Farmacocinética y Farmacodinamia de los antibióticos en el anciano.

Joaquín Jordán
Fac de Medicina de Albacete
UCLM

Fármacos inadecuados en Mayores

Criterios de Beers[6]		
Gravedad	Inadecuadas siempre	Inadecuadas en ocasiones
Alta	Aceite mineral Amiodarona Amitriptilina Anfetaminas (excepto metilfenidato) Anorexígenos Anticolinérgicos y antihistamínicos Antiespasmódicos gastrointestinales Barbitúricos (excepto fenobarbital) Benzodiacepinas de vida media larga Clorpropamida Disopramida Doxepina Guanadrel Guanetidina Indometacina Ketorolaco Meperidina Meprobamato Mesoridacina Metildopa Metiltestosterona Nitrofurantoína Orfenadrina Pentazocina Relajantes musculares y antiespasmódicos Tioridacina Ticlopidina Trimetobenzamida	Cimetidina Clonidina Ciclandelato Dipiridamol Doxazosina Ergotamínicos Estrógenos orales Ácido etacrínico Isoxsuprina Propoxifeno
Baja	Fluoxetina (diaria) AINE de vida media larga Benzodiacepinas de vida media corta Laxantes estimulantes	Digoxina (>0,125 mg/d excepto en arritmias) Sulfato ferroso (>325 mg/d) Reserpina (>0,25 mg/d)

Tabla 5. Fármacos inadecuados en el anciano

No indicados

- Hipnóticos: fluracepam, meprobamato, barbitúricos
- Antidiabéticos: clorpropamida
- Analgésicos: pentazocina, petidina (o meperidina)

Rara vez indicados

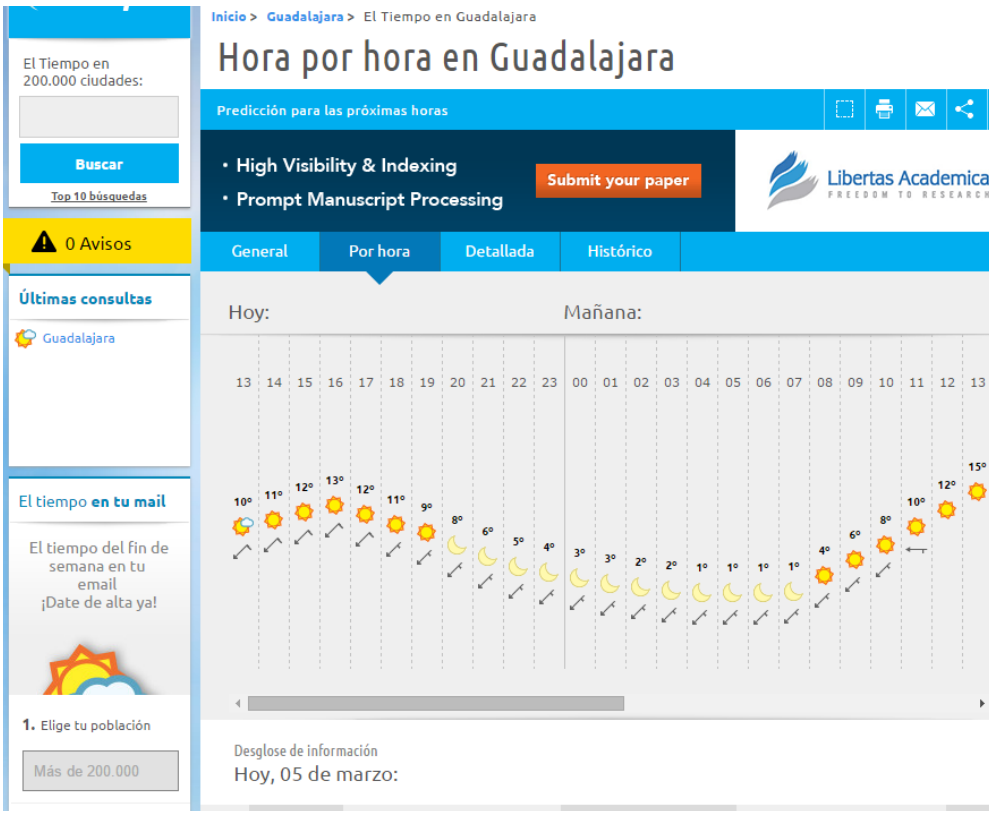
- Hipnóticos: diacepam, clordiazepóxido
- Analgésicos: dextropropoxifeno
- Relajantes musculares: carisoprodol, ciclobenzaprina

Indicados en algunas ocasiones

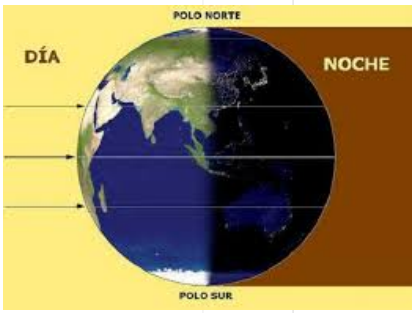
- Antidepresivos: amitriptilina, doxepina, antidepresivos + antipsicóticos asociados
- Analgésicos: indometacina, fenilbutazona
- Antiagregantes: oxibutinina
- Antiarrítmicos: disopiramida
- Antihipertensivos: propanolol, metildopa, reserpina
- Antihistamínicos: ciproheptadina, dexclorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina, prometazina

Tomado de: Baena Díez JM, Martines Adell MA, Tomas Peregrina J. Selección de medicamentos en el anciano (I). Características diferenciales y criterios genéricos de selección. FMC 2003;10:501-7.

Tiempo


Inicio > Guadalajara > El Tiempo en Guadalajara
Hora por hora en Guadalajara
El Tiempo en 200.000 ciudades:
Buscar
Top 10 búsquedas
0 Avisos
Últimas consultas
Guadalajara
El tiempo en tu mail
El tiempo del fin de semana en tu email ¡Date de alta ya!
1. Elige tu población
Más de 200.000
Predicción para las próximas horas
• High Visibility & Indexing
• Prompt Manuscript Processing
Submit your paper
Libertas Academica
FREEDOM TO RESEARCH
General
Por hora
Detallada
Histórico
Hoy:
Mañana:
13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13
10° 11° 12° 13° 12° 11° 9° 8° 6° 5° 4° 3° 3° 2° 2° 1° 1° 1° 1° 4° 6° 8° 10° 12° 15°
Desglose de información
Hoy, 05 de marzo:

¿por qué?



Histórico del Tiempo

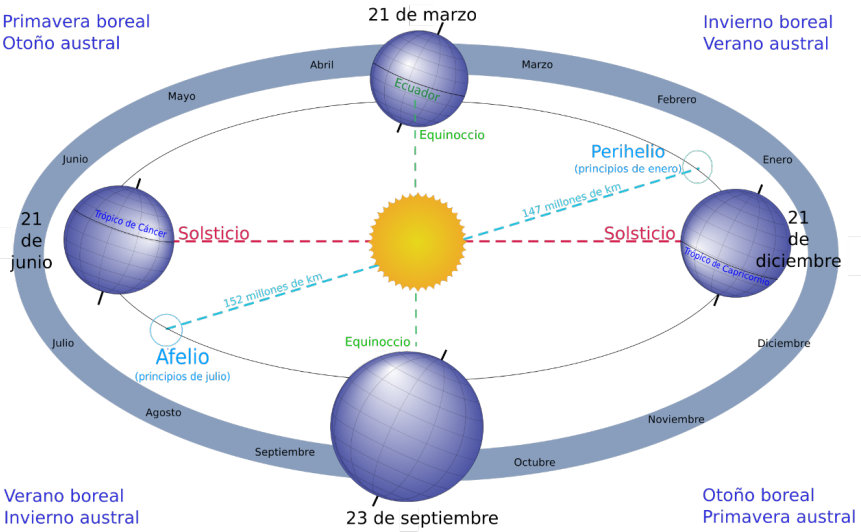
2010

2013

2014

2015

¿por qué?



Ni idea !!!!

Histórico del Tiempo

2010

2013

2014

2015

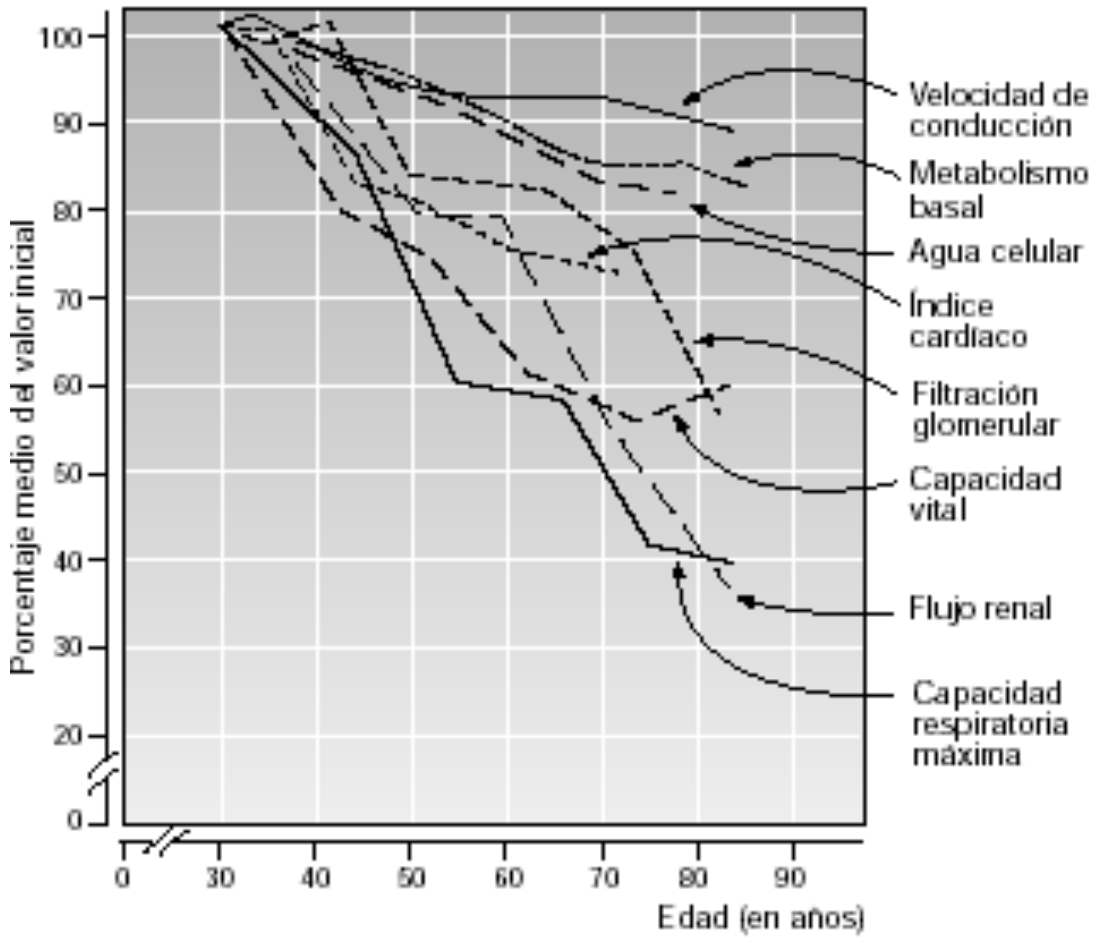
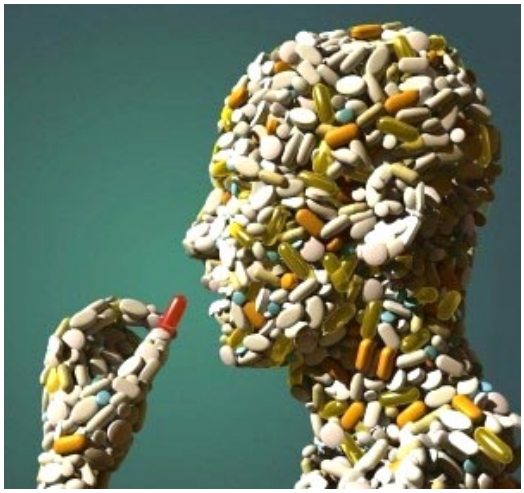


Fig. 7-7. Involución de algunas funciones fisiológicas con la edad.

