

Originales

- » **Estudio descriptivo sobre la utilización de plantas como alternativas terapéuticas.**
Birri MA, Cabral Pérez M, Mariel Agnese A.
- » **Novel Spectrophotometric Method for Estimation of Olmesartan Medoxomil from its Tablet Dosage Form Using Hydrotropic Solubilization.**
Shriram NB, Swapnil JD, Manish BS, Sujata MJ.
- » **Medida de adherencia al tratamiento en pacientes con hiperuricemia o gota.**
Esquivel Prados E, García-Corpas JP.

Revisiones

- » **Riesgos asociados a la utilización de antimicrobianos en personas mayores.**
Fernández Urrusuno R, Corral Baena S, Montero Balosa MC, Llamas Rodríguez L, Serrano Martino C, Flores Dorado M.
- » **Mujeres notables en la Facultad de Farmacia de Granada (1850-1950).**
Martín Martín C, López Andújar G, Cabezas López MD.

Originales Breves

- » **Comparación de algunos métodos para el control de calidad del ¹²³I-loflupano**
Ezz_Eddin MH, Díaz Platas L, Moreno Frigols JL.

Riesgos asociados a la utilización de antimicrobianos en personas mayores.

Rocío Fernández Urrusuno¹, Susana Corral Baena², María Carmen Montero Balosa¹, Laura Llamas

Rodríguez³, Carmen Serrano Martino⁴, Macarena Flores Dorado¹

1. Farmacéutica de Atención Primaria, Servicio de Farmacia, Distrito Aljarafe. Sevilla. España.

2. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. España.

3. Enfermera. Máster en Atención Farmacéutica Universidad de Sevilla, Sevilla. España.

4. Farmacéutica especialista en Microbiología Clínica. Laboratorio de Microbiología. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. España.

Review Paper

Artículo de revisión

Correspondence/Correspondencia:

Macarena Flores Dorado
Servicio de Farmacia. Distrito Sanitario Aljarafe.
Avda de las Americas s/n.
41927-Mairena del Aljarafe. Sevilla. España.
Tel: +34 607081068
E-mail: maktub77@hotmail.com

Competing interest / Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses en este trabajo.

Fundings / Financiación:

Este trabajo ha sido realizado con la co-financiación de sendos proyectos de investigación: FISS PI/10/01152 y Consejería de Salud de la Junta de Andalucía PI-0160-2010.

Received: 12.03.2013

Accepted: 30.05.2013

RESUMEN

Objetivos: Describir los cambios fisiológicos más relevantes asociados al envejecimiento, las características de las infecciones en estos pacientes así como los efectos adversos más frecuentes e interacciones farmacológicas graves de los antimicrobianos en los mayores.

Material y Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica sobre los riesgos asociados al uso de antibióticos en ancianos. La información se apoyó en la actualización de la evidencia científica y la información de las Fichas Técnicas de los medicamentos. La búsqueda se limitó a los últimos 11 años, seleccionándose documentos publicados en español, inglés o francés. Se realizó una búsqueda electrónica de fuentes secundarias (revisiones sistemáticas) y una búsqueda manual "ad hoc", partiendo de la bibliografía recuperada, estudios primarios, informes de agencias de evaluación de medicamentos, guías de práctica clínica y documentos de Sociedades Científicas. Se utilizaron como fuentes de información: Pubmed, Embase, Iowa Drug Information Service (IDIS), WinSPIRS 5.00, Up to Date, The Cochrane Library®.

Resultados: Se localizaron 321 resultados, tras eliminar los que no cumplían criterios de inclusión 52 documentos, además de las fichas técnicas de todos los antibióticos citados, se incluyeron en la revisión bibliográfica.

Conclusiones: Los pacientes mayores adquieren con mayor frecuencia infecciones por patógenos multi-resistentes y sufren más complicaciones graves de las infecciones. Los antibióticos son un grupo de fármacos especialmente sensibles a los cambios fisiológicos producidos por la edad, lo que puede condicionar la respuesta a los estos y exige en muchas ocasiones modificaciones posológicas con el fin de evitar intoxicaciones y/o fracasos terapéuticos. Este trabajo aporta información sobre estos cambios fisiológicos y los riesgos de los antibióticos en las personas mayores, aspectos necesarios para elegir un tratamiento adecuado.

PALABRAS CLAVE: Antimicrobianos, Ancianos, Infecciones en la comunidad, Reacciones adversas a los medicamentos.

ABSTRACT

Aim: Describe the most important physiological changes associated with aging, the characteristics of infections in these patients and the most common side effects and severe interactions with antimicrobials in older people.

Material and methods: We conducted a literature review on the risks associated with the use of antibiotics in the elderly. The information was based on the update of the scientific evidence and information from the drug Sheets. The search was limited to the past 11 years, selected papers published in English, Spanish or French. We performed an electronic search of secondary sources (systematic reviews) and a manual search "ad hoc" basis of the literature retrieved, primary studies, reports of drug evaluation agencies, clinical practice guidelines and documents of Scientific

Societies. Information sources: Pubmed, Embase, Iowa Drug Information Service (IDIS), WinSPIRS 5.00, Up to Date, The Cochrane Library®.

Results: We identified 321 results, after eliminating those who did not meet inclusion criteria 52 papers in addition to the technical specifications of all mentioned antibiotics were included in the literature review.

Conclusion: Older patients can acquire infections more frequently multi-resistant pathogens and suffer more serious complications of infections. The antibiotics is a group of drugs sensitive to the physiological changes induced by aging, which may influence the response to these and often requires dosage modifications to avoid poisoning and / or therapeutic failures. This paper provides information on these physiological changes and risks of antibiotics in the elderly, aspects necessary to choose a proper treatment.

KEYWORDS: Antibiotics, Older people, Community infections, Adverse drug reactions.

INTRODUCCIÓN

Los ancianos constituyen el segundo grupo de población que más tratamientos antibióticos recibe, tras la población pediátrica, y el que más dosis diarias definidas (DDD) consume¹. La edad constituye un factor fisiológico que puede modificar las características cinéticas de los fármacos, condicionar la respuesta a éstos y exige en muchas ocasiones modificaciones posológicas con el fin de evitar intoxicaciones y/o fracasos terapéuticos. Los antibióticos son un grupo de fármacos especialmente sensibles a estos cambios, dada la fragilidad de los pacientes ancianos, su susceptibilidad a la introducción de cualquier medicamento nuevo y a la necesidad de encontrar terapias eficaces que no generen interacciones que puedan agravar otras situaciones clínicas concomitantes. Los eventos adversos asociados al uso de antimicrobianos en ancianos son una causa importante de morbilidad y de ingresos hospitalarios². Asegurar un uso adecuado de antibióticos en los mayores podría evitar graves consecuencias³.

Existen varias herramientas que identifican fármacos inapropiados en ancianos por el riesgo de causar eventos adverso, interacciones, por ser ineficaces o inadecuados: criterios BEERS⁴⁻⁷, STOPP-START^{8,9}, ACOVE¹⁰, MAIHANLON¹¹ y PRISCUS¹². Sin embargo, la información sobre los antibióticos en este tipo de listados es muy limitada o nula y los riesgos asociados a su uso en este grupo de población son poco conocidos.

Paradójicamente, nos encontramos con una población cada vez más envejecida y se prevé, por lo tanto, un mayor uso de antimicrobianos en ancianos. El conocimiento de los riesgos asociados a los antimicrobianos en este grupo de población se presenta como un verdadero reto^{3,13}.

El presente trabajo describe los cambios fisiológicos más relevantes en ancianos, las características de las infecciones en estos pacientes así como los riesgos asociados a la utilización de antibióticos en estos pacientes: efectos

adversos más frecuentes e interacciones farmacológicas graves. Todo ello, en aras a mejorar la calidad de la prescripción antibiótica en los pacientes mayores.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Revisión de la bibliografía

1.1. Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia.

Se realizó una revisión sobre los riesgos asociados al uso de antibióticos en ancianos. La información se apoyó en la actualización de la evidencia científica y la información de las Fichas Técnicas de los medicamentos autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹⁴. La búsqueda se limitó a los últimos 11 años (2001-2012), seleccionándose documentos publicados en español, inglés o francés.

