

Obesidad pediátrica: consideraciones farmacocinéticas de los medicamentos utilizados en Terapia Intensiva

Childhood obesity: Pharmacokinetics considerations for drugs used in the Intensive Care Unit

Dr. Alejandro Donoso F.^a, Klga. Daniela Ulloa V.^a, Klga. Dina Contreras E.^a y Dra. Daniela Arriagada S.^a

RESUMEN

La correcta dosificación de un medicamento al inicio de la terapia es de particular relevancia para el paciente críticamente enfermo. Una dosis inadecuada puede ocasionar falla terapéutica, eventos adversos potencialmente graves y gastos innecesarios en salud.

Hoy, debido al incremento en la incidencia de obesidad infantil, el médico clínico, cada vez más, se enfrentará a esta población, por lo que es necesaria la adecuada toma de decisiones terapéuticas. El conocimiento de las alteraciones farmacocinéticas resultantes del incremento de grasa corporal es trascendental. La dosis óptima de fármacos no está totalmente definida y debe utilizarse un adecuado descriptor corporal (no existe consenso sobre cuál es el más apropiado). El objetivo de esta actualización es conocer las alteraciones farmacocinéticas que influyen en la dosificación en el paciente pediátrico obeso críticamente enfermo y, en forma particular, las referidas a los fármacos más empleados en esta población durante su estadía en Terapia Intensiva Pediátrica.

Palabras clave: *obesidad, cuidados críticos, farmacocinética, dosificación, peso corporal.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e121>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e121>

a. Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Metropolitano La Florida, Santiago, Chile.

Cómo citar: Donoso F A, Ulloa V D, Contreras E D, Arriagada S D. Obesidad pediátrica: consideraciones farmacocinéticas de los medicamentos utilizados en Terapia Intensiva. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(2):e121-e130.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Donoso F.:
adonosofuentes@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-1-2018
Aceptado: 11-9-2018

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es una epidemia a nivel mundial.¹⁻³ Se describe, en la actualidad, una elevada prevalencia de niños obesos hospitalizados.^{4,5} Estos presentan particularidades fisiopatológicas⁶ y mayor riesgo de enfermedades crónicas. A veces, son necesarias las intervenciones médicas

complejas,^{7,8} por lo que el tratamiento farmacológico puede constituirse en un desafío para el profesional de la salud.⁹

Se debe considerar que una óptima dosificación farmacológica se basa tanto en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la droga empleada como en las características particulares del paciente (existencia de enfermedades asociadas) que modifiquen, eventualmente, la farmacocinética de las drogas, con el objetivo de minimizar la toxicidad y evitar niveles subterapéuticos.¹⁰ Sin embargo, todavía existe la falta de consenso referente a las dosis adecuadas por emplear en diversas patologías.^{10,11}

Los efectos de la obesidad en la dosificación farmacológica, en la población adulta, están bien documentados.¹²⁻¹⁴ No obstante, los fármacos usados en los niños tienen una evaluación farmacocinética más limitada, en particular, en el paciente obeso y, más aún, críticamente enfermo.¹⁵

Las dosis de los medicamentos utilizados en pediatría se basan en los cambios que ocurren durante el normal crecimiento y desarrollo, tales como unión a proteínas, agua corporal, masa grasa, capacidad enzimática del citocromo P450 y maduración de la función renal.^{10,11}

Los pacientes obesos tienen un incremento en la masa grasa corporal, en la masa magra¹⁶ y en la proporción de agua extracelular en relación con el agua corporal total.¹⁷ Asimismo,

en los adultos obesos, se ha descrito un aumento de la volemia, del gasto cardíaco¹⁸ y del flujo sanguíneo renal.¹⁹ Estas alteraciones pueden modificar parámetros farmacocinéticos, como absorción del fármaco, volumen de distribución (Vd) y depuración,¹⁴ lo que genera consecuencias significativas en el niño obeso.^{6,20}

El objetivo de esta actualización es conocer las alteraciones farmacocinéticas que influyen en la dosificación en el paciente pediátrico obeso críticamente enfermo y, en forma particular, las referidas a los fármacos más empleados en esta población durante su estadía en Terapia Intensiva Pediátrica.

Los pacientes menores de dos años fueron excluidos de estas recomendaciones dadas las particularidades fisiopatológicas de la obesidad en este grupo etario.

Alteraciones farmacocinéticas

Dada la prevalencia de la obesidad infantil, como también su impacto en la salud pública, es preocupante la escasez de recomendaciones en relación con la dosificación de medicamentos para esta población.^{10,11,21-23} Los datos disponibles corresponden a reportes de casos y estudios de cohorte retrospectivos; la mayoría, con una pequeña casuística. Además, las fichas técnicas, generalmente, no señalan recomendaciones específicas.

