

DOSIFICACIÓ DE FÀRMACS EN PACIENTS OBESOS

Edurne Fernández de Gamarra Martínez,¹ Pau Riera i Armengol,² Núria Solé Fabre²

¹ Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

² Farmacèutics residents. Servei de Farmàcia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Resum

Els professionals sanitaris es troben cada vegada més freqüentment amb el repte de tractar malalts obesos. Aquests presenten alteracions en la composició corporal i malalties concomitants que s'han de considerar en el moment de dosificar els fàrmacs, per tal d'evitar problemes d'infradosificació o sobredosificació que poden conduir a una situació de fallida terapèutica o toxicitat. És important assegurar un bon registre de pesos i talles que permeti el càlcul de descriptors antropomètrics, a més de conèixer les diferents opcions i les utilitats i limitacions de cada descriptor. Tanmateix, a l'hora d'escollir la dosi apropiada d'un fàrmac per a un malalt obès, s'han de considerar les possibles variacions farmacocinètiques, principalment quant a distribució i eliminació. Els principals grups farmacològics que poden estar afectats són els antimicrobians, anticoagulants, citostàtics, antiepilèptics, anestèsics i sedants, i també els fàrmacs utilitzats per tractar el sistema cardiovascular. Els malalts amb sobrepès habitualment queden exclosos dels assajos clínics i, per tant, la informació disponible d'aquest grup és escassa. No obstant això, per a determinats fàrmacs hi ha dades que poden orientar-ne la dosificació. En qualsevol cas, la individualització de les pautes i un monitoratge adequat dels tractaments permetran optimitzar la teràpia i usar els medicaments de manera segura.

Paraules clau: obesitat, sobrepès, dosificació, farmacocinètica

Quan es considera que un pacient és obès?

L'obesitat es defineix com una acumulació de greix

al cos, anòmala o excessiva, que presenta un risc per a la salut. La principal causa fisiològica és un desequilibri energètic entre les calories consumides i les gastades, i entre els factors que hi contribueixen es poden enumerar condicions socials, econòmiques, culturals i genètiques.^{1,2}

Actualment l'obesitat és reconeguda com un problema de salut global. Estudis recents estimen que en els últims anys s'ha produït un increment de l'índex de massa corporal (IMC) i es preveu que el 2030 més del 58% de la població mundial patirà sobrepès o obesitat.² El nostre entorn no n'és una excepció, ja que a Espanya s'estan assolint xifres cada cop més preocupants que superen les d'altres països europeus. Segons l'estudi ENRICA, la prevalença d'obesitat el 2011 s'estimava del 22,9% i la de sobrepès del 39,4%, amb un augment alarmant en nens i adolescents.³

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) recomana que es valori el sobrepès i l'obesitat segons l'IMC (taula I). Aquest descriptor es calcula dividint el pes corporal total (en quilograms) per l'alçada (en metres al quadrat), i permet estratificar els individus en tres categories principals.¹ Altres classificacions distingeixen, a més a més, dos tipus d'obesitat per a valors d'IMC > 40.⁴

Taula I. Classificació del sobrepès i l'obesitat segons l'IMC (kg/m²)

Pes baix: IMC < 18,5	
Pes normal: IMC 18,5-24,99	
Sobrepès: IMC > 25	
- IMC 25-26,9	Sobrepès grau I
- IMC 27-29,9	Sobrepès grau II (preobesitat)
- IMC 30-34,9	Obesitat tipus I
- IMC 35-39,9	Obesitat tipus II
- IMC > 40	Obesitat tipus III
	- mòrbida: IMC 40-49
	- extrema (o tipus IV): IMC > 50

En relació amb la morbiditat associada, l'obesitat és un factor de risc per a diverses malalties metabòliques, cardiovasculars, musculoesquelètiques, respiratòries, oncològiques i psiquiàtiques.^{1,2,5}

Quins descriptors antropomètrics hem de conèixer?