Se realizó una búsqueda electrónica de fuentes secundarias (revisiones sistemáticas). Si éstas no proporcionaban información, se realizó una búsqueda manual "ad hoc", partiendo de la bibliografía recuperada, estudios primarios, informes de agencias de evaluación de medicamentos, guías de práctica clínica y documentos de Sociedades Científicas.

Se utilizaron las siguientes fuentes de información: Pubmed, Embase, Iowa Drug Information Service (IDIS), WinSPIRS 5.00, Up to Date, The Cochrane Library®.

1.2. Criterios de inclusión de los artículos.

Se consideraron aquellos trabajos cuya población de estudio fueran personas mayores de 65 años en los que se hace referencia a los efectos del uso de antibióticos. Se excluyeron estudios basados en situaciones clínicas no habituales en la comunidad, situaciones no extrapolables a la población geriátrica en general y los que referían información actualizada en publicaciones más recientes.

1.3. Términos para la búsqueda bibliográfica.

Se seleccionaron los términos de búsqueda o palabras claves (términos MeSH) que describieran las características de los sujetos, el ámbito de estudio y el diseño metodológico. Los términos se identificaron consultando los descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>):

- Fármacos: Anti-bacterial agents OR antibiotics
- Patologías: Infection diseases.
- Sujetos: Aged.
- Otros aspectos: Drug interactions, food-drug interactions, adverse effects, contraindications, safety.
- Diseño metodológico: review OR practice guideline OR metaanalysis.

2. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se localizaron 321 resultados. Se eliminaron duplicados y otros 117 artículos por tratarse de antibióticos no comercializados en España, por tratarse de estudios sobre eficacia, eficiencia, adherencia a guías de práctica clínica, estudios de intervención, estudios *in vitro*, estudios sobre antibióticos o vías de administración no habitualmente utilizados en Atención Primaria, sobre el uso de antibióticos en patologías no infecciosas (polifarmacia, inflamación...) o por tratar información actualizada en documentos más recientes. Por último, 52 documentos, además de las fichas técnicas de todos los antibióticos citados, se incluyeron en la revisión bibliográfica.

2.1. Cambios fisiológicos en la población anciana

La incidencia de aparición de enfermedades es mayor en los pacientes geriátricos, por lo que es frecuente el consumo elevado y simultáneo de varios fármacos. Esto puede suponer un incremento del riesgo de aparición de interacciones farmacológicas, con una mayor probabilidad de desarrollar eventos adversos. Además, a partir de cierta edad se producen cambios fisiológicos en el sistema inmunitario, la piel y resto de órganos, que tienen un doble efecto: disminuyen la protección del paciente frente a los microorganismos patógenos y provocan modificaciones en la farmacocinética y farmacodinámica de algunos antibióticos (tabla 1)^{3,15-22}. El metabolismo hepático no sufre alteraciones tan significativas con la edad a pesar de que la circulación en el hígado disminuye a consecuencia de la disminución de la función cardíaca asociada a la insuficiencia cardíaca y a la enfermedad pulmonar crónica obstructiva con la consecuente prolongación de la vida media de los fármacos²². El cambio más sustancial en la farmacocinética viene dado por la disminución de la función renal debiendo garantizarse una correcta monitorización^{3,22,23}. Un gran porcentaje de los eventos

adversos prevenibles puede ser debido a una dosificación inapropiada basada en una disminuida función renal no monitorizada.

Otro aspecto a tener en cuenta es el cumplimiento terapéutico por las personas mayores que suele ser bajo por el empeoramiento de la función cognitiva, la pérdida de oído y vista, la polimedicación y los efectos adversos de los fármacos^{15,20}. Este hecho es de gran relevancia dada la importancia de realizar tratamientos antibióticos completos para asegurar el éxito terapéutico^{3,15}.

Se han descrito los siguientes predictores de una mayor incidencia de problemas de la medicación en ancianos: ser mayor de 85 años, presentar más de 6 diagnósticos activos, tener una función renal disminuida (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), más de 9 fármacos prescritos, más de 12 dosis de medicamentos al día y existencia de reacciones adversas previas¹⁷.

2.2. Resistencias a los antimicrobianos en ancianos

La población geriátrica, presenta infecciones frecuentemente y requiere el tratamiento con antibióticos con más intensidad que los adultos jóvenes. Una de las principales consecuencias, es el desarrollo de infecciones por bacterias multi-resistentes y la necesidad de utilizar terapias empíricas de mayor espectro de acción^{24,25}.

La edad no es, en sí, un factor que cause un aumento de las resistencias bacterianas. La presencia de comorbilidades, especialmente aquellas que cursan con riesgo de infecciones urinarias, como la presencia de sondajes o la exposición previa a antibióticos, es más bien, la responsable de esta mayor prevalencia de resistencias²⁶⁻²⁸. La colonización por patógenos que no están presentes habitualmente en las mucosas o en la piel de adultos jóvenes sanos, suele ser también responsable de una gran parte de las infecciones en ancianos²⁴. La colonización con bacilos Gram negativos es un factor de riesgo reconocido para infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. El uso reciente de antibióticos, la diabetes, la incontinencia, la inmovilización, la fragilidad y la institucionalización en residencias favorecen la colonización con bacilos Gram negativos²⁴.

El riesgo aumentado de resistencias bacterianas hace que se recomiende, en esta población, la toma de muestras microbiológicas antes de instaurar un tratamiento antimicrobiano. En caso de necesitar iniciar un tratamiento empírico antes de disponer de los resultados de los cultivos, los datos de cultivos previos y las resistencias locales de la zona deben ser considerados a la hora de elegir el antibiótico más adecuado^{28,29}. El tratamiento empírico debe ser revisado y ajustado en caso necesario, una vez se disponga de los resultados microbiológicos^{28,29}.

Tabla 1. Cambios en los parámetros farmacocinéticos relacionados con la edad y efectos potenciales en la dosificación de antibióticos.

Cambios en la fisiología	Potenciales efectos farmacocinéticos
Absorción	
Aumento pH gástrico	Disminuye la absorción de antibióticos pH-dependientes (ej. ketoconazol, itraconazol, cefuroxima..) y aumenta la absorción de antibióticos ácido-lábiles (ej. penicilinas, eritromicina y claritromicina).
Disminución del área de absorción del intestino delgado	Disminuye la absorción.
Disminución del riego vascular del intestino delgado	Disminuye la absorción.
Disminución del vaciado gástrico y movilidad intestinal	Disminuye la absorción.
Distribución	
Aumento de grasa en la piel	Aumenta la vida media de antibióticos liposolubles.
Disminución del agua corporal	Aumenta la concentración de antibióticos hidrosolubles (ej. aminoglucósidos, vancomicina, betalactámicos y daptomicina).
Disminución de los niveles de albúmina	Aumenta la concentración libre de antibióticos ácidos (ej. penicilina, ceftriaxona, sulfonamidas y clindamicina).
Aumento de los niveles plasmáticos de la glicoproteína α 1-ácido.	Disminuye la concentración libre de antibióticos básicos (ej. macrólidos).
Metabolismo	
Disminución de la actividad del citocromo P-450	Aumenta la vida media de antibióticos metabolizados por enzimas de la fase 1.
Disminución del riego vascular hepático	Disminución del primer paso del metabolismo.
Eliminación	
Disminución del riego vascular renal y del filtrado glomerular	Aumento de la vida media de eliminación renal del metabolismo.

