

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSTGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS RELACIONADOS
CON EL USO DE ANTIBIÓTICOS EN ADULTOS MAYORES
Revisión Bibliográfica

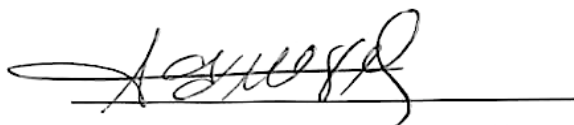
Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Geriátrica y Gerontología para optar al grado y título de Médico Especialista en Geriátrica y Gerontología

LINCEY BRENES GONZÁLEZ

2021

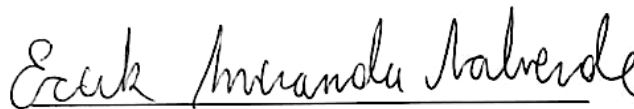
Hoja de Aprobación

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la subcomisión de la especialidad en Geriátría y Gerontología del programa de postgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Geriátría y Gerontología



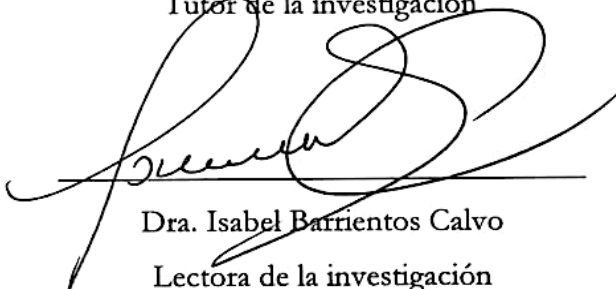
Dr. Daniel Valerio Aguilar

Coordinador de la Especialidad en Geriátría y Gerontología



Dr. Erick Miranda Valverde

Tutor de la investigación



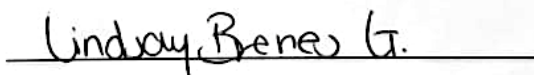
Dra. Isabel Barrientos Calvo

Lectora de la investigación



Dr. Gustavo Leandro Astorga

Lector de la investigación



Lincey Brenes González

Candidata

CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 19 agosto 2021

Señores
Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Presente

Estimados señores:

Por este medio yo, Jorge Alfonso Arias Vega, mayor, casado, profesor de Español, incorporado al Colegio de Licenciados y Profesores en Ciencias, Artes, Letras y Filosofía, carné 10018, vecino de Ipís, portador de la cédula de identidad 2-300-831, hago constar:

- 1- Que he revisado el Proyecto de Graduación para optar por el grado y título de especialista en Geriatría y Gerontología, titulado: "**Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con el uso de antibióticos en adultos mayores**" de la estudiante Lincey Brenes González.
- 2- Que se le han hecho las correcciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otras del campo filológico.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad, se suscribe atentamente

Lic. Jorge Alfonso Arias Vega

Licenciado en Filología Española

Carné 10018



Tabla de contenido

<i>Resumen</i>	V
<i>Abstract</i>	VI
<i>Lista de Cuadros</i>	VII
<i>Lista de figuras</i>	VIII
<i>Lista de Abreviaturas</i>	IX
<i>Capítulo 1: Introducción</i>	1
1.1 <i>Antecedentes</i>	2
1.2 <i>Justificación</i>	3
1.3 <i>Pregunta de investigación</i>	4
1.4 <i>Objetivos</i>	5
<i>Capítulo 2: Marco teórico</i>	6
2.1 <i>Cambios fisiológicos con el envejecimiento</i>	8
2.2 <i>Cambios Farmacocinéticos y Farmacodinámicos en el adulto mayor</i>	13
<i>Capítulo 3: Importancia de Farmacocinética y Farmacodinámica</i>	28
3.1 <i>Modificaciones De Fármacos Basadas En Modelos Farmacodinámicos</i>	29
3.2 <i>Mecanismos de defensa del huésped y del envejecimiento</i>	32
3.3 <i>Resistencia a múltiples fármacos en adultos mayores</i>	33
3.4 <i>Interacciones de los antibióticos con otras drogas y eventos adversos</i>	34
<i>Capítulo 4: Farmacocinética y farmacodinámica de Antibióticos específicos</i>	41
<i>Conclusiones</i>	64
<i>Recomendaciones</i>	66
<i>Bibliografía</i>	68

Resumen

Dado que las personas adultas mayores (PAM) representan un porcentaje cada vez mayor de la población mundial y el uso de los antimicrobianos es frecuente en esta población, es imperativo tener una mejor comprensión de los factores relacionados con el metabolismo que se alteran con el envejecimiento e influyen al momento de hacer la prescripción de estos.

Muchos cambios en las capacidades fisiológicas y funcionales del organismo ocurren con el envejecimiento. Esto puede afectar al estado farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos en personas de edad avanzada, lo que tiene consecuencias clínicamente relevantes con respecto a la seguridad y la eficacia.

El aumento de la prevalencia de enfermedades, así como los factores independientes de la edad, como el estilo de vida, pueden afectar aún más los efectos farmacológicos de las drogas. Además, existe el riesgo de interacciones farmacológicas modificadas por la farmacodinámica y farmacocinéticas debido a la polifarmacia.

Abstract

Due to the elderly represents an increasing percentage of the world population and the use of antimicrobials is frequent in this population, it is imperative to have a better understanding of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that are altered with aging and influence the moment of doing the prescription of these.

Many changes in the physiological and functional capacities of the body occur with old age. This can affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic status of drugs in the elderly, which has clinically relevant consequences in terms of safety and efficacy.

The high prevalence of diseases, as well as age-independent factors, such as lifestyle can further affect the pharmacological effects of drugs. In addition, there is a risk of pharmacodynamic and pharmacokinetic modified drug interactions due to polypharmacy. This makes drug prescription a complex issue in the elderly.

Lista de Cuadros

Cuadro 1 Cambios Fisiológicos asociados a la edad en el adulto mayor	15
Cuadro 2 Farmacodinámica de antibioticos comunes	23
Cuadro 3 Interacciones de los antibióticos con otros fármacos	38

Lista de figuras

Figura 1: Farmacocinética en el adulto mayor _____ 21

Lista de Abreviaturas

- ABLc: complejo lipídico de anfotericina B
- ACOD: anticoagulantes orales de acción directa
- AUC: Área bajo la curva
- BHE: Barrera Hematoencefálica
- CAVH: hemodiálisis hemofiltración arteriovenosa
- CG: Crockcroft Gault (refiriéndose a la fórmula utilizada para calcular TFG)
- CL: Aclaramiento
- CLCr: aclaramiento creatinina
- C_{max}: Concentración máxima
- CYP3A4: citocromo 3A4
- CYP450: citocromo P450
- ERC: enfermedad renal crónica
- IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
- IgE: Inmunoglobulina E
- IM: intramuscular
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IV: intravenosa
- L- Amb: Anfotericina B liposomal
- MDRD: Ecuación Modificación de dieta en enfermedad renal
- MDRO: Organismo Resistente a Múltiples drogas
- MIC: Concentración Mínima Inhibitoria
- P-gp: Glicoproteína P
- P. aeruginosa: Pseudomona aeruginosa
- PABA: ácido p-aminobenzoico
- PAM: persona adulta mayor
- RAM: Reacciones Adversas al Fármaco
- SCr: Creatinina Sérica
- SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- TdP: Torsades de pointes
- TFG: Tasa Filtración Glomerular
- TLR: Receptores tipo Toll
- UCI: Unidad de cuidados intensivos

UDP: uridina difosfato glucoronil transferasa

VD: Volumen de Distribución

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Xa: Diez a (haciendo referencia al factor de anticoagulación Xa)



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Lincey Brenes González, con cédula de identidad 20634 0746, en mi condición de autor del TFG titulado Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con el uso de Antibióticos en Adultos Mayores

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

Lindsay Brenes G.
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Capítulo 1: Introducción

1.1 Antecedentes

Para el 2050 se espera que más de 2 mil millones de personas tengan 60 años o más a nivel mundial. Los adultos mayores tienen un mayor riesgo de presentar infecciones bacterianas en comparación con los adultos jóvenes, en relación no solo con el envejecimiento per se, sino también con múltiples enfermedades predisponentes subyacentes. Las infecciones bacterianas más frecuentes en esta subpoblación son las infecciones del tracto urinario, la neumonía y las infecciones de la piel y los tejidos blandos (Pea, 2018).

Con una población de PAM creciente y una resistencia a los antimicrobianos en aumento, es importante que se comprenda cómo utilizar los antimicrobianos de manera efectiva y segura. A medida que las personas envejecen, el fenómeno de inmunosenescencia aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad secundaria a procesos de enfermedades infecciosas debido a una disminución de la función inmunitaria tanto cuantitativa como cualitativa (Giarratano et al., 2018).

Los antibióticos representan una clase importante de medicamentos que se utilizan en presencia de enfermedades infecciosas, la cual es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países en desarrollo. Además, estos representan el 15-30% del gasto en medicamentos, el mayor de cualquier grupo terapéutico de medicamentos. El aumento del uso de medicamentos antimicrobianos ha coincidido con la aparición de resistencia a los mismos, lo que constituye un importante problema clínico, económico y de salud pública (Buowari, 2017; Chandrasekhar et al., 2019).

Para poder proporcionar una terapia antimicrobiana eficaz a esta población, se debe comprender la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos debido a las condiciones comórbidas y los cambios fisiológicos normales asociados con el envejecimiento. También se deben comprender las interacciones medicamentosas importantes que se encuentran comúnmente en los adultos mayores, considerar las diferencias en la administración de

medicamentos y apreciar el aumento de los factores de riesgo de infecciones resistentes a múltiples medicamentos en la población anciana (Giarratano et al., 2018).

1.2 Justificación

Actualmente los antibióticos se encuentran entre las drogas más usadas en la práctica clínica y su uso se sigue realizando de manera empírica, sobre todo con respecto al intervalo entre dosis y el tiempo de duración de la terapia, sin tomar en consideración los cambios que ocurren en la farmacocinética y farmacodinamia durante el envejecimiento. (Noda Albelo I & Vidal Tallet, 2010)

Algunas de las variables que se deben de tomar en cuenta a la hora de prescribir una u otra droga con algún efecto clínico son: la distribución de la droga en plasma, el volumen en el compartimento y la afectación de la distribución por las barreras anatómicas, la barrera hemato/encefálica (BHE), ojos, próstata, hueso, además de que algunos antibióticos se unen de manera importante a proteínas hícticas o celulares (Burriss et al., 2016; Noda Albelo I & Vidal Tallet, 2010).

Todos los cambios anteriores influyen en la adecuada dosis y tiempo de prescripción de los antibióticos lo que requiere una adecuada revisión para establecer y definir con mayor precisión lo que los pacientes ameritan y con lo que tendrán mayor efectividad sin llegar a toxicidad o resistencia antibiótica (de Lastours, 2018).

1.3 Pregunta de investigación

¿Se deben realizar ajustes en las dosis y en el tiempo de administración de la cobertura antibiótica según los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia ocurridos en el envejecimiento?

1.4 *Objetivos*

Objetivo principal:

Determinar la necesidad de realizar ajustes en las dosis y la frecuencia en la administración de la cobertura antibiótica según los cambios en la farmacocinética y farmacodinámica ocurridos en el envejecimiento.

Objetivos específicos:

- Identificar los cambios fisiológicos que influyen en la farmacocinética y farmacodinámica que ocurren con el envejecimiento.

-Describir los cambios que se deben realizar en las dosis de antibióticos, según los cambios ocurridos en la farmacocinética y farmacodinámica.

-Investigar si los ajustes en las dosis de antibióticos basados en la farmacocinética y farmacodinámica disminuyen la posibilidad de resistencia antibiótica, interacciones medicamentosas y reacciones adversas.

1.5 Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos médicas. Se utilizaron palabras claves como “farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos”, “Cambios fisiológicos en la farmacocinética y farmacodinámica en adulto mayor”, “Metabolismo de los antibióticos en adulto mayor”. Se aceptaron publicaciones relevantes sobre el tema, en su mayoría de los últimos seis años previos, siendo algunas publicaciones más antiguas debido a la importancia científica que ofrecían.

Palabras Clave: “Farmacocinética antibióticos”, “Farmacodinámica antibióticos”, “farmacocinética y farmacodinámica adulto mayor”, “Antibióticos y adultos mayores”.

Capítulo 2: Marco teórico

El envejecimiento se asocia con un cambio significativo en la composición del tejido corporal, lo que puede afectar la distribución de los fármacos. Se produce un aumento de la proporción de tejido adiposo, especialmente entre las mujeres. Lo anterior explica por qué el volumen de distribución (VD) de los fármacos lipofílicos puede aumentar en las PAM. Asimismo, el envejecimiento se asocia con una disminución progresiva del porcentaje de agua corporal total y con esto el VD de los compuestos hidrofílicos puede disminuir con la edad. (Pea, 2018)

La polifarmacia tiene una correlación directa con los estados patológicos concomitantes. Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) ocurren con mayor frecuencia entre los pacientes mayores debido a la polifarmacia, las comorbilidades y la dificultad con la adherencia a la terapia, así como con los cambios relacionados con la edad en la farmacocinética y la farmacodinamia. Muchos factores como la economía, la política, el conocimiento y la experiencia del médico y la incertidumbre del diagnóstico llevan al uso irracional de medicamentos, RAM innecesarias y mal uso de los recursos (Buowari, 2017).

Para los apartados posteriores se deben tener claros varios conceptos:

- La farmacocinética es el estudio del movimiento de los fármacos desde el momento de su administración hasta la eliminación del mismo del organismo, se encuentra conformada por cuatro fases: absorción, distribución, metabolismo y excreción, las mismas que tienen alteraciones relacionadas con la edad (Benson, 2017).

- La farmacodinámica describe la relación entre la concentración del fármaco en el cuerpo y la respuesta del paciente. Para la mayoría de los fármacos, el comportamiento de la farmacodinámica está directamente relacionado con el efecto farmacológico, ya que interactúan a nivel molecular con los receptores del huésped en los órganos diana (eficacia) y no diana (toxicidad). Sin embargo, para los agentes antimicrobianos, los receptores diana se encuentran en los patógenos invasores, más que en los receptores de los órganos del huésped (Benson, 2017).

- La reserva fisiología disminuida en las PAM, se atribuye a una función inicial más baja de uno o más órganos, una mayor incidencia de enfermedades crónicas concomitantes y la polifarmacia con sus aumentos concomitantes en los factores estresantes relacionados. (Benson, 2017)

Ya definido lo anterior se van a establecer cuáles son los cambios que ocurren en el envejecimiento para comprender de una mejor manera la farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos en los pacientes adultos mayores.

2.1 Cambios fisiológicos con el envejecimiento

El envejecimiento se caracteriza por cambios significativos en la composición de los tejidos corporales y por un deterioro fisiológico progresivo de varias funciones orgánicas, algunos de estos son (Halter et al, 2017; Noreddin & Haynes, 2007; Pea, 2018):

- La masa grasa total aumenta, y esto puede ir acompañado de una disminución de la masa muscular. Se ha estimado que el porcentaje de grasa corporal entre las personas de 70 años o más es alrededor del 25% entre los hombres y el 40% entre las mujeres, valores más o menos 1,5 veces superiores a los observados en adultos jóvenes de 20 a 29 años.
- Existe un deterioro progresivo de la función renal y/o hepática debido a los cambios relacionados con la edad en los riñones y / o el hígado sin llegar a disfunción, provocando esto cambios en el metabolismo y / o eliminación de los fármacos.
- Se observa una disminución del agua corporal total, lo que causa cambios en la distribución de los medicamentos.

Estos y algunos otros cambios se abordan en los siguientes apartados.

2.1.1 Cambios en la función hepática en los adultos mayores

El hígado en las PAM presenta algunos cambios, como lo son (Bruguera, 2014) :

- a) Su tamaño disminuye entre un 20 y un 40% a lo largo de la vida adulta.
- b) El flujo sanguíneo se reduce, siendo este un 40% y un 60% comparados con el flujo sanguíneo a este órgano en adultos jóvenes.
- c) Existe una disminución de la capacidad fagocitaria de las células de Kupffer.
- d) Se produce una reducción de la actividad del citocromo P 450 (CYP450).

Estas alteraciones funcionales pueden contribuir a la aparición de enfermedades hepáticas, donde una de las causas etiológicas podría ser el uso inadecuado de algunos medicamentos, secundaria al déficit en el proceso de biotransformación de sustancias exógenas en las que interviene el citocromo P450 (Bruguera, 2014).

La reducción del flujo sanguíneo hepático tiene importancia en la metabolismo de los fármacos cuya extracción se efectúa básicamente en el primer paso de la circulación a través del hígado (Bruguera, 2014).

Los cambios relacionados con la edad en el aclaramiento hepático puede variar mucho según el tipo de enzimas metabolizantes. Con respecto a la actividad de las enzimas de fase 1, oxido-reducción, se ha demostrado que las oxidasas del CYP450 pueden disminuir en aproximadamente un 30% entre las personas de 70 años o más en comparación con los adultos jóvenes. Esto puede afectar especialmente a la isoforma Citocromo 3A4 (CYP3A4) y puede conducir a una disminución significativa en la tasa de eliminación de los sustratos de CYP3A4 (Pea, 2018).