Generalment les dosis dels fàrmacs s'individualitzen segons el pes corporal, la mida i les condicions clíniques del pacient. Les escales de dosificació també han de considerar, per als malalts obesos, les modificacions que es poden produir en la composició amb l'augment del pes. El càlcul de dosis segons el pes real acostuma a ser vàlid en pacients amb pes normal. No obstant això, en el pacient obès, el teixit adipós i la massa magra no augmenten proporcionalment i es produeixen canvis que alteren la distribució dels fàrmacs i obliguen a la individualització de dosis.²

Hi ha diferents descriptors de la composició corporal que s'utilitzen per determinar el grau d'obesitat i per dosificar els fàrmacs. Normalment es recorre a l'ús de mesures indirectes, basades en característiques del pacient com la talla, el pes i el sexe.⁵ Com es mostra en la taula II, els descriptors de pes i mida utilitzats en els estudis farmacocinètics i en la pràctica clínica són l'índex de massa corporal (IMC), la superfície corporal (SC), el pes total o pes real (PT), el pes ideal (PI), el percentatge del pes ideal, el pes ajustat (PA), el pes magre (PM) i el pes normal predit (PNP).^{2, 5-7} D'entre aquests descriptors, l'IMC és el més adequat per determinar si un pacient és obès.

El PA es podria definir com un valor intermedi entre el pes real i l'ideal, que considera que l'excés de pes d'un pacient obès no és deu únicament al teixit lipòfil. S'utilitza amb freqüència per calcular les dosis per als malalts amb obesitat lleu o moderada, especialment les dels fàrmacs per als quals disposem d'estudis que ens indiquen quina és la fórmula de pes ideal que dóna resultats més acurats (p. ex. aminoglicòsids). Algunes de les limitacions de l'ús del pes ideal són la manca d'estudis per a molts fàrmacs i el fet que no estigui validat en la població pediàtrica.

Moltes vegades, les dosis s'ajusten considerant també característiques clíniques com les activitats renal o hepàtica. Les pautes de diversos medicaments es poden modificar segons la depuració de creatinina

(CrCl), que a la vegada es pot calcular a partir de la concentració sèrica o urinària de creatinina, o es pot estimar aplicant diferents fórmules. Les fórmules emprades habitualment en la pràctica clínica per a pacients adults són les de Cockcroft-Gault, MDRD i CKD-EPI. La precisió d'aquests càlculs depèn de factors com l'edat, el sexe, la massa muscular, la dieta i la secreció tubular proximal de creatinina. Les equacions que s'empren habitualment en la pràctica clínica s'han establert a partir de dades de pacients adults amb pes normal, i preveuen com a variable el pes dels pacients però no han estat validades en poblacions de pacients obesos, excepte la de Salazar-Corcoran. Diversos estudis han avaluat la precisió d'aquestes fórmules en l'estimació de CrCl en pacients obesos i han demostrat que tots els mètodes poden subestimar o sobreestimar els resultats. A més, alguns autors han proposat que els pacients obesos poden mostrar un increment de la filtració glomerular, mentre que altres suggereixen que poden sofrir una esclerosi glomerular que produeixi l'efecte contrari.^{8, 9}

Com afecta l'obesitat a la farmacocinètica?

L'obesitat implica un seguit de canvis fisiològics que afecten principalment la distribució, la unió a proteïnes plasmàtiques (UPP) i l'eliminació del fàrmac.² Els pacients obesos poden presentar un volum sanguini incrementat, més cabal cardíac, disminució de l'activitat pulmonar, menys perfusió tissular i canvis en les activitats renal i hepàtica.