2.3. Características de las infecciones en personas mayores

Las infecciones en los pacientes mayores de 65 años son más frecuentes, más severas y los riesgos de hospitalización son mayores en relación a los adultos jóvenes^{3,22}. Las infecciones son la primera causa de muerte en 1/3 de las personas mayores de 65 años, contribuyen a aumentar la mortalidad por otras causas, producen exacerbación de otras enfermedades y pueden iniciar el declive funcional^{15,23}. Las infecciones se pueden manifestar de manera atípica en cuanto a síntomas y signos, lo cual puede retrasar el diagnóstico correcto²³. La pérdida de apetito, disminución brusca en la actividad básica y autonomía, cambios en el estado mental (aparición de *delirium*), incontinencia urinaria, incremento del deterioro funcional, insomnio o caídas frecuentes pueden ser la expresión inicial de la existencia de una infección^{15,16,23}. Otros signos clásicos de inflamación o infección que podrían ser orientativos, como la fiebre, síntomas focales o leucocitosis, se manifiestan en menor medida³. La "inmunosenescencia", o alteración cualitativa de la respuesta inmunitaria que tiene lugar con el envejecimiento, es otro factor que contribuye a limitar la capacidad de respuesta a las infecciones¹⁶. Las pruebas de laboratorio pueden ser a veces difíciles de interpretar dadas las patologías de base y cambios funcionales que

suelen presentar estos pacientes^{3,15,19}. Es importante conocerlos bien para permitir una identificación precoz del proceso. El diagnóstico rápido y la instauración temprana de una terapia antibiótica adecuada son esenciales para mejorar las consecuencias clínicas y la supervivencia en las infecciones graves^{3,22}.

Por otro lado, cuando los mayores sufren infecciones presentan mayor riesgo de sufrir otras enfermedades y aumenta la morbi-mortalidad por dichas enfermedades²². La existencia previa de otras patologías crónicas respiratorias, cardíacas, diabetes, etc, contribuye al riesgo de hospitalización y prolongación de estancia hospitalaria^{15,22}.

Las infecciones más frecuentes en ancianos son las del tracto urinario, respiratorio, gastrointestinales e infecciones de la piel y tejidos blandos³, presentando un mayor riesgo de infección por patógenos multi-resistentes. Una mayor exposición a los centros sanitarios¹⁹ y los tratamientos frecuentes (y acumulativos) con antimicrobianos podrían explicarlo aunque se requiere la realización de estudios que verifiquen estos datos²².

2.4. Consideraciones especiales en ancianos institucionalizados

La institucionalización de personas de edad avanzada

Tabla 2. Factores de riesgo en ancianos institucionalizados.

- Declinamiento de los mecanismos de defensa inmunológicos
- Cambios fisiológicos y anatómicos que afectan a la piel, el aparato respiratorio, el aparato gastrointestinal o el urinario
- Presencia de patologías o situaciones predisponentes: Mayor inmovilización, trastornos neurológicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, hipertrofia benigna de próstata, etc.
- Desnutrición.
- Intervenciones invasivas: cateterización, sondas enterales
- Mayor exposición a los patógenos (ambiente cerrado, malas condiciones higiénicas, contacto físico con otras personas infectadas)
- Colonización por diferentes patógenos, principalmente por *S. aureus*, estreptococo beta-hemolítico, enterobacterias, *P. aeruginosa*, *C. difficile*.
- Altas tasas de resistencias (*S.aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina) y otras complicaciones (colitis por *C.difficile*).
- Polimedicación: ciertos medicamentos pueden alterar los mecanismos de defensa (anticolinérgicos, sedantes, antiulcerosos)
- Retraso en el diagnóstico y tratamiento debido a que suelen presentar una sintomatología atípica y a que las alteraciones funcionales y cognitivas dificultan la percepción y reconocimiento de los síntomas

supone el ingreso por un periodo de tiempo prolongado. El incremento en la fragilidad y dependencia, junto a la reducción de soporte familiar directo, ha hecho que se haya incrementado el número de personas residentes en instituciones.

El uso de antibióticos en las residencias es muy frecuente siendo comparable al consumo en ancianos en hospitales de agudos^{30,31}. La incidencia de infecciones en los ancianos institucionalizados es hasta 10 veces mayor que en los que viven en la comunidad, tratándose además de infecciones más severas³². En España, la incidencia de la infección relacionada con los cuidados en residencias de ancianos oscila entre un 3,2 y un 10,6 infecciones por 1000 estancias y la prevalencia entre el 5,8% y el 38,5%. Las enfermedades infecciosas constituyen la causa del 25% de los ingresos hospitalarios sufridos por estos pacientes³³. Las personas institucionalizadas son más susceptibles de adquirir infecciones por la concurrencia de múltiples factores de riesgo (Tabla 2)^{25,32,33} y presentan mayor riesgo de infección por organismos multiresistentes y de transmisión de éstos entre otros pacientes^{15,26,28,29}.

Las infecciones más frecuentes son: neumonía, infecciones urinarias (cistitis y pielonefritis), infecciones de la piel y partes blandas (úlceras por presión, celulitis) y gastroenteritis. El 70-80% de infecciones que resultan en bacteriemia en institucionalizados, tienen estos orígenes³³. Por otro lado, estas personas tienen mayor probabilidad

de sufrir más de un tipo de infección (por ejemplo, genitourinaria o gastrointestinal, además de una infección respiratoria o de la piel)¹⁵. El tránsito frecuente de pacientes entre el hospital y las residencias facilita también la adquisición de patógenos multi-resistentes¹⁹. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli* or *Enterobacter* resistentes son patógenos frecuentes en este tipo de población.

2.5. Riesgos asociados a la utilización de antibióticos en ancianos

La información sobre la influencia de los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se producen con la edad, en el impacto de las terapias antimicrobianas, es limitada³². Existe poca información en los estudios preclínicos sobre el efecto de los antibióticos en población anciana ya que estos pacientes no suelen ser incluidos en los ensayos clínicos ni para determinar las dosis óptimas ni las diferencias potenciales con los pacientes jóvenes²². Los efectos adversos más frecuentes, asociados al uso de antibióticos en ancianos pueden ser más o menos graves. Entre ellos destacan la anorexia o las diarreas por amoxicilina/clavulánico, manifestaciones alérgicas por betalactámicos o sulfamidas, ototoxicidad y neurotoxicidad por aminoglucósidos y glicopéptidos, efectos a nivel de sistema nervioso central y tendinopatías con fluorquinolonas o la ototoxicidad por eritromicina en pacientes con función renal alterada²². La incidencia de diarrea asociada al uso de antibióticos oscila entre el 5 y el

25%, según la molécula utilizada y sólo el 10-20% de ellas son causadas por una infección³⁰. Aunque puede haber otros microorganismos implicados, se debe examinar la presencia de *Clostridium difficile* en ancianos que reciben tratamiento antibiótico con diarreas graves³⁰.

Resalta el hecho de que los antibióticos son los medicamentos que causan más visitas a los servicios de urgencias entre las personas mayores²². Son los responsables del 20,1% de los eventos adversos notificados en los hospitales y del 16,9% de los eventos graves²². Las principales causas de ingreso hospitalario de ancianos por antibióticos se deben a efectos neurológicos, disnea, debilidad, alteraciones cardíacas o en la tensión arterial, efectos gastrointestinales o reacciones alérgicas³⁴. A pesar de ello, las listas elaboradas para identificar los fármacos inapropiados en ancianos (BEERS⁴⁻⁷, STOPP-START⁸⁻⁹, ACOVE¹⁰, MAI-HANLON¹¹ o PRISCUS¹²) no contienen apenas información sobre los riesgos de los antimicrobianos.

Las principales guías de práctica clínica resaltan la importancia de iniciar el tratamiento antibiótico en ancianos solamente cuando el beneficio potencial es claro frente a los riesgos asociados¹⁸. Sin embargo, las recomendaciones se suelen emitir en base a las etiologías más frecuentes, proporcionando poca información sobre la seguridad. Se dispone de datos muy limitados para poder sopesar si los beneficios asociados al uso de estos fármacos superan a los riesgos.

En algunos casos, los problemas de seguridad no se perciben. Por ejemplo, las fluorquinolonas son percibidas

generalmente como moléculas seguras y se prescriben frecuentemente en ancianos, sin tener en cuenta su potencial toxicidad cardíaca, el riesgo de prolongación del intervalo QT y el subsecuente riesgo de arritmias graves (*torsades de pointes*)^{22,37-42}. La nitrofurantoína no está indicada en ancianos debido al riesgo potencial de fallo renal^{3,12,17,18,22,41-44}.

