Farmacia Hospitalaria 49 (2025) 169–178

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Revisión

Dosificación de fármacos en el paciente obeso crítico, una revisión bibliográfica

Hector Carlos García-Díaz[a,*], Pablo Sánchez-Sancho[a], Pilar Lalueza-Broto[a], Xavier Nuvials[b], María Queralt Gorgas-Torner[a] y Laura Doménech-Moral[a]

[a] Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España
[b] Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 3 de abril de 2024
Aceptado el 5 de septiembre de 2024
On-line el 16 October 2024

Palabras clave:
Dosificación de fármacos
Paciente obeso
Unidad de cuidados intensivos
Enfermo crítico
Peso corporal
Monitorización farmacocinética

RESUMEN

Introducción: la obesidad constituye un problema de salud pública global y el conocimiento sobre la dosificación de fármacos en pacientes obesos es limitado. Los ensayos clínicos en pacientes críticos raramente incluyen individuos obesos, lo que resulta en la falta de información específica sobre la dosificación en las fichas técnicas de los productos. El objetivo de esta revisión bibliográfica es proporcionar a los clínicos pautas eficientes y seguras para este grupo de pacientes.
Método: se constituyó un grupo multidisciplinar compuesto por farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria y médicos especialistas en medicina intensiva. Se identificaron y revisaron los grupos terapéuticos y, en profundidad, los principios activos más utilizados en la unidad de cuidados intensivos. La revisión bibliográfica se realizó utilizando términos como: «obese», «overweight», «critical illness», «drug dosification», y «therapeutic dose monitoring». Toda la información fue evaluada por el grupo de trabajo, que consensuó recomendaciones de dosificación para cada fármaco en pacientes obesos críticos.
Resultados: se identificaron 83 fármacos pertenecientes a los siguientes grupos terapéuticos: antivirales, antibacterianos, antifúngicos, inmunosupresores, antiepilépticos, vasopresores, anticoagulantes, bloqueadores neuromusculares y sedantes. Se elaboró una tabla con la recomendación consensuada de dosificación para cada uno de ellos tras su revisión.
Conclusiones: la dosificación de medicamentos en pacientes obesos, tanto en entornos críticos como no críticos, sigue siendo un área con importantes incertidumbres. Esta revisión proporciona información actualizada y exhaustiva sobre la dosificación de los principales grupos terapéuticos en pacientes obesos críticos, siendo una herramienta útil tanto para médicos en unidades de cuidados críticos como para farmacéuticos clínicos en su práctica asistencial en dicho entorno.
© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Drug dosing in obese critically ill patients, a literature review

Keywords:
Drug dosing
Obese patient
Intensive care unit
Critically ill
Body weight
Therapeutic drug monitoring

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of obesity represents a significant global public health challenge, and the available evidence concerning the appropriate dosing of pharmaceutical in patients with obesity is limited. It is uncommon for clinical trials in critically ill patients to include obese individuals, which results in a lack of specific dosing information in product data sheets. The objective of this literature review is to provide clinicians with efficacious and secure guidelines for this cohort of patients.
Methods: A multidisciplinary team comprising pharmacists specialized in hospital pharmacy and physicians with expertise in intensive care medicine was established. The therapeutic groups and, in particular, the most commonly used active ingredients within the Intensive Care Unit were identified and subjected to detailed analysis. The following terms were included in the search: "obese", "overweight", "critical illness", "drug dosification", and "therapeutic dose monitoring". All the information was then evaluated by the working group, which reached a consensus on the dosing recommendations for each drug in obese critically ill patients.
Results: A total of 83 drugs belonging to the following therapeutic groups were identified: antivirals,

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: hectorvhebron@gmail.com (H. C. García-Díaz).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.09.001
1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

antibacterials, antifungals, immunosuppressants, antiepileptics, vasopressors, anticoagulants, neuromuscular blocking agents and sedatives. A table was produced containing the consensus dosing recommendations for each of the aforementioned drugs following a review of the available evidence.
Conclusions: Drug dosing in obese patients, both in critical and noncritical settings, remains an area with significant uncertainty. This review provides comprehensive and up-to-date information on the dosing of the main therapeutic groups in obese critically ill patients, offering a valuable resource physicians in critical care units and clinical pharmacists in their practice in this setting.
© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La obesidad constituye un problema de salud pública a nivel mundial, con una prevalencia en aumento[1]. Este fenómeno ha llevado a un incremento en la proporción de pacientes obesos en las unidades de cuidados intensivos (UCI), estimándose que aproximadamente el 20–25% de los pacientes críticos presentan obesidad[2]. Este escenario plantea múltiples retos para su manejo, incluido el tratamiento farmacológico óptimo en esta población específica. No obstante, el conocimiento sobre la dosificación de fármacos en estos pacientes es muy limitado, debido a factores como la infrarrepresentación de los obesos en los ensayos clínicos y la comprensión aún insuficiente de las alteraciones en las variables farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD).

Un aspecto crítico en el manejo farmacológico de pacientes obesos es la determinación del peso corporal a considerar: peso real, peso ideal o peso ajustado. La literatura presenta discrepancias respecto a este tema, lo que puede llevar a la sobredosificación y consecuente toxicidad si se utiliza el peso actual, o a la infradosificación y posible fracaso terapéutico si se aplican las recomendaciones estándar de las fichas técnicas de los medicamentos. En vista de estas consideraciones, se ha propuesto realizar una revisión bibliográfica de la literatura existente sobre las pautas de dosificación de los medicamentos comúnmente utilizados en las UCI. El objetivo de esta revisión es proporcionar a los clínicos una guía para la aplicación de las pautas más eficientes y seguras en este grupo de pacientes.

Métodos

Un grupo de médicos intensivistas y farmacéuticos referentes de la UCI identificaron los grupos terapéuticos y, más detalladamente, los principios activos más utilizados en nuestro hospital. Para cada uno de ellos se recopilaron datos fisicoquímicos (logP, que indica el carácter hidrófilo o hidrófobo de una sustancia), datos farmacocinéticos (volumen de distribución, aclaramiento y unión a proteínas plasmáticas) y la existencia o no de información específica sobre su dosificación en obesidad y sobrepeso en la ficha técnica. Los datos fisicoquímicos y farmacocinéticos se obtuvieron de Uptodate, DrugBank y PubChem.

Simultáneamente, se realizó una revisión inicial en PubMed, Google Scholar y Cochrane Library. Se incluyeron revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, estudios científicos originales y casos clínicos publicados entre los años 1980 y 2023. La revisión bibliográfica se llevó a cabo utilizando los términos: «obese», «overweight», «critical illness», «drug dosification» y «therapeutic dose monitoring». Además, se cruzaron los nombres de los diferentes principios activos con los términos de búsqueda. Los idiomas aceptados en esta revisión fueron español e inglés. Se excluyeron los artículos que contuvieran datos de población infantil (menores de18 años) y aquellos escritos en idiomas distintos al inglés o español.

En la búsqueda de literatura, se incluyó todo artículo que hiciese mención al comportamiento del fármaco en pacientes obesos, en pacientes críticos o en pacientes obesos críticos. Para un mismo fármaco, podría existir discrepancias en la bibliografía respecto a la dosis a utilizar en pacientes obesos críticos, por lo que en el proceso de selección se tuvo en cuenta el año de publicación, el tipo de estudio y el número de pacientes incluidos. Las recomendaciones de dosis óptima en el paciente obeso crítico se basaron en estudios farmacocinéticos y clínicos. En ausencia de estos, en algunos casos se recurrió a reportes de casos para ayudar a definir la dosis en este tipo de pacientes. Se revisaron los *abstracts* y, de ser necesario, los artículos completos para determinar si la información contenida estaba relacionada con el objetivo. La información recopilada fue revisada por pares entre los farmacéuticos *a posteriori*. Se utilizó un código de colores (semáforo) para evaluar la coincidencia o discordancia de las recomendaciones sobre dosificación en pacientes obesos críticos encontradas en la bibliografía seleccionada. Posteriormente, se analizaron las discrepancias identificadas entre todo el grupo de trabajo.

Se llevó a cabo una segunda búsqueda bibliográfica revisada por pares en PubMed y Google Scholar, de manera más específica para aquellos medicamentos en los que no se alcanzó un consenso inicial. Una vez recopilada esta información, el grupo de trabajo completo evaluó los hallazgos para cada medicamento y elaboró recomendaciones por consenso respaldadas por la bibliografía consultada. Finalmente, se recopilaron estas recomendaciones en forma de revisión bibliográfica. Se indica el flujograma en la figura 1.

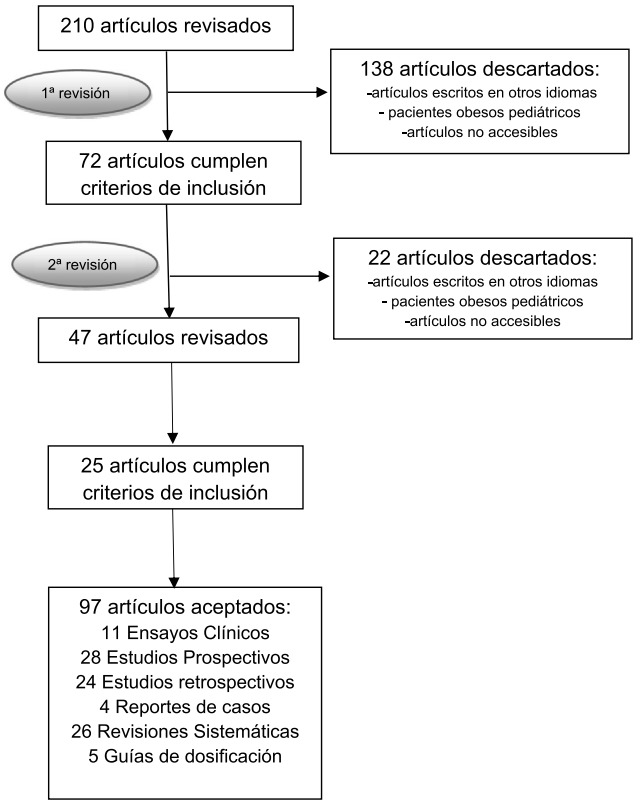

Figura 1. Flujograma de revisión bibliográfica.

