol/min) Simulación de ajuste posológico con Peso ajustado (F:0.25)	No asociación entre IMC y AUC en la dosis test . Régimen de dosificación	Utilizar PT para la dosis test y luego ajuste por monitorización FC Aproximación sería utilizar el PA con el F: 0.25				
				Régimen de dosificación					
						<25	25-85	\geq 85	P
				mg/kg		3.6 \pm 0.7	4.0 \pm 1.1	2.9 \pm 1.1	0.001
				CI		4.0 \pm 1.1	3.8 \pm 1.1	3.1 \pm 1.1	0.03
AUC	3709	4397	4110	0.07					
Bubalo J: Guideline 2014	Busulfan	Pediatría: iniciar con PT y ajuste con monitorización FC En regímenes de adultos que dosifican por peso : PA con F: 0.25 y PT si la dosis es por SC							

PT: peso total; FC farmacocinética; PA: peso ajustado. SC: superficie corporal; CI: aclaramiento plasmático; Vd: Volumen de distribución; Ke: constante de eliminación

¿Cuáles son las estrategias de dosificación en antineoplásicos?

Estudio	Fármacos	Paciente	Método	Resultados	Conclusión
Hijiya et al Estudio retrospectivo, 2006	Cytarabina Etopósido Metotrexato Tenipósido	621 niños Edad > 1 año LAL 8,9% Obesos (IMC \geq 95%)	Dosis basadas en SC total Compara eficacia, seguridad y parámetros FC CL: Vd x Ke	No diferencia en resultados y toxicidad	Dosis basadas en SC calculada en base al PT

PT: peso total; FC farmacocinética; PA: peso ajustado. SC: superficie corporal; Cl: aclaramiento plasmático; Vd: Volumen de distribución; Ke: constante de eliminación

Aclaramiento sistémico (ml/min/m ²)					
	Bajo peso	Normo peso	Sobre peso	Obeso	p
Cytarabine	852.2	773.8	645.1	782.9	0.56
Etoposido	43.6	48.7	48.4	50.2	0.41
Teniposide	14.2	14.0	12.1	14.2	0.35
MTX	111.1	114.1	115.3	114.9	0.47

¿Cuáles son las estrategias de dosificación en antineoplásicos?

Estudio	Fármaco	Paciente	Método	Resultados	Conclusión
Tompson et al, 2009	Doxorubicin	22 niños Edad 1-21 años 2 sobrepeso IMC $\geq 85\%$ 6 peso graso $>30\%$	Cálculo de Vd y Cl de doxorubicina y doxorubicinol	Vd y Cl de Doxorubicin y doxorubicinol son similares en pacientes con peso normal y con sobrepeso y peso graso $>30\%$ El Cl de doxorubicinol fue menor en niños con peso graso $>30\%$	Dosis basadas en SC calculada en base al PT
Tompson et al, 2014	Daunorubicin	98 niños Edad: 1-21 años 16 con IMC $\geq 95\%$ 15 con peso graso $>30\%$	Determinación de Vd y Cl para daunorubicina y daunorubicinol	No hay diferencias significativas entre el Vd y Cl entre obesos y peso graso $> 30\%$ y no obesos	Dosis basadas en SC calculada en base al PT
Ritzmo et al, 2007	Doxorubicin Etopósido	Caso clínico Paciente con LH 14 años Peso 137 kg; altura 172 IMC: 46,3 SC: 2,56 m ²	SC ajustada: 1.91 m ² Concentraciones plasmáticas: Pre, 1, 2, 3, 6, 12 hr Determinación del Cl	Doxorubicina: Cl medio 467 ml/min/m ² Datos históricos no obesos: 493 ml/min/m ² Etopósido Cl medio 16.1 ml/min/m ² Datos históricos no obesos: 14.9 ml/min/m ²	Reducción de dosis ◦ Buena tolerancia ◦ En remisión 25 meses después Cl similar en ambos fármacos en obesos y no obesos
Sajdyk et al, 2020	Vincristina	49 niños Edad: 2-18 años 9 Obesos IMC $\geq 95\%$	Determinación de la aparición de neuropatía Semanal en inducción y mensual en consolidación y trimestral en mantenimiento	Mayor neuropatía en pacientes obesos 5,5 \pm 0,6 vs 8,9 \pm 1,5 (p:0.03) No diferencias entre los genotipos, CYP3A5, de los dos grupos No diferencias significativas entre las dosis utilizadas	No se debe a las diferencias de dosis sino al estado proinflamatorio en la obesidad Necesidad de estudios FC

PT: peso total; FC farmacocinética; PA: peso ajustado. SC: superficie corporal; Cl: aclaramiento plasmático; Vd: Volumen de distribución; Ke: constante de eliminación

¿Podemos extrapolar las “certezas” de los adultos?