"...si no fuera por la gran variabilidad entre los pacientes la medicina podría ser considerada como una ciencia y no un arte"

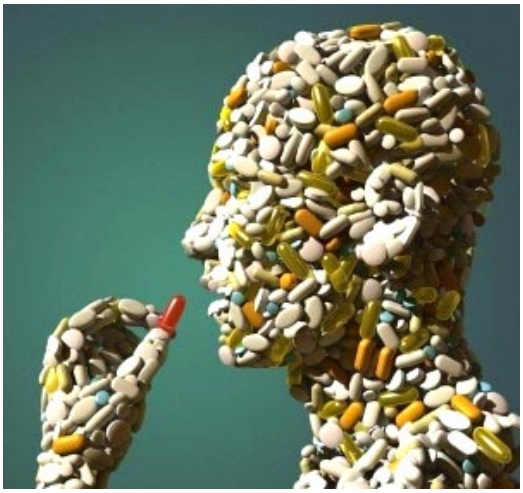
"The Principles and Practice of Medicine"
William Osler, 1892

Farmacodinámica
- Mecanismo de acción
- Efectos bioquímicos y fisiológicos



Farmacocinética
- Liberación
- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción

Resultado clínico
- Eficacia
- Toxicidad



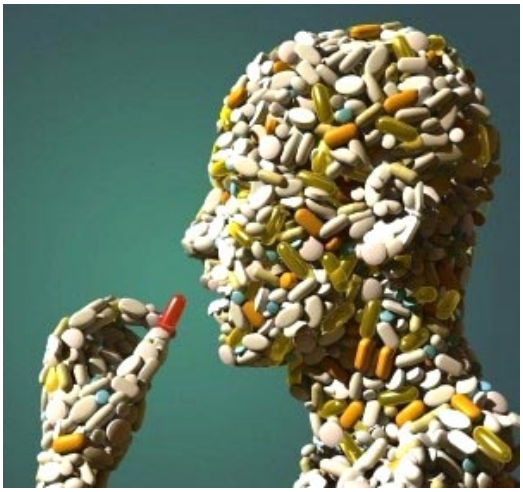
Farmacodinámica
- Mecanismo de acción
- Efectos bioquímicos y fisiológicos

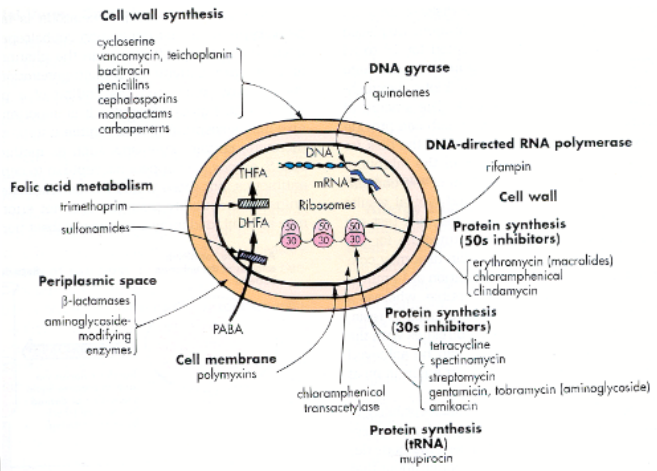
Fármaco → **Efecto**

Resultado clínico
- Eficacia
- Toxicidad

Farmacodinámica

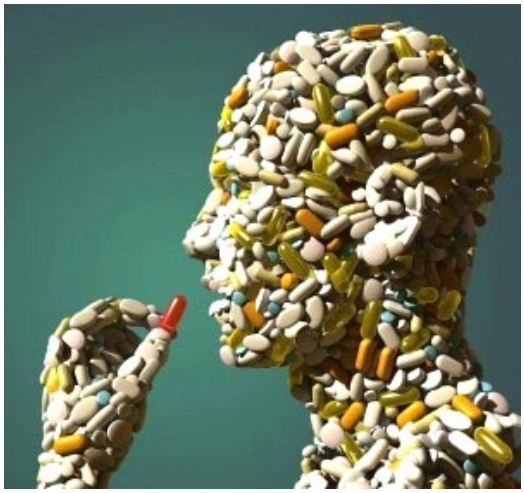
- Mecanismo de acción
- Efectos bioquímicos y fisiológicos





Resultado clínico

- Eficacia
- Toxicidad



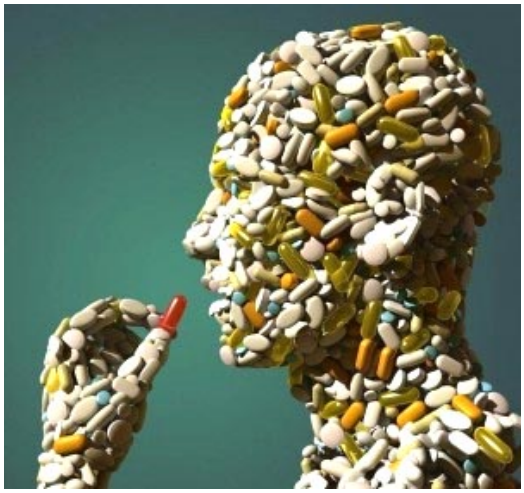
Farmacodinámica
- Mecanismo de acción
- Efectos bioquímicos y fisiológicos

