



“Paciente Obeso con cáncer: ajuste de dosis”

Dr(a). Q.F. MARION CHAVEZ HERRERA

**IX Jornadas de Química y Farmacia Oncológica y XXI Congreso Chileno de Cancerología
Hotel Sheraton Santiago 13 de Octubre de 2016**



¿A que nos enfrentamos?



Se estima que el año 2030 el 58% de la población mundial será obeso.....



¿Cómo elegir la dosis apropiada de un fármaco?



¿A que nos enfrentamos?

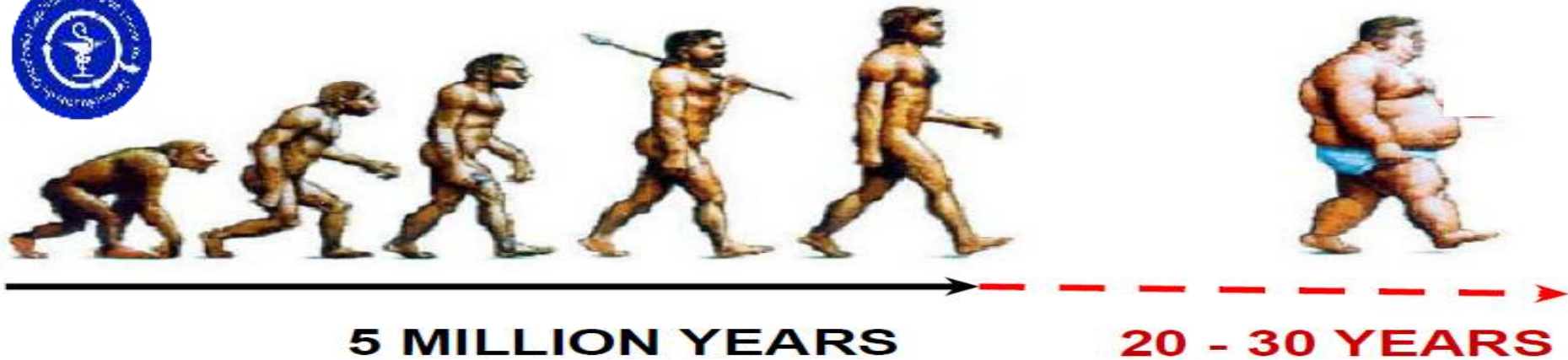
Fármacos antineoplásicos



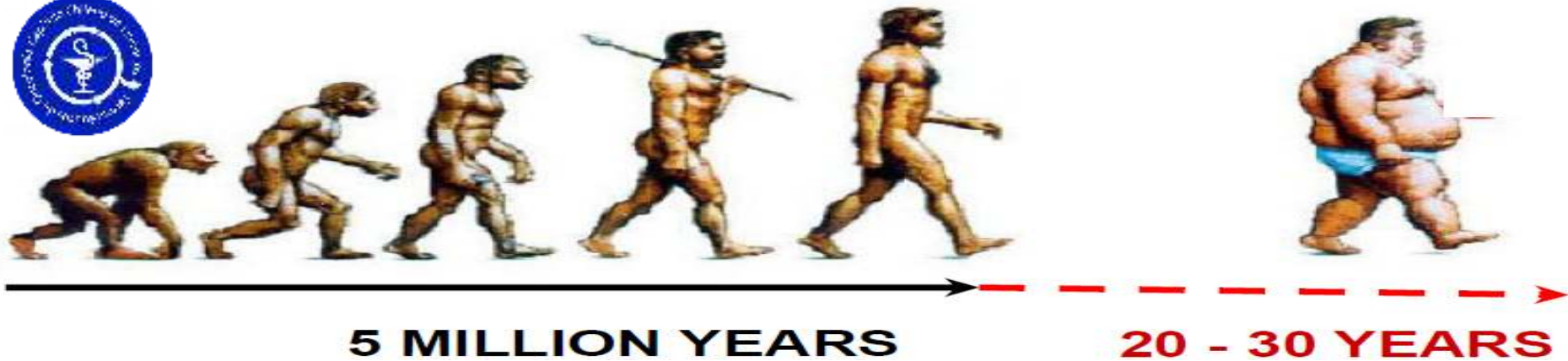
ÍNDICE TERAPÉUTICO ESTRECHO



Variabilidad de la respuesta clínica



- Aumento de estos pacientes en la práctica clínica diaria
- Dosificar al paciente obeso sigue siendo un desafío
- Estudios pre-marketing raramente incluyen pacientes obesos
- Información del impacto de la obesidad en la PK y PD de muchos fármacos es limitada