La modificació de la distribució d'un fàrmac depèn de les seves propietats fisicoquímiques (principalment del caràcter lipòfil). De forma general, el volum de distribució (Vd) dels fàrmacs lipòfils es correlaciona amb el pes corporal total i, en canvi, el Vd d'un fàrmac hidròfil es correlaciona millor amb el pes magre del pacient.^{5, 10}

En relació amb la UPP, l'efecte de l'obesitat no està clarament establert. L'obesitat no afecta significativament la unió a l'albumina, però l'augment del

Taula II. Descriptors de pes i mida corporal

Índex de massa corporal (IMC)	$IMC = PT \text{ (kg)} / \text{alçada} \text{ (m)}^2$
Superfície corporal (SC)	$SC = PT \text{ (kg)}^{0,425} \times \text{alçada} \text{ (cm)}^{0,725} \times 0,007184$. Fórmula simplificada (fórmula de Mosteller): $SC = [PT \text{ (kg)} \times \text{alçada} \text{ (cm)} / 3600]^{1/2}$
Pes ideal (PI)	Fórmula de Devine: Homes: $PI \text{ (kg)} = 49,9 + 0,89 \times [\text{alçada} \text{ (cm)} - 152,4]$ Dones: $PI \text{ (kg)} = 45,4 + 0,89 \times [\text{alçada} \text{ (cm)} - 152,4]$
Pes ajustat (PA)	$PA = F \times (PT - PI) + PI$ El PA afegeix al PI una fracció de la diferència entre el PT i el PI, i hi aplica un factor de correcció (F) que representa el percentatge de l'excés de pes en què s'estima que es distribueix el fàrmac i que varia segons el fàrmac (normalment entre 0,25 i 0,4).
Pes magre (PM)	Homes: $PM \text{ (kg)} = 1,10 \times PT - 0,0128 \times IMC \times PT$ Dones: $PM \text{ (kg)} = 1,07 \times PT - 0,0148 \times IMC \times PT$
Pes normal predit (PNP)	Homes: $PNP \text{ (kg)} = 1,57 \times PT - 0,0183 \times IMC \times PT - 10,5$ Dones: $PNP \text{ (kg)} = 1,75 \times PT - 0,0242 \times IMC \times PT - 12,6$

colesterol i dels triglicèrids pot interferir en la UPP i augmentar la concentració de fàrmac lliure. Tanmateix, l'augment de proteïnes de fase aguda (com l' α_1 -glicoproteïna) pot augmentar la UPP i produir l'efecte contrari.^{2, 5}

Respecte a l'eliminació, tant en el metabolisme hepàtic com en la depuració renal es poden observar canvis en ambdós sentits: augments (per increment de la mida i pes dels òrgans i dels fluxos sanguinis) o disminucions (si hi ha malalties concomitants).²

Les dades farmacocinètiques de malalts obesos són escasses, ja que normalment queden exclosos dels assajos clínics. Per tant, no es disposa de models poblacionals que incloguin persones amb sobrepès i sovint s'infereixen dades a partir de la informació disponible per als pacients amb pes normal. La importància de la publicació de dades sobre tractaments en pacients obesos i resultats clínics és clau per ajudar a prendre decisions.

Un treball recent suggereix un canvi en les prediccions segons models farmacocinètics, i considera que les dades estàndards per a un adult ja no són 70 kg i 1,73 m, sinó 81 kg i 1,94 m.¹¹ A més, insisteix en la importància d'incloure malalts obesos en els estudis i proposa un canvi de paradigma per evitar la toxicitat i els fracassos terapèutics (que es poden produir, respectivament, quan es calculen les dosis segons el pes o l'SC).

No obstant això, per a determinats fàrmacs les variacions de la farmacocinètica i la farmacodinàmica poden ser clínicament rellevants i, per tant, l'abordatge terapèutic d'aquests malalts és un repte al qual els professionals sanitaris s'enfronten cada vegada amb més freqüència.² Per tant, en el cas dels pacients obesos, què cal considerar a l'hora d'escollir un tractament i decidir les dosis òptimes d'un determinat fàrmac?