Otras veces, el problema viene originado por la medicación concomitante. Se puede resaltar, por su alta prevalencia de utilización, las consecuencias de la utilización de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la disminución de la acidez gástrica en la absorción de antibióticos²². La supresión de la acidez gástrica con IBP es un ejemplo de aspectos que deben ser tenidos en cuenta ante el inicio de una terapia con antibióticos²².

En las Tablas 3, 4 y 5 se describen los principales aspectos relacionados con la seguridad en el uso de los antimicrobianos en pacientes geriátricos:

- Potenciales efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos en ancianos (Tabla 3)^{3,14,15,18-20,22,35,37-42,46-51}.
- Interacciones de los antimicrobianos con otros fármacos (Tabla 4)^{14,18,22,38,42-44,52}.
- Interacciones de los grupos de fármacos más habitualmente utilizados en ancianos con los antibióticos (Tabla 5)^{22,52}.

Dada la gran cantidad de datos generados, en las tablas se incide en los antibióticos utilizados más frecuentemente en AP.

Tabla 3. Efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos en población geriátrica.

ANTIBIOTICOS	EFECTOS ADVERSOS	OBSERVACIONES EN ANCIANOS
Antituberculosos		
Isoniacida	Náuseas, vómitos, anorexia, dolor epigástrico. Mialgia, artralgia. Hepatotoxicidad: elevación transaminasas, hepatitis agudas Hiperactividad, euforia, insomnio, convulsión, nerviosismo. Neuropatía periférica, parestesia distal Atrofia óptica.	Análítica cada mes. Si las transaminasas se elevan más de 4 veces, con clínica hepática, suspender tratamiento. Añadir piridoxina para prevenir neuritis.
Etambutol	Neuritis óptica (dosis dependiente), hiperuricemia, hipersensibilidad, intolerancia digestiva	
Pirazinamida	Hepatotoxicidad Alteraciones digestivas, alérgicas, dermatológicas, sanguíneas, metabólicas, osteomusculares (mialgia) y renales.	Monitorizar transaminasas.
Rifampicina	Hepatotoxicidad, hemólisis, trombocitopenia, IR, hipersensibilidad, coloración rojo/naranja de la orina, lágrimas y sudor. Anorexia, náuseas, vómitos, molestias abdominales, diarrea.	Administrar 1 hora antes ó 2 horas después de las comidas Monitorizar transaminasas.

Tabla 3. Efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos en población geriátrica (continuación).

<p>Aminoglucósidos Amikacina, gentamicina, tobramicina</p>	<p>Nefrotoxicidad Acción neurotóxica, particularmente sobre el octavo par craneal (ramas auditiva y vestibular). Vértigo. Factores de riesgo: disfunción renal, dosis altas o acumuladas, medicación ototóxica concurrente) Ototoxicidad</p>	<p>Usar con precaución en ancianos y en pacientes con desórdenes musculares (<i>mistenia gravis</i> o parkinsonismo). No sobrepasar dosis recomendadas. Deben ser monitorizados para adecuar las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Tener en cuenta los valores de creatinina sérica. Si reducción de la función renal, extremar las precauciones y no sobrepasar las dosis recomendadas Precaución en pacientes con comorbilidades o medicación concurrente que puede predisponer a caídas. Si el tratamiento se prolonga, realizar audiometrías.</p>
<p>Anfenicóles: Cloranfenicol</p>	<p>Leucopenia, agranulocitosis, anemia. Reacción neurológica de intolerancia o hipérgica.</p>	
Antifúngicos triazólicos		
<p>Fluconazol</p>	<p>Riesgo probable de prolongación de intervalo QT</p>	<p>Precaución en pacientes de alto riesgo de arritmias.</p>
<p>Itraconazol</p>	<p>Intolerancia gástrica, hepatotoxicidad</p>	
<p>Terbinafina y griseofulvina</p>	<p>Alteraciones del gusto y olfato</p>	<p>No administrar dosis elevadas para evitar acumulación del fármaco.</p>
<p>Voriconazol</p>	<p>Intolerancia gástrica, hepatotoxicidad Fotosensibilidad, perturbaciones visuales</p>	
<p>Cefalosporinas</p>	<p>Reacciones alérgicas, digestivas y sanguíneas.</p>	<p>Se han observado reacciones cruzadas de hipersensibilidad en 5-10% de los alérgicos a penicilinas.</p>
	<p>Cefditoreno: Candidiasis vaginal. Cefepima: Hipersensibilidad: erupción cutánea, prurito, urticaria. Colitis (incluyendo colitis pseudomembrano-sa), neurotoxicidad, vaginitis. Cefixima: Se ha observado alguna vez eosinofilia y aumentos transitorios de los enzimas hepáticos Nefrotoxicidad. Prurito vaginal, vaginitis y candidiasis. Cefoxitina: Anemia hemolítica Cefotaxima: Reacciones de hipersensibilidad: (exantemas urticantes, fiebre medicamentosa, reacciones agudas severas de hipersensibilidad, anafilaxia). Cuadro hemático, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, granulocitopenia y más raramente agranulocitosis. Alteración de la función hepática. Cefpodoxima: Alteraciones sensoriales: sensación de vértigo, acúfenos. Reacciones anafilácticas-anafilactoides: angioedema, broncoespasmo, shock anafiláctico. Alteración de la función hepática. Cefradina: Prurito genital y anal. Moniliasis intestinal y/o vaginal. Ceftazidima: Neurotoxicidad. Trastornos de la sangre y del sistema linfático, sistema inmunológico y sistema nervioso. Trastornos vasculares (flebitis o tromboflebitis tras administración intravenosa). Ceftriaxona: estomatitis, glositis, eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, exantema, prurito, urticaria, edema multiforme y dermatitis alérgica. Riesgo de colitis pseudomembranosa, sobreinfección por microorganismo no susceptible. Hiperbilirrubinémicos (puede desplazar bilirrubina de albúmina sérica)</p>	<p>Cefadroxilo, cefonicida, cefradina, ceftazidima, ceftriaxona: Ajustar dosis en IR. Cefdibuten: Vigilar el INR en pacientes en riesgo y administrar vitamina K si está indicado. Cefditoreno: Administrarse con comidas. Cefepima: Contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad a cualquier penicilina, cefalosporina y otros betalactámicos. Se debe realizar prueba de sensibilidad antes de su administración. Cefotaxima: Cuando la dosis total diaria supere los 2 g y en el caso de que la duración del tratamiento supere 7 días se deben efectuar controles analíticos del cuadro hemático. Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica. Cefradina: En IR, requiere reducción de la dosis y monitorización clínica y de laboratorio Ceftriaxona: Controlar clínicamente a los pacientes con colitis ulcerosa. Controlar perfil hemático en tratamiento prolongado Cefuroxima axetilo: Especial control en alérgicos a penicilinas. En caso de IR grave, administrar cada 24 horas. Es mejor tomar después de ingerir algún alimento.</p>

Tabla 3. Efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos en población geriátrica (continuación).