Se ha estimado que el aclaramiento (CL) de los sustratos de CYP3A4 puede disminuir entre un 30% y un 50% en las persona de 65 años en comparación con los adultos jóvenes (Bellmann-Weiler & Weiss, 2009; Flores et al, 2016; Pea, 2018).

La actividad de las enzimas sintéticas de fase 2, como uridina difosfato glucoronil transferasa (UDP) y glutatión S-transferasa, generalmente se conserva, de modo que el CL de los

fármacos moderadamente lipofílicos que son bitransformados por estas enzimas a menudo no se modifica y es muy similar al observado entre los adultos jóvenes (Flores et al, 2016; Pea, 2018).

2.1.2 Cambios en la función renal en los adultos mayores

Con respecto a la función renal y la eliminación de fármacos, se sabe que la función renal disminuye con el envejecimiento. En consecuencia, el CL de los antibióticos hidrofílicos que se eliminan principalmente por vía renal, puede disminuir significativamente aún sin la presencia de disfunción renal en comparación con los adultos jóvenes (Pea, 2018).

Por esta razón, se recomiendan adaptaciones de la dosis tomando en cuenta el aclaramiento de creatinina (CLCr), sin embargo, las adaptaciones de la dosis son diferentes para los distintos antibióticos en relación con el perfil específico de seguridad y tolerabilidad (índice terapéutico) de cada agente (Pea, 2018).

La tasa de filtración glomerular (TFG), la secreción tubular y el flujo sanguíneo renal disminuyen con la edad. La TFG, medida por la creatinina y la inulina excretadas, exhibe una disminución casi lineal desde los 20 a los 80 años, mientras que la creatinina sérica (SCr) aumenta poco hasta una edad muy avanzada, debido a la producción reducida de creatinina correspondiente a la pérdida de masa muscular con el envejecimiento (Pea, 2018).

Una ecuación para estimar la TFG se define como aquella que tiene la suficiente precisión para que al menos el 75% de las estimaciones realizadas se encuentren dentro de $\pm 30\%$ de la TFG medida. Las ecuaciones basadas en la concentración plasmática de creatinina o cistatina C generalmente estiman la TFG con suficiente e igual precisión, pero el valor medio de la TFG estimada basada tanto en la creatinina como en la cistatina C es más precisa que las ecuaciones basadas solo en una de ellas. Esto se aplica especialmente a pacientes adultos con TFG baja (<30 ml / min / $1,73$ m²) y niños (Raman et al., 2017).

En 1976, Cockcroft y Gault estuvieron entre los primeros autores que demostraron que CLCr se correlacionó inversamente con la edad, casi de forma lineal. Ellos validaron una

fórmula basada en la edad y SCr que ha sido y aún es ampliamente utilizada en todo el mundo para estimar la función renal (Pea, 2018).

La fórmula de Cockcroft-Gault (CG), es el método más utilizado en los estudios realizados con antibióticos para estimar la función renal, como ya se mencionó previamente, esta se ajusta a la SCr, la edad, el sexo y el peso corporal magro, posterior a la creación de esta se han formulado otras (Herring & Williamson, 2007a; Raman et al., 2017).

La ecuación creada basada en el estudio Modificación de la dieta en enfermedad renal, por sus siglas en inglés, MDRD, desarrollada más recientemente ,calcula la TFG en función de la edad, el sexo, la raza (negra o no negra), la SCr , la albúmina sérica y el nitrógeno ureico en sangre. Ni una versión abreviada de la ecuación MDRD, que elimina la albúmina sérica y el nitrógeno ureico en sangre, ni la fórmula CG ha mostrado una buena correlación con el aclaramiento renal real en poblaciones ancianas. Un estudio prospectivo de 380 sujetos de 18 a 88 años comparó las estimaciones con el CL de inulina medido directamente y encontró que tanto la fórmula GC como la MDRD abreviada subestimaban la TFG en pacientes mayores (Herring & Williamson, 2007a; Musso et al., 2016).

En algunas de las bibliografías revisadas se indica que la estimación abreviada de MDRD fue más precisa en pacientes con TFG baja; por lo tanto, mostró una mejor correlación con la TFG medida en los sujetos mayores. Otro estudio determinó que la fórmula CG sobrestima la función renal en los PAM que están desaconicionados o desnutridos con SCr anormalmente baja. En consecuencia, no solo se debe considerar la precisión de una estimación de la función renal con respecto a la edad, sino también con respecto al estado nutricional y funcional. En pacientes de edad avanzada con SCr baja (menos de 1.0 mg / dL), una práctica común es reemplazar la SCr con un valor de 1.0 mg / dL para prevenir la sobreestimación de la función renal en cualquiera de las ecuaciones. Sin embargo, el único estudio para evaluar esta práctica ha encontrado que todavía sobrestima el CLCr (Herring & Williamson, 2007a; Raman et al., 2017).

Se debe señalar que las ecuaciones que calculan la TFG basadas en los valores de SCr pueden estar sesgadas, ya que estos valores pueden variar significativamente según el estado

metabólico del paciente, la masa muscular, el estado de hidratación, algún tipo de medicación y la manipulación tubular de la creatinina. Todos estos factores podrían inducir a errores en aquellas ecuaciones que utilizan valores de SCr para estimar la TFG (Raman et al., 2017).

Si se analizan los estudios que se han realizado se encuentra que la precisión de la ecuación de CG es insuficiente, en particular con TFG <60 ml / min / $1,73$ m², a pesar de ser la más utilizada históricamente en la mayoría de estudios antiguos (Raman et al., 2017).

Las limitaciones de la creatinina discutidas anteriormente también han llevado al desarrollo de ecuaciones de TFG basadas en otros biomarcadores séricos. Uno de esos biomarcadores que se ha abierto camino en la atención clínica es la cistatina C. Este marcador es una proteína producida por todas las células nucleadas, entre sus características tenemos que se filtra libremente a través de los glomérulos, además de ser reabsorbido y degradado por los túbulos proximales (Raman et al., 2017).

Las guías de práctica clínica de KDIGO de 2012 han recomendado el uso de la ecuación CKD-EPI, esto se debe a que la cistatina C aún no está disponible para uso diario en todos los centros. Las guías sugieren que las ecuaciones basadas en cistatina C se limiten al uso en individuos con TFG entre 45 y 59 ml / min / $1,73$ m sin otra evidencia de enfermedad renal crónica (ERC) para verificar la presencia de ERC (Raman et al., 2017).

Aunque ninguna ecuación de estimación es óptima en todas las circunstancias, la TFG utilizando la ecuación de creatinina CKD-EPI se recomienda para uso clínico, dado que esta es la que más se acerca a la TFG en adultos mayores tomando en cuenta los cambios fisiológicos que ocurren con la edad. Además, esta fórmula incluyó en su estudio pacientes con y sin enfermedad renal diagnosticada, diabéticos, receptores y donantes de trasplante, así como excluyó el uso del peso, disminuyendo así el sesgo en pacientes obesos y edematosos. En su estudio inicial incluyó un 15% de mayores de 65 años, algo que no incluyó formulas como MDRD y CG (Aloy et al., 2020; Levey & Inker, 2017).

2.2 Cambios Farmacocinéticos y Farmacodinámicos en el adulto mayor

Desde el momento en que se administra un antibiótico a un paciente, este pasa por unos procesos que condicionan sus concentraciones plasmáticas y tisulares y, por tanto, el resultado clínico. La evolución de la concentración del fármaco en los diferentes fluidos del paciente a lo largo del tiempo es estudiada por la farmacocinética. Tras la administración de un fármaco, este sufre procesos que condicionan la cinética del fármaco y el perfil concentración-tiempo, que puede caracterizarse por los parámetros farmacocinéticos, como aclaramiento renal, volumen de distribución, unión a proteínas o biodisponibilidad (Asín-Prieto et al., 2015).

Una vez que el fármaco alcanza el sitio de acción a la concentración requerida, produce el efecto deseable por su mecanismo de acción, lo que se estudia en la farmacodinamia. En la terapia antimicrobiana, el efecto se produce sobre el patógeno bacteriano responsable de la infección. El principal indicador del efecto de los antibióticos es la MIC o concentración mínima inhibitoria. Esta proporciona información sobre la susceptibilidad del patógeno frente al antibiótico. La MIC se define como la concentración mínima del antibiótico capaz de inhibir el crecimiento bacteriano. Su estimación es fácil y sencilla de realizar mediante diferentes metodologías (Asín-Prieto et al., 2015).

La penetración a tejidos depende de variables como difusión, transporte activo, liposolubilidad, y unión a proteínas; variables que a menudo cambian con el envejecimiento y que en ocasiones no se consideran a la hora de prescribir dosis y tiempo de terapia. Por ejemplo, en infecciones del sistema nervioso central, los antimicrobianos lipofílicos no ionizados como rifampicina y metronidazol penetran ampliamente, mientras que la mayoría de los beta-lactámicos, quinolonas y glicopéptidos tienen una penetración limitada y requieren ser administrados en dosis máximas. Los aminoglucósidos y las cefalosporinas de 1ª y 2ª generación tienen mínima penetración. (Le, 2019).

2.2.1 Cambios Farmacocinéticos ocurridos en el envejecimiento

Ya establecido que ocurren varios cambios fisiológicos relacionados con la edad que pueden afectar la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, se empezará a abordar los cambios que suceden en estos en los adultos mayores.

Los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento y las comorbilidades alteran la distribución, el metabolismo, la excreción y las interacciones del fármaco (ver cuadro 1). En ocasiones, se requieren reducciones de la dosis de antibióticos en adultos mayores debido a cambios en la función renal o predisposición a efectos secundarios importantes. Además, las interacciones de los antibióticos son más frecuentes porque la mayoría de los adultos mayores utilizan varios medicamentos (Halter et al., 2017; Jansen & Brouwers, 2012).

Los cambios farmacocinéticos en los pacientes de edad avanzada incluyen una reducción del aclaramiento renal y hepático y un aumento del volumen de distribución de los fármacos liposolubles (por tanto, prolongación de la vida media de eliminación). De ahí que la necesidad de un ajuste adicional parece necesaria ya que un enfoque simple basado solo en el aclaramiento renal no es suficiente (Asín-Prieto et al., 2015).

Algunos otros medicamentos como lo podrían ser la digoxina, warfarina, agentes hipoglucemiantes orales, teofilina, antiácidos, y antagonistas de los receptores H₂ tienen interacciones significativas con antibióticos comúnmente prescritos. Las concentraciones de los fármacos pueden aumentar (por ejemplo: aumento de la toxicidad de la digoxina asociada con macrólidos, tetraciclinas o Trimetropima) o disminuir (por ejemplo: reducción de la absorción de quinolonas con la administración concomitante de antiácidos) (Halter et al., 2017).

Estos cambios y la mayor incidencia de efectos secundarios en las PAM a menudo llevan a la práctica de "empezar con poco e ir avanzando despacio" cuando se administran nuevos medicamentos. Sin embargo, para los antibióticos, esta no es una estrategia adecuada (Halter et al., 2017).

Por otro lado se debe tomar en cuenta la adherencia, la cual puede verse limitada por una función cognitiva deficiente, una comprensión inadecuada del régimen farmacológico, problemas de audición o visión y polifarmacia. Los estudios sugieren que cualquier régimen que requiera una dosis mayor a dos veces al día se asocia con tasas de adherencia muy bajas (Herring & Williamson, 2007; Weber et al., 2009).

Los cambios cinéticos juegan un papel muy importante en el riesgo de interacciones farmacológicas en todos los pacientes, pero debido a los cambios que ocurren con la edad se vuelven más importantes de tomar en cuenta a la hora de realizar prescripciones de antibióticos en los adultos mayores (Corsonello et al., 2015; Turnheim, 2003).

Cuadro 1

Cambios fisiológicos asociados a la edad en el adulto mayor

Parámetro Farmacocinético	Cambios fisiológicos asociados a la edad
Absorción	↑ tiempo de vaciamiento gástrico ↓ pH gástrico ↓ Movilidad gástrica ↓ Superficie Absortiva
Distribución	↓ Masa corporal magra ↑ grasa corporal ↓ Albumina Sérica ↑ α 1 -ácido glicoproteína
Eliminación	↑↓ Actividad enzimática ↓ Flujo sanguíneo hepático ↓ Flujo sanguíneo renal ↓ tasa filtración glomerular ↓ secreción tubular

Modificado: (Gallagher et al., 2018)

Los cambios farmacocinéticos que se van a observar son:

Absorción

En el tracto gastrointestinal hay varias alteraciones con la edad que pueden afectar la absorción de los fármacos:

- Aumento del pH gástrico, ya sea por una reducción de la producción de ácido relacionada con la edad, o el uso frecuente de medicamentos reductores de ácido
- Disminución del área de superficie intestinal y del flujo sanguíneo esplácnico, lo que puede reducir la absorción de la mayoría de los antibióticos
- Disminución del vaciamiento gástrico y de la actividad peristáltica, lo que puede disminuir y / o retrasar la absorción.

En general, estos cambios pueden disminuir la velocidad pero no reducen significativamente la absorción (Benson, 2017; Giarratano et al., 2018).

Varios antibióticos actualmente disponibles tienen una biodisponibilidad oral de buena a excelente (p. Ej., Fluoroquinolonas, triazoles y oxazolidinonas), pero los cambios relacionados con la edad también afectan otras vías de absorción, como la dérmica, bucal y conjuntival (Benson, 2017).

Se ha establecido que algunos antimicrobianos como itraconazol, sulfonamidas, dapsona, y la pirimetamina exhiben una absorción reducida en esta población (Gallagher et al., 2018; Nau et al., 2018).

Distribución

El VD no representa compartimentos anatómicos o fisiológicos reales y se ve afectado por una variedad de factores que incluyen la unión a proteínas plasmáticas, la lipofilia, la unión a tejidos y los transportadores de membrana. Con la edad, como ya se mencionó previamente, el tejido adiposo aumenta y la masa muscular disminuye, lo que afecta la eliminación de agentes antibióticos altamente lipofílicos, como rifampicina, fluoroquinolonas, macrólidos,

oxazolidinonas, tetraciclinas, anfotericina B y la mayoría de los antimicóticos imidazólicos (Benson, 2017).

El descenso relacionado con la edad en el agua corporal total, contrae el VD de los fármacos hidrófilos (por ejemplo, aminoglucósidos, B-lactámicos y glicopéptidos). Los fármacos que tienen unión a las proteínas también se pueden afectar si existe disminución de la albúmina circulante con un resultado neto de un aumento de las concentraciones de droga (Benson, 2017; Giarratano et al., 2018; Massoud et al., n.d., 2017).

Se debe tener claro que para los pacientes de edad avanzada con infecciones graves, el tratamiento con fármacos hidrofílicos, como aminoglucósidos y glicopéptidos, se debe iniciar siempre con dosis de carga completas, cuando se recomiende. Los ajustes de la función renal solo se aplican a los regímenes de mantenimiento subsiguientes (Benson, 2017) (Hutchison & O'Brien, 2007)

Varios factores que pueden afectar la distribución de medicamentos incluyendo la composición corporal, la concentración de proteínas plasmáticas y la distribución de la sangre a varios órganos y tejidos. Como se mencionó previamente la capacidad de un fármaco de distribuirse al espacio extravascular depende de su solubilidad en lípidos. Algunos fármacos liposolubles como lo son el cloranfenicol, metronidazol y rifampicina penetran estas áreas en mayor medida que fármacos hidrosolubles como los betalactámicos, aminoglucósidos y la vancomicina. Una reducción del peso corporal total asociado a la edad da como resultado una alteración de la distribución del fármaco en las personas mayores. Además de la disminución del agua corporal total, la pérdida continua de masa corporal magra, también contribuye a un cambio significativo en la composición corporal, además del aumento de la grasa total (Andrés et al., 2019; Gallagher et al., 2018; Herring & Williamson, 2007).

La proporción del tejido adiposo en relación con el peso corporal total se estima que aumenta entre un 18% y un 33% en hombres de edad avanzada y 33-48% en mujeres de edad avanzada. Debido a este aumento en el porcentaje de grasa corporal, el volumen aparente

de distribución de fármacos liposolubles, aumenta con la edad. Si la dosis no se modifica puede resultar en acumulación y efecto prolongado de los fármacos (Gallagher et al., 2018).

Metabolismo

El flujo sanguíneo esplácnico disminuye con la edad, lo que también reduce el metabolismo de primer paso y, por lo tanto, aumentan las concentraciones séricas de fármacos metabolizados en este paso como lo son los macrólidos, fluoroquinolonas (excepto levofloxacino), clindamicina, tetraciclinas, antifúngicos imidazólicos (excepto fluconazol), sulfametoxazol / trimetoprima y rifampicina (Benson, 2017).

Las alteraciones en el metabolismo de primer paso afectan solo a los antibióticos administrados por vía oral (Benson, 2017).