El índice de masa corporal (IMC) se calcula en kg/m^2 y proporciona una medida del grado de obesidad. A finales de la década de 1990, la Organización Mundial de la Salud (OMS)[3] y un panel de expertos del Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos recomendaron categorizar el IMC en 3 clases. Posteriormente, debido al creciente número de pacientes con obesidad severa, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)[4] en 2007 y la Asociación Americana del Corazón (AHA)[5] en 2010 introdujeron las subcategorías 4 y 5 respectivamente:

- Obesidad clase I: 30–34,9 kg/m^2
- Obesidad clase II: 35–39,9 kg/m^2
- Obesidad clase III (obesidad mórbida): 40–49,9 kg/m^2
- Obesidad clase IV (obesidad supermórbida): 50–59,9 kg/m^2
- Obesidad clase V: igual o mayor a 60 kg/m^2

Se consideraron diversas métricas de peso para recomendar la dosificación de los medicamentos:

- Peso total (PT): es el peso real del paciente, obtenido mediante la medición en la cama del paciente o el peso reportado por el paciente o cuidador en ausencia de una medición incorporada en la cama[6].
- Peso ideal (PI): se calcula mediante fórmulas matemáticas que no tienen en cuenta las diferencias en la composición corporal[7].
- Peso ajustado (PA): es un peso intermedio entre el peso real y el ideal, utilizado ampliamente para el cálculo de la dosificación de medicamentos[8]. Se calcula como PI + ([PT - PI] x C), donde la constante C varía según el fármaco y representa el porcentaje del exceso de peso estimado que distribuye el fármaco[9].

Resultados

Se identificaron un total de 83 fármacos distribuidos en los siguientes grupos terapéuticos: antivirales, antibacterianos, antifúngicos, inmunosupresores, antiepilépticos, vasopresores, anticoagulantes, bloqueadores neuromusculares y sedantes. De estos, en solo 13 de 83 medicamentos (15,6%) se proporcionaba información sobre la dosificación en población obesa en sus fichas técnicas. En la primera fase de revisión se evaluaron 210 artículos, de los cuales se incluyeron 72. Posteriormente, se realizó una segunda revisión para abordar discrepancias, ampliando así el número de artículos a 97. La literatura revisada incluye 11 ensayos clínicos, 28 estudios prospectivos, 24 estudios retrospectivos, 4 reportes de casos, 26 revisiones sistemáticas y 5 guías de dosificación. A continuación, se detalla la información específica de los medicamentos incluidos en esta revisión.

Antivirales

Aciclovir: se recomienda ajustar la dosificación según el PA. Tradicionalmente, se ha preferido ajustar la dosis según el PI[10]. Sin embargo, un estudio PK/PD comparativo en pacientes con IMC mayor de 40 kg/m^2 frente a pacientes de peso normal, mostró una menor exposición sistémica con la dosificación basada en PI en pacientes obesos mórbidos. Además, este estudio evaluó indirectamente la dosificación de aciclovir basada en PA en pacientes con obesidad mórbida, obteniendo resultados similares a los pacientes no obesos dosificados por PT, en cuanto a exposición sistémica. Por ello, sugieren la dosificación del fármaco según PA[11]. Además, una investigación reciente señala que no hay diferencias significativas en las tasas de daño renal agudo entre la dosificación según PA y PI[12]. A pesar de las recomendaciones, es importante evaluar cada caso en función de la situación clínica del paciente y la función renal.

Ganciclovir: se recomienda ajustar la dosificación según PA debido a su naturaleza hidrofílica y su potencial mielotoxicidad. Hasta 2023, no existían datos bibliográficos sobre la dosificación en pacientes obesos. Un estudio realizado en 2023 evaluó la eficacia y seguridad de ganciclovir en pacientes obesos y con sobrepeso, sin encontrar diferencias significativas entre los regímenes de dosificación basados en PA y PT[13]. Una revisión reciente[14] sugiere que los pacientes obesos podrían beneficiarse de la monitorización de los niveles plasmáticos (TDM) de ganciclovir. Sin embargo, actualmente solo se puede recomendar la TDM de ganciclovir en el contexto de estudios de investigación, ya que no existe un intervalo terapéutico definido y la literatura existente no es suficiente para justificar su uso clínico[15].

Foscarnet y cidofovir: se recomienda dosificar ambos medicamentos utilizando el PA debido a su naturaleza hidrofílica y su potencial nefrotoxicidad. Ambos fármacos son hidrofílicos, con un volumen de distribución en pacientes no obesos de 0,3–0,5 l/kg y 0,4–0,5 l/kg, respectivamente[16]. No se dispone de datos bibliográficos sobre la dosificación en pacientes obesos.

Antibacterianos

Aminoglucósidos

Se recomienda dosificar los fármacos aminoglucósidos utilizando el PA con un factor (f) de 0,4. Existe consenso en la bibliografía consultada en la importancia de realizar TDM, el estado clínico y la función renal del paciente para ajustar la dosis adecuadamente[17]. En relación con la gentamicina, un estudio de 2020 sugiere dosificar según el filtrado glomerular calculado por CDK-EPI en pacientes obesos, proponiendo una reducción del 25% en la dosis en todos los casos de pacientes obesos críticos[18].

Betalactámicos

En este grupo la dosificación no se basa en el peso, sino en dosis estándar. Existen numerosos estudios que respaldan la TDM de los betalactámicos en pacientes críticos[19–22]. Para pacientes obesos se recomienda preferentemente la administración por perfusión extendida o continua, ajustando la frecuencia a las dosis máximas dentro de los intervalos establecidos y considerando factores como el filtrado glomerular y el estado clínico del paciente. Las recomendaciones están condicionadas por la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo tratado. Las dosis recomendadas se detallan en la tabla suplementaria 1 y se sugiere realizar TDM en algunos casos para asegurar niveles terapéuticos adecuados. Además, ciertos fármacos específicos requieren atención especial.

- **Ceftriaxona:** se recomienda usar la dosis de 2 g cada 12 horas, teniendo en cuenta la clínica del paciente y su función renal. En un estudio realizado con 101 pacientes (39 obesos y 62 no obesos), la mayoría de los participantes (94,1%) recibieron una dosis de 1 g cada 24 horas. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los regímenes de dosificación entre ambos grupos, los pacientes obesos mostraron una tendencia numérica mayor a recibir 2 g de ceftriaxona (46,2% frente a 30,6%; $p = 0{,}115$). El fracaso clínico se presentó en el 61,5% de los pacientes obesos en comparación con el 40,3% de los no obesos ($p = 0{,}038$)[23]. Además, la alta unión a proteínas plasmáticas de la ceftriaxona puede afectar su farmacocinética en pacientes obesos críticos, especialmente en presencia de hipoalbuminemia, que es frecuente en este tipo de pacientes. Un estudio adicional incluyó a 137 pacientes, de los cuales 34 presentaban niveles de albúmina sérica menor a 2,5 g/dl. La hipoalbuminemia se asoció con una menor tasa de éxito clínico entre los pacientes obesos tratados con 2 g de ceftriaxona cada 12 horas. La mortalidad a los 30 días (13,7% frente a 0%, $p < 0{,}001$) y el reingreso hospitalario a los 30 días (31,6% frente a 12,0%, $p = 0{,}008$) fueron más frecuentes en el grupo con hipoalbuminemia[24]. Dado que este estudio se realizó en una población no crítica, se requieren ensayos clínicos adicionales que evalúen el fracaso clínico en pacientes críticos tratados con ceftriaxona 2 g/12 h para considerar una dosis superior, como 2 g/8 h.
- **Cefiderocol:** se recomienda dosificar según la pauta estándar. No existen estudios farmacocinéticos específicos sobre el efecto de la

obesidad en pacientes críticos tratados con cefiderocol. Sin embargo, un estudio reciente[25] en condiciones de vida real, con una representación del 28,6% de pacientes obesos entre 112 pacientes, no mostró resultados clínicos peores en comparación con el estudio pivotal CREDIBLE-CR[26].

