

# **DOSIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES OBESOS**

Revisión Abril 2012.

**MARIA GARRIGUES SEBASTIÁ. Servicio de Farmacia**

## **1. INTRODUCCIÓN:**

La prevalencia de la obesidad se ha incrementado en los últimos años y actualmente afecta a una importante proporción de la población pediátrica, adolescente y adulta de los países desarrollados. Estudios epidemiológicos han relacionado la obesidad con un riesgo aumentado de padecer hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, osteoartritis, depresión mayor y distintos tipos de cáncer.

Sin embargo, los sujetos obesos son excluidos muy frecuentemente de los ensayos clínicos durante los procesos de desarrollo de los distintos fármacos. Así, la información referente al impacto de la obesidad en la farmacocinética y farmacodinamia de la mayoría de fármacos es limitada.

## **2. CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD:**

La obesidad se define en función del índice de masa corporal (IMC) [peso corporal (kg)/ altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)]. Según la OMS, se distinguen las siguientes categorías: IMC 18,5-24,99 kg/m<sup>2</sup>, peso normal; IMC ≥25 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso. A su vez, el grupo sobrepeso se clasifica en 4 subcategorías:

- IMC 25-29,99 kg/m<sup>2</sup>, preobesidad;
- IMC 30-34,99 kg/m<sup>2</sup>, obesidad clase I;
- IMC 35-39,99 kg/m<sup>2</sup>, obesidad clase II;
- IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>, obesidad clase III.

## **3. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL PACIENTE OBESO:**

La obesidad se asocia con cambios fisiológicos que pueden alterar los parámetros farmacocinéticos (el volumen de distribución, el aclaramiento plasmático y la semivida de eliminación) y a la farmacodinamia de determinados fármacos. Ello cobra especial relevancia en aquellos medicamentos con margen terapéutico estrecho.

La absorción oral de los fármacos no parece estar afectada en los individuos obesos, pero sí se han observado diferencias en la distribución y la eliminación de ciertos medicamentos.

Los cambios fisiológicos que se producen son:

- Incremento de tejido magro y del tejido adiposo en valor absoluto, aunque expresado en porcentaje respecto al peso total, el tejido magro

disminuye y el adiposo aumenta al doble. El volumen de distribución de un fármaco depende de sus propiedades fisicoquímicas, el grado de unión a las proteínas plasmáticas y del flujo sanguíneo en los tejidos. La obesidad parece no afectar a la unión del fármaco con la albúmina, sin embargo, existen ciertos datos contradictorios sobre la unión a la  $\alpha$ 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.
- Incremento en la actividad del citocromo P450 2E1 y de la conjugación en fase II.
- Alteración de la eliminación renal, con cambios en la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción.

#### **4. DOSIFICACIÓN EN OBESOS:**

Dependiendo del tipo de medicamento, la dosis se establece teniendo en cuenta:

- La *dosis estándar*, o bien
- La *dosis máxima recomendada*, o bien,
- La *dosis según el peso del paciente*, que puede ser:
  - o peso corporal total (PT)
  - o peso ideal (PI)
  - o peso ajustado (PA)

Para calcular el **peso ideal** (PI) existen distintas fórmulas, la más empleada es la fórmula de Devine:

$$\text{PI hombres (kg)} = 50 \text{ kg} + 0,91 \times [(\text{altura(cm)} - 152,4)]$$

$$\text{PI mujeres (kg)} = 45,5 \text{ kg} + 0,91 \times [(\text{altura (cm)} - 152,4)]$$

Para calcular el **peso ajustado** (PA), se recurre a:

$$\text{PA} = \text{Peso ideal} + [(\text{Peso total}) - \text{Peso ideal}] \times \text{C}$$

**C:** constante que representa el porcentaje del exceso de peso en el que se estima que se distribuye el fármaco y que varía en cada caso.