Fármaco → **Efecto**

Resultado clínico
- Eficacia
- Toxicidad

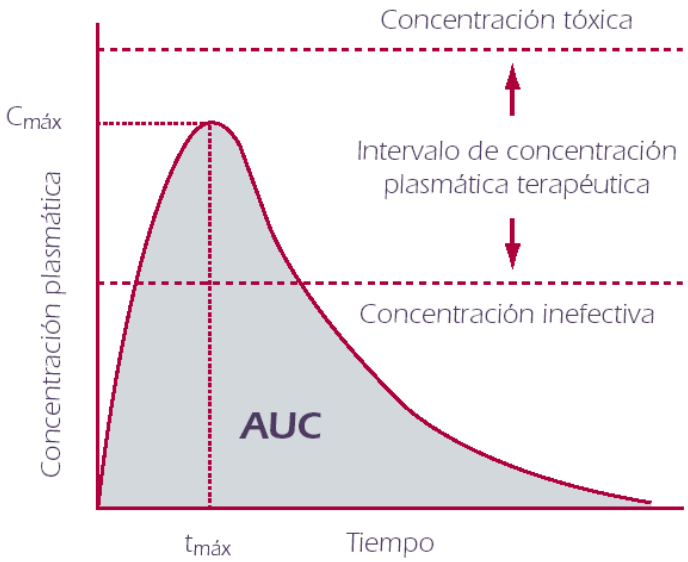
Farmacocinética

- Liberación
- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción



Resultado clínico

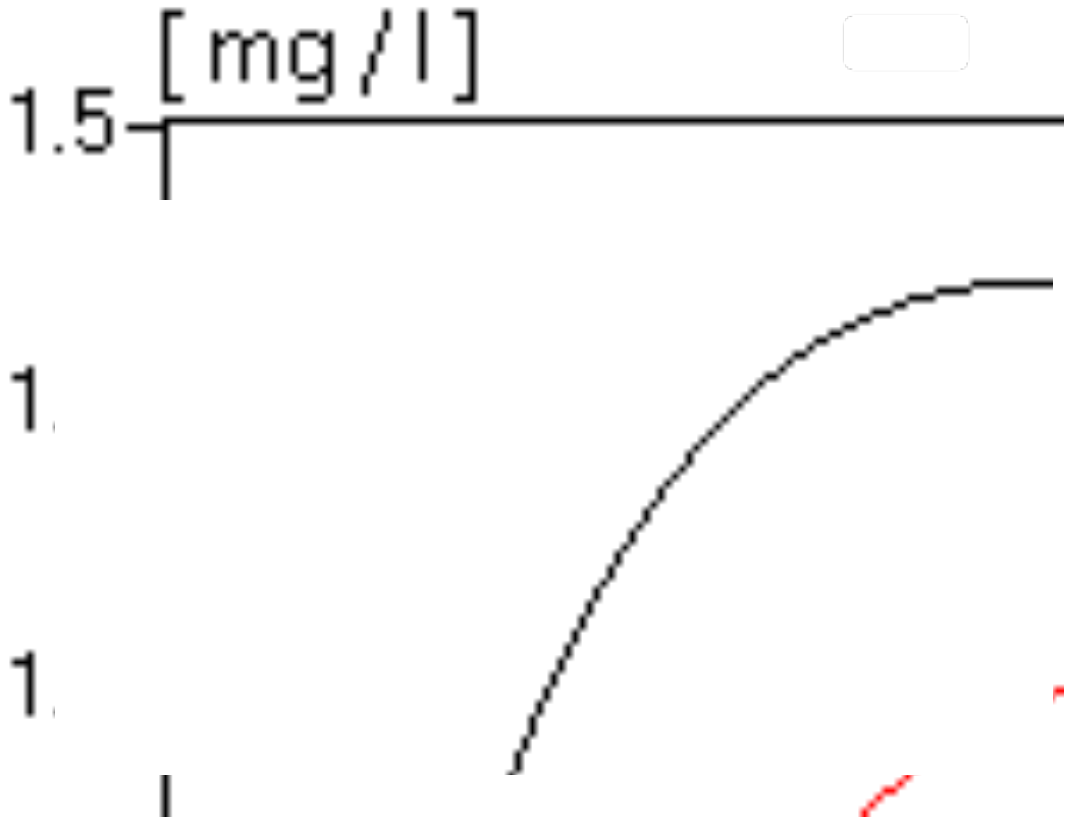
- Eficacia
- Toxicidad



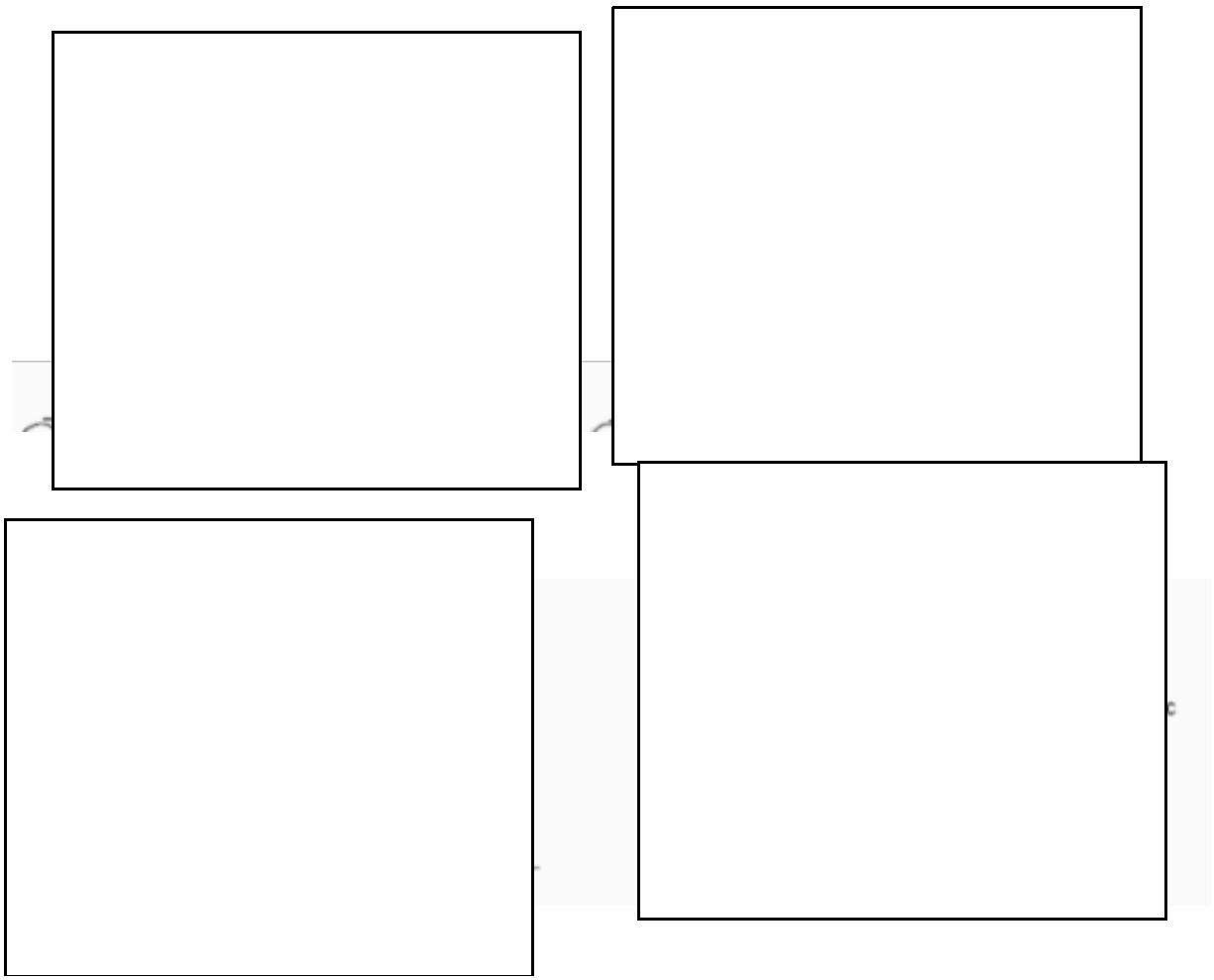
Reducción

Incremento

Retardo

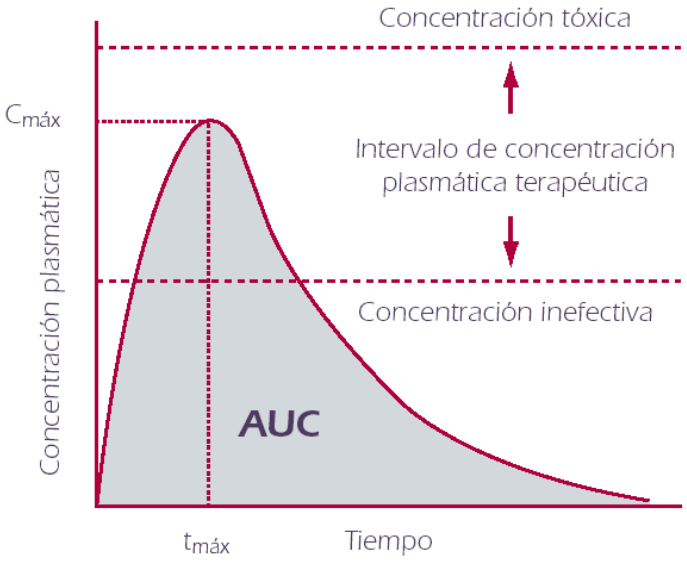


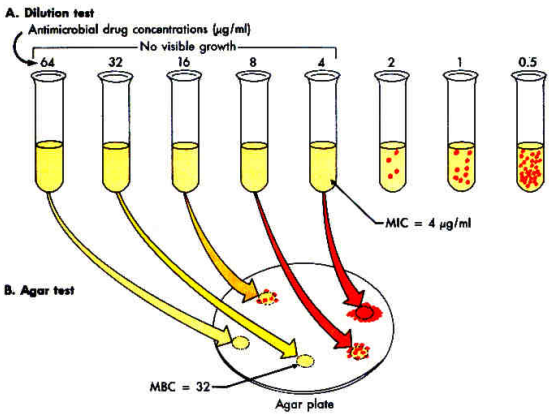
Biodisponibilidad



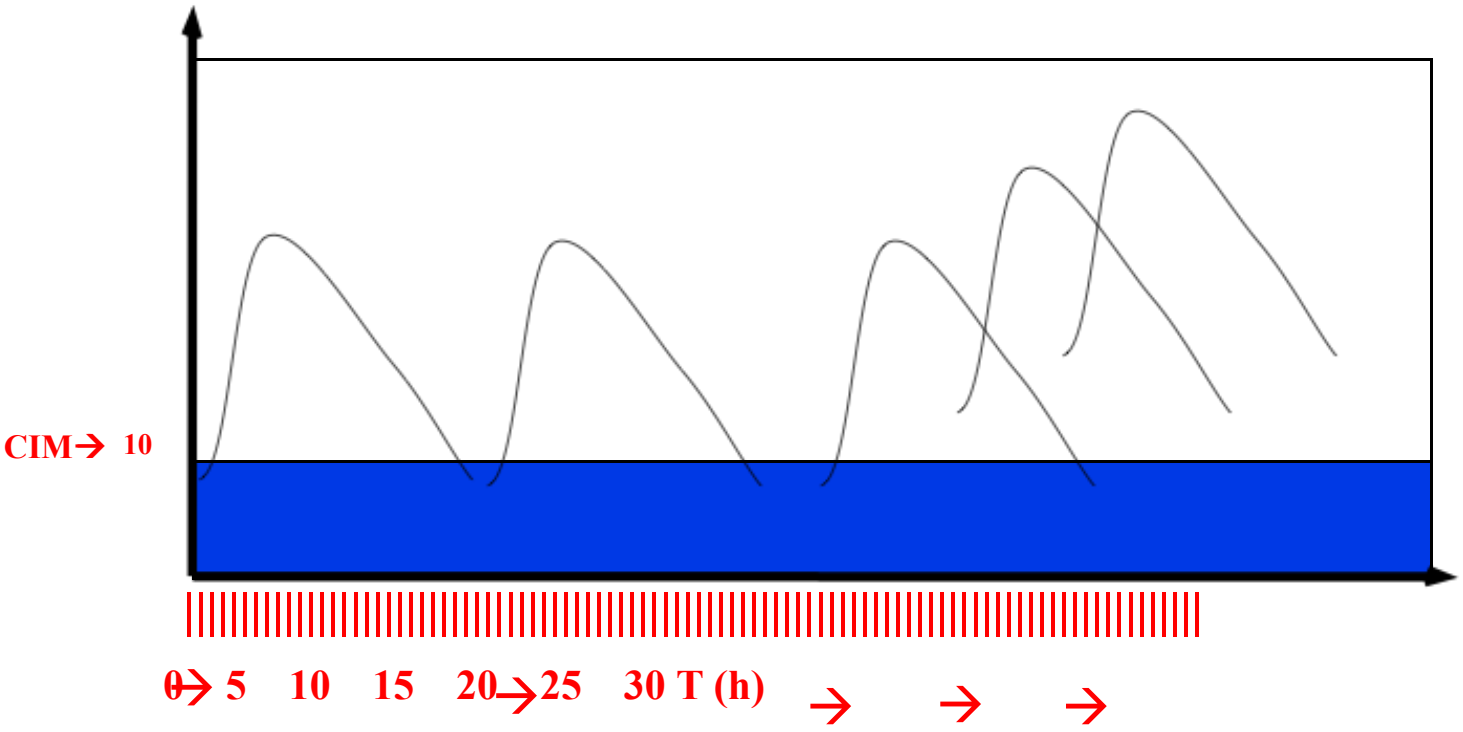
Generalidades. Farmacocinética

Aclaramiento plasmático (CL)
Volumen de distribución (Vd)
Biodisponibilidad (F).





