

Recomendaciones para la dosificación de fármacos en la obesidad mórbida



Guillermo Serra Soler, Olga Delgado Sánchez, Iciar Martínez-López y Olatz Pérez-Rodríguez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Illes Balears. España.

La obesidad representa un problema de salud debido a que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, metabólicas, respiratorias, osteomusculares y determinados cánceres¹. Se define en función del índice de masa corporal (IMC), y las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud de 1998 y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) de 2000 se recogen en la tabla 1^{2,3}. Su prevalencia en la población adulta española es, según el estudio SEEDO 2000 y el estudio DORICA, del 14,5 y el 15,5%, respectivamente^{1,4}. La prevalencia de la obesidad mórbida (IMC \geq 40 kg/m²) según el estudio SEEDO 2000 era del 0,48%, y en 2004 se aproximaba al 1%⁴.

La dosificación de fármacos inapropiada respecto al peso del paciente aumenta el riesgo de ineficacia y de ocasionar efectos adversos, así como el coste derivado de un tratamiento incorrecto. En un estudio sobre los efectos adversos de los fármacos en pacientes hospitalizados, se observó que la dosificación inapropiada respecto al peso y la función renal era responsable del 42% de todos los efectos adversos registrados⁵.

La dosificación de los fármacos en los adultos se realiza en función de unas dosis estándares, llegando, en general, a unas dosis máximas recomendadas en función del peso o de la superficie corporal del paciente. Esto no tiene importancia clínica cuando se trata de pacientes con un peso dentro de la normalidad, pero no es así en el caso de pacientes obesos, especialmente con obesidad mórbida, porque la dosis administrada en función de los diferentes pesos utilizados (peso total, peso ideal, peso ajustado) puede variar de forma sustancial y conllevar toxicidad o concentraciones subterapéuticas.

En los pacientes con obesidad mórbida, solamente la cirugía bariátrica es capaz de hacer perder el exceso de peso de forma mantenida en el tiempo. La cirugía bariátrica es una cirugía mayor que no está exenta de complicaciones importantes (10%) e incluso de muerte (2%)⁴, y requiere el ingreso de los pacientes en unidades de cuidados intensivos, por lo que la prescripción adecuada de los fármacos es una de las medidas fundamentales para su recuperación.

Por los motivos comentados, y dado el número creciente de obesos, el objetivo de este trabajo es establecer unas recomendaciones sobre qué tipo de peso (total, ideal, ajustado) es el más adecuado para los fármacos que se dosifican en función de peso, y qué dosis (dosis estándar, dosis máxima) es la más adecuada para los fármacos que se dosifican en función de unas dosis establecidas en los pacientes adultos con obesidad mórbida.

Método

Se realizó una primera búsqueda en MEDLINE con el criterio siguiente: («obesity, morbid [mh]» OR «morbidly obese») AND (dosing OR dose), en los últimos 25 años (1982-2007). Posteriormente, para cada fármaco encontrado en los artículos se efectuó una búsqueda específica en las fichas técnicas y en la base de datos Micromedex DrugDex.

Para los fármacos que se dosifican en función del peso se han tenido en cuenta los conceptos de peso total, peso ajustado y peso ideal, que se definen en la tabla 2⁵⁻⁸. Para los otros fármacos se han tenido en cuenta las dosis estándares o dosis máximas.

Debido a la escasez de documentación sobre este tema, se ha optado por hacer constar toda la información de que se disponía, aunque en algún caso no era homogénea o se basaba tan sólo en la descripción de casos clínicos.

Se ha especificado la vía de administración que constaba en la bibliografía consultada.

Resultados

Con el criterio predefinido en la primera búsqueda se encontraron 102 artículos, de los que se seleccionaron 28 y se excluyeron 74 por no adecuarse al objetivo del trabajo. Se complementó esta primera búsqueda en las referencias de los artículos seleccionados.