- **Ertapenem:** en pacientes obesos críticos infectados por microorganismos con CMI >0,25–0,50 μg/ml se recomienda una dosis de ertapenem de 2 g cada 24 horas. Siempre se puede recurrir a la TDM para evaluar la exposición adecuada del fármaco, sobre todo en situaciones de hipoalbuminemia[27]. Debido a su elevada lipofilia, ertapenem presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (85–95%). En pacientes en UCI, la incidencia de hipoalbuminemia (menor de 2,5 g/dl) oscila entre un 40 y 50%, lo que produce un aumento en el Vd del fármaco y, consecuentemente, una reducción en su exposición sistémica, comprometiendo su eficacia terapéutica[28]. Por esta razón, algunos autores sugieren un régimen de dosis de carga de 2 g de ertapenem seguido de una dosis de mantenimiento de 1 g cada 12 horas en pacientes críticos con hipoalbuminemia. Estudios indican un mayor riesgo de mortalidad a los 30 días en pacientes con hipoalbuminemia tratados con dosis estándar de ertapenem, en comparación con otros carbapenémicos como meropenem o imipenem[29]. En este contexto, se recomienda el uso de meropenem en pacientes obesos críticos debido a su mejor perfil farmacocinético. Es crucial considerar que la dosis de ertapenem puede variar según el foco infeccioso, la CMI del patógeno, la hipoalbuminemia en pacientes críticos, o el aumento del aclaramiento renal en pacientes obesos críticos. En los primeros estudios PK/PD en pacientes obesos, una dosis de 1 g cada 24 horas no proporcionaba una exposición sanguínea suficiente para alcanzar un efecto bacteriostático en microorganismos con CMI superiores a 0,25–0,50 μg/ml[30]. Por ello, algunas guías recomiendan 2 g cada 24 horas en casos con CMI mayores a 0,25–0,50 μg/ml en pacientes obesos[31,32]. En un caso reportado se utilizó una dosis de 1,5 g/día guiada mediante TDM en un paciente con obesidad extrema, obteniendo una exposición adecuada a la CMI del patógeno[33]. Sin embargo, revisiones y estudios más recientes indican que no existen diferencias clínicamente significativas entre la población obesa y la estándar en escenarios como profilaxis quirúrgica[34], infección intraabdominal[35] o neumonía[36]. Para infecciones osteoarticulares, puede que la dosis de 1 g cada 24 horas no sea suficiente para tratar infecciones por organismos con CMI elevadas[37].

Quinolonas

- **Ciprofloxacino:** en general, se recomienda utilizar dosis mayores al estándar en pacientes obesos críticos, administrando 400 mg cada 8 horas por vía intravenosa y 750 mg cada 12 horas por vía oral. La evidencia sobre el uso de ciprofloxacino en pacientes obesos es limitada. No obstante, un estudio reciente en pacientes con obesidad mórbida no recomienda aumentar rutinariamente las dosis de ciprofloxacino, ya que no se observó una relación significativa entre la obesidad y los parámetros farmacocinéticos del fármaco. Sin embargo, para el tratamiento de infecciones en tejidos donde se anticipa una penetración deficiente del ciprofloxacino, como infecciones de piel y tejidos blandos, pueden ser necesarias dosis superiores[38]. Incluso en pacientes que reciben a terapia de reemplazo renal sustitutiva (TRRS), se han utilizado dosis de 400 mg cada 8 horas[39] para bacterias con CMI mayores a 0,5 mg/l, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*[40].
- **Levofloxacino:** se sugiere mantener una dosis de 750 mg cada 24 horas y, en casos donde el aclaramiento calculado supere los 110 ml/min (calculado por PI), aumentar la dosis a 1.000 mg cada 24 horas para infecciones causadas por bacterias gramnegativas[41,42].

Glucopéptidos

- **Vancomicina:** la dosificación recomendada se basa en el PT. Se sugiere una dosis de carga de 20–25 mg/kg, con un máximo de 2,5 g, y una dosis de mantenimiento de 15–20 mg/kg cada 8–12 horas, con un límite máximo de 4 g al día. En pacientes con un IMC mayores a 40 kg/m^2, se aconseja una dosificación de 10–12,5 mg/kg cada 12 horas. Se recomienda ajustar dosis de mantenimiento en función de TDM.
- **Teicoplanina:** la dosificación recomendada se basa en el PT. La información bibliográfica sobre la dosificación de teicoplanina en pacientes obesos es limitada, pero recomienda basarse en el PT. Para la dosis de carga, se sugiere 12 mg/kg cada 12 horas para las primeras 3 dosis, seguido de una dosis de mantenimiento diaria de 6–12 mg/kg. Existen estudios que sugieren una dosis de 15 mg/kg en casos que requieran un aumento de la concentración mínima (Cmin)[43]. Se recomienda ajustar dosis de mantenimiento en función de TDM[44].

Linezolid y tedizolid: en pacientes obesos con infecciones estafilocócicas coagulasa-negativas y con un CrCL (calculado mediante CKD-EPI) menor a 30 ml/min/1,73 m^2, un estudio sugiere reducir la dosis a 450 mg cada 12 horas. Para aquellos con un CrCL (CDK-EPI) mayor a 60 ml/min/1,73 m^2, se recomienda aumentar la dosis a 450 mg cada 8 horas. No obstante, si se dispone de TDM y la CMI del patógeno es mayor a 2 mg/l, se recomienda la posología de 600 mg/8 h, aunque se debe considerar el elevado riesgo de trombocitopenia[45]. Diversos estudios sugieren que la dosis estándar de linezolid (600 mg/12 h) no es suficiente para alcanzar las concentraciones plasmáticas adecuadas en pacientes obesos críticos[46]. Teniendo en cuenta el mayor volumen de distribución en estos pacientes, un estudio recomienda una dosis de carga de 600 mg o incluso 900 mg, seguida de una dosificación estándar de 600 mg cada 12 horas, comenzando la administración de la siguiente dosis después de 8 horas en lugar de 12 horas, preferiblemente como infusión prolongada[47]. En general, se sugiere realizar TDM en el paciente obeso crítico[48,49]. No existen datos sobre la dosificación de tedizolid en el paciente obeso crítico.

Clindamicina: en general, se recomienda una dosis de 900 mg cada 8 horas en pacientes obesos[50]. En situaciones de urgencia que amenazan la vida, según la ficha técnica del producto[51], se han administrado dosis de hasta 4,8 g por día por vía intravenosa, aunque la dosis máxima recomendada es de 2,7 g por día. No se dispone de datos específicos sobre el uso de clindamicina en pacientes obesos críticos.

Daptomicina: se recomienda dosificar según el PA, ya que recientes estudios han demostrado que esta práctica reduce los efectos adversos en comparación con la dosificación basada en el PT, sin comprometer la eficacia clínica. En este estudio se evidenció una disminución de efectos adversos usando PA en lugar de PT[52]. Un consenso de expertos también respalda la dosificación según PA, dado que mantiene los parámetros de eficacia y mejora la seguridad al administrar dosis menores a pacientes obesos. A pesar de que una revisión reciente sugiere la dosificación en función del peso magro corporal, debido a la dificultad en su cálculo y su similitud con el peso ajustado, se mantiene la recomendación de dosificar según PA[53]. Tradicionalmente, la daptomicina se ha dosificado según el peso total, pero se ha observado que la exposición al fármaco tras una dosis de 4 mg/kg aumenta aproximadamente entre un 25 y un 60% en pacientes obesos en comparación con los no obesos[54,55]. En un estudio observacional retrospectivo con 326 pacientes se detectó una señal de toxicidad muscular independientemente del uso de estatinas (ROR, 6,82; IC 95% [4,56-10,22]; $p < 0{,}001$). En un análisis logístico múltiple en 250 pacientes se mostró una asociación significativa entre la toxicidad y un IMC mayor a 25 kg/m^2 (OR, 3,57; IC 95% [1,58-8,09]; $p = 0{,}002$)[56]. Además, en otros estudios se sugieren tasas más elevadas de elevación de la CPK y de interrupción de la administración debido a eventos adversos cuando se dosifica daptomicina en función del peso total en pacientes obesos[57,58].

Antifúngicos

Azoles

- **Fluconazol:** se recomienda ajustar la dosificación según PT, hasta una dosis máxima diaria de 1.600 mg. Algunos autores sugieren administrar dosis de carga de 12 mg/kg y continuar con 6 mg/kg cada 24 horas o 12 mg/kg cada 24 horas en función del objetivo PK/PD[59]. En un estudio[60] que incluyó a 17 pacientes con obesidad mórbida que recibieron una cirugía laparoscópica gástrica, se demostró la implicación del factor sexo en el volumen de distribución del fármaco en la población obesa. Por tanto, concluyen que, para alcanzar una AUC 24h/CMI mayor de 100 para patógenos con CMI menor a 2 mg/l, las dosis de carga pueden ser las habituales (800 mg el primer día de tratamiento), excepto en pacientes varones con un peso mayor de 140 kg, en los que se debe administrar 600 mg cada 12 horas como dosis de carga el primer día de tratamiento. Para todos los pacientes, se alcanzaron las concentraciones deseadas con una dosis de mantenimiento de 400 mg cada 24 horas. Es importante destacar que este estudio se realizó en pacientes obesos no críticos.
- **Voriconazol:** se recomienda dosificar según peso ajustado PA, siguiendo la pauta estándar de 4 mg/kg cada 12 horas, con la posibilidad de administrar una dosis de carga el primer día de 6 mg/kg cada 12 horas. Algunos autores consideran que la presentación oral se podría ajustar a dosis estándar de 200–300 mg cada 12 horas en pacientes con un IMC mayor a 35 kg/m^2[61]. En cualquier caso, se recomienda el seguimiento estrecho con TDM.
- **Posaconazol:** se recomienda utilizar dosis estándar excepto en pacientes con un peso mayor a 140 kg en los que se requiere 400 mg cada 24 horas por vía intravenosa para el tratamiento de la infección fúngica[62]. Aunque hay estudios realizados con la formulación de comprimidos, donde se ha observado una menor exposición al fármaco a partir de 120 kg, no se recomienda realizar ningún ajuste, pero sí TDM[63].
- **Isavuconazol:** no se recomienda realizar ningún ajuste. No obstante, en un estudio farmacocinético[64] en 41 pacientes críticos se observó que el 51,4% de los pacientes con IMC mayor de 25 kg/m^2 obtuvieron unas Cmin inferiores a 1 µg/ml. Aunque la mayor parte de la literatura no recomienda realizar TDM de isavuconazol de rutina, se podría plantear en pacientes obesos críticos. Todavía se necesitan más estudios para justificar la TDM de isavuconazol.