Macrólidos	Picor. Transtornos gastrointestinales. Prolongación del intervalo QT. Ototoxicidad.	Precaución o evitar en pacientes de alto riesgo de arritmias.
Azitromicina	Alteraciones del gusto, del olfato, de la vista y del oído. Hipertransinemia reversible, alteraciones sanguíneas. Transtornos hepatobiliares: hepatitis colestásica.	Precaución en IH
Claritromicina	Transtornos del SNC: alucinaciones. Hepatitis colestásica (aumento transitorio de enzimas hepáticas).	Ajustar dosis en pacientes con IH u obstrucción biliar.
Eritromicina	Alteraciones digestivas, dermatológicas, alérgicas (muy rara vez anafilaxia). Alteraciones hepatobiliares: ictericia colestática.	
Lincosamidas	Diarrea y colitis pseudomembranosa asociada a <i>C. difficile</i> . Náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, gusto metálico desagradable. Rash cutáneo morbiliforme generalizado, erupción maculopapular, urticaria, prurito.	Especial control en pacientes con historial de patología intestinal en especial con colitis pseudomembranosa. En caso de diarrea intensa, suspender tratamiento.
Clindamicina	Vaginitis, dermatitis exfoliativa. Ictericia. Neutropenia transitoria, eosinofilia, agranulocitosis, trombocitopenia. Supresión de la producción de vitamina K por la flora bacteriana intestinal	Ajustar dosis en IR y en IH. No se recomienda la administración de más de 600 mg por vía im en inyección única Aumento del riesgo hemorrágico (aumento del INR).
Lincomicina	Inflamación mucosa vaginal y rectal. Elevación transaminasas Leucopenia o neutropenia reversible.	
Penicilinas	Efectos sobre el SNC (confusión, convulsiones a altas dosis). Rash cutáneo. Reacciones gastrointestinales (intolerancia digestiva, náuseas, vómitos y diarreas) Nefritis intersticial Trombocitopenia, anemia y neutropenia. Supresión de la producción de vitamina K por la flora bacteriana intestinal	Disminución del potencial convulsivo Suspender si se presentan episodios de diarrea, fiebre, calambres. Aumento del riesgo hemorrágico (aumento del INR)
Amoxicilina	Candidiasis mucocutánea y colitis. Candidiasis oral. Reacciones de hipersensibilidad. Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis, necrosis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa bullosa.	Si ocasiona molestias gástricas, administrar con alimentos. Se utilizarán las mismas dosis que para los adultos a menos que exista evidencia de insuficiencia renal.
Amoxicilina/ ácido clavulánico	Hepatotoxicidad (hepatitis colestásica o mixta)	Ajustar en pacientes con IR grave Aumento del riesgo de hepatotoxicidad con la edad. Monitorizar función hepática en casos de uso prolongado. Precaución en pacientes con colitis ulcerosa.
Ampicilina	Alteraciones del gusto y del olfato. Erupción eritematosa maculopapular. Urticaria, leucopenia, neutropenia, eosinofilia reversible, riesgo de sobreinfección.	
Benzetacina	Reacciones exantemáticas.	Control en pacientes con colitis ulcerosa, enteritis regional o colitis asociada a antibióticos
Cloxacilina	Reacciones alérgicas, digestivas y sanguíneas (urticaria, fiebre, dolor de articulaciones, eosinofilia, dermatitis exfoliativa nefritis intersticial y vasculitis, shock anafiláctico (pacientes alérgicos). Transtornos hepáticos: aumento de enzimas hepáticos.	Utilizar preferentemente con estómago vacío. Se recomienda administrarla 1 hora ó 2 horas después de las comidas.
Oxacilina	Aplasia medular, neutropenia, agranulocitosis, hepatotoxicidad y colitis pseudomembranosa.	

Tabla 3. Efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos en población geriátrica (continuación).

Penicilina V (fenoximetilpeni-cilina)	Intolerancia digestiva	Ajustar en pacientes con IR grave
Polimixinas Colistina	Alteraciones digestivas: náuseas, vómitos, trastornos del gusto.	
Fluorquinolonas Ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, moxifloxacino	<p>Náuseas, vómitos, dispepsia. Dolor muscular</p> <p>Convulsiones Alucinaciones, confusión. Hiperglucemia e hipoglucemia en pacientes diabéticos o con disfunción renal. Toxicidad cardíaca: prolongación del intervalo QT. Aumento del riesgo de arritmias (torsades de pointes). Factores predisponentes: hipopotasemia, hipomagnesemia, enfermedad cardíaca, enfermedad renal...</p> <p>Hepatotoxicidad. Tendinitis o rotura de tendones especialmente cuando se usan con corticoides. Supresión de la producción de vitamina K por la flora bacteriana intestinal. Trastornos de la sangre, del sistema linfático y del sistema inmunológico. Trastornos del sistema nervioso, oculares, del oído y del laberinto, de la piel y del tejido subcutáneo, músculoesquelético, del tejido conjuntivo, respiratorios, torácicos, mediastínicos, renales y urinarios.</p>	<p>Ajustar dosis en IR. Gran variabilidad interindividual.</p> <p>Este síntoma debe ser monitorizado especialmente en ancianos. Usar con precaución en pacientes con especial riesgo (arteriosclerosis cerebral severa, epilepsia...).</p> <p>Evitar en pacientes con arritmias, prolongación del intervalo QT, depleción de magnesio o potasio y aquellos que reciben antiarrítmicos de clase IA (quinidina, procainamida) o III (amiodarona, sotalol). La enfermedad renal crónica, el uso concomitante de corticoides y la edad >60 años son factores de riesgo para este efecto adverso</p> <p>Aumento del riesgo hemorrágico (aumento del INR).</p>
Sulfonamidas y trimetropima		
Trimetoprim	<p>Alteraciones digestivas: náuseas, vómitos, dispepsia, glositis, dolor epigástrico, trastornos del gusto.</p> <p>Trastornos hepato biliares: incremento de los valores de transaminasas.</p> <p>Alteraciones alérgicas/dermatológicas: reacciones de fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.</p> <p>Alteraciones genitourinarias: incremento de los valores de creatinina sérica y nitrógeno ureico.</p>	
Sulfametoxazol	Alteraciones del gusto y olfato	
Cotrimoxazol	<p>Náuseas, vómitos, glositis, exantema, urticaria, prurito.</p> <p>Discrasias sanguíneas (más frecuente en pacientes con déficit de ácido fólico).</p> <p>Hiperpotasemia.</p> <p>Rash, prurito.</p> <p>Riesgo probable de prolongación de intervalo QT.</p>	<p>Ajustar dosis en pacientes con IR y en IH y en aquellos con obstrucción urinaria</p> <p>Precaución en pacientes de alto riesgo de arritmias.</p>
Tetraciclinas	<p>Alteraciones del gusto y olfato.</p> <p>Fotosensibilidad.</p> <p>Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea.</p> <p>Anemia hemolítica, trombocitopenia, eosinofilia.</p>	<p>Evitar o reducir exposición solar.</p> <p>Pueden acumularse: usar con precaución.</p>
Minociclina	<p>Urticaria, erupción, dermatitis.</p> <p>Vértigo.</p> <p>Sobreinfección.</p>	
Oxitetraciclina	<p>Glositis, disfagia, enterocolitis, lesión anogenital inflamatoria.</p> <p>Erupción eritematosa y maculopapular, elevación de BUN, urticaria, edema angioneurótico, anafilaxia, púrpura anafilactoide, exacerbación de lupus eritematoso sistémico.</p> <p>Pericarditis.</p>	

Tabla 3. Efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos en población geriátrica (continuación).

Tetraciclina	Aumento de urea sanguínea. Urticaria, erupción, dermatitis.	
Otros antibacterianos		
Fosfomicina	Alteraciones digestivas (náuseas, vómitos, diarreas) y hepatobiliares (incremento 10-15% transaminasas).	Precaución en IR
Mupirocina	Escozor, quemazón, eritema, prurito, sequedad de la piel.	
Metronidazol	Alteraciones del gusto y del olfato. Puede pigmentar la orina de color rojo o marrón. Alteraciones neurológicas, digestivas, dermatológicas y sanguíneas.	La administración con alimentos disminuye los efectos gastrointestinales. Ajustar dosis en insuficiencia hepática.
Nitrofurantoína	Toxicidad renal, pulmonar, hepática. Pirosis gástrica, náuseas, vómitos. Trastornos alérgicos y polineuritis en tratamientos prolongados.	No utilizar en ancianos (balance beneficio/riesgo desfavorable). En caso de utilización: monitorizar función renal, pulmonar y hepática.