El metabolismo hepático de fase I (oxidación, reducción, hidrólisis) disminuye con la edad, siendo los sistemas enzimáticos del citocromo P-450 las vías primarias. Las vías de la fase II (metilación, sulfatación, acetilación, glucuronidación, etc.) no se ven afectadas en gran medida por la edad. Algunos medicamentos se metabolizan por vías de fase I, seguidas por el metabolismo de fase II, pero muchos otros son metabolizados solo por uno u otro. Debido al mayor número de medicamentos que se recetan típicamente para pacientes de edad avanzada, muchos de los cuales pueden interactuar con los antibióticos a través del citocromo P-450 u otros mecanismos y la escasez de datos que se tienen en esta área, actualmente no hay una delimitación clara con respecto a cuál de estos cambios metabólicos predominará en un paciente determinado (Benson, 2017; Giarratano et al., 2018; Reeve et al., 2017).

Por otro lado, la evidencia sugiere que la magnitud de la variabilidad genética entre pacientes eclipsa los efectos de la edad sobre el metabolismo de los fármacos (Benson, 2017), se ha encontrado también que a medida que el gasto cardíaco disminuye y aumentan las

comorbilidades como insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se reduce el flujo sanguíneo al hígado, lo que prolonga la vida media de los fármacos eliminados en el hígado (Aymanns et al., 2010; Herring & Williamson, 2007).

Cuando se habla de metabolismo hepático se debe hacer mención de los efectos secundarios de algunos antibióticos como lo es la colestasis o el deterioro de las pruebas hepáticas ya que estas podrían ocurrir con más frecuencia en pacientes de edad avanzada, siendo más comúnmente asociados con el ácido clavulánico, flucloxacilina, rifampicina, macrólidos o azoles (Stalam & Kaye, 2004).

En pacientes con enfermedad hepática, el CL de muchos fármacos puede verse afectado; sin embargo, la magnitud del deterioro de la función metabólica no ha sido cuantificado por un solo parámetro. El CL metabólico puede reducirse aún más en la etapa terminal de una cirrosis hepática. El mayor riesgo de acumulación existe en pacientes con enfermedades concomitantes, hepáticas y renales, por lo que cuando hay una disminución del aclaramiento renal, la presencia de disfunción hepática y ascitis concomitantes, prolonga la vida media de eliminación de muchos antibióticos (Carlo & Alpert, 2015; Lalueza Broto & Pilar Lalueza Broto, 2011; McKinnon & Davis, 2004; Reeve et al., 2017).

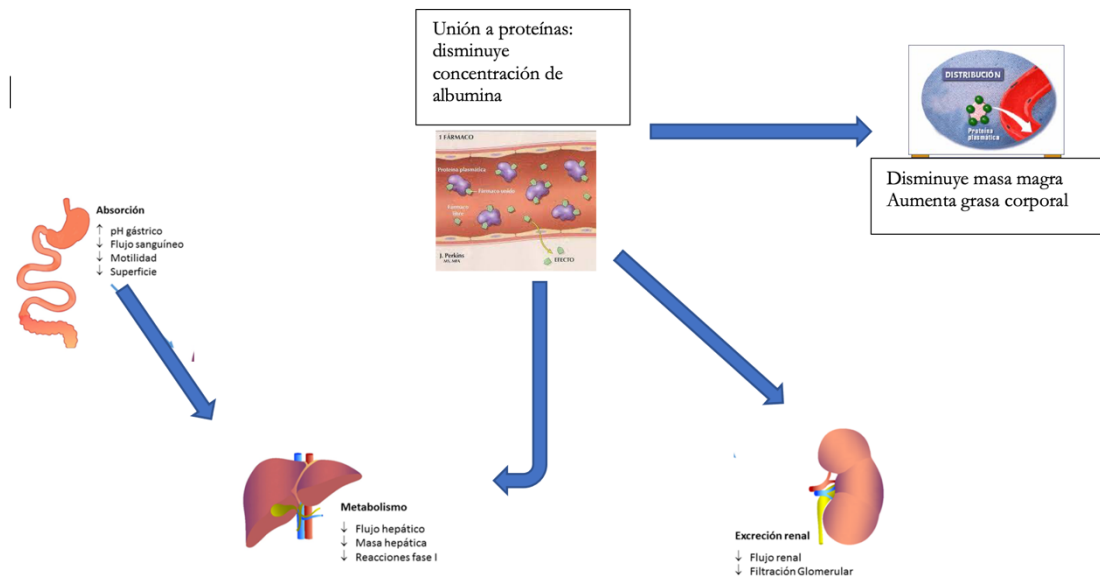
Eliminación

Con la edad, el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular disminuyen el CL de los fármacos eliminados por vía renal. Los pacientes mayores de 80 años tienen una disminución del 40% en la función renal en comparación con los adultos de mediana edad. La disminución del aclaramiento renal de los antibióticos es directamente proporcional al aumento de la vida media. Es importante destacar que el aumento de la semivida no solo requiere una disminución de la dosis diaria para evitar la toxicidad, sino que también altera el tiempo necesario para lograr concentraciones séricas adecuadas, lo cual es importante,

sobre todo para los medicamentos con índices terapéuticos estrechos, los cuales en los adultos mayores pueden ser aun más estrechos. (p. ej., vancomicina, aminoglucósidos) (Benson, 2017).

La mayoría de los agentes antibióticos, incluidos la mayoría de los betalactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, vancomicina y sulfonamidas, se excretan por los riñones. Los dos más importantes procesos fisiológicos implicados en la excreción renal son la filtración glomerular y la secreción tubular activa a nivel de los túbulos proximales. La reabsorción renal, es un proceso pasivo por el cual los medicamentos vuelven al cuerpo a través de la red capilar peritubular (Levey & Inker, 2017; Raman et al., 2017). La disminución del volumen y el peso del riñón asociada a la edad se correlaciona bien con la pérdida del número total de glomérulos, además, ocurre una disminución del flujo sanguíneo renal debido a cambios vasculares intrarrenales relacionados con la edad y pérdida de la capacidad de excreción y reabsorción tubular en la población que envejece. Debido al deterioro (Musso et al., 2016) habitual de la función renal con la edad, los pacientes geriátricos están en riesgo de una mayor disminución de la función renal debido a procesos patológicos como la deshidratación, enfermedad cardíaca, diabetes mellitus, e hipertensión (Falcone et al., 2020; Gallagher et al., 2018; M. Quintas, & S. Gram, 2011; Raveh et al., n.d.).

Figura 1
Farmacocinética en el adulto mayor



Basado y Modificado: (Falcone et al., 2020)

2.2.2 Cambios Farmacodinámicos en el envejecimiento

Existen cambios relacionados con la edad, incluidas diferencias en la densidad, afinidad o acción de los receptor a nivel de los tejidos, que alterarían la farmacodinámica del fármaco, esto ocurre en casi todos los medicamentos. En el caso de los antibióticos, los receptores diana son "externos" al huésped y, por lo tanto, los efectos de estos en esos receptores (una vez que el fármaco se administra en el sitio) no se ven afectados por la edad del paciente (Benson, 2017).

Como ocurre con la mayoría de los fármacos, la administración de los antibióticos a su sitio de acción depende en gran medida de las propiedades químicas, incluida la lipofilia, el peso molecular y la unión a proteínas, mientras que la acción del antibiótico en el receptor diana depende casi por completo de su estructura molecular, forma, y carga. (Benson, 2017).

Los parámetros farmacodinámicos definen la relación entre la concentración de antimicrobianos y el efecto observado sobre el patógeno diana en el cuerpo. Los factores que contribuyen a la farmacodinámica incluyen la concentración máxima del fármaco (C_{max}), el área bajo la curva de eliminación (AUC), la concentración mínima inhibitoria (MIC) del organismo, la duración de los efectos bactericidas, los efectos postantibiótico, tasa de tiempo de muerte y tasa de desarrollo de resistencia (Jarrell et al., 2015).

Los antimicrobianos exhiben su destrucción en función de la dependencia del tiempo, la dependencia de la concentración o una combinación de dependencia del tiempo y la concentración (ver tabla 2), definida como la relación AUC: MIC, donde la MIC se define como la concentración mínima de un fármaco antibacteriano que previene el crecimiento visible de un organismo, generalmente un aumento de 10 veces en la densidad de unidades formadoras de colonias bacterianas (UFC) (Jarrell et al., 2015).

El grupo de antibacterianos dependientes del tiempo, se correlacionan mal con la concentración pico sérica, más bien, el mejor predictor del éxito clínico es la cantidad de tiempo en que la concentración del fármaco antibacteriano permanece por encima de la MIC. El grupo de antibacterianos dependientes de la concentración, la tasa y la extensión de la actividad bactericida de estos fármacos aumenta proporcionalmente a medida que suben las concentraciones de fármaco, incluso cuando las concentraciones están sustancialmente por encima de la MIC del organismo. (Gallagher et al., 2018)

Cuadro 2

Farmacodinámica de antibióticos comunes

Clase Antibiótico	Perfil Farmacodinámico	Parámetro Farmacodinámico a optimizar
Aminoglucósidos	Concentración dependiente	Pico: MIC
Penicilinas	Tiempo dependiente	Tiempo > MIC
Cefalosporinas	Tiempo dependiente	Tiempo > MIC
Carbapenémicos	Tiempo dependiente	Tiempo > MIC
Vancomicina	Tiempo dependiente	AUC: MIC
Lipopéptidos	Concentración dependiente	AUC: MIC; pico: MIC
Oxazolidinonas	Tiempo dependiente	AUC: MIC
Lipoglicopéptidos	Concentración dependiente	AUC: MIC
Fluoroquinolonas	Concentración dependiente	AUC: MIC
Macrólidos	Tiempo dependiente	AUC: MIC
Sulfametoxazol-trimetoprima	Datos limitados	Datos limitados

Modificado: (Eyler & Shvets, 2019)

Acción dependiente del tiempo

La acción dependiente del tiempo es el porcentaje acumulativo de tiempo en el que la concentración de fármaco libre supera la MIC del organismo. (Jarrell et al., 2015)

Para algunos antibióticos, la destrucción de bacterias se correlaciona mejor con la cantidad de tiempo en las que las concentraciones superan un cierto umbral, generalmente la MIC, este sería un modelo de farmacodinamia conocido como destrucción de bacterias dependiente del tiempo ($T > MIC$). La dependencia del tiempo implica la independencia de la concentración. Para estos fármacos, cuando se alcanza una concentración óptima, el aumento adicional de la concentración no aumenta la tasa de muerte bacteriana, posiblemente debido a que los sitios de unión disponibles se acercan a la saturación. (Benson, 2017).

La mejor manera de reducir las dosis de estos medicamentos para evitar la toxicidad causada por la disminución del aclaramiento renal en pacientes de edad avanzada es disminuir la dosis y continuar con el mismo intervalo de dosificación. (Benson, 2017).

Los ejemplos prototípicos de antimicrobianos dependientes del tiempo son los betalactámicos, que incluyen a las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. En el caso de las penicilinas y los carbapenémicos, la destrucción máxima se produce cuando la concentración de antibiótico se mantiene por encima de la MIC durante al menos el 40% al 50% del intervalo de dosificación ($T > MIC$), mientras que las concentraciones de cefalosporinas deben alcanzar entre el 60% y el 70% $T > MIC$ (Asín-Prieto et al., 2015; Jarrell et al., 2015).

El porcentaje de tiempo por encima de la MIC es muy importante en la dosificación de b-lactámicos, ya que estos fármacos exhiben poco o ningún efecto posterior a su administración y no suprimen el crecimiento bacteriano después de la exposición, lo que permite que los microorganismos continúen su crecimiento (Jarrell et al., 2015).

Acción dependiente de la concentración

La tasa de destrucción bacteriana de los antibióticos cuyos sitios de acción se encuentran intracelularmente (inhibición de la síntesis de proteínas a través de la unión de ribosomas, interferencia con el superenrollamiento del ADN y la transcripción, entre otros) suele depender de la concentración del antibiótico, siendo la correlación más fuerte que la relación entre la concentración máxima (C_{max}) y la MIC. Para los pacientes mayores con función renal disminuida que están siendo tratados con este tipo de medicamentos, la reducción de los regímenes de dosificación se logra aumentando el intervalo de dosificación (p. Ej., Cambiando de 6 a 8 horas, de 12 a 24 horas) y manteniendo la misma dosis, maximizando así las concentraciones séricas máximas. (Benson, 2017)

La acción dependiente de la concentración se maximiza mediante la C_{max} en un intervalo de dosificación dividido por la MIC. Los ejemplos prototípicos de fármacos antimicrobianos

dependientes de la concentración son los aminoglucósidos, también fluoroquinolonas, polimixinas, daptomicina o metronidazol (Asín-Prieto et al., 2015; Jarrell et al., 2015).

Los primeros estudios de las proporciones óptimas de C_{max} : MIC de aminoglucósidos utilizaron los fármacos como monoterapia para el tratamiento de infecciones por gramnegativos. Esta práctica se ha abandonado en gran medida desde la aprobación de los b-lactámicos de espectro extendido y los datos que demuestran tasas de mortalidad más altas con la monoterapia con aminoglucósidos frente a la monoterapia con b-lactámicos o la terapia de combinación de aminoglucósidos / b-lactámicos, con la excepción de los pacientes tratados para una infección del tracto urinario. Además, en ausencia de neutropenia o infección por pseudomonas, la terapia de combinación de b-lactámicos / aminoglucósidos no proporciona ningún beneficio adicional (Jarrell et al., 2015).

Acción dependiente de la concentración y del tiempo

La destrucción bacteriana dependiente de la concentración y del tiempo ocurre cuando el efecto antimicrobiano está definido por el AUC del fármaco libre durante un período de 24 h dividido por la MIC. La vancomicina, la daptomicina, el linezolid y las fluoroquinolonas son ejemplos de fármacos con este tipo de acción. Tanto la linezolid como la vancomicina han demostrado una mayor eficacia clínica cuando se maximiza el AUC: MIC, particularmente en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior (Jarrell et al., 2015).

2.2.3 Cambios en la farmacocinética y farmacodinamia asociados a la hipoalbuminemia

Los efectos de la hipoalbuminemia sobre la farmacocinética antibacteriana rara vez se consideran, pero pueden ser clínicamente importantes. Mecánicamente, la hipoalbuminemia conduce a una mayor cantidad de moléculas de fármaco no unidas en el suero que pueden "escapar" del torrente sanguíneo y distribuirse a los tejidos en mayor medida que cuando hay una unión "normal" de la albúmina. Desde el punto de vista farmacocinético, esto se traduce en un VD mayor, porque la concentración inicial más alta del fármaco libre se distribuye más rápidamente en el compartimento extravascular, lo que da como resultado concentraciones totales más bajas en el compartimento intravascular durante la fase de distribución (Sime et al., 2015; Ulldemolins et al., 2011).

En el caso particular de VD, es probable que la hipoalbuminemia afecte este parámetro de manera más significativa para los fármacos hidrofílicos. Esto puede conducir a una posible infradosificación y concentraciones subterapéuticas. Si se altera la farmacocinética, esto tendrá un efecto posterior en la farmacodinamia y, por lo tanto, en el efecto farmacológico (Ulldemolins et al., 2011).

Después de la fase de distribución del fármaco, la fase de eliminación es impulsada por la eliminación del fármaco del compartimento intravascular. Como los riñones y el hígado solo pueden eliminar las moléculas no unidas, las concentraciones más altas de antibacteriano no unido parecen conducir a un aumento del aclaramiento renal y / o hepático total.

Las variaciones anteriores en la farmacocinética de los antibacterianos altamente unidos a proteínas tienen consecuencias significativas para la farmacodinamia antibacteriana. En el caso de los antibacterianos dependientes del tiempo, el aumento de la eliminación puede reducir el tiempo durante el cual la concentración de antibacteriano libre, se mantiene por encima de la MIC de las bacterias durante todo el intervalo de dosificación ($T > MIC$) cuando se tratan bacterias menos susceptibles. Para los antibacterianos dependientes de la concentración la relación entre la C_{max} y la MIC (C_{max} / MIC) puede ser menor debido al aumento de VD aunque un aumento de la fracción libre del fármaco en la hipoalbuminemia

puede mitigar este efecto y mantener concentraciones adecuadas. Para los antibacterianos dependientes de la concentración con dependencia del tiempo, la relación objetivo entre AUC durante 24 horas (AUC_{24}) y la MIC de las bacterias también puede verse comprometida, ya que AUC_{24} es una función tanto de CL como de VD (Sime et al., 2015; Ulldemolins et al., 2011).

Capítulo 3: Importancia de Farmacocinética y Farmacodinámica

3.1 Modificaciones De Fármacos Basadas En Modelos Farmacodinámicos

Terapia con aminoglucósidos una vez al día: Está bien documentado que las dosis diarias totales de aminoglucósidos administradas en una sola infusión son al menos tan efectivas como las dosis diarias divididas. Este método aprovecha varios principios de la farmacodinamia que se han observado con los aminoglucósidos. La dosis más alta alcanza concentraciones séricas elevadas, lo que maximiza la relación entre el pico y la MIC. El intervalo más largo entre dosis es posible debido al efecto postantibiótico (destrucción bacteriana continua o inhibición cuando las concentraciones séricas han disminuido por debajo de la MIC) observado con medicamentos de esta clase. Las concentraciones séricas más altas parecen aumentar la destrucción de bacterias sin aumentar los efectos tóxicos. De hecho, existe evidencia sustancial de que los efectos adversos disminuyen con este método (Benson, 2017).

