



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

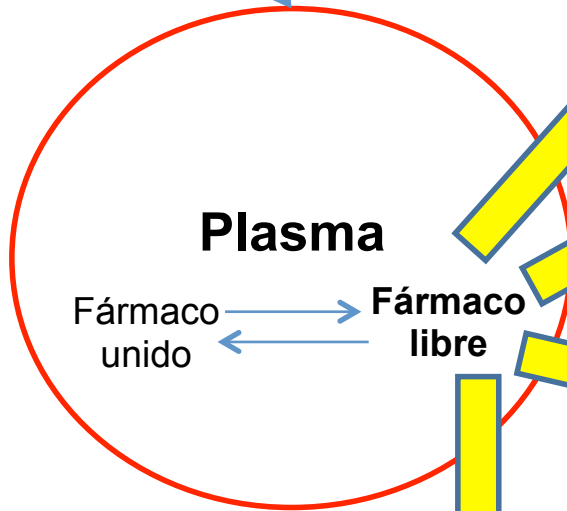


Dosis

Administración medicamento. Ruta

Absorción fármaco

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



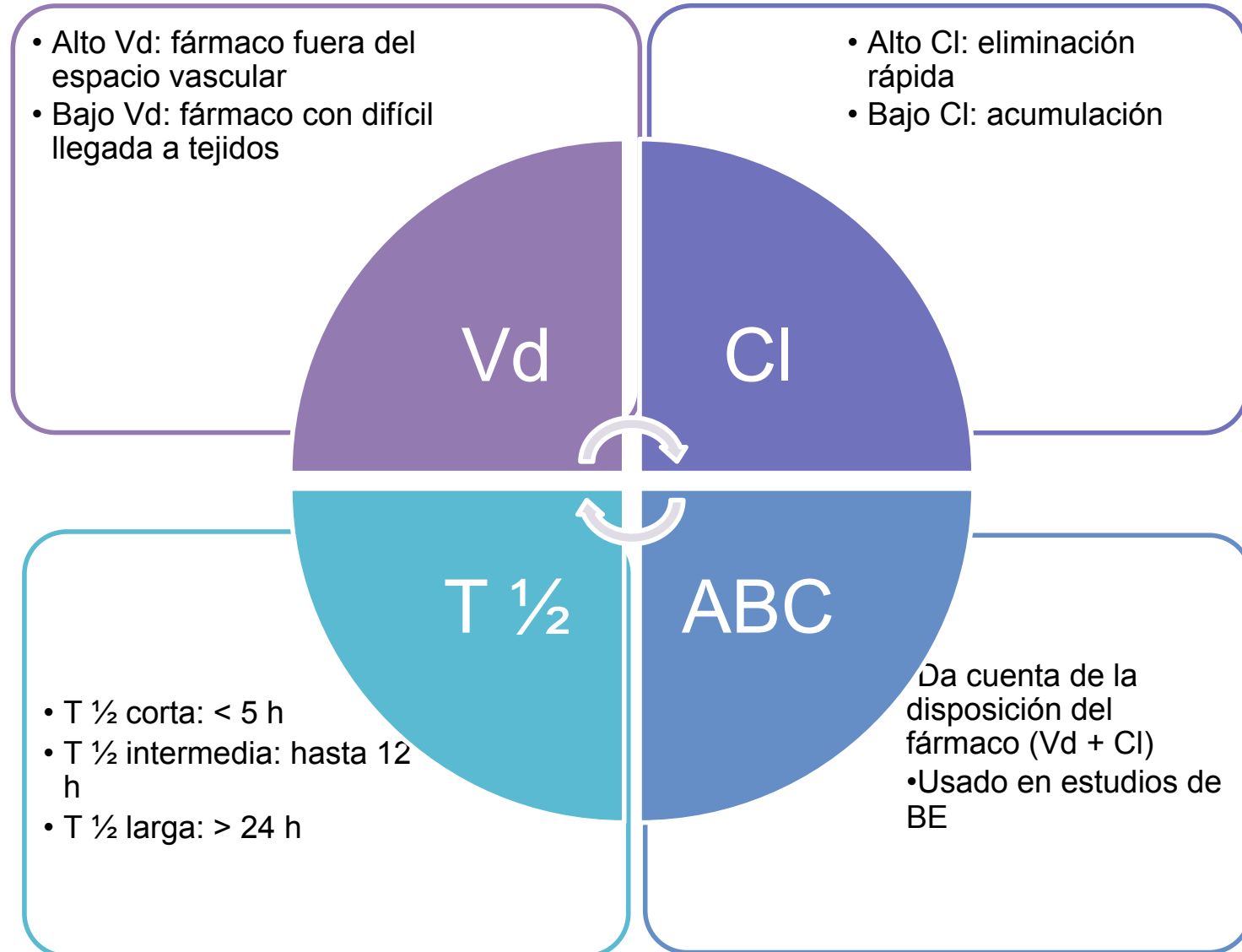
Almacenamiento en tejido. Ej. Grasa corporal, intracelular

