



Aproximación farmacocinética al uso de antibióticos en adultos mayores con alteración de la función renal

QF Leslie Escobar

Dr. Ciencias Farmacéuticas

leslieescobar@med.uchile.cl

23 julio 2015

Table 3. Common antimicrobial-induced adverse events in elderly persons.

| Antimicrobial class/agent | Adverse event |
|---------------------------------|---|
| Aminoglycosides | Nephrotoxicity and ototoxicity |
| Anti-tuberculosis | Hepatotoxicity |
| Isoniazid | Peripheral neuropathy |
| Rifampin | Red-orange discoloration of urine, tears, and sweat and drug interactions |
| β -Lactams | Diarrhea, drug fever, interstitial nephritis, rash, thrombocytopenia, anemia, and neutropenia |
| Carbapenems | Seizure |
| Clindamycin | Diarrhea and <i>Clostridium difficile</i> -associated colitis |
| Fluoroquinolones | Nausea, vomiting, CNS effects, decreased seizure threshold, and QT prolongation |
| Linezolid | Thrombocytopenia and anemia |
| Macrolides and azalides | Gastrointestinal intolerance, QT prolongation, and ototoxicity |
| Erythromycin and clarithromycin | Cholestatic hepatitis and drug interactions |
| Amantadine and rimantadine | CNS effects |
| Tetracyclines | Photosensitivity |
| Minocycline | Vertigo |
| Triazole antifungals | |
| Itraconazole and voriconazole | Gastrointestinal intolerance, hepatotoxicity, and drug interactions |
| Voriconazole | Photosensitivity and visual disturbances |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | Blood dyscrasias, drug fever, hyperkalemia, and rash |

- *Pharmacokinetics* is currently defined as the study of the time course of drug absorption, distribution, metabolism, and excretion. ADME
- *Clinical pharmacokinetics* is the application of pharmacokinetic principles to the safe and effective therapeutic management of drugs in an individual patient.

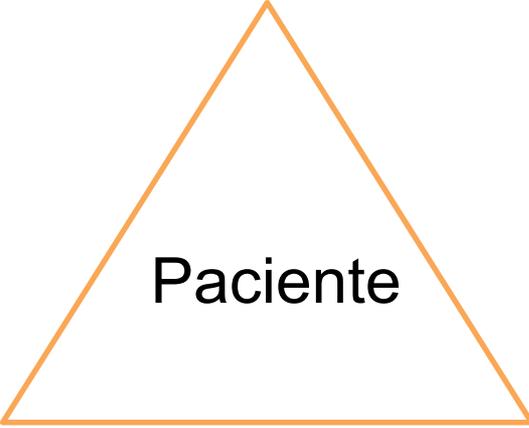
Aplicaciones de la farmacocinética clínica



Ajustar dosis: Farmacoterapia individualizada

Cuánto

Reconoce respuesta terapéutica y tóxica relacionada con la dosis



Paciente

Por cuánto tiempo

Costo asociado al uso (RAMs, toxicidad, económicos)