En total se obtuvo información sobre 58 fármacos. No se tuvieron en cuenta los fármacos antineoplásicos ni aquéllos no comercializados en España (a excepción de la flucitosina). De estos 58 fármacos, se obtuvo información para 18 de ellos en la base de datos Micromedex DrugDex y para 11 en las fichas técnicas, pero limitada a la obesidad en la mayoría de ellos; sólo en 4 fármacos se hacía referencia a la obesidad mórbida. Aun así, se recogió toda la información referente a la obesidad y se contrastó con la obtenida en la primera búsqueda.

En algunos casos las recomendaciones no son homogéneas, pues pueden encontrarse distintas recomendaciones para un mismo fármaco según la experiencia de cada autor, lo que en determinados casos dificulta el posicionamiento clínico. A pesar de todo, se ha considerado reunir los datos publicados, ya que en algunas ocasiones es la única información disponible.

En cuanto a los fármacos y la vía de administración recogida, se ha encontrado que gran parte de los estudios se ha realizado en pacientes críticos, lo que ha condicionado el tipo de fármaco y el hecho de que la vía de administración utilizada sea principalmente la intravenosa.

Las recomendaciones sobre cómo dosificar los fármacos se recogen en la tabla 3, donde los fármacos se han clasificado según los grupos terapéuticos del Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC).

Discusión

La obesidad comporta una serie de cambios fisiológicos, entre los que pueden citarse los siguientes: aumento del tejido

Correspondencia: Dr. G. Serra Soler.
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. Illes Balears. España.
Correo electrónico: gserseol@hotmail.com

Recibido el 19-10-2007; aceptado para su publicación el 13-12-2007.

TABLA 1

Clasificación de la obesidad en función del índice de masa corporal (IMC)^{2,3}

Clasificación de la OMS	IMC (kg/m ²)	Clasificación de la SEEDO	IMC (kg/m ²)
Normal	18,5-24,9	Normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9	Sobrepeso de grado I	25-26,9
		Sobrepeso de grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad moderada	30-34,9	Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad importante	35-39,9	Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad mórbida	≥ 40	Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9
		Obesidad tipo IV (extrema)	> 50

OMS: Organización Mundial de la Salud; SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

adiposo y del tejido magro (representando éste un 20-40% del exceso de peso), aumento del volumen sanguíneo y el gasto cardíaco (sin embargo, el flujo sanguíneo disminuye cuando se compara por gramo de grasa^{5,7,52}), aumento de los valores de proteínas plasmáticas (α_1 -glucoproteína ácida) y aumento del aclaramiento renal por aumento de la filtración glomerular y del flujo renal¹³ (aunque hay discrepancias al respecto^{7,53}), y alteración del metabolismo hepático^{3,53}. Estos cambios fisiológicos pueden afectar a la farmacocinética y farmacodinámica de numerosos fármacos, sobre todo los que tienen un margen terapéutico estrecho o los que requieren unas concentraciones plasmáticas mínimas para ser eficaces. La disminución del flujo sanguíneo y el aumento del aclaramiento renal afectan a la distribución y

TABLA 2

Conceptos de peso utilizados en el trabajo

Peso	Definición
Peso total (PT)	Peso actual
Peso ideal (PI)	Fórmula de Devine ⁵ modificada (la más utilizada): PI varones = 50 kg + [(altura (cm) - 150) × 0,92] PI mujeres = 45,5 kg + [(altura (cm) - 150) × 0,92] Fórmula de Broca ⁶ : PI (kg) = altura (cm) - x (x = 100 para varones y 105 para mujeres)
Peso ajustado (PA)	PA = PI + [c × (PT - PI)] ^{7,8}

c: 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.