<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>OBSERVACIONES (Dosis habitual, dosis máxima,...)</b>
ACICLOVIR IV	Dosificar en función del Peso Ideal	
AMIKACINA IV	Dosificar en función del Peso Ajustado con C=0,4	15mg/kg PA/día Monitorizar niveles plasmáticos
ANFOTERICINA B liposomal IV	Dosificar en función del Peso corporal Total	3-5mg/kg PT/día
AZITROMICINA IV/VO	Dosificar en función del Peso Ideal	
AZTREONAM IV	Dosificar en la dosis máxima recomendada	1-2g/8h Dosis máxima diaria: 8g
CEFALOSPORINAS IV	Dosificar en la dosis máxima recomendada	
CIPROFLOXACINO IV/VO	Dosificar en la dosis máxima recomendada Otros autores recomiendan dosificar con Peso Ajustado con C=0,45	Dosis máxima IV: 400mg/8h Dosis máxima VO: 750mg/12h
COLISTIMETATO DE SODIO IM/IV	Dosificar en función del Peso Ideal	2,5-5mg/kg PI/día
DAPTOMICINA IV	Dosificar en función del Peso Corporal Total	4mg/kg PT/día
ERITROMICINA IV	Dosificar en función del Peso Ideal	
ERTAPENEM IV	Dosis estándar	1g/24h
ESTREPTOMICINA IM	Dosificar en función del Peso Ideal	15mg/kg PI Dosis máx diaria: 1g La toxicidad de los antituberculosos puede aumentar si se dosifica en función del PT
ETAMBUTOL IV/VO	Dosificar en función del Peso Ideal	15-25mg/kg PI Dosis máxima diaria: 2,5g La toxicidad de los antituberculosos puede aumentar si se dosifica en función del PT
FLUCITOSINA IV/VO	Dosificar en función del Peso Ideal	25mg/kg PI/6h

ANTIBIÓTICO	RECOMENDACIONES	OBSERVACIONES (Dosis habitual, dosis máxima,...)
FLUCONAZOL	Dosificar en función de la dosis máxima recomendada	
GENTAMICINA IV	Dosificar en función del Peso Ajustado con $C=0,4$	5-7mg/kg PA Monitorizar niveles plasmáticos
IMIPENEM/CILASTATINA IV	Dosis máxima recomendada	Dosis máxima diaria: 4g Se recomienda utilizar Meropenem por el riesgo de convulsiones con dosis máximas de Imipenem
ISONIAZIDA VO	Dosificar en función del Peso Ideal	5mg/kg PI/día Dosis máxima diaria: 300mg/día La toxicidad de los antituberculosos puede aumentar si se dosifica en función del PT
LINEZOLID VO/ IV	Dosis estándar	600mg/12h
MEROPENEM IV	Dosis máxima recomendada	Dosis máxima diaria: 6g
PENICILINAS IV	Dosis máxima recomendada Otros autores recomiendan dosificar en función Peso ajustado con $C=0,3$	
PIRAZINAMIDA VO	Dosificar en función del Peso Ideal	15-30mg/kg PI Dosis máxima diaria: 2g La toxicidad de los antituberculosos puede aumentar si se dosifica en función del PT
RIFAMPICINA VO	Dosificar en función del Peso Ideal	10mg/kg PI Dosis máxima diaria: 600mg La toxicidad de los antituberculosos puede aumentar si se dosifica en función del PT

ANTIBIÓTICO	RECOMENDACIONES	OBSERVACIONES (Dosis habitual, dosis máxima,...)
TIGECICLINA IV	Dosis estándar	100mg, seguidos de 50mg/12h
TOBRAMICINA IV	Dosificar en función del Peso Ajustado con (C=0,4)	5-7mg/kg PA/día Monitorizar niveles plasmáticos
TRIMETOPRIM/ SULFAMETOXAZOL IV/VO	Dosificar en función del Peso Ajustado con (C=0,4)	
VANCOMICINA	Dosificar en función del Peso corporal Total	Monitorizar niveles plasmáticos

## 6. **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2011; 25(1): 27-36.
2. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clin Pharmacokinet 2010; 49(2): 71-87.
3. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet 2000; 39(3): 215-31.
4. Morrish GA, Pai MP, Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011.
5. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients (Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists). Pharmacotherapy 2007; 27(8): 1081–1091
6. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66: 642-8.
7. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage Adjustments for Antibacterials in Obese Patients Applying Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2000; 38 (5): 415-426.
8. Brunette DD. Resuscitation of the Morbidly Obese Patient. Am J Emerg Med 2004;22:40-47.
9. Falagas ME, Karageorgopolus DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. Lancet 2010; Jan 16;375:248-51.
10. Leong JVB, Boro MS, Winter ME. Determining vancomycin clearance in an overweight and obese population. Am J Health-Syst Pharm 2011;68:599-603.

11. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. CID 1997;25:112-8.