Qué frecuencia

Importancia del tiempo y cómo se modifica la respuesta

Paciente

Antibiótico



Dosis

Paciente

Antibiótico

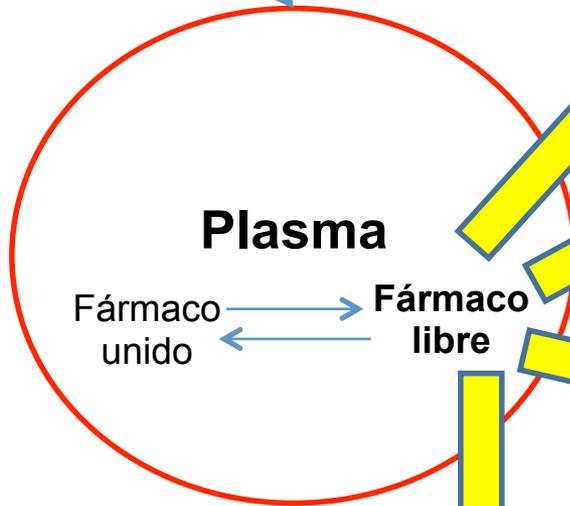


Dosis

Administración medicamento. Ruta

Absorción fármaco

- **A**bsorción
- **D**istribución
- **M**etabolismo
- **E**xcreción



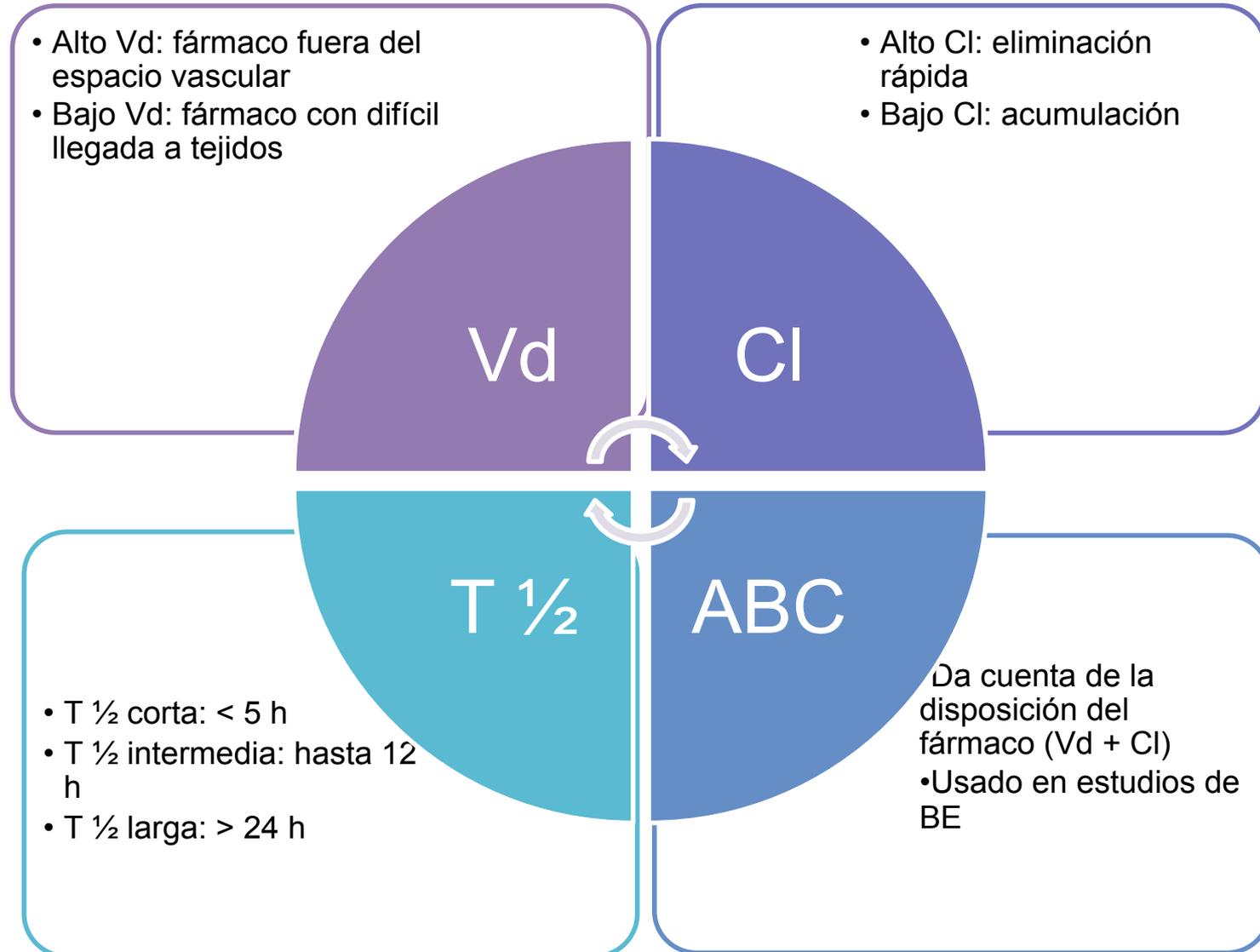
Almacenamiento en tejido. Ej. Grasa corporal, intracelular

Sitio de acción
Receptor celular

Metabolismo
Hepático, TGI, plasma

Excreción
Orina, heces, sudor, respiración

Parámetros farmacocinéticos

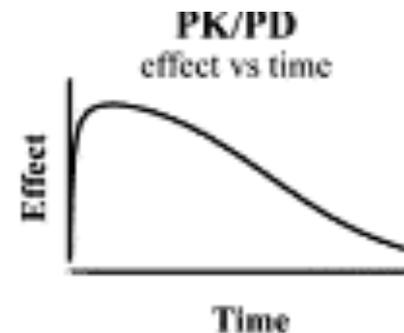
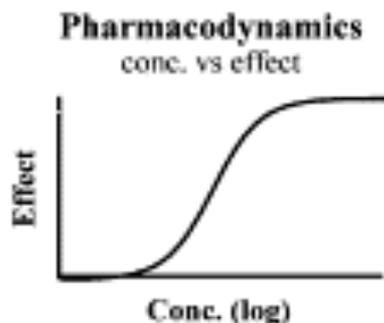
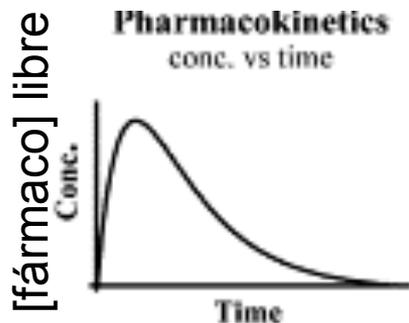


Antibióticos: Parámetros PK/PD

- 3 determinantes para una eficacia antimicrobiana:
 - Tiempo- dependientes:
 - La duración en que la concentración del ATB supera la CIM ($t > CIM$)
 - Concentración-dependientes
 - Cuántas veces supera la CIM ($C_{m\acute{a}x}/CIM$)
 - Tiempo y dosis dependiente
 - La razón ABC/CIM