Generalidades. Farmacocinética



Antibióticos. Clasificación

➢ Concentración dependiente- Persistencia prolongada Cmax/CIM

Aminoglucósidos

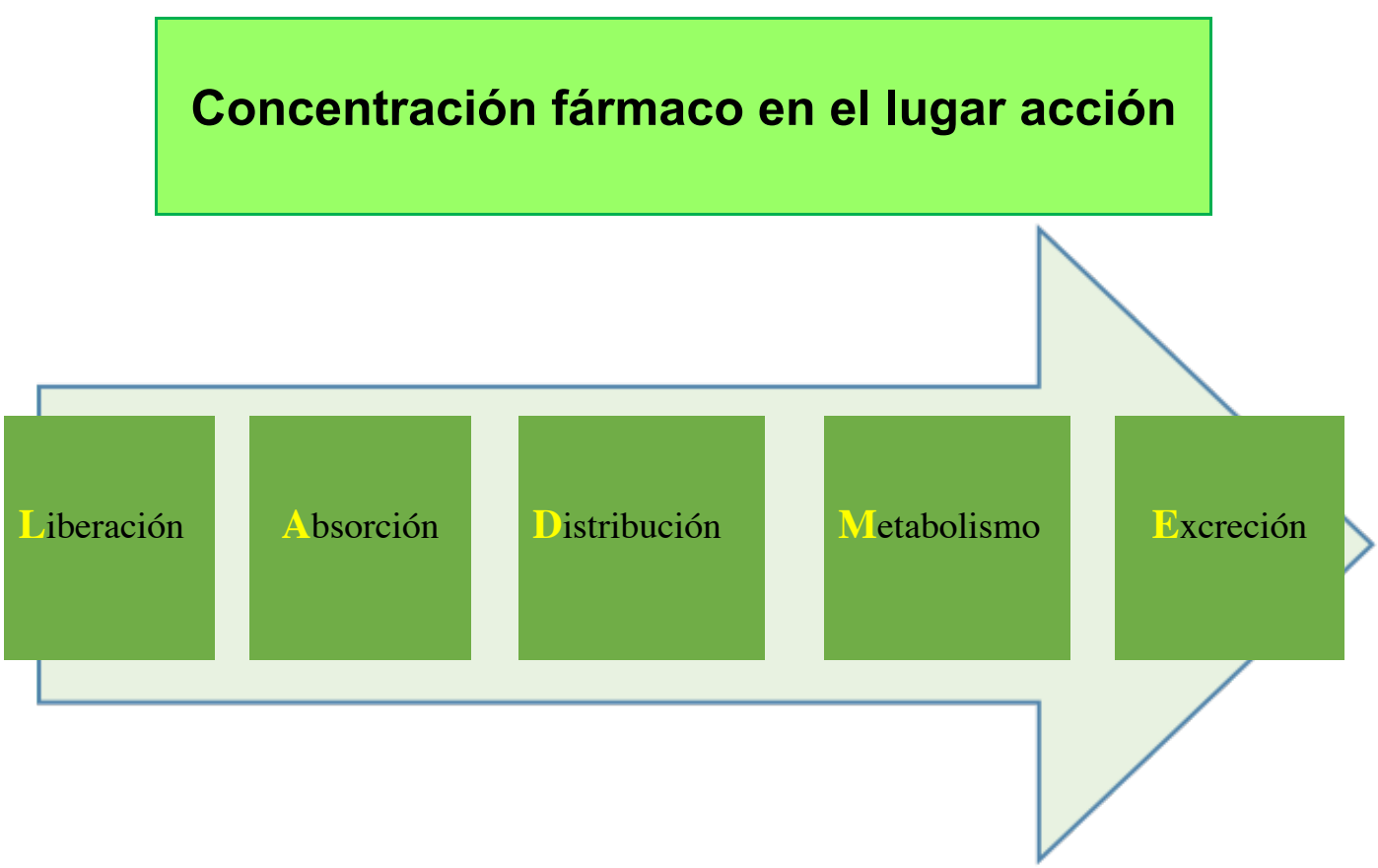
Fluoroquinolonas

➢ Tiempo dependiente- Persistencia mínima T>CIM

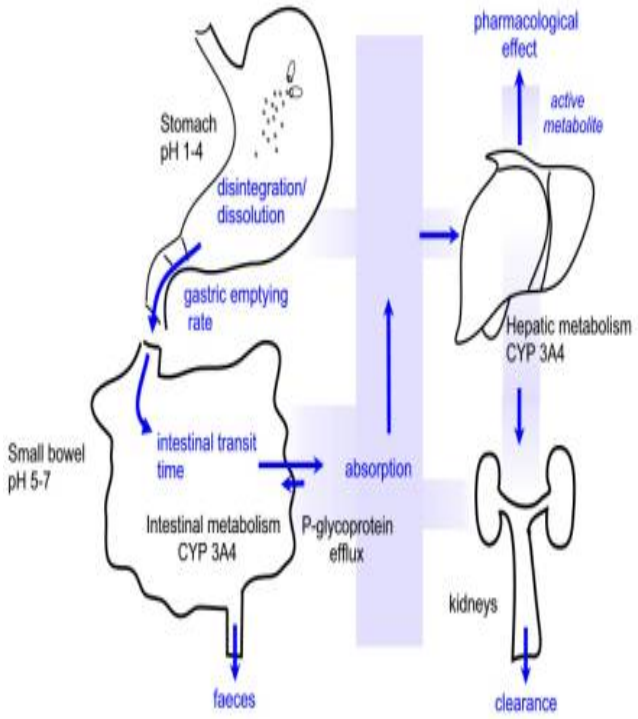
Beta lactámicos
Macrólidos
Clindamicina
Linezolid

➢ Tiempo dependiente – Persistencia prolongada AUC/CIM

Azitromicina
Tetraciclinas
Glicopéptidos
Quinupristina dalfopristina

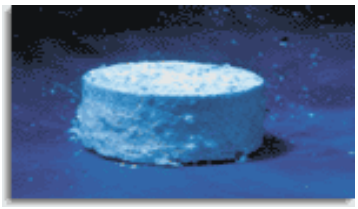

Concentración fármaco en el lugar acción
Liberación
Absorción
Distribución
Metabolismo
Excreción

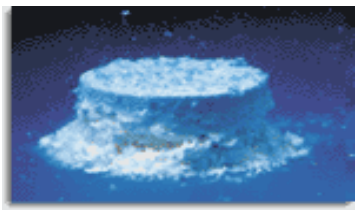
Liberación

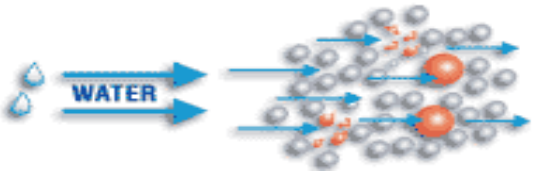


- Desintegrar
- Disolver

Liberación







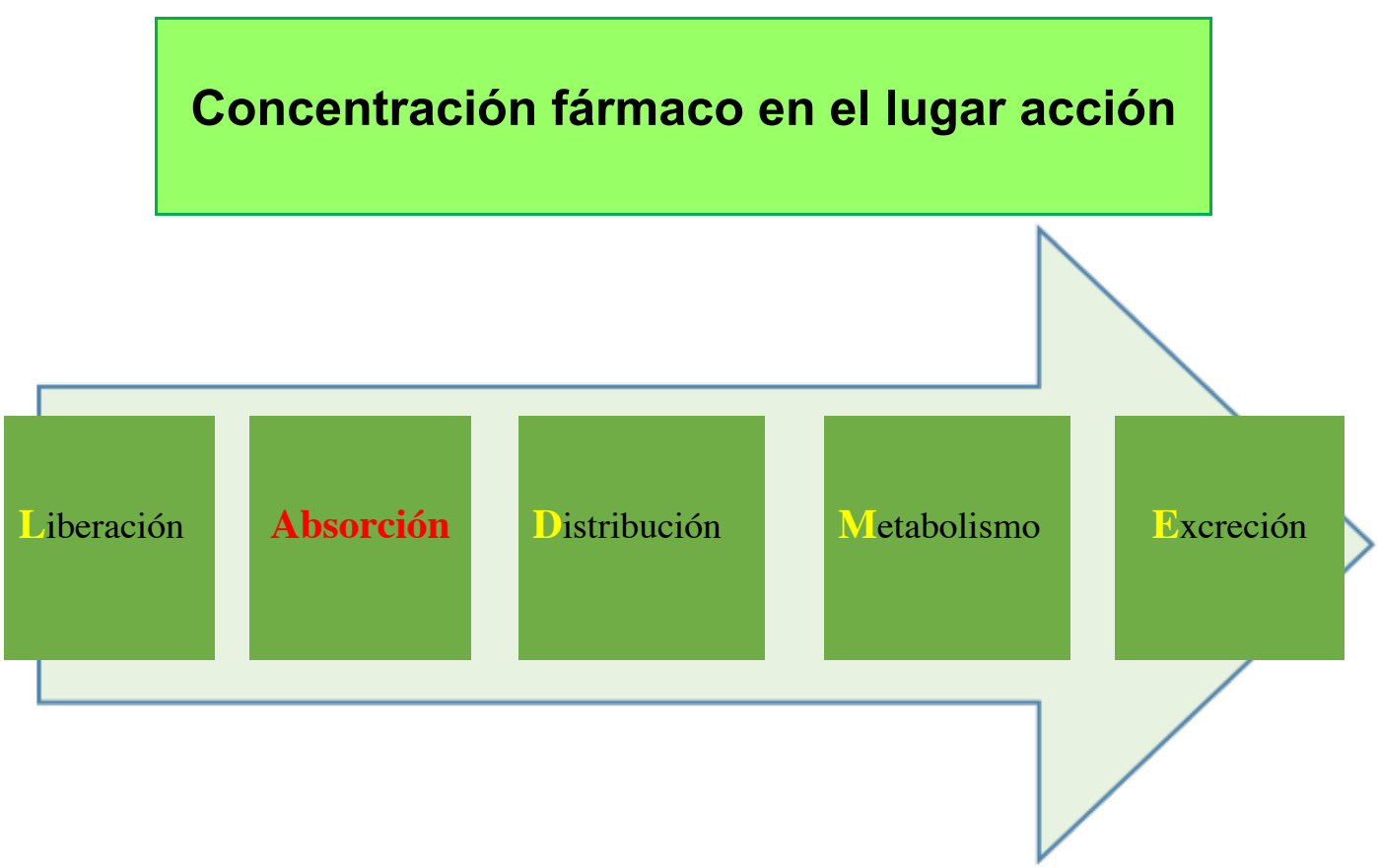
Liberación. Solubilidad
Influencia de pH

pH alto

Penicilinas.
Eritromicina.
Claritromicina.
Otros macrólidos.

Ketoconazol.
Itraconazol.
Cefuroxima-axetilo.
Atazanavir.

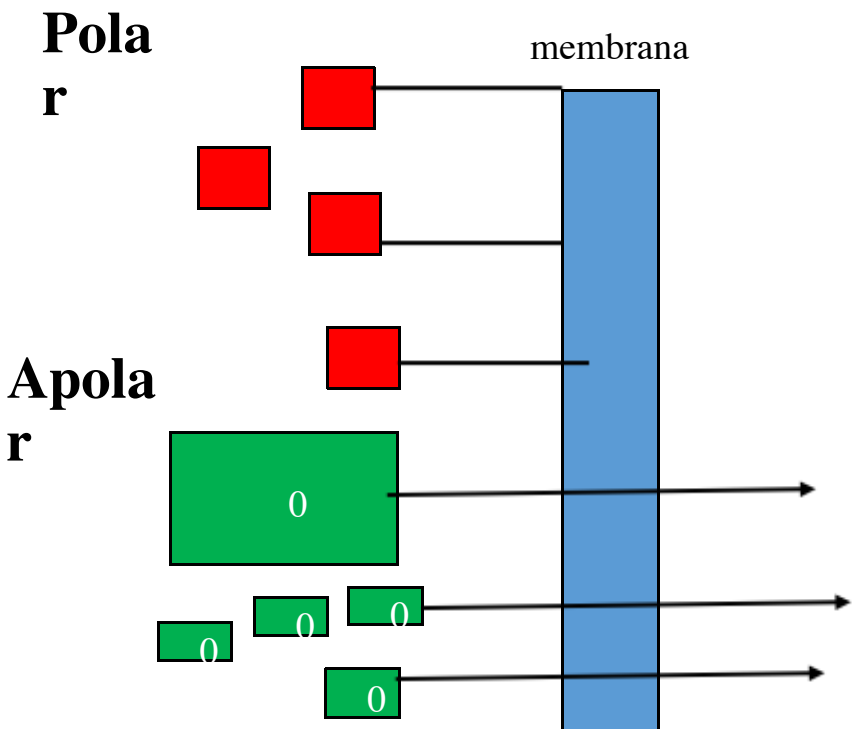
En realidad más que una disminución supone un enlentecimiento de la absorción.