Se han efectuado escasas revisiones sistemáticas, cuyo objetivo es la evaluación de la farmacocinética y la dosificación en el niño obeso, que han concluido que es necesaria mayor información para dosificar en forma segura y efectiva en esta población.^{15,24,25}

La extrapolación de resultados a partir de estudios realizados en la población adulta ha demostrado ser inexacta en la predicción de parámetros farmacocinéticos en los niños, debido a las diferencias en la composición corporal, en la maduración de la expresión y de la actividad enzimática, como también en las diversas vías metabólicas.^{12,26} Asimismo, gran parte de los estudios farmacocinéticos se realizan en pacientes no enfermos críticamente, por lo que estos resultados deben ser analizados con precaución.

El paciente obeso presenta numerosas características fisiológicas que pueden ocasionar alteraciones en la absorción (solo estudiada en los adultos), en la distribución y en el metabolismo de los fármacos.^{27,28} Asimismo, se ha observado un aumento del volumen corporal, del contenido total de agua, de la masa grasa corporal, de

la masa magra y del contenido mineral óseo comparado con los niños no obesos de la misma edad, talla y sexo.¹⁶ Además, la masa magra se encuentra más hidratada en el niño obeso, lo cual se debe al incremento del agua extracelular.^{16,29}

El Vd y la depuración son las variables farmacocinéticas primarias determinantes en la prescripción de un fármaco sistémico.³⁰ El Vd (L/kg) es un parámetro teórico y se correlaciona con la cantidad total de fármaco distribuido en el organismo y la resultante concentración plasmática, que determina la dosis de carga.

El Vd es un parámetro particular de cada individuo, que puede variar en condiciones fisiológicas (edad, sexo) y patológicas (*shock*). Es la variable más afectada por la obesidad¹³ y está determinada, principalmente, por las propiedades fisicoquímicas del fármaco (coeficiente de partición lipídica y unión a proteínas plasmáticas). Los fármacos altamente lipofílicos se distribuyen de manera extensa en el tejido adiposo y, por ende, tienen un alto Vd. Debido a esto, su dosificación debe estimarse sobre la base del peso total y, potencialmente, requerirá incrementar la dosis del fármaco. En contraparte, los medicamentos hidrofílicos deben ser dosificados según el peso ideal (PI), pues permanecen en el espacio intravascular y se unen, en menor magnitud, al tejido adiposo, lo que origina un menor Vd con el potencial riesgo de sobredosificación.²⁴

La depuración (ml/min o L/h) es necesaria para estimar la dosis de mantención requerida para lograr una concentración plasmática efectiva de un fármaco y está regulada por la capacidad metabólica y de perfusión orgánica, primariamente, hígado y riñones, que elimina el fármaco de manera constante, proporcional y dependiente de la concentración plasmática (cinética de primer orden o lineal).

De este modo, en el niño obeso, el Vd y la depuración están mejor representados por el peso total (PT) y el peso magro (PM), respectivamente.^{31,32}

En consecuencia, algunos fármacos utilizados pueden ser administrados en dosis supra- o infraterapéuticas dependiendo del descriptor corporal utilizado, lo que conduce a la toxicidad farmacológica³³ o al fracaso terapéutico.^{34,35} Recientemente, Burke et al.,³⁶ en un estudio de cohorte retrospectivo, comunicaron que, en los niños obesos, se administraron medicamentos anestésicos en dosis no recomendadas. De la misma forma, se ha descrito la utilización de dosis

potencialmente deletéreas durante la reanimación cardiopulmonar,³⁷ lo cual conlleva un peor pronóstico vital comparado.³⁵

La obesidad también se asocia con un aumento significativo del tejido adiposo subcutáneo, lo que, potencialmente, podría interferir con la absorción de drogas por vía transdérmica, subcutánea o intramuscular. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados en la población adulta reportan que la absorción no difiere entre los pacientes obesos y no obesos.¹⁴

El efecto de la obesidad sobre la unión de diversos fármacos a proteínas o lípidos plasmáticos es incierto.^{28,38} La obesidad no modifica los niveles de albúmina sérica, pero el aumento de las concentraciones de triglicéridos, lipoproteínas, colesterol y ácidos grasos libres puede influir en la afinidad de las drogas con las proteínas séricas e incrementar su concentración plasmática libre.³⁹

Los cambios desarrollados en el hígado pueden modificar el metabolismo y la depuración farmacológica. La infiltración grasa y la esteatohepatitis no alcohólica son muy frecuentes en los pacientes obesos,⁴⁰ especialmente, en los adultos con obesidad mórbida.^{41,42} Estas pueden alterar la morfología funcional y, secundariamente, modificar el flujo sanguíneo hepático,⁴³ que influye en la depuración. El efecto de la alteración del flujo hepático en el metabolismo de los fármacos en el niño obeso no está dilucidado. Asimismo, los resultados de estudios sobre la influencia de la obesidad en relación con la expresión y función de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) no son concluyentes, con excepción de CYP3A4 (principal responsable de la vía metabólica *fase I*) y CYP2E1, cuya expresión y función han sido descritas como disminuida y aumentada, respectivamente.⁴⁴ No obstante, en la actualidad, no existe evidencia experimental que demuestre el impacto del daño hepático inducido por la obesidad con respecto a la depuración.