TABLA 3

Dosificación de fármacos en pacientes con obesidad mórbida

Grupo terapéutico y fármacos	Recomendaciones
Analgésicos opioides Morfina i.v.	Dosis de carga y de mantenimiento en función de PI ^{6,9}
Anestésicos generales Alfentanilo i.v.	Dosis de carga en función de PI o minidosis de carga hasta conseguir efecto clínico. Dosis de mantenimiento en función de PI ¹⁰⁻¹²
Fentanilo i.v.	Dosis de carga en función de PI o minidosis de carga hasta conseguir efecto clínico. Dosis de mantenimiento en función de PI ¹⁰⁻¹² . Otros autores proponen dosis de carga en función de PT ⁹
Propofol i.v.	Dosis de carga en función de PI o minidosis de carga hasta conseguir efecto clínico. Dosis de mantenimiento en función de PT ^{10,11,13} o PA con c = 0,4 ⁶
Remifentanilo i.v.	Dosis de carga en función de PI o minidosis de carga hasta conseguir efecto clínico. Dosis de mantenimiento en función de PI ^{6,9,11,12,14}
Tiopental i.v.	Dosis de inducción en función de PI (7,5 mg/kg de PI) ⁶ . Otros autores aconsejan dosis de carga en función de PT y de mantenimiento en función de PI ⁹
Antiasmáticos Teofilina i.v.	Dosis de carga y mantenimiento en función de PI ^{10,11} Por el estrecho margen terapéutico y por el riesgo de convulsiones, se recomienda utilizar el PI. Seguimiento de valores plasmáticos
Antibacterianos sistémicos Aminoglucósidos Amikacina i.v. Gentamicina i.v. Tobramicina i.v.	Dosificar en función de PA con c = 0,4 ^{7,15,16} . Dosis de 15 mg/kg de PA/día ¹⁵ . Seguimiento de valores plasmáticos Dosificar en función de PA con c = 0,4 ^{7,10,15,17} . Dosis de 5-7 mg/kg de PA/día ^{11,15} . Seguimiento de valores plasmáticos Dosificar en función de PA con c = 0,4 ^{7,10,15,18} . Dosis de 5-7 mg/kg de PA/día ^{11,15} . Seguimiento de valores plasmáticos
Carbapenems Imipenem i.v.	Dosis máximas Se prefiere utilizar meropenem debido al riesgo de convulsiones al emplear dosis elevadas de imipenem ¹¹
Meropenem i.v.	Dosis máximas ¹¹
Ertapenem i.v.	Dosis > 1 g/día. La dosis estándar de 1 g/día es insuficiente ¹⁹
Cefalosporinas i.v.	Dosis máximas de todos los fármacos del grupo ¹¹ . Otros autores recomiendan dosificar en función de PA con c = 0,3 ⁹ Dosis de 2 g de cefazolina en profilaxis quirúrgica ^{11,15} Dosis de 2 g/día de ceftriaxona ¹⁵
Penicilinas i.v.	Dosis máximas de todos los fármacos del grupo ¹¹ Otros autores recomiendan dosificar en función de PA con c = 0,3 ⁹
Quinolonas i.v.	Dosis máximas de todos los fármacos del grupo ¹¹ . Otros autores recomiendan dosificar en función de PA con c = 0,45 ⁹ Dosis de 800 mg/12 h de ciprofloxacino en un paciente de 226 kg consiguió concentraciones terapéuticas ²⁰
Otros antibacterianos Aztreonam i.v. Daptomicina i.v. Linezolid i.v./v.o. Tigeciclina i.v. Vancomicina i.v.	Dosis máximas ^{8,11} Dosificar en función de PT. Dosis de 4 mg/kg de PT/día ^{21,22} Dosis estándar de 600 mg/12 h ^{23,24} Dosis estándar de 100 mg, seguidos de 50 mg/12 h ⁸ Dosificar en función de PT ^{9,11,15,25-28} . Dosis de 15 mg/kg de PT cada 12 h o 10 mg/kg de PT cada 8 h ¹⁵ . Seguimiento de valores plasmáticos Dosis de 1,5 g en profilaxis quirúrgica en pacientes con PT > 90 kg ²⁹

(Continúa)

TABLA 3

Dosificación de fármacos en pacientes con obesidad mórbida (Continuación)