Equinocandinas

Estudios recientes han evidenciado el riesgo de baja exposición a equinocandinas en pacientes obesos críticos. Sin embargo, no se ha determinado si esto afecta los resultados clínicos. Debido a la discrepancia en las dosis recomendadas en los estudios existentes, se sugiere realizar TDM para establecer la posología adecuada en estos pacientes[65]. La *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* considera valioso el uso de TDM para equinocandinas en pacientes obesos críticos[66].

- **Micafungina**: en caso de infección por *Candida albicans*, se recomienda una dosis diaria de 150 mg cada 24 horas en pacientes con peso menor de 115 kg, y de 200 mg cada 24 horas en aquellos con peso mayor a 115 kg. Para infecciones por *Candida glabrata*, independientemente del peso, se recomienda administrar la dosis máxima de 200 mg cada 24 horas[67].
- **Anidulafungina**: se recomienda aumentar la dosis en un 25% para pacientes con peso mayor de 140 kg y en un 50% para aquellos con peso mayor a 200 kg, es decir, a 125 mg cada 24 horas y 150 mg cada 24 horas respectivamente[68]. Estudios han demostrado que el aclaramiento de anidulafungina aumenta con el peso corporal, requiriendo un incremento en las dosis de carga y mantenimiento[69].

Amfotericina B liposomal: se recomienda dosificar utilizando el PT hasta un máximo de 100 kg, es decir, hasta una dosis máxima de 500 mg, dependiendo de la indicación. Los datos bibliográficos disponibles sobre la dosificación de anfotericina B liposomal en pacientes obesos son limitados. Un estudio reciente evaluó los resultados clínicos en función de si la dosis se ajustaba según PA o PT. Los pacientes con la posología ajustada según PA mostraron una tasa significativamente menor de nefrotoxicidad y una tendencia (no significativa) a menor mortalidad. No obstante, estos resultados no se obtuvieron en pacientes críticos, por lo que en estos casos se recomienda la dosificación según PT[70]. Según un estudio realizado en 16 pacientes obesos, el tamaño corporal no influye en el aclaramiento de anfotericina B liposomal[71].

Inmunosupresores

En general, en este grupo de fármacos, existe consenso en la bilbiografía sobre la necesidad de ajustar la dosis por peso para todos los tipos de pacientes (obesos y no obesos) y realizar TDM.

Corticoides

Se recomienda dosificar por PI, salvo en aquellos regímenes cortos de tratamiento en los que se podría usar el PA para evitar una posible infradosificación.

- **Metilprednisolona**: se sugiere el uso del PI o PA, especialmente en pacientes con formas más graves de obesidad (por ejemplo, IMC de 40 kg/m^2 o superior)[72].
- **Hidrocortisona:** la dosificación no está basada en el peso, por lo que la dosis intravenosa debe ser la misma que la utilizada en pacientes no obesos.

Otros

- **Tacrolimus:** se sugiere dosificar por PI o PA. La práctica estándar habitual para la dosificación inicial de tacrolimus en el postrasplante se basa en el peso total del paciente, siguiendo la recomendación de la ficha técnica. Sin embargo, estudios recientes sugieren que este enfoque puede no ser adecuado y proponen reducir la dosis en individuos con sobrepeso y obesidad[73–75]. Se ha identificado que un IMC más elevado es un factor de riesgo para ser un metabolizador lento, requiriendo estos pacientes una dosis menor de tacrolimus por kilogramo de PT[76]. Por el contrario, otros estudios han demostrado que no hay diferencias en las Cmin de tacrolimus entre pacientes obesos y no obesos tras una dosificación basada en el peso en la fase inmediatamente posterior al trasplante[77].
- **Micofenolato de mofetilo:** un estudio realizado en pacientes trasplantados renales sugiere la necesidad de utilizar dosis más altas en pacientes con peso superior a 100 kg para evitar la infradosificación del fármaco[78]. Este estudio propone individualizar dosis según características del paciente o guiada por TDM.

Antipilépticos

Para los fármacos dosificados por peso, se recomienda generalmente administrar una dosis de carga utilizando el PT y continuar con la dosis de mantenimiento ajustada al peso ideal PI, monitorizando los niveles plasmáticos. Siempre se debe ajustar la dosis acorde al estado clínico del paciente, la función renal y/o hepática dependiendo de las características farmacocinéticas del fármaco. Para los fármacos administrados según dosis estándar, no existen estudios que avalen dosis superiores, por lo que se recomienda dosificar según indicación y, si es posible, utilizar TDM para ajustar las dosis de fármaco.

Fenitoína: la fenitoína se distribuye de manera no proporcional en el exceso de peso corporal. En un estudio reciente[79] se sugiere que una dosis de carga de 20 mg/kg utilizando el PA, seguida de dosis de mantenimiento con las dosis diarias convencionales o el PI, podría

alcanzar más fácilmente las concentraciones terapéuticas deseadas. La titulación posterior debe basarse en el control del fármaco mediante TDM y la eficacia clínica.

Levetiracetam: en general, se recomienda utilizar dosis máximas, entre 1.500 y 2.000 mg cada 12 horas. El levetiracetam exhibe una farmacocinética lineal con escasa variabilidad tanto intra como interpersonal, lo que sugiere que no sería necesaria la realización de TDM, a diferencia de otros agentes antiepilépticos. Sin embargo, existe controversia[80] en este aspecto, debido a la exclusión de pacientes críticos y obesos, entre otros, en los ensayos clínicos. Investigaciones recientes han revelado un impacto significativo del aumento del aclaramiento renal en ciertos grupos de pacientes críticos, como los pacientes sépticos, neurocríticos y politraumatizados, en los niveles plasmáticos de levetiracetam, resultando en concentraciones inferiores a las esperadas[81,82]. Por ello, se recomienda la realización de TDM si es posible.

Vasopresores

Al administrar vasopresores en pacientes obesos, es fundamental considerar cuidadosamente el enfoque de dosificación, ya sea basado en el peso o en parámetros clínicos. Se recomienda mantener la coherencia en el uso del PI o PA si se opta por un método de dosificación basado en el peso para la prescripción de diferentes medicamentos vasoactivos.

Noradrenalina: en general, se prefiere una estrategia de dosificación basada en objetivos clínicos. Un estudio retrospectivo evaluó el efecto del PT y el IMC en las necesidades de noradrenalina y otros vasopresores. Se observó que los pacientes obesos requerían menos dosis de vasopresores totales por kilogramo para alcanzar objetivos clínicos como la presión arterial media[83]. Utilizando una estrategia de dosificación basada en el peso, otro estudio demostró que la acumulación de noradrenalina en pacientes con obesidad mórbida se asoció con una menor mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, la mortalidad a un año fue mayor en los pacientes con obesidad mórbida[84].

Vasopresina: se recomienda no modificar la dosis de vasopresina en función de la obesidad.

En el año 2016, en un estudio realizado en 40 pacientes con shock séptico se concluyó que el aumento de la dosis de vasopresina en función del peso no se correlacionaba con cambios en la presión arterial media cuando se utilizó junto con vasopresores catecolamínicos en el shock séptico. Sin embargo, la administración de vasopresina a dosis fijas podría no ser suficiente en pacientes obesos con shock séptico[85]. Posteriormente, en otro estudio se comparó regímenes de dosis estándar y elevadas de vasopresina en pacientes obesos con shock séptico. En este estudio se demostró que la administración de dosis altas de vasopresina no se asoció a diferencias en las necesidades de catecolaminas ni a una mejora de los resultados clínicos[86].

Anticoagulantes

Heparina no fraccionada: tradicionalmente se ha recomendado iniciar la terapia según PA hasta obtener el control del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). Esto es debido a que la dosificación de heparina en pacientes obesos debe considerar el aumento de la vasculatura y el volumen sanguíneo, omitiendo el peso del tejido adiposo, que está menos vascularizado. Un estudio realizado en una cohorte de pacientes obesos críticos, recomiendan dosificar según el PA en pacientes obesos con peso mayor a 165 kg y según PT para pacientes con peso menor a 165 kg[87].

Heparina bajo peso molecular (HBPM): las HBPM son moléculas hidrófilas, lo que implica que la dosificación estándar basada en el peso en pacientes con obesidad puede incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas debido a la supradosificación. Además, es crucial destacar que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el tromboembolismo. Se estima que el riesgo tromboembólico en pacientes obesos es el doble que en pacientes no obesos, y puede llegar a ser 6 veces mayor en aquellos con un IMC superior a 35 kg/m^2.