Los efectos de la obesidad sobre la función renal,⁴⁵ por ende, la excreción de fármacos, aun es tema en discusión, especialmente, en la población infantil.⁴⁶ Se ha descrito, en el paciente obeso adulto, un aumento del tamaño renal, del flujo sanguíneo y de la tasa de filtración glomerular.^{19,47} Estos factores pueden modificar la frecuencia de dosificación de los fármacos con eliminación renal para, así, obtener una determinada concentración terapéutica.^{11,28} La evidencia disponible indica una mayor utilidad

del uso del PM en la fórmula de Cockcroft-Gault para la estimación de la depuración de creatinina en los pacientes obesos.^{48,49} Sin embargo, en los pacientes pediátricos, no existen fórmulas validadas para la estimación de la tasa de filtración glomerular.¹¹

En la *Tabla 1*, se señalan los cambios fisiológicos y de composición corporal en el paciente obeso que afectan la disposición de un fármaco en el organismo.

Descriptores corporales de peso y tamaño

Aproximadamente, en el 30-50 % del peso corporal en el sujeto obeso, es masa grasa la que está pobremente vascularizada. Además, esta es la responsable del 75 % del exceso de peso, y el remanente es masa magra.^{10,16,22} La gran cantidad de tejido adiposo modifica el tamaño corporal y la cuantía de agua total, los cuales pueden cambiar la farmacocinética de un determinado fármaco.

En la práctica clínica en el paciente pediátrico, los fármacos son dosificados de acuerdo con el PT (kg) o la superficie corporal (m²), esta última, mediante el uso de la ecuación de Mosteller ($SC = \sqrt{\text{talla (cm)} \times \text{peso (kg)} / 3600}$),⁵⁰ que considera, además, la eventual presencia de disfunciones orgánicas. Sin embargo, esto no es válido para el niño obeso, ya que sus proporciones de composición corporal difieren en relación con la de un niño eutrófico, por lo que deben considerarse estos cambios,⁵¹ lo cual es difícilmente estimado a través de mediciones indirectas.

Las mediciones indirectas del tamaño y masa corporal emplean peso y talla del paciente y comprenden índice de masa corporal (IMC), área de superficie corporal (ASC), PI, PM, PT y peso ajustado (PA). Cada una de ellas son de aplicación clínica, aunque presentan limitaciones, ya que no se correlacionan perfectamente con el porcentaje de grasa corporal del niño.

Como se señaló antes, el niño obeso tiene mayor cantidad de masa magra y grasa absoluta, pero su porcentaje de tejido magro por kilo de PT es menor, mientras que el porcentaje de tejido graso es mayor.

1. Ecuaciones de tamaño corporal general

IMC: Se determina por PT dividido por altura en metros cuadrados (kg/m²). Se correlaciona adecuadamente con las proporciones relativas de tejido adiposo en los niños y los adolescentes.⁵²

ASC: Existe una relación no lineal entre el

peso y la tasa de filtración glomerular, el gasto cardíaco y el metabolismo farmacológico.⁵³ Sin embargo, no distingue entre la relación tejido adiposo/magro. Habitualmente, se utiliza en la dosificación de fluidoterapia y agentes quimioterapéuticos. La más utilizada en la práctica hospitalaria es la desarrollada por Mosteller.⁵⁰

2. Ecuaciones de masa corporal

PI: Se define como el peso corporal deseable para una edad y altura en particular. Es un concepto que no puede ser directamente medido. Existen distintas maneras para estimarlo en los niños: McLaren,⁵⁴ Moore⁵⁵ y el método de IMC.⁵³ Este último se correlaciona con las medidas de grasa corporal y permite utilizarlo para el cálculo del PI en los pacientes de entre 2 y 20 años; es, en la actualidad, el recomendado para su cálculo.⁵⁶ Recientemente, Callaghan y Walker desarrollaron un nomograma para su cálculo.⁵⁷ En caso de que el PI del paciente sea mayor de los 40 kg, se debe utilizar la dosis de la población adulta.

PM: Es similar al concepto de masa libre de grasa (suma de órganos vitales, fluido extracelular, músculos y huesos); sin embargo, este incluye, además, la grasa acumulada en las membranas celulares, médula ósea y sistema nervioso. El niño obeso presenta un exceso de masa magra, ubicada, particularmente, en las

piernas. Se ha señalado que, en promedio, un 30 % del exceso de peso presente en un niño obeso es tejido magro.^{58,59} Este puede ser estimado para los niños mayores de 5 años en forma simple y rápida; no obstante, su uso debe ser validado.⁵⁷

PA: Refleja la masa magra más una proporción de exceso de masa grasa determinada por un cofactor [$PA = PI + \text{cofactor} (PT - PI)$]. Este descriptor se emplea para los fármacos de distribución parcial en el tejido graso.²¹ En la población infantil, su utilización es poco frecuente.⁶⁰

En resumen, para la elección del descriptor corporal, debe considerarse la liposolubilidad del medicamento y el tipo de dosificación (carga o mantención) (Tabla 2).

Los descriptores corporales usados en los estudios farmacocinéticos y la práctica clínica se resumen en la Tabla 3.