Sitio de acción
Receptor celular

Metabolismo
Hepático, TGI, plasma

Excreción
Orina, heces, sudor, respiración

Parámetros farmacocinéticos



Antibióticos: Parámetros PK/PD

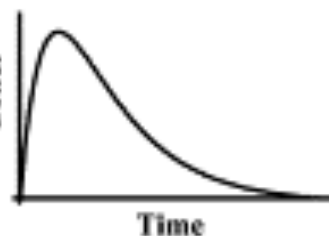
- 3 determinantes para una eficacia antimicrobiana:
 - Tiempo- dependientes:
 - La duración en que la concentración del ATB supera la CIM ($t > CIM$)
 - Concentración-dependientes
 - Cuántas veces supera la CIM ($C_{m\acute{a}x}/CIM$)
 - Tiempo y dosis dependiente
 - La razón ABC/CIM

|

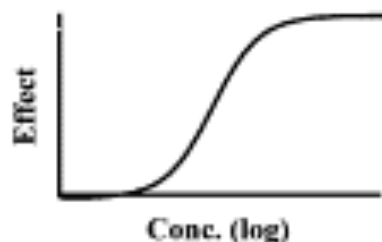
PK/PD

[fármaco] libre

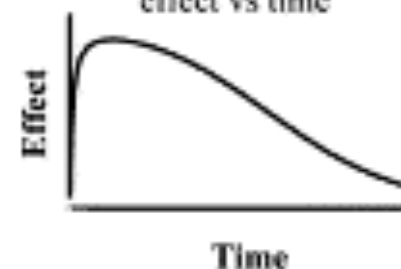
Pharmacokinetics
conc. vs time



Pharmacodynamics
conc. vs effect



PK/PD
effect vs time



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

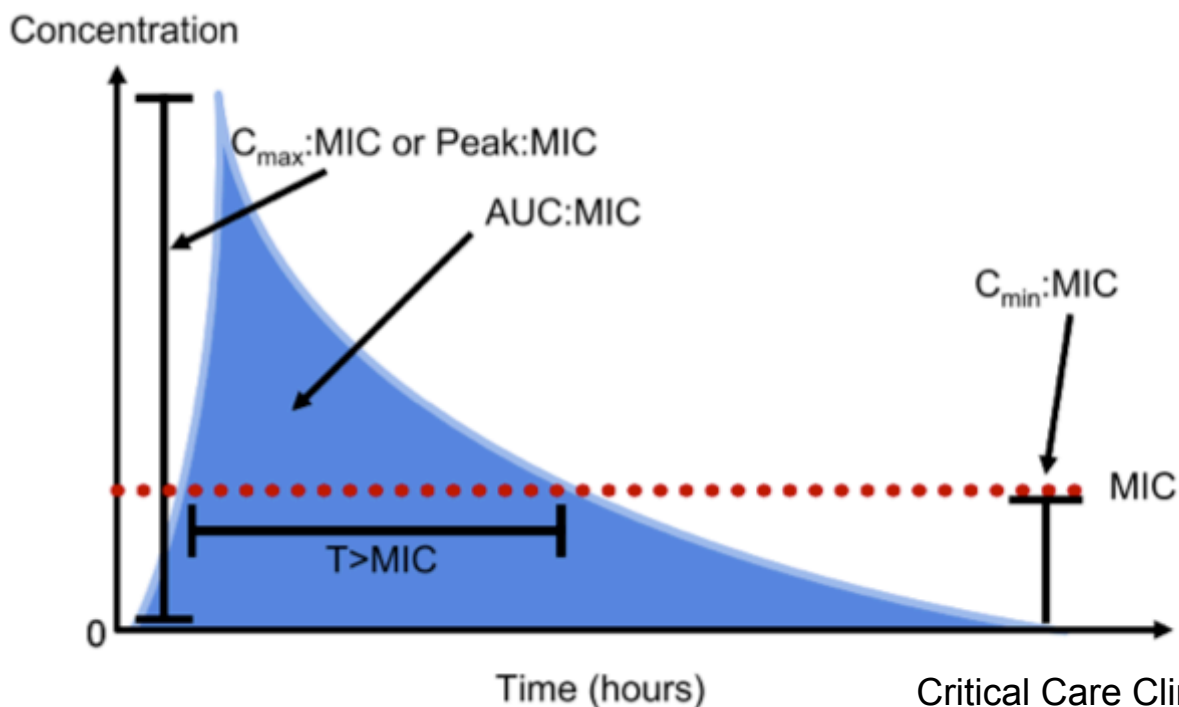
Asumiendo alcanzar
concentraciones
dentro del margen
terapéutico

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.