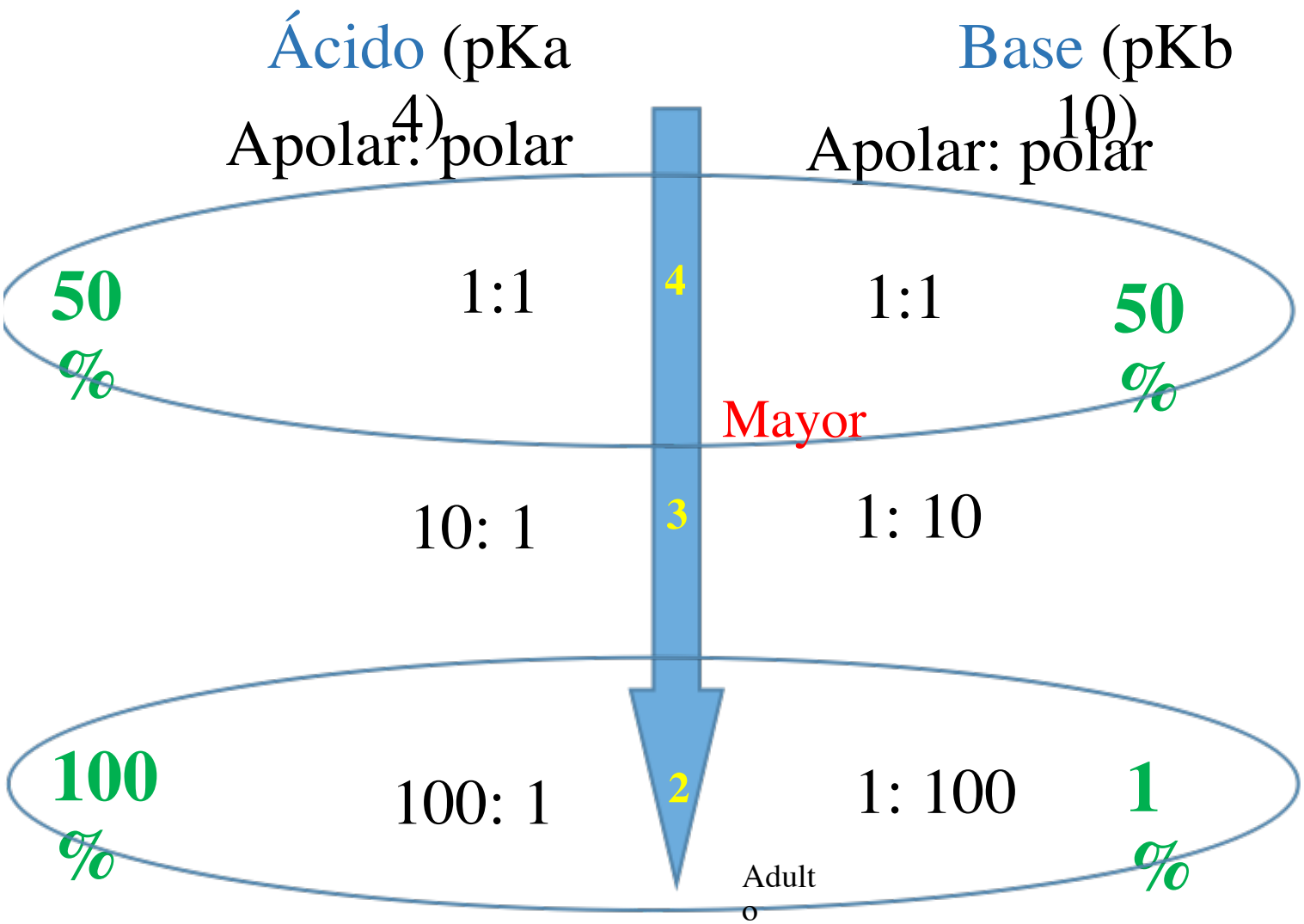

Concentración fármaco en el lugar acción
Liberación
Absorción
Distribución
Metabolismo
Excreción

CAMBIOS FISIOLÓGICOS	**Adultos**	**Mayores**
Motilidad esofágica		Disminuida
Tiempo vaciamiento gástrico (min)	47	123
Aclorhidria (%)		26
Masa muscular y flujo sanguineo		Disminución.

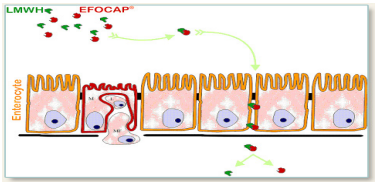
Absorción.

- Aclorhidria gástrica.
- pH influye en la polaridad de los antibióticos.




Ácido (pKa 4)
Apolar: polar
Base (pKb 10)
Apolar: polar
50 %
1:1
4
1:1
50 %
Mayor
10: 1
3
1: 10
100 %
100: 1
2
1: 100
1 %
Adulto

Absorción.



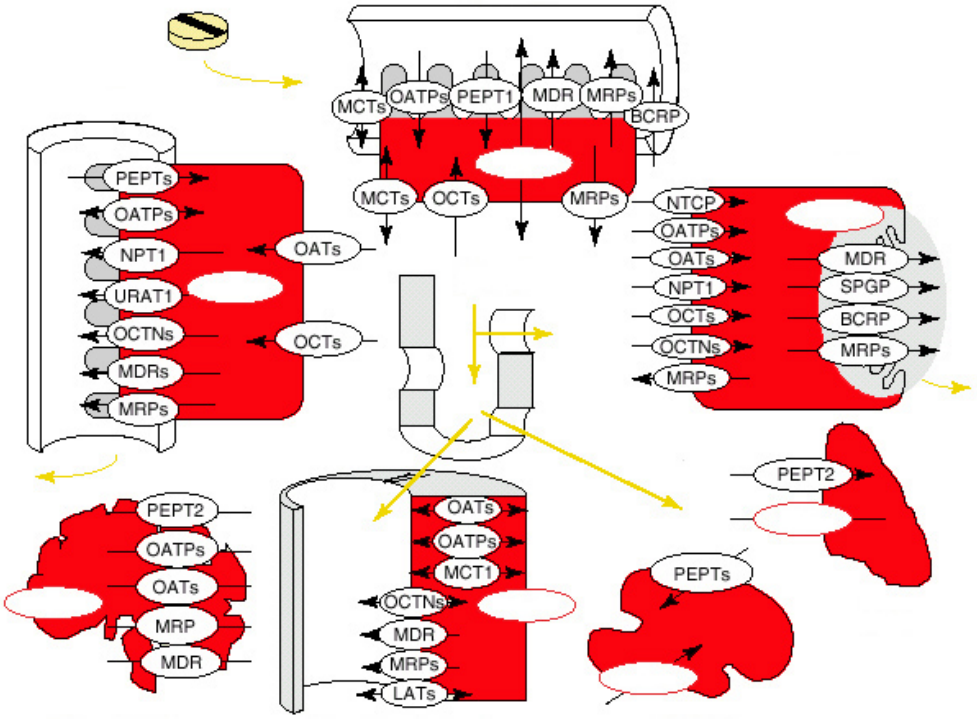
Cambios en el pH:
la mayoría de los antibióticos se absorben en yeyuno por difusión pasiva, atravesando la membrana sólo la forma no ionizada

DISMINUCIÓN ABSORCIÓN	AUMENTO ABSORCIÓN
FÁRMACOS ÁCIDOS • ISONIAZIDA, RIFAMPICINA • SULFAMIDAS • ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS	FÁRMACOS BÁSICOS • CIPROFLOXACINO • ERITROMICINA

Absorción.

- Hipoclorhidria gástrica.
- Disminución de la superficie de absorción.
- Transito gástrico e intestinal enlentecido.
- Reducción del flujo esplácnico.
- Menor vascularización del tejido muscular.
- Expresión de transportadores.

Absorción.

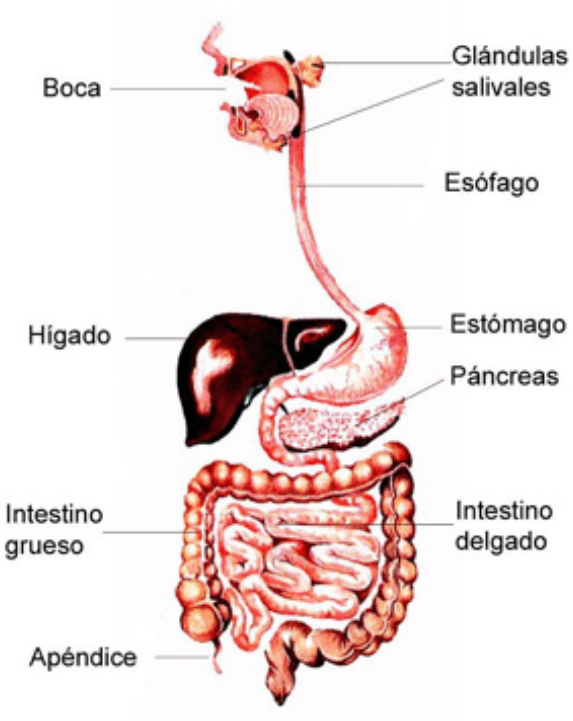

MCTs
OATPs
PEPT1
MDR
MRPs
BCRP
PEPTs
OATPs
NPT1
URAT1
OCTNs
MDRs
MRPs
OATs
OCTs
MCTs
OCTs
MRPs
NTCP
OATPs
OATs
NPT1
OCTs
OCTNs
MRPs
MDR
SPGP
BCRP
MRPs
PEPT2
OATPs
OATs
MRP
MDR
OATs
OATPs
MCT1
OCTNs
MDR
MRPs
LATs
PEPTs
PEPT2

VACIADO GÁSTRICO

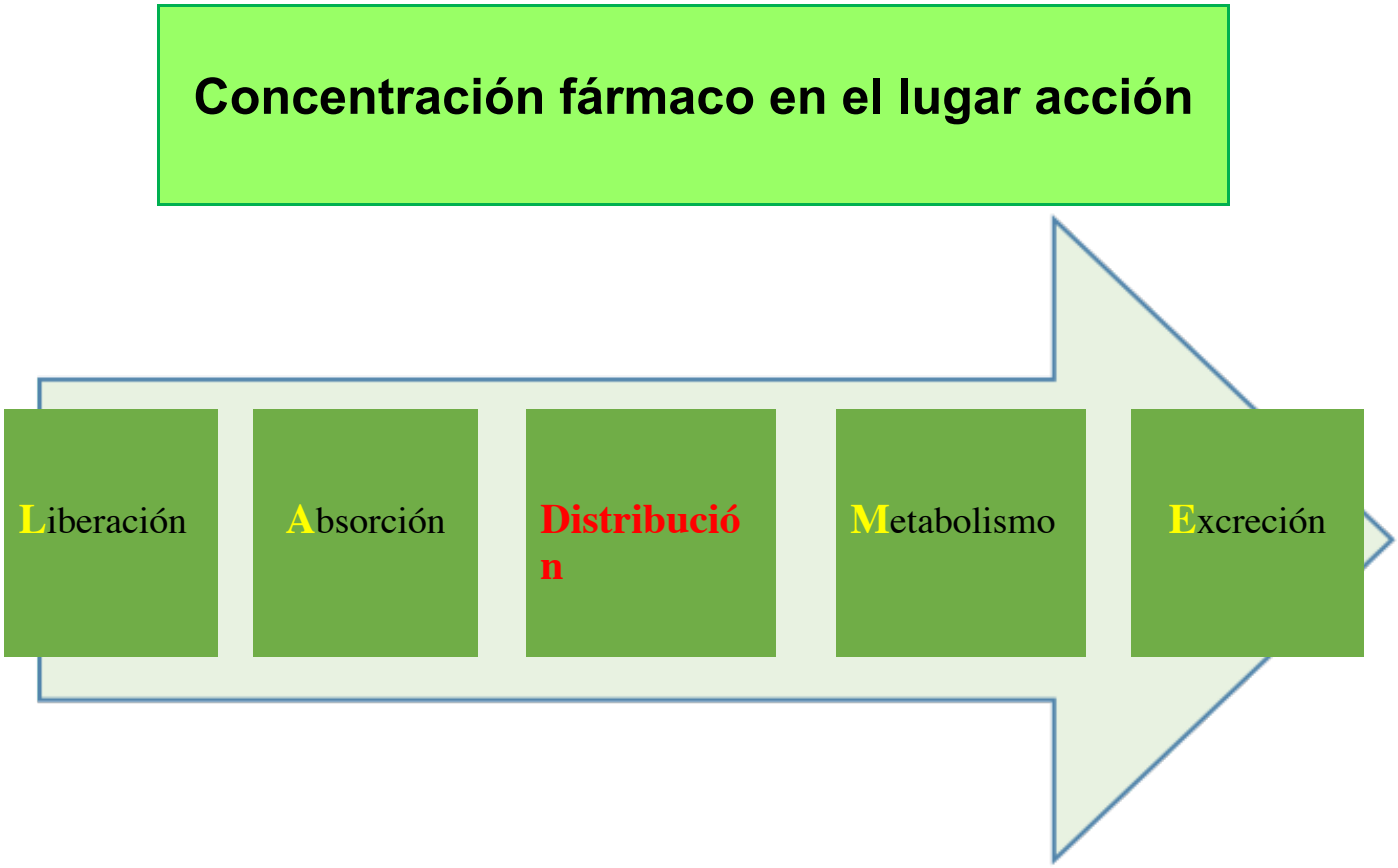
Retrasa absorción de fármacos que se absorben en el intestino

Aumenta la absorción de los fármacos que se absorben en el estómago

Fármacos lábiles a los ácidos se pueden degradar



CAMBIOS FISIOLÓGICOS	POTENDIAL IMPLICACIÓN CLÍNICA
Incremento pH gástrico	Disminución absorción de fármacos pH dependientes; incremento de absorción de fármacos ácido lábiles.
Disminución de superficie de absorción	Disminución de absorción
Disminución de flujo sanguíneo esplénico	Disminución de absorción
Disminución motilidad gastrointestinal	Disminución o retraso en la absorción.

