

Cuadernillo de Uso Racional de Antimicrobianos y Otros Recursos (URAR)

Comisión de USO ADECUADO DE RECURSOS

Sociedad Argentina de Infectología

El propósito de estos cuadernillos es el de otorgar una base racional para la utilización de los nuevos antimicrobianos, así como para la consideración de las nuevas indicaciones de las viejas drogas y para el uso de los métodos de diagnóstico. Se hará énfasis en las indicaciones, la dosificación -y las necesarias adecuaciones a peso y otras variables fisiológicas-, así como en aspectos de la reconstitución y conservación. No se pretende hacer una revisión bibliográfica exhaustiva de los temas, sino mostrar los resultados de esa tarea efectuada por miembros de la CUAR, pasada por el tamiz de la consideración de la evidencia disponible, con el objetivo de mejorar los resultados de nuestros pacientes y combatir la resistencia devenida del uso inadecuado de los antimicrobianos.

ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES ADULTOS MAYORES

MARZO 2018

Comisión de Uso Adecuado de Antibióticos y otros Recursos

Coordinadora: María José López Furst

Secretaria: Corina Nemirovsky

Integrantes: Laura Barcelona, Gisella Bejarano, Adriana Basombrío, Germán Bernardi, Aníbal Calmaggi, Liliana Clara, Angel Colque, Rosita Contreras, Lautaro de Vedia, Javier Desse, Eugenia Di Líbero, Marcelo Gañete, Martín Hojman, Vanesa Kaneshiro, Gustavo Lopardo, Fernando Mozun Tamborenea, Analía Mykietiuk, Carolina Osuna, Pedro Pesaq, Daniel Pryluka, Héctor Ralli, Claudia Rodríguez, Andrés Sandor, Pablo Scapelatto, Marcela Vera Blanch

USO DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES ADULTOS MAYORES

Autores:

Adriana Basombrío, Germán Bernardi, Javier Desse, Lautaro de Vedia, Vanesa Kaneshiro

Introducción

Un reporte del año 2015 señalaba que el 8,5% de la población mundial era mayor a 65 años de edad, esto representaba 617 millones de habitantes¹. Se estima que para el año 2050, ese porcentaje ascenderá al 21.4%². Este creciente grupo de personas adultas mayores es más vulnerable a las infecciones³, las cuales -a su vez - constituyen la principal causa de muerte, fundamentalmente en los países de ingresos bajos.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones en los adultos mayores son muy variables y distintas de las observadas en otros grupos etarios⁴, en parte debido a numerosos cambios fisiológicos que se producen en relación al envejecimiento (mala regulación de la temperatura corporal, malnutrición, déficit cognitivo, entre otros)⁵. En virtud de esto, el diagnóstico puede constituir un desafío, ya que por ejemplo, es infrecuente observar fiebre o escalofríos, por lo que el índice de sospecha de infecciones debe ser alto, especialmente ante cualquier modificación brusca en los signos vitales o cambios recientes no explicables en el estado funcional y/o mental del anciano. El diagnóstico también es complejo y a menudo tardío, debido a la presencia de dificultades en la toma de muestras (incapacidad de expectorar, dificultad en obtener cultivos de orina no contaminados), en la valoración del significado clínico de una muestra positiva, en la interpretación de la radiología y por las características del entorno donde está el anciano (dificultad para la movilización)⁶.

Las infecciones prevalentes en este grupo de pacientes son las siguientes^{7,8}: infecciones del tracto urinario (ITU), neumonías, infecciones de piel y estructuras relacionadas, gastroenteritis e infecciones asociadas a dispositivos protésicos.