- 1) Uso de PT para para el cálculo de dosis tanto oral como IV si el objetivo es la cura del paciente
 - I. Hay evidencia de una mayor eficacia (mayor supervivencia global y menores recaídas)
 - II. Incluso en pacientes con obesidad mórbida sugieren el uso del PT, siempre teniendo en cuenta posibles comorbilidades que presente el paciente
- 2) Las reducciones de dosis se harán igual que en pacientes no obesos dependiendo del tipo y severidad del de la toxicidad, comorbilidades y de la intención de tratar
- 3) Dosis fijas de algunos fármacos: VCR por neurotoxicidad, carboplatino en base AUC, bleomicina
- 4) El panel de expertos recomienda más estudios farmacocinéticos y farmacogenómicos que orientes las dosis en pacientes obesos con cáncer

Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese AdultPatients With Cancer: **American Society of ClinicalOncology Clinical Practice Guideline.**
J Oncol Pract 2012; 30: 1553-61

¿Podemos extrapolar las “certezas” de los adultos?

Dosing Recommendations for HCT Conditioning Agents in the Obese Individual

Agent	Suggested Dosing	Additional Information
Alemtuzumab	Flat dosing in adults based upon regimen selected	Addition of this agent to conditioning regimens continues to evolve and there are currently no data on dose adjustments for obese individuals.
Busulfan	Dose on ABW25 in adults (obese and nonobese) receiving per kilogram dosing or BSA based on TBW for m ² dosing. All regimens >12 mg/kg PO equivalent are recommended to have PK targeting as appropriate for the disease state. Regimens using doses ≤ 12 mg/kg PO equivalent do not have sufficient information to recommend routine PK monitoring at this time. Pediatrics should be dosed upon TBW with similar monitoring guidelines.	PK monitoring has reduced SOS/VOD from an occurrence rate of approximately 20% to less than 5% [35]. AUC/C _{ss} targeting varies by regimen. For BuCy regimens the MTD is 16 mg/kg PO equivalent over 4 d for adults. For BuFlu and BuFluAlemtuzumab MTD based upon daily AUC have been determined. Dosing with other combinations of agents is still being determined.
Carboplatin	Dose adults on BSA based on TBW.	No current literature consensus for dosing carboplatin based on AUC for HCT regimens or adjustments on dosing during HCT for obese individuals.
Carmustine	Dose adults on BSA based on TBW unless >120% IBW then dose on BSA based on ABW25.	Pulmonary toxicity >50% at 600 mg/m ² with multiple agent regimens. MTD of 1200 mg/m ² as single agent with 9.5% pulmonary toxicity.
Clofarabine	Dose adults and children on BSA based on TBW.	Addition of this agent to conditioning regimens continues to evolve and there are currently no data on dose adjustments for obese individuals.
Cyclophosphamide	<ul style="list-style-type: none"> Dose on the lesser of TBW or IBW for Cy200. For Cy120 dosing can be either IBW or TBW until >120% IBW then dose based on ABW25. The former method is preferred for adults and the latter is preferred in pediatrics. 	
Cytarabine	Dose adults and children on BSA based on TBW.	Cytarabine dosing generally lower than dose used in leukemia consolidation regimens.
Etoposide	Dose adults on ABW25 for mg/kg dosing and BSA based on TBW for BSA based dosing.	DLT of mucositis.
Fludarabine	Dose adults on BSA based on TBW.	Risk factors and effects of chemotherapy on post treatment leukoencephalopathy still being studied for conditioning regimen doses above 125 mg/m ² .
Melphalan	Dose adults on BSA based on TBW.	DLT of mucositis. Adjustments for age and renal function are still not standardized.
Pentostatin	Dose adults on BSA based on TBW.	Addition of this agent to conditioning regimens continues to evolve and there are currently no data on dose adjustments for obese individuals.
Thiotepa	Dose adults on BSA based on TBW unless >120% IBW then dose on BSA based on ABW40.	Multi-agent MTD is 500-750 mg/m ² , single-agent MTD is 900 mg/m ² [36].
Antithymocyte globulin - equine	Dose on mg/kg based on TBW.	Addition of this agent to conditioning regimens continues to evolve and there are currently no data on dose adjustments for obese individuals.
Antithymocyte globulin - rabbit	Dose on mg/kg based on TBW.	Addition of this agent to conditioning regimens continues to evolve and there are currently no data on dose adjustments for obese individuals.