IR. Insuficiencia renal; IH: Insuficiencia hepática; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 4. Interacciones entre antimicrobianos y otros fármacos en población geriátrica

ANTIBIOTICOS	FÁRMACOS CON LOS QUE INTERACCIONAN	POTENCIALES EFECTOS DERIVADOS
Antituberculosos		
Isoniacida	Carbamazepina Anestésicos volátiles halogenados, pirazinamida, rifampicina Warfarina, fenitoína Glucocorticoides y ketoconazol	Disulfirám Potencian hepatotoxicidad. Aumenta los niveles de estos fármacos. Disminuye la concentración de estos fármacos
Pirazinamida	Probenecid Rifampicina	
Rifampicina	Antiácidos. Antiarrítmicos, benzodiacepinas, antagonistas del calcio, corticosteroides, digoxina, enalapril, estrógenos y progestágenos, metadona, fenitoína, tamoxifeno, teofilina, valproato y warfarina Warfarina Alcohol (incluyendo el contenido alcohol de los fármacos).	Disminución de la absorción de rifampicina. Disminución de concentración o efecto de la droga con la que interactúan. Aumento del riesgo tromboembólico (disminución del INR)
A m i n o g l u c ó s i d o s Amikacina, gentamicina, neomicina, estreptomycin, tobramicina	Anfotericina B, ciclosporina, cisplatino, tacrolimus y vancomicina. Diuréticos de asa.	Aumento de nefrotoxicidad. Aumento de nefrotoxicidad y ototoxicidad.
Anfenicoles Cloranfenicol	Antidiabéticos, anticoagulantes orales. Penicilinas y cefalosporinas	Aumenta la acción de estos fármacos. Inhibe acción bactericida de estos antibióticos
Antifúngicos triazólicos	Digoxina. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina. Antiarrítmicos, benzodiacepinas, antagonistas del calcio, corticosteroides, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, sulfonilureas Antiácidos, antagonistas de los receptores H2 y los IBPs.	Intoxicación digitalica. Disminución de la concentración de antifúngicos Aumento de concentración o efecto de la droga con la que interactúan. Disminución de la absorción.

Tabla 4. Interacciones entre antimicrobianos y otros fármacos en población geriátrica (continuación).

Fluconazol	Estatinas Glipizida y otras sulfonilureas	Aumento de la concentración de estatinas y consiguiente aumento de rabdomiolisis (por inhibición del citocromo P450 3A4) Aumento de la concentración de sulfonilureas y por tanto, de la incidencia de hipoglucemias (por inhibición del citocromo P450 2C8/9)
Itraconazol	Digoxina Estatinas Glipizida y otras sulfonilureas	Inhibe la eliminación de digoxina. Aumento del riesgo de intoxicación digitálica Aumento de la concentración de estatinas y consiguiente aumento de rabdomiolisis (por inhibición del citocromo P450 3A4) Aumento de la concentración de sulfonilureas y por tanto, de la incidencia de hipoglucemias (por inhibición del citocromo P450 2C8/9)
Ketoconazol	Estatinas	Aumento de la concentración de estatinas y consiguiente aumento de rabdomiolisis (por inhibición del citocromo P450 3A4)
Cefalosporinas	Etanol	Reacción tipo disulfiram
Cefaclor	Anticoagulantes Antiácidos (almagato) y cimetidina Probenecid	Aumenta el riesgo hemorrágico. Disminuye la absorción de cefaclor por aumento del pH gástrico Inhibe la excreción renal.
Cefadroxilo	Aminoglucósidos Probenecid Resinas de intercambio iónico (colestiramina)	Aumenta la toxicidad renal Potencia la toxicidad
Cefazolina	No administrar junto a otros antibióticos que tengan mecanismo de acción bacteriostático	
Cefditoreno	Antiácidos con Al y Mg, anti-H2 Probenecid.	Absorción disminuída. Espaciar 2 horas de la comida
Cefepima	Metronidazol, vancomicina, gentamicina, sulfato de tobramicina.	Si el tratamiento concomitante con cefepime está indicado, cada uno de estos antibióticos puede administrarse por separado.
Cefixima	No asociar a antibióticos bacteriostáticos	Incompatibilidad en su mecanismo de acción.
Cefotaxima	Diuréticos potentes	Alteraciones en la función renal.
Cefoxitina	Aminoglucósidos Probenecid	Puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad
Cefpodoxima	Antagonistas H2 y antiácidos	Reducen la biodisponibilidad del producto.
Ceftazidima	Fármacos nefrotóxicos	Aumento de nefrotoxicidad
Cefuroxima	Antiácidos, ranitidina Antibióticos (aminoglucósidos: gentamicina) Furosemida y otros diuréticos potentes	Reducen la absorción de cefuroxima
Glucopéptidos		
Vancomicina	Anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina, cisplatino. En el caso de administración oral, las resinas de intercambio iónico (colestiramina y colestipol)	Potenciación del efecto nefrotóxico y neurotóxico. Pueden reducir la actividad antibacteriana de la vancomicina en el intestino.
Teicoplanina	Aminoglucósidos	Incompatibles
Macrólidos y linconsamidas	Anticoagulantes orales Cisaprida, terfemadina, astemizol	Usar medicamentos alternativos. Si no es posible, adelantar la monitorización del INR. Aumento del intervalo QT (riesgo de arritmias)

Tabla 4. Interacciones entre antimicrobianos y otros fármacos en población geriátrica (continuación).

Azitromicina	Fármacos que contienen aluminio o magnesio Digoxina Antiarrítmicos (amiodarona, propafenona) Fluconazol Nelfinavir	Disminuye la absorción de azitromicina. Elevación niveles de digoxina (toxicidad digital). Aumenta la cardiotoxicidad Disminuye los niveles de azitromicina Aumenta los niveles de azitromicina
Claritromicina	Antagonistas del calcio, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, ciclosporina, teofilina y warfarina. Digoxina Diltiazem, verapamilo, warfarina, alcaloides ergotamínicos, triazolam, midazolam, disopiramida, fenitoína y ciclosporina, Estatinas	Aumento de concentración de macrólidos. Aumento de la concentración de digoxina (toxicidad digital). Aumento de la concentración de diltiazem, verapamilo (por inhibición del citocromo P450) Aumento de la concentración de estatinas y consiguiente aumento de rabiomilosis (por inhibición del citocromo P450 3A4).
Eritromicina	Antagonistas del calcio, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, ciclosporina, teofilina y warfarina. Digoxina Diltiazem, verapamilo Estatinas	Aumento de concentración de macrólidos. Aumento de la concentración de digoxina (toxicidad digital). Aumento de la concentración de diltiazem, verapamilo (por inhibición del citocromo P450) Aumento de la concentración de estatinas y consiguiente aumento de rabiomilosis (por inhibición del citocromo P450 3A4)
Clindamicina	Curarizantes, hidrocarburos anestésicos por inhalación. Eritromicina. Aminoglucósidos	Riesgo de bloqueo neuromuscular. Antagonismo Puede disminuir efecto bactericida.
Lincomicina	Eritromicina. Bloqueantes neuromusculares	Antagonismo. Aumenta la acción de estos fármacos
Penicilinas		
Amoxicilina	Alopurinol Anticoagulantes orales Antibióticos bacterioestáticos (cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina o sulfamidas).	Aumenta la posibilidad de rash (erupción cutánea), especialmente en pacientes hiperuricémicos. Potencia efecto anticoagulante. Estos fármacos pueden antagonizar su acción terapéutica.
Amoxicilina/clavulánico	Anticoagulantes orales	Potencia efecto anticoagulante
Ampicilina	Alopurinol Antibióticos bacterioestáticos	Potencia riesgo de rash cutáneo.
Oxacilina	Tetraciclina, eritromicina y cloranfenicol (bacterioestáticos). Probenecid	Antagonizan el efecto bacteriano de las penicilinas. Aumento de las concentraciones plasmáticas)
Polimixinas Colistina	Aminoglucósidos, cefalotina Bloqueantes neuromusculares (pancuronio, suxametonio) Sucralfato	Potenciación de la toxicidad. Disminución de los niveles plasmáticos de colistina.
Quinolonas	Fármacos que contengan aluminio, hierro, magnesio, o zinc. Antiácidos y sucralfato. Antiarrítmicos Suplementos de calcio Teofilina Warfarina	Disminución de absorción de fluoroquinolonas. Arritmias ventriculares Disminución de absorción Aumento de concentración de teofilina. Aumento de efecto anticoagulante.

Tabla 4. Interacciones entre antimicrobianos y otros fármacos en población geriátrica (continuación).