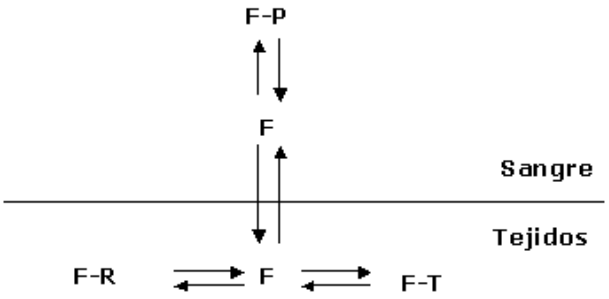

Concentración fármaco en el lugar acción
Liberación
Absorción
Distribución
Metabolismo
Excreción

Distribución.

Libre

Unido a proteínas

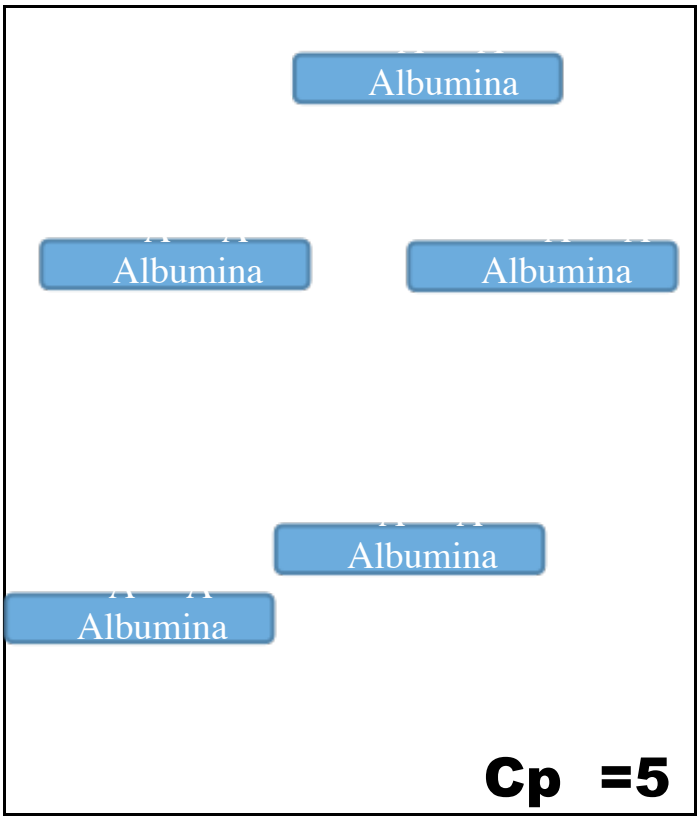
Albumina



F= Fármaco
F-P= Fármaco unido a las proteinas plasmáticas
F-T= Fármaco unido a las proteinas tisulares
F-R= Fármaco unido al receptor en la biofase

Fármaco libre
- Cp
- Disponible para su distribución.
- Llegará antes al lugar de acción.
- Se metabolizará y eliminará más rápido.

Distribución.



Distribución.

Libre

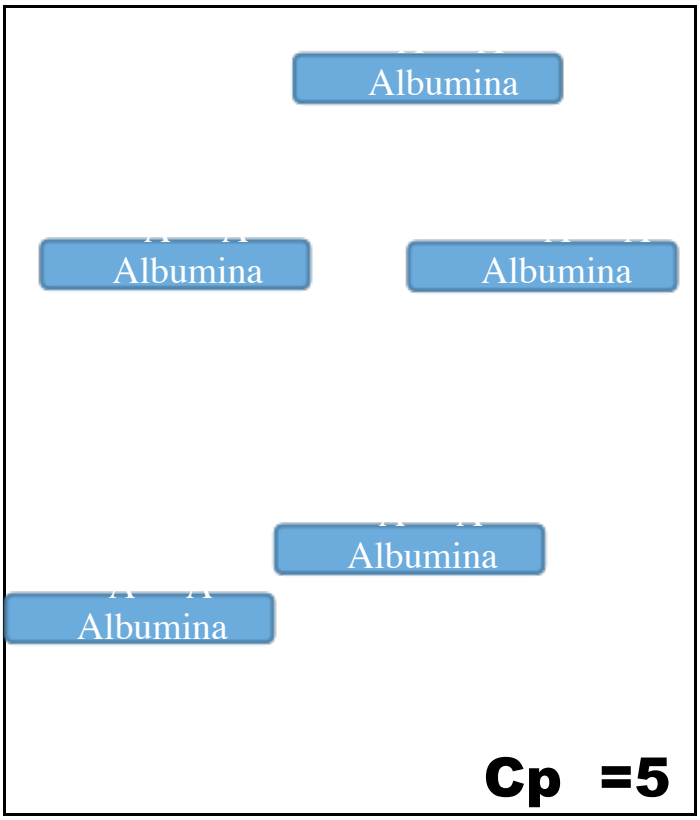
Unido a proteínas

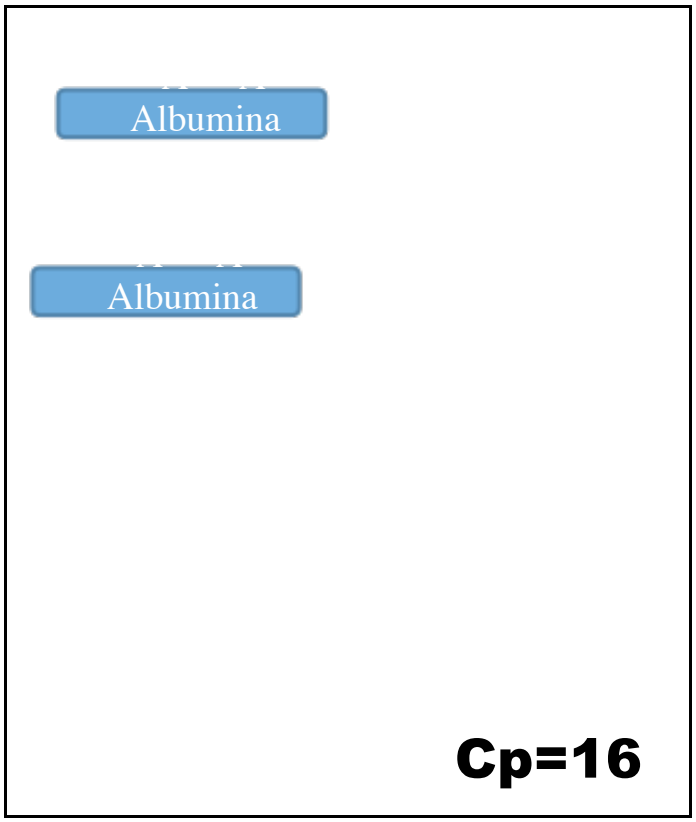
Albumina

Fármaco libre
- Disponible para su distribución.
- Llegará antes al lugar de acción.
- Se metabolizará y eliminará con más rapidez.

Variable	Adultos	Mayores
Albumina	4.7	3.8
Alpha-1 acid glicoproteína (mg/dL)	28	102

Distribución.





90% unión a proteínas

Roxitromicina Clindamicina Rifampicina Deftriaxona Doxiciclina

Distribución.

Variable	Adultos	Mayores
Agua corporal (L/kg peso)	.50	.47

Significado:
Fármaco hidrosolubles tendrán menor distribución tisular.
Menor semivida plasmática.

Aminoglicósidos y
Betalactámicos.

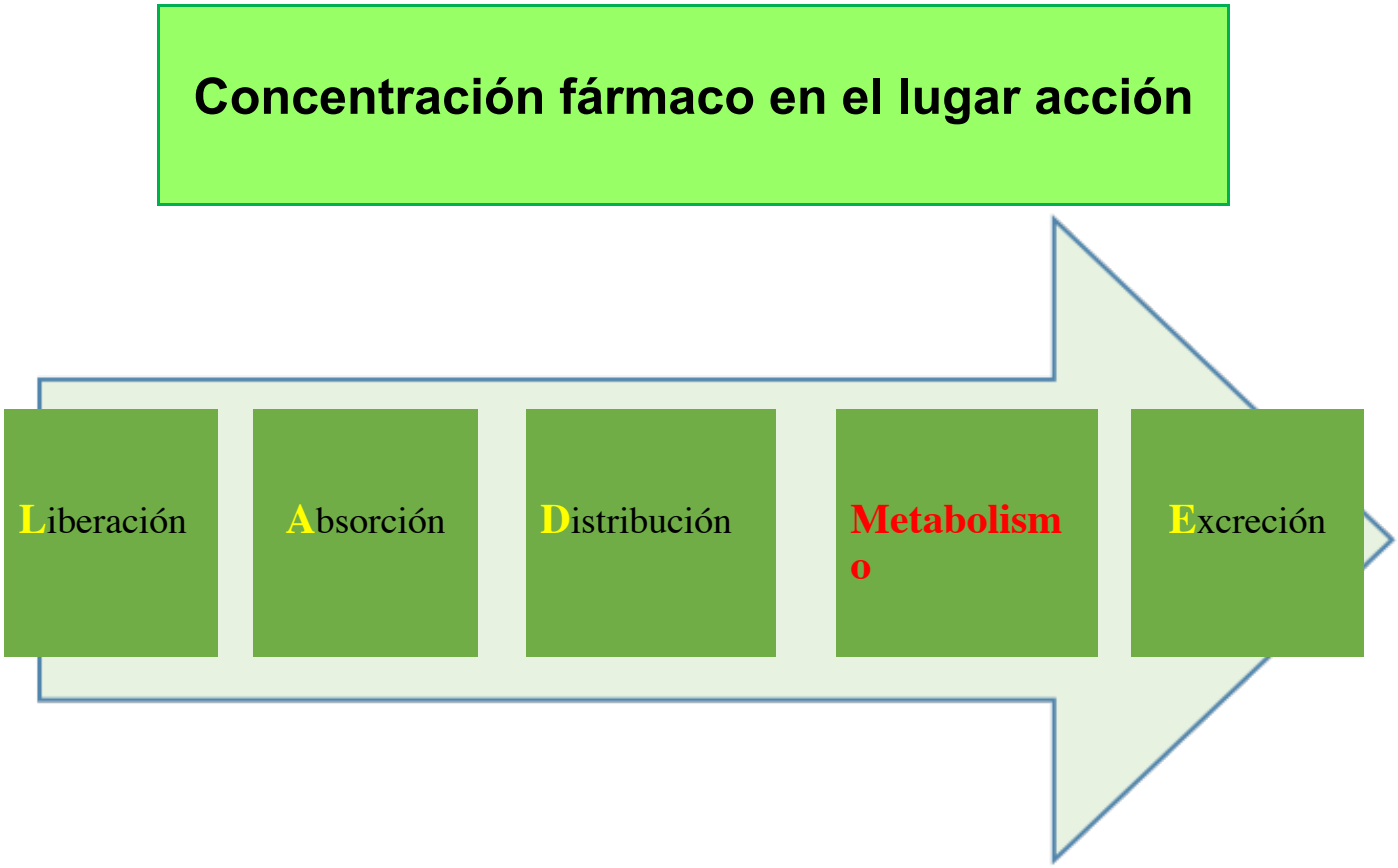
Distribución.

