



Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con el uso de antibióticos en adultos mayores

Pharmacokinetics and pharmacodynamics related to the use of antibiotics in the elderly

¹**Dra. Lincey Brenes González**

Hospital San Carlos, Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-3006-3822>

²**Dr. Dany Montero Valverde**

Hospital Manuel Mora Valverde - Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), Puntarenas, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-0752-7756>

³**Dr. Ignacio Abarca Brenes**

Hospital Manuel Mora Valverde - Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), Puntarenas, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-3050-3480>

Recibido
31/01/2022

Corregido
10/02/2022

Aceptado
05/03/2022

RESUMEN

Las personas adultas mayores representan un porcentaje creciente de la población mundial, y el uso de antimicrobianos en este grupo etario es bastante frecuente. Por esta razón, comprender los cambios implicados con el envejecimiento y el impacto que tienen sobre estos fármacos, permite realizar un uso adecuado de estos, llevando a la menor tasa de complicaciones posible y evitando el desarrollo de gérmenes multiresistentes. Conforme avanza la edad, ocurren cambios importantes en el tracto gastrointestinal y el sistema renal, que influyen de manera importante en la forma en que un fármaco es absorbido, metabolizado y excretado, así como el efecto deseado que va a ejercer en el organismo. El aumento de la prevalencia de enfermedades, así como los factores independientes de la edad, como el estilo de vida, pueden influir aún más en los efectos farmacológicos. Además, dada la polifarmacia frecuente en las personas de edad avanzada, el riesgo de interacciones farmacológicas es otro factor importante a tomar en cuenta previo a la prescripción de cualquier medicamento.

PALABRAS CLAVE: antibióticos; adulto mayor; farmacocinética; farmacodinamia.

ABSTRACT

Older adults represent a growing percentage of the world's population, and the use of antimicrobials in this age group is quite frequent. For this reason, understanding the changes involved with aging and the impact they have on these drugs allows them to be used



appropriately, leading to the lowest possible rate of complications and avoiding the development of multi-resistant germs. As age advances, important changes occur in the gastrointestinal tract and the renal system, which have a major influence on the way a drug is absorbed, metabolized and excreted, as well as the desired effect it will have on the body. Increasing disease prevalence, as well as age-independent factors such as lifestyle, may further influence pharmacological effects. In addition, given the frequent polypharmacy in the elderly, the risk of drug interactions is another important factor to take into account prior to prescribing any medication.

KEY WORDS: antibiotics; elderly; pharmacokinetics; pharmacodynamics.

¹Médica especialista en Geriatría y Gerontología, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. [MED12422](#). Correo: lindsaybrenes@gmail.com

²Médico especialista en Geriatría y Gerontología, graduado de la Universidad de Hispanoamericana (UH). Cód. [MED11130](#). Correo: dannymonterov0409@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16518](#). Correo: igabarca95@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos, los adultos mayores de 65 años constituyen el 14,5% de la población. Se estima que, en este país, dicha población aumentará en un 20% para el año 2030. A nivel mundial, se espera que haya más de 2000 millones de personas de 60 años o más para el año 2050. Los adultos mayores tienen un mayor riesgo de presentar infecciones bacterianas en comparación con los adultos jóvenes, en relación no solo con el envejecimiento per se, sino también con múltiples enfermedades predisponentes subyacentes. Las infecciones bacterianas más frecuentes en esta subpoblación son las infecciones del tracto urinario, la neumonía y las infecciones de la piel y los tejidos blandos (1,2).

Con una población creciente de adultos mayores y una resistencia a los antimicrobianos en aumento, es importante que se comprenda cómo utilizar los antimicrobianos de manera efectiva y segura. La resistencia antimicrobiana repercute tanto en los pacientes como en el sistema de salud, por fracaso del tratamiento, debido a que los microorganismos ya no son susceptibles al antibiótico; esto genera mayor invalidez por enfermedad y muerte, hay estancia

prolongada en el hospital debido a la falla del tratamiento, y aumenta el gasto financiero por el costo de usar otras terapias. Además, estos representan el 15-30% del gasto en medicamentos, el mayor de cualquier grupo de fármacos (2,3). Las enfermedades infecciosas representan una de las principales causas de morbimortalidad en los países en desarrollo, elevándose aún más por el fenómeno de inmunosenescencia que se da conforme la edad avanza, esto debido a una disminución de la función inmunitaria tanto cuantitativa como cualitativa (3,4). Este artículo se centrará en exponer los aspectos farmacológicos más relevantes que deben tomarse en cuenta a la hora de prescribir antibióticos en el paciente adulto mayor, con el objetivo no solo de proporcionar una terapia adecuada, sino también de minimizar las interacciones medicamentosas, los efectos adversos y la resistencia antimicrobiana, que constituye un problema creciente en la práctica médica actual.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica de los principales artículos y estudios científicos encontrados en los idiomas inglés y español, entre los años 2017 y 2021, por