La introducción de antibióticos más nuevos con espectros similares y menor toxicidad ha dado como resultado que los aminoglucósidos se usen con poca frecuencia, especialmente en pacientes mayores de 65 años que tienen un mayor riesgo de toxicidad. Sin embargo, para un PAM con función renal normal, y para quien otras opciones tienen relaciones riesgo / beneficio menos favorables, se pueden usar aminoglucósidos una vez al día con recomendaciones posológicas (Benson, 2017).

Infusiones prolongadas: Prolongar la infusión para dosis normales o reducidas de carbapenémicos (imipenem, meropenem y doripenem) y penicilinas de espectro extendido (piperacilina, ticarcilina) y cefalosporinas (ceftazidima, cefepima) atenúa la C_{max} y prolonga la $T > MIC$ (Benson, 2017).

En la era actual de resistencia bacteriana creciente, las infusiones prolongadas de dosis normales o altas pueden incrementar la actividad de estos fármacos frente a patógenos con susceptibilidad intermedia o resistencia de bajo nivel, aunque esto aún no se ha estudiado (Benson, 2017).

Dosis más bajas y frecuentes: Otro enfoque que maximiza la naturaleza dependiente del tiempo de la destrucción bacteriana con B-lactamasas es administrar dosis más pequeñas a intervalos más frecuentes. Por ejemplo, meropenem, 500 mg cada 6 horas, se ha comparado con 1000 mg administrados cada 8 horas, ambos en infusiones de 30 minutos. Para la mayoría de los organismos susceptibles, se ha demostrado que la $T > MIC$ de estos dos regímenes es equivalente. Al igual que con las infusiones prolongadas, se espera que este enfoque produzca una eficacia similar en pacientes de edad avanzada y potencialmente disminuya los eventos adversos y la resistencia debido a la menor exposición diaria total al fármaco (Benson, 2017).

Vías de administración de antibióticos: asociación con farmacocinética en adultos mayores

Administración oral

Existen muchos beneficios de la administración oral en comparación con la administración intravenosa (IV) de antibióticos en pacientes de edad avanzada, incluido el riesgo reducido de infiltración, extravasación, sobrecarga de líquidos, infecciones relacionadas con el catéter y evitación del dolor asociado con la obtención de un acceso IV. La transición de los pacientes de medicamentos IV a orales permite un alta más temprana del hospital (Giarratano et al., 2018).

Entre las dificultades de la vía oral, se encuentra la disfagia, la cual afecta al 15% aproximadamente de los estadounidenses de edad avanzada. En algunos pacientes, la utilización de formulaciones en solución y suspensión en lugar de tabletas y cápsulas puede facilitar el proceso de administración, sin embargo, se deben considerar las características de estas formulaciones líquidas, incluido el sabor, la textura y el volumen requerido (Giarratano et al., 2018).

Otro factor a tomar en cuenta son los pacientes que requieren la utilización de sondas de alimentación, la absorción de los antibióticos puede verse alterada debido a variaciones en el pH del estómago y duodeno, el lugar de administración del medicamento, el tiempo de motilidad gastrointestinal, la absorción del fármaco en la sonda o el uso de una formulación incompatible con la administración de la sonda de alimentación (Giarratano et al., 2018).

Una manera de exponerlo de forma mas simple es mediante un ejemplo, la ciprofloxacina, cuando se administra a través de una sonda de alimentación, se deben usar tabletas trituradas en lugar de una suspensión debido al mayor riesgo de obstrucción de la sonda con la formulación de suspensión, factores a tomar en cuenta al momento de la prescripción.

Otra consideración es el momento de la alimentación enteral que puede afectar la biodisponibilidad de los antibióticos, si se administra concomitantemente con ciprofloxacino a través de una sonda de gastrostomía o yeyunostomía, la biodisponibilidad de ciprofloxacino se reduce en un 27- 67%. Por lo que, la alimentación enteral debe administrarse entre 1 hora antes y 2 horas después de la administración de fluoroquinolonas. Otros ejemplos de medicamentos que deben separarse de la alimentación por sonda enteral incluyen doxiciclina, metronidazol, penicilina V y voriconazol (Giarratano et al., 2018).

Administración Intravenosa

Las características de la piel de los pacientes de edad avanzada, la cual es común que sea más delgada y más posible el desarrollo de hematomas, puede aumentar el riesgo de que estos pacientes sufran desgarros cutáneos, hematomas y otras complicaciones al intentar adquirir y mantener un acceso IV adecuado. Además en una población de pacientes con mayor incidencia de enfermedad cardíaca y mayor riesgo de accidente cerebrovascular y por lo tanto con más probabilidades de utilizar tratamientos con agentes antiplaquetarios y anticoagulantes, lo que aumenta el riesgo de hemorragia como resultado del acceso IV (Giarratano et al., 2018).

Administración Intramuscular

Las formulaciones intramusculares (IM) de muchos antibióticos están disponibles y pueden ser alternativas rentables a las terapias IV. Las formulaciones IM permiten la autoadministración en el hogar, lo que podría facilitar el alta hospitalaria más temprana. Sin embargo, muchos pacientes de edad avanzada pueden no ser candidatos para la autoadministración en el hogar, por lo que se debe utilizar el juicio clínico en estos casos. Los estudios farmacocinéticos IM demostraron una absorción completa en adultos sanos y la farmacocinética en sujetos de edad avanzada está mínimamente alterada. La administración IM podría ser una consideración en pacientes que presentan un acceso IV difícil (Giarratano et al., 2018).

3.2 Mecanismos de defensa del huésped y del envejecimiento

El envejecimiento debilita importantes barreras a las infecciones, incluido el adelgazamiento de la piel, la disminución del reflejo de la tos y los cambios en la anatomía y fisiología genitourinaria (Yoshikawa & Norman, 2017).

Además comorbilidades comunes en adultos mayores como la diabetes mellitus y sus complicaciones pueden comprometer el estado inmunológico de los pacientes, lo que aumenta el riesgo de presentar problemas infecciosos. La alta prevalencia de enfermedad neurovascular aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, lo que resulta en una disfunción de la deglución, lo que a su vez aumenta drásticamente la propensión al desarrollo de neumonía. La pérdida de movilidad y estado funcional aumenta aún más el riesgo y la gravedad de las infecciones y la imposibilidad de volver al funcionamiento inicial. El uso generalizado de fármacos también puede afectar negativamente la función inmune, por ejemplo, los fármacos hipnóticos y los fármacos con efectos anticolinérgicos se asocian con una mayor incidencia de neumonía extrahospitalaria (Yoshikawa & Norman, 2017).

La inmunosenescencia aumenta el riesgo y la gravedad de las infecciones y además afecta la capacidad de los adultos mayores para responder de manera óptima. El envejecimiento afecta

los componentes innatos (naturales) y adaptativos (adquiridos) del sistema inmunológico y deteriora la interfaz entre los dos componentes. Los receptores tipo Toll (TLR), fundamentales para reconocer patrones de moléculas como el lipopolisacárido que comparten varios patógenos, están presentes en las membranas de los macrófagos presentadores de antígenos y las células dendríticas. Cuando se activan, los TLR inician la señalización que conduce a la producción de citocinas inflamatorias y la orquestación de la respuesta del sistema inmunológico adaptativo; sin embargo, la función de TLR disminuye con el envejecimiento. La inmunidad adaptativa en sí misma disminuye con el envejecimiento y la proporción de células T de memoria es mucho más alto en personas mayores que en personas más jóvenes. Esto limita la capacidad de los adultos mayores para responder a nuevos patógenos y quizás, en parte debido a una infección viral crónica, la capacidad de proliferación de las células T se ve afectada con el envejecimiento (Yoshikawa & Norman, 2017).

3.3 Resistencia a múltiples fármacos en adultos mayores

La resistencia a los medicamentos antibióticos es una de las principales preocupaciones en la atención de la salud. Ya que actualmente hay pocos agentes nuevos o con mecanismos de acción en desarrollo. Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de contraer infecciones bacterianas resistentes a los medicamentos debido a múltiples factores, incluidos los más frecuentes y prolongados contactos con el sistema de atención médica, estados de enfermedades crónicas que deterioran la función inmunológica, inmunosenescencia que viene con el envejecimiento normal y uso de dispositivos médicos propensos a la colonización bacteriana (Giarratano et al., 2018).

El aumento de los factores de riesgo para tener una infección por un organismo resistente a múltiples drogas, MDRO por sus siglas en inglés, no debe impedir que se reduzca el uso de los antibióticos cuando sea apropiado, ya que la evidencia disponible sugiere que la edad por sí sola no predice la incidencia de la infección por MDRO (Beckett et al., 2015).

Prevención de la resistencia a los antibióticos

- Prevención de infecciones evitando así la propagación y transferencia de cepas resistentes a los antibióticos.
- Seguimiento de las cepas resistentes a los antibióticos.
- Uso de antibióticos solo cuando sea necesario, por lo que es necesario capacitar y volver a capacitar a los médicos sobre el uso de antibióticos. Los antibióticos deben usarse después de los informes de cultivo y sensibilidad y cuando el paciente tenga síntomas.
- Desarrollo de nuevos antibióticos.
- Deben utilizarse antibióticos de espectro reducido, ya que son más eficaces contra microorganismos específicos que los antibióticos de amplio espectro.
- La resistencia a los antibióticos no se puede prevenir totalmente en esta población. (Buowari, 2017)

3.4 Interacciones de los antibióticos con otras drogas y eventos adversos

La polifarmacia prevalece en la población anciana con un 23% de mujeres no institucionalizadas y 19% de hombres no institucionalizados de 65 años de edad y mayores que usan más de cinco medicamentos recetados, muchos de los cuales tienen estrechos índices terapéuticos. Los mecanismos de las interacciones farmacológicas adversas son muchas, pero la inhibición o inducción del metabolismo de los fármacos se considera la de mayor importancia (Faulkner et al., 2005).

El metabolismo oxidativo por las enzimas del CYP450 es un método de metabolismo de las drogas. Inhibidores e inductores del sistema monooxigenasa hepática incluyen los siguientes agentes antimicrobianos: fluconazol, miconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, sulfonamidas y fluoroquinolonas (Halter et al., 2017).

Los efectos adversos pueden variar desde fiebre y náuseas a reacciones alérgicas importantes, incluida la anafilaxia y colitis asociada. La edad es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad diarreica por *Clostridium difficile*. Los pacientes de edad avanzada experimentan

más frecuentemente RAM que los pacientes más jóvenes (Faulkner et al., 2005; Halter et al., 2017).

Los adultos mayores suelen ser más sensibles a los efectos adversos asociados con las terapias farmacológicas. Una vigilancia de 10 años de informes de eventos adversos en hospitales encontró que los antibióticos son la segunda clase más frecuente de medicamentos asociados con eventos adversos, causando el 20,1% de todos los eventos y el 16,9% de los eventos graves. Generalmente, la frecuencia de los efectos adversos de los medicamentos aumenta con la edad; sin embargo, la edad no ha sido identificada como un factor de riesgo independiente consistente. Un gran porcentaje de eventos adversos prevenibles puede deberse a una dosificación inadecuada basada en una evaluación inexacta de la función renal. La tasa de eventos adversos asociados con una dosificación inadecuada fue del 15% en un estudio realizado en Francia (Chung, 2014; Herring & Williamson, 2007).

La edad avanzada, la enfermedad hepática crónica, el alcoholismo, el abuso de drogas ilícitas y la desnutrición aumentan la probabilidad de experimentar una elevación significativa de las transaminasas (más de tres veces los límites superiores de lo normal) durante el tratamiento con isoniazida, rifampicina y pirazinamida. La hepatotoxicidad también se ha relacionado con el uso de amoxicilina clavulanato en esta población (Herring & Williamson, 2007; Mattappalil & Mergenhagen, 2014).

Las concentraciones de digoxina pueden aumentar con la administración concomitante de eritromicina, claritromicina y tetraciclinas. Se han observado aumentos más drásticos en las concentraciones de digoxina que conducen a toxicidad por digitálicos cuando se usa con itraconazol, que inhibe la eliminación de digoxina. Se recomienda una monitorización estrecha de las concentraciones séricas de digoxina y una consulta de los síntomas del paciente compatibles con la toxicidad de la digoxina cuando se debe coadministrar itraconazol (Herring & Williamson, 2007).

Las interacciones bien conocidas de los antimicrobianos con otros medicamentos cardíacos incluyen aumentos asociados con voriconazol o eritromicina en las concentraciones de verapamilo o diltiazem; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de estos agentes.

Las interacciones entre los antibióticos y estos bloqueadores de los canales de calcio son impulsadas principalmente por la inhibición de las enzimas del citocromo P-450 (CYP450). Además, interactúan con muchas "estatinas", como simvastatina y lovastatina. Las concentraciones séricas de estas estatinas aumentan drásticamente durante la coadministración con potentes inhibidores de la enzima CYP450 3A4, como macrólidos (eritromicina y claritromicina), antifúngicos azólicos (itraconazol, voriconazol, ketoconazol y fluconazol) y telitromicina. Cuando estos agentes se combinan, aumenta el riesgo de rabiomíolisis por estatinas (Herring & Williamson, 2007).

Mediante un mecanismo similar, el voriconazol, el itraconazol y el fluconazol inhiben el metabolismo de la glipizida y otras sulfonilureas a través de CYP450 2C8 / 9, lo que puede provocar episodios hipoglucémicos (Herring & Williamson, 2007).

Los principales efectos adversos asociados con los agentes antibióticos que llevaron a la hospitalización fueron reacciones alérgicas (36,2%), disnea y debilidad (22,5%), efectos gastrointestinales (20,5%) y efectos neurológicos (18,3%). Estos últimos, así como la disnea, la debilidad y los efectos sobre la presión arterial podrían tener importantes implicaciones negativas en los pacientes de edad avanzada, lo que provocaría alteraciones del estado mental, caídas e hipotensión. Además, los factores del paciente que aumentan el riesgo de hospitalización por efectos adversos a drogas incluyen alteraciones en la farmacocinética y la polifarmacia, ambas pertinentes para la población anciana (Giarratano et al., 2018).

Los pacientes de edad avanzada con función renal disminuida como resultado del envejecimiento normal o enfermedad renal crónica tienen un riesgo especial de complicaciones y mortalidad cuando toman antimicrobianos nefrotóxicos, incluidos aminoglucósidos, vancomicina, betalactámicos, rifampicina y algunas de las fluoroquinolonas (Giarratano et al., 2018; Pea, 2018).

Algunos agentes antibióticos pueden prolongar el intervalo QT, lo que aumenta el riesgo de Torsades de pointes (TdP). Estos agentes incluyen metronidazol, telavancina, macrólidos, fluoroquinolonas, hidroxiclороquina, cloroquina, quinina, itraconazol, ketoconazol y fluconazol. Algunos de estos agentes aumentan el riesgo de TdP cuando se toman solos, como

macrólidos, fluoroquinolonas, fluconazol, cloroquina e hidroxicloroquina, mientras que otros aumentan el riesgo cuando se toman concomitantemente con otros agentes que también pueden aumentar el intervalo QT (Arnold, 2017; Giarratano et al., 2018).

3.4.1 INTERACCIONES CON LA DROGAS ANTIMICROBIANOS Y ANTICOAGULANTES

Warfarina: La warfarina es un anticoagulante de uso común tanto para la prevención como para el tratamiento de eventos tromboembólicos. Esta ejerce su efecto anticoagulante al inhibir la activación dependiente de la vitamina K de los factores de coagulación II, VII, IX y X.59 Los antimicrobianos pueden aumentar el efecto anticoagulante de la warfarina mediante la inhibición de CYP 450 2C9 y mediante la reducción de las bacterias productoras de vitamina K en los intestinos. Los medicamentos, los alimentos y las comorbilidades pueden afectar la síntesis bacteriana intestinal de vitamina K (Giarratano et al., 2018; Pea, 2015).

La mala ingesta oral y la desnutrición pueden conducir a una mayor eficacia de la warfarina debido a una menor ingesta y reservas de vitamina K, lo que resulta en una menor producción de factores de coagulación. Con la terapia concomitante de trimetoprima / sulfametoxazol o metronidazol, se debe considerar reducir la dosis de warfarina en un 25% -40%; con fluconazol, considerar reducir la dosis de warfarina en un 25%, para reducir el riesgo de prolongación de INR y el riesgo de hemorragia (Giarratano et al., 2018).

Antimicrobianos y anticoagulantes orales de acción directa: Cuando se inicia la terapia antimicrobiana en un paciente en tratamiento concomitante con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), es importante comprender las posibles interacciones fármaco-fármaco para anticipar y prevenir las interacciones que podrían provocar hemorragia o coagulación. Algunos antimicrobianos afectan el transportador de Glicoproteína P (P-gp) y la función de la enzima CYP 450 3A4, lo que da lugar a interacciones farmacológicas cuando se administran concomitantemente con ACOD. La biodisponibilidad de dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina, se ve significativamente alterada por la administración concomitante de rifampicina, mientras que con la administración concomitante de itraconazol, la exposición a dabigatrán es menor, aumentado significativamente, lo que lleva a un mayor riesgo de hemorragia (Giarratano et al., 2018).