FARMACOCINÉTICA

A continuación, se describen las consideraciones farmacocinéticas más relevantes para algunos de los fármacos con mayor uso en Terapia Intensiva.⁶¹ Otros se mencionan exclusivamente en la Tabla 4.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son drogas altamente lipofílicas. Diversos estudios han demostrado un aumento tanto en el Vd como en su vida media

TABLA 1. Cambios fisiológicos en la población obesa y sus efectos farmacocinéticos

	Cambio fisiológico esperado	Parámetro farmacocinético
Composición corporal		
Grasa por kg	Aumenta	Vd
Masa libre de grasa, tejido graso y mineral	Aumenta	Vd
Tejido magro	Aumenta	Vd
Proporción de agua extracelular	Aumenta	Vd
Cardiovascular		
Volumen sanguíneo	Aumenta	Vd
Gasto cardíaco	Aumenta	Vd
Proteínas plasmáticas	No cambia	Vd
Lípidos plasmáticos	Aumenta	Vd
Hepático		
Flujo sanguíneo hepático	No cambia	Depuración hepática
Actividad de la CYP	No concluyente	Depuración hepática
Gastrointestinal		
Vaciamiento gástrico	Aumenta	Biodisponibilidad
Flujo sanguíneo intestinal	Aumenta	Biodisponibilidad
Renal		
Tamaño renal	Aumenta	Depuración renal
Tasa de filtración glomerular	No concluyente	Depuración renal
Flujo sanguíneo renal	Aumenta	Depuración renal

CYP: citocromo; Vd: volumen de distribución.

de eliminación.^{27,62,63} Así, cuando se utiliza una dosis intravenosa única de benzodicepinas, esta debe ajustarse según el PT.^{63,64} No obstante, por su perfil de distribución, puede alcanzar altas concentraciones rápidamente, por lo que se recomienda emplear minidosis de carga ante el riesgo de depresión respiratoria dependiente de la dosis. Por el contrario, cuando se administra en infusión continua, la dosis debe ser ajustada sobre la base del PI, debido a que su depuración total no se ve afectada por el peso corporal.

En referencia al perfil farmacocinético del midazolam en los adolescentes obesos, Van Rongen et al.,⁶⁵ sugieren que la dosis de mantención sea con una velocidad fija (mg/h) en vez de mg/kg/h.

Opioides

Los opioides más comúnmente usados en Terapia Intensiva son morfina (molécula hidrofílica) y fentanilo (opioide lipofílico

derivado de fenilpiperidina). Para la morfina, se recomienda iniciar su dosificación ajustada por PI y con titulación del efecto deseado.^{21,59,66,67}

El fentanilo, dada su corta vida media, permite una fácil titulación y un uso en infusión continua. El uso del PA permitiría evitar la posible acumulación debido a su alta lipofilicidad.^{21,68} Shibutani et al.,⁶⁹ publicaron que la infusión basada en el PT podía causar sobredosis, mientras que la depuración se correlacionaba con la masa farmacocinética (similar al PM) y no con el PT.

No obstante, en la actualidad, no se conoce con exactitud cuál es el mejor descriptor corporal por emplear para la dosificación de agonistas opiáceos en el niño obeso, y, dado que estos fármacos presentan un estrecho rango terapéutico, se debe ser cauto en su uso.

Antibióticos

La obesidad es considerada un factor de riesgo para la falla del tratamiento antibiótico;

TABLA 2. Descriptor corporal por utilizar según la farmacocinética y el tipo de dosificación

Grado de liposolubilidad	Descriptor corporal utilizado para la dosis de carga	Descriptor corporal utilizado para la dosis de mantención
Fármaco lipofílico	Peso total*	Peso magro
Fármaco parcialmente lipofílico	Peso ajustado	Peso magro
Fármaco hidrofílico	Peso ideal	Peso magro

* Ante el riesgo de toxicidad, se debe usar el peso ideal.

TABLA 3. Descriptores corporales de tamaño y masa corporal

Descriptor corporal de tamaño y masa corporal	Población	Fórmula	Aplicación
Término	Definición		
PT		Peso actual del paciente en kilos	Utilizada en la dosificación en la población pediátrica.
IMC	Mayores de 2 años	Se obtiene al dividir PT (kg)/altura ² (m)	Categoriza el grado de obesidad. Raramente, se utiliza en la dosificación de fármacos.
PI en el adulto		Hombre: 49,9 kg + 0,89 x (talla cm - 152,4) Mujer: 45,4 kg + 0,89 x (talla cm - 152,4)	Considera la diferencia de sexo.
PI en los niños*	Mayores de 2 años	Peso deseable para talla y edad en particular. Corresponde al P50 del IMC para edad x talla ² (cm)	Sugerida para drogas hidrofílicas y para determinar la dosis de mantención.
ASC (m ²)**	Niños y adultos	√ talla (cm) x peso (kg)/3600	Frecuente uso para quimioterapia y fluidoterapia.
PA	Principalmente adultos	PI + factor del fármaco x (PT - PI) Factor habitual 0,3-0,4	Sugerido para la dosificación de aminoglicósidos.
PM		PT - peso graso Niño: PI + 0,29 (PT - PI) Hombre: 1,10 x PT - 0,0128 x IMC x PT Mujer: 1,07 x PT - 0,0148 x IMC x PT	Considera la diferencia de sexo.