medio de bases de datos médicas como MEDLINE, PubMed, Cochrane Library y SciELO. Las palabras clave utilizadas fueron “antibióticos en adulto mayor”, “farmacocinética de los antibióticos”, y “farmacodinamia de los antibióticos”. Se escogieron 19 artículos, los cuales fueron leídos de forma completa, y se seleccionó la información más relevante para cumplir con el objetivo de esta publicación.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS CON EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento se caracteriza por cambios significativos en la composición de los tejidos corporales y por un deterioro fisiológico progresivo de varias funciones orgánicas. La masa grasa total aumenta, y esto puede ir acompañado de disminución del agua corporal total y masa magra. Se ha estimado que el porcentaje de grasa corporal entre las personas de 70 años o más es alrededor del 25% en los hombres y el 40% en las mujeres, valores más o menos 1.5 veces superiores a los observados en los adultos jóvenes de 20 a 29 años (1,2). Además, problemas como el deterioro cognitivo, o los trastornos visuales o auditivos, que son comunes en la población adulta mayor, pueden dificultar la administración correcta y la adherencia al tratamiento (5).

Cambios en la función hepática en los adultos mayores

Entre los cambios documentados en los adultos mayores, se encuentra una disminución del tamaño hepático entre un 20% y un 40% a lo largo de la vida adulta, así como una reducción de su flujo sanguíneo de entre un 40% y un 60% en comparación con el flujo sanguíneo a este órgano en adultos jóvenes. Con el envejecimiento, se ha descrito además una disminución de la capacidad fagocitaria de las células de Kupffer y una reducción de la

actividad del citocromo P450 (CYP450). Estas alteraciones funcionales pueden contribuir con la aparición de enfermedades hepáticas, de las cuales, una de las causas etiológicas podría ser el uso inadecuado de algunos medicamentos, secundario al déficit en el proceso de biotransformación de sustancias exógenas en las que interviene el citocromo P450 (5,6). La reducción del flujo sanguíneo hepático tiene importancia en el metabolismo de los fármacos, cuya extracción se efectúa básicamente en el primer paso de la circulación a través del hígado (5,6).

Los cambios en el aclaramiento hepático relacionados con la edad pueden variar mucho según el tipo de enzimas metabolizantes. Con respecto a la actividad de las enzimas de fase 1, oxidación-reducción, se ha demostrado que las oxidasas del CYP450 pueden disminuir en aproximadamente un 30% entre las personas de 70 años o más en comparación con los adultos jóvenes. Esto puede afectar especialmente a la isoforma citocromo 3A4 (CYP3A4), y puede conducir a una disminución significativa en la tasa de eliminación de los sustratos de CYP3A4. Se ha estimado que el aclaramiento de los sustratos de CYP3A4 puede disminuir entre 30% y 50% en las personas de 65 años en comparación con los adultos jóvenes (1,6). La actividad de las enzimas sintéticas de fase 2, como uridina difosfato glucoronil transferasa (UDP) y glutatión S-transferasa, generalmente se conserva, de modo que el aclaramiento de los fármacos moderadamente lipofílicos, que son biotransformados por estas enzimas, a menudo no se modifica y es muy similar al observado entre los adultos jóvenes (1).

Cambios en la función renal en los adultos mayores

Con respecto a la función renal y la eliminación de fármacos, se sabe que la

función renal disminuye con el envejecimiento. En consecuencia, el aclaramiento de los antibióticos hidrofílicos que se eliminan principalmente por vía renal puede disminuir significativamente aún sin la presencia de disfunción renal en comparación con los adultos jóvenes. Por esta razón, se recomiendan adaptaciones de la dosis tomando en cuenta el aclaramiento de creatinina, sin embargo, estas adaptaciones son diferentes para los distintos antibióticos en relación con el perfil específico de seguridad y la tolerabilidad (índice terapéutico) de cada agente (1,7,8).

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS OCURRIDOS CON EL ENVEJECIMIENTO

Los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento y las comorbilidades alteran la distribución, el metabolismo, la excreción y las interacciones entre fármacos. En ocasiones, se requieren reducciones de la dosis de antibióticos en adultos mayores debido a cambios en la función renal o predisposición a efectos secundarios importantes. Además, las interacciones de los antibióticos son más frecuentes porque la mayoría de los adultos mayores utilizan más medicamentos de forma crónica. Tras la administración de un fármaco, este sufre procesos que condicionan su cinética y el perfil concentración-tiempo. La penetración a los tejidos depende de variables como la difusión, el transporte activo, la liposolubilidad, y la unión a proteínas. Estas son variables que a menudo cambian con el envejecimiento y que en ocasiones no se consideran a la hora de prescribir la dosis y el tiempo de terapia (9).

Absorción

A nivel del tracto gastrointestinal, existe una serie de factores que, a mayor edad, pueden afectar la absorción de los fármacos.