- La obesidad se asocia a peores resultados: infradosificación
- No hay datos que sugieran que los pacientes obesos que se les da QMT dosificada de acuerdo a su peso real aumenten su toxicidad.
- Pero hay datos que indican que la infradosificación se asocia a resultados inferiores



Uso de descriptores en dosis

Riesgos



Sobre dosificar si se usa TWB




Sub-dosificar si se usan estándares

Potencial toxicidad o Falla de Tratamiento



Peso Total (TBW)

- Descriptor usado en la mayoría de los estudios clínicos
- Valido para pacientes normopeso 
- Tejido adiposo – Tejido Magro no aumentan de manera proporcional al TBW.
 - Tejido adiposo aumenta en forma proporcional al TBW
 - Tejido magro por kg de TBW disminuye



¿Qué peso utilizar?


- **Peso Ideal**

- $IBW \text{ (kg)} = 45.4 \text{ kg (49.9 kg if male)} + 0.89 \cdot (\text{height in cm} - 152.4)$.
- No es una escala optima. Composición corporal

- **Peso magro. (lean Body)**

- No considera tejido adiposo

- **Peso Ajustado**

- $ABW \text{ (kg)} = f \cdot (TBW - IBW) + IBW$  nutrición (0,25)
farmacos (0,3 – 0,4)



¿Qué peso utilizar?

- PNWT [*predicted normal weight*])
 - Descrito 2004 para estimar la farmacocinética de fármacos
 - Corresponde a la suma de PESOS “normales”
 - Disminuye el error en paciente con pesos y alturas extremas.
 - Utilidad Clínica actual
 - Requiere evaluaciones prospectivas

Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 119-33



¿Qué peso utilizar?

Tabla II. Descriptores de peso y medida corporal

Índice de masa corporal (IMC)	$IMC = PT \text{ (kg)} / \text{altura (m)}^2$
Superficie corporal (SC)	$SC = PT \text{ (kg)}^{0,425} \times \text{altura (cm)}^{0,725} \times 0,007184$. Fórmula simplificada (fórmula de Mosteller): $SC = [PT \text{ (kg)} \times \text{altura (cm)} / 3600]^{1/2}$
Peso ideal (PI)	Fórmula de Devine: Hombres: $PI \text{ (kg)} = 49,9 + 0,89 \times [\text{altura (cm)} - 152,4]$ Mujeres: $PI \text{ (kg)} = 45,4 + 0,89 \times [\text{altura (cm)} - 152,4]$
Peso ajustado (PA)	$PA = F \times (PT - PI) + PI$ El PA añade al PI una fracción de la diferencia entre el PT y el PI, y le aplica un factor de corrección (F) que representa el porcentaje del exceso de peso en que se estima que se distribuye el fármaco y que varía según el fármaco (normalmente entre 0,25 y 0,4).
Peso magro (PM)	Hombres: $PM \text{ (kg)} = 1,10 \times PT - 0,0128 \times IMC \times PT$ Mujeres: $PM \text{ (kg)} = 1,07 \times PT - 0,0148 \times IMC \times PT$
Peso normal predicho (PNP)	Hombres: $PNP \text{ (kg)} = 1,57 \times PT - 0,0183 \times IMC \times PT - 10,5$ Mujeres: $PNP \text{ (kg)} = 1,75 \times PT - 0,0242 \times IMC \times PT - 12,6$



¿Cómo afecta la obesidad a la farmacocinética?



Vd.