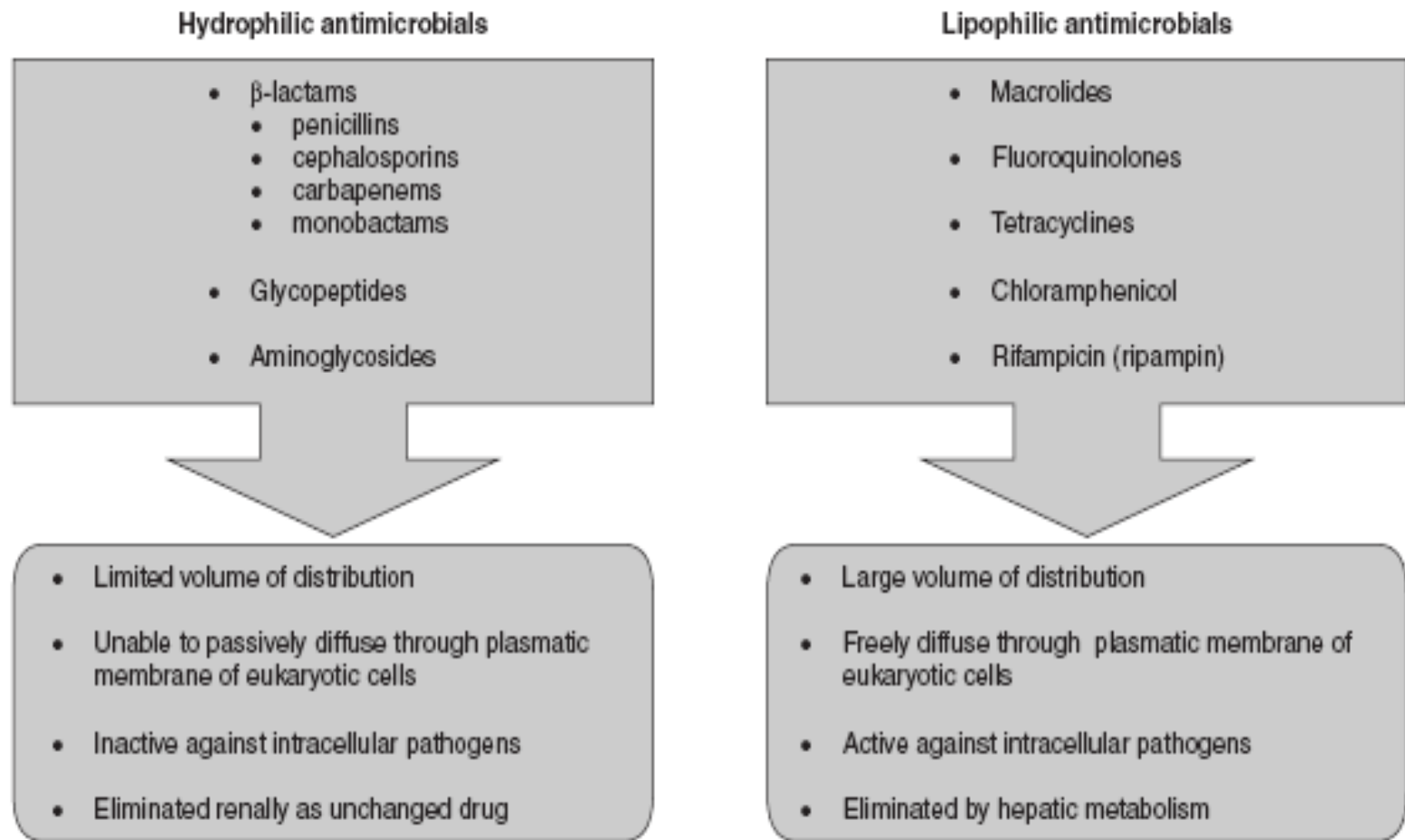
