



Ajuste de dosis de fármacos según el peso del paciente:

¿Peso total, peso magro, peso corregido?

Asist. Dr. Santiago Cabral; Asist. Dr. Stefano Fabbiani; Prof. Adj. Dr. Federico Garafoni

Introducción

La obesidad se define a partir de un índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m², considerándose obesidad mórbida a un IMC >40 kg/m². La obesidad es un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que en conjunto a cambios en los procesos fisiológicos de los individuos, puede modificar la farmacocinética y farmacodinamia de un amplio grupo de fármacos. La individualización de la posología según el peso -en respuesta a estos cambios- es una práctica racional ampliamente aceptada, pero que presenta diferencias entre los diferentes principios activos y según el estado comórbido de los pacientes. Esto ha determinado ajustes según un grupo variado de descriptores del tamaño corporal. El objetivo del presente trabajo es dar a conocer los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que presentan los pacientes obesos y presentar diferentes descriptores del tamaño corporal que han sido propuestos para orientar la dosis de los fármacos.

Influencia de la obesidad sobre parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

En la obesidad existen varios cambios en procesos fisiológicos que pretenden compensar las modificaciones impuestas por exceso de tejido y requerimiento nutricional (Figura 1). La magnitud de estas modificaciones varía inter e intra-individualmente así como con el correr del tiempo y las modificaciones del peso.

La permeabilidad intestinal y el vaciamiento gástrico están aumentados, sin embargo la biodisponibilidad de fármacos administrados por vía oral parece no verse afectada (o solo aumenta en obesidad mórbida), ya que también aumenta el metabolismo hepático e intestinal de primer paso (1). Dado el aumento del tejido adiposo subcutáneo, se podría llegar a pensar que existe una alteración en la absorción por vías parenterales (ej. intramuscular o subcutánea), sin embargo estudios con **enoxaparina** subcutánea en individuos obesos y no obesos, no confirman esta suposición (2).

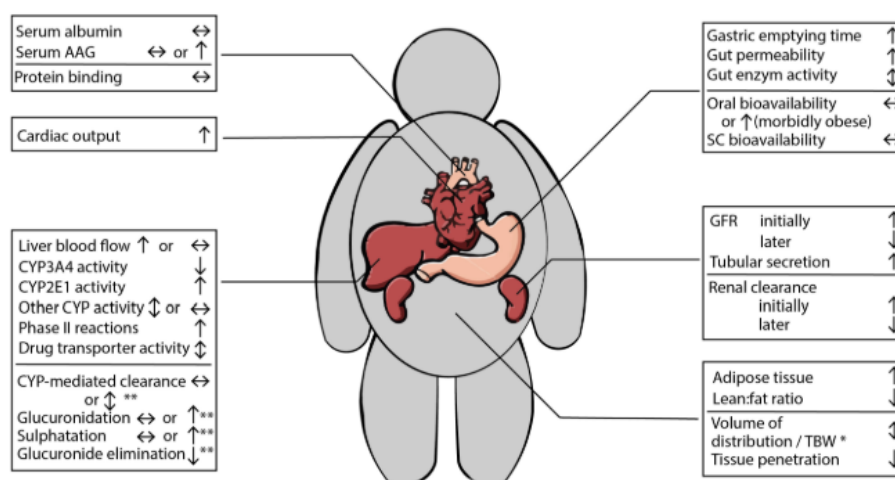


El volumen de distribución (Vd) es un parámetro teórico de gran influencia para alcanzar la concentración máxima de un fármaco, y junto al clearance, determinan la vida media de los mismos. El primer parámetro es de utilidad para seleccionar la dosis carga óptima, mientras el segundo lo es para determinar el tiempo necesario para alcanzar la concentración de equilibrio estable en los regímenes posológicos multidosis. En individuos obesos, el Vd se ve influido por la lipofiliidad de los fármacos, pero también por sus propiedades de ionización y la unión a proteínas. Por lo general, los fármacos liposolubles ven aumentado su Vd en pacientes obesos, mientras que los hidrofílicos se restringen a los compartimientos acuosos como la sangre o el agua extracelular y por ende no ven modificado su Vd o este incluso se reduce (1). A pesar de esto, algunos fármacos no cumplen con estos principios, como por ejemplo **propofol** (lipofílico) no aumenta su Vd en obesos, así como **vancomicina** (hidrofílico) ve aumentado su Vd (1).

La concentración de proteínas totales y albúmina no se ven modificadas en los pacientes obesos, aunque si se reporta aumento de la Alfa-1 glicoproteína, hecho que puede reducir la fracción libre de fármacos básicos como **clindamicina** (1).

La penetración en los tejidos -que es de gran relevancia para los antibióticos- puede modificarse de forma impredecible intra e inter individuos. Estudios que midieron la concentración plasmática y en el líquido intracelular de diferentes tejidos, muestran un descenso en el acceso al tejido subcutáneo para el caso de **cefazolina** (de amplio uso como profiláctico en heridas quirúrgicas) al administrarse por vía intravenosa, sin embargo otros antibióticos, como **ciprofloxacina** y **cefuroxime** alcanzan concentraciones adecuadas para infecciones por *S. aureus* en músculo y tejido subcutáneo.

Figura 1. Cambios farmacocinéticos en el individuo obeso



Extraído de: Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Mar;14(3):275-285.



Como el clearance tiene gran influencia sobre las dosis de mantenimiento, se considera un parámetro farmacocinético importante con aplicaciones clínicas. El hígado es el principal responsable del metabolismo de fármacos a través de reacciones de oxidorreducción y conjugación (fase 1 y 2), pero también existe metabolismo en el plasma, riñones, pulmones e intestino. El clearance de los fármacos con alta tasa de extracción hepática depende principalmente del flujo sanguíneo hepático, mientras que los que tienen baja o intermedia tasa de extracción, dependen además, de la funcionalidad de las enzimas hepáticas y de la unión a proteínas.

Los depósitos de grasa en el hígado junto a la inflamación resultante, determinan situaciones diversas a nivel hepático que van desde esteatosis hepática hasta cirrosis, con consecuencias en la actividad enzimática y en el flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo hepático aumenta en la obesidad y por ende también el metabolismo de fármacos con alta tasa de extracción hepática como **propofol** y **fentanilo** (1).

El 50% de los fármacos se metaboliza por la enzima CYP3A4 presente en el hígado e intestino. Esta enzima ve reducida su expresión y función en la obesidad, debido al estado inflamatorio de bajo grado, lo cual debería tener un gran impacto en fármacos con baja o intermedia tasa de extracción hepática, sin embargo el aumento del flujo sanguíneo y del número de hepatocitos, puede compensar este cambio y evitar alteraciones del clearance. Como ejemplo de esta situación se puede citar a **midazolam**. Otras enzimas hepáticas, como CYP2E1 (importante en metabolismo de paracetamol) ven aumentada su función mientras que otras como CYP1A2 (importante en el metabolismo de **cafeína**) no se modifican (1).

Las reacciones de fase -principalmente de conjugación- aumentan en la obesidad, esto se comprobó con fármacos como **lorazepam**, para el cual su excreción depende principalmente de su glucuronidación y se constató un aumento del clearance en obesos. A pesar de esto, algunos estudios de **morfina** (que también sufre una amplia glucuronidación) muestran que la concentraciones de sus metabolitos conjugados aumenta, no por un aumento de la función enzimática, sino por una reducción en el clearance de los mismos (1).

Respecto al clearance renal, la obesidad tiene efectos complejos sobre la función renal. Inicialmente se reporta un incremento en el filtrado glomerular que posteriormente decae debido al efecto constante del aumento de presión intraglomerular. Con el aumento inicial algunos fármacos que se excretan casi exclusivamente por vía renal sin alteración, aumentan su clearance (como **gentamicina** o **vancomicina**), pero otros como **cefazolina** o **fluconazol** no muestran este comportamiento en individuos obesos. Para el cálculo estimado de la función renal existen varias fórmulas, sin embargo suelen normalizarse en base a la superficie corporal, lo cual puede subestimar el filtrado en obesos. Por ejemplo, a través de la fórmula de Cockcroft-Gault (que usa peso total), se sobrestima el filtrado cerca de 107



mL/min en comparación con la medición del clearance de creatinina en 24 horas en obesos mórbidos. En respuesta a esta situación, estudios demostraron que al utilizar esta fórmula, si se ingresa el peso magro "Lean Body Weight", se logra estimar de forma adecuada el filtrado en pacientes obesos (1).

Respecto a la farmacodinamia se conoce mucho menos dado que hay menos estudios al respecto. Los adipocitos secretan leptina, la cual reduce la función de los macrófagos y la diferenciación de los linfocitos T, esto determina una asociación entre obesidad y peores resultados clínicos en enfermedades infecciosas (1). En conjunto, los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos del paciente obeso tienen un impacto superior en los tratamientos antiinfecciosos.

Parámetros para estimar ajustes según composición corporal

El **peso corporal total** no permite estimar fielmente el comportamiento de algunos fármacos, debido a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que ocurren en las personas obesas. Debido a esto, se han desarrollado diferentes descriptores que tienen en consideración el peso magro, la superficie corporal y otras variables (Tabla 1). Se han desarrollado diferentes fórmulas matemáticas para su estimación. Utilizar el peso corporal total para el ajuste de las dosis requiere asumir que los cambios farmacocinéticos se modifican de forma lineal con el peso, lo cual no es correcto. Por lo general se establecen dosis máximas, para evitar la toxicidad cuando se utiliza este estimador. El **índice de masa corporal** se utiliza ampliamente para el diagnóstico y clasificación de los pacientes con obesidad y suele ser el estimado que alerta a los clínicos para realizar ajustes de dosis. Sin embargo no tiene en consideración la composición corporal.