- **Profilaxis tromboembólica:** en pacientes con un IMC mayor o igual 40 kg/m^2, diversos estudios recomiendan la administración de 40 mg de enoxaparina vía subcutánea 2 veces al día, 5.000 UI de dalteparina cada 12 horas, y 75 UI/kg/24 h de tinzaparina. Para pacientes con un IMC mayor o igual a 50 kg/m^2, se sugiere la administración de 60 mg de enoxaparina cada 12 horas[88]. Otros estudios recomiendan una dosis de 0,5 mg/kg de PT de enoxaparina al día, sin evidencia de excesiva actividad anti-Xa[89].
- **Tratamiento anticoagulante:** en pacientes con IMC mayor o igual a 40 kg/m^2, se recomienda utilizar el peso PT y administrar enoxaparina a una dosis de 0,7–0,8 mg/kg subcutánea cada 12 horas, con una dosis máxima de 150 mg por toma, evitando el uso de una única dosis diaria[90–92]. Estos datos se confirman en una revisión sistemática reciente[93], la cual también recomienda ajustar la pauta de la HBPM mediante la monitorización de los niveles de anti-Xa, especialmente en el contexto de tratamiento.

Bloqueadores neuromusculares

Aunque existe alguna evidencia que sugiere que la dosificación de atracurio y succinilcolina debe basarse en el PT, en pacientes obesos críticos se recomienda utilizar dosis de carga pequeñas y seriadas, tituladas según el efecto clínico. Otra opción es usar una única dosis de carga basada en el PI, reconociendo que pueden ser necesarias dosis suplementarias, seguida de infusiones iniciales de mantenimiento también basadas en el PI, y una titulación posterior según el efecto clínico y la estimulación de los nervios periféricos[94].

Cisatracurio: se recomienda dosificar con base en el PA. No existen datos sobre la utilización de cisatracurio en pacientes críticos obesos; sin embargo, hay un estudio en pacientes obesos que recibieron una cirugía bariátrica. En comparación con la dosificación en función del PT, la infusión de cisatracurio basada en la dosificación del PA resulta en una situación postoperatoria más favorable, un menor consumo de cisatracurio y un tiempo de recuperación más corto. A diferencia del grupo de dosificación con PA, el grupo de dosificación con PI requirió dosis de rescate durante el mantenimiento de la anestesia con más frecuencia que el grupo de PT[95].

Rocuronio: se recomienda dosificar con base en el PI. Recientemente se ha publicado un estudio que compara la dosificación de rocuronio para intubación basada en el PI y el PT. Los resultados sugieren una eficacia similar en condiciones óptimas de intubación entre el PI (73,8%) y el PT (68,5%, $p = 0{,}12$ [0,8-2,5]), así como una menor duración de la parálisis cuando la dosificación se basa en el PI (43 minutos frente a 71 minutos, $p < 0{,}001$)[96].

Succinilcolina: se recomienda dosificar según el PT, debido a que en la obesidad mórbida la cantidad de seudocolinesterasa está aumentada, así como el volumen de líquido extracelular. Al comparar la dosificación de 1 mg/kg según PT con 1 mg/kg según PA, se comprobó que los primeros tuvieron mejores condiciones de intubación sin mialgias posoperatorias significativas[97].

Sedantes

La dosificación de la sedación debe ser guiada por objetivos clínicos específicos para optimizar el manejo del paciente y minimizar riesgos. Debido al exceso de grasa y la amplia distribución de estos fármacos en pacientes obesos, se sugiere iniciar con dosis de carga inicial basadas en el PT. Además, la estrategia de utilizar pequeñas dosis de carga seriadas hasta obtener el efecto clínico deseado, especialmente en pacientes con obesidad mórbida, puede ser una alternativa para evitar un exceso de sedación. Diversos estudios sugieren que las dosis de mantenimiento de los fármacos sedantes deben basarse en el PI o el PA[98].

Midazolam: se recomienda administrar la dosis de carga en base a PA y la dosis de mantenimiento según PI. Midazolam es una benzodiacepina lipofílica con un volumen de distribución (Vd) de 2 l/kg que se incrementa en sujetos obesos comparado con no obesos (2,66 ± 0,16 vs. 1,74 ± 0,11 l/kg; $p < 0{,}001$), aunque su eliminación no se vea afectada por la obesidad. Esto resulta en una vida media prolongada en pacientes obesos, por lo que se recomienda utilizar el PI o el PA para las dosis iniciales, y administrar dosis suplementarias más pequeñas según sea necesario, debido al riesgo de acumulación y concentraciones supraterapéuticas con la dosificación basada en PT. Un estudio retrospectivo evaluó la cantidad de sedación y analgesia administrada en 2 grupos de pacientes obesos críticos (dosificación por PA y PT). Los grupos solo difirieron en la cantidad de midazolam administrado; no se encontraron diferencias en otros fármacos, ni en días de ventilación mecánica, estancia en UCI o autoextubación[99].

Propofol: aunque a lo largo del tiempo se han sugerido diversas pautas para el propofol, recientemente se ha recomendado su prescripción por PA debido a sus efectos adversos sobre la hemodinamia[100–103].

Dexmedetomidina: se recomienda dosificar la dexmedetomidina con base en el PA. En el último año, se han publicado 2 estudios comparando el objetivo de sedación con dexmedetomidina entre los grupos de pacientes cuya dosis se basaba en el PT o el PA. Tras la administración del fármaco, no se encontraron diferencias en la escala RASS[104,105].

Se adjunta una tabla suplementaria en la que se desglosan los diferentes fármacos analizados, su valor de logP, información posológica en referencia a población obesa presente en la ficha técnica (AEMPS), nuestra recomendación respecto al peso de dosificación, recomendación posológica, la necesidad de seguimiento por TDM y un campo de observaciones.

Discusión

En España, se estima que la prevalencia de obesidad en la población adulta es del 18,7%[106]. Además, un estudio indicó que el 24,5% de los pacientes en UCI son obesos[107]. En otros países, como Francia y el Reino Unido la prevalencia de pacientes obesos en la UCI fue del 25,8[108] y del 30,5%[109], respectivamente, según estudios publicados.

Los factores propios de la obesidad, como el aumento del tejido adiposo, la alteración del flujo sanguíneo y los cambios en el tamaño de los órganos, pueden contribuir a variaciones farmacocinéticas en términos de distribución, unión a proteínas plasmáticas y eliminación de los fármacos[110]. Además, los pacientes críticos presentan condiciones adicionales que influyen en la farmacocinética, tales como la ventilación mecánica, el uso de circuitos extracorpóreos, estados inflamatorios severos, fallo renal, cardíaco y/o hepático, medicación asociada y el elevado volumen de administración recibido[111]. Estas alteraciones impactan en la dosificación de medicamentos en entornos de cuidados críticos, donde una dosificación precisa es esencial para la seguridad del paciente y la eficacia terapéutica.

Es crucial comprender las características de los fármacos y su relación con los cambios farmacocinéticos en pacientes obesos críticos. Los fármacos hidrófilos, con logP bajos, negativos o cercanos a 0, se distribuyen principalmente en zonas acuosas como el líquido intersticial, plasma y músculo. En pacientes obesos, el Vd de los fármacos hidrófilos se incrementa ligeramente debido al aumento del volumen plasmático y la masa magra muscular. Por lo tanto, al calcular la dosis por peso, se debe considerar el peso PI o PA, ya que el exceso de masa grasa no influye en la distribución del fármaco. Por otro lado, los fármacos lipófilos se distribuyen mayormente en el medio intracelular y el tejido adiposo, y en pacientes obesos, donde hay una mayor presencia de tejido adiposo, se observa un aumento significativo del Vd de estos fármacos. En estos casos, es preferible dosificar los fármacos según el PT.

En este contexto, la falta de datos y estudios específicos dificulta establecer recomendaciones claras para la dosificación de fármacos en pacientes obesos críticos. Además, los documentos aprobados por las agencias reguladoras rara vez incorporan esta información, a pesar del aumento en la incidencia de obesidad. Un estudio americano[112] reveló que solo el 30% de las moléculas estudiadas incluían información sobre la dosificación en obesidad en el entorno de UCI, con solo un incremento del 3% en comparación con datos de 10 años previos[113]. En nuestro estudio, únicamente el 16,5% de los fármacos analizados contenían información específica sobre la dosificación en población obesa en su ficha técnica.

En esta revisión, hemos recopilado las características fisicoquímicas de los fármacos más utilizados en UCI, intentando resolver las discrepancias según las fuentes de información que proporcionan consejos posológicos en situaciones de obesidad y/o pacientes críticos. Se han establecido recomendaciones de dosificación para este grupo de pacientes, resumidas en una tabla. Otras revisiones han ofrecido recomendaciones posológicas enfocadas monográficamente en distintos grupos de fármacos, como antimicrobianos[6,10,22,32], profilaxis tromboembólica y medicación de soporte[72], bloqueadores neuromusculares[94], analgésicos y sedantes[98]. Sin embargo, en esta guía proporcionamos una visión general de la terapéutica más habitual en una UCI de un hospital de tercer nivel.

Nuestro artículo presenta varias limitaciones debido a la alta heterogeneidad de los estudios revisados. Algunos estudios se realizaron en población obesa no crítica, lo que impide extrapolar los resultados a pacientes en UCI. Además, los estudios no son uniformes en cuanto a la inclusión de pacientes, con algunos utilizando IMC mayor a 30 kg/m^2 o IMC mayor a 40 kg/m^2, mientras que otros clasifican a los pacientes por rangos de peso sin mencionar el IMC. No se ha realizado una clasificación de los estudios según su diseño y grado de evidencia. En algunos casos, la evidencia es tan escasa y ambigua que ha limitado nuestra capacidad para escoger un peso de dosificación, ofreciendo más de una opción. Otra limitación es la selección de fármacos, restringida a los utilizados en nuestra UCI.

