

GEROINFO. PUBLICACIÓN DE GERONTOLOGÍA Y GERIATRÍA

Aspectos generales sobre nuevos antimicrobianos en el adulto mayor con insuficiencia renal crónica

Autoras: Dra. Marlene García Orihuela*. Lic. Odalys García Arnao**

*. Especialista de 2do. Grado en Gerontología y Geriatria.

Especialista de 2do. Grado en Farmacología.

MSc. Longevidad Satisfactoria.

mgo@infomed.sld.cu

**MSc. Farmacia.

ogarnao@infomed.sld.cu

Calle G y 27, Vedado, Municipio Plaza de la Revolución.

CP 10400.

geroinfo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fue Pasteur en el siglo pasado quien hizo la primera observación sobre el origen microbiano de algunas enfermedades y la capacidad potencial de los microorganismos como agentes terapéuticos. Desde entonces hasta la fecha han ocurrido grandes avances farmacológicos, constituyendo los antimicrobianos una de las estrategias más eficaces para el tratamiento y control de las enfermedades infecciosas.

Es un hecho bien conocido que la frecuencia de las infecciones aumenta con la edad y que es una problemática importante su manejo en el adulto mayor, generando una elevada tasa de atención médica y sobre todo condiciona una elevada mortalidad.

Todo esto unido a que el uso y abuso de estos fármacos ha conducido a la aparición del aumento de las resistencias de los microorganismos, aparición de efectos indeseables sobre todo el daño renal potencializado por los cambios que acontecen en el envejecimiento, es que se hace necesario fomentar su uso racional y el conocimiento de nuevos antimicrobianos.

Palabras claves: antimicrobiano, adulto mayor, insuficiencia renal crónica.

- **Introducción:**

Las enfermedades infecciosas no figuran en primera línea en el cuadro epidemiológico actual, sin embargo las neumonías constituyen la cuarta causa de muerte en la población adulta mayor (1). Existen muchos factores de riesgo para el desarrollo de la infección en el anciano, dentro de ellos se cita aquellos pacientes dependientes, malnutridos, portadores de enfermedades crónicas, incontinentes e institucionalizados, pero especial susceptibilidad tiene esta población gracias al propio proceso de senescencia, que trae consigo una involución inmunológica, especialmente de base celular.

El envejecimiento es una situación biológica normal que se produce dentro de un proceso dinámico, progresivo, irreversible, complejo y variado; conlleva a un descenso gradual de las distintas funciones biológicas siendo a nuestro juicio el sistema nefrourológico uno de los más afectados, por lo tanto existe en los adultos mayores una disminución funcional de la tasa de filtrado glomerular. Este descenso se refleja en el aclaramiento de creatinina, que se mantiene estable hasta los 30 -40 años, para disminuir a un ritmo medio de 8 ml/min/1,73 m² por década. Las consecuencias de estos cambios se traducen en una disminución de la función renal cuando usamos antimicrobianos con un gran aclaramiento renal y mayor riesgo de insuficiencia renal aguda y crónica (2,3).

Conviene entonces ante todo adulto mayor que vaya a utilizar agentes antimicrobianos, considerar el aclaramiento de creatinina, más que los valores de creatinina plasmáticos, aunque sea de forma aproximada con la fórmula de Cockcroft y Gault o el normograma de Siersbeck-Nielson (considerando la creatinina plasmática, edad y peso) y vigilando la situación clínica del paciente, con el objetivo de detectar algún grado de insuficiencia renal crónica (4) o con el objetivo de proteger la función renal de dicho paciente.

Las neumonías constituyen la cuarta causa de muerte en nuestro país. Antes de prescribir un antimicrobiano hay que conocer si es de eliminación renal y si tiene efecto nefrotóxico (5).

En caso de insuficiencia renal, si es imprescindible su uso hay que ajustar las dosis según las tablas estandarizadas.

Con este trabajo nos proponemos realizar una revisión del uso de antimicrobianos en los adultos mayores teniendo en cuenta la presencia de insuficiencia renal crónica.

Los antimicrobianos se clasifican según su estructura química (6) en:

- β - lactámicos.
- Aminoglucósidos.
- Tetraciclinas.
- Cloranfenicol.
- Macrólidos.
- Ketólidos.
- Lincosaminas.
- Glucopéptidos.
- Isoxazolidinas.
- Streptograminas.
- Sulfas y quinolonas.

➤ **β - lactámicos**

Inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, son bactericidas y este grupo comprende a las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos (imipenem, meropenem (7), ertapenem), monobactamas (aztreonam), inhibidores de β - lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam), entre otros.

En insuficiencia renal crónica (IRC) se ajusta la dosis de penicilinas, penemos y monobactamas cuando el aclaramiento de creatinina se encuentra por debajo de 30ml/min (8). En el caso de las cefalosporinas ocurre lo mismo, excepto con ceftriaxona y cefoperazona, las cuales tienen un importante aclaramiento hepático.