El **peso magro o "lean body weight"** estima el peso de los elementos "no adiposos" del cuerpo, tales como el esqueleto, músculo y fluidos. Este estimador es el más recomendado en la literatura para el cálculo del filtrado glomerular estimado (FG_e). Como dificultad se presenta una gran variedad de fórmulas para su cálculo y por ende se recomienda aplicar siempre la misma en un mismo paciente. Adicionalmente, existe diferencia según el sexo, determinando dosis mayores en los hombres. El **peso ajustado o corregido** tiene en consideración el exceso de peso que corresponde al tejido adiposo (que no modifica el clearance) y se desarrolló en base a estudios con **aminoglucósidos**. Utiliza un factor de corrección propio de cada fármaco; aunque de forma frecuente se reserva para los aminoglucósidos ($F=0.4$).



Tabla 1. Descriptores del tamaño corporal con sus fórmulas correspondientes (3-6)

Descriptor	Fórmula
Peso Corporal Total (Total Body Weight)	-
Índice de Masa Corporal (Body Mass Index) (3)	$BMI (kg/m^2) = \frac{Peso\ Corporal\ Total\ (kg)}{Altura\ x\ Altura\ (m)}$
Superficie Corporal (Body Surface Area) (4)	$BSA (m^2) = 0.007184 \times TBW(kg)^{0.425} \times Altura(m)^{0.725}$
Peso Corporal Ideal (Ideal Body Weight) (1)	$IBW (hombre, kg) = 49.9 + 0.89 \times [Altura(cm) - 152.4]$ $IBW (mujer, kg) = 45.4 + 0.89 \times [Altura(cm) - 152.4]$
Peso Corporal Corregido (Adjusted Body Weight) (5)	$ABW(kg) = F \times (TBW - IBW) + IBW$ <i>F= factor de corrección específico del fármaco (generalmente entre 0.3-0.6)</i>
Peso Magro (Lean Body Weight o Fat Free Mass) (6)	$LBW (hombre, kg) = \frac{9270 \times TBW(kg)}{6680 + 216 \times BMI(kg/m^2)}$ $LBW (mujer, kg) = \frac{9270 \times TBW(kg)}{8780 + 244 \times BMI(kg/m^2)}$
BMI: Body Mass Index; TBW: Total Body Weight; BSA: Body Surface Area; IBW: Ideal Body Weight; ABW: Adjusted Body Weight; LBW: Lean Body Weight.	

La **superficie corporal** suele utilizarse para el ajuste de dosis de **quimioterápicos** y considera tanto el peso como la altura del individuo. Es útil en pacientes con pesos no tan extremos, por lo que también se han determinado dosis máximas en estos fármacos. El **peso corporal ideal** tiene en consideración el sexo, y la altura, pero no refleja la composición corporal, por lo que individuos del mismo sexo y de la misma altura recibirían dosis similares, independientemente del peso total o peso adiposo.

El problema clínico que surge es que la dosis calculada será diferente según el estimador y fórmula utilizada. Por ejemplo un individuo que tenga un peso corporal total de 150 kg y mide 170 cm de altura, tendría un peso total de 150 kg; un peso magro de 80 kg y un peso ideal de 65 kg. Esto es de central importancia en los fármacos que requieren dosificación basada en mg/kg por ejemplo enoxaparina o trimetoprim.

En suma

En la obesidad existen cambios en los procesos biológicos de la farmacocinética y farmacodinamia que se asocian a la variabilidad de la respuesta terapéutica a nivel intra e inter individual, dificultando la predicción de la respuesta terapéutica. Estas modificaciones se complejizan más por los estados y condiciones comórbidas adicionales que estos individuos presentan, por lo que imposibilita, prácticamente, emplear dosis genéricas; por lo

que se debe esforzar por individualizar la terapéutica y reforzar en extremo, la monitorización de la misma.

Debido a esto, se debe estudiar cada fármaco individualmente para poder prever el eventual comportamiento en cada situación. El ajuste de dosis en base al peso, permitiría brindar más garantías de efectividad y seguridad en los tratamientos, estando esto supeditado al tipo de descriptor empleado para la predicción del peso, y este a su vez condicionado por las características fisicoquímicas del fármaco que se prescriba.

Cómo citar este artículo

Cabral S; Fabbiani S; Garafoni F. Ajuste de dosis de fármacos según el peso del paciente: ¿Peso total, peso magro, peso corregido?. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2024. [Citado: año, mes]; 15(2). 8 p.

Bibliografía

1. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 4 de marzo de 2018;14(3):275–85.
2. Sanderink G, Le Liboux A, Jariwala N, Harding N, Ozoux M, Shukla U, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. septiembre de 2002;72(3):308–18.
3. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. julio de 1972;25(6–7):329–43.
4. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutr* Burbank Los Angel Cty Calif. 1989;5(5):303–11; discussion 312–313.
5. Bauer LA, Edwards WAD, 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.
6. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of Lean Bodyweight: *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051–65.