|

PK/PD



Lo que el organismo hace al fármaco
DISPOSICIÓN

Lo que el organismo hace al fármaco

Dosis – Concentración
Vía de administración
Tiempo
C_{máx}
ABC

Efecto
CIM
CBM
Efecto post antibiótico

C_{máx}/CIM
% T > CIM
ABC/CIM

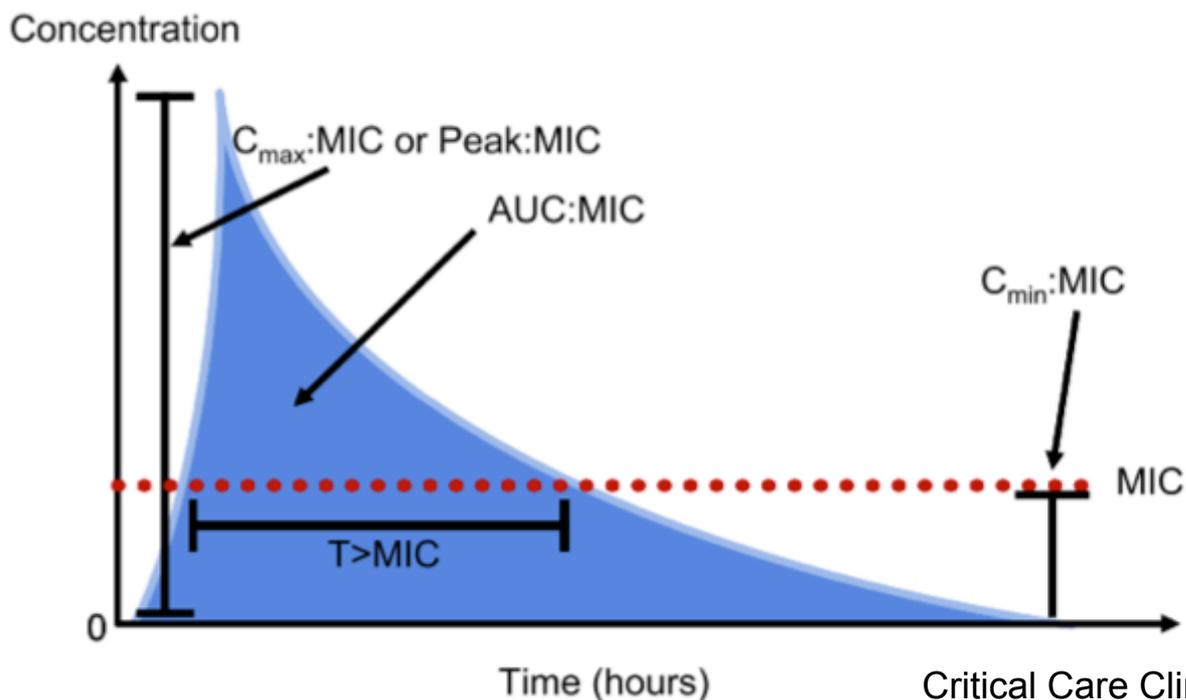
Asumiendo alcanzar
concentraciones
dentro del margen
terapéutico

No está involucrado el
factor tiempo para
evaluar la actividad
antimicrobiana

Concentración-
dependiente
Tiempo- dependientes
T&D -dependiente

| Índice PK/PD | Clasificación | Descripción | Ejemplos |
|---------------|---|--|--|
| C_{max}/CIM | Concentración-dependiente | Relación entre la concentración máxima del antibiótico y la CIM del patógeno causante de la infección | Aminoglicósidos Metronidazol, fluoroquinolonas daptomicina |
| $T > CIM$ | Tiempo-dependiente | Tiempo en que la concentración del antibiótico supera la CIM durante el intervalo de administración | β -lactámicos: Cefalosporinas Carbapenémicos Linezolid, claritomicina |
| ABC/CIM | Concentración-dependiente según el tiempo | Relación entre el área bajo la curva de la concentración del antibiótico durante 24 horas, respecto a la CIM del patógeno causante de la infección | Glicopéptidos: Vancomicina Fluoroquinolonas Linezolid, tigeciclina, aminoglicósidos |

Escobar y cols. Médica de Chile. 2012;780–788.