Los retos en este contexto incluyen establecer rangos de peso para la dosificación en la población obesa, utilizar parámetros de dosificación que consideren el fenotipo y la composición corporal (como la proporción de tejido magro), y explorar ensayos clínicos que informen sobre la dosificación de fármacos en obesidad. También se necesita más conocimiento para ajustar la dosis de fármacos orales en obesidad y reducir el riesgo de infradosificación.

El incremento global en la prevalencia de la obesidad se correlaciona con un aumento en el número de pacientes obesos en unidades de cuidados críticos, lo que presenta un desafío significativo en su manejo, incluyendo el tratamiento farmacológico más eficaz y seguro. La dosificación de medicamentos en pacientes obesos, tanto en entornos críticos como no críticos, sigue siendo un área con importantes incertidumbres debido a múltiples factores, como la infrarrepresentación de pacientes obesos en ensayos clínicos y la falta de conocimiento sobre cómo las variables PK y PD se ven afectadas en este grupo. En esta revisión, proporcionamos una visión actualizada y detallada sobre la dosificación de medicamentos pertenecientes a los principales grupos terapéuticos utilizados en el tratamiento farmacológico del paciente obeso crítico. Esta información será de utilidad tanto para médicos que trabajan en unidades de cuidados críticos como para farmacéuticos clínicos en su práctica asistencial en dicho entorno.

Financiación

No se ha obtenido financiación para la realización del estudio.

Presentación en congresos

Congreso 66 SEFH organizado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y que se llevó a cabo en A Coruña (online) en fecha 18–21 octubre 2021.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a Jose Manuel del Río Gutierrez, Carlota Varón Galcera y Marcos Pérez por su colaboración en la revisión de fármacos para la elaboración de esta guía.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en http://www.icmje.org/).

Los autores cedemos, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Hector Carlos García-Díaz: Writing – review & editing, Writing – original draft, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Pablo Sánchez-Sancho:** Writing – original draft, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Pilar Lalueza-Broto:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Conceptualization. **Xavier Nuvials:** Validation, Supervision, Investigation, Data curation. **María Queralt Gorgas-Torner:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Data curation. **Laura Doménech-Moral:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Supervision, Project administration, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Anexo A. Dato suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.09.001.

Bibliografía

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017;390:2627–42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
2. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. Intensive Care Med. 2019;45(6):757–9. doi: 10.1007/s00134-019-05594-1.
3. OMS: Word Health Organisation. Obesity: Preventing and managing the global epidemic report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894, 894; 2000;894. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11234459.
4. SEEDO, Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc). 2007;128(5):184–96. doi: 10.1016/S0025-7753(07)72531-9.
5. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2009;120(1):86–95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192575.
6. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. Curr Opin Infect Dis. 2012;25:634–49. doi: 10.1097/QCO.0b013e328359a4c1.
7. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. Ann Pharmacother. 2000;34(9):1066–9. doi: 10.1345/aph.1938.
8. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. Eur J Clin Pharmacol. 1983;24(5):643–7. doi: 10.1007/BF00542215.
9. Barletta JF. Drug dosing in special populations: obesity and geriatrics. Crit Care Med. 2017;45:331–6. doi: 10.1186/s13054-021-03495-8.
10. Polso AK, Lassiter JL, Nagel JL. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. J Clin Pharm Ther. 2014;39(6):584–608. doi: 10.1111/jcpt.12200.
11. Turner RB, Cumpston A, Sweet M, Briggs F, Slain D, Wen S, et al. Prospective, controlled study of acyclovir pharmacokinetics in obese patients. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(3):1830–3. doi: 10.1128/AAC.02010-15 Published 2016 Jan 11.
12. Zelnicek TD, Siegrist EA, Miller JL, Neely SB, Higuita NIA, White BP. Comparison of dosing strategies in obese patients prescribed intravenous acyclovir and evaluation of rate of acute kidney injury. Int J Antimicrob Agents. 2023;62(2), 106871. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106871.
13. Miller W, January S, Klaus J, Neuner E, Pande A, Krekel T. Safety and efficacy of weight-based ganciclovir dosing strategies in overweight/obese patients. Transpl Infect Dis. 2023;25(5), e14134. doi: 10.1111/tid.14134.
14. Wong DD, Ho SA, Domazetovska A, Yong MK, Rawlinson WD. Evidence supporting the use of therapeutic drug monitoring of ganciclovir in transplantation. Curr Opin Infect Dis. 2023;36(6):505–13. doi: 10.1097/QCO.0000000000000965.
15. Märtson AG, Edwina AE, Kim HY, Knoester M, Touw DJ, Sturkenboom MGG, et al. Therapeutic drug monitoring of ganciclovir: where are we? Ther Drug Monit. 2022;44(1):138–47. doi: 10.1097/FTD.0000000000000925.
16. Paintsil E, Cheng YC. Antiviral agents. Encycl Microbiol. 2009:223–57 doi: 10.1016/B978-012373944-5.00178-4.
17. Velissaris D, Karamouzos V, Marangos M, Pierrakos C, Karanikolas M. Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review. J Clin Med Res. 2014 Aug;6(4):227–33. doi: 10.14740/jocmr1858w.
18. Smit C, van Schip AM, van Dongen EPA, Brüggemann RJM, Becker ML, Knibbe CAJ. Dose recommendations for gentamicin in the real-world obese population with varying body weight and renal (dys)function. J Antimicrob Chemother. 2020;75(11):3286–92. doi: 10.1093/jac/dkaa312.
19. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. Int J Antimicrob Agents. 2010;36(4):332–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008.
20. Dhaese S, Van Vooren S, Boelens J, De Waele J. Therapeutic drug monitoring of β-lactam antibiotics in the ICU. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020;18(11):1155–64. doi: 10.1080/14787210.2020.1788387.
21. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically Ill patients justify therapeutic drug monitoring? a systematic review. Ann Intensive Care. 2012;2(1):35. doi: 10.1186/2110-5820-2-35.
22. Meng L, Mui E, Ha DR, Stave C, Deresinski SC, Holubar M. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update. Pharmacotherapy. 2023;43:226–46. doi: 10.1002/phar.2769.
23. Barber KE, Loper JT, Morrison AR, Stover KR, Wagner JL. Impact of obesity on ceftriaxone efficacy. Diseases. 2020;8(3):27. doi: 10.3390/diseases8030027.
24. Arensman Hannan K, Draper E, Cole KC, Mc Hugh J, Rivera CG, Abu Saleh O. Impact of hypoalbuminemia on clinical outcomes among patients with obesity treated with ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother. 2024;68(4), e0166323. doi: 10.1128/aac.01663-23.
25. El Ghali A, KunzCoyne AJ, Lucas K, Tieman M, Xhemali X, Lau S-p, et al. Cefiderocol: early clinical experience for multi-drug resistant gram-negative infections. MicrobiolSpectr. 2024, e0310823.
26. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2021;2:226–40. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.
27. Campany-Herrero D, Pau-Parra A, González-Moreno P, Vima-Bofarull J, Anguita-Domingo D, Montoro-Ronsano B. Ertapenem blood concentration: a retrospective cohort study to analyse risk of neurotoxicity. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(9):2843–50. doi: 10.1111/bcp.15782.
28. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. Clin Pharmacokinet. 2011;50(2):99–110. doi: 10.2165/11539220-000000000-00000.
29. Zusman O, Farbman L, Tredler Z, Daitch V, Lador A, Leibovici L, et al. Association between hypoalbuminemia and mortality among subjects treated with ertapenem versus other carbapenems: prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(1):54–8. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.003.
30. Chen M, Nafziger AN, Drusano GL, Ma L, Bertino Jr JS. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(4):1222–7. doi: 10.1128/AAC.50.4.1222-1227.2006.
31. Muñoz Burgos M, Herrera Hidalgo L, Martín Sastre S, Gil Navarro MV. Dosificación de antimicrobianos en situaciones especiales: ajuste en obesidad. Guía Prioam. 2019 [Internet]Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. [consultado 31 Ene 2024]. Disponible en: https://www.guiaprioam.com/indice/dosificacion-de-antibioticos-en-pacientes-obesos/.