Grupo terapéutico y fármacos	Recomendaciones
Antiepilépticos Carbamacepina v.o. Fenitoína i.v.	Dosis de mantenimiento en función de PI ⁹ Dosis de carga en función de PA con $c = 1,33^{9,10}$. Otro autor aconseja utilizar el siguiente esquema de dosificación: 14 mg/kg de PI + 19 mg/kg (PT - PI), hasta un máximo de 2 g Dosis de mantenimiento en función de PI o dosis estándares ^{9,11} Seguimiento de valores plasmáticos
Fenobarbital i.v.	Dosis de carga en función de PT ^{9,30} . Dosis de mantenimiento en función de PI ⁹ Seguimiento de valores plasmáticos
Antimicrobianos	
Estreptomina i.m.	Dosificar en función de PI ³¹ La toxicidad de los antituberculosos puede aumentar si se dosifican en función de PT
Etambutol v.o.	Dosificar en función de PI ³¹
Isoniacida v.o.	Dosificar en función de PI ³¹
Piracinamida v.o.	Dosificar en función de PI ^{10,31}
Rifampicina v.o.	Dosificar en función de PI ³¹
Antimicóticos sistémicos	
Fluconazol i.v.	Dosis máximas e incluso superiores Dosis de 1.200 mg/día en un paciente de 227 kg fue efectiva para tratar una candidiasis sistémica por <i>Candida albicans</i> ³² Dosificar en función de PI ³³
Flucitosina i.v. (ME)	
Antitrombóticos	
Heparina sódica	<i>Profilaxis</i> Dosis máximas recomendadas ¹¹ Dosis de 5.000 U/8 h s.c.; dosis de 7.500 U/8 h si IMC > 50 ¹⁵
	<i>Tratamiento</i> Dosis de carga y de mantenimiento en función de PA con $c = 0,25^{15,34}$ o $0,4^{9,11}$ Bolo de 60-80 U/kg de PA i.v., seguido de 15-18 U/kg de PA/h ^{15,34} Modificaciones según el tiempo parcial de tromboplastina activada ³⁵
Heparinas de bajo peso molecular s.c.	<i>Profilaxis</i> Dosis máximas recomendadas ¹¹ . Fondaparinux: 2,5 mg/día ¹⁵ ; enoxaparina: 40 mg/12 h ^{10,15,36-38} . Se ha observado que la dosis de 5.700 U/día de nadroparina tiene una eficacia similar a la de 9.500 U/día ^{37,39}
Fondaparinux s.c.	<i>Tratamiento</i> Dosificar en función de PT hasta un peso máximo de 190 kg para enoxaparina, dalteparina y tinzaparina, y seguimiento de los valores de factor anti-Xa cuando el peso > 160 kg ⁴⁰ . Otros autores proponen no utilizarlas cuando peso > 150 kg o IMC > 50 ^{15,41} Otros autores aconsejan utilizar el PA con $c = 0,4$ para dalteparina ¹⁰ Dosis de 10 mg/día de fondaparinux cuando peso > 100 kg ¹⁵
Drotrecogin alfa activado i.v.	Dosificar en función de PT ^{42,43}
Alteplasa i.v.	Dosis máximas recomendadas ¹¹ 100 mg en infarto agudo de miocardio (pauta acelerada) ⁴⁴
Tenecteplasa i.v.	Dosis máximas recomendadas ¹¹ 50 mg cuando peso ≥ 90 kg ⁴⁴
Antiulcerosos: antagonistas del receptor H₂	
Ranitidina i.v.	Dosis estándar o en función de PI ^{11,45}
Antivirales sistémicos	
Aciclovir i.v.	Dosificar en función de PI ^{9,10}
Corticoides sistémicos	
Metilprednisolona i.v. ^{10,11}	Si el tratamiento es corto (2-3 días), dosificar en función de PA con $c = 0,4$ Si el tratamiento > 3 días, dosificar en función de PI
Hipnóticos y sedantes	
Diacepam i.v.	Dosis de carga en función de PT o minidosis de carga hasta conseguir efecto clínico. Dosis de mantenimiento en función de PI ^{9,11}
Midazolam i.v.	Dosis de carga en función de PT o minidosis de carga hasta conseguir efecto clínico. Dosis de mantenimiento en función de PI ^{6,9,11}
Miorrelajantes	
Atracurio i.v.	Dosis de carga en función de PI o minidosis de carga hasta conseguir efecto clínico. Dosis mantenimiento en función de PI ^{11,13}
Cisatracurio i.v.	Otros autores recomiendan dosificar en función de PT ^{6,9} Dosificar en función de PI ^{13,46}
Mivacurio i.v.	Otros autores recomiendan dosificar en función de PT ⁶ Dosificar en función de PI ^{11,47}
Rocuronio i.v.	Otros autores recomiendan dosificar en función de PT ^{6,48} Dosis de carga en función de PI o minidosis de carga hasta conseguir efecto clínico. Dosis mantenimiento en función de PI ^{6,11,49}
Suxametonio i.v. (succinilcolina)	Otros autores recomiendan dosis de carga en función de PT ^{9,10} Dosificar en función de PT ^{9,13,50}
Vecuronio i.v.	Dosis de 1 mg/kg de PT. En pacientes con peso > 140 kg se ha observado que es suficiente una dosis de 120-140 mg ⁶ Dosis de carga en función de PI o minidosis de carga hasta conseguir efecto clínico. Dosis de mantenimiento en función de PI ^{9,10,11,13,51}
Otros fármacos para el sistema nervioso	
Neostigmina i.v.	Dosificar en función de PT ⁶