Cl_f

T_{1/2}

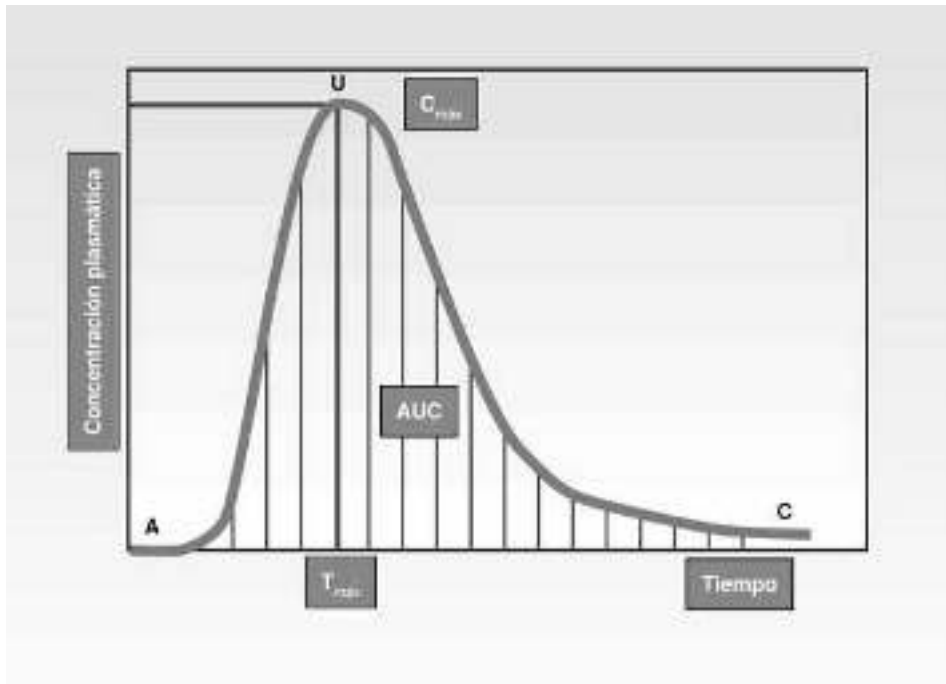
pT



¡No todos somos iguales!



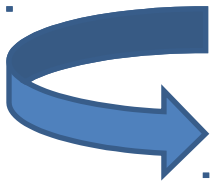
AREA BAJO LA CURVA (AUC)



- Parámetro farmacocinético mas relevante.
- Es el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC)
- Refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica



AREA BAJO LA CURVA (AUC)

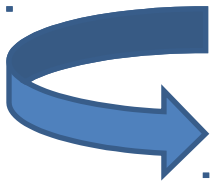


Factores externos

- Dosis del fármaco
- Horario de administracion



AREA BAJO LA CURVA (AUC)

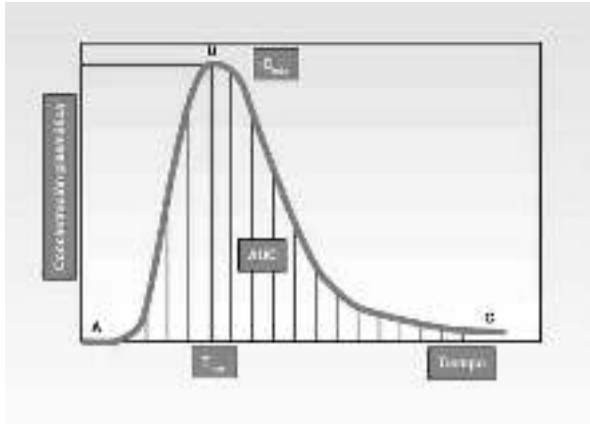


Factores específicos del paciente

- Edad
- Sexo
- Altura
- Peso
- Medicamentos y hábitos concomitantes
- Genética
- Clearance



AREA BAJO LA CURVA (AUC)