Variable	Adultos	Mayores
Tejido adiposo (% peso corporal)		
Hombre	18	36
Mujer	33	45

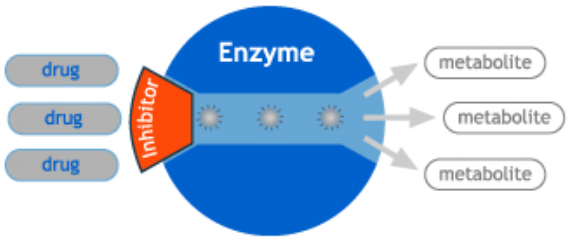
Significado:
Fármacos liposolubles tendrán mayor distribución tisular.
Mayor semivida plasmática.

fluoquinolonas

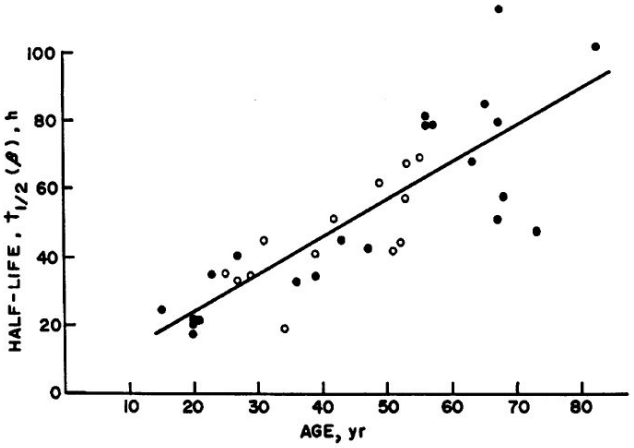
	CAMBIOS FISIOLÓGICOS	**POTENCIAL IMPLICACIÓN CLÍNICA**
DISTRIBUCIÓN	Incremento de tejido graso	Incremento de T1/2 de fármacos lipófilos.
	Disminución de agua corporal total	Incremento concentraciones de fármacos hidrófilos
	Disminución de la albúmina plasmática	Incremento de concentración libre de fármacos ácidos.


Concentración fármaco en el lugar acción
Liberación
Absorción
Distribución
Metabolismo
Excreción

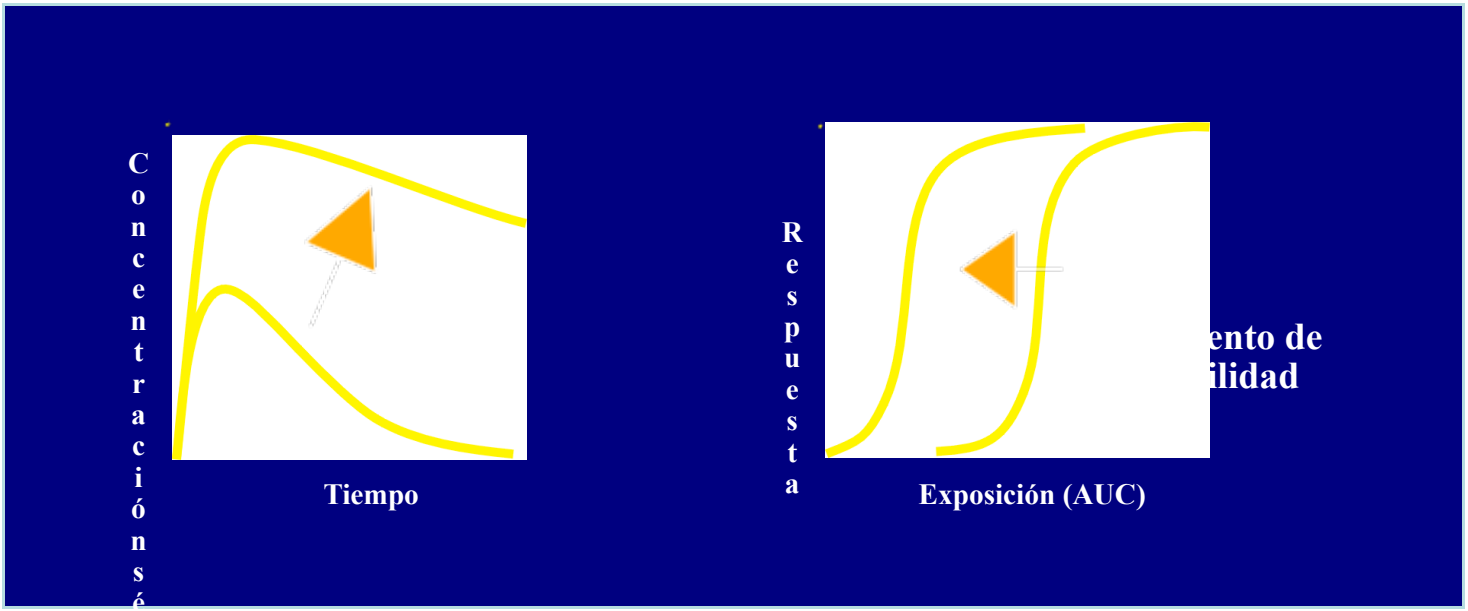
Metabolismo

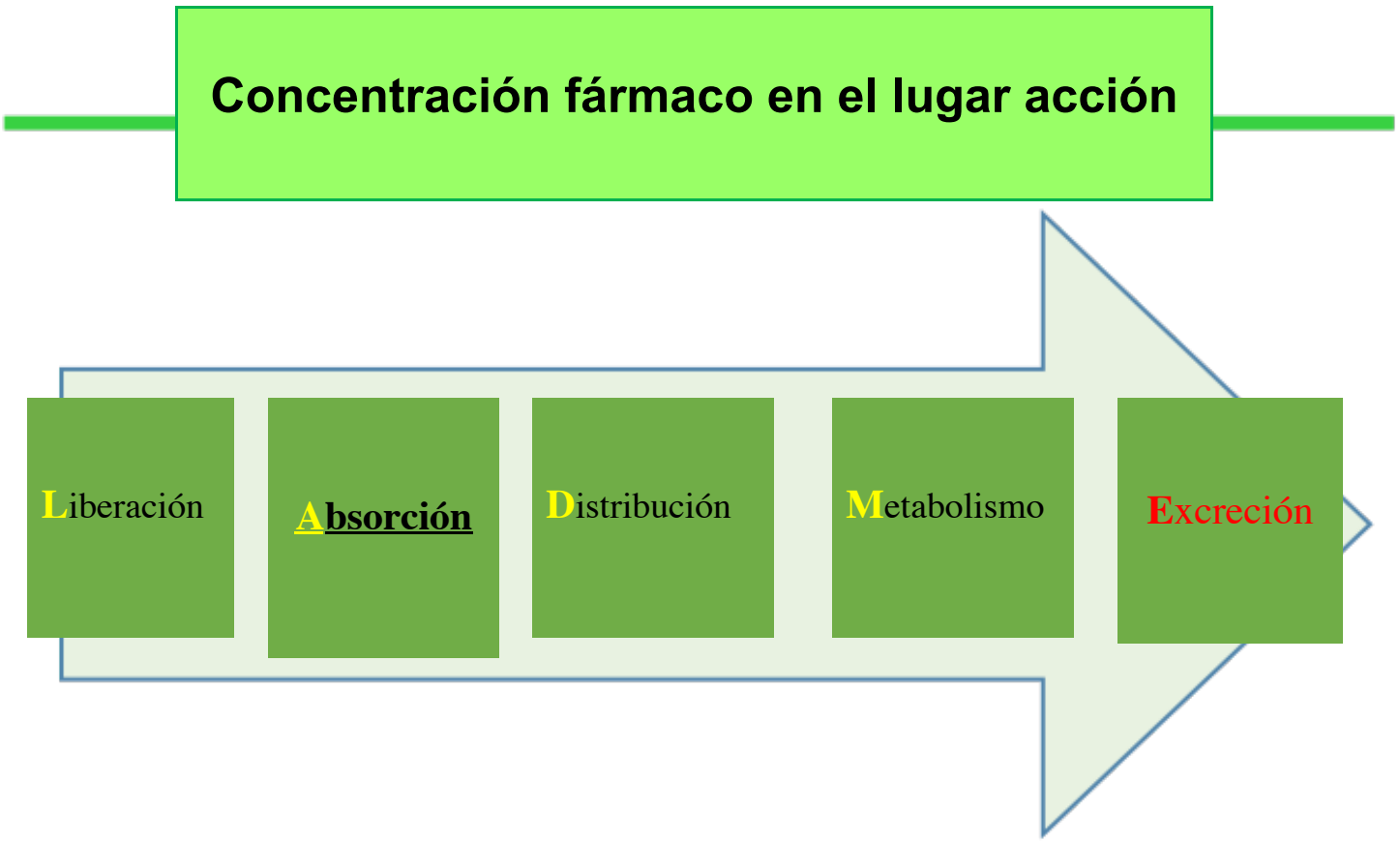


CAMBIOS FISIOLÓGICOS	POTENCIAL IMPLICACIÓN CLÍNICA
Disminución flujo sanguíneo hepático	Disminución de metabolismo de primer paso.
Disminución actividad fase I (CYP450)	Incremento T1/2 de fármacos metabolizados en fase I



Cp


Concentración
Tiempo
Respuesta
Exposición (AUC)
ento de
ilidad


Concentración fármaco en el lugar acción
Liberación
Absorción
Distribución
Metabolismo
Excreción

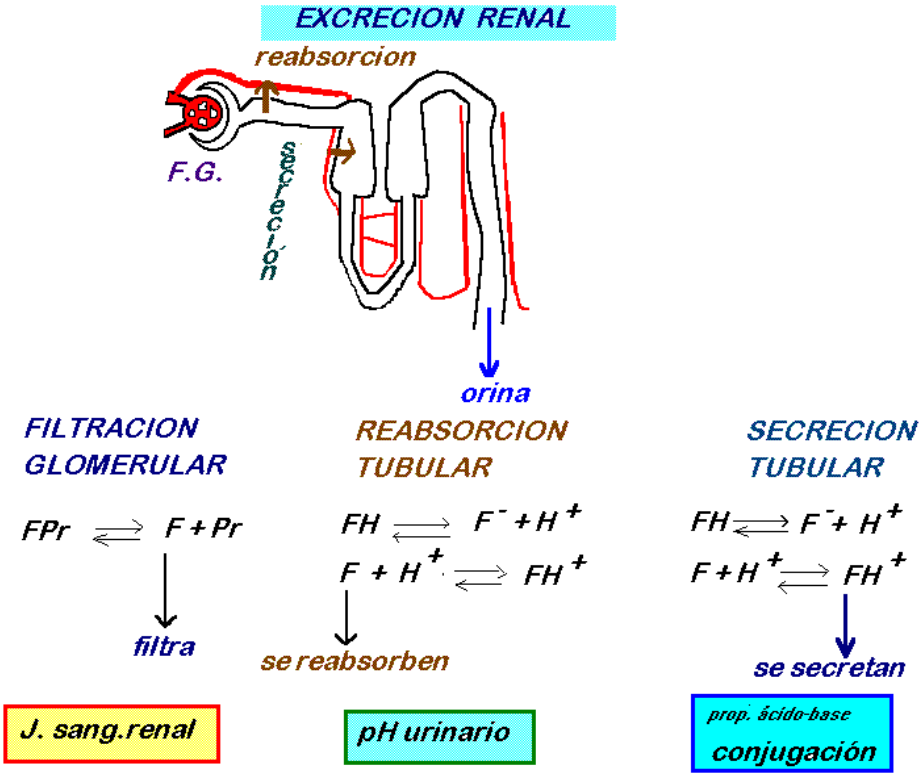
Excreción

- Disminución de la función renal
  - Disminución de masa renal
  - Disminución de flujo sanguíneo renal
  - Menor filtrado glomerular
  - Menor capacidad de secreción tubular
  - Menor capacidad de manejo de agua y sodio