Critical Care Clinics. 2011;27(1):1–18

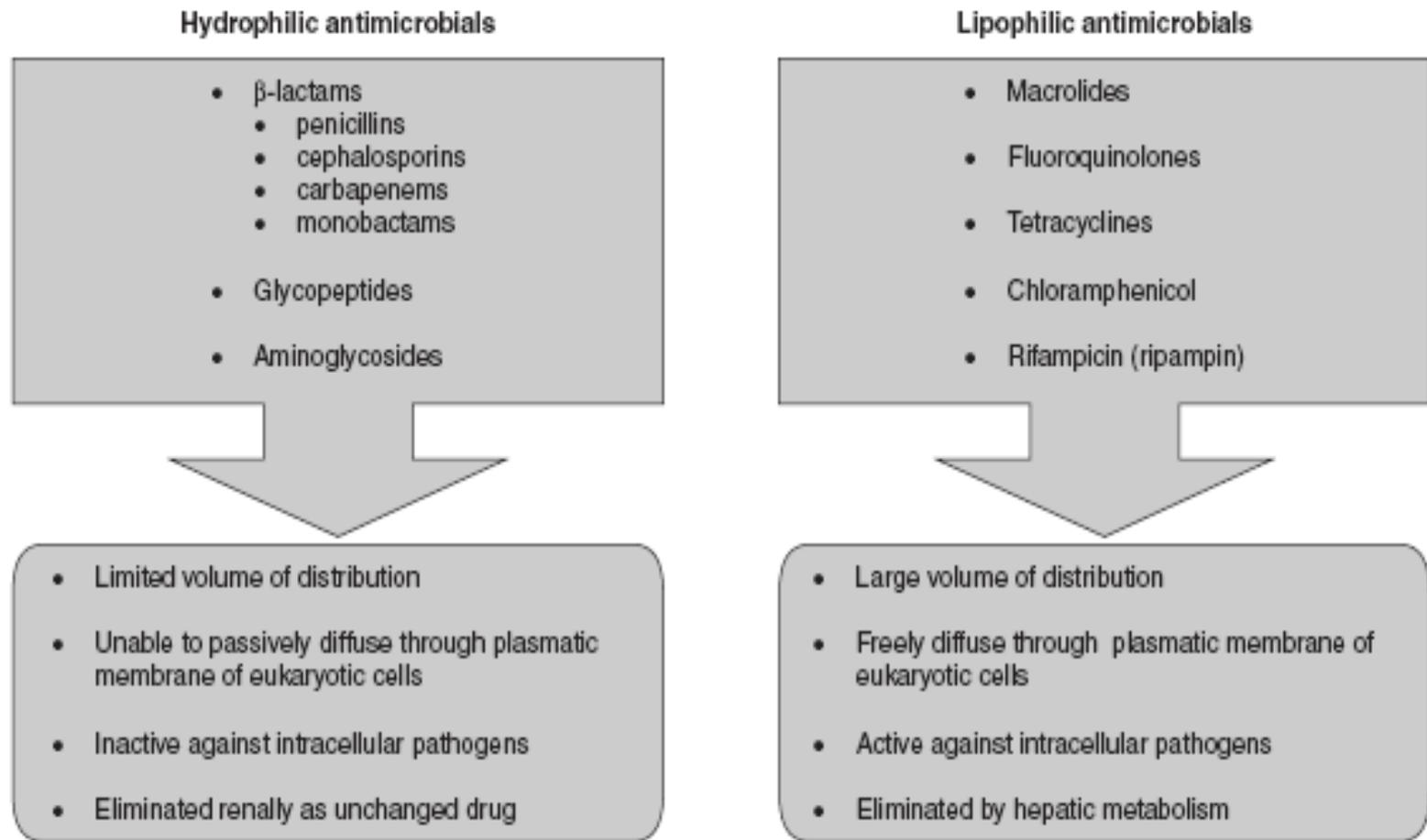
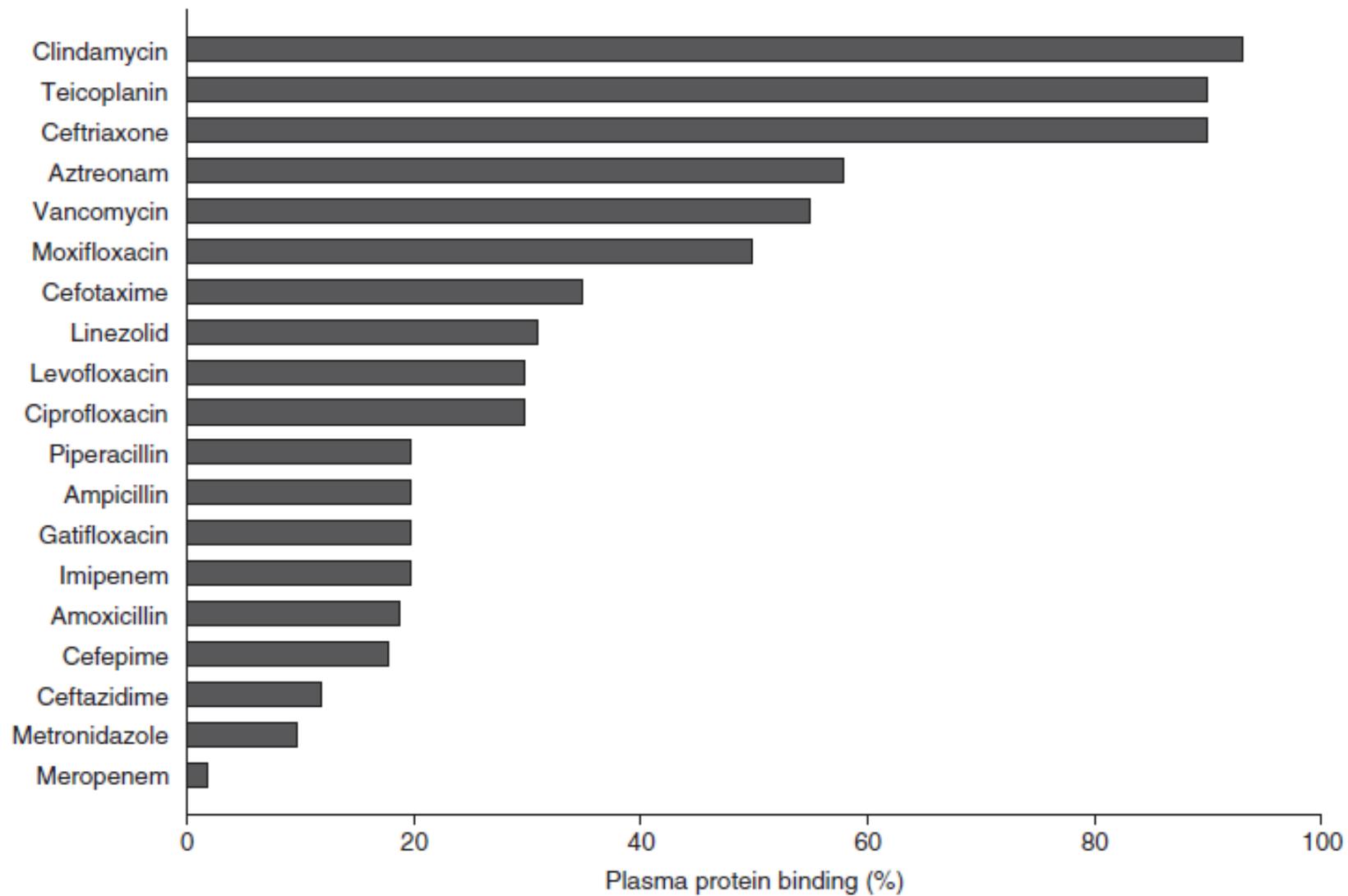