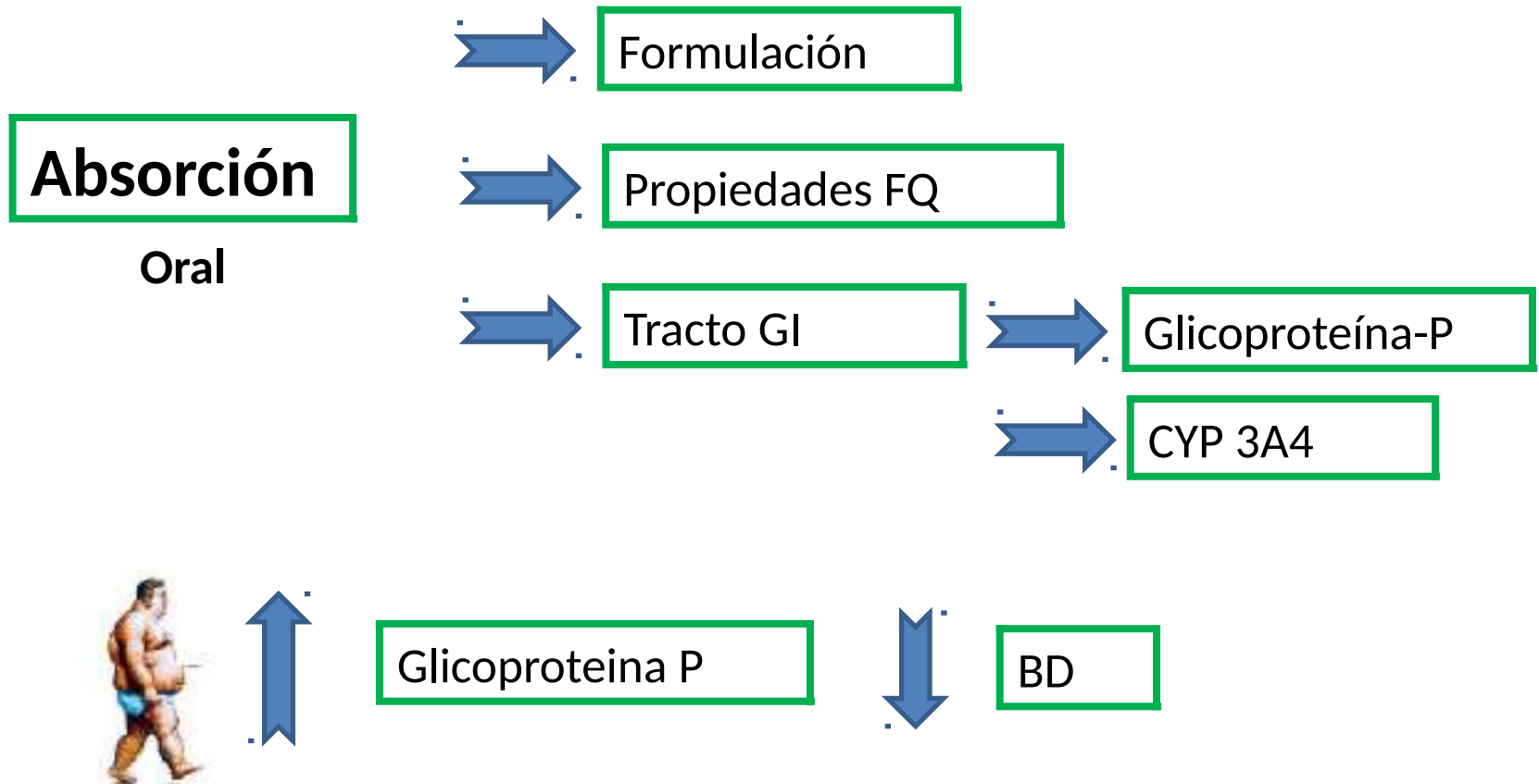
- Variación interindividual
- Estandarización de dosis en función del tamaño corporal



Superficie corporal



Absorción de Fármacos:



Martinez MN, Amidon GL. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J Clin Pharmacol* 2002;42(6):620-43

Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci* 1999;88(1):1-7



Absorción de Fármacos:



Summers at Al. **Subcutaneous abdominal adipose tissue blood flow: variation within and between subjects and relationship to obesity.** Clin Sci london 1996



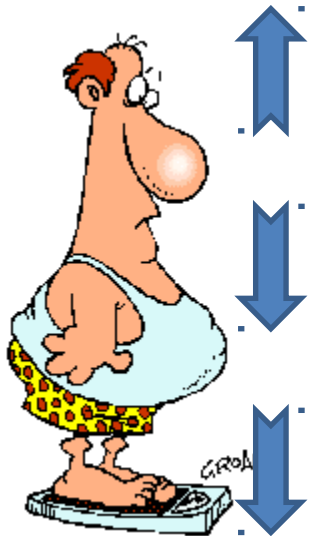
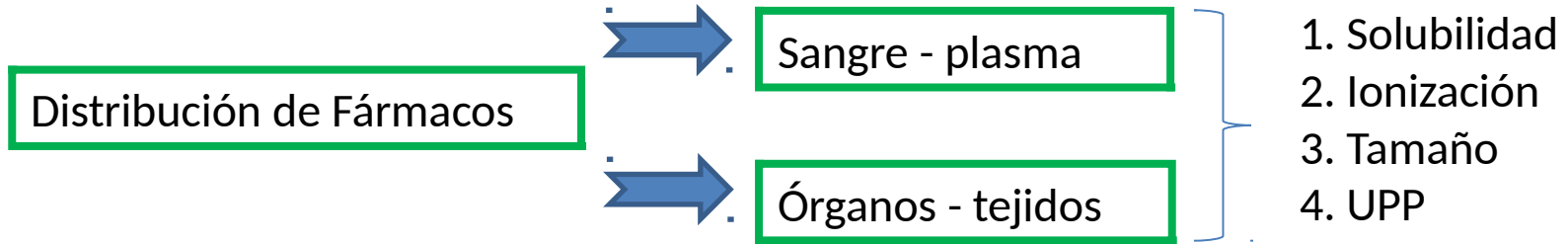
Flujo Sanguineo



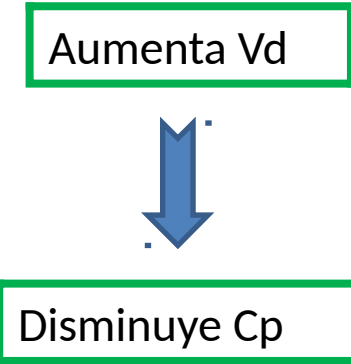
BD Variable



Volumen de distribución (Vd)



- Aumento tejido graso
- Disminución del % tejido muscular
- Disminución del % de agua

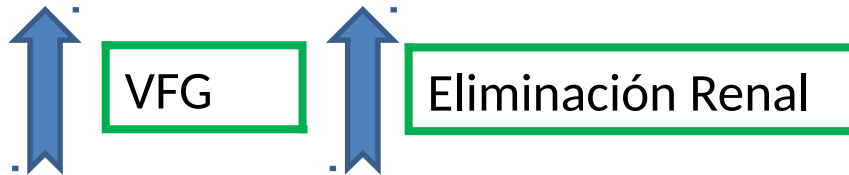
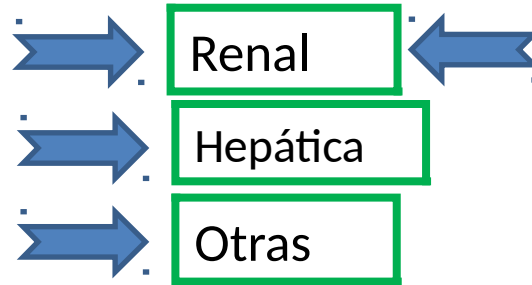


Riesgo de sub-dosificación



Clearance:

Eliminación



¿Estimación del Clearance?