➤ **Aminoglucósidos**

Son antibióticos bactericidas cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis de proteínas a nivel del ribosoma bacteriano; son muy poco liposolubles lo que determina su vía de administración parenteral y tienen un efecto postantibiótico prolongado (9), el cual es mayor cuanto más alto sea el pico de concentración plasmática del antimicrobiano.

Especial atención en la IRC requiere la prescripción de este grupo de agentes por lo que concierne evitar su uso si existen alternativas. Para algunos antimicrobianos puede ser conveniente administrar la dosis total diaria cada 24 horas que repartirla en varias dosis al día, así se alcanzará un adecuado pico plasmático, dando tiempo a su vez para el aclaramiento renal del fármaco (por ejemplo: 200-240 mg de gentamicina/24 horas (10).

Los más novedosos son la tobramicina que se presenta en ampulas de 40-80 mg y la dosis es de 1,5 mg/Kg /8 h, usando la vía intramuscular o endovenosa. Se presenta también en pomadas y en solución oftálmica. Es menos nefrotóxica si la comparamos con sus otros congéneres y más activa frente a *Pseudomona*, pero poco eficaz ante *Micobacterium tuberculosis*.

La netilmicina se presenta en ampulas de 40-80 mg, dosis de 1,5 a 2 mg/Kg/12 h. Constituye el último aminoglucósido, similar a la tobramicina, no inactivada por enzimas.

La amikacina es la menos vulnerable a la inactivación enzimática (11). Recientemente se ha descrito un tipo especial de resistencia a los aminoglucósidos denominada resistencia adaptativa, la cual es transitoria ya que las bacterias que no han sido destruidas inicialmente entran en un período refractario al antibiótico que dura varias horas (hasta 16 a 24 horas desde la inyección del fármaco) y posteriormente desaparece; esta resistencia adaptativa

implica que la dosificación del aminoglucósido en intervalos cortos pueda ser menos eficaz que en intervalos largos y justifica el empleo de pautas de tratamiento de dosis única diaria (12), todo lo cual tiene múltiples ventajas:

- Mayor magnitud del efecto bactericida.
- Igual eficacia y menor nefrotoxicidad.
- Más cómoda y menor costo.

➤ **Tetraciclinas**

Son antimicrobianos bacteriostáticos. Su uso está limitado por la cantidad de efectos indeseables que producen. Las más novedosas dentro del grupo son la minociclina y la doxiciclina, exhibiendo un espectro mayor de acción y mayor liposolubilidad con mayor tiempo de vida media en el organismo.

En la insuficiencia renal crónica están contraindicadas, excepto la minociclina y doxiciclina que no requieren ajuste de dosis en esta enfermedad (13).

➤ **Cloranfenicol**

Es un antibiótico bacteriostático, pero se comporta como bactericida frente a *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

Sus usos en la actualidad se limitan al tratamiento de la salmonellosis, infecciones por *Rickettsias*, infecciones del SNC y alternativo en infecciones por anaerobios (14). No requiere ajuste de dosis en la Insuficiencia renal crónica pero sí en la insuficiencia hepática(15).

➤ **Macrólidos**

El antimicrobiano tipo de los macrólidos (16) es la eritromicina. La roxitromicina, claritromicina, diritromicina, fluritromicina y azitromicina son derivados semisintéticos de

la eritromicina; la miocamicina es un derivado de la midecamicina. Espiramicina, josamicina y midecamicina son fármacos de origen natural.

Son bacteriostáticos con espectro débil, poca actividad frente a anaerobios, la mayoría de bacterias Gram negativas son resistentes, excepto *Moraxella Catarrhalis* y *Neisseria*. Para el *Haemofilus influenzae* sólo es útil la azitromicina, la cual también tiene actividad contra el *Helicobacter pylori*.

El tiempo de vida media de eliminación de los macrólidos es corto, excepto con los más novedosos y así se cita:

- Azitromicina: T_{1/2} 40-68 h, tabletas de 500 mg.
- Diritromicina: T_{1/2} 20-50 h, tabletas de 500 mg.
- Roxitromicina: T_{1/2} 12 h, tabletas de 300 mg.

En la insuficiencia renal crónica no es necesario ajustar dosis, excepto con claritromicina cuando el aclaramiento está por debajo de 30 ml/min y con eritromicina debemos reducir dosis con aclaramiento inferior a 10 ml/min (8).