Fig. 1. Classification of antimicrobials according to their solubility and pharmacokinetic/pharmacodynamic properties.

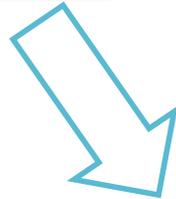


Plasma protein binding of some antimicrobial agents.

Paciente

Antibiótico

Dosis



Cambios relacionados con la edad

- Efectos variables
- Difícil predecir
- Alta variabilidad inter-individual
- Cambios sólo por la edad versus composición multifactorial (edad, enfermedad, medio ambiente)

- A partir de los 50 años, VFG disminuye 10 mL/min/1,73m² por década
- Disminución por menores glomérulos funcionales.
- Estimación de VFG: impreciso. Depende de masa muscular

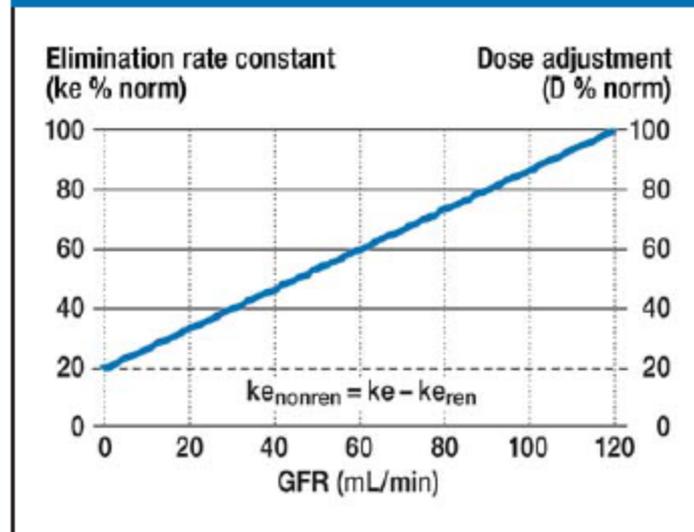
Cockcroft and Gault

$$\text{Creatinine Clearance (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{IBW (kg)}}{72 \times \text{SCr}} \quad (\times 0.85 \text{ for females})$$

Modification of Diet in Renal Disease

$$\text{GFR} = 170 \times [\text{SCr}]^{-0.999} \times [\text{Age}]^{-0.176} \times [0.762 \text{ if patient is female}] \times [1.18 \text{ if patient is black}] \times [\text{BUN}]^{-0.170} \times [\text{Alb}]^{+0.318}$$

FIGURE 1



Drug elimination and renal function. According to Luzius Dettli, the elimination rate constant ($k_e = 0.693 / T_{1/2}$) depends linearly on the glomerular filtration rate (GFR) (e10). The non-renal elimination rate constant ($k_{e_{nonren}}$) is calculated as the difference of the normal and renal elimination rate constants ($k_{e_{nonren}} = k_e - k_{e_{ren}}$). The drug dose (D) is adjusted to renal function proportionally to the elimination rate constant, and therefore inversely proportionally to the half-life (e10). D % norm, dose change expressed as a percentage of the normal dose

Cambios farmacocinéticos en el AM

| Cambio fisiológico | Resultado | Parámetro PK | Efecto PK |
|--|--|-------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ↑ Tejido adiposo ↓ Agua corporal total ↓ Masa magra Edema | <ul style="list-style-type: none"> ↑ Acumulación de fármacos lipofílicas ↓ Distribución de fármacos hidrosolubles ↓ Dilución de dosis | Volumen de distribución | <ul style="list-style-type: none"> ↑ Vida media ↑ Concentración plasmática <p>Dosis serían insuficientes</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ↑ Proteinuria ↓ Producción de albúmina | ↓ Albúmina en plasma | Volumen de distribución | <ul style="list-style-type: none"> ↓ Unión a proteína ↑ Fracción libre |
| ↓ Función hepática | ↓ Flujo sanguíneo hepático | Metabolismo | ↑ Vida media de fármacos eliminados por esa vía |
| Polifarmacia | Competencia por CYP450 | Metabolismo | Alteración de formación de metabolitos |
| Función renal disminuida TRR | <ul style="list-style-type: none"> ↓ Flujo sanguíneo ↓ VFG ↓ Remoción | Eliminación renal | <ul style="list-style-type: none"> ↑ Vida media. Acumulación <p>Ajustar dosis</p> |