En todos los casos, y debido –en parte- a las comorbilidades que suelen acompañar la vida adulta y los fenómenos de inmunosenescencia naturales, la incidencia y severidad de estas infecciones en pacientes adultos mayores son sustancialmente más importantes en comparación con la observada en grupos etarios de menor edad⁹. También se observan en ellos algunas particularidades de tipo epidemiológico que incrementan el riesgo de infección, como por ejemplo: la residencia en instituciones geriátricas, o bien la mayor

frecuencia de hospitalizaciones, con estadías más prolongadas y con mayor tasa de uso de catéteres o dispositivos externos. Finalmente, el traslado de un paciente desde un instituto de cuidados crónicos a un hospital y el posterior retorno a la institución puede favorecer la diseminación de patógenos resistentes dentro de la misma. Por otra parte, la prescripción de antimicrobianos (ATM) en las instituciones de cuidados crónicos es a menudo inapropiada: un estudio llevado a cabo en los Estados Unidos encontró entre un 25 y un 75% de prescripciones inadecuadas en este tipo de instituciones¹⁰.

El mayor riesgo de eventos adversos o de interacciones medicamentosas dañinas, y el potencial rol de los adultos mayores como reservorios de patógenos resistentes justifican una exhaustiva consideración de las reales necesidades de antibioticoterapia en cada caso. Por esta razón, y dadas las peculiaridades fisiopatológicas que se observan en esta población, es necesario considerar de manera especial el uso de antibióticos en ella.

La inmunosenescencia referida incluye: la declinación en los valores absolutos de inmunoglobulina; las células B disminuyen su activación con la consecuente proliferación. Existe una susceptibilidad única incrementada a las infecciones, en especial aquellas producidas por gérmenes capsulados. Hay disminución del número absoluto de células T y deterioro en la regulación con otros componentes de la inmunidad celular, así como barreras físicas vulnerables a la infección, con pérdida de la función ciliar, fragilidad cutánea y la mayor frecuencia de desarrollo de úlceras o isquemia. Otro aspecto a considerar es la malnutrición. La fisiología del envejecimiento lleva además, al retraso en la eliminación de medicamentos¹¹.

Por otra parte, el envejecimiento produce una alteración gradual de la microbiota intestinal. Dicha alteración se suma a la causada por el tratamiento antibiótico de las frecuentes infecciones en el anciano, conduciendo a un empeoramiento de la disbiosis microbiana y a un círculo de difícil resolución. Un claro ejemplo de esto último son las infecciones por *Clostridium difficile*¹².

Principios generales de la prescripción de ATM en ADULTOS MAYORES

Hay que tener en cuenta que, en general, la población de adultos mayores no está incluida en los estudios clínicos randomizados de registro, por lo que es importante tener en consideración las peculiaridades de este grupo etario. Se han publicado numerosas recomendaciones que enumeran los criterios mínimos a tener en cuenta para la iniciación de antibioticoterapia en la población anciana, especialmente en aquellos que residen en sitios de cuidados crónicos¹³. Estas guías enfatizan la importancia de iniciar el tratamiento

antibiótico sólo cuando existe un claro beneficio clínico potencial, y desaconsejan su uso en pos de evitar la promoción de resistencia.

Los tratamientos empíricos de espectro más amplio deben ser indicados con mucha cautela, debiéndose considerar el cambio hacia agentes de menor espectro (“descalamiento”) ni bien el patógeno sea identificado y siempre que sea razonable hacerlo según la evolución clínica del paciente, y así minimizar las probabilidades de desarrollo de resistencia y de potenciales eventos adversos.

Como ya se ha comentado, en los pacientes adultos mayores se ponen en juego numerosos cambios fisiopatológicos. Diversas comorbilidades y la disregulación inmunológica asociada a la edad, propias de estos pacientes, a menudo predisponen a una eficacia terapéutica sub-óptima. Por lo tanto, la administración de dosis óptimas constituye un punto crítico para evitar el desarrollo de resistencia¹⁴, utilizando los principios farmacodinámicos y el conocimiento detallado de la farmacocinética.

a. Consideraciones farmacocinéticas

Los cambios fisiológicos que ocurren con el envejecimiento afectan los parámetros farmacocinéticos de numerosos medicamentos, incluyendo los antimicrobianos¹⁵¹⁶ (Tabla 1), aunque la magnitud de estas alteraciones puede variar mucho de individuo a individuo. Estos cambios afectan a cada uno de los pasos que debe atravesar un ATM tras ser administrado:

Absorción: Uno de los principales cambios relacionados con la edad es la reducción en la secreción ácida gástrica (hipo o aclorhidria) debido a la disfunción de las células parietales de la mucosa del estómago. Algunos antimicrobianos (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, sulfonamidas, dapsona, pirimetamina, atazanavir) reducen significativamente su absorción en esta situación. Pero también es posible lo opuesto: los antimicrobianos ácido-lábiles (ej.: eritromicina, penicilina) pueden ver aumentada su absorción, llevando a concentraciones plasmáticas mayores que las esperadas, con mayor probabilidad de potenciales efectos adversos¹⁷. El flujo sanguíneo esplácnico, incluyendo la circulación tal tracto gastrointestinal, sufre un importante deterioro a partir de los 60-70 años.. Esto puede asociarse a una disminución en la absorción de algunas drogas como, por ejemplo, algunas fluoroquinolonas. De todos modos, las alteraciones en la absorción, si bien son impredecibles, en general son de consecuencias probablemente mínimas.

Distribución: Los cambios en la cantidad de agua corporal total (reducción de hasta el 15%) y en la proporción de tejido adiposo (se reduce casi a la mitad) determinan una

modificación del volumen de distribución y de la vida media para los antimicrobianos liposolubles (aumentan) e hidrosolubles (disminuyen). El índice cardíaco disminuye alrededor del 1% a partir de los 30 años; generalmente, el flujo sanguíneo se mantiene a nivel de los músculos esqueléticos y de las arterias coronarias y cerebrales, pero puede reducirse en el hígado, riñón y tracto gastrointestinal. Por lo tanto, las drogas dependientes del flujo sanguíneo hepático o renal (aminoglucósidos, glicopéptidos, betalactámicos, daptomicina) pueden tener una depuración más lenta. La reducción en los niveles de proteínas plasmáticas que se observa con frecuencia en los adultos mayores, junto con la mayor cantidad de medicaciones que reciben, puede llevar a una disminución en la unión de los antibióticos a las proteínas, aumentando la fracción plasmática libre.

Metabolismo: No se dispone de mucha información que permita caracterizar adecuadamente las alteraciones en el metabolismo de las drogas en las personas ancianas. En general se espera que esté reducido a causa de la disminución en el flujo sanguíneo hepático, de la masa hepática y de la actividad enzimática intrínseca de fase 1. Por lo tanto, las drogas que tienen un primer paso metabólico en el hígado (cloranfenicol, clindamicina) tendrán un incremento de sus niveles plasmáticos. Los sustratos del citocromo P-450, como los macrólidos, antifúngicos, azólicos y antiretrovirales pueden exhibir un aumento en la vida media en las personas ancianas¹⁵.

Excreción: Los diversos parámetros que evalúan la función renal, como la tasa de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y el *clearance* de creatinina, disminuyen con el correr de los años. En pacientes jóvenes con función renal estable, los niveles plasmáticos de creatinina, que es un producto del metabolismo muscular, sirven como un buen predictor de la función renal. Pero en personas ancianas, en las que la masa muscular está muy disminuida, la determinación de la creatinina plasmática puede sobreestimar la función renal verdadera. Por lo tanto, cuando se prescriben antibióticos de eliminación renal en adultos mayores se deben realizar ajustes de dosis o bien aumentar los intervalos de dosis. La ecuación de *Cockcroft & Gaulty* la MDRD son los predictores de la función renal más utilizados en pacientes adultos mayores¹⁸.

b. Impacto de la polifarmacia

Los pacientes adultos mayores presentan un elevado número de enfermedades concomitantes, por lo que es habitual que reciban múltiples tratamientos. En un estudio retrospectivo que incluyó pacientes mayores de 65 años de edad, se documentó una tasa

de polifarmacia (definida como la administración diaria de 5 o más medicamentos) del 39%¹⁹.