➤ **Ketólidos**

Podemos decir que este grupo farmacológico (17) presenta en su estructura química un anillo lactónico con 14 átomos y por esta razón, algunas de sus características son similares a la de los macrólidos. En la actualidad la telitromicina es el único componente del grupo, es bacteriostático, presenta buena actividad frente a gran número de patógenos respiratorios, entre ellos los asociados con mayor frecuencia a las infecciones de las vías respiratorias adquiridas en la comunidad (18): *Streptococos pneumoniae*, *Haemofilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Los efectos adversos más frecuentes son las manifestaciones en el tracto gastrointestinal,

erupciones cutáneas y aumento de las transaminasas. La dosis es de 800 mg/día, por vía oral. Requiere ajuste de dosis si el aclaramiento de creatinina se encuentra por debajo de 30 ml/min.

➤ **Lincosaminas**

En el grupo de las linconsaminas se incluyen la lincomicina y la clindamicina, siendo esta última 3 a 4 veces más potente que la primera. El espectro es frente a bacterias Gram positivas y muestran elevada actividad frente a anaerobios. La reacción adversa más temida es la colitis pseudomembranosa, además se pueden presentar manifestaciones alérgicas, hematológicas y hepáticas. Su uso es en infecciones por anaerobios, infecciones por *Estafilococo aureus* localizadas en piel y en aparato osteoarticular. Se debe tener precaución en pacientes adultos mayores con insuficiencia renal y hepática grave (19).

➤ **Glucopéptidos**

Son un grupo de antibióticos de espectro reducido que está formado por dos componentes: vancomicina y teicoplanina (20). La vancomicina resulta bastante nefrotóxica, entonces el esquema de administración debe ser 1,5 g/24 horas, en vez de 1 g/12 horas, por lo explicado anteriormente en el caso de los aminoglucósidos. Es conveniente controlar los niveles plasmáticos si estuvieran disponibles.

Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, son bactericidas y muestran actividad frente a gérmenes Gram positivos y prácticamente no se ha descrito resistencia a *Estafilococos aureus*, *Estafilococos coagulasa negativa*, incluyendo cepas resistentes a penicilina y meticilina, *Streptococos* tanto hemolíticos como no hemolíticos y enterococos. También son útiles para el *Actinomices*, *Corynebacterium*,

Bacillus anthracis, Listeria monocytogénica, Clostridium, etc.

La vancomicina está indicada por vía oral en el tratamiento de la enterocolitis estafilocócica, y en la colitis pseudomembranosa. Debemos vigilar su uso por el riesgo de resistencia.

La teicoplanina tiene un tiempo de vida media de eliminación de 50-130 horas y se administra en dosis de 6 mg/Kg de peso cada 12 a 24 h, por vía intramuscular o endovenosa. En la insuficiencia renal crónica se requiere ajuste de dosis (8).

➤ **Isoxazolidinonas**

Este grupo incluye en la actualidad un único antimicrobiano, la linezolida (21). Tiene acción bacteriostático. Su espectro es frente a Gram positivos, anaerobios y Micobacterium tuberculosis. Las principales reacciones adversas incluyen la mielosupresión reversible y manifestaciones en el tracto gastrointestinal. Interactúa con los IMAO y con los RIMA por lo tanto potencian la acción de antidepresivos, y drogas serotoninérgicas.

La linezolida está indicada en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos Gram positivos, cuando son resistentes a otros fármacos. La dosis es de 600 mg/12 h por vía oral y endovenosa.

➤ **Streptograminas**

Los dos componentes de este grupo son la quinupristina (estreptogramina B) y la dalfopristina (estreptogramina A), derivados semisintéticos de la pristinamicina (21). Se administran conjuntamente en proporción 30:70, aprovechando un efecto sinérgico. La asociación es bactericida, inhibiendo la síntesis proteica y su espectro es para bacterias Gram positivas.

Se utilizan en infecciones causadas por estos gérmenes cuando han sido resistentes a otros antibióticos. Su eliminación es biliar y por las heces, estando contraindicado en la

insuficiencia hepática. Los efectos indeseables más notorios incluyen eventos digestivos, exantema, prurito, hiperbilirrubinemia, mialgias y artralgias. La dosis es de 7,5 mg/Kg/8 h por vía endovenosa, preferiblemente una vía venosa central ya que se producen alteraciones en el lugar de administración.

No se necesita ajustar dosis en pacientes portadores de una insuficiencia renal crónica (8).

➤ **Quinolonas**

Las quinolonas de primera generación o no fluoradas hoy han sido sustituidas por las quinolonas fluoradas (22). Ellas tienen mejores propiedades farmacocinéticas, espectro más amplio de acción, menor índice de resistencia y menos toxicidades.

Las de segunda generación son: norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacino, amifloxacino.

Las de tercera generación son difluoradas e incluyen: difloxacino, lomefloxacino, esparfloxacino y las trifluoradas: fleroxacin, temafloxacino, tosufloxacino, levofloxacino, grepafloxacino y gatifloxacino. En la cuarta generación tenemos moxifloxacino y cinafloxacino.