Ciprofloxacino	Antiácidos, sales de Fe y leche (y suplementos de calcio: formación de quelatos insolubles) Teofilina Warfarina AINES Ciclosporina Glibenclamida Probenecid Metoclopramida Fenitoína Metotrexato Omeprazol	Disminuye la absorción de ciprofloxacino Inhibe el metabolismo de teofilina y potencia su toxicidad. Monitorizar niveles de teofilina Aumenta el efecto anticoagulante. Pueden producir convulsiones. Aumento de las concentraciones plasmáticas de creatinina. Potencia el efecto de la glibenclamida. Aumento de las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino. Acelera la absorción de ciprofloxacino. Aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Disminución de las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino.
Levofloxacino, moxifloxacino.	Sales de hierro, antiácidos que contienen magnesio o aluminio, sucralfato, teofilina, AINES, probenecid y cimetidina, ciclosporina, antagonistas de la Vitamina K Medicamentos que prolongan el intervalo QT.	
Norfloxacino	Antiácidos, sales de Fe y leche (y suplementos de calcio) (formación de quelatos insolubles) Teofilina Anticoagulantes orales	Disminuye la absorción de ciprofloxacino Inhibe el metabolismo de teofilina y potencia su toxicidad. Monitorizar niveles de teofilina Si no se puede usar otro antibiótico, adelantar monitorización del INR
Ofloxacino	Antiácidos, sucralfato, sales de Fe y calcio (formación de quelatos insolubles)	Separar al menos 2 horas de la administración
Sulfamidas y trimetoprim		
Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)	Digoxina Fenitoína Sulfonilureas Warfarina Metotrexato Antifolatos	Aumento de concentración de fenitoína. Hipoglucemia Aumento del efecto anticoagulante
Trimetoprim	Digoxina, fenitoína, diuréticos ahorradores de potasio, antiácidos, azatioprina, dapsona, hidroclorotiazida, metotrexato, procainamida	Hiperpotasemia
Tetraciclinas	Fármacos que contengan aluminio, calcio, hierro, magnesio; antiácidos y subsalicilato de bismuto. Digoxina	Disminución de la absorción de tetraciclinas Aumento de la concentración de digoxina (toxicidad digital).
Doxiciclina	Diuréticos, litio, digoxina, teofilina, anticoagulantes, metotrexato, alcohol (uso crónico), antiepilépticos.	
Minociclina	Antiácidos con Fe, Al, Ca, Mg. Anticoagulantes Antibióticos bactericidas	Absorción disminuída. Aumenta acción de los anticoagulantes.
Tetraciclina y oxitetraciclina	Anticoagulantes orales. Antiácidos con Al, Fe, Ca o Mg, leche y alimento. No asociar con fármacos nefrotóxicos o hepatotóxicos ni con antibióticos bactericidas	Pueden requerir disminución de dosis. Absorción disminuida

Tabla 4. Interacciones entre antimicrobianos y otros fármacos en población geriátrica (continuación).

Otros antibacterianos		
Fosfomicina	Metoclopramida	Disminuye la absorción y concentraciones plasmáticas de fosfomicina.
Metronidazol	Warfarina Fenobarbital, fenitoína, cimetidina Alcohol (incluyendo el contenido de alcohol de los fármacos).	Aumento del efecto anticoagulante y del riesgo de hemorragias (aumento del INR) Efecto disulfiram.
Mupirocima	Evitar con otras preparaciones de uso cutáneo	

Tabla 5. Interacciones entre medicamentos utilizados habitualmente en ancianos y antimicrobianos.

GRUPOS DE FÁRMACOS	ANTIBIÓTICOS CON LOS QUE INTERACCIONAN	POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS
Inhibidores de la secreción ácida gástrica		
Antagonistas H ₂ , antiácidos, Inhibidores de la bomba de protones	Rifampicina, tetraciclinas, ketoconazol, itraconazol, cefuroxima, dapsona,	Disminución de la absorción del antimicrobiano
Anticoagulantes orales		
Warfarina	Metronidazol, amoxicilina/clavulánico, trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacino, eritromicina, antifúngicos azólicos (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol) Cefalosporinas	Aumento del INR (riesgo de sangrado) Hipoprotrombinemia (inhibición de la síntesis de factores de coagulación vitamina K dependientes)
Medicación cardíaca		
Antiarrítmicos	Eritromicina, claritromicina, fluorquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol, voriconazol	Prolongación del intervalo QT
Digoxina	Eritromicina, claritromicina, tetraciclinas, itraconazol, amfotericinaB	Aumento de la concentración de digoxina (toxicidad digitalica)
Verapamilo y diltiazem	Eritromicina, claritromicina, itraconazol, voriconazol, rifampicina	Aumento de la concentración del calcio antagonista
Agentes endocrinos		
Sulfonilureas	Trimetoprim/sulfametoxazol, antifúngicos azólicos (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol)	Aumento de la concentración de sulfonilurea, riesgo potencial de hipoglucemia
Alopurinol	Ampicilina, amoxicilina	Aumento del riesgo de rash
Colchicina	Claritromicina	Aumento de los niveles de colchicina
Agentes lipídicos		
Simvastatina o lovastatina	Eritromicina, claritromicina, antifúngicos azólicos (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol)	Aumento de la concentración de estatina, riesgo de rabiomiolisis
Estatinas	Daptomicina	Riesgo de rabiomiolisis
Medicación neurológica		
Fenitoína	Aciclovir, ciprofloxacino, rifampicina, fluconazol, metronidazol, trimetoprim/sulfametoxazol, doxiclina, itraconazol, ketoconazol	Disminución de los niveles de fenitoína, riesgo de convulsiones Aumento de los niveles de fenitoína Disminución de la concentración de antibiótico
Carbamazepina	Voriconazol, metronidazol, itraconazol, doxiclina, eritromicina, rifampicina, fluconazol, ketoconazol, isoniazida	Disminución de la concentración de antibiótico Aumento de la concentración de carbamazepina
IRSR, antidepresivos tricíclicos, IMAO	Linezolid	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico

Tabla 5. Interacciones entre medicamentos utilizados habitualmente en ancianos y antimicrobianos (continuación).

Vitaminas, minerales, y medicamentos que contienen cationes		
Calcio, hierro, suplementos de magnesio, sucralfato	Fluorquinolonas, tetraciclinas	Disminución de la concentración de antibiótico

2.6. Recomendaciones para el uso apropiado de antimicrobianos en ancianos

Las principales recomendaciones para la utilización de antimicrobianos en ancianos se podrían resumir de la siguiente manera^{2,22,44}.

1. Valorar la dosificación de antibióticos y la duración de tratamiento en función de la edad (>80 años), bajo peso corporal, inmovilizados con baja masa muscular, insuficiencia renal o enfermedades crónicas.
2. Dosificar los antimicrobianos según los cambios de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos teniendo en cuenta que la máxima dosis terapéutica no debería ser sacrificada por el hecho de evitar potenciales efectos adversos.
3. Estratificar el riesgo de los pacientes de infecciones graves e infecciones producidas por patógenos multi-resistentes en base al estado funcional y estilos de vida (por ejemplo, la institucionalización en residencias conlleva un mayor riesgo de infección por patógenos multi-resistentes).
4. Proporcionar terapia empírica de amplio espectro y de manera rápida a pacientes con enfermedad severa (sospecha de sepsis, neumonía severa,...), siguiendo las recomendaciones de las guías locales o datos del antibiograma si se dispone de él.
5. Retirar el tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y reducir la duración de tratamientos en base a la clínica del paciente y a la identificación del patógeno, para reducir la exposición a antibióticos, sin impacto negativo en los resultados clínicos.
6. Revisar la historia clínica para evitar contraindicaciones, alergias medicamentosas y otras interacciones con la situación clínica del paciente.
7. Revisar el histórico de medicación y seleccionar cuidadosamente los antimicrobianos para evitar interacciones farmacológicas graves.
8. Promover la notificación de las reacciones adversas de antibióticos en ancianos para aumentar los conocimientos clínicos en este tipo de población.

CONCLUSION

La población geriátrica, vulnerable a las infecciones y a los problemas asociados con la utilización de antibióticos, juega un importante rol en el desarrollo de patógenos resistentes y en la emergencia de procesos infecciosos severos. Este es un problema cada vez más grave, dado el envejecimiento progresivo de la población y la evolución de las resistencias a los antimicrobianos disponibles.