Paciente

Antibiótico



Dosis

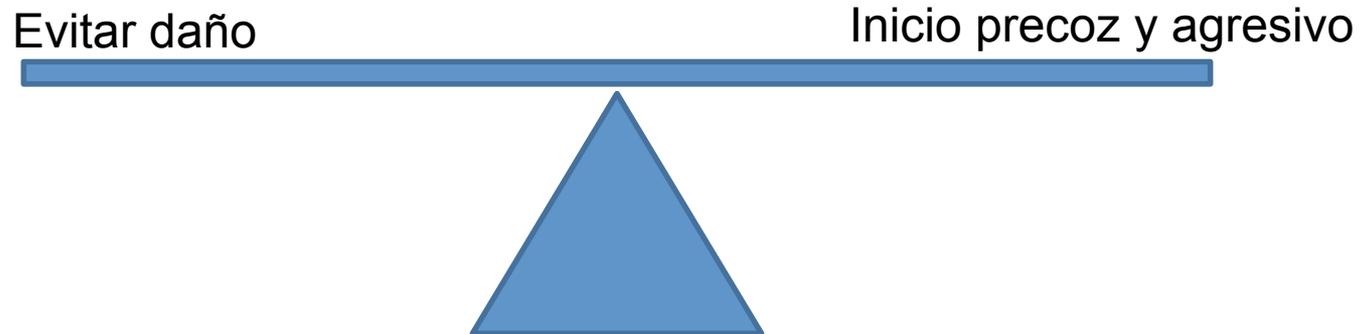
Paciente

Antibiótico



Dosis

Ajuste de dosis de antibiótico

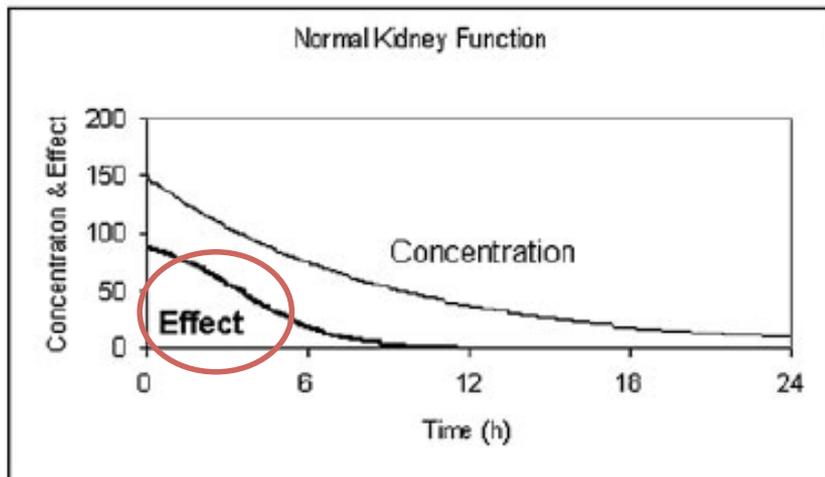


- Reducir dosis.
- Aumentar intervalo de administración.

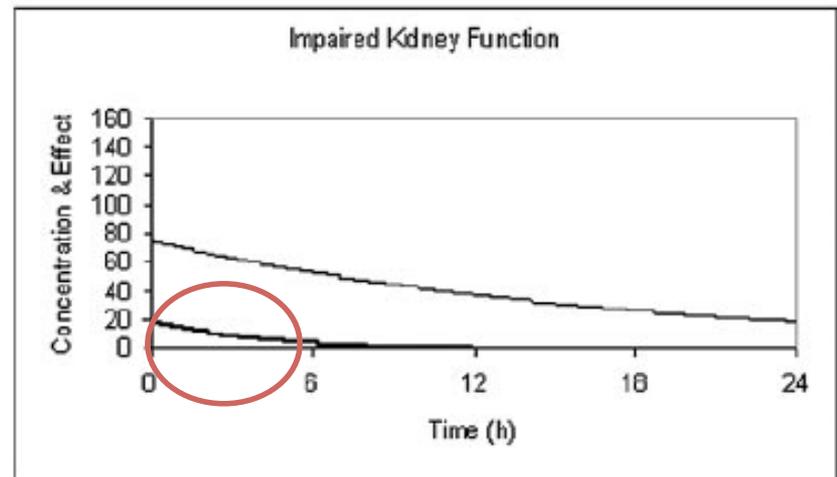
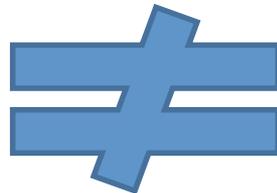
Al optimizar el uso de antibióticos en el AM

- Reconocer la situación clínica del paciente para la utilización del antibiótico. Suponer que realmente lo necesita.
- Identificar los cambios fisiopatológicos que modifican la disposición del ATB en el AM
- Estimar la función renal del paciente
- Identificar el parámetros PK/PD del antibiótico en uso
- Conocer el perfil de eventos adversos y el de toxicidad
- Guiar la dosificación según objetivo PK/PD
- Monitorizar niveles plasmáticos del antibiótico
 - Amikacina, gentamicina, vancomicina, etc.