ABW25 indicates IBW + .25(TBW-IBW); ABW40, IBW + .4(TBW-IBW); AUC, area under the curve; Bu, busulfan; BMI, body mass index; BSA, body surface area; C_{ss}, concentration at steady state; Cy, cyclophosphamide; Cy120, cyclophosphamide 120 mg/kg; Cy200, cyclophosphamide 200 mg/kg; DLT, dose-limiting toxicity; Flu, fludarabine; MTD, maximum tolerated dose; PK, pharmacokinetics; PO, oral; SOS, sinusoidal obstruction syndrome; TBW, total body weight; VOD, veno-occlusive disease.

Conditioning Chemotherapy Dose Adjustment in Obese Patients: A Review and Position Statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guideline Committee. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 600e616.

PERLAS CLÍNICAS

- No existe consenso de cómo dosificar los fármacos antineoplásicos en la población pediátrica no obstante se pueden hacer aproximaciones en base a la evidencia científica y a las características farmacocinéticas de los fármacos y a las guías de actuación de los adultos
- En los pacientes obesos sin comorbilidades y con un tratamiento potencialmente curativo no se debería recomendar ajuste de dosis, de forma sistemática, ya que no existen datos concluyentes sobre el riesgo/beneficio de dicha práctica

Bibliografía general

- Ameer B, Weintraub MA. Dosing Common Medications in Hospitalized Pediatric Patients with Obesity: A Review. *Obesity* 2020; 28: 1013-22
- Kyler KE, Wagner J, Hosey-Cojocari C, et al. Drug Dose Selection in Pediatric Obesity: Available Information for the Most Commonly Prescribed Drugs to Children. *Paediatr Drugs* 2019; 21(5): 357-69
- Xiong Y, Fukuda T, Knibbe C, Vinks A. Drug Dosing in Obese Children. Challenges and Evidence-Based Strategies. *Pediatr Clin N Am*. 2017; 64: 1417–38
- Ross E, Justin Heizer J, Mark A. Mixon MA et al. Development of recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children. *Am J Health-Syst Pharm*. 2015; 72:542-56
- Kendrick JG, Carr R and Ensom M. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. *Clin Ther*. 2015;37:1897–1923
- Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker K et al. Drug Dosing in Obese Children: A Systematic Review of Current Pharmacokinetic Data. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(7): 678–85.
- Kendrick JG, Carr R and Ensom M. Pharmacokinetics and Drug Dosing in Obese Children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010 ;15:94–109

Bibliografía específica antineoplásicos

- Tolbert J, Kearns G. The challenge of obesity in paediatric leukaemia treatment: it is not just size that matters. Arch Dis Child 2015;100:101–5.
- Hijiya N, Panetta J, Zhou Y et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2006;108:3997-4002
- Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese **Adult Patients** With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Oncol Pract 2012; 30: 1553-61
- Bubalo J, Carpenter P, Majhail N, Perales MA et al. Conditioning Chemotherapy Dose Adjustment in Obese Patients: A Review and Position Statement by the American **Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guideline** Committee. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 600e616.
- Browning B, Thormann K, Donaldson A et al. **Busulfan** Dosing in Children with BMIs $\geq 85\%$ Undergoing HSCT: A New Optimal Strategy. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17:1383-88.
- Thompson P, Wheeler, HE, Delaney SM et al. Pharmacokinetics and pharmacogenomics of **daunorubicin** in children: a report from the Children's Oncology Group. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 74(4): 831–8
- Sajdyk TJ, Boyle FA, Foran KS et al. Obesity as a Potential Risk Factor for **Vincristine**-induced Peripheral Neuropathy. J Pediatr Hematol Oncol. 2020; 42 (7): 637-40
- Orgel E, Nabais T, Douglas C et al. Effect of Body Fat on Population Pharmacokinetics of High-Dose **Methotrexate** in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. The Journal of Clinical Pharmacology 2021, 0(0) 1–8