* Según el método de IMC. ** Según la ecuación de Mosteller (*N Engl J Med.* 1987;317:1098).

PT: peso corporal; PI: peso ideal; PA: peso ajustado; ASC: área de superficie corporal; IMC: índice de masa corporal.

TABLA 4. Dosis recomendada de fármaco, según el descriptor corporal para el niño obeso^{11,12,22,34,36}

Droga	Descriptor corporal	Comentarios
Antivirales		
Aciclovir	PI	Dosis máxima en el adulto 10 mg/kg/dosis c/8 horas
Antifúngicos		
Voriconazol		Dosis máxima en el adulto 300 mg/dosis
Antibióticos		
Amikacina	PA (factor 0,4)	Se deben determinar los niveles plasmáticos. Dosis máxima en el adulto 1,5 g/día
Gentamicina	PA (factor 0,4)	Se deben determinar los niveles plasmáticos. Dosis máxima en el adulto 5-7 mg/kg/día, máx. de 480 mg/día
Clindamicina	PT	Dosis máxima en el adulto 2,7 g/día
Cefalosporinas	PT	Dosis máxima en el adulto Ceftriaxona: 4 g/día Cefotaxima: 12 g/día Ceftazidima: 9 g/día Cefazolina: 8-12* g/día * Infecciones con riesgo vital
Linezolid		Dosis estándar 600 mg/12 h Dosis máxima en el adulto 1,2 g/día
Meropenem	PT	Distribución aumentada en pacientes obesos. Dosis máxima en el adulto 6 g/día (9 g/día en meningitis)
Metronidazol	PT	Dosis máxima en el adulto 2,0 g/día
Piperacilina/tazobactam	PT	Dosis máxima en el adulto 16 g/día
Quinolonas (ciprofloxacino)	PT PA (factor 0,4)	Algunos autores recomiendan PT por riesgo de no alcanzar la dosis suficiente. Dosis máxima en el adulto 1,2 g/día
Vancomicina	PT (carga y mantención)	La recomendación supone la función renal normal. Se deben determinar los niveles plasmáticos. Dosis máxima en el adulto 4 g/día
Anticonvulsivantes		
Ácido valproico	PT	Rango terapéutico amplio y monitorización de la concentración. Dosis máxima en el adulto Carga: 800 mg, Mantención: 30 mg/kg/día
Carbamazepina	PI (carga y mantención)	Las concentraciones deben ser monitorizadas.
Fenitoína	PA (carga) PI (mantención) o dosis fija de 300 mg/día	Se deben determinar los niveles plasmáticos. Dosis máxima en el adulto 2 g
Fenobarbital	PT	Se deben monitorizar los niveles.
Levetiracetam	PA	Volumen de distribución similar al agua corporal total. Dosis máxima en el adulto Carga: 2,5 g Se debe monitorizar clínicamente.
Benzodiazepinas (diazepam, lorazepam, midazolam)	PT (carga) PI (mantención)	
Inótropos y vasoactivos		
Adrenalina	PI	Pequeño volumen de distribución Dosis máxima en el adulto 1 mg/dosis
Catecolaminas (dopamina, dobutamina)	PI	Titulación para lograr el efecto. Inicio rápido y vida media corta, hidrofílica y ventana terapéutica pequeña. Rango de titulación amplio.
Milrinona	PT	La farmacocinética sugiere usar la masa magra para calcular la dosis; sin embargo, existe riesgo de dosis insuficiente.
Nitroprusiato sódico	PT	La obesidad puede estar relacionada inversamente con la respuesta al medicamento. Puede requerir dosis más altas.
Anestésicos		
Dexmedetomidina	PI	Alto riesgo de bradicardia y otros efectos adversos en el paciente crítico.
Fentanilo	PI	Ajustado a 0,25. ²¹ Se debe monitorizar clínicamente.
Ketamina	PI	El uso del PI podría reducir los efectos adversos. Dosis máxima en el adulto intravenosa: 5 mg/kg