(Continúa)

TABLA 3

Dosificación de fármacos en pacientes con obesidad mórbida (Continuación)

Grupo terapéutico y fármacos	Recomendaciones
Terapia cardíaca	
Amiodarona i.v.	Dosis de carga en función de PI; se pueden requerir dosis adicionales hasta conseguir respuesta clínica adecuada. Dosis de mantenimiento en función de PI ¹¹
Digoxina i.v.	Otros autores recomiendan dosis estándares ⁹ Dosis de carga y de mantenimiento en función de PI ^{9,11}
Lidocaína i.v.	Seguimiento de valores plasmáticos Dosis de carga en función de PA con c = 0,4 y dosis extra si se precisa según respuesta clínica. Dosis de mantenimiento según dosis estándares ¹¹
Procainamida i.v.	Otros autores aconsejan dosis de carga en función de PT y dosis de mantenimiento según PI o dosis estándares ⁹
Propranolol i.v.	Dosis de carga y de mantenimiento en función de PI ^{9,11}
Verapamilo i.v.	Dosis de carga y de mantenimiento en función de PI ^{9,11} Dosis de carga en función de PA con c = 0,4 y dosis extra si se precisa según respuesta clínica. Dosis de mantenimiento según dosis estándares ¹¹

c: factor de corrección que representa el porcentaje del exceso de peso en el que se estima que se distribuye el fármaco; i.m.: vía intramuscular; IMC: índice de masa corporal; i.v.: vía intravenosa; ME: medicamento extranjero; PA: peso ajustado; PI: peso ideal; PT: peso total; s.c.: vía subcutánea; v.o.: vía oral.

eliminación de los fármacos. Los cambios en las proteínas plasmáticas afectan al metabolismo y a la distribución de los fármacos que se unen en alta proporción a éstas⁷.

Las características químicas de los fármacos también deben tomarse en consideración para su dosificación en los pacientes obesos. En este sentido, parece apropiado dosificar los fármacos lipofílicos en función del peso total, pues tienen aumentada su distribución debido al exceso de tejido adiposo. Asimismo, parece lógico dosificar los fármacos hidrofílicos en función del peso ideal⁷. Sin embargo, se observó una infradosificación en los pacientes obesos al utilizar el peso ideal para determinados fármacos hidrofílicos, y por ello se utiliza el peso ajustado, ya que tiene en cuenta la distribución extra en los fluidos extracelulares o en el exceso de tejido magro^{5,7}. Si bien en la literatura médica hay recomendaciones generales sobre cómo dosificar los medicamentos en los pacientes obesos considerando los parámetros farmacocinéticos de volumen de distribución y de aclaramiento³, o las características químicas de los fármacos^{5,7}, se ha considerado más útil individualizar las recomendaciones para cada tipo de fármaco y ajustarlas a los pacientes adultos con obesidad mórbida. Una cuestión que se nos plantea es si las recomendaciones son aplicables a todos los pacientes con obesidad mórbida o si, por el contrario, se debe fijar un límite de peso a partir del cual aplicarlas. Otro aspecto a considerar es si la información de los fármacos referente a la obesidad puede aplicarse a la obesidad mórbida, ante la falta de estudios en estos pacientes, o viceversa, pues existen diferencias fisiopatológicas entre estos tipos de pacientes. En algunos artículos referenciados en la bibliografía de los artículos seleccionados no figura la expresión «obesidad mórbida» en el título o palabras clave, sólo «obesidad»^{23,24,31,32,43}; sin embargo, una parte de los pacientes o su totalidad eran obesos mórbidos, lo que explica que no se localizaran en la primera búsqueda.