La claritromicina, eritromicina, fluconazol y ketoconazol pueden alterar el metabolismo de rivaroxabán, un inhibidor directo del factor Xa. La administración concomitante de inductores de la enzima CYP 450 y / o inductores del transportador de la P-gp con ACOD provocará un aumento del metabolismo del ACOD, lo que puede conducir a niveles subterapéuticos del fármaco anticoagulante (Giarratano et al., 2018).

Interacciones potenciales fármaco-fármaco o fármaco-enfermedad (ver tabla 2): La polifarmacia prevalece en los adultos mayores, con el 23% de las mujeres no institucionalizadas y el 19% de los hombres no institucionalizados mayores de 65 años de edad usando más de cinco medicamentos recetados. Entre estos medicamentos recetados crónicos se encuentran algunos con índices terapéuticos estrechos, como la warfarina y la digoxina. Cuando la warfarina se combina con metronidazol, trimetoprima / sulfametoxazol o voriconazol, el índice internacional normalizado (INR) puede aumentar varias veces, lo que aumenta el riesgo de hemorragias mayores y menores. Muchos otros antibióticos tienen el potencial de aumentar el INR en menor grado a través de la interacción con las vías metabólicas (p. Ej., Antifúngicos azoles, ciprofloxacina y eritromicina) o mediante la supresión de la producción de vitamina K por la flora bacteriana intestinal (p. Ej., Betalactámicos, fluoroquinolonas, y clindamicina). El uso de rifampicina, nafcilina o griseofulvina con warfarina puede aumentar el metabolismo y disminuir el INR, lo que representa un riesgo de tromboembolismo. Se recomienda una monitorización más frecuente del INR durante la terapia con antibióticos (Arnold, 2017).

Cuadro 3

Interacciones de los antibióticos con otros fármacos

Medicamento	Clase	Antibiótico con el que interacciona	Potencial efecto
Supresor de ácido	Inhibidores de bomba de protones Antagonistas de H ² Antiácidos	Rifampicina Tetraciclinas Ketoconazol Itraconazol Cefuroxime Dapsona	Disminuye la absorción del antibiótico

Anticoagulante	Warfarina	Metronidazol Trimetropima/Sulfametoxazol Ciprofloxacina Eritromicina Azoles antifúngicos: Fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol Rifampicina Nafcilina Griseofulvina	Alteran el INR
Medicamentos para cardiopatías	Antiarrítmicos	Eritromicina, claritromicina Fluoroquinolonas Foscarnet Telitromicina Trimetropima- sulfametoxazol Voriconazol	Prolongación QT
	Digoxina	Eritromicina, claritromicina Tetraciclinas Itraconazol Telitromicina Anfotericina B	Incrementan la concentración de digoxina
	Verapamilo o diltiazem	Eritromicina, claritromicina Itraconazol, Voriconazol Telitromicina Rifampicina Quinupristin/dalfopristin	Alteran la concentración del bloqueador de los canales de calcio
Agentes endocrinos	Sulfonilureas	Trimetropima- sulfametoxazol Azoles antifúngicos: Fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol	Aumentan la concentración de la sulfonilureas, con potencial de hipoglicemia
	Alopurinol	Ampicilina Amoxicilina	Riesgo de rash
	Colchicina	Claritromicina	Aumenta niveles de colchicina
Agentes lipídicos	Simvastatina o lovastatina	Eritromicina Claritromicina Telitromicina Azoles antifúngicos: Fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol	Incrementan la concentración de la estatina con potencial rabiomiólisis

	Todas las estatinas	Daptomicina	Riesgo aumentado de rabdomiólisis
Medicaciones Psiquiátricas/ neuroológicas	Fenitoína	Aciclovir Ciprofloxacina Rifampicina Fluconazol Metronidazol Trimetoprima/sulfametoxazol Caspofungina Doxiciclina Itraconazol Ketoconazol Metronidazol	Altera nivel de fenitoína/ antibiótico

Modificado: (Arnold, 2017; Aymanns et al., 2010)

Capítulo 4: Farmacocinética y farmacodinámica de Antibióticos específicos

Penicilinas

Las penicilinas comparten un núcleo químico común (6-ácido aminopenicilánico) que contiene un anillo de beta- lactámico esencial para su actividad biológica. Tiene una amplia distribución extracelular después de la administración parenteral, con niveles inferiores en el ojo, la próstata y el sistema nervioso central. Sin embargo, con la dosificación adecuada, la penetración adecuada en el líquido cefalorraquídeo es posible (Herring & Williamson, 2007).

La penicilina benzatínica permite la liberación prolongada de penicilina, y alcanzar niveles tisulares adecuados, por lo que es adecuado para el tratamiento de la sífilis. (Herring & Williamson, 2007) .

La penicilina es eliminada principalmente por vía renal por filtración glomerular y secreción tubular activa (Herring & Williamson, 2007) .

La farmacocinética de la ampicilina se evaluó recientemente en el estado estacionario entre 13 pacientes mayores que fueron tratados por neumonía adquirida en la comunidad con ampicilina / sulbactam IV a la dosis de 2 g / 1 g cada 8 h. Entre los pacientes con CL Cr de 55,7 ml / min, se encontró que el CL de ampicilina disminuyó ($36,14 \pm 16,43$ L / h), en comparación con lo observado en controles más jóvenes. Esta diferencia se atribuyó principalmente al deterioro de la función renal.. Estos estudios sugieren que las diferencias farmacocinéticas de las penicilinas en esta población están relacionadas principalmente con el deterioro de la función renal. Sin embargo, gracias al buen perfil de seguridad y tolerabilidad de estos antibióticos, generalmente se requieren adaptaciones de dosis solo cuando hay disfunción renal grave (Pea, 2018).

El control farmacológico de las penicilinas se logra mediante la evaluación periódica del paciente para detectar efectos secundarios y signos de toxicidad. Esto incluye anafilaxia después de la primera dosis de penicilina, desequilibrios electrolíticos (sodio / potasio) e hipersensibilidad neuromuscular. Estos últimos son más propensos a desarrollarse en las PAM debido a los cambios relacionados con la edad antes mencionados y las múltiples condiciones mórbidas coexistentes (insuficiencia renal / insuficiencia cardíaca) (Yoshikawa, 2006)

Cefalosporinas

Las cefalosporinas, estructuralmente están relacionadas con las penicilinas, consisten en un anillo Beta-lactámico unido a un anillo de dihidrotiazolina. Las sustituciones de grupos químicos dan como resultado variaciones en las propiedades farmacológicas y actividades antimicrobianas. Reacciones cruzadas entre penicilinas y las cefalosporinas están relacionadas principalmente con similitudes en la estructura molecular de cadenas laterales; por ejemplo, la penicilina y la cefoxitina tienen similares cadenas, al igual que la ampicilina y cefalexina (Herring & Williamson, 2007)

El mecanismo de acción de las cefalosporinas es análogo al de las penicilinas (Herring & Williamson, 2007):

- (1) unión a proteínas específicas para la penicilina
- (2) inhibición de la síntesis de la pared celular
- (3) activación de enzimas autolíticas en la pared celular

Las cefalosporinas de primera generación no penetran adecuadamente en el cerebro ni líquido espinal y son menos potentes que los agentes de tercera generación; por lo tanto, no se pueden utilizar en el tratamiento de meningitis. Las cefalosporinas de segunda generación son un grupo heterogéneo con marcada diferencias de actividad y farmacocinética. En general, son activos contra organismos gram negativos, con actividad adicional contra organismos aeróbicos. Las cefalosporinas de tercera, cuarta y quinta generación tienen cobertura expandida contra microorganismos gram negativos. (Herring & Williamson, 2007).

La ceftazidima es única entre los de tercera generación que es activa contra *Pseudomona aeruginosa* (*P.aeruginosa*). La actividad contra *Bacteroides fragilis* es variable. El cefepime el único disponible dentro de las cefalosporinas de cuarta generación que es activo contra *Enterobacter* y *Citrobacter*, tiene actividad comparable a la de ceftazidima contra *P. aeruginosa*, y tiene actividad contra gram positivos similar al de la ceftriaxona.(Herring & Williamson, 2007).

Los agentes de tercera y cuarta generación se distribuyen en el líquido extracelular y alcanzan niveles en el líquido ceforraquídeo que excede los necesarios para inhibir patógenos susceptibles. La ceftriaxona se elimina principalmente por excreción biliar, las otras drogas se eliminan principalmente por el riñón y, por lo tanto, requieren un ajuste de dosis en la enfermedad renal (Herring & Williamson, 2007; Joseph Guglielmo & -penicillins, 2015).

La farmacocinética de ceftazidima se evaluó comparativamente después de dosis únicas y múltiples de 2 g IV en 9 voluntarios varones jóvenes sanos y 15 pacientes varones con infecciones bacterianas agudas. Después de ceftazidima IV de 2 g, se demostró que los pacientes de edad avanzada tenían un VD mayor. La farmacocinética de cefotaxima y de su principal metabolito, desacetilcefotaxima, se investigó en 25 pacientes con una edad media de 84 años y una SCr media de 1,25 mg / dl durante el tratamiento a la dosis de 1 g cada 8 h. El CL del fármaco se relacionó inversamente con la SCr y la edad. Específicamente, la eliminación de cefotaxima disminuyó al aumentar la edad por encima de los 60 años, y la cantidad de esta disminución se relacionó principalmente con la función renal.(Pea, 2018).

La farmacocinética de cefodizima se evaluó después de la administración IV de una dosis única de 2 g entre 13 pacientes críticamente enfermos con una edad media de 74,5 años y un CLCr de 67,5 ml / min. Los autores concluyeron que la monitorización del CL renal puede ser útil para prevenir la acumulación tóxica de cefodizima en pacientes críticamente enfermos con disfunción renal (Pea, 2018).

En general, los pocos estudios sobre la farmacocinética de las cefalosporinas en esta población sugieren que las diferencias se atribuyen principalmente a la disfunción renal y que, por lo general, solo se requieren adaptaciones de la dosis en presencia de insuficiencia renal moderada o grave.(Pea, 2018).

Monobactámicos

Aztreonam es el único monobactámico comercializado, llamado así por su anillo beta lactámico monocíclico resistente a muchas beta-lactamasas. Aztreonam es activo contra organismos gram negativos (incluyendo *Pseudomonas*) pero no tiene actividad contra gram positivos o anaerobios. Se parece a la ceftazidima en su actividad contra organismos gram negativos. Por lo tanto, es generalmente efectivo contra *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas spp*, pero impredecible contra *Acinetobacter*, *Enterobacter* y *Citrobacter spp*. Los usos clínicos de aztreonam son limitados debido a la disponibilidad de cefalosporinas de tercera generación con un espectro más amplio de actividad y toxicidad mínima. A pesar de la similitud estructural del aztreonam con la penicilina, no existe reactividad cruzada, por lo que se puede utilizar en pacientes con alergia a la penicilina mediada por Inmunoglobulina E (IgE) (Herring & Williamson, 2007; Joseph Guglielmo & -penicillins, 2015)

Aztreonam puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Exhibe una farmacocinética lineal, independiente de la dosis. Se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, incluidos el músculo esquelético, el tejido adiposo, la piel, los huesos, la vesícula biliar, el hígado, los pulmones, los riñones, los intestinos, el tejido prostático, el miometrio, el endometrio, las trompas de Falopio, los ovarios y el tejido cervical y vaginal. También se distribuye en saliva, esputo, secreciones bronquiales, humor acuoso, bilis, líquido pericárdico, pleural, peritoneal, sinovial y ampolla. Las concentraciones de LCR son generalmente más altas en pacientes con meninges inflamadas. En pacientes con meninges no inflamadas, una dosis de 2 g de aztreonam produce concentraciones de 0,5 y 1 mg / ml en el LCR a 1 y 4 h, respectivamente, en comparación con los niveles en LCR de 2 y 3,2 mg / ml, respectivamente, cuando se administra a pacientes con meningitis. La unión a proteínas se ha medido entre el 56 y el 71%(Yoshikawa, 2006).

Se metaboliza parcialmente a varios metabolitos microbiológicamente inactivos. La semivida de eliminación en pacientes con función renal y hepática normales es de 1,5 a 2,1 h. La semivida de eliminación es ligeramente más prolongada en los adultos mayores, que en los adultos más jóvenes y varía de 1,7 a 4,3 horas en los adultos de 64 a 82 años. La excreción

urinaria del fármaco inalterado a través de la filtración glomerular y la secreción tubular es la ruta principal de eliminación (Yoshikawa, 2006).

Carbapenémicos

Esta clase de fármacos está estructuralmente relacionada con los antibióticos beta-lactámicos con un amplio espectro de actividad que incluye la mayor parte de bacilos gram negativos (incluida *P. aeruginosa*), gram-positivos y anaerobios. Los carbapenémicos son inactivos contra *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *E. faecium* y *S aureus* meticilino resistente (Herring & Williamson, 2007; Joseph Guglielmo & -penicillins, 2015).

No deben usarse de forma rutinaria como primera línea a menos que el patógeno sea multidroga resistente y este sea susceptible a estos agentes. En pacientes hospitalizados por un período prolongado con presunta infección con organismos resistentes, el uso empírico de carbapenémicos es razonable (Herring & Williamson, 2007; Pea, 2018).

Los efectos adversos más frecuentes de los carbapenémicos son diarrea y erupciones cutáneas. Convulsiones, náuseas, vómitos se observan con mayor frecuencia con imipenem. Los pacientes alérgicos a las penicilinas pueden ser alérgicos al imipenem y meropenem también (Herring & Williamson, 2007).

El comportamiento farmacocinético del meropenem se investigó en pacientes de edad avanzada, ya sea durante la infusión intermitente o durante la infusión continua. Zhou y colaboradores evaluaron la farmacocinética de meropenem en pacientes chinos de edad avanzada con infecciones del tracto respiratorio inferior tratados con dosis IV de 0,5-1 g cada 8-12 h infundidas durante 30 minutos (Pea, 2018). El CL de meropenem, se vio influenciado por la función renal y el peso corporal, y fue significativamente menor (5,2 l / h) en comparación con lo informado en voluntarios sanos más jóvenes (15,2 l / h). Esta diferencia se atribuyó a diferencias en estimaciones de la función renal. La dosis preferida de meropenem para lograr una probabilidad muy alta de exposición óptima en pacientes críticamente enfermos con función renal normal ($CLCr > 100$ mL / min) fue de 3g / día por infusión

continua. Este enfoque sería especialmente relevante cuando se trata de patógenos resistentes a los carbapenémicos (MIC para meropenem > 8 mg / L) (Pea, 2018).

En general, las diferencias farmacocinéticas de los carbapenémicos se deben principalmente a la disminución de la función renal. Se requiere una adaptación de la dosis en presencia de disfunción renal moderada y grave para todos los carbapenémicos, excepto para imipenem / cilastatina, para el cual sería prudente aplicar la adaptación de la dosis solo en presencia de CLCr <90 ml / min (Pea, 2018).

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son un grupo de fármacos bactericidas que comparten sustancias químicas, características farmacológicas y tóxicas. Estos agentes inhiben la síntesis de proteínas en las bacterias al inhibir la función de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano (Pea, 2018).

La resistencia se basa en (Pea, 2018):

- (1) una deficiencia del receptor ribosómico (mutante cromosómico)
- (2) la destrucción enzimática del fármaco por acetilación, fosforilación, o adenilación
- (3) falta de permeabilidad a la molécula del fármaco o falla del transporte activo a través de las membranas celulares.

Las bacterias anaerobias son resistentes a los aminoglucósidos porque el transporte a través de la membrana celular es un dependiente de la energía del oxígeno. Todos los aminoglucósidos son potencialmente ototóxicos (cocleares y vestibulares) y nefrotóxicos, aunque en diferentes grados. Todos pueden acumularse en la enfermedad renal; por lo tanto, deben realizarse ajustes en pacientes con disfunción renal (Pea, 2018).

Debido a su considerable toxicidad y a la disponibilidad de agentes menos tóxicos (p. Ej., cefalosporinas, carbapenémicos, combinaciones inhibidores de beta-lactamasa), los aminoglucósidos se han utilizado con menos frecuencia en los últimos años. Se utilizan para

tratar organismos que son sensibles sólo a los aminoglucósidos, o en baja dosis en combinación con fármacos betalactámicos o vancomicina por su efecto sinérgico. Aunque demostraron actividad *in vitro* contra muchas bacterias gram positivas, nunca deben usarse solas para tratar infecciones causadas por estos organismos porque hay una experiencia clínica mínima con tales infecciones y existen alternativas menos tóxicas (Pea, 2018).

Los aminoglucósidos no se absorben en el tracto gastrointestinal. Se difunden mal en el ojo, próstata, bilis, sistema nervioso central y líquido cefalorraquídeo después de administración IV. La excreción es casi enteramente por filtración glomerular, se eliminan eficazmente mediante hemodiálisis o hemofiltración continua (Pea, 2018).