Metadona	PI	Dosis de mantención: 80-120 mg / día
Morfina	PI	Las dosis intermitentes pueden preferirse a la infusión continua. Se debe monitorizar clínicamente.
Propofol	PI (carga) PT (mantención)	Se debe iniciar la dosis a 2 mg / kg y luego titular.
Rocuronio	PA	Se debe evaluar la respuesta clínica y titular.
Vecuronio	PI	Valores cinéticos similares en obesos y no obesos.
Anticoagulantes		
Enoxaparina	PT	Se podrían requerir dosis sobre el 30 % de la dosis estándar al usar el peso total. Se debe evitar la dosis única si IMC > 27 kg / m ² .
Heparina	Profilaxis con dosis estándar 5000-7500 U 3 veces al día Tratamiento de TVP y PT	Para el tratamiento, podría considerarse disminuir bolo o iniciar dosificación según esquema. Ajustar según TTPa.
Antídotos		
Flumazenilo	PI	Dosis máxima en el adulto 0,2 mg / dosis (máx. acumulado: 1 mg)
Naloxona	PT	Dosis máxima en el adulto: 10 mg
Neostigmina	PA (cofactor 0,4)	Menos efectos adversos y más rápida.
Sulfato de protamina	PA (cofactor 0,4)	La dosis debería basarse en la dosis de heparina usando el PA.
Fluidos y soluciones electrolíticas		
Fluidos para el requerimiento basal	PI o ASC	
Bicarbonato de sodio	PI	Ventana terapéutica pequeña en utilización crónica.
Cloruro de sodio 10 % Amp: 1 ml = 1,7 mEq	PI	Dosis según la necesidad individual del paciente, ya sea edad, peso y niveles plasmáticos de sodio.
Cloruro de potasio 10 % Amp: 1 ml = 1,3 mEq	PI	Ventana terapéutica pequeña. VO: 20 mEq / dosis. Intravenoso: 200-400 mEq / día (si K < 2)
Gluconato de calcio	PI	Los electrolitos son iones cargados, hidrofílicos con bajos volúmenes de distribución.
Sulfato de magnesio	PI	Ventana terapéutica pequeña.
Esteroides		
Dexametasona	PT	Perfil farmacocinético similar a la prednisona.
Hidrokortisona	PT	Dosis máxima en el adulto 200-300 mg. 6 g en shock
Metilprednisolona	PI	Dosis máxima en el adulto pulso 1 g
Antiarrítmicos		
Adenosina	PI	Fármaco hidrofílico y de pequeño volumen de distribución Dosis máxima en el adulto 1. ^a 6 mg / 2. ^a 12 mg
Atropina	PT	Gran volumen de distribución en el espacio extravascular.
Amiodarona	PT	Recomendada con precaución por la potencial disminución de la depuración a largo plazo. Dosis máxima en el adulto. Carga: 150 mg 1,2 g / día
Lidocaína	PT (carga), PI (mantención)	Elevado volumen de distribución en obesos; sin embargo, la misma depuración en obesos y no obesos.
Diuréticos		
Furosemida	PI	Riesgo de ototoxicidad. Dosis máxima en el adulto 40 mg
Inmunosupresores		
Ciclosporina	PI	Se debe monitorizar, ya que tiene una ventana terapéutica pequeña. Los niños obesos requieren dosis de mantención más bajas.
Insulinoterapia		
Insulina cristalina	PT PI (infusión)	Dosis inicial conservadora para evitar hipoglicemia.
Broncodilatadores		
Ipratropio	PT	
Salbutamol	PT	La práctica actual lo apoya. Dosis máxima en los adultos: Nebulización: 10 mg / día Aerosol: 1,6 mg / día
Teofilina	PT (carga), PI (mantención)	Se deben determinar niveles plasmáticos. Distribución mínima al tejido adiposo. El volumen de distribución disminuye a medida que la adiposidad aumenta.

Hemocomponentes

Hemoderivados	PI	Dosis máxima 1 U (200-300 ml)
Glóbulos rojos		
Plaquetas	PI	Dosis máxima en los adultos 5-7 concentrados de plaquetas
Plasma	PI	Dosis máxima en los adultos 10-20 ml/kg
Inmunoglobulina inespecífica	PI	Se debe usar PI cuando el PT sea > 20 % del PI.
Analgésicos		
Paracetamol	PI	Dosis máxima en los adultos 1 g/dosis - 4 g/día

PT: peso corporal total; PI: peso ideal; PA: peso ajustado; ASC: área de superficie corporal; K: potasio; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

por consiguiente, debe corroborarse una óptima dosificación ante un pobre control de infección en el paciente obeso críticamente enfermo.⁷⁰

Betalactámicos

Los betalactámicos son, probablemente, los antimicrobianos más prescritos en pediatría. La cefazolina es un antibiótico soluble en agua, ampliamente distribuido y se elimina el 90 % inalterado por la orina. No se ha demostrado cambios en el Vd y en la depuración, lo que sugiere dosificar por PT (dosis máxima según lo recomendado en los adultos).⁶⁰

Vancomicina

Uno de los fármacos antimicrobianos más estudiados en el niño obeso es la vancomicina.⁷¹⁻⁷⁵ Este antibiótico se distribuye ampliamente en fluidos y tejidos corporales, y es eliminado, sobre todo, por filtración glomerular. Los estudios farmacocinéticos en los adultos muestran una fuerte correlación entre el Vd y la depuración con el PT. Por el contrario, en la población infantil, no se han demostrado diferencias entre obesos y no obesos.⁷⁴

Tres estudios de cohorte retrospectivos realizados en población pediátrica^{71,72,75} concluyeron que el niño obeso lograba mayores concentraciones de vancomicina (valor valle) en una dosis similar de mg/kg de PT que el niño normopeso.