De las quinolonas desarrolladas en los últimos 10 años, destacan únicamente por su utilidad terapéutica el levofloxacino, el moxifloxacino y el gatifloxacino.

Todas son bactericidas. Inhiben la síntesis de ácidos nucleicos, una girasa de DNA. Las quinolonas modernas inhiben la topoisomerasa IV en los gérmenes Gram positivos, con ellas la selección de mutantes resistentes es menor. Son de un amplísimo espectro incluyendo el anaerobio facultativo *Gardnerella vaginalis* que es sensible al ciprofloxacino.

Las fluoroquinolonas con semivida mayor pueden administrarse 1 o 2 veces/día, ellas son menos tóxicas que las quinolonas de 1ra. generación(23).

Se requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal crónica y están contraindicadas cuando el daño renal y la insuficiencia hepática son graves (24).

➤ **Sulfamidas**

Fueron los primeros quimioterápicos eficaces utilizados en la prevención y el tratamiento de las enfermedades bacterianas y su uso determinó una disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas.

El cotrimoxazol dada su fácil difusión al líquido prostático y a sus propiedades bactericidas, actuando como antimetabolito es el medicamento de elección en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario bajo y en las prostatitis (25,26). Se requiere ajuste de dosis en pacientes portadores de una insuficiencia renal crónica.

Referencias Bibliográficas:

1. Anuario Estadístico de Cuba, 2006. ONE.
2. Rainfray M, Richard-Horston S, Salles-Montoudon N. Los efectos del envejecimiento sobre la función renal y sus implicaciones en la práctica médica. *La Press Médicale* 2000; 29(24): 1373-8.
3. Musso C, López-Novoa JM, Macías-Núñez JF. Manejo del agua y el sodio por el riñón senescente. Interpretación de una técnica de aclaración para su estudio funcional. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2005; 40(2): 114-20.
4. Soriano Cabrerías S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2004; 24(Supl 6).
5. Vargas E, Terleira A, Portolés A. Reacciones adversas a medicamentos. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, editores. Velázquez. *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Ed. Panamericana; 2004. p. 1063-76.
6. Sandford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. Guía terapéutica antimicrobiana. Madrid: Díaz de Santos. 2003.
7. Hurst M, Lamb HM. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. *Drugs* 2000; 59: 653-680.
8. Randall Faull, Royal Adelaide and Lisa Lee. Prescribing in renal disease. (*Aust Prescr* 2007; 30:17-20).
9. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 503-528.

10. Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 122-139.
11. Barclay ML, Begg EJ. Aminoglycoside adaptive resistance. Importance of effective dosage regimens. *Drugs* 2001; 61: 713-721.
12. Maglio D, Nightingale CH, Nicoalu DP. Extended interval aminoglycoside dosing: from concept to clinic. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 341-348.
13. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41. p. 1-12.
14. Standiford HC. Tetraciclinas y cloranfenicol. En: Mandell GL, et al. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica* 4ta. ed. Editorial Médica Panamericana, 2002; 413-427.
15. Kaiser RM, Schmader KE, Pieper CF, Lindblad CI, Ruby CM, Hanlon JT. Therapeutic failure-related hospitalisations in the frail elderly. *Drugs Aging*. 2006; 23(7):579-86.
16. Zhanel GG, Dueck M. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2001; 61: 443-498.
17. Zhanel GG, Walters M, Noreddin A y cols. The Ketolides: a critical review *Drugs* 2002; 62: 1771-1804.
18. Niederman MS, Ahmed QA. Community acquired pneumonia in elderly patients. *Clinics in Geriatric Medicine*. Vol 19. Number 1. February 2003, 101-120.
19. Laredo LM, Vargas E, Moreno A. Utilización de fármacos en Geriátría. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC. Velásquez. *Farmacología básica y clínica*. Madrid:

20. Ed. Panamericana; 2004. p. 1115-21.
21. Cobo J. Vancomicina y teicoplanina: aspectos diferenciales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 600-610.
22. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 17a. ed. Editorial Médica Panamericana 2005; 46: 775-789.
23. Oliphant CM, Pharm D, Gary M, Green Md. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2002; 65: 455-464.
24. Gomis M, Barberán J. Seguridad y tolerabilidad de las fluoroquinolonas *Med Clin Monogr* 2001; 2 (supl2): 42-48.
25. Rodrigo Calabia E. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. *Nefrología* 2004; 24 (Supl 6).
26. MacLennon WJ. Urinary tract infections in older patients. *Reviews in clinical gerontology*. 2003; 13; 119-127.
27. Resnick NM, Dosa D. Geriatric medicine. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, 2005; p. 43-53.