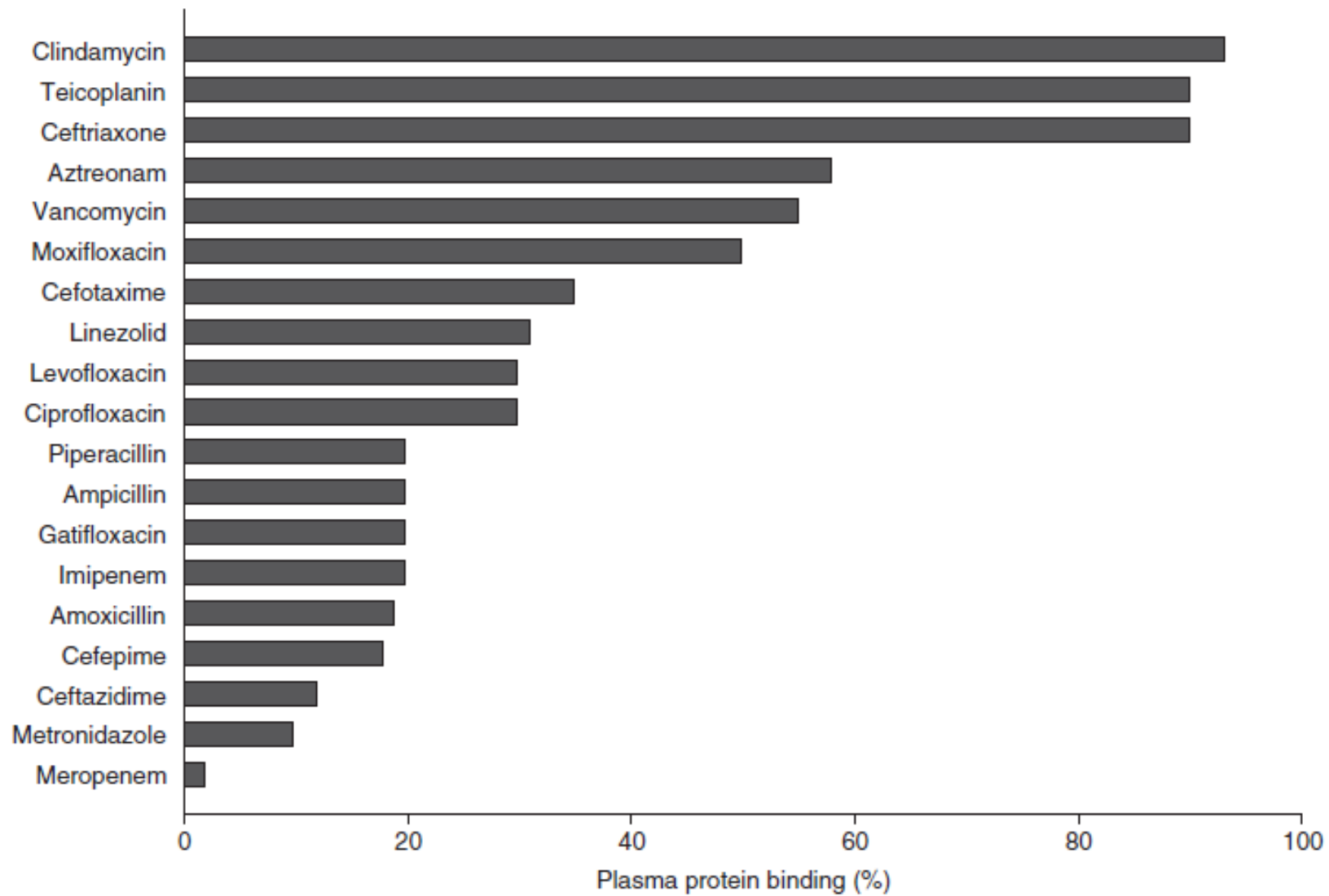