En los niños, el uso de 20 mg/kg de dosis de carga basado en el PT logra la obtención del objetivo terapéutico del área bajo la curva (*area under the curve*; AUC, por sus siglas en inglés)/concentración mínima inhibitoria (*minimum inhibitory concentration*; MIC, por sus siglas en inglés) > 400 para las primeras 12 horas de terapia.⁷⁶ En la actualidad, se recomienda una dosis de mantención de 60 mg/kg/día (fraccionada cada 8 h) ajustada por PT, considerando la monitorización de sus niveles terapéuticos.⁷⁴

En los pacientes con infecciones graves, se recomienda una dosis de carga inicial de 25 a 30 mg/kg ajustada por PT para, así, alcanzar rápidamente niveles valle (15-20 mcg/ml).^{77,78}

CONCLUSIONES

En la actualidad, es difícil establecer diferencias farmacocinéticas entre los niños normopeso y obesos, dados los escasos ensayos clínicos disponibles, lo que determina que nuestro conocimiento de la farmacocinética en el niño obeso sea aún limitado.

Además, debe considerarse que la mayoría de los medicamentos administrados en la población pediátrica se prescriben utilizando medidas de tamaño corporal, como el PT y la talla, asumiendo su normalidad para la edad. No obstante, no existe acuerdo referente a cuál descriptor corporal es el más adecuado para emplear en la dosificación de medicamentos para el niño obeso críticamente enfermo. Un adecuado conocimiento de este constituye un evento crucial de seguridad para el paciente.

Junto con el descriptor corporal seleccionado, siempre se deben considerar las alteraciones fisiopatológicas asociadas a la obesidad que pueden predecir cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, como también la eventual existencia de disfunciones orgánicas, de interacciones farmacológicas y de enfermedades asociadas. ■

REFERENCIAS

- 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.
- 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.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5):483-90.
- 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.

5. 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.
6. Donoso A, Córdova P, Hevia P, Arriagada D. El niño obeso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(3):258-67.
7. Bechard LJ, Rothpletz-Puglia P, Touger-Decker R, Duggan C, et al. Influence of obesity on clinical outcomes in hospitalized children: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2013; 167(5):476-82.
8. Hering E, Pritsker I, Gonchar L, Pillar G. Obesity in children is associated with increased health care use. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009; 48(8):812-8.
9. 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.
10. Mulla H, Johnson TN. Dosing dilemmas in obese children. *Arch Dis Childh Educ Pract Ed*. 2010; 95(4):112-7.
11. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010; 15(2):94-109.
12. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51(5):277-304.
13. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49(2):71-87.
14. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90(1):77-89.
15. Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker KC, Testoni D, et al. Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(7):678-85.
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. 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.
18. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, et al. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation*. 2001; 103(6):820-5.
19. Porter LE, Hollenberg NK. Obesity, salt intake, and renal perfusion in healthy humans. *Hypertension*. 1998; 32(1): 144-8.
20. McPhillips HA, Stille CJ, Smith D, Hecht J, et al. Potential medication dosing errors in outpatient pediatrics. *J Pediatr*. 2005; 147(6):761-7.
21. Ross EL, Heizer J, Mixon MA, Jorgensen J, et al. Development of recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children. *Am J Health Syst Pharm*. 2015; 72(7):542-56.
22. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. *Clin Ther*. 2015; 37(9):1897-923.
23. Matson KL, Horton ER, Capino AC; Advocacy Committee for the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. Medication Dosage in Overweight and Obese Children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017; 22(1):81-3.
24. Sampson M, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin D Jr, Capparelli E, et al. Pharmacokinetics of antimicrobials in obese children. *GaBI J*. 2013; 2(2):76-81.
25. 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.
26. Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci*. 1999; 88(1):1-7.
27. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1993; 25(2):103-14.
28. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 39(3):215-31.
29. Battistini N, Virgili F, Severi S, Brambilla P, et al. Relative expansion of extracellular water in obese vs. normal children. *J Appl Physiol (1985)*. 1995; 79(1):94-6.
30. Medina-Gutiérrez A, Lugo-Goytia G. Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente obeso mórbido. *Rev Mex Anest*. 2006; 9(Supl 1):S128-30.
31. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58(2):119-33.
32. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. The relationship between drug clearance and body size: systematic review and meta-analysis of the literature published from 2000 to 2007. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51(5):319-30.
33. Fisher DG, Schwartz PH, Davis AL. Pharmacokinetics of exogenous epinephrine in critically ill children. *Crit Care Med*. 1993; 21(1):111-7.
34. Medico CH, Walsh P. Pharmacotherapy in the Critically Ill Obese Patient. *Crit Care Clin*. 2010; 26(4):679-88.
35. Srinivasan V, Nadkarni VM, Helfaer MA, Carey SM, et al. Childhood obesity and survival after in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics*. 2010; 125(3):e481-8.
36. Burke CN, Voepel-Lewis T, Wagner D, Lau I, et al. A retrospective description of anesthetic medication dosing in overweight and obese children. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(8):857-62.
37. Pinchevsky LE, Pesaturo KA, Smith BS, Hartman CA. Pilot comparison of three cardiopulmonary resuscitation medication dosing strategies in overweight children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010; 15(4):282-9.
38. Rodríguez-Delgado NE, Muñoz Cuevas JH. Farmacocinética del niño obeso. *Rev Mex Anest*. 2012; 35(Supl 1):S191-4.
39. Wasan KM, López-Berestein G. The influence of serum lipoproteins on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipophilic drugs and drug carriers. *Arch Med Res*. 1993; 24(4):395-401.
40. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(16):1221-31.
41. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, et al. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(6):772-6.
42. Moretto M, Kupski C, Mottin CC, Repetto G, et al. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and co-morbidities. *Obes Surg*. 2003; 13(4):622-4.
43. Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver. *Microcirculation*. 2003; 10(6):447-56.
44. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999; 37(1):8-19.