En personas con función renal normal, la dosis de la amikacina es de 15 mg / kg / d en una sola dosis diaria, para gentamicina, tobramicina, o netilmicina es 5-7 mg / kg inyectados una vez al día. Una sola gran dosis diaria de gentamicina, tobramicina, netilmicina, o amikacina es tan eficaz y no más nefrotóxico que la dosificación tradicional cada 8-12 horas (Pea, 2018).

Pacientes con enfermedad renal, sobrecarga de volumen u obesidad tienen alteración del aclaramiento de antibióticos o del VD. En pacientes con función renal anormal o composición corporal anormal, se recomiendan los niveles para guiar la dosificación (Pea, 2018).

Se recomiendan dosis (1 mg / kg cada 8 horas) cuando se usan sinérgicamente con betalactámicos o vancomicina en el tratamiento de infección grave contra organismos gram positivos (p. ej., endocarditis enterocócica) (Pea, 2018) (Ponticelli et al., 2015).

La neomicina y kanamicina, se absorbe mal después de la administración oral y se ha utilizado principalmente para tratar la amebiasis intestinal asintomática y en dosis de 25-30 mg / kg / d en tres dosis divididas durante 7 días para tratar la giardiasis en el embarazo. A dosis de 500 mg por vía oral tres o cuatro veces al día es eficaz para la criptosporidiosis en Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) / Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (Pea, 2018).

Tobramicina se parece mucho gentamicina en actividad antibacteriana, toxicidad y propiedades farmacológicas. Es más activo que gentamicina contra *P aeruginosa* pero mucho menos activo cuando se usa sinérgicamente con penicilina para endocarditis enterocócica. La dosificación es la misma que para gentamicina (Pea, 2018).

El perfil farmacocinético de la amikacina se estudió en 40 pacientes con una edad media de 78 años. El análisis mostró que en la mayoría de los casos, el CL de amikacina se correlacionó casi linealmente con CLCr (rango CLCr 11,3 - 97,8 ml / min) con un valor medio de 0,91, lo que indica que para la mayoría de los pacientes el CL renal de amikacina se aproximaba al CLCr (Pea, 2018).

El perfil farmacocinético de la gentamicina después de una dosis única en dos entornos diferentes de pacientes de edad avanzada. En el primer estudio, la farmacocinética de gentamicina se evaluó comparativamente personas frágiles (n = 14; edad media 80,4 años; con CLCr 45,7 ml / min) frente a no frágiles (n = 17; edad media 74,2 años; CLCr 59,4 ml / min). El CL de gentamicina fue significativamente menor en los frágiles que en los no frágiles ($2,8 \pm 0,6$ frente a $3,5 \pm 0,7$ L / h, P = 0,01) (Pea, 2018).

En general, estos estudios sugieren que el uso de aminoglucósidos en pacientes de edad avanzada debe requerir una cuidadosa adaptación de la dosis y un control en presencia de disfunción renal y / o fragilidad. Sin embargo, como se sabe el envejecimiento puede estar correlacionado en el deterioro de la función renal y, por lo tanto, puede ser difícil distinguir el papel independiente de cada uno de estos factores en la afectación del CL de los antibióticos excretados por vía renal (Pea, 2018).

No hay consenso en cuanto a la definición de insuficiencia renal en estudios sobre aminoglucósidos. Los dos más importantes factores asociados con la toxicidad de los aminoglucósidos fueron la duración del tratamiento (≥ 3 días) y el uso concomitante de otro fármaco nefrotóxico como Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o diurético (Fraisse et al., 2014).

Fluoroquinolonas

La farmacocinética de ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina se examinó en pacientes de edad avanzada en tres estudios observacionales diferentes. Se examinó la farmacocinética de ciprofloxacino, a la dosis IV de 200 mg cada 12 h en infusión durante 60 minutos, entre 35 pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior, edad media de 73 años y CLCr de 50,46 ml / min. El análisis reveló que solo el peso corporal y el CLCr explicó la variabilidad farmacocinética. En general, estos estudios sugieren que se deben considerar adaptaciones de la dosis de fluoroquinolonas para el uso seguro de levofloxacino y ciprofloxacino en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Por el contrario, no hay necesidad de adaptar la dosis de moxifloxacino en pacientes de edad avanzada independientemente de la función renal y / o hepática. La mayoría son eliminados por vías mixtas renales y extrarrenales. Como resultado, solo una modesta acumulación tiene lugar en la presencia de enfermedad renal (Pea, 2018).

Macrólidos y cetólidos

Los macrólidos son un grupo de compuestos estrechamente relacionados caracterizados por un anillo lactónico con varios azúcares adjuntos. Las eritromicinas inhiben la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos. Generalmente son bacteriostáticos, pero en ocasiones pueden ser bactericidas para ciertos organismos. Las preparaciones para uso oral incluyen eritromicina base, eritromicina estearato, estolato y etilo succinato. Las eritromicinas se excretan principalmente de forma no renal; por lo tanto, no requieren ajuste en insuficiencia renal.(Herring & Williamson, 2007).

Pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea después de la ingesta oral o IV. En ocasiones puede producir hepatitis colestásica aguda (fiebre, ictericia, alteración función hepática), probablemente como una reacción de hipersensibilidad. Puede ocurrir además deterioro auditivo reversible con grandes dosis de manera prolongada, particularmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. (Herring & Williamson, 2007).

Claritromicina y eritromicina se han asociado con la prolongación del intervalo QT y torsades de pointes más comúnmente en mujeres. Las eritromicinas (y claritromicina) pueden aumentar los efectos de la administración oral de anticoagulantes, colchicina, digoxina, teofilina, bloqueadores de los canales de calcio y ciclosporina por inhibición del citocromo P450. Los efectos adversos de azitromicina y claritromicina son similares a los de eritromicina (Herring & Williamson, 2007).

La fidaxomicina es un macrólido no absorbido aprobado para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*. A una dosis de 200 mg dos veces diariamente durante 10 días, la fidaxomicina es igual a la vancomicina en el tratamiento de esta enfermedad. Una ventaja de la fidaxomicina en comparación con la vancomicina oral es que el macrólido se asocia con menos recurrencias según lo medido 25 días después conclusión del tratamiento. Los eventos adversos más comunes informados en los ensayos clínicos incluyen náuseas y vómitos (Herring & Williamson, 2007)(Pea, 2018).

Glicopéptidos

La farmacocinética de la teicoplanina, en un estudio inicial entre 12 PAM con grado moderado de insuficiencia renal (CLCr 51,3 ml / h / kg) que recibieron una dosis única de 6 mg / kg IV. El CL total medio fue de 10,6 (0,7) mL / h / kg, y hubo una relación lineal entre el CL de la teicoplanina y CLCr renal. Estos datos sugirieron que la exposición a teicoplanina está relacionada con la función renal y que se deben considerar ajustes de dosis apropiadas en presencia de disfunción renal (Pea, 2018).

El perfil farmacocinético de la vancomicina se investigó recientemente en dos entornos diferentes. El modelo se desarrolló con datos de 70 pacientes y posteriormente se validó con 41 pacientes restantes. Se estimó que la dosis diaria media necesaria en los PAM para alcanzar el objetivo farmacodinámico de eficacia de la vancomicina (es decir, una relación AUC / MIC de 400) debería ser de 810 mg aproximadamente. Sin embargo, la necesidad de una reducción de dosis relevante en la población de estudio se atribuyó principalmente a la disminución de la función renal más que al envejecimiento per se. En resumen, los ajustes de dosis son

recomendables tanto para la teicoplanina como para la vancomicina en los PAM, y deben basarse en el grado de insuficiencia renal (Pea, 2018)

La vancomicina es bactericida para la mayoría de organismos gram positivos, particularmente estafilococos y estreptococos; sin embargo, es bacteriostático para la mayoría de los enterococos. La vancomicina no se absorbe en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, es útil por vía oral solo para el tratamiento de enterocolitis asociada a antibióticos. Para efecto sistémico, debe administrarse por vía IV (30 mg / kg / d en dos o tres dosis divididas). Se excreta principalmente por vía renal, se puede eliminar por hemodiálisis en hemofiltración arteriovenosa (CAVH). En pacientes con insuficiencia renal, el intervalo de dosificación se determina midiendo los niveles (Rybak et al., 2020) .

La eficacia de la vancomicina está estrechamente relacionada con farmacocinética / farmacodinámica. Específicamente, el área debajo la curva (AUC)/MIC de > 400 se ha asociado con efectos favorables en infecciones graves por *S. aureus* (Rybak et al., 2020).

En enterocolitis asociada a los antibióticos, la vancomicina, a dosis de 0,125 g, se administra por vía oral cuatro veces al día. Se prefiere la vancomicina oral sobre metronidazol oral en el tratamiento de la enfermedad grave por *C. difficile*. El fármaco rara vez es ototóxico cuando se administra concomitantemente con aminoglucósidos o altas dosis de eritromicinas; es potencialmente nefrotóxico cuando se administra con aminoglucósidos. La infusión rápida o las dosis altas (>1 g) pueden inducir hiperemia "síndrome del hombre rojo" y se puede evitar extendiendo las infusiones a 1-2 horas, reduciendo la dosis, o pretratando con un antagonista de la histamina (Rybak et al., 2020).

La vancomicina muestra aproximadamente un 50% de unión a proteínas, principalmente a la albúmina, en adultos normales y sanos. En pacientes de 60 años o más, hay una reducción en la albúmina de hasta un 25% en comparación con los pacientes de 40 años de edad. La hipoalbuminemia grave se asoció con aumento de la mortalidad a los 28 días, y la nefrotoxicidad se asoció con un aumento de la vida media de la vancomicina (Barber et al., 2016).

El peso corporal total también afecta el VD independientemente de la edad, la obesidad (IMC>30). La vancomicina no sufre un metabolismo aparente; por lo tanto, la edad probablemente no afectaría esta farmacocinética (Barber et al., 2016).

Siendo la función renal la principal vía de eliminación para la vancomicina IV, los cambios relacionados con el envejecimiento son una consideración importante. Aunque la vida media de vancomicina dura 4-6 h en sujetos sanos con función renal normal, la función renal disminuida se ha correlacionado de manera inversa con la vida media de eliminación (Barber et al., 2016).

Cuando se determina frecuencia de dosificación, es vital tener en cuenta el VD, niveles valle objetivo, tasa de eliminación y duración de la terapia. El rango objetivo para la vancomicina está entre 10 y 20 g / mL, dependiendo del sitio de la infección. En los adultos mayores, se recomienda utilizar dosis empíricas de mantenimiento más bajas de vancomicina para compensar el CL reducido secundario a una unión tisular mejorada y una reducción general del CL sistémico y renal. Mayor duración de la terapia con vancomicina se ha relacionado con el desarrollo de nefrotoxicidad; por lo tanto, una estrecha vigilancia de las concentraciones de la vancomicina y función renal son altamente recomendadas en PAM (Barber et al., 2016).

La infusión continua de la vancomicina permitió el logro rápido de las concentraciones pero estas concentraciones a menudo se convirtieron en supra terapéuticos. Al examinar los resultados de la infusión continua, se encontró que mientras que las concentraciones séricas de vancomicina objetivo fueron alcanzados 1 día antes en infusión continua versus infusión intermitente, no hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad en la UCI, la duración de la estancia en la UCI y la ventilación mecánica (Barber et al., 2016).

La vancomicina es altamente lipofílica y se distribuye bien en los tejidos. Respectivamente, los pacientes con menos grasa corporal pueden alcanzar concentraciones de vancomicina más rápidamente en el torrente sanguíneo, lo que podría conducir a un mayor riesgo de toxicidad secundaria a la acumulación. En pacientes que son frágiles o delgados, las dosis de carga aún deben iniciarse con 25-30 mg / kg basado en el peso corporal real, especialmente si el peso corporal real es menor que el ideal peso corporal. En los pacientes obesos también se debe

ajustar la dosis. En estos pacientes, dosis de carga de 15 a 25 mg / kg debe basarse en el peso corporal real (Barber et al., 2016).

Es importante recordar que los pacientes de edad avanzada con albúmina baja tienen riesgo de por más tiempo de exposición a la terapia con vancomicina. En pacientes frágiles o con masa muscular reducida o sospecha de reducción en la función renal, se deben realizar ajustes para valores de SCr muy bajos ($<0,5$ mg / dL), posiblemente incluyendo el redondeo a un mayor valor (0,68 mg / dL) para estimar con mayor precisión el CLCr (Barber et al., 2016).

Linezolid

Linezolid es principalmente activo contra patógenos gram positivos aerobios, la biodisponibilidad oral es completa, con niveles séricos cercanos a los observados con administración IV. El fármaco se elimina principalmente por mecanismos extrarrenales. La toxicidad primaria es supresor de la médula ósea, en particular de las plaquetas y en líneas de glóbulos blancos. Otros efectos adversos incluyen neuropatía y toxicidad mitocondrial. (Herring & Williamson, 2007).

La farmacocinética de linezolid se investigó en una población mixta de pacientes adultos y de edad avanzada que se incluyeron originalmente en los ensayos clínicos de fase II / III. Un total de 2.539 concentraciones de linezolid procedentes de 455 pacientes con una edad media de 58,6 años (rango 18-98 años) fueron analizados. El modelo final mostró que la edad era una covariable influyente. Curiosamente, se demostró que mientras que en el rango de edad de 18 a 58 años el perfil de CL era casi plano, en edades más altas disminuía linealmente con el aumento de esta. Teniendo en cuenta que el CL renal representa sólo el 30% del CL total de linezolid, se supuso que la mayor causa de esto podría haber sido una disminución relacionada con la edad del CL no renal de linezolid mediada por metabolismo enzimático del anillo de morfolina. En consecuencia, podría postularse que podría ser necesaria la adaptación de la dosis de linezolid. (Pea, 2018).

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son un grupo de fármacos con estructuras químicas básicas comunes, son inhibidores de la síntesis de proteínas y son bacteriostáticas para muchas bacterias gram positivos y gram negativas. Son inhibidores fuertes del crecimiento de mycoplasmas, rickettsias, clamidias, espiroquetas y algunos protozoos (p. ej., amebas). Su actividad antineumocócica se acerca a la de los macrólidos; también tienen alguna actividad contra enterococos resistentes a la vancomicina (Herring & Williamson, 2007).

La biodisponibilidad oral varía según el fármaco. La absorción se ve afectada por los productos lácteos, geles de hidróxido de aluminio (antiácidos) y quelación con cationes divalentes, por ejemplo, Ca^{2+} o Fe^{2+} . La quelación es menos problemática con doxiciclina y minociclina en comparación con tetraciclina. Biodisponibilidad oral es moderada con tetraciclina y más alto con doxiciclina y minociclina (95% o más). La solubilidad en lípidos de la minociclina y doxiciclina explica su penetración en el líquido cefalorraquídeo, próstata y saliva. Se metabolizan principalmente en el hígado y se excretan en la bilis. La doxiciclina no requiere de ajuste en la enfermedad renal (Herring & Williamson, 2007).

Efectos secundarios gastrointestinales son frecuentes: diarrea, náuseas y la anorexia. Las tetraciclinas se unen al calcio depositado en los huesos y dientes en crecimiento, lo que causa fluorescencia, decoloración, displasia del esmalte, deformidad o inhibición del crecimiento. Por lo tanto, no se deben administrar a mujeres embarazadas, mujeres en período de lactancia o niños menores de 8 años de edad (Herring & Williamson, 2007).

Las tetraciclinas pueden alterar la función hepática o incluso causar necrosis hepática, particularmente en el presencia de enfermedad hepática preexistente. Demeclociclina puede causar diabetes insípida nefrogénica y se ha utilizado terapéuticamente para tratar la secreción inadecuada de hormona antidiurética (Herring & Williamson, 2007).

La tigeciclina, un derivado de la tetraciclina, está disponible como antibacteriano parenteral para el tratamiento de infecciones nosocomiales. Es activo contra bacterias gram positivas, incluida estafilococos meticilino- resistentes y enterococos vancomicina resistentes y muchos bacilos gram negativos multirresistentes aeróbico, incluidos *Acinetobacter*, *Enterobacter*,

Citrobacter y beta-lactamasa espectro extendido. Sin embargo, la tigeciclina tiene poca o ninguna actividad contra Pseudomonas y sólo modesta actividad contra Proteus spp (Herring & Williamson, 2007). También, demuestra una excelente actividad anaeróbica contra B. fragilis y anaerobios gram-positivos. Se administra una dosis de carga de 100 mg por vía IV con mantenimiento de 50 mg cada 12 horas. El fármaco se distribuye en compartimentos profundos con un gran VD y niveles séricos bajos. Considerando los bajos niveles séricos alcanzables, este agente debe usarse con precaución en pacientes bacteriémicos. La droga es principalmente eliminada por excreción biliar / fecal con vida media de 30-40 horas (Massoud et al., 2017)(Turnheim, 2003).

Cloranfenicol

El cloranfenicol se une a la subunidad 50S de los ribosomas e inhibe la síntesis de proteínas. Activo contra S. pneumoniae, H. influenzae y Neisseria meningitidis, se utiliza mínimamente debido a su toxicidad y la disponibilidad de agentes alternativos. Se distribuye ampliamente en los tejidos, incluidos los ojos y el líquido cefalorraquídeo. Se metaboliza en el hígado, y <10% se excreta inalterado en la orina. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en la enfermedad renal. Los pacientes con enfermedad hepática pueden acumular el fármaco y se deben controlar los niveles (Herring & Williamson, 2007).

