

Cuadernillo de Uso Racional de Antimicrobianos y Otros Recursos (URAR)

Comisión de USO ADECUADO DE RECURSOS

Sociedad Argentina de Infectología

El propósito de estos cuadernillos es el de otorgar una base racional para la utilización de los nuevos antimicrobianos, así como para la consideración de las nuevas indicaciones de las viejas drogas y para el uso de los métodos de diagnóstico. Se hará énfasis en las indicaciones, la dosificación -y las necesarias adecuaciones a peso y otras variables fisiológicas-, así como en aspectos de la reconstitución y conservación. No se pretende hacer una revisión bibliográfica exhaustiva de los temas, sino mostrar los resultados de esa tarea efectuada por miembros de la CUAR, pasada por el tamiz de la consideración de la evidencia disponible, con el objetivo de mejorar los resultados de nuestros pacientes y combatir la resistencia devenida del uso inadecuado de los antimicrobianos.

USO DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES OBESOS

MARZO 2018

Comisión de Uso Adecuado de Antibióticos y otros Recursos

Coordinadora: María José López Furst

Secretaria: Corina Nemirovsky

Integrantes: Laura Barcelona, Gisella Bejarano, Adriana Basombrío, Germán Bernardi, Aníbal Calmaggi, Liliana Clara, Angel Colque, Rosita Contreras, Lautaro de Vedia, Javier Desse, Eugenia Di Líbero, Marcelo Gañete, Martín Hojman, Vanesa Kaneshiro, Gustavo Lopardo, Fernando Mozun Tamborenea, Analía Mykietiuk, Carolina Osuna, Pedro Pesaq, Daniel Pryluka, Héctor Ralli, Claudia Rodríguez, Andrés Sandor, Pablo Scapelatto, Marcela Vera Blanch

USO DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES OBESOS

Autores: Adriana Basombrío, Germán Bernardi, Javier Desse, Lautaro de Vedia, Vanesa Kaneshiro

1- Introducción

La obesidad y el sobrepeso han alcanzado proporciones epidémicas en la región de las Américas, que ahora tiene la prevalencia más alta de todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud: 62% de los adultos tienen sobrepeso o son obesos. La epidemia no es ajena a los niños y adolescentes, ya que entre el 20 y el 25% están afectados por el sobrepeso o la obesidad.(1,2)

Estudios recientes estiman que en el 2030 más del 58% de la población mundial padecerá sobrepeso u obesidad (3,4). Un estudio desarrollado en la Argentina, estimó que el 14,8% de la población padece de obesidad, en sus distintas formas de presentación(5). Numerosos estudios epidemiológicos han encontrado correlación entre la obesidad y un mayor riesgo de padecer diversas enfermedades: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, osteoartritis, depresión mayor y distintos tipos de cáncer. Por otra parte, la obesidad es un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad en pacientes con bacteriemia, infecciones nosocomiales, infecciones de sitio quirúrgico, infecciones periodontales, infecciones de piel y partes blandas e infección H1N1 pandémica. También se ha asociado a la obesidad con una menor respuesta a vacunas.

Sin embargo, y a pesar de estos fenómenos, los sujetos obesos son excluidos muy frecuentemente de los ensayos clínicos durante los procesos de desarrollo de los distintos fármacos, por lo que la información referida al impacto de la obesidad en la farmacocinética y farmacodinamia de la mayoría de las drogas es limitada. Por lo tanto, la dosificación de antimicrobianos en los pacientes obesos constituye un verdadero desafío, teniendo en cuenta las dificultades existentes para el monitoreo de niveles de drogas en la mayoría de los pacientes, y la importancia de contar con un tratamiento empírico adecuado, particularmente en los pacientes graves.

2- Generalidades sobre la obesidad

La obesidad se define como una acumulación de grasas en el cuerpo anómala o excesiva, que presenta un riesgo para la salud. La principal causa fisiológica es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las gastadas, y entre los factores

que contribuyen se pueden enumerar condiciones sociales, económicas, culturales y genéticas (1,2)

Clasificación de la obesidad

La obesidad se define en función del índice de masa corporal (IMC) [peso corporal (kg)/altura² (m²)]. Según la OMS, se distinguen las siguientes categorías (Cuadro 1):

-Peso normal: IMC 18.5-24.9 kg/m².

-Sobrepeso: IMC \geq 25 kg/m².

A su vez, el grupo "sobrepeso" se clasifica en 4 subcategorías:

-Preobesidad: IMC 25-29,9 kg/m².

-Obesidad clase I: 30-34.9 kg/m².

-Obesidad clase II: 35-39.9 kg/m².

-Obesidad clase III: IMC \geq 40 kg/m².