45. Gunta SS, Mak RH. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(10):1949-56.
46. Savino A, Pelliccia P, Giannini C, de Giorgis T, et al. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(5):749-58.
47. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(6):1211-7.
48. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66(7):642-8.
49. Lim WH, Lim EEM, McDonald S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology (Carlton).* 2006; 11(3):250-6.
50. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987; 317(17):1098.
51. Alvarez A, Brodsky J, Lemmens HJ, Morton J (eds.). *Morbid obesity: perioperative management.* 2nd ed. Cambridge: University Press; 2010.
52. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, et al. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics.* 2001; 107(2):344-50.
53. Anderson BJ, Holford NH. Understanding dosing: children are small adults, neonates are immature children. *Arch Dis Child.* 2013; 98(9):737-44.
54. McLaren DS, Read WW. Classification of nutritional status in early childhood. *Lancet.* 1972; 2(7769):146-8.
55. Moore DJ, Durie PR, Forstner GG, Pencharz PB. The assessment of nutritional status in children. *Nutr Res.* 1985; 5(8):797-9.
56. Phillips S, Edlbeck A, Kirby M, Goday P. Ideal body weight in children. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22(2):240-5.
57. Callaghan LC, Walker JD. An aid to drug dosing safety in obese children: development of a new nomogram and comparison with existing methods for estimation of ideal body weight and lean body mass. *Anaesthesia.* 2015; 70(2):176-82.
58. Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. *Int J Obes.* 1983; 7(2):99-107.
59. Mortensen A, Lenz K, Abildstrøm H, Lauritsen TLB. Anesthetizing the obese child. *Paediatr Anaesth.* 2011; 21(6):623-9.
60. Koshida R, Nakashima E, Taniguchi N, Tsuji A, et al. Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological and pharmacokinetic concepts. *Pharm Res.* 1989; 6(6):486-91.
61. Johnson PN, Miller JL, Hagemann TM, Moffett BS. Assessment of inpatient admissions and top 25 medications for obese pediatric patients at two academic hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 2016; 73(16):1243-9.
62. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Prolonged accumulation of diazepam in obesity. *J Clin Pharmacol.* 1983; 23(8-9):369-76.
63. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, et al. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology.* 1984; 61(1):27-35.
64. Luten R, Zaritsky A. The sophistication of simplicity... optimizing emergency dosing. *Acad Emerg Med.* 2008; 15(5):461-5.
65. Van Rongen A, Vaughns JD, Moorthy GS, Barrett JS, et al. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites in overweight and obese adolescents. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(5):1185-96.
66. Aubrun F, Mazoit JX, Riou B. Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth.* 2012; 108(2):193-201.
67. Graves DA, Batenhorst RL, Bennett RL, Wettstein JG, et al. Morphine requirements using patient-controlled analgesia: influence of diurnal variation and morbid obesity. *Clin Pharm.* 1983; 2(1):49-53.
68. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M. Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. *Br J Anaesth.* 2005; 95(3):377-83.
69. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). *Anesthesiology.* 2004; 101(3):603-13.
70. Longo C, Bartlett G, Macgibbon B, Mayo N, et al. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22(9):970-6.
71. Miller M, Miller JL, Hagemann TM, Harrison D, et al. Vancomycin dosage in overweight and obese children. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68(21):2062-8.
72. Heble DE Jr, McPherson C, Nelson MP, Hunstad DA. Vancomycin trough concentrations in overweight and obese children. *Pharmacotherapy.* 2013; 33(12):1273-7.
73. Eiland L, Sonawane K. Vancomycin Dosing in Healthy-Weight, Overweight, and Obese Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014; 19(3):182-8.
74. Le J, Capparelli EV, Wahid U, Wu YS, et al. Bayesian estimation of vancomycin pharmacokinetics in obese children: matched case-control study. *Clin Ther.* 2015; 37(6):1340-51.
75. Moffett BS, Kim S, Edwards MS. Vancomycin dosing in obese pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila).* 2011; 50(5):442-6.
76. Nguyen WN, Bradley JS, Capparelli EV, Wu YS, et al. Optimal Weight-based Vancomycin Dosing in Obese Children Using Bayesian Estimation. Poster session presented: Session Pharmacologic Considerations in Special Populations. 55th Interscience Conference On Antimicrobial Agents And Chemotherapy (ICAAC); 2015 Sep 17-21; San Diego, California.
77. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66(1):82-98.
78. Villena R, González CA, Nalegach ME, Vásquez A, et al. Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico. *Rev Chil Infectol.* 2014; 31(3):249-53.