Respecto a la dosificación de los antibióticos, aparte de considerar el tipo de peso, hay que tener en cuenta los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, siempre que se disponga de ellos, para el cálculo de la dosis más adecuada. El trabajo realizado pone de manifiesto la importancia de dosificar los fármacos teniendo en cuenta el tipo de peso o de dosis más adecuado para cada uno de ellos. En este sentido, puede observarse que el peso total no es el mayoritariamente recomendado, como en un principio cabría pensar, y que existe un predominio de las dosis máximas sobre las dosis estándares.

El presente trabajo pretende contribuir a la adecuada dosificación inicial de los fármacos en los pacientes con obesidad

mórbida, pudiendo variar la dosificación posterior en función de la situación clínica del paciente, la toxicidad y la respuesta clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B y grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de la obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:460-6.
- Moreno Esteban B. La obesidad: una enfermedad crónica. *Rev Esp Econ Salud*. 2004;3 Supl 1:6-12.
- Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39:215-31.
- Martínez Blázquez C. La cirugía bariátrica hoy es imprescindible. *Rev Esp Obes*. 2004;4:206-49.
- Erstad BL. Which weight for weight-based dosage regimens in obese patients? *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59:2105-10.
- De Baerdemaeker LEC, Mortier EP, Struys MM. Pharmacokinetics in obese patients. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004;4:152-5.
- Drug Information Center. UIC College of Pharmacy. Frequently asked questions: antimicrobial dosing in obesity. Disponible en: <http://www.uic.edu/pharmacy/services/di/obesity.htm>
- Siu D. «Weighing In» on antibiotic dosing in obese patients. *Drug Therapy Topics*. 2006;35:9-12. Disponible en: http://depts.washington.edu/druginfo/DTT/2006_Vol35_Files/V35N3.pdf
- Brunette DD. Resuscitation of the morbidly obese patient. *Am J Emerg Med*. 2004;22:40-7.
- Drug Evaluation Monograph. En: *Drugdex® Information System*. Micromedex Inc. Englewood: Staff; 2006.
- Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med*. 2004;30:18-32.
- Gaszynski TM, Strzelczyk JM, Gaszynski WP. Post-anesthesia recovery after infusion of propofol with remifentanyl or alfentanil or fentanyl in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004;14:489-503.
- Lemmens HJ, Brodsky JB. Anesthetic drugs and bariatric surgery. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:1107-13.
- Ultiva®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. GlaxoSmithKline. Agosto de 2006.
- Lee JB, Winstead PS, Cook AM. Pharmacokinetic alterations in obesity. *Orthopedics*. 2006;29:984-8.
- Amicacina Braun®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. B. Braun Medical. Septiembre de 2002.
- Gentamicina Braun®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. B. Braun Medical. Septiembre de 2002.
- Tobramicina Braun®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. B. Braun Medical. Septiembre de 2002.
- Chen M, Nafziger AN, Drusano GL, Ma L, Bertino JS Jr. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1222-7.
- Caldwell JB, Nilsen AK. Intravenous ciprofloxacin dosing in a morbidly obese patient. *Ann Pharmacother*. 1994;28:806.
- Dvorchik BH, Dampousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:48-56.
- Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA, et al. Influence of morbid obesity on the single dose pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2741-7.
- Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA, Kak V, Havlicek AH, Citron D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. *Ann Pharmacother*. 2005;39:427-32.

