

FARMACOCINÉTICA DEL PACIENTE OBESO



Eduardo González Lozano (Residente)

Ana Pareja Rodríguez De Vera (Facultativo)

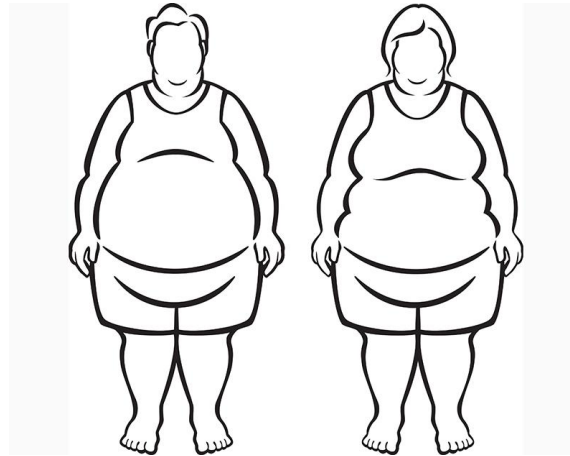
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

ÍNDICE

- ▶ ANTECEDENTES
- ▶ PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA Y SUBJETIVA
- ▶ DIAGNÓSTICO
- ▶ HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA
- ▶ EVOLUCIÓN CLÍNICA
- ▶ DISCUSIÓN
- ▶ CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO
- ▶ BIBLIOGRAFÍA

ANTECEDENTES

- ▶ Varón, 60 años
- ▶ No AMC
- ▶ No DM
- ▶ HTA en tratamiento
- ▶ Dislipemia
- ▶ Hiperuricemia
- ▶ Obesidad mórbida (IMC: 46 kg/m²)
- ▶ SAOS tratada con CPAP
- ▶ Intervenido de Meningioma en 2008



ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS

- ▶ 2014: Adenocarcinoma de recto-sigma, T4a N2 M1b
- ▶ 2014: Cirugía R0, CRS + HIPEC con Mit-c, 60 min, 42°C.
 - ▶ Tto con FOLFOX6m. Anafilaxia con oxaliplatino al 9º ciclo. Completa 12 ciclos de 5-FU. Alta tras 11 meses (2015).
- ▶ Libre de enfermedad hasta enero de 2017 → PET-TAC: Implantes peritoneales en contexto de carcinomatosis.
 - ▶ Tto con FOLFIRI-BEVA.
- ▶ PET-TAC Julio-17: Persistencia-progresión de la enfermedad (recidiva carcinomatosis).
 - ▶ Último ciclo de QMT en septiembre.
- ▶ Octubre-17: CRS + HIPEC → **Hemoperitoneo**: Intervención urgente.
- ▶ Noviembre-17: Reintervención → hematoma abscesificado
- ▶ Noviembre-17: Drenaje de absceso

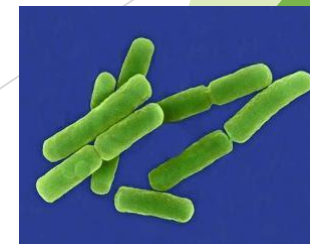
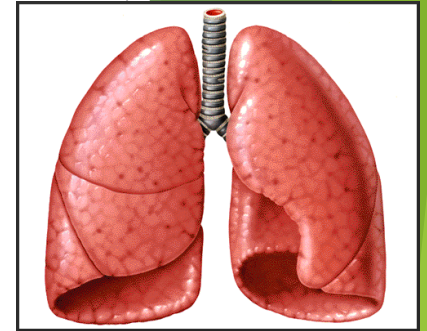
PRUEBAS DE VALORACIÓN SUBJETIVA

- ▶ Disnea → Insuficiencia respiratoria multifactorial
- ▶ Oliguria → (Función renal normal)
- ▶ Distensión abdominal → Absceso e infección abd.
- ▶ Sensación distérmica → Infección abdominal



PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA

- ▶ PET-TAC → Colecciones abdominales
 - TEP crónico no obstructivo en arterias segmentarias
- ▶ Rx tórax → Atelectasias y derrame pleural bilateral
- ▶ Gasometría: $\downarrow pO_2$ $\uparrow Pco_2$ → Insuf. Respiratoria → VM a través de IOT
- ▶ Hipotensión → Dependiente de perfusión renal
- ▶ Creatinina: 0,88 mg/dL, Urea: 79 mg/dl
- ▶ Fiebre de 38°C. PCR: 27 mg/L
- ▶ Procalcitonina: 0,42 ng/mL, Leucos: 10.120/mcL
- ▶ Hemocultivo Líq. Ascítico → *S. haemolyticus*



DIAGNOSTICO

- Postoperatorio complejo y tórpedo de Cirugía de citorreducción por carcinomatosis peritoneal.
- Insuficiencia respiratoria
- Infección abdominal con cultivo positivo en líquido ascítico para *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus epidermidis* en líquido ascítico.
- Tromboembolismo Pulmonar crónico leve en arterias segmentarias.



	Estado	CMI	Comentario
Daptomicina	Sensible	0.5	
Vancomicina	Sensible	1	
Teicoplanina	Sensible	2	
Tigeciclina	Sensible	0.25	
Clindamicina	Sensible	<=0.25	
Linezolid	Sensible	2	
Rifampicina	Sensible	<=0.5	
Penicilina	Resistente	>=0.5	
Oxacilina	Resistente	>=4	
Levofloxacino	Resistente	>=8	
Gentamicina	Resistente	>=16	
Tobramicina	Resistente	>=16	
Eritromicina	Resistente	>=8	
Cotrimoxazol	Resistente	>=320	

	Estado	CMI	Comentario
Daptomicina	Sensible	0.5	
Gentamicina	Sensible	<=0.5	
Tobramicina	Sensible	<=1	
Vancomicina	Sensible	1	
Teicoplanina	Sensible	4	
Eritromicina	Sensible	0.5	
Tigeciclina	Sensible	<=0.12	
Cotrimoxazol	Sensible	<=10	
Clindamicina	Sensible	<=0.25	
Linezolid	Sensible	1	
Ácido fusídico	Sensible	<=0.5	
Rifampicina	Sensible	<=0.5	
Penicilina	Resistente	>=0.5	
Oxacilina	Resistente	>=4	
Levofloxacino	Resistente	4	

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA

❑ Tratamiento habitual:

- ▶ Amlodipino
- ▶ Nebivolol
- ▶ Irbesartán
- ▶ Alopurinol
- ▶ Omeprazol
- ▶ Fenofibrato/Pravastatina

❑ Tratamiento antibiótico durante el ingreso:

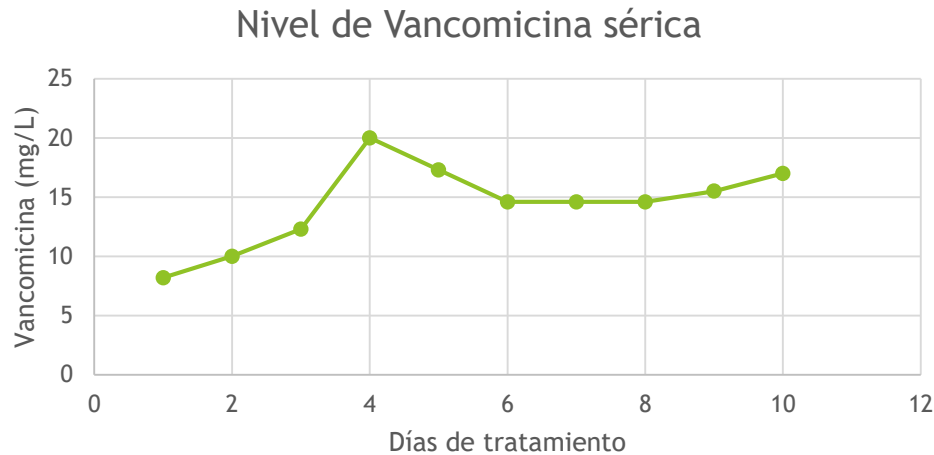
- ▶ Vancomicina (14 días) → *S. haemolyticus* + *S. epidermidis* (L. asc)
- ▶ Amikacina (5 días) → *Enterobacter cloacae* (Ex. Axi y rect)
- ▶ Ciprofloxacino → *E. coli* (L. asc)
- ▶ Piperacilina/Tazobactam → Infiltrado-atelectasia (Rx-torax)