Consideracions per a la dosificació de fàrmacs en pacients obesos

Una dosificació incorrecta en un malalt obès pot conduir a situacions de toxicitat o fracàs terapèutic, especialment amb els fàrmacs d'estret marge.¹² A més a més, en els pacients amb sobrepès o obesitat es poden produir errors de medicació, especialment si s'utilitzen infusions contínues amb càlcul de dosi en funció del pes, raó per la qual és clau comptar amb un bon registre de pesos dels malalts, actualitzats i precisos.¹³

Una bona prescripció implica conèixer com es calcula la dosi per a un pacient obès, en funció del fàrmac en qüestió. Normalment, quant a la dosificació en pacients amb sobrepès, la informació disponible a la fitxa tècnica dels medicaments és escassa. Moltes

recomanacions es basen en estudis independents amb mostres petites, casos o sèries de casos i opinió d'experts, i de vegades la dosi s'ha de calcular a partir de les propietats fisicoquímiques i farmacocinètiques del fàrmac. L'ajustament de la dosi en funció del pes total o el pes ideal no es pot generalitzar per a tots els fàrmacs ni per a tots els pacients, ja que els canvis en la distribució o les activitats metabòliques no canvien uniformement en relació amb el pes.¹⁴ Afortunadament, però, es disposa de diverses revisions que poden orientar en la dosificació de fàrmacs en malalts obesos.^{5, 10, 12, 15-23}

Entre els grups terapèutics que cal considerar especialment hi ha els antimicrobians, anticoagulants, citostàtics, antiepilèptics, anestèsics i sedants i els fàrmacs utilitzats per tractar el sistema cardiovascular. En la taula III es resumeixen algunes recomanacions per a aquests fàrmacs.

En el cas de les heparines, un dels factors que poden ajudar a decidir quin tipus d'heparina s'ha d'emprar és la disponibilitat de proves analítiques per monitorar la resposta, com el temps de tromboplastina parcial activada (TTPA) per a l'heparina sòdica i la concentració d'anti-Xa per a les heparines de baix pes molecular (HBPM). Alguns autors recomanen augmentar les dosis preventives fins a un 30% en pacients amb IMC > 40. Altres recomanacions fan referència als intervals de dosificació (per exemple, evitar l'ús d'enoxaparina cada 24 hores en pacients amb IMC > 27) o al monitoratge (es recomana la determinació de l'anti-Xa en malalts amb pes superior a 190 kg).^{5, 18, 19, 25}

En relació amb els anestèsics locals, els pacients obesos requereixen una dosi més baixa en els espais aracnoïdal i subaracnoïdal per assolir el mateix grau de bloqueig, ja que aparentment tenen un volum més petit de fluid cerebrospinal.

En referència als quimioteràpics, en pacients obesos sovint es calcula la dosi requerida amb paràmetres alternatius al pes real, i hi ha diferents recomanacions segons el fàrmac.^{5, 20, 21}

Conclusions

L'obesitat és un problema que possiblement anirà en augment en els pròxims anys i que pot tenir repercussions a l'hora de dosificar els fàrmacs. Hi ha diferents categories d'obesitat, segons l'IMC, i els malalts amb obesitat mòrbida i en tractament amb fàrmacs d'estret marge o amb alta variabilitat individual requeriran una atenció especial.

En pacients obesos es poden observar alteracions farmacocinètiques que afecten principalment els processos de distribució, unió a proteïnes plasmàtiques i eliminació. Les dades disponibles pel que fa