3- Cambios fisiológicos en el paciente obeso

La obesidad se asocia con cambios fisiológicos que pueden alterar sustancialmente los parámetros farmacocinéticos (volumen de distribución, el *clearance* plasmático y la semivida de eliminación) y farmacodinámicos de determinados fármacos (Cuadro 2)(6). Ello cobra especial relevancia en aquellos medicamentos con margen terapéutico estrecho.

Absorción: La absorción oral de los fármacos no parece estar afectada en los individuos obesos, aunque puede producirse cierto retardo en el vaciado gástrico (7). En La administración de drogas por vía intramuscular aumenta el riesgo de depósito subcutáneo.

Distribución: en ciertos medicamentos en pacientes obesos se han observado numerosas modificaciones:

- *Incremento del tejido magro y del tejido adiposo en valor absoluto:* expresado en porcentaje respecto al peso total, el tejido magro disminuye y el tejido adiposo aumenta al doble. Como el volumen de distribución de un fármaco depende de sus propiedades físico--químicas, el grado de unión a proteínas plasmáticas y el flujo sanguíneo en los tejidos, la obesidad parece no afectar la unión a proteínas, pero existen datos contradictorios sobre la unión a la α 1-glicoproteína.

- *Disminución del flujo sanguíneo en los tejidos y alteraciones en la estructura cardíaca*: estos cambios hemodinámicos pueden alterar la distribución del fármaco y el aclaramiento en la obesidad.
- *Mayor riesgo de esteatosis y fibrosis hepática*
- *Posible incremento de la actividad del citocromo P450 y de la conjugación en fase II* (aunque su significado clínico no parece ser relevante(8)).

El volumen de distribución (Vd) de una droga surge de la división entre la dosis administrada y las concentraciones plasmáticas. Un Vd elevado sugiere que la droga ha sido distribuida extensamente en los tejidos, mientras que un Vd bajo indica que la droga se concentra en el plasma(9). En los pacientes obesos, la extensión de los cambios en el Vd dependerá de las propiedades físico-químicas de la droga y de otras características tales como el nivel de unión a proteínas y el grado de obesidad. Sin embargo, los datos sobre el efecto de la obesidad en el Vd son muy limitados. Calcular el Vd podría ser de gran ayuda para determinar la dosis de carga y de mantenimiento apropiadas.

Excreción: no están claros los efectos de la obesidad sobre el *clearance* renal. Aparentemente se produce un aumento del *clearance* renal pero, simultáneamente, hay mayor predisposición a hipertensión arterial y diabetes, con sus consecuencias sobre la función renal. La determinación del *clearance* medido proporciona mejor información que los parámetros calculados y sería la mejor forma de medirlo. En los pacientes obesos, la fórmula MDRD4 es, a su vez, mejor que la de *Cockcroft-Gault*, ya que esta última sobreestima la función renal.

4- **Dosificación de antibióticos en pacientes obesos**

Dependiendo del tipo de antimicrobiano considerado, las dosis se establecen teniendo en cuenta el peso del paciente. Esta modalidad de uso de los ATM es más común en los médicos pediatras que en los que atienden a la población adulta, aunque algunas drogas ya vienen con la indicación por kg/peso en su formulación (ej: vancomicina, daptomicina). Además, para cada antibiótico y de acuerdo a sus características farmacológicas, se recomienda basar la dosis según el **peso corporal total** (PCT), el **peso ideal** (PI) o el **peso ajustado** (PA).

- **Peso ideal (PI):** es el peso corporal que confiere la mayor esperanza de vida a una persona. Para el cálculo del peso ideal se han desarrollado una serie de fórmulas matemáticas y tablas según estudios poblacionales, de las cuales la más

empleada es la *Fórmula de Devine*, desarrollada en 1974 para el cálculo de la eliminación de creatinina corporal por orina(10). Según esta fórmula, el cálculo del PI sería el siguiente:

Hombres: 50 kilos + 0.91 [Estatura (cm) – 152.4]

Mujeres: 45.5 Kilos + 0.91 [Estatura (cm) – 152.4]

- **Peso ajustado (PA):** la fórmula es: $PA = PI + [(PCT - PI) \times C]$

donde la constante **C** representa el porcentaje del exceso de peso en el que se estima que se distribuye el fármaco y que varía en cada caso (según el ATM considerado; ver luego).

En el cuadro 3 se exhiben los ajustes de dosis recomendados para cada grupo de antimicrobianos, de acuerdo a la información publicada o a los datos aportados por los fabricantes. A continuación se exponen algunos comentarios sobre determinados grupos de antibióticos.

Aminoglucósidos: el uso del PCT puede resultar en dosis mayores a las deseables, mientras que el PI puede llevar a concentraciones sub-terapéuticas. Por lo tanto, se recomienda utilizar la fórmula del PA, con una constante C=04 (11). En los pacientes obesos, el riesgo de nefrotoxicidad asociada a aminoglucósidos está aumentado, por lo que se debe ser muy estricto en el uso de las dosis indicada(12).

Beta-lactámicos: la evidencia publicada es muy escasa. No obstante, la mayoría de los trabajos sugiere el uso de las dosis estándar máximas, esto es, en el límite superior de lo habitualmente utilizado(13). Es posible que la administración en infusión continua pueda ser de utilidad, a fin de alcanzar los parámetros PK/PD requeridos en infecciones graves(14).

Fluoroquinolonas: Hay también muy poca evidencia, aunque la mayoría de los autores sugieren el uso de las dosis habituales, en sus niveles máximos(15). ~~Algún~~ Un estudio ha concluido que, para ciprofloxacina, es necesario el empleo de ajuste según el PA, con una constante C=0.45 (16).

Vancomicina: Se sugiere utilizar una dosis de carga y mantenimiento en base al PCT y luego ajustar de acuerdo a los niveles plasmáticos cuando se cuente con la información o al *clearance* (renal o de vanco)(17) Algunos trabajos han demostrado que el cálculo del *clearance* de vancomicina ($0.9 \times Cl_{Cr}$, mediante ecuación de *Cockcroft-Gaut*, utilizando el

PA con un valor de constante $C=0.4$) fue superior que el uso de PCT(18). Otros estudios demostraron un incremento del riesgo de nefrotoxicidad en pacientes de > 101 kg o que reciben dosis de > 4 gr en 24 horas (19)

Otros: Las drogas antituberculosas, los macrólidos, aciclovir y colistín se deben dosificar según el peso ideal. Daptomicina y anfotericina requieren del uso del PCT. Clindamicina, linezolid, fluconazol y tigeciclina se deben utilizar en el límite máximo de las dosis recomendadas habitualmente. Trimetoprima-sulfametoxazol se debe dosificar según el PA, con un valor de constante $C=0.4$.

5- Conclusiones

- 1) Las concentraciones de antibióticos alcanzadas con dosis convencionales pueden diferir significativamente entre pacientes obesos y no obesos
- 2) Datos limitados con respecto a la farmacocinética, farmacodinámica y dosificación de la mayoría de los antibióticos en la obesidad
- 3) El tipo y la ubicación de la infección pueden afectar el régimen de dosis requerido en pacientes obesos.
- 4) La monitorización farmacológica debe usarse para guiar la dosificación de antibióticos en la obesidad donde junto con el control de la respuesta clínica y la toxicidad.
- 5) Se necesitan más estudios clínicos ~~de investigación~~ en este grupo de personas para proporcionar recomendaciones mediante evidencia clínica y de esta manera lograr una eficacia óptima y una toxicidad mínima o nula.

Cuadro 1. Clasificación de la obesidad. Organización Mundial de la Salud

IMC	
Normal	18.5-24.9 kg/m ²
Sobrepeso	≥25 kg/m ²
Pre-obesidad	25-29,9 kg/m ²
Obesidad clase I	30-34,9 kg/m ²
Obesidad clase II	35-39,9 kg/m ²
Obesidad clase III	≥40 kg/m ²

Cuadro 2- Variaciones farmacocinéticas en los pacientes obesos

Parámetro	Variación
Absorción	Retardo del vaciado gástrico Deposito subcutáneo de inyecciones IM
Distribución	Aumento del gasto cardiaco Disminución de a perfusión periférica Aumento del Vd especialmente para drogas lipofílicas
Metabolismo	Mayor riesgo de esteatosis y fibrosis Posible incremento de la actividad de CYP3A4
Excreción	Obesidad <i>per se</i> incrementa el clearance renal pero a la vez predispone a HTA o DBT con consecuencias renales Clearance medido mejor que MDRD4 mejor que Cockcroft