Polimixinas

Las polimixinas (colistina y polimixina B) son polipéptidos básicos, bactericidas para organismos gram negativos aeróbicos, incluidos Pseudomonas. Debido a la mala distribución en tejidos y toxicidad (principalmente nefrotoxicidad y neurotoxicidad), el uso sistémico de estos agentes se ha limitado a infecciones causadas por organismos resistentes a múltiples fármacos. La colistina se ha utilizado cada vez con más frecuencia en el tratamiento de Acinetobacter baumannii y P. aeruginosa resistentes. En el tratamiento de pacientes con cáncer con P. aeruginosa resistente a múltiples fármacos, se ha encontrado que la colistina es más eficaz que otras opciones antibacterianas. Se asocian con un deterioro de la función renal (Herring & Williamson, 2007).

Clindamicina

La clindamicina, actualmente es recomendado como fármaco alternativo para la profilaxis contra la endocarditis después de ciertos procedimientos dentales en pacientes alérgicos a la amoxicilina. Se puede utilizar como alternativa a metronidazol, 300 mg por vía oral dos veces al día por 7 días para el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Es activo contra la mayoría de los anaerobios, incluidos Prevotella, Peptococcus, Peptostreptococcus y organismos Fusobacterium. Sin embargo, hasta un 25% de Bacteroides, son resistentes y los agentes alternativos deben ser considerados para infecciones graves. Se utiliza con frecuencia para tratar infecciones menos graves en las que se encuentran patógenos anaerobios importantes (p. ej., neumonía por aspiración, infecciones pélvicas y abdominales), a menudo en combinación con otras drogas (un aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas). Es eficaz en el tratamiento de la osteomielitis estafilocócica, ya que se documenta que clindamicina disminuye significativamente la producción de toxina. Los efectos secundarios comunes son diarrea, náuseas y erupciones cutáneas. Colitis asociada antibióticos ha sido relacionada con la administración de clindamicina y otros antibióticos (Herring & Williamson, 2007).

Metronidazol y tinidazol

Es un fármaco antiprotozoario, activo contra la mayoría de bacilos gram- negativos anaeróbios (es decir, Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium) así como especies de Clostridium pero tiene una actividad mínima contra muchos organismos gram positivos anaeróbicos y microaerofílicos. Se absorbe bien después de su administración oral y se distribuye ampliamente en los tejidos. Penetra bien en el líquido cefalorraquídeo, produciendo niveles similares a los del suero. La droga es metabolizada en el hígado, y se requiere una reducción de la dosis en insuficiencia hepática grave. El tinidazol es idéntico en espectro de actividad al metronidazol. En infecciones anaeróbicas, el metronidazol se puede administrar por vía oral o IV, 500 mg tres veces al día. Puede disminuir el metabolismo de warfarina, necesitando un ajuste de dosis de warfarina. Es cancerígeno en ciertos modelos animales y mutagénicos para ciertas bacterias, pero estos efectos no han resultado en una mayor riesgo de cáncer en humanos (Benson, 2017; Herring & Williamson, 2007).

Daptomicina

La daptomicina es un lipopéptido bactericida con un espectro de actividad similar al del linezolid o quinupristina-dalfopristin. Este espectro incluye estafilococos meticilino resistentes y enterococos vancomicina resistentes. Tiene poca biodisponibilidad oral, por lo que solo está disponible como producto parenteral. Su larga vida media permite una dosis diaria (4 mg / kg cada 24 horas en infecciones de la piel y de tejidos blandos y 6 mg / kg cada 24 horas en el tratamiento de bacteriemia y endocarditis). Es necesario ajustar la dosis en presencia de enfermedad renal. El principal evento adverso asociado con la daptomicina es miopatía, la cual es dosis dependiente y es reversible. No se puede utilizar en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio porque el surfactante pulmonar se une a la daptomicina, resultando en concentraciones mínimas de fármaco libre en las secreciones pulmonares (Herring & Williamson, 2007).

Antisépticos Urinarios

- Nitrofurantoína: Es activa contra los patógenos urinarios comunes gram positivos, *E. faecalis* y *Staphylococcus saprophyticus*, inhibe solo alrededor del 50% de *E. faecium*. También se usa contra *E. coli* y *Citrobacter*, su actividad contra *Proteus*, *Serratia* y *Pseudomonas* es pobre. Teniendo en cuenta su actividad confiable contra *E. coli*, la nitrofurantoína es una de las opciones principales. recomendado por la IDSA para el tratamiento de la infección del tracto urinario. Aproximadamente el 50% del fármaco se absorbe, con concentraciones séricas muy bajas y los niveles tisulares son indetectables. Los niveles en la orina alcanzan concentraciones de 200-400 mcg / ml, que están muy por encima de las MIC de organismos susceptibles. Sin embargo, en la enfermedad renal, se encuentran presentes niveles subterapéuticos en orina y la acumulación del fármaco tiene lugar en el suero. Dado bajo niveles séricos, mala penetración tisular y eliminación renal, el uso de nitrofurantoína es limitado a la terapia o profilaxis en pacientes con función renal normal. No se puede usar para tratar pielonefritis o prostatitis. La dosis diaria promedio en las infecciones del tracto urinario es de 100 mg por vía oral cuatro veces al día. La preparación de macrocristales puede ser administrado en una dosis de 100 mg dos veces al día. Una sola dosis diaria de 50-100 mg pueden prevenir infecciones recurrentes del tracto urinario en mujeres.

La anemia hemolítica puede ocurrir en la deficiencia de G6PD. Los efectos secundarios son erupciones cutáneas y, con poca frecuencia, neuropatía periférica. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad pulmonar y se ha producido fibrosis pulmonar con uso prolongado (Herring & Williamson, 2007).

- Fosfomicina: es un derivado del ácido fosfónico útil en el tratamiento de infección del tracto urinario no complicada. El espectro de actividad incluye *E. coli*, *E. faecalis* y otros gram-negativos aeróbicos, no *P. aeruginosa*. Disponible en sobre con 3g. Como la nitrofurantoína, no debe usarse para infecciones sistémicas. Teniendo en cuenta el aumento de la resistencia asociado con *E. coli* en el tratamiento de la infección del tracto urinario, la fosfomicina ha aumentado su utilidad. El disodio fosfomicina está disponible en Europa para uso IV y puede ser útil en el tratamiento de infecciones más graves. Los efectos adversos más frecuentemente reportados incluyen diarrea, dolor de cabeza y náuseas (Herring & Williamson, 2007).

Rifamicinas

Además de su uso como agente principal en el tratamiento de la tuberculosis, la rifampicina se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de infecciones por *S. aureus*. Cuando se usa como monoterapia, la rifampicina se ha asociado con la rápida aparición de resistencia en estafilococos. Sin embargo, cuando se agrega a otros agentes antiestafilocócicos primarios, la rifampicina mejora resultados en el tratamiento. La rifaximina, un derivado de la rifamicina, no es absorbible, alcanza niveles muy altos en las heces y tiene un amplio espectro de actividad antibacteriana, que incluye gram positivos aeróbico y anaeróbicos y organismos gram-negativos. Está aprobado para su uso en mujeres no embarazadas y para personas de 12 años o más para tratar la enfermedad diarreica del viajero no invasiva (200 mg tres veces al día durante 3 días). Las Rifamicinas muestran consistentemente una potente actividad in vitro contra *C. difficile*, y pequeños estudios sugieren que es útil, particularmente en el tratamiento de pacientes con enfermedad recurrente. Es bien tolerado y seguro. Rifapentina, es una rifamicina de larga acción, en combinación con isoniazida, se administra una vez semanalmente durante 12 semanas en el tratamiento de la tuberculosis latente (Herring & Williamson, 2007).

Sulfonamidas y Antifolatos

Las sulfonamidas son análogos estructurales de ácido p-aminobenzoico (PABA) y compiten con PABA para bloquear su conversión en ácido dihidrofólico. Organismos que utilizan PABA en la síntesis de folatos y se inhiben las pirimidinas. Células animales y algunos microorganismos resistentes (p. Ej., enterococos) usan folato exógeno y, por lo tanto, no se ven afectados por las sulfonamidas. Trimetoprima y pirimetamina son compuestos que inhiben la conversión de ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico bloqueando la enzima dihidrofolato reductasa. Estos dos agentes generalmente se usan en combinación con otros medicamentos (generalmente sulfonamidas) para prevenir o tratar una número de infecciones bacterianas y parasitarias. En dosis altas, todos pueden inhibir la dihidrofolato reductasa. Las sulfonamidas solas rara vez se usan en el tratamiento de infecciones bacterianas. Cuando se usa en combinación con otros fármacos, las sulfonamidas son útiles en el tratamiento de la toxoplasmosis y pneumocistosis. La combinación de trimetoprima (una parte) más sulfametoxazol (cinco partes) es bactericida para *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella* y *Shigella*, también es activo contra muchas cepas de *Serratia*, *Providencia*, *S. maltophilia*, *B. cepacia* (antes *Pseudomonas cepacia*) y *Burkholderia pseudomallei*, pero no contra *P. aeruginosa*. Es inactivo contra anaerobios y enterococos, inhibe la mayoría *Nocardia* y *S. aureus* (incluida *S. aureus* metilino-resistente) (Herring & Williamson, 2007).

El Trimetoprima- sulfametoxazol se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y es distribuido en tejidos y líquidos, incluido el líquido cefalorraquídeo, alcanzando niveles séricos similares con administración IV u oral. El ajuste de dosis se requiere en insuficiencia renal con $CLCr \leq 50$ ml / min. Las reacciones adversas a las sulfonamidas ocurren en 10-15% de pacientes no VIH / SIDA (generalmente un menor erupción cutánea o alteraciones gastrointestinales) y hasta en el 50% de los pacientes con VIH / SIDA (predominantemente erupción, fiebre, neutropenia y trombocitopenia, a menudo lo suficientemente graves como para requieren la interrupción de la terapia). Los eventos adversos son de origen multifactorial, incluyendo hipersensibilidad, toxicidad e idiosincrática. Los efectos secundarios sistémicos como los son fiebre, erupciones cutáneas, urticaria; náuseas, vómitos o diarrea; estomatitis, conjuntivitis, artritis, meningitis aséptica, dermatitis exfoliativa; depresión de la médula ósea,

trombocitopenia, anemia hemolítica (en deficiencia de G6PD) o anemia aplásica, granulocitopenia, reacciones leucemoides; hepatitis, poliarteritis nodosa, vasculitis, Síndrome de Stevens Johnson; hiperpotasemia; y se han informado muchos otros. Las sulfonamidas más antiguas eran relativamente insolubles y se precipitaban en la orina. Las sulfonamidas de uso común en la actualidad (sulfametoxazol) son bastante solubles (Benson, 2017; Eyler & Shvets, 2019; Herring & Williamson, 2007).

Fármacos Antifúngicos

- Anfotericina B: La anfotericina B in vitro inhibe varios organismos que producen enfermedades micóticas en humanos, incluidos *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Candida*, *Blastomyces*, *Sporothrix* y otros. La nefrotoxicidad de la anfotericina ha resultado en el desarrollo de productos de anfotericina B basados en lípidos. Los agentes más utilizados son el complejo lipídico de anfotericina B (ABLCL; Abelcet) y Anfotericina B liposomal (L-AmB; AmBisome). Las formulaciones lipídicas son particularmente efectivas para el tratamiento de leishmaniasis visceral. Cursos cortos (5-10 días) con dosis bajas (2-4 mg / kg / d dependiente de qué preparación se utiliza) son muy eficaces para erradicar el parásito, probablemente debido a distribución del fármaco al sistema reticuloendotelial, el sitio principal de invasión del parásito. Estas preparaciones están asociadas con menos nefrotoxicidad que la anfotericina B. La anfotericina liposomal es menos nefrotóxica que la ABLCL. Si se usa anfotericina B convencional, la dosis diaria para la mayoría de las infecciones fúngicas varía de 0,3 mg / kg a 0,7 mg / kg, aunque las infecciones causadas por *Aspergillus* y *Mucor* son a menudo tratados con 1-1,5 mg / kg al día. También alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal distal) ocurren comúnmente. La lesión renal se puede reducir con suplementos de sodio (Azanza Perea, 2021).
- Nistatina: tiene un amplio espectro de actividad antifúngica pero se usa casi exclusivamente para tratar infecciones superficiales por *Candida*. Es demasiado tóxico para la administración sistémica y el fármaco no es absorbido por membranas mucosas o del tracto gastrointestinal. Varias preparaciones están disponible, incluyendo

suspensión oral (100,000 unidades / mL), ungüentos, geles y cremas (100.000 unidades / g) (Herring & Williamson, 2007).

- Fluconazol: es soluble en agua y puede administrarse tanto por vía oral como IV. La absorción del fármaco después de la administración oral. Penetra bien en el líquido cefalorraquídeo y el ojo. La droga ha sido mostrado a ser eficaz principalmente en el tratamiento de Candida, Cryptococcus y Blastomyces infecciones. Candida albicans, C. tropicalis y C. parapsilosis suelen ser sensibles a fluconazol, pero muchas otras especies de Candida (C. krusei, C. glabrata, etc.) suelen ser resistentes. Tiene buena absorción después de la administración oral (> 90% de biodisponibilidad) y niveles séricos acercarse a los observados después de administrar la misma dosis por vía IV. Por lo tanto, a menos que el paciente no pueda tomar medicamentos por vía oral o esta hemodinámicamente inestable, la ruta preferida de la administración es por vía oral. El fluconazol puede alterar las pruebas de función hepática alteradas, su metabolismo es a través del CYP450 (Herring & Williamson, 2007).
- El itraconazol es un triazol oral con biodisponibilidad variable. Se absorbe moderadamente bien del tracto gastrointestinal (los alimentos aumentan la absorción del 30% al 60%; antiácidos y antagonistas del receptor H2 disminuyen la absorción), se distribuyen ampliamente en tejidos a excepción del sistema nervioso central, donde los niveles en el líquido cefalorraquídeo son indetectables. La solución de itraconazol se absorbe de forma más predecible que las tabletas. Mientras que la tableta debe administrarse con alimentos, la solución se absorbe mejor. El fármaco es metabolizado por el hígado y no es necesario ajustar la dosis en enfermedad renal. Es muy activo contra la mayoría de las cepas de Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans, Sporotrichum schenkii y varios dermatofitos. También es activo contra especies de Aspergillus pero inactivo contra Fusarium y Zygomycetes. En dosis de 200-400 mg / d es una terapia eficaz y aprobada para histoplasmosis localizada o diseminada. También es eficaz en la esporotricosis, infecciones dermatofíticas (incluidas las de las uñas) y candidiasis esofágica. Los efectos adversos son similares a los de fluconazol, con anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal que ocurre con mayor frecuencia. Se ha informado erupción cutánea en hasta el 8%

de los pacientes. La hepatitis y la hipopotasemia ocurren con poca frecuencia. El itraconazol disminuye el metabolismo de ciclosporina, digoxina, y warfarina (Herring & Williamson, 2007).

- Voriconazol: El voriconazol es un antifúngico triazol con amplia actividad *in vitro* contra la mayoría de las especies de *Candida*, y moldes, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Pseudallescheria* y otros. El voriconazol es superior a la anfotericina convencional en el tratamiento de la aspergilosis diseminada. Es el fármaco de elección en el tratamiento de *Fusarium* y infecciones por *Scedosporium*. Se usa ampliamente en el tratamiento de pacientes neutropénicos con infección micótica sospechada o documentada. Es un inhibidor de la actividad del CYP450 que reduce el CL de numerosos sustratos, incluyendo ciclosporina y tacrolimus (Herring & Williamson, 2007).

- Equinocandinas: Las equinocandinas (anidulafungina, caspofungina, micafungina) actúan inhibiendo la pared celular de los hongos síntesis. Son activos contra *Candida*, incluidas especies no *albicans*, así como contra *Aspergillus*. No son activos contra *Cryptococcus* o *Fusarium*. Su larga vida media confiere la ventaja de una dosificación diaria. No es necesario cambiar la dosis en pacientes con nefropatía; sin embargo, la enfermedad hepática de moderada a grave requiere una reducción en dosis de caspofungina. La caspofungina es superior a la anfotericina B convencional en el tratamiento de la candidemia, principalmente sobre la base de una mayor tolerabilidad del paciente. Las equinocandinas deben considerarse los fármacos de elección en el tratamiento de las infecciones por *C. glabrata* y *C. krusei*. La anidulafungina es al menos tan eficaz como fluconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva. Estos agentes están asociados con una mínima toxicidad o efectos adversos (Chen et al., 2014; Herring & Williamson, 2007).