La polifarmacia se asocia con una elevada carga de eventos adversos relacionados con las drogas, así como de un importante riesgo de interacciones medicamentosas peligrosas, las que deben ser tenidas en cuenta cuando se prescriben antibióticos²⁰. Algunas de las interacciones farmacológicas con antibióticos más frecuentemente observadas en pacientes adultos mayores son exhibidas en la tabla 2²¹.

c. Eventos adversos inducidos por antibióticos

Es bien sabido que los eventos adversos inducidos por drogas (EAID) son muy comunes en los adultos mayores. La polifarmacia, las comorbilidades y las dificultades en la adherencia a las terapias, así como los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, contribuyen significativamente a esa mayor incidencia. En ese sentido, los antimicrobianos son rutinariamente incluidos en los listados de drogas asociadas con alto riesgo de EAID.

Los ajustes inadecuados de dosis de antibióticos en pacientes con disfunción renal es una de las principales causas de EAID en adultos mayores. En un estudio se observó que, sobre 1044 pacientes mayores de 80 años de edad, la tasa de errores en la dosificación de antibióticos alcanzaba el 34%²². Los beta-lactámicos y los aminoglucósidos eran los antibióticos con tasas de errores más elevados (50% y 65% respectivamente).

Las fluoroquinolonas, habitualmente consideradas como drogas muy seguras, se relacionan con una elevada tasa de eventos adversos en individuos añosos, posiblemente debido a que estos pacientes presentan a menudo comorbilidades y están polimedicados. Los estudios clínicos, en general no incluyeron este tipo de pacientes. Un ensayo de fase IV, que incluyó pacientes adultos mayores tratados con gatifloxacina, encontró una tasa de EAID (náuseas, vómitos, diarrea, y efectos sobre el SNC - mareos y alucinaciones) significativamente más elevada en los sujetos de más de 80 años de edad²³. También se comunicaron tasas elevadas de hipo o hiperglucemia durante el tratamiento con quinolonas²⁴, así como una mayor frecuencia de casos de torsión de punta en el ECG²⁵.

Otros eventos adversos, que son frecuentes en otras edades, aumentan sustancialmente su incidencia en el grupo de pacientes añosos: hepatotoxicidad frente a las drogas antituberculosas, nefrotoxicidad asociada a aminoglucósidos, toxicidad vestibular debida a aminoglucósidos, son algunos de los ejemplos más comunes.

Criterios a tener en cuenta al establecer un tratamiento empírico en personas mayores

- Evitar la polifarmacia y simplificar el tratamiento lo máximo posible
- Emplear ATB de vida media larga, que permitan la administración diaria
- Considerar la menor duración de tratamiento posible
- Elegir el ATB según flora que se espera encontrar, si no es posible hacer diagnóstico etiológico
- Evaluar costo/efectividad del tratamiento²⁶
- Tener en cuenta el peso de los pacientes a los fines de estimar adecuadamente la dosificación.
- Evaluar la vía de administración del ATB
- Asegurar hidratación y alimentación y medidas generales de cuidados
- Vigilar el impacto de la infección sobre de otras enfermedades asociadas
- Evaluar el lugar donde realizar el tratamiento
- Tener en cuenta los deseos y expectativas del paciente y/o de sus familiares al adecuar o decidir el tratamiento²⁷

Conclusiones

El grupo de adultos mayores es especialmente 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 adultos mayores 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 medicamentosas.

El tratamiento antibiótico debe ser elegido en función de los patógenos más frecuentemente asociados a las infecciones en el lugar en donde reside la persona, teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías locales aunque también balanceando 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.

Los profesionales de la salud deben manejar este tipo de información para asegurar una prescripción antibiótica óptima, con el fin de disminuir los riesgos asociados y el desencadenamiento de reacciones adversas inesperadas que pueden llevar a ingresos hospitalarios evitables²⁸.