Fig. 1. Classification of antimicrobials according to their solubility and pharmacokinetic/pharmacodynamic properties.



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

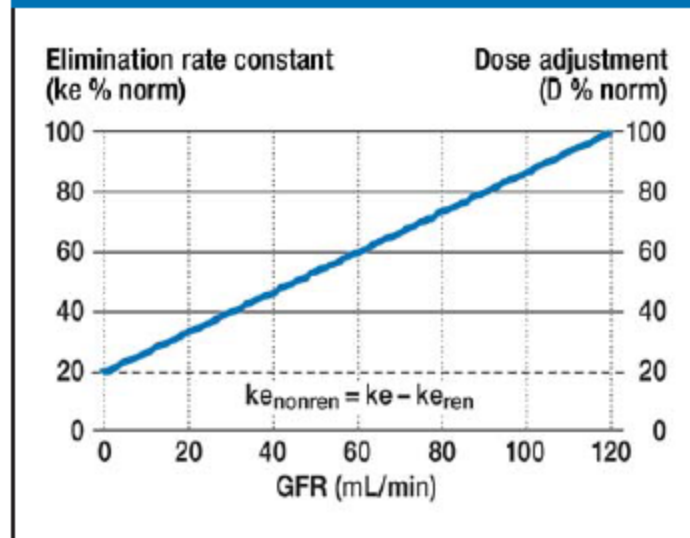
Cockcroft and Gault

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

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 ($k_{e_{\text{nonren}}}$) is calculated as the difference of the normal and renal elimination rate constants ($k_{e_{\text{nonren}}} = k_e - k_{e_{\text{ren}}}$). 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