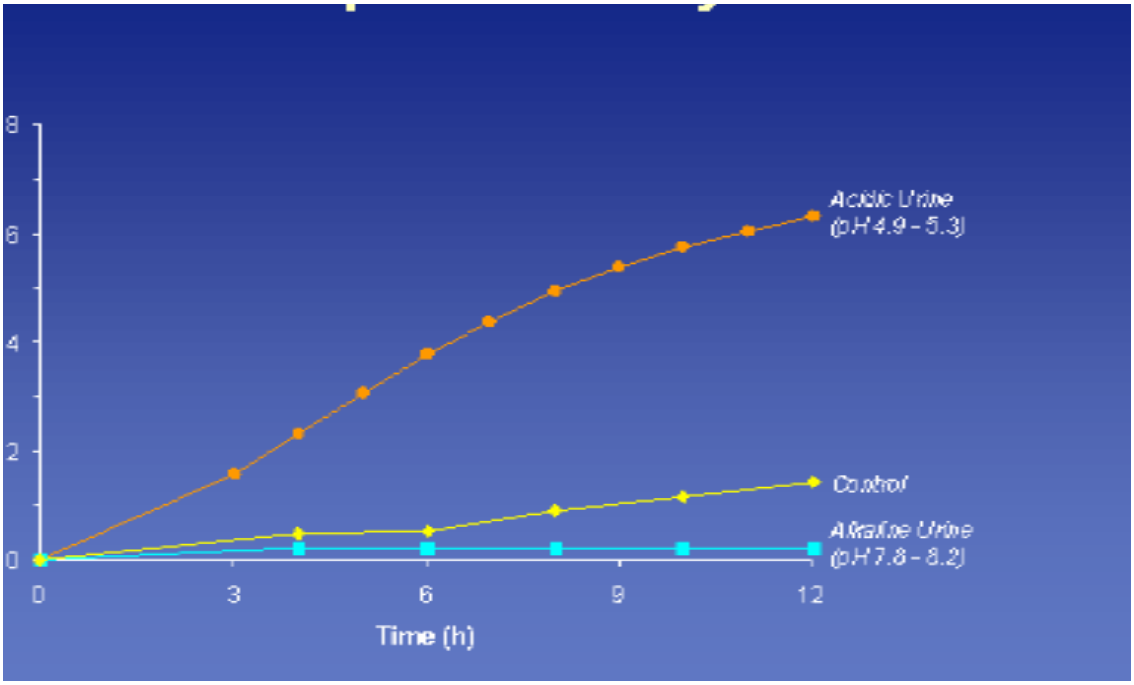
Cambio fisiológico	Resultado	Parámetros Pk	Efecto Pk
Reducción función renal ERC Hemodiálisis	Disminución del flujo sanguíneo. Disminución TFG.	Eliminación renal de los medicamentos	Aumento de la vida media. Acumulación en plasma Ajustar dosis

Gentamicina, Amikacina, Ampicilina , Ciprofloxacina, Cefalosporinas, Vancomicina, Trimetropin

Excreción y pH



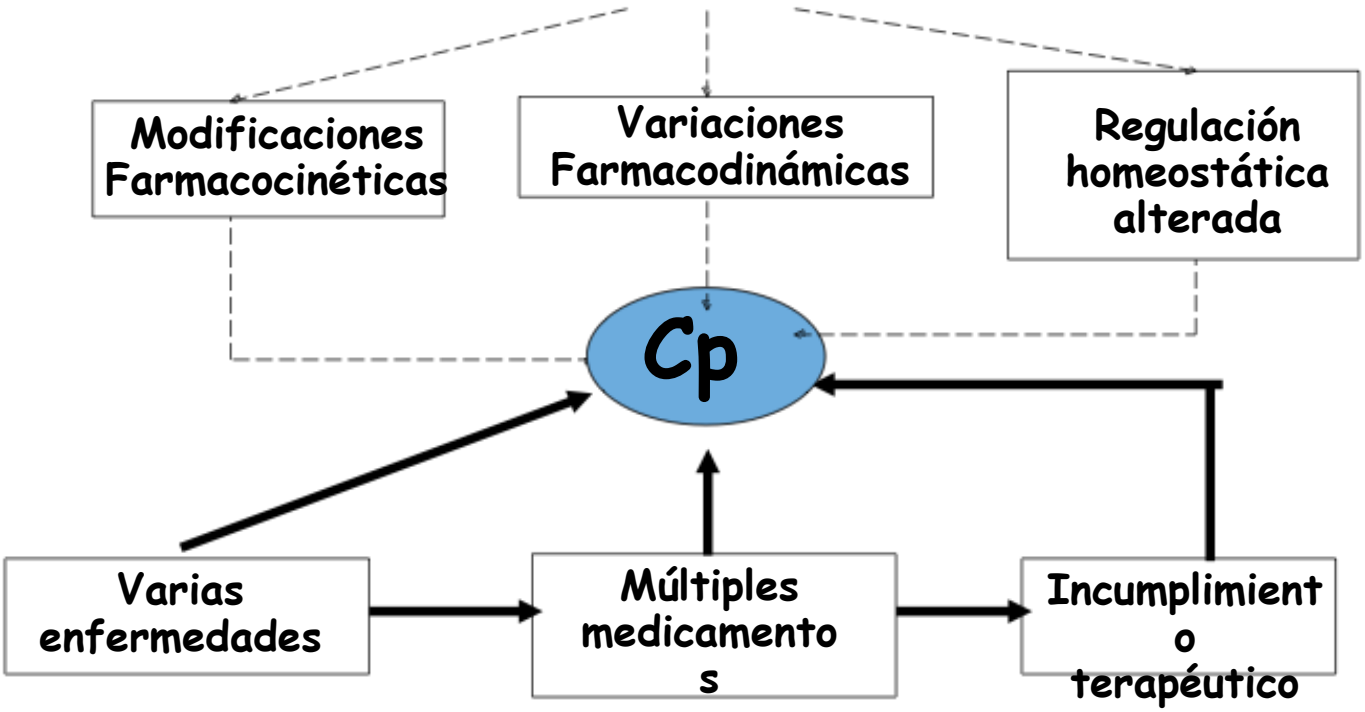
Excreción


8
6
4
2
0
0
3
6
9
12
Time (h)
Acidic Urine
(pH 4.9 - 5.3)
Control
Alkaline Urine
(pH 7.8 - 8.2)

Excreción

Fármacos	Toxicidad potencial
Antibióticos	
Aminoglucósidos	Perdida de oído, necrosis tubular
Carbapenems	Convulsiones
Fluorquinolonas	Estimulación del SNC
Penicilinas Sulfonamidas	
Tetraciclinas	Daño renal
Vancomicina	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
Antiviral	
Aciclovir	Confusión, convulsiones, daño renal

Mayores


Modificaciones Farmacocinéticas
Variaciones Farmacodinámicas
Regulación homeostática alterada
Cp
Varias enfermedades
Múltiples medicamentos
Incumplimiento terapéutico

Conclusión

Diseñar estrategias para optimizar la dosificación de los antibióticos en mayores...

… utilizando los principios farmacodinámicos y el conocimiento detallado de la farmacocinética.

Farmacocinética y Farmacodinamia de los antibióticos en el anciano.

Joaquín Jordán
Fac de Medicina de Albacete
UCLM

Aminoglucósidos

- Medicamento dependiente de la concentración.
- Prolongado efecto post antibiótico. Continua supresión del crecimiento de un organismo que persiste después de la exposición antimicrobiana.
- Se buscan altas dosis tempranamente en el tratamiento, para buscar menor exposición del riñón al medicamento

El Khatib w, et al. Oprimal dosign design for antibiotic Therapy in the Elderly. Anti-Infective Drug Discovery . Vol. 3 (1), pp. 45-52

Betalactámicos

- Tiempo dependiente:
- Pequeñas dosis, varias veces al día. Considerando la posibilidad de infusión continua.
- Evitar la caída del MIC.
- En los ancianos se prefiere la administración endovenosa, evitando los problemas de absorción en los pacientes con sarcopenia.
- T/MIC debe ser del 100% para evitar la aparición de resistencias.

El Khatib w, et al. Oprimal dosign design for antibiotic Therapy in the Elderly. Anti-Infective Drug Discovery . Vol. 3 (1), pp. 45-52

Macrólidos

- Parámetros críticos de Pk/Pd: T>MIC y fAUC0-24/MIC.
- Azitromicina: A pesar que las concentraciones séricas no alcancen el MIC con las dosis estándar se toma en ventaja su propiedad de acumularse en las células fagocíticas., la concentración del medicamento en el tejido es un mejor predictor que la MIC sérica.
- Dosis única cinco días de antibioticoterapia, proveen adecuado cubrimiento.

El Khatib w, et al. Oprimal dosign design for antibiotic Therapy in the Elderly. Anti-Infective Drug Discovery . Vol. 3 (1), pp. 45-52

Glicopéptidos/ Glicilcilinas.

- Tiempo dependiente
- Fórmula ideal es mantener la infusión continua.
- Se asoció con mayor mortalidad a neumonías asociadas al ventilador en ancianos…
- Tigeciclina: Infusión endovenosa cada 12 horas: Ventajas: mejor penetración a los tejidos, vida media larga y no necesita ajuste a función renal.

El Khatib w, et al. Oprimal dosign design for antibiotic Therapy in the Elderly. Anti-Infective Drug Discovery . Vol. 3 (1), pp. 45-52

Fluoroquinolonas

- Concentración - dependiente
- fAUC24/MIC y fCmax/MICson considerados los principales parámetros predictivos de la erradicación bacteriológica y la eficacia clínica.
- Larga vida media.
- Ciprofloxacina: En los ancianos el rango terapéutico es muy estrecho. Por el deterioro en la función renal que disminuye el aclaramiento del medicamento y aumenta los riesgos de toxicidad.

El Khatib w, et al. Oprimal dosign design for antibiotic Therapy in the Elderly. Anti-Infective Drug Discovery . Vol. 3 (1), pp. 45-52

Fluoroquinolonas

- Moxifloxacina: Metabolizada por la vía del citocromo P450 , interacciones medicamentosas con digoxina, warfarina, AINES, teofilina. Metabolismo similar en jóvenes que en ancianos.
- Precaución de evitarla en los pacientes ancianos institucionalizados o en unidades de cuidado crónico, microorganismos no se ven afectados por este medicamento.
- Vigilar la ruptura tendinosa en pacientes ancianos y en pacientes con falla renal.