❑ Otros tratamientos durante el ingreso:

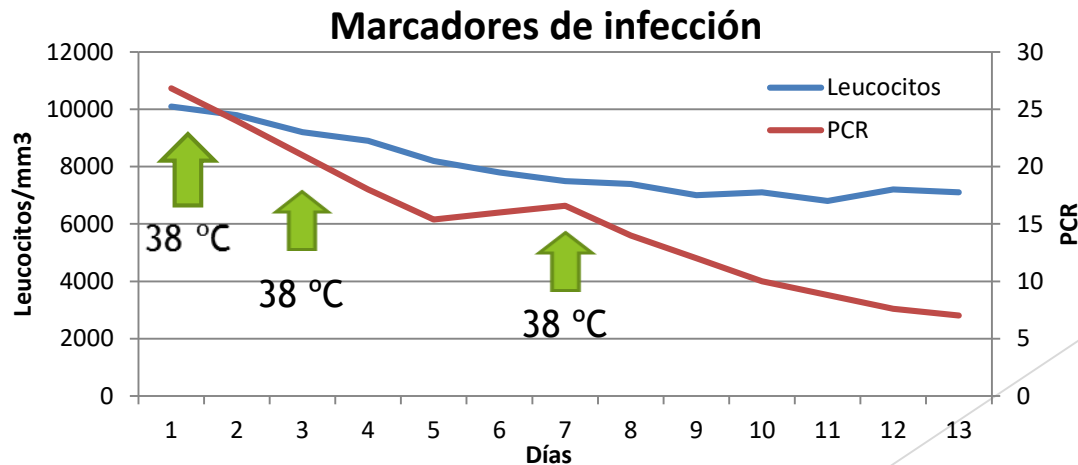
- ▶ Enoxaparina → TEP segmentario

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- Monitorización Vancomicina → *S. haemolyticus* (L. ascít)



- Evolución de leucocitosis (cél/mm³) y PCR



EVOLUCIÓN CLÍNICA

❑ Evolución de los cultivos

Día	Cultivo	Microorganismo	Comentarios
1	Líqu. Ascítico	<i>S. haemolyticus</i>	Inicio Vanco
4	Ex. rectal	<i>E. Cloacae</i>	R-cipro y tazocel (BLEE) S-amika, genta, tige
6	Líqu. Ascítico	<i>S. epidermidis</i>	
6	Sangre catéter	<i>S. epidermidis</i> <i>S. haemolyticus</i>	
9	Líqu. Ascítico	<i>S. epidermidis</i>	
10	Sangre catéter	<i>S. epidermidis</i>	
10	Líqu. Ascítico	Negativo	
11	Ex. axilar	<i>E. cloacae</i>	S-amika, genta, tige
11	Ex. rectal	<i>E. cloacae</i>	S-amika, genta, tige R-carbapenems
14	Sangre catéter	Negativo	STOP Vanco

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- ▶ Tras 5 días afebril → Febrícula (37,5°C), PCR 8 mg/L, sin leucocitosis
- ▶ Inicio Amikacina → colonización por *E. cloacae* (CMI=2)
- ▶ Monitorización niveles Amikacina:
 - ❑ Se obtienen 2 niveles en días alternos → 1 Ajuste de dosis
 - ❑ PK/PD → $[C_{\text{máx}}/CMI] \geq 8-10$ → Pico de 16-20 mg/L
 - ❑ Usar peso ideal ajustado → paciente obeso
 - ❑ $\uparrow Vd = 0,4$ → paciente crítico
- ▶ Tras 20 días ingresado en REA → deterioro Est. Gral
- ▶ Insuficiencia respiratoria → Desaturación → BIPAP a IOT
- ▶ FV y parada cardíaca.
- ▶ ÉXITUS