Effect-Time Correlation



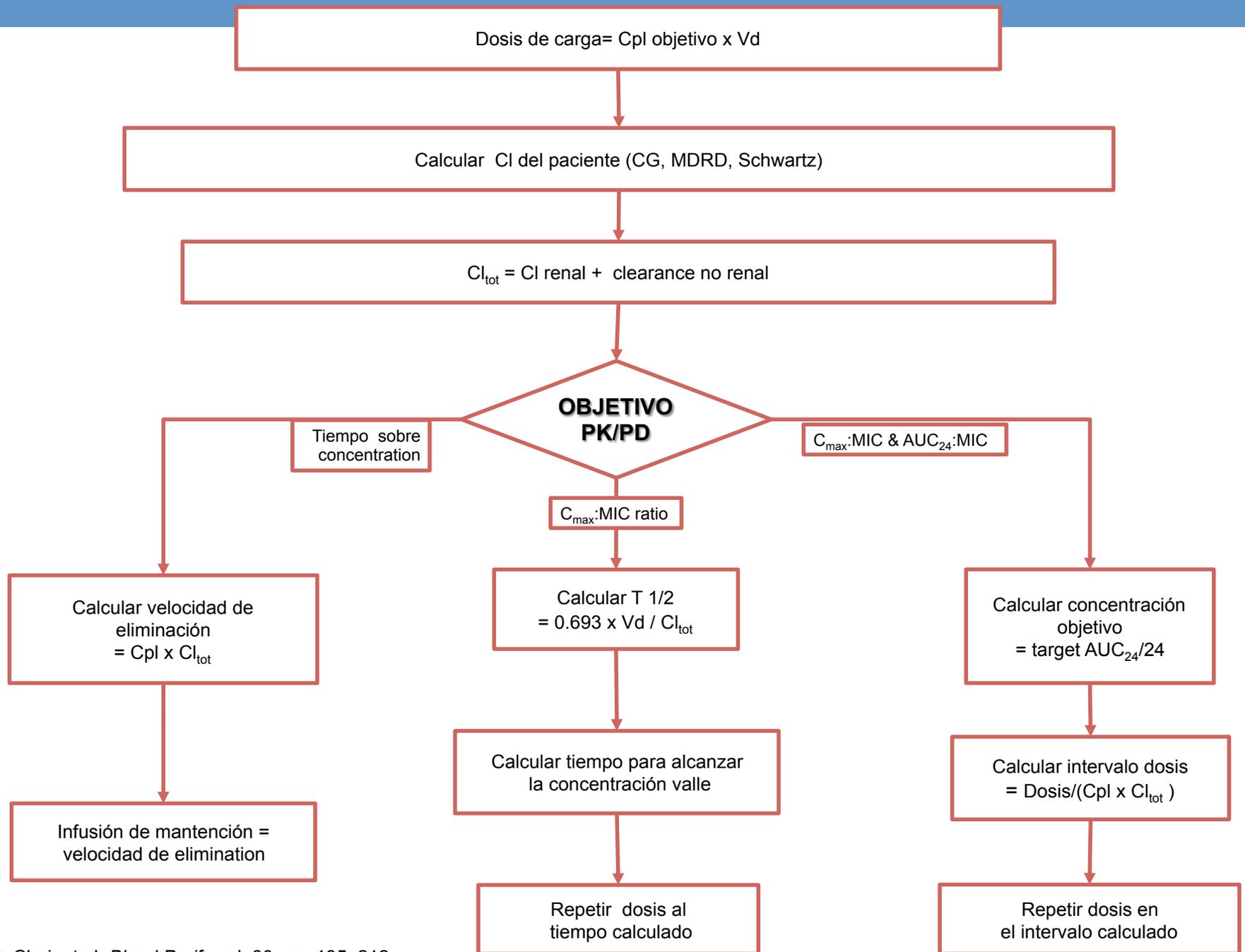
$T_{1/2} = 6 \text{ h}$



$T_{1/2} = 12 \text{ h}$

Al optimizar el uso de antibióticos en el AM

- Reconocer la situación clínica del paciente para la utilización del antibiótico. Suponer que realmente lo necesita.
- **Estimar la función renal del paciente**
- **Identificar el parámetros PK/PD del antibiótico en uso**
- Conocer el perfil de eventos adversos y el de toxicidad
- **Guiar la dosificación según objetivo PK/PD**
- Monitorizar niveles plasmáticos del antibiótico
 - Amikacina, gentamicina, vancomicina, etc.



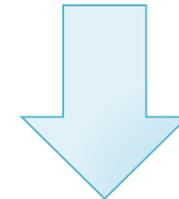
Al optimizar el uso de antibióticos en el AM

- Reconocer la situación clínica del paciente para la utilización del antibiótico. Suponer que realmente lo necesita.
- Estimar la función renal del paciente
- Identificar el parámetros PK/PD del antibiótico en uso
- Conocer el perfil de eventos adversos y el de toxicidad
- Guiar la dosificación según objetivo PK/PD
- Monitorizar niveles plasmáticos del antibiótico
 - Amikacina, gentamicina, vancomicina, etc.