24. Mersfelder TL, Smith CL. Linezolid pharmacokinetics in an obese patient. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62:464-7.
25. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:621-5.
26. Penzak SR, Gubbins PO, Rodvold KA, Hickerson SL. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a morbidly obese patient. *Ther Drug Monit.* 1998;20:261-5.
27. Vance-Bryan K, Guay DR, Gilliland SS, Rodvold KA, Rotschafer JC. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:436-40.
28. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21:575-80.
29. Klekamp JW, Diersio D, Haas DW. No influence of large volume blood loss on serum vancomycin concentrations during orthopedic procedures. *Acta Orthop Scand.* 1999;70:47-50.
30. Wilkes L, Danziger LH, Rodvold KA. Phenobarbital pharmacokinetics in obesity. A case report. *Clin Pharmacokinet.* 1992;22:481-4.
31. Geiseler PJ, Manis RD Jr, Maddux MS. Dosage of antituberculous drugs in obese patients. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:944-6.
32. Cohen LG, DiBiasio A, Lisco SJ, Hurford WE. Fluconazole serum concentrations and pharmacokinetics in an obese patient. *Pharmacotherapy.* 1997;17:1023-6.
33. Gillum JG, Johnson M, Lavoie S, Venitz J. Flucytosine dosing in an obese patient with extracranial cryptococcal infection. *Pharmacotherapy.* 1995;15:251-3.
34. Schwiesow SJ, Wessell AM, Steyer TE. Use of a modified dosing weight for heparin therapy in a morbidly obese patient. *Ann Pharmacother.* 2005;39:753-6.
35. Holliday DM, Watling SM, Yanos J. Heparin dosing in the morbidly obese patient. *Ann Pharmacother.* 1994;28:1110-1.
36. Hamad GG, Choban PS. Enoxaparin for thromboprophylaxis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: findings of the prophylaxis against VTE outcomes in bariatric surgery patients receiving enoxaparin (PROBE) study. *Obes Surg.* 2005;15:1368-74.
37. Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patient populations: are special dosing considerations required? *Cleve Clin J Med.* 2005;72 Suppl 1: 37-42.
38. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2002;12:19-24.
39. Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, Kehagias I, Karamesini M, Dimitrakopoulos A, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomised trial. *Obes Surg.* 2001;11: 670-6.
40. Nuescu EA. Clinical applications of novel anticoagulants in high-risk patient populations: obesity, renal insufficiency, and pregnancy. *Frontiers in HematOncology.* 2004;2:4-6.
41. Johnson PN, Smith KM. Low-molecular-weight heparin use in special populations. *Orthopedics.* 2004;27:1245-8.
42. Small DS, Levy H. Comment: obese man treated with drotrecogin alfa (activated). *Ann Pharmacother.* 2004;38:722-3.
43. Levy H. Obesity does not alter the pharmacokinetics of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Ann Pharmacother.* 2005;39:262-7.
44. Conti CR. Thrombolytic therapy in morbidly obese patients. *Clin Cardiol.* 2004;27:311.
45. Davis RL, Quenzer RW, Bozigian HP, Warner CW. Pharmacokinetics of ranitidine in morbidly obese women. *DICP.* 1990;24:1040-3.
46. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The effects of cisatracurium on morbidly obese women. *Anesth Analg.* 2004; 99:1090-4.
47. Mivacron®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. GlaxoSmithKline. Junio de 2007.
48. Barrio J, San Miguel G, Molina I, Asensio I, Gramuntell F, García V. Clinical effect of mivacurium in morbidly obese patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2006;6:1107-13.
49. Esmeron®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Organon. Marzo de 2002.
50. Lemmens HJ, Brodsky JB. The dose of succinylcholine in morbidly obesity. *Anesth Analg.* 2006;102:438-42.
51. Norcuron®. Ficha técnica de la especialidad. Lab. Organon. Junio de 2007.
52. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1993;25:103-14.
53. Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetics considerations in obesity. *J Pharma Sci.* 1999;88:1-7.