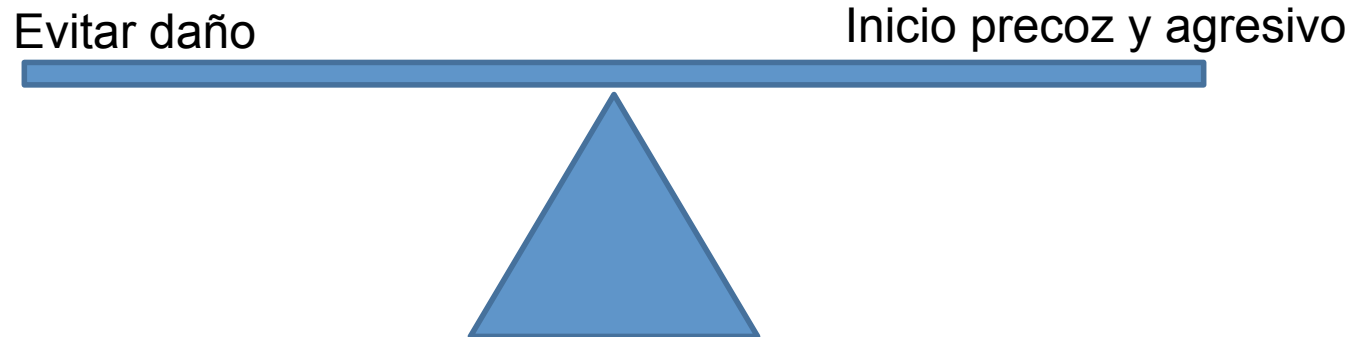
Paciente

Antibiótico



Dosis

Ajuste de dosis de antibiótico

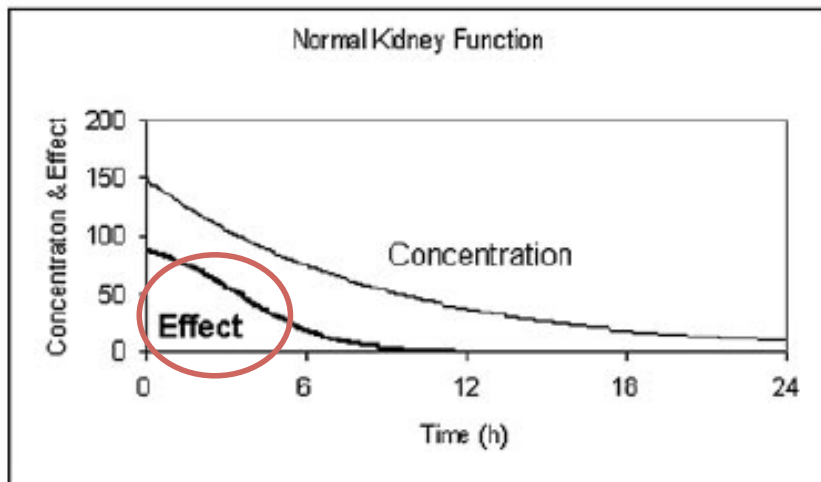


- Reducir dosis.
- Aumentar intervalo de administración.

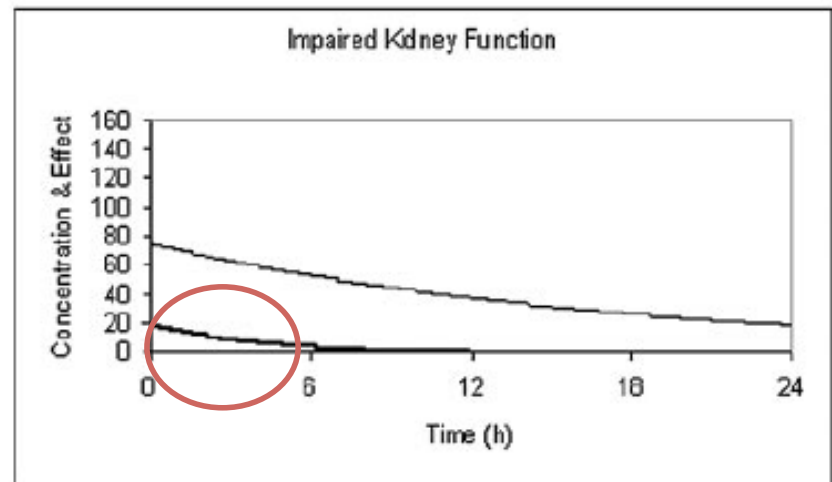
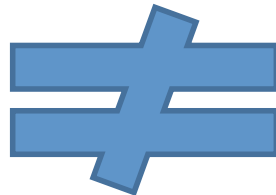
Al optimizar el uso de antibióticos en el AM