Cuadro 3- Ajuste de dosis de antibióticos en pacientes obesos

Antibiótico	Característica
Aminoglucósidos	Se recomienda utilizar Peso Ajustado, con un valor de C=0.4. Monitoreo de función renal ya que la evidencia indica mayor nefrotoxicidad
Beta –lactámicos (Penicilinas, cefalosporinas, carbapenems)	Escasa evidencia (20,21,22) No es necesario ajuste. Se recomienda utilizar las dosis máximas Utilidad de infusiones prolongadas
Fluoroquinolonas (ciprofloxacina)	Ajuste de dosis puede ser requerido Dosis de 800mg IV 12 horas se ha usado en pacientes con obesidad severa (23,24) Se recomienda el uso de dosis máximas
Vancomicina	Dosis de carga y mantenimiento en base al PCT y luego ajustado según las concentraciones sericas de vancomicina cuando se cuente con la información
Daptomicina	Dosificación en base al PCT. Tener en cuenta que en individuos con IMC>40, la dosis máxima es 6 mg/kg (25)
Clindamicina	Dosis estándar
Colistin	Utilizar el PI
Linezolid Teicoplanina	Dosis estándar (26,27)
Aciclovir	Utilizar PI
Anfotericina B	Dosificar según PCT
Azitromicina, eritromicina	Utilizar PI
Etambutol,	Utilizar PI
Fluconazol	Utilizar la dosis máxima recomendada
Isoniacida	Utilizar PI
Pirazinamida	Utilizar PI
Rifampicina	Utilizar PI
Tigeciclina	Utilizar dosis estándar
Trimetoprima- sulfameto	Dosificar en función del PA (C=0.4)

xazol

Referencias:

- 1) Organización Panamericana de la Salud. Prevención de la Obesidad. Disponible: <http://www.paho.org/hq/index.php?option>. Acceso: 05-Mar-2018
- 2) Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva. Octubre 2017 Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
Acceso 05 Marzo 2018
- 3) Martinez E, Riera P, Fabre N. Generalitat de Catalunya. Dosificación de fármacos en pacientes obesos. 2013; 24: 19.
- 4) Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011;25(1):27-36.
- 5) Elgart J, Pfirter G, Gonzalez L, Caporale J, Cormillot A, Chiappe ML et al. Obesidad en Argentina: epidemiología, morbimortalidad e impacto económico. *Rev Argent Salud Pública* 2010;1(5):6-12
- 6) Pai MP and Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1081-1091
- 7) Jain R, Chung SM, Jain L et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011; 90: 77-89
- 8) Hanley MJ, Abernethy DR and Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49:71-87
- 9) Corcoran GB, Salazar DE, Schentag JJ. Excessive aminoglycoside nephrotoxicity in obese patients. *Am J Med* 1988; 85: 279
- 10) Devine B.J. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1975; 8: 650-655.
- 11) Wurtz R, Ikkoku G and Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25: 112-8
- 12) Corcoran GB, Salazar DE, Schentag JJ. Excessive aminoglycoside nephrotoxicity in obese patients. *Am J Med* 1988; 85: 279
- 13) Deman H, Verhaegen J, Willems L and Spriet I. Dosing of piperacillin/tazobactam in a morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother* 2012;782-783
- 14) Zakrison TL, Hille DA and Namias N. Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: Comparison of ertapenem with piperacillin-tazobactam. *Surgical Infections* 2012; 13: 38-42
- 15) Luque S, Grau S, Valle M et al. Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother* 2011; 1653-1654

- 16) Allard S, Kinzig M, Boivin G et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1993; 54:368-373
- 17) Hall RG, Payne KD, Bain AM et al. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: Emphasis on obesity. *The American Journal of Medicine* 2008; 121: 515-518
Hall RG, Payne KD, Bain AM et al. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: Emphasis on obesity. *The American Journal of Medicine* 2008; 121: 515-518
- 18) Leong JVB, Boro MS and Winter ME. Determining vancomycin clearance in an overweight and obese population. *Am J Health-Syst Pharm* 2011; 68: 599-603
- 19) Janson B and Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(6):634-49
Dvorchik BH and Damphousse D.
- 20) Ho VP, Nicolau DP, Dakin GF *et al.* Cefazolin dosing for surgical prophylaxis in morbidly obese patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2012;13: 33–37.
- 21) Pea F, Cojutti P, Sbrojavacca R *et al.* TD-guided therapy with daptomycin and meropenem in morbidly obese, critically ill patient. *Ann Pharmacother* 2011;45: e37
- 22) Addie, K, Bell A, Gall M et al. Scottish Adult Critical Care Pharmacists Network. United Kingdom Clinical Pharmacy Association (UKCPA). Drug dosing in extremes of body weight in critically ill patients. 1st Edition. September 2013. Available at <http://ukclinicalpharmacy.org/> within Critical Care group resources.
- 23) Luque S, Grau S, Valle M *et al.* Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1653–1654
- 24) Utrup TR, Mueller EW, Healy DP et al. High-dose ciprofloxacin for serious gram-negative infection in an obese, critically ill patient receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44: 1660-1664.
- 25) The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:48-56
De
- 26) Pascale G, Fortuna S, Tumbarello M, Cutuli SL, Vallecoccia M, Spanu T, et al. Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration. *Intensive Care Medicine* 2015;41(1):103-10.
- 27) Bhalodi AA, Papasavas PK, Tishler DS, Nicolau DP, Kuti JL. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013;57(3):1144-1149