32. Castro-Balado A, Varela-Rey I, Mejuto B, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, Rodríguez-Jato T, et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. Antimicrob Agents Chemother. 2024;68(5), e0171923. doi: 10.1128/aac.01719-23.
33. Lass J, Tamme K, Kipper K, Starkopf J. Dosing of ertapenem in an extreme obesity: a case report of 250 kg patient. Case Rep Crit Care. 2017;2017, 5310768. doi: 10.1155/2017/5310768.
34. de Werra C, Di Micco R, Pilone V, Formato A, Montella E, Lambiase A, et al. Serum in vivo and in vitro activity of single dose of ertapenem in surgical obese patients for prevention of SSIs. Obes Surg. 2013;23(7):911–9. doi: 10.1007/s11695-013-0879-1.
35. Zakrison TL, Hille DA, Namias N. Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: comparison of ertapenem with piperacillin-tazobactam. Surg Infect (Larchmt). 2012;13(1):38–42. doi: 10.1089/sur.2010.095.
36. Caputo R, Rozycki A, McClain M, Sobhanie MM, Coe K, Colburn N, et al. Clinical outcomes with ertapenem for pneumonia in obese versus nonobese patients. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(1), e0132521. doi: 10.1128/AAC.01325-21.
37. Chambers J, Page-Sharp M, Salman S, Dyer J, Davis TME, Batty KT, et al. Ertapenem for osteoarticular infections in obese patients: a pharmacokinetic study of plasma and bone concentrations. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(4):511–7. doi: 10.1007/s00228-018-2597-z.
38. van Rhee KP, Smit C, Wasmann RE, van der Linden PD, Wiezer R, Van Dongen EPA, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics after oral and intravenous administration in (Morbidly) obese and non-obese individuals: a prospective clinical study. Clin Pharmacokinet. 2022;61(8):1167–75. doi: 10.1007/s40262-022-01130-5.
39. Utrup TR, Mueller EW, Healy DP, Callcut RA, Peterson JD, Hurford WE. High-dose ciprofloxacin for serious gram-negative infection in an obese, critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. Ann Pharmacother. 2010;44:1660–4. doi: 10.1345/aph.1P234.
40. Roger C, Wallis SC, Louart B, Lefrant JY, Litman J, Muller L, et al. Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients. J Antimicrob Chemother. 2016;71(6):1643–50. doi: 10.1093/jac/dkw043.
41. Pai MP, Cojutti P, Pea F. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI ≥40 kg/m(2)) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacokinet. 2014;53(8):753–62. doi: 10.1007/s40262-014-0154-1.
42. Luque S, Grau S, Valle M, Colino CI, Ferrer A. Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient. J Antimicrob Chemother. 2011;66(7):1653–4. doi: 10.1093/jac/dkr146.
43. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. Curr Opin Infect Dis. 2012;25(6):634–49. doi: 10.1097/QCO.0b013e328359a4c1.
44. Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, Mayumi T, Hamada Y, Kimura T, et al. Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of teicoplanin: a consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. J Antimicrob Chemother. 2022;77(4):869–79. doi: 10.1093/jac/dkab499.
45. Cojutti P, Pai MP, Pea F. Population pharmacokinetics and dosing considerations for the use of linezolid in overweight and obese adult patients. Clin Pharmacokinet. 2018;57(8):989–1000. doi: 10.1007/s40262-017-0606-5.
46. Blackman AL, Jarugula P, Nicolau DP, Chui SH, Joshi M, Heil EL, et al. Evaluation of linezolid pharmacokinetics in critically Ill obese patients with severe skin and soft tissue infections. Antimicrob Agen.ts Chemother. 2021;65(2):e01619–20. doi: 10.1128/AAC.01619-20. Published 2021 Jan 20.
47. Simon P, Busse D, Petroff D, Dorn C, Ehmann L, Hochstädt S, et al. Linezolid concentrations in plasma and subcutaneous tissue are reduced in obese patients, resulting in a higher risk of underdosing in critically Ill patients: a controlled clinical pharmacokinetic study. J Clin Med. 2020;9(4):1067. doi: 10.3390/jcm9041067.
48. Lin B, Hu Y, Xu P, Xu T, Chen C, He L, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. Front Public Health. 2022;10, 967311. doi: 10.3389/fpubh.2022.967311.
49. Bandín-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Campos-Toimil M, et al. A Review of population pharmacokinetic analyses of linezolid [published correction appears in Clin Pharmacokinet. 2023 Sep;62(9):1331. doi: 10.1007/s40262-023-01295-7]. Clin Pharmacokinet. 2022;61(6):789–817. doi: 10.1007/s40262-022-01125-2.
50. Bouazza N, Pestre V, Jullien V, Curis E, Urien S, Salmon D, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(6):971–7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04292.x.
51. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ficha Técnica: Clindamicina Intravenoso. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2011 [consultado 05 Jul 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63669/FT_63669.html.
52. Fox AN, Smith WJ, Kupiec KE, Harding SJ, Resman-Targoff BH, Neely SB, et al. Daptomycin dosing in obese patients: analysis of the use of adjusted body weight versus actual body weight. Ther Adv Infect Dis. 2019;6, 2049936118820230. doi: 10.1177/2049936118820230.
53. Wali HA, Alshehab N, Al-Omran Z, Al-Maghem S, Al-Dughaim N, Al-Shamrani J, et al. Efficacy and safety of weight-based dosing of daptomycin in obese patients: a systematic review. Pharm Pract. 2023;21(4):2882.
54. Dvorchik BH, Damphousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. J Clin Pharmacol. 2005;45(1):48–56. doi: 10.1177/0091270004269562.
55. 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(8):2741–7. doi: 10.1128/AAC.00059-07.
56. Yamada T, Mitsuboshi S, Suzuki K, Nishihara M, Uchiyama K. Risk of muscle toxicity events for daptomycin with and without statins: analysis of the Japanese adverse event report database. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2021;129(3):268–72. doi: 10.1111/bcpt.13618.
57. Bookstaver PB, Bland CM, Qureshi ZP, Faulkner-Fennell CM, Sheldon MA, Caulder CR, et al. Safety and effectiveness of daptomycin across a hospitalized obese population: results of a multicenter investigation in the southeastern United States. Pharmacotherapy. 2013;33(12):1322–30. doi: 10.1002/phar.1298.
58. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. Clin Infect Dis. 2009;49(2):177–80. doi: 10.1086/600039.
59. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, Starr T, Stuart J, Lassig-Smith M, et al. Effect of obesity on the population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:6550–7. doi: 10.1128/AAC.01088-16.
60. Chen L, van Rhee KP, Wasmann RE, Krekels EHJ, Wiezer MJ, van Dongen EPA, et al. Total bodyweight and sex both drive pharmacokinetic variability of fluconazole in obese adults. J Antimicrob Chemother. 2022;77(8):2217–26. doi: 10.1093/jac/dkac160.
61. Payne KD, Hall RG. Dosing of antifungal agents in obese people. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(2):257–67. doi: 10.1586/14787210.2016.1128822.
62. Wasmann RE, Smit C, van Donselaar MH, van Dongen EPA, Wiezer RMJ, Verweij PE, et al. Implications for IV posaconazole dosing in the era of obesity. J Antimicrob Chemother. 2020;75(4):1006–13. doi: 10.1093/jac/dkz546.
63. Amsden JR, Slain D. Dosing antifungals in obesity: a literature review. Curr Fungal Infect Rep. 2019;13:21–32. doi: 10.1007/s12281-019-0335-3.
64. Höhl R, Bertram R, Kinzig M, Haarmeyer GS, Baumgärtel M, Geise A, et al. Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: a monocentric retrospective analysis. Mycoses. 2022;65:747–52. doi: 10.1093/jac/dkz546.
65. Gorham J, Taccone FS, Hites M. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials in critically Ill obese patients. Antibiotics (Basel). 2023;12(7):1099. doi: 10.3390/antibiotics12071099.
66. Kim HY, Baldelli S, Märtson AG, Stocker S, Alffenaar JW, Cattaneo D, et al. Therapeutic drug monitoring of the echinocandin antifungal agents: is there a role in clinical practice? a position statement of the anti-infective drugs Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Ther Drug Monit. 2022;44(1):198–214. doi: 10.1097/FTD.0000000000000931.
67. Maseda E, Grau S, Luque S, Castillo-Mafla M-P, Suárez-de-la-Rica A, Montero-Feijoo A, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of micafungin against Candida species in obese, critically ill, and morbidly obese critically ill patients. Crit Care. 2018;22:94–103. doi: 10.1186/s13054-018-2019-8.
68. Wasmann RE, Ter Heine R, van Dongen EP, Burger DM, Lempers VJ, Knibbe CA, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin in obese and normal-weight adults. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(7):e0006318. doi: 10.1128/AAC.00063-18.
69. Liu P. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of anidulafungin in adult patients with fungal infections. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:466–74. doi: 10.1128/AAC.01473-12.
70. Ting MH, Spec A, Micek ST, Ritchie DJ, Krekel T. Evaluation of total body weight versus adjusted body weight liposomal amphotericin B dosing in obese patients. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(9), e0236620. doi: 10.1128/AAC.02366-20.
71. Wasmann RE, Smit C, van Dongen EPH, Wiezer RMJ, Adler-Moore J, de Beer YM, et al. Fixed dosing of liposomal amphotericin B in morbidly obese individuals. Clin Infect Dis. 2020;70(10):2213–5. doi: 10.1093/cid/ciz885.
72. Erstad BL, Barletta JF. Drug dosing in the critically ill obese patient: a focus on medications for hemodynamic support and prophylaxis. Crit Care. 2021;25(1):77. doi: 10.1186/s13054-021-03495-8.
73. Breslin NT, Hedvat J, Salerno DM, Jandovitz N, Patel C, Lee S, et al. Comparing weight-based dosing of tacrolimus XR in obese and non-obese renal transplant recipients. Clin Transplant. 2022;36(2), e14529. doi: 10.1111/ctr.14529.
74. Chinnadurai R, Ibrahim ST, Tay T, Bhutani S, Kalra PA. Body weight-based initial dosing of tacrolimus in renal transplantation: Is this an ideal approach? J Ren Care. 2021;47(1):51–7. doi: 10.1111/jorc.12339.
75. Andrews LM, de Winter BC, Tang JT, Shuker N, Bouamar R, van Schaik RH, et al. Overweight kidney transplant recipients are at risk of being overdosed following standard bodyweight-based tacrolimus starting dose. Transplant Direct. 2017;3(2), e129. doi: 10.1097/TXD.0000000000000644.
76. Stratta P, Quaglia M, Cena T, Antoniotti R, Fenoglio R, Menegotto A, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(5):671–80. doi: 10.1007/s00228-011-1150-0.
77. Liu Z, Cheng J, Powell E, Macdonald G, Fawcett J, Lynch S, et al. Weight-based tacrolimus trough concentrations post liver transplant. Intern Med J. 2019;49(1):79–83. doi: 10.1111/imj.14043.