Los pacientes ancianos adquieren más frecuentemente infecciones por patógenos multi-resistentes y sufren más complicaciones graves de las infecciones, más efectos adversos de los antibióticos y más interacciones medicamentosas²⁵.

El tratamiento antibiótico debe ser elegido en función de los patógenos más frecuentemente asociados a las infecciones en el ámbito donde se habita, teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías locales aunque también sopesando factores específicos de los pacientes, como los cambios fisiológicos asociados a la edad (principalmente la función renal), la posibilidad de realizar un buen cumplimiento terapéutico, las comorbilidades, las posibles interacciones medicamentosas, los efectos adversos potenciales o la institucionalización en residencias^{3,15,18,20,22}.

Nuestro estudio aporta información sobre los cambios fisiológicos asociados a la edad y los riesgos de los antibióticos en las personas mayores. Son aspectos importantes a tener en cuenta a la hora de elegir un tratamiento adecuado, y que muchas veces no son bien conocidos por los profesionales sanitarios, ya que la información que se maneja habitualmente sobre los antibióticos se basa principalmente en su perfil de eficacia²².

Los profesionales sanitarios deben manejar este tipo de información para asegurar una prescripción antibiótica óptima en los pacientes mayores, en aras a disminuir los riesgos asociados y el desencadenamiento de reacciones adversas inesperadas que pueden llevar a ingresos hospitalarios evitables³⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Urrusuno R, Serrano Martino C, Corral Baena S, et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe

- 2ª edición. Sevilla: Distrito Sanitario Aljarafe y Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, 2012. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/>.
2. Hahn KL. The top 10 drug errors and how to prevent them. Em Pharm Assoc Annual Meeting. 2007. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/556487?src=mp>.
 3. Rodríguez-Julbe M, Ramírez-Ronda C, Arroyo E, Maldonado G, Saavedra S, Meléndez B, González G, Figueroa J. Antibiotics in older adults. PR Health Sci J. 2004; 23:25-33.
 4. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An undate. Arch Intern Med. 1997;157:1531-6.
 5. The American Geriatrics Society. American Geriatrics Society update Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012;60:616-31.
 6. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med. 2003;163:2716-24.
 7. Lund BC, Steinman MA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Beers criteria as a proxy for inappropriate prescribing of other medications among older adults. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/752613>.
 8. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008;46:72-86.
 9. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en pacientes mayores: los criterios STOPP/START. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009;44:273-9.
 10. Wenger NS, Roth CP, Shekelle P and ACOVE investigators. Introduction to the assessing care of vulnerable elders-3 quality indicator measurement set. J Am Geriatr Soc. 2007;55:S247-52.
 11. Hanlon JT, Schmadre KE, Smaasa GP, Weiberger M, Utrecht KM, Lewis IK et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol. 1992;45:1045-51.
 12. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the Priscus list. Dtsch Arztebl Int. 2010;107:543-51.
 13. Noreddin AM, Haynes V. Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for antibacterial agents in the elderly. Drugs Aging. 2007;24:275-92.
 14. Fichas técnicas de los medicamentos. Centro de Información online de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
 15. Garlington W, Schmadre KE, Sokol HN. Evaluation of infection in the older adult. UpToDate 2011. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
 16. Azar A, Balas ZK. Immune function in older adults. UpToDate 2011. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
 17. Martín Alcalde E, Molina Alcántara MC, Espinosa Gimeno E, Yela Gonzalo G. La farmacoterapia en el paciente anciano. Boletín Farmaco-terapéutico Castilla La Mancha. 2008, vol IX, nº 3.
 18. Faulkner C, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. Clin Infect Dis. 2005;40:997-1004.
 19. Strausbaugh LJ. Emerging health care-associated infections in the geriatric population. Emerg Infect Dis. 2001;7:268-71.
 20. Stalam M, Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. Infect Dis Clin North Am. 2004;18:533-49.
 21. Noreddin AM, El-Khatib WF, Haynes V. Optimal dosing design for antibiotic therapy in the elderly: a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. Rec Pat Antiinfect Drug Disc. 2008;3:45-52.
 22. Herring AR, Williamson JC. Principles of antimicrobial use in older adults. Clin Geriatr Med. 2007; 23:481-97.
 23. Mouton CP, Bazaldua OV, Pierce B, Espino DV. Common infections in older adults. Am Fam Physician. 2001;63:257.
 24. McCue JD. Antibiotic use in the elderly: issues and nonissues. Clin Infect Dis. 1999;28:750-2.
 25. Htwe TH, Mushtaq A, Robinson SB, Rosher RB, Khardori N. Infection in the Elderly. Infect Dis Clin N Ame. 2007;21:711-43.
 26. Chelsey L. Richard Jr. J. Infection control in long-term Care facilities. Am Med Dir Assoc 2007; S18-S25.
 27. Fernández Gómez Busto. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2007;42(Supl 1):39-50.
 28. Lindsay E. Nicolle. Resistant pathogens in urinary tract infections. JAG. 2002;50:S230-235.
 29. Judith A. O'Donnell, Hofmann MT. Urinary tract infections. How to manage nursing home patients with or without chronic catheterization. Geriatrics. 2002. 57:45-58.
 30. Montañés-Pauls B, Sáez-Lleó C, Martínez-Romero G. Ajuste de dosificación de medicamentos en pacientes ancianos institucionalizados. Farmacia Hospitalaria. 2009;33:43-7.
 31. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, McGeer A, Muder RR, Mylotte J, Nicolle LE et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001;22:120-4.
 32. High KP et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities 2008 (update by the Infectious Diseases Society of America). Clin Infect Dis. 2009;48:149-71.
 33. Ernst ME. Effectively treating common infections in residents of long-term facilities. Pharmacotherapy. 1999;19:1026-35.
 34. Garibaldi RA. Residential care and the elderly: the burden of infection. J Hospital Infection. 1999; 43:9-18.
 35. Kaltenbach G, Heitz D. Antibiotic-associated diarrhea in the elderly. Rev Med Interne. 2004. 25:46-53.
 36. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse events in older Americans. N Engl J Med. 2011;365:2002-12.
 37. Iannini PB. The safety profile of moxifloxacin and other fluorquinolones in special patient populations. Curr Med Res Opin. 2007;23:1403-13.

38. Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluorquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010; 27:193-209.
39. Melhus A. Fluorquinolones and tendón disorders. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:299-309.
40. Liu HH. Safety profile on the fluorquinolones: focus on levofloxacin. *Drug Saf*. 2010;33:353-69.
41. Bellon A, Perez-Garcia G, Coverdale JH, Chacko RX. Seizures associated with levofloxacin: case presentation and literatura review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:959-62.
42. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 2:S144-57.
43. Fernández Espínola S, Suárez Alemán C, Vela Márquez C, Bellosta Ymbert JM. Guía de uso adecuado de medicamentos en ancianos institucionalizados. Málaga: Distrito Sanitario Málaga, 2006.
44. Guía farmacoterapéutica de residencias para mayores. Comisión de Farmacia y Terapéutica de Centros Geriátricos. Consejería de Salud y Consumo. Gobierno Islas Baleares 2007. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/PDF/GFT_sociosanitarios.pdf.
45. Guía farmacogeriátrica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Consejería de Sanidad y Consumo, Comunidad de Madrid. 2004. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM_Publicaciones_FA&cid=1114187449931&language=es&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura.
46. Vyas H, Krishnaswamy G. Images in clinical medicine. Quinolone-associated rupture of the Achilles' tendon. *N Engl J Med*. 2007;357:2067.
47. Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Wong TY, Li PK. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy*. 2003;23:369-73.
48. Medicamentos e intervalo QT. *Boletín Terapéutico Andaluz*. 2003, vol 19, nº6.
49. Baciewicz AM, Sokos DR, Cowan RI. Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2003;37:182-6.
50. Lucena MI, Andrade RJ, Fernández MC, et al for the Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos (GEHAM)). Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology*. 2006.44:850-6.
51. Van Bambeke F, Tulkens PM. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18; Suppl 1:S17-23.
52. Interacciones de los fármacos más consumidos. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2004, vol 28, nº 1.