Entre ellos se puede mencionar el aumento del pH gástrico, ya sea por una reducción de la producción de ácido relacionada con la edad, o el uso frecuente de medicamentos reductores de ácido, la disminución del área de superficie intestinal y del flujo sanguíneo esplácnico, y la disminución del vaciamiento gástrico y la actividad peristáltica que puede retrasar la absorción (2,10). Varios antibióticos actualmente disponibles tienen una biodisponibilidad oral de buena a excelente (por ejemplo, las fluoroquinolonas, los triazoles y las oxazolidinonas); sin embargo, con los cambios relacionados con la edad también se afectan otras vías de absorción, como la dérmica, la bucal y la conjuntival (10). Se ha establecido que algunos antimicrobianos como el itraconazol, las sulfonamidas, la dapsona y la pirimetamina exhiben una absorción reducida en la población adulta mayor (11,12).

Distribución

El volumen de distribución no representa compartimentos anatómicos o fisiológicos reales, y se ve afectado por una variedad de factores que incluyen la unión a proteínas plasmáticas, la lipofilia, la unión a tejidos y los transportadores de membrana. Con la edad, como se mencionó anteriormente, el tejido adiposo aumenta y la masa muscular disminuye, lo que afecta la eliminación de agentes antibióticos altamente lipofílicos como la rifampicina, las fluoroquinolonas, los macrólidos, las oxazolidinonas, las tetraciclinas, la anfotericina B y la mayoría de los antimicóticos imidazólicos (2,10). La disminución del agua corporal total relacionada con la edad, contrae el volumen de distribución de los fármacos hidrófilos (por ejemplo, los aminoglucósidos, los betalactámicos y los glicopéptidos). Los fármacos que tienen unión a las proteínas también se pueden afectar si existe disminución de la albúmina circulante,

resultando en un aumento de las concentraciones de droga (2,10).

Se debe tener claro que, para los pacientes de edad avanzada con infecciones graves, el tratamiento con fármacos hidrofílicos, como aminoglucósidos y glicopéptidos, se debe iniciar siempre con dosis de carga completas, cuando se recomiende. Los ajustes de la función renal solo se aplican a los regímenes de mantenimiento subsiguientes (2,10).

La proporción del tejido adiposo en relación con el peso corporal total se estima que aumenta entre 18% y 33% en hombres de edad avanzada, y de 33% a 48% en mujeres de edad avanzada.

Debido a este aumento en el porcentaje de grasa corporal, el volumen aparente de distribución de fármacos liposolubles aumenta con la edad. Si la dosis no se modifica, puede resultar en la acumulación y un efecto prolongado de los fármacos (11).

Metabolismo

El flujo sanguíneo esplácnico disminuye con la edad, lo que también reduce el metabolismo de primer paso y, por lo tanto, aumentan las concentraciones séricas de fármacos metabolizados en este paso, como lo son los macrólidos, las fluoroquinolonas (excepto levofloxacino), la clindamicina, las tetraciclinas, los antifúngicos imidazólicos (excepto fluconazol), la trimetoprima/sulfametoxazol y la rifampicina. Las alteraciones en el metabolismo de primer paso afectan solo a los antibióticos administrados por vía oral (10).

El metabolismo hepático de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) disminuye con la edad, siendo los sistemas enzimáticos del CYP450 las vías primarias. Las vías de la fase II (metilación, sulfatación, acetilación, glucuronidación, etc.) no se ven afectadas en gran medida por la edad. Algunos medicamentos se metabolizan por

las vías de fase I, seguidas por el metabolismo de fase II, pero muchos otros son metabolizados solo por uno u otro (2,5,10).

Debido al mayor número de medicamentos que se recetan típicamente para pacientes de edad avanzada, los cuales pueden interactuar con los antibióticos a través del CYP450 u otros mecanismos, y a la escasez de datos que se tienen en esta área, actualmente no hay una delimitación clara con respecto a cuál de estos cambios metabólicos predominará en un paciente determinado (2,5,10).

Eliminación

Con la edad, el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular disminuyen, resultando también en un menor aclaramiento de los fármacos eliminados por vía renal. Los pacientes mayores de 80 años tienen una disminución del 40% en la función renal en comparación con los adultos de mediana edad. La disminución del aclaramiento renal de los antibióticos es directamente proporcional al aumento de la vida media. Es importante destacar que el aumento de la semivida no solo requiere una disminución de la dosis diaria para evitar la toxicidad, sino que también altera el tiempo necesario para lograr concentraciones séricas adecuadas. Esto es importante sobre todo para los medicamentos con índices terapéuticos estrechos, los cuales en los adultos mayores pueden ser aún más estrechos (por ejemplo, vancomicina, aminoglucósidos) (10,13). La mayoría de los agentes antibióticos, incluidos la mayoría de los betalactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, vancomicina y sulfonamidas, se excretan por los riñones. Los dos procesos fisiológicos más importantes implicados en la excreción renal son la filtración glomerular y la secreción tubular activa a nivel de los túbulos proximales. La

reabsorción renal es un proceso pasivo por el cual los medicamentos vuelven al cuerpo a través de la red capilar peritubular. La disminución del volumen y el peso del riñón, asociada a la edad, se correlaciona bien con la pérdida del número total de glomérulos; además, ocurre una disminución del flujo sanguíneo renal debido a cambios vasculares intrarrenales relacionados con la edad y la pérdida de la capacidad