Taula III. Recomanacions per a la dosificació de fàrmacs en malalts obesos

Fàrmac	Pes recomanat per a la dosificació	Observacions
Antimicrobians^{12, 16}		
Aciclovir	PI	Dosi màxima: 500 mg/m ²
Aminoglicòsids	PA (amb F=0,4)	És aconsellable fer monitoratge farmacocinètic.
Amfotericina B	PR	
Antituberculosos (isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomina i pirazinamida)	PI	La dosificació en funció del pes total pot incrementar la toxicitat.
β-lactàmics	PA	Alguns autors recomanen donar dosis màximes; altres, calcular la dosi segons el pes ideal ajustat (amb F = 0,3).
Carbapenems		Per a l'imipenem i el meropenem es recomana donar la dosi màxima descrita. Per a l'ertapenem es recomana donar una dosi superior a l'estàndard (1 g/dia), tot i que no queda establert quant més cal administrar al pacient.
Caspofungina		Dosi de càrrega de 70 mg i continuar amb aquesta dosi diàriament.
Daptomicina	PT	
Eritromicina	PI	
Fluconazole	PT	Dosis màximes o fins i tot superiors
Flucitosina	PI	
Ganciclovir	PA (F = 0,4)	
Linezolid	-	Dosi estàndard de 600 mg/12 h
Quinolones	PA (amb F = 0,45)	Alguns autors recomanen donar dosis màximes.
Sulfametoxazol/Trimetoprim	PA (F = 0,4)	
Tigeciclina	-	Dosi estàndard: 1a dosi de 100 mg, i seguiu amb 50 mg/12 h.
Vancomicina	PT	El V _d i el Cl _r es correlacionen amb el PT. ¹⁷ Alguns autors manifesten que seria millor utilitzar el pes ideal ajustat. ²⁴ Es recomana monitorar les concentracions plasmàtiques.
Voriconazole	PA	
Anticoagulants		
Heparines de baix pes molecular	PT (fins a un pes màxim de 190 kg)	Monitoratge de la concentració d'anti-Xa. En cas de pauta profilàctica, utilitzeu les dosis màximes recomanades.
Heparina no fraccionada	PA/PT	Control del TTPA
Warfarina	PA	Monitoratge de l'INR
Anticonvulsivants¹⁸⁻²⁰		
Àcid valproic	PI	
Carbamazepina	PI	
Fenitoïna	DC: PA (F = 1,33) DM: PI	Es distribueix de manera no proporcional en l'excés de pes corporal. Es recomana monitorar les concentracions plasmàtiques.
Fenobarbital	DC: PT DM: PI	Monitoratge de concentracions plasmàtiques
Fàrmacs anestèsics, analgèsics, sedants i relaxants musculars^{2, 19, 20}		
Alfentanil, fentanil i remifentanil	DC: PI DM: PI	Alguns autors proposen calcular la DC de fentanil segons PT.
Diazepam, midazolam	DC: PT DM: PI	Les dosis puntuals es poden calcular segons el pes total, però per a les infusions contínues la dosi s'ha d'ajustar en funció del PI.
Morfina	PI	
Propofol	DC: PI DM: PT o PA (F = 0,4)	
Relaxants musculars no despolaritzants (atracuri, cisatracuri, rocuroni, vecuroni)	PT	Alguns autors recomanen el càlcul de dosi en funció del PI.
Succinilcolina	PT	
Tiopental	DC: PI DM: PT	Alguns autors recomanen el càlcul de DC segons PT i de DM segons PI.
Teràpia cardíaca^{5, 18-20}		
Amiodarona	PI	Alguns autors recomanen dosis estàndards.
Blocadors β	PI	
Digoxina	PI	Monitoratge de les concentracions plasmàtiques
Lidocaïna	DC: PA (F = 0,4) DM: dosis habituals	La necessitat de dosis complementàries es determina en funció de l'efecte clínic.
Procaïnamida	PI	
Verapamil	DC: PA (F = 0,4) DM: PI	
Altres		
Ciclosporina	PI	Monitoratge de concentracions plasmàtiques
Liti	PI	Monitoratge de concentracions plasmàtiques
Metilprednisolona	PI	Si la durada del tractament és inferior a tres dies es pot calcular la dosi segons PA amb F = 0,4.
Ranitidina	PI	També es planteja l'ús de dosis estàndards.

DC: dosi de càrrega; DM: dosi de manteniment

a aquests canvis són normalment escasses, fet que complica el disseny de les pautes terapèutiques.