- 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



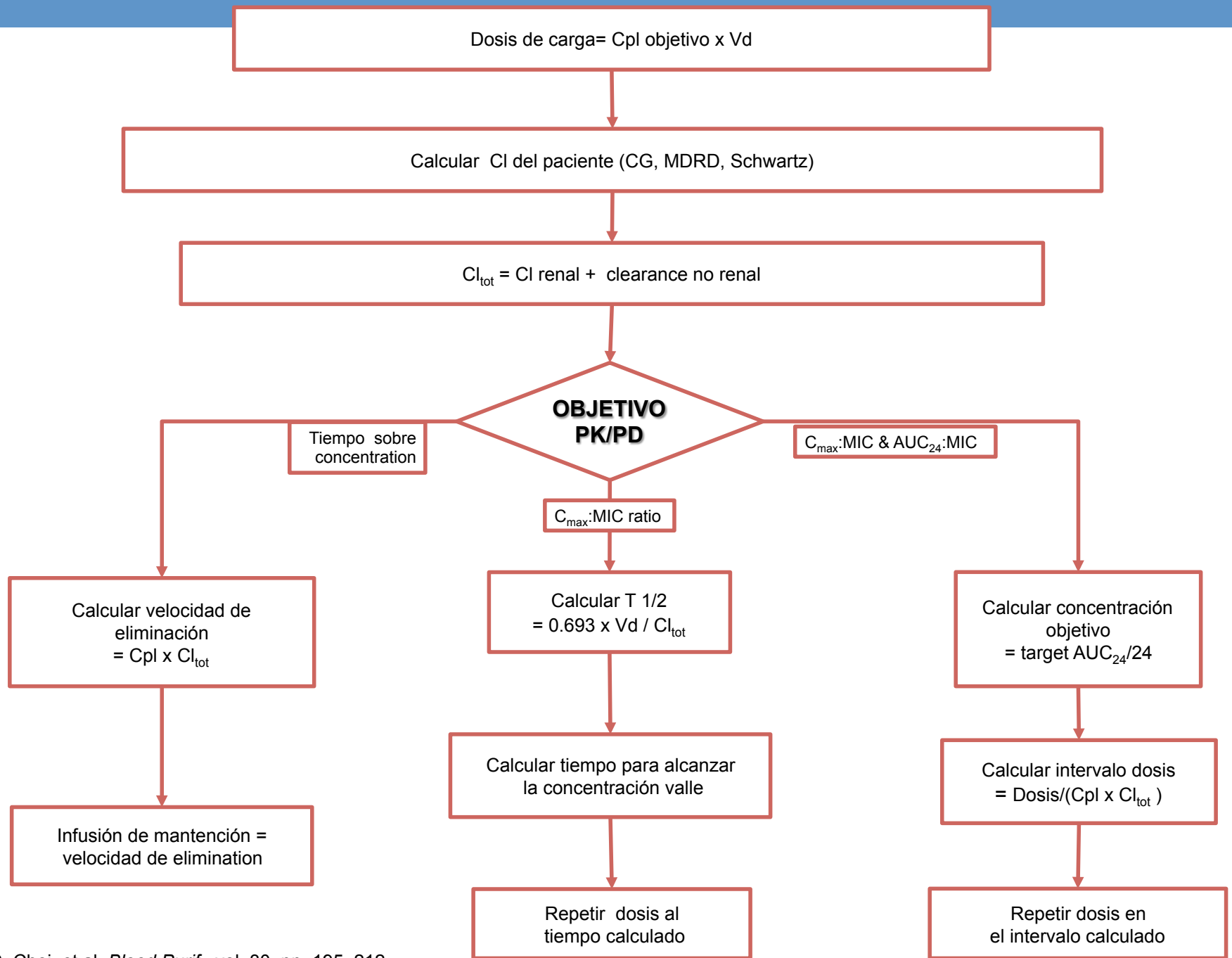
$T_{1/2} = 6 \text{ h}$



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

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?