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS EN LA OBESIDAD

- ▶ DISTRIBUCIÓN: $\uparrow$ % tejido adiposo y $\downarrow$ % tejido magro y agua ($\uparrow$ Vol total de sangre)
 - = unión a albúmina y $\uparrow$ unión a α 1-glicoproteína ácida
- ▶ METABOLISMO: $\uparrow$ actividad enzimática hepática
- ▶ ELIMINACIÓN: $\uparrow$ aclaramiento renal

IMC > 30

□ Influencia de la polaridad del fármaco

- Fármacos polares $\rightarrow$ Aminoglucósidos $\rightarrow$ Peso ideal ajustado
- Fármacos apolares $\rightarrow$ Vancomicina $\rightarrow$ Peso real
 - $PI(\text{varones}) = 50 + [0,9 \cdot (\text{Alt}(\text{cm}) - 152)]$ (Devine)
 - $PI(\text{mujeres}) = 45,5 + [0,9 \cdot (\text{Alt}(\text{cm}) - 152)]$
 - $PIA = PI + 0,4 \cdot (PA - PI)$
- ❖ PACIENTE CRÍTICO: $\uparrow$ Vd (retención de líquidos)

EVOLUCIÓN CLÍNICA

□ Monitorización niveles de Enoxaparina con Anti-Xa

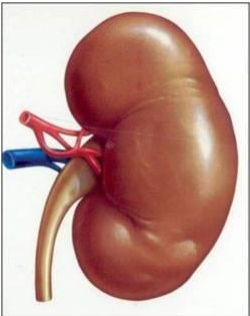
Fecha	Dosis	Nivel Anti-Xa	Dosis propuesta
1	80 mg c/12h	0,2	100 mg c/12h
5	100 mg c/12h	0,3	120 mg c/12h
8	120 mg c/12h	0,4	150 mg c/12h
13	150 mg c/12h	0,5	Dosis profiláctica (Infraterapéutica)

□ Rango terapéutico Anti-Xa

	Frecuencia	Rango Terapéutico	Rango Profiláctico
Enoxaparina	c/12h	0,6 - 1,0	<0,6
Enoxaparina	c/24h	1,0 - 2	<1,0

Indicación de monitorización de HBPM

- ▶ GPC, UpToDate: No se recomienda la monitorización rutinaria de las HBPM.
- ▶ Metaanálisis (Lim W, 2006): Dosis HBPM según Anti-Xa → ↓ riesgo de sangrado
- ▶ Niveles de Anti-Xa a las 4 horas de la administración sc de HBPM.



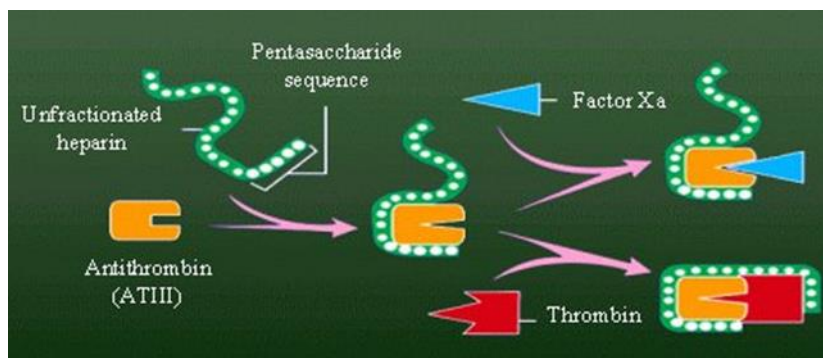
Ajuste posológico HBPM con Anti-Xa

Tabla 5. Normograma para dosificación en tratamiento de tromboembolismo venoso con enoxaparina

Nivel anti-Xa (UI/ml)	Cambio de dosis	Repetir determinaciones de factor anti-Xa
<0,35	Incrementar un 25%	4 h siguiente dosis (tras 2 o más dosis)
0,35-0,49	Incrementar un 10%	4 h siguiente dosis (tras 2 o más dosis)
0,5-1,0	No	Mensualmente
1,1-1,5	Disminuir un 20%	Antes de la siguiente dosis
1,6-2,0	Disminuir un 30%	Antes de la siguiente dosis y 4h siguiente dosis (tras 2 o más dosis)
>2,0	Disminuir un 40%	Antes de la siguiente dosis y cada 12 horas hasta factor anti-Xa menor 0,5 UI/ml