Clearance de fármacos

- Tres observaciones: con respecto a Cl_f – obesidad:
 1. Pacientes obesos muestran clearance mayores que aquellos no obesos
 2. Cl_f no incrementa linealmente con el **TBW**
 3. Cl_f y el **LBW** se correlacionan linealmente
- Mejor estimación del Clearance creatinina: LBW (35%)
 1. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 119-33



Clearance de fármacos

“No existe un descriptor absoluto, pero podemos realizar estimaciones que sumado a la interpretación clínica nos pueden orientar a mejorar las dosificaciones en este grupo de pacientes”

La obesidad no solo hace que el Vd aumente bajando las Cp. También hace que el $t_{1/2}$ aumente haciendo que la droga alcance niveles tóxicos.



ASCO | Guidelines

Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Jennifer J. Griggs, Pamela B. Manja, Holly Anderson, Edward P. Balaban, James J. Dignam, William M. Hryniuk, Vicki A. Morrison, T. May Piri, Carolyn D. Rancowitz, Gary L. Roser, Michelle Shayn, Alice Sparreboom, Lara E. Sudston, and Gary H. Lyman

Jennifer J. Griggs, University of Michigan, Ann Arbor, MI; Pamela B. Manja, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; Holly Anderson, Breast Cancer Coalition of Rochester; Michelle Shayn, University of Rochester Medical Center, Rochester; Lara E. Sudston, Roswell Park Cancer Institute, Cancer Prevention and Control, Buffalo, NY; Edward P. Balaban, University of Pittsburgh Cancer Center Network, Pittsburgh, PA; James J. Dignam, University of Chicago, Chicago, IL; William M. Hryniuk, Case-Park, Toronto, Ontario, Canada; Vicki A. Morrison, University of Minnesota Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis, MN; T. May Piri, Medical

A B S T R A C T

Purpose

To provide recommendations for appropriate cytotoxic chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer.

Methods

The American Society of Clinical Oncology convened a Panel of experts in medical and gynecologic oncology, clinical pharmacology, pharmacokinetics and pharmacogenetics, and biostatistics and a patient representative. MEDLINE searches identified studies published in English between 1996 and 2010, and a systematic review of the literature was conducted. A majority of studies involved breast, ovarian, colon, and lung cancers. This guideline does not address dosing for novel targeted agents.

Results

Practice pattern studies demonstrate that up to 40% of obese patients receive limited chemotherapy doses that are not based on actual body weight. Concerns about toxicity or overdosing in



¿Cómo calculo la dosis?

- ✓ El calculo de la dosis de citotoxicos se debe basar en el peso actual.
- ✓ No hay evidencia de que la toxicidad a corto o largo plazo este incrementada entre los pacientes obesos.
- ✓ Se deben ejercer el juicio clínico cuando se tiene pacientes que han experimentado toxicidad de quimioterapia grado 3-4
- ✓ El uso de dosis fijas de quimioterapia es raro que se justifique



¿Cómo calculo la dosis?

- ✓ Las comorbilidades como disfunción hepática, renal, cardíaca, pulmonar, son relevantes predictores de toxicidad.
- ✓ La disposición de algunas drogas esta significativamente alterada en los obesos.
- ✓ El calculo de la dosis es drogo-especifica y sexo dependiente y parece no estar relacionada a las propiedades fisicoquimicas o ruta de eliminación de la droga.
- ✓ Para la dosificación de cisplatino y paclitaxel se recomienda usar el peso corporal actual de acuerdo a los estudios del area bajo la curva, para el docetaxel se recomienda usar la masa corporal magra.



¿Cómo calculo la dosis?

- ✓ Se requieren mas estudios prospectivos para determinar la dosis optima de antineoplásicos en pacientes obesos.
- ✓ Los resultados farmacocinéticas obtenidos para una droga no son necesariamente aplicables a los demás agentes.
- ✓ El tipo de tumor, grado de obesidad, complicaciones y selección del esquema de quimioterapia, se deben considerar para determinar la dosis de los esquemas terapeuticos.



“Paciente Obeso con cáncer: ajuste de dosis”

Dr(a). Q.F. MARION CHAVEZ HERRERA

**IX Jornadas de Química y Farmacia Oncológica y XXI Congreso Chileno de Cancerología
Hotel Sheraton Santiago 13 de Octubre de 2016**