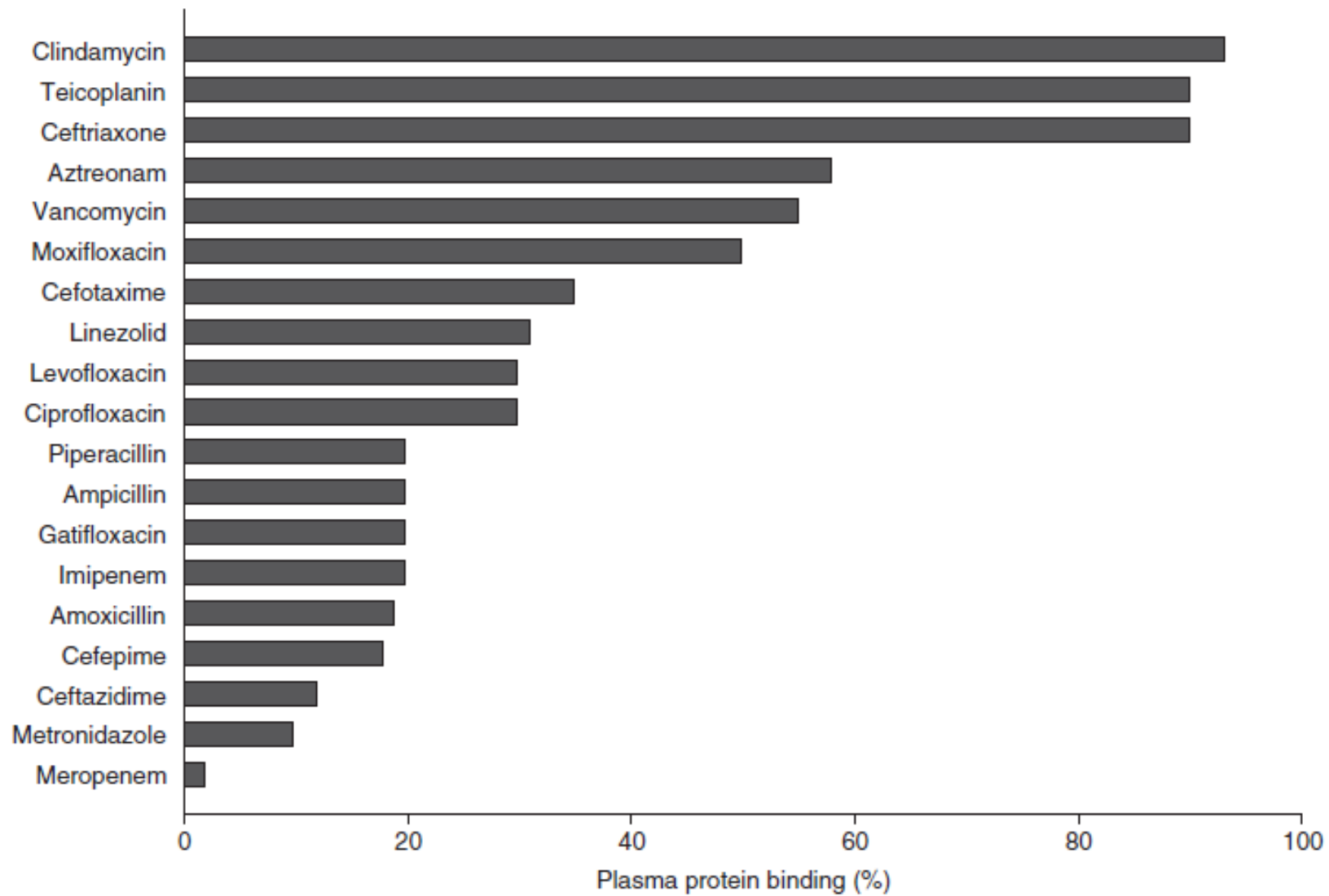
Concentración
máxima

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