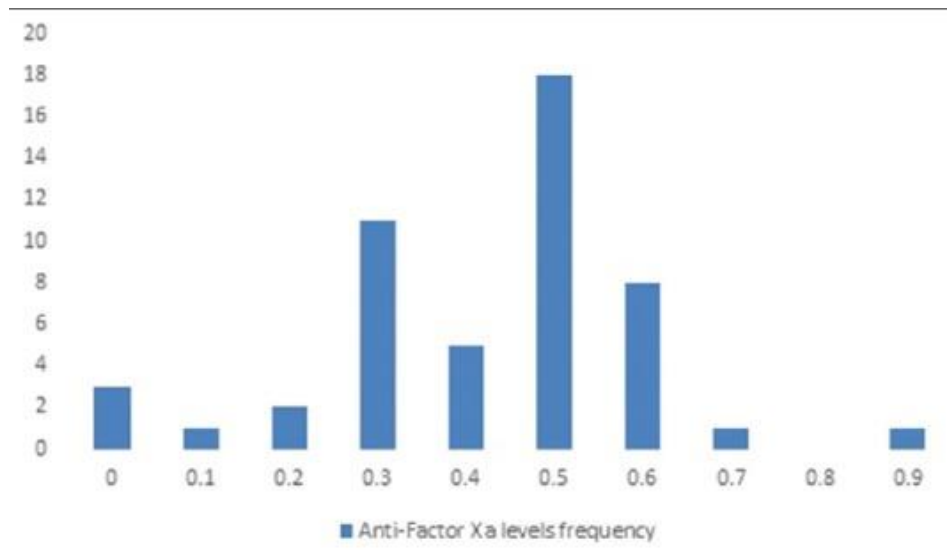
Monagle et.al. Chest 2001;119 (suppl 1):344-70. Nutescu et al. American Society of Health-System Pharmacists 2007; p. 177-202.

(Manresa N, 2014)



Enoxaparina en pacientes obesos

- ▶ No existen recomendaciones de dosificación en pacientes con $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2 \rightarrow$ EECC obesos excluidos
- ▶ Recientes estudios sugieren una dosis de $0,5 \text{ mg/Kg}$ (c/24h) SC (Al Otaib N, 2017).
- ▶ Una revisión reciente concluye que la dosificación de Enoxaparina por peso real (hasta un límite de 190 Kg) es más eficaz para alcanzar niveles deseados de Anti-Xa que la dosificación fija (He Z, 2017)



(Al Otaib B, 2017)

Contribución del FH al caso

- ▶ **Identificación** de pacientes susceptibles de monitorización antibiótica debido a su gravedad, tipo de infección, función renal, peso, comorbilidad, edad, etc.
- ▶ Monitorización clínica de los **niveles de Vancomicina y Amikacina** del paciente, teniendo en cuenta para su interpretación los datos analíticos, clínicos y microbiológicos disponibles. Ajuste posológico en caso necesario.
- ▶ Identificación de pacientes en tratamiento con HBPM susceptibles de **monitorización de Anti-Xa (IR, embarazadas, obesos, ancianos, neonatos)**. Ajuste posológico en caso necesario.



BIBLIOGRAFÍA

- ▶ García B, Aldaz A, Aumente MD, Calvo MV, Farré R, Ferriols R. Manual de Rotación del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. 1ª Ed. Madrid: Luzán 5; 2011.
- ▶ Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética clínica. En: Gamundi MC, coordinadora. Farmacia Hospitalaria. Tomo 1. Publicaciones de la SEFH. 2002.
- ▶ UpToDate. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects.
- ▶ Manresa N, Nájera MD, Page del Pozo MA, Sánchez I, Sánchez MM y Roldán V. Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. Farmacia Hospitalaria. 2014;38(2):135-144.
- ▶ He Z, Morrissey H, Ball P. Review of current evidence available for guiding optimal Enoxaparin prophylactic dosing strategies in obese patients-Actual Weight-based vs Fixed. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 May;113:191-194