78. Kaplan B, Gaston RS, Meier-Kriesche HU, Bloom RD, Shaw LM. Mycophenolic acid exposure in high- and low-weight renal transplant patients after dosing with mycophenolate mofetil in the Opticept trial. Ther Drug Monit. 2010;32(2):224–7. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181d18baa.
79. Keats K, Powell R, Rocker J, Waller J, Coppiano LS. Evaluation of phenytoin loading doses in overweight patients using actual versus adjusted body weight. Epilepsy Behav. 2022;134, 108833. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108833.
80. Alzueta N, Ortega A, Aldaz A. Influence of sex, age, and weight on levetiracetam pharmacokinetics. Ther Drug Monit. 2018;40(5):628–34. doi: 10.1097/FTD.0000000000000550.
81. Cook AM, Hall K, Kolpek JH, Morbitzer KA, Dedrick Jordan J, Rhoney DH. Enhanced renal clearance impacts levetiracetam concentrations in patients with traumatic brain injury with and without augmented renal clearance. BMC Neurol. 2024;24(1):12. doi: 10.1186/s12883-023-03515-w.
82. Sime FB, Roberts JA, Jeffree RL, Pandey S, Adiraju S, Livermore A, et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam in patients with traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage exhibiting augmented renal clearance. Clin Pharmacokinet. 2021;60(5):655–64. doi: 10.1007/s40262-020-00979-8.
83. Droege CA, Ernst NE. Impact of norepinephrine weight-based dosing compared with non-weight-based dosing in achieving time to goal mean arterial pressure in obese patients with septic shock. Ann Pharmacother. 2017;51(7):614–6. doi: 10.1177/1060028017694376.
84. Kotecha AA, Vallabhajosyula S, Apala DR, Frazee E, Iyer VN. Clinical outcomes of weight-based norepinephrine dosing in underweight and morbidly obese patients: a propensity-matched analysis. J Intensive Care Med. 2020;35(6):554–61. doi: 10.1177/0885066618768180.
85. Hodge EK, Hughes DW, Attridge RL. Effect of body weight on hemodynamic response in patients receiving fixed-dose vasopressin for septic shock. Ann Pharmacother. 2016;50(10):816–23. doi: 10.1177/1060028016656384.
86. Dubrawka CA, Betthauser KD, Pope HE, Gibson GA. Effect of vasopressin dose on hemodynamic response in obese patients with septic shock: a retrospective observational study. Ann Pharmacother. 2021;55(12):1447–54. doi: 10.1177/10600280211007213.
87. Hohner EM, Kruer RM, Gilmore VT, Streiff M, Gibbs H. Unfractionated heparin dosing for therapeutic anticoagulation in critically ill obese adults. J Crit Care. 2015;30(2):395–9. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.11.020.
88. Abildgaarrd A, Madsen SA, Hvas AM. Dosage of anticoagulants in obesity: recommendations based on a systematic review. Semin Thromb Hemost. 2020;46:932–69. doi: 10.1055/s-0040-171840.
89. Tran VN, Varfolomeev I, Hill G. Prophylactic enoxaparin dosing in obese orthopedic patients: a literatura search. Hosp Pharm. 2020;55(6):366–72. doi: 10.1177/0018578719848732.
90. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. Ann Pharmacother. 2018;52(9):898–909. doi: 10.1177/1060028018768449.
91. Anthony Hawkins W, Smith SE, Stitt TM, Abdulla A, Branan TN, Hall RG. Low prevalence of thrombosis prophylaxis dose adjustments highlights implications for patient safety. Innov Pharm. 2021;12(4). doi: 10.24926/iip.v12i4.4288.
92. Patanwala AE, Seaman SM, Kopp BJ, Erstad BL. Heparin dosing for venous thromboembolism prophylaxis in obese hospitalized patients: an observational study. Thromb Res. 2018;169:152–6. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.027.
93. Chilbert MR, Zammit K, Ahmed U, Devlin A, Redparvar S, Schuler A, et al. A systematic review of therapeutic enoxaparin dosing in obesity. J Thromb Thrombolysis. 2024 doi: 10.1007/s11239-024-02951-w.
94. Erstad BL, Barletta JF. Dosing of neuromuscular blocking agents in patients with obesity: a narrative review. Anaesth Intensive Care. 2021 Mar;49(2):98–104. doi: 10.1177/0310057X20968573.
95. Rokhtabnak F, Safari S, Djalali Motlagh S, Yavari T, Pardis E. Comparison of the onset of action, maintenance, and recovery of three weight-based dosing of cisatracurium in patients with morbid obesity in laparoscopic bariatric surgery: a randomized clinical trial. Iran J Med Sci. 2023;48(6):563–71. doi: 10.30476/IJMS.2023.96131.2762.
96. McDowell M, Lewandowski A, Desai D, Nunez Cruz S, Glowacki N, Sulh A, et al. Rocuronium dosing by ideal vs total body weight in obesity: a prospective, observational non-inferiority study. West J Emerg Med. 2024;25(1):22–7. doi: 10.5811/westjem.60713.
97. Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. Br J Anaesth. 2010;105(Suppl 1):i16–23. doi: 10.1093/bja/aeq312.
98. Erstad BL, Barletta JF. Drug dosing in the critically ill obese patient-a focus on sedation, analgesia, and delirium. Crit Care. 2020 Jun 8;24(1):315. doi: 10.1186/s13054-020-03040-z.
99. Yeary J, Greco A, McKnight R, Petros K, Schaefer G, Garavaglia J. Adjusted vs. total body weight-based dosing of sedation and analgesia used in the intensive care unit. Hosp Pharm. 2020;55(6):400–4. doi: 10.1177/0018578719851452.
100. Hayes E, Esteves A. Adherence to sedation targets with weight-based propofol and dexmedetomidine in patients with morbid obesity. Ann Pharmacother. 2023;57(3):232–40. doi: 10.1177/10600280221108429.
101. Subramani Y, Riad W, Chung F, Wong J. Optimal propofol induction dose in morbidly obese patients: a randomized controlled trial comparing the bispectral index and lean body weight scalar. Can J Anaesth. 2017 May;64(5):471–9. doi: 10.1007/s12630-017-0852-x.
102. Tsui BC, Murtha L, Lemmens HJ. Practical dosing of propofol in morbidly obese patients. Can J Anaesth. 2017 May;64(5):449–55. doi: 10.1007/s12630-017-0853-9.
103. Ingrande J, Brodsky JB, Lemmens HJ. Lean body weight scalar for the anesthetic induction dose of propofol in morbidly obese subjects. Anesth Analg. 2011;113(1):57–62. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181f6d9c0.
104. Atyia SA, Smetana KS, Tong MC, Thompson MJ, Cape KM, May CC. Evaluation of dexmedetomidine dosing in obese critically ill patients. J Pharm Pract. 2023;36(1):67–73. doi: 10.1177/08971900211021578.
105. He H, Atyia SA, Smetana KS, May CC. Retrospective evaluation of dexmedetomidine dosing in a cohort of neurologically injured obese critically ill patients. Int J Crit Illn Inj Sci. 2023;13(2):48–53. doi: 10.4103/ijciis.ijciis_74_22.
106. Estudio ENE-COVID: Situación Ponderal de la Población Adulta en España. Informe. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (Ministerio de Consumo). Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III). Mayo; 2023. NIPO - 069-23-011-0, [consultado 10 Oct 2023], Disponible en:: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/ENE_COVID_ADULTOS_FINAL.pdf.
107. Fernández García L, Puentes Gutiérrez AB, García Bascones M. Relationship between obesity, diabetes and ICU admission in COVID-19 patients. [Relación entre obesidad, diabetes e ingreso en UCI en pacientes COVID-19. Med Clin (Barc). 2020;155(7):314–5. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.009.
108. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring invasive mechanical ventilation [published correction appears in Obesity (Silver Spring). 2020 Oct;28(10):1994]. Obesity (Silver Spring). 2020;28(7):1195–9. doi: 10.1002/oby.22831.
109. ICNARC. Report on 2249 Patients Critically Ill with COVID-19. Intensive Care National Audit & Rechearch Centre; 04/2020 [consultado 10 Oct 2023], Disponible en:: https://www.regenhealthsolutions.info/wp-content/uploads/2020/04/ICNARC-COVID-19-report-2020-04-04.pdf.pdf.
110. Gouju J, Legeay S. Pharmacokinetics of obese adults: not only an increase in weight. Biomed Pharmacother. 2023;166, 115281. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115281.
111. Grau S, De Antonio-Cuscó M, Ortonobes-Roig S, Los-Arcos I, Jiménez MJ, Soy D. Terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S64–76.
112. Eastman C, Erstad BL. Availability of information for dosing commonly used medications in special ICU populations. Am J Health-Syst Pharm. 2020;77(7):529–34. doi: 10.1093/ajhp/zxaa022.
113. Jacques KA, Erstad BL. Availability of information for dosing injectable medications in underweight or obese patients. Am J Health-Syst Pharm. 2010;67(22):1948–50. doi: 10.2146/ajhp100226.