Conclusiones

- Las personas de edad avanzada presentan cambios fisiológicos que los ponen en mayor riesgo tanto de procesos infecciosos, así como errores en el cálculo de la función renal y reacciones adversas a los fármacos, por lo que es importante tener una mejor comprensión de los efectos que el envejecimiento provoca en la farmacocinética y farmacodinámica de las drogas, incluyendo los antibióticos.
- Los cambios que ocurren con el envejecimiento como lo son el aumento de la masa grasa, disminución de la masa muscular, disminución del agua corporal total, alteración fisiológica tanto de la función renal y hepática, se deben tomar en cuenta al ajustar las dosis de los medicamentos, incluyendo los antibióticos.
- Existen variables que no son tan consideradas como lo son: el peso, la concentración de proteínas séricas, en especial la albumina, que suelen ser más bajas en los adultos mayores, afectando la distribución de los fármacos e implicando la necesidad de administrar dosis reducidas.
- La mayoría de los antibióticos disponibles en la actualidad se eliminan por vía renal. El deterioro de la función renal es un fenómeno bastante frecuente en la población adulta mayor incluso sin presentar patología renal, de ahí que una estimación adecuada de la tasa de filtración glomerular es de suma importancia para los ajustes de dosis de los antibióticos. Entre las diversas fórmulas disponibles para la estimación de la función renal, la CKD-EPI, aunque no específica, parece ser la más adecuada en los adultos mayores.
- Es necesario ajustar las dosis de mantenimiento, mas no así en las dosis de carga, ya que estas permanecen sin afectación durante el envejecimiento.
- La farmacodinamia contempla los cambios que se deben realizar según el mecanismo de acción del antimicrobiano, ya sea si este es dependiente del tiempo o de la concentración del fármaco. Se debe aumentar el intervalo de administración, si es dependiente de la

concentración, mientras que se debe disminuir la cantidad del fármaco si este es dependiente del tiempo de acción.

- Al considerar y aplicar los cambios necesarios según las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas, se disminuye la posibilidad de desarrollar resistencia a los antibióticos, reacciones adversas e interacciones medicamentosas.

Recomendaciones

- Es importante al abordar a los pacientes, corroborar la necesidad del uso de un antibiótico, previo a su inicio, ya que gran parte de los pacientes no lo ameritan y esto provocaría un uso inapropiado, condicionando a efectos adversos, aumento de las tasas de resistencia, retraso de un diagnóstico certero y un manejo adecuado.
- En caso de que no se encuentre evidencia clínica ni de laboratorio suficiente que demuestre la presencia de un proceso infeccioso, se debe suspender la cobertura antibiótica.
- Cuando se sospeche de un patología infecciosa severa, no se debe retrasar el inicio de la cobertura antibiótica ya que esto entorpecería la evolución y el pronóstico del paciente.
- Una vez tomada la decisión de iniciar cobertura antibiótica en un paciente adulto mayor, esta se debe basar en la farmacocinética y farmacodinámica de los mismos, tomando en cuenta tanto la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco, así como la unión a proteínas, y si el mismo es dependiente de la concentración o del tiempo de acción, todo esto para hacer ajustes en la dosis y valorar si amerita ajuste en la frecuencia de esta.
- La absorción se mantiene conservada en la mayoría de los antibióticos en los adultos mayores, con excepción de algunos como lo son itraconazol, sulfonamidas, dapsona, y la pirimetamina, las cuales tienen una absorción reducida en esta población. En caso de que el paciente requiera un antibiótico cuya presentación es oral, este se puede prescribir con seguridad.
- En el caso de la distribución de los antibióticos, varios factores pueden afectarla, como lo son; la composición corporal, la concentración de proteínas plasmáticas y el flujo sanguíneo a varios órganos y tejidos, ante esto, al calcular la dosis del fármaco, no se debe dejar de lado el porcentaje de tejido adiposo, masa muscular y la presencia de hipoalbuminemia.
- Gran cantidad de agentes antibióticos, incluidos la mayoría de los betalactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, vancomicina y sulfonamidas, se excretan por vía renal. De ahí,

la importancia de calcular siempre la tasa de filtración glomerular en los pacientes previo a la prescripción de los antibióticos, siendo el método más práctico y recomendado actualmente la fórmula CKD EPI.

- Si hay disminución del aclaramiento renal se debe ajustar la dosis de los antibióticos, tomando en cuenta la farmacodinamia. En caso de antibióticos con acción dependiente del tiempo, el ajuste para disminuir la toxicidad, se debe realizar disminuyendo la dosis y conservando el mismo intervalo de dosificación. En caso de antibióticos con acción dependiente de la concentración para los pacientes mayores con función renal comprometida, la reducción de los regímenes de dosificación se logra aumentando el intervalo de dosificación y conservando la dosis.
- Se deben considerar otras variables que no siempre son analizadas en la práctica clínica, como lo son: peso, función hepática, interacciones medicamentosas, tipo de infección y su severidad, con el fin de disminuir el riesgo de reacciones adversas a los antibióticos.
- Es importante tomar en cuenta la prescripción de los otros medicamentos utilizados por el paciente, para cambiar o suspender de ser posible los que tengan interacciones con el antibiótico indicado que puedan llevar a efectos deletéreos.

Bibliografia

- Aloy, B., Launay-Vacher, V., Bleibtreu, A., Bortolotti, P., Faure, E., Filali, A., Gauzit, R., Gilbert, M., Lesprit, P., Mahieu, R., Meyssonnier, V., Ogielska, M., Romaru, J., Salmon, D., Alfandari, S., & Lemaigen, A. (2020). Antibiotics and chronic kidney disease: Dose adjustment update for infectious disease clinical practice. In *Medecine et Maladies Infectieuses* (Vol. 50, Issue 4, pp. 323–331). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.06.010>
- Andres, T. M., mcgrane, T., mcevoy, M. D., & Allen, B. F. S. (2019). Geriatric Pharmacology: An Update. In *Anesthesiology Clinics* (Vol. 37, Issue 3, pp. 475–492). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.007>
- Arnold, F. W. (2017). How Antibiotics Should be Prescribed to Hospitalized Elderly Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Drugs and Aging*, 34(1), 13–20. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0423-9>
- Asín-Prieto, E., Rodríguez-Gascón, A., & Isla, A. (2015). Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. In *Journal of Infection and Chemotherapy* (Vol. 21, Issue 5, pp. 319–329). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
- Aymanns, C., Keller, F., Maus, S., Hartmann, B., & Czock, D. (2010). Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. In *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 5, Issue 2, pp. 314–327). <https://doi.org/10.2215/CJN.03960609>

- Azanza Perea, J. R. (2021). Liposomal amphotericin B: Clinical pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Revista Iberoamericana de Micología*. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.02.004>
- Barber, K. E., Bell, A. M., Stover, K. R., & Wagner, J. L. (2016). Intravenous Vancomycin Dosing in the Elderly: A Focus on Clinical Issues and Practical Application. *Drugs and Aging*, 33(12), 845–854. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0420-z>
- Beckett, C. L., Harbarth, S., & Huttner, B. (2015). Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 21, Issue 1, p. 3). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.018>
- Bellmann-Weiler, R., & Weiss, G. (2009). Pitfalls in the diagnosis and therapy of infections in elderly patients - A mini-review. In *Gerontology* (Vol. 55, Issue 3, pp. 241–249). <https://doi.org/10.1159/000193996>
- Benson, J. M. (2017a). Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Older Adults. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 31, Issue 4, pp. 609–617). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.011>
- Benson, J. M. (2017b). Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Older Adults. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 31, Issue 4, pp. 609–617). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.011>
- Bruguera, M. (2014a). Envejecimiento y enfermedades del hígado. *Gastroenterología y Hepatología*, 37(9), 535–543. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.04.005>

- Bruguera, M. (2014b). Envejecimiento y enfermedades del hígado. *Gastroenterología y Hepatología*, 37(9), 535–543. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.04.005>
- Buowari, Y. D. (2017). Antibiotic Resistance in the Elderly. *Journal Of Ageing Research and Healthcare*, 1(4), 11–14. <https://doi.org/10.14302/issn.2474-7785.jarh-16-1396>
- Burris, J. F., Tortorici, M. A., Mandic, M., Neely, M., & Reed, M. D. (2016). Dosage Adjustments Related to Young or Old Age and Organ Impairment. *Journal of Clinical Pharmacology*, 56(12), 1461–1473. <https://doi.org/10.1002/jcph.816>
- Carlo, A. D., & Alpert, J. E. (2015). Geriatric psychopharmacology: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. In *Psychiatric Annals* (Vol. 45, Issue 7, pp. 336–341). Slack Incorporated. <https://doi.org/10.3928/00485713-20150626-04>
- Chandrasekhar, D., Manaparambil, H., & Parambil, J. C. (2019). Outcome assessment of intervention on appropriateness of antibiotic use among geriatric patients: A prospective interventional study from a tertiary care referral hospital. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 7(4), 536–541. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2018.12.005>
- Chen, Y., Zhu, L. L., & Zhou, Q. (2014). Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients. In *Therapeutics and Clinical Risk Management* (Vol. 10, Issue 1, pp. 437–448). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S63756>

- Chung, J. Y. (2014). Geriatric clinical pharmacology and clinical trials in the elderly. *Translational and Clinical Pharmacology*, 22(2), 64–69. <https://doi.org/10.12793/tcp.2014.22.2.64>
- Corsonello, A., Abbatecola, A. M., Fusco, S., Luciani, F., Marino, A., Catalano, S., Maggio, M. G., & Lattanzio, F. (2015). The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 21, Issue 1, pp. 20–26). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.09.011>
- De Lastours, V. (2018). Should doses of antibiotics be adjusted? In *Revue de Medecine Interne* (Vol. 39, Issue 3, pp. 171–177). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.06.009>
- Eyler, R. F., & Shvets, K. (2019). Clinical pharmacology of antibiotics. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(7), 1080–1090. <https://doi.org/10.2215/CJN.08140718>
- Falcone, M., Paul, M., Tiseo, G., Yahav, D., Prendki, V., Friberg, L. E., Guerri, R., Gavazzi, G., Mussini, C., & Tinelli, M. (2020). Considerations for the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients. In *Journal of Global Antimicrobial Resistance* (Vol. 22, pp. 325–333). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.022>
- Faulkner, C. M., Cox, H. L., & Williamson, J. C. (2005). Unique Aspects of Antimicrobial Use in Older Adults GENERAL PRINCIPLES OF PRESCRIBING ANTIMICROBIALS TO ELDERLY PERSONS. In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 997). <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/40/7/997/373878>

- Flores et al. (2016). *Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos*.
- Fraisse, T., Gras aygon, C., Paccalin, M., Vitrat, V., de wazieres, B., Baudoux, V., Lechiche, C., Vicens, A., Sotto, A., Pagani, L., Gaillat, J., Forestier, E., & Gavazzi, G. (2014). Aminoglycosides use in patients over 75 years old. *Age and Ageing*, 43(5), 676–681. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu023>
- Gallagher, J. C., Macdougall, C., & Bartlett, J. &. (2018). *ANTIBIOTICS SIMPLIFIED FOURTH EDITION*. www.jblearning.com.
- Giarratano, A., Green, S. E. L., & Nicolau, D. P. (2018). Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population. In *Clinical Interventions in Aging* (Vol. 13, pp. 657–667). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CIA.S133640>
- Halter et al. (2017). *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*.
- Herring, A. R., & Williamson, J. C. (2007a). Principles of Antimicrobial Use in Older Adults. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 23, Issue 3, pp. 481–497). <https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.03.009>
- Herring, A. R., & Williamson, J. C. (2007b). Principles of Antimicrobial Use in Older Adults. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 23, Issue 3, pp. 481–497). <https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.03.009>
- Hutchison, L. C., & O'Brien, C. E. (2007). Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. *Journal of Pharmacy Practice*, 20(1), 4–12. <https://doi.org/10.1177/0897190007304657>

- Jansen, P. A. F., & Brouwers, J. R. B. J. (2012). Clinical Pharmacology in Old Persons. *Scientifica*, 2012, 1–17. <https://doi.org/10.6064/2012/723678>
- Jarrell, A. S., Kruer, R. M., Johnson, D., & Lipsett, P. A. (2015). *Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. <https://doi.org/10.0189/sur.2014.180>
- Joseph Guglielmo, B., & -penicillins, P. (2015). *Anti-Infective Chemotherapeutic & Antibiotic Agents Current Medical Diagnosis and Treatment 2015*.
- Lalueza Broto, M. P., & Pilar Lalueza Broto, M. (2011). Tratamiento farmacológico en el paciente anciano y su repercusión sobre la nutrición Nutrición Hospitalaria. *Nutr Hosp Suplementos*, 4(3), 67–84.
- Le, P. J. (2019). *Distribución del fármaco en los tejidos*. <https://www.msmanuals.com/es-cr/professional/farmacología-clínica/farmacocinética/distribución-del-fármaco-en-los-tejidos>
- Levey, A. S., & Inker, L. A. (2017). Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102(3), 405–419. <https://doi.org/10.1002/cpt.729>
- M. Quintas, L. E., & S. Gram, K. R. (2011). Pharmacokinetic Modifications and Drug-Drug Interactions in Clinical Monitoring of the Elderly: A Short Review. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 02(09). <https://doi.org/10.4172/2153-2435.1000141>
- Massoud, L., al Agha, H., & Taleb, M. (n.d.). *Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in elderly people*. www.wjpmr.com

- Massoud, L., al Agha, H., & Taleb, M. (2017). *Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in elderly people*. [Www.wjpmr.com](http://www.wjpmr.com)
- Mattappalil, A., & Mergenhagen, K. A. (2014). Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: A review. In *Clinical Therapeutics* (Vol. 36, Issue 11, pp. 1489-1511.e4). Excerpta Medica Inc. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.09.020>
- Mckinnon, P. S., & Davis, S. L. (2004). Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infections diseases. In *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Vol. 23, Issue 4, pp. 271–288). <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1107-7>
- Musso, C. G., Álvarez-Gregori, J., Jauregui, J., & Macías-Núñez, J. F. (2016). Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. In *International Urology and Nephrology* (Vol. 48, Issue 7, pp. 1105–1110). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1276-1>
- Nau, R., Seele, J., Djukic, M., & Eiffert, H. (2018). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in central nervous system infections. In *Current Opinion in Infectious Diseases* (Vol. 31, Issue 1, pp. 57–68). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000418>
- Noda Albelo I, A. L., & Vidal Tallet, A. I. (2010). Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos Pharmacokinetics and pharmacodynamics: implication in a more rationale use of antimicrobials. In *Revista Cubana de Farmacia* (Vol. 44, Issue 4). <http://scielo.sld.cu533533>

- Noreddin, A. M., & Haynes, V. (2007). Use of Pharmacodynamic Principles to Optimise Dosage Regimens for Antibacterial Agents in the Elderly. In *Drugs Aging* (Vol. 24, Issue 4).

- Pea, F. (2015). Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: The difficult balance between efficacy, safety and tolerability. In *Current Opinion in Pharmacology* (Vol. 24, pp. 18–22). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.06.006>

- Pea, F. (2018a). Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 14, Issue 10, pp. 1087–1100). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1528226>

- Pea, F. (2018b). Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 14, Issue 10, pp. 1087–1100). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1528226>

- Ponticelli, C., Sala, G., & Glassock, R. J. (2015). Drug management in the elderly adult with chronic kidney disease: A review for the primary care physician. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 90, Issue 5, pp. 633–645). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.016>

- Raman, M., Middleton, R. J., Kalra, P. A., & Green, D. (2017). Estimating renal function in old people: an in-depth review. In *International Urology and Nephrology* (Vol. 49, Issue 11, pp. 1979–1988). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1682-z>

- Raveh, D., Kopyt, M., Hite, Y., Rudensky, B., Sonnenblick, M., & Yinnon, A. M. (n.d.). *Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides*.

- Reeve, E., Trenaman, S. C., Rockwood, K., & Hilmer, S. N. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in older people with dementia. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 13, Issue 6, pp. 651–668). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1325873>

- Rybak, M. J., Le, J., Lodise, T. P., Levine, D. P., Bradley, J. S., Liu, C., Mueller, B. A., Pai, M. P., Wong-Beringer, A., Rotschafer, J. C., Rodvold, K. A., Maples, H. D., & Lomaestro, B. M. (2020). Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. In *American Journal of Health-System Pharmacy* (Vol. 77, Issue 11, pp. 835–863). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>

- Sime, F. B., Roberts, M. S., & Roberts, J. A. (2015). Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 21, Issue 10, pp. 886–893). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.05.002>

- Stalam, M., & Kaye, D. (2004). Antibiotic agents in the elderly. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 18, Issue 3, pp. 533–549). <https://doi.org/10.1016/j.idc.2004.04.004>

- Turnheim, K. (2003). When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. In *Experimental Gerontology* (Vol. 38, Issue 8, pp. 843–853). Elsevier Inc. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(03)00133-5)

- Ulldemolins, M., Roberts, J. A., Rello, J., Paterson, D. L., & Lipman, J. (2011). *The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients*.

- Weber, S., Mawdsley, E., & Kaye, D. (2009). Antibacterial Agents in the Elderly. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 23, Issue 4, pp. 881–898). <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.012>

- YOSHIKAWA, T. (2006). *Antibiotic Therapy for Geriatric Patients*.

- Yoshikawa, T. T., & Norman, D. C. (2017). Geriatric Infectious Diseases: Current Concepts on Diagnosis and Management. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(3), 631–641. <https://doi.org/10.1111/jgs.14731>