La dosificació en malalts obesos encara presenta molts dubtes que cal investigar i resoldre. En aquestes consideracions s'ha de tenir present que moltes recomanacions es basen en estimacions, sense oblidar que factors com les interaccions farmacològiques o les malalties concomitants poden afegir variabilitat i confusió en el càlcul de dosis. També, en funció de les fonts consultades, es poden trobar informacions controvertides sobre la manera de calcular la dosi de determinats fàrmacs. Caldrà, per tant, una valoració individual de cada cas per optimitzar el tractament farmacològic.

Els principals grups farmacològics en què s'ha de considerar un ajustament de dosi en pacients obesos són els antimicrobians, anticoagulants, citostàtics, anti-epilèptics, anestèsics i sedants, i els fàrmacs utilitzats per tractar el sistema cardiovascular. Alguns són fàrmacs amb un marge terapèutic estret i d'altres són medicaments per als quals la dosi emprada pot condicionar de manera important la resolució d'un quadre clínic, com és el cas dels anti-infecciosos. Per tant, el monitoratge de les respostes als tractaments és clau, quant a l'eficàcia i les possibles manifestacions de toxicitat.

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Disponible a: <http://www.who.int/topics/obesity/es/> [últim accés: 25 de març de 2013].
2. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011;25(1):27-36.

3. Benegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Disponible a: http://premsa.gencat.cat/pres_fs/vp/docs/2011/07/11/17/21/3a4a4254-d025-45d1-b8d4-40a42c0f852f.pdf
4. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios. *Med Clin (Barc).* 2007;128:184-96.
5. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(2):71-87.
6. Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CM. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1167-78.
7. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:119-33.
8. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009;66:642-8.
- 9) Park EJ, Pai MP, Dong T, Zhang J, Ko CW, Lawrence J, et al. The Influence of Body Size Descriptors on the Estimation of Kidney Function in Normal Weight, Overweight, Obese, and Morbidly Obese Adults. *Ann Pharmacother.* 2012;46:317-28.
10. Morrish GA, Pai MP, Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(6):697-706.
11. Pai MP. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. *Pharmacotherapy.* 2012;32(9):856-68.
12. Serra Soler G, Delgado Sánchez O, Martínez-López I, Pérez-Rodríguez O. Recomendaciones para la dosificación de fármacos en la obesidad mórbida; *Med Clin (Barc).* 2008;130(20):778-82.
13. Herout PM, Erstad BL. Medication errors involving continuously infused medications in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32(2):428-32.
14. Neely M, Louie S. Obesity and its impact on drug therapy: are we ready for this change? *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(12):825-6.
15. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010;15(2):94-109.
16. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients (Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists). *Pharmacotherapy.* 2007;27(8):1081-91.
17. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage Adjustments for Antibacterials in Obese Patients Applying Clinical Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(5):415-26.
18. Brunette DD. Resuscitation of the Morbidly Obese Patient. *Am J Emerg Med.* 2004;22:40-7.
19. Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med.* 2004;30:18-32.
20. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(3):215-31.
21. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1553-61.
22. Semchuk V. Medication Dosing Guidelines in Obese Adults. RQHR Pharmacy Services. Disponible a: <http://www.cshp-sk.org/documents/Obese%20Patients%20-%20Medication%20Dosing%20RQHR.pdf> [últim accés: 12 de juny de 2013].
23. Erstad BL. Medication Dosing in Overweight and Obese Patients. A: Murphy JE, editor. *Clinical Pharmacokinetics.* 5a ed. Bethesda: ASHP; 2012.
24. Leong JV, Boro MS, Winter ME. Determining vancomycin clearance in an overweight and obese population. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68:599-603.
25. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother.* 2009;43(6):1064-83.

Data de redacció: **Juny 2013**

En el proper número: **Monoteràpia antiretroviral en el pacient adult**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Roser Vallés Navarro

Subdirecció: Neus Rams Pla

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^{re} José Gaspar, Pilar López, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria Tècnica: Adela Perisé i Piquer

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a: <http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310vgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310vgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