Tabla 1. Consideraciones farmacocinéticas (Adaptado de Noreddin A.et al)¹⁷

Cambio fisiológico	Resultados	Parámetros Pk	Efecto Pk
Incremento de la proporción de tejido adiposo Disminución en el agua y la masa muscular total	Incremento de la acumulación de drogas lipofílicas. Disminución de la distribución de las drogas solubles en agua Disminución de las dosis estándar en el sitio de infección y en plasma	Volumen de distribución	Prolongación de la vida media de los medicamentos Incremento de la concentración estándar La dosis usual es inadecuada
Incremento de la proteinuria o disminución de albúmina producida por enfermedad crónica	Disminución de la albúmina en plasma	Volumen de distribución	Disminución de fracción de medicamentos unidas a proteínas Incremento de las drogas libres en plasma
Envejecimiento fisiológico Enfermedad hepática	Disminución del flujo sanguíneo hepático, o disminución de la función	Metabolismo de los medicamentos	Incremento de la vida media de los medicamentos con disminución del metabolismo hepático
Polifarmacia	Competencia por la CYP450	Metabolismo de la droga	Acumulación de medicamento no metabolizado Incremento de efectos adversos
Reducción función renal ERC Hemodiálisis	Disminución del flujo sanguíneo Disminución TFG	Eliminación renal de los medicamentos	Aumento de la vida media Acumulación en plasma Ajustar dosis

Tabla 2. Interacciones farmacológicas y antibióticos en pacientes adultos mayores (adaptado de Faulkner²¹)

Clase de antibiótico/agente	Agente interactuante	Potencial efecto clínico
Aminoglucósidos	Anfotericina B, ciclosporina, diuréticos de asa, tacrolimus, vancomicina	Nefrotoxicidad aditiva
Amoxicilina y ampicilina	Alopurinol	Rash
Fluoroquinolonas Ciprofloxacina	Fármacos que contengan aluminio, hierro, magnesio o zinc, antiácidos y sucralfato	Disminución de la absorción de las fluoroquinolonas
	Antiarrítmicos	Arritmias ventriculares
	Suplementos de calcio	Disminución de la absorción de ciprofloxacina
	Teofilina	Aumento de la concentración de teofilina
	Warfarina	Aumento del efecto anticoagulante
Linezolid	Agentes serotoninérgicos	Síndrome serotoninérgico
Macrólidos Azitromicina	Fármacos que contengan aluminio o magnesio	Disminución de la absorción de azitromicina
Claritromicina y eritromicina	Bloqueantes cálcicos, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, ciclosporina, digoxina, teofilina, warfarina	Aumento de las concentraciones o efectos de la droga interactuante; aumento de las concentraciones del macrólido
Metronidazol	Warfarina	Aumento de los efectos anticoagulantes
	Alcohol	Reacción disulfiram
Rifampicina	Antiácidos	Disminución de la absorción
	Antiarrítmicos, benzodiazepinas, bloqueantes cálcicos, corticoesteroides, digoxina, enalapril, estrógenos y/o progesterona, metadona, fenitoína, tamoxifeno, teofilina, valproato, voriconazol, warfarina	Disminución de la concentración o efecto de la droga interactuante
Tetraciclinas	Fármacos que contengan aluminio, calcio, hierro o magnesio, antiácidos y subsalicilato de bismuto	Disminución de la absorción de tetraciclinas

	Digoxina	Toxicidad de digoxina
Antifúngicos triazólicos	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina	Disminución de la concentración del antifungico
Itraconazol Voriconazol	Antiarrítmicos, benzodiazepinas, bloqueantes cálcicos, corticoesteroides, digoxina, sulfonilureas, warfarina	Aumento de la concentración o efecto de la droga interactuante
	Antiácidos, antagonistas receptor H2, inhibidores bomba de protones	Disminución de la absorción del antifúngico
	Fenitoína, inhibidores bomba de protones	Aumento de la concentración o efecto de la droga interactuante
Trimetoprima-sulfametoxazol	Fenitoína	Aumento de la concentración de fenitoín
	Sulfonilureas	Hipoglucemia
	Warfarina	Aumenot de los efectos anticoagulantes

Referencias

-
- ¹ He W, Goodkind D, Kowal P. An aging world: 2015. Washington, DC: U.S. Census Bureau; 2016. Available at: <https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2016/demo/p95-16-1.pdf>. Accessed February 6, 2018
 - ² Cohen JE. Human population: the next half century. *Science*. 2003; 302:1172–5.
 - ³ Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. van Duin D. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):973-8.
 - ⁴ Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002 nov;2(11):659-66
 - ⁵ El Chakhtoura NG, Bonomo RA, Jump RLP. Influence of Aging and Environment on Presentation of Infection in Older Adults. *Infect Dis Clin N Am* 2017; 31:593–608
 - ⁶ Miralles, R. Aspectos clínicos de las infecciones en Geriátría. *Enferm. Infecc.Microbiol. Clin*.1996; 14: 207-209
 - ⁷ High KP, Bradley SF, Gravenstein S, Mehr DR, Quagliarello VJ, Richards C, 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
 - ⁸ Mascaró et al. Infecciones en el paciente anciano. *Revista Española Geriátría y Gerontología* 2009; 44(5):280-288
 - ⁹ Bellmann-Weiler R, Weiss G. Pitfalls in the Diagnosis and Treatment of Infections in Elderly Patients- A Mino-Review. *Gerontology* 2009;55:241-249
 - ¹⁰ Jump RL, Olds DM, Jury LA, et al. Specialty care delivery: bringing infectious disease expertise to the residents of a Veterans Affairs long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(5):782–7.
 - ¹¹ Weber, S. Antibacterial Agents in the Elderly. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 23, (2009), 881-898
 - ¹² Claesson MJ et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488: 178-84
 - ¹³ Carmen M. Faulkner, Heather L. Cox, and John C. Williamson. Unique Aspects of Antimicrobial Use in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (7):997-1004
 - ¹⁴ Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:521-27
 - ¹⁵ Scibona P, Angriman F, Vazquez C, Ferreyro BL, Perelsztejn AG, Simonovich VA et al. Individualization of drug therapy in older people. *Rev Clin Geron* 2014;24:145-157
 - ¹⁶ Noreddin, AM.; El Kathib, W.; Haynes, V. Optimal Dosing Design for Antibiotic Therapy in the Elderly. *Anti-Infective Drug Discovery*, (2008) Vol 3 (1), 45-52
 - ¹⁷ Pucino F, Beck CL, Seifert RL, Strommen GL, Sheldon PA, Silbergleit IL. *Pharmacogeriatrics. Pharmacotherapy*. 1985; 5:314-26.
 - ¹⁸ Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999; 130:461-70
 - ¹⁹ Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander M, Svardsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1004-9.
 - ²⁰ Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001; 38:666-71
 - ²¹ Faulkner CM, Cox VL, Williamson JC. Unique Aspects of Antimicrobial Use in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):997-1004
 - ²² Hu K, Matayoshi A, Stevenson FT. Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient. *Am J Med Sci* 2001; 322:133-6
 - ²³ Nicholson SC, High KP, Gothelf S, Webb CD. Gatifloxacin in community-based treatment of acute respiratory tract infections in the elderly. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44:109-16.
 - ²⁴ Biggs WG. Hypoglycemia and hyperglycemia associated with gatifloxacin use in elderly patients. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16:455-7
 - ²⁵ Amankwa K, Krishnan SC, Tisdale JE, et al. Torsades de pointes associated with fluoroquinolones: importance of concomitant risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:242-7

²⁶García Rodríguez JA; Barberán, M.; Gonzalez, J.; Mensa, J. et al. Los médicos de APS y el tto de las infecciones geriátricas: creencias vs comportamiento En: informe acerca del uso racional de los antimicrobianos en geriatría. Scientific Communication Management, SL 2002: p 22-28

²⁷Fernandez Urrusuno,R.; Corral Baena, S.; Montero Balosa MC.; Llamas Rodriguez, L. Serrano Martino, C.; Flores Dorado, M. Riesgos asociados a la utilización de antimicrobianos en personas mayores. Ars Pharm. 2013 54 (3): 19-36

²⁸Herring, AR., Williamson JC. Principles of antimicrobial use in older adults. Cli. Geriatr. Med. 2007;23: 481-497