Monitorizar niveles plasmáticos

- Consideraciones de seguridad.
 - Evitar/revertir toxicidad
 - Evitar efectos adversos dosis-dependientes
 - Variabilidad farmacocinética
- Consideraciones de efectividad
 - Cumplimiento de parámetros PK/PD
 - Máximo efecto farmacológico
 - Adherencia a la terapia
- Consideraciones de costo
 - Relación costo-efectividad favorable

“ensayo y error”
Falta efecto: aumentar la dosis
Toxicidad: disminuir la dosis



¿Conseguir estar dentro
del rango terapéutico?

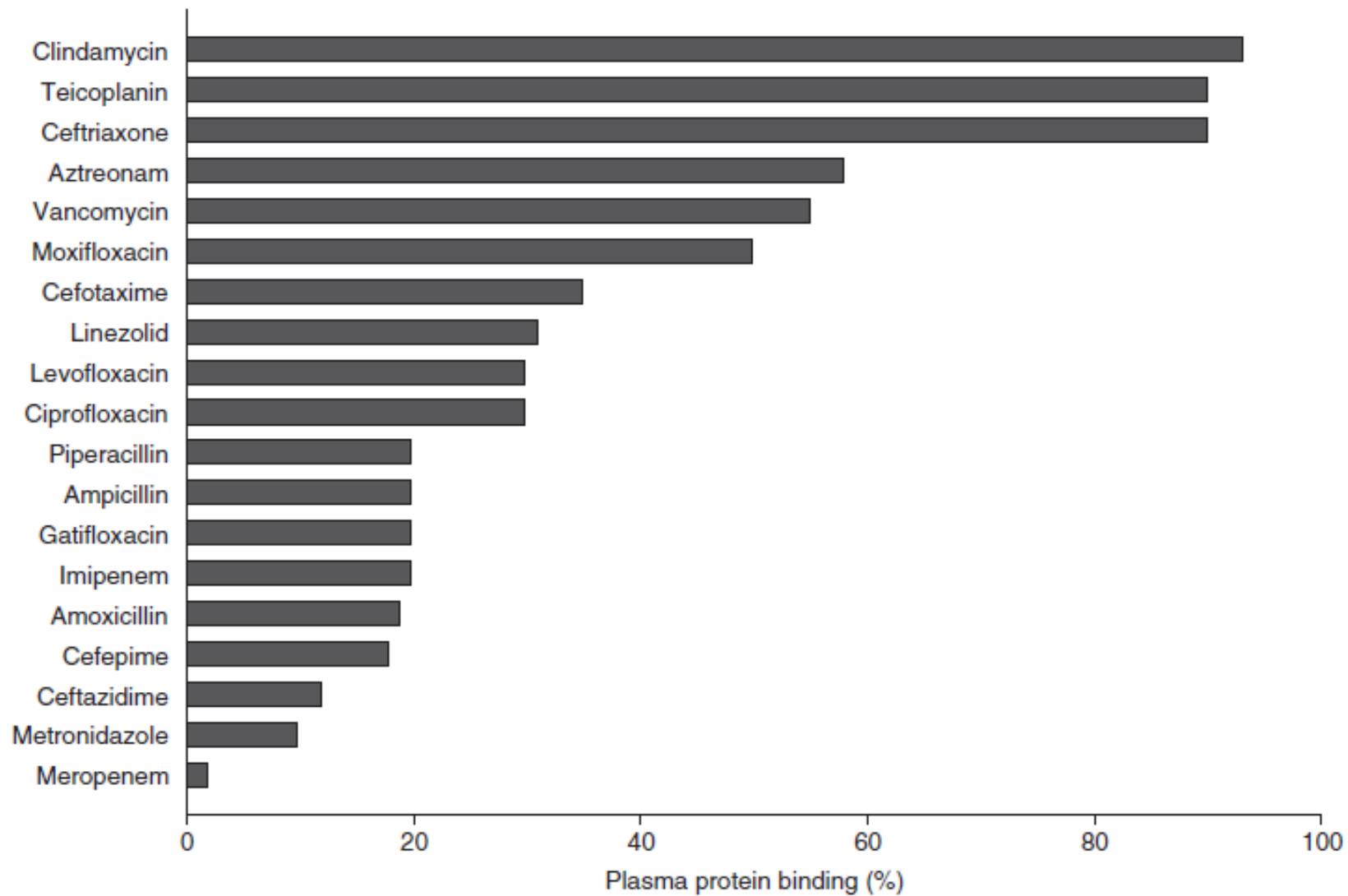
Concentración
máxima

Concentración
mínima

Investigación

- Necesitamos generar nueva información
- “aterrizar” conceptos farmacocinéticos en el contexto del paciente AM.
- Lo que viene:
 - Farmacocinética poblacional de ceftriaxona y ertapenem en adultos mayores hospitalizados en una Unidad Geriátrica de Agudos. QF Daniel Palma, Dr (c)

Modelado farmacocinético
Predicción de dosis ajustadas a cada paciente



Plasma protein binding of some antimicrobial agents.

Resumen

- Cambios fisiológicos = niveles y acción farmacológica no predecibles
 - Principalmente los eliminados vía renal
- AM excluidos de estudios clínicos
- Mayor riesgo de toxicidad
- Ecuaciones para estimar función renal son inadecuadas
- Pocas técnicas para monitorizar antibióticos
- Empezar lento no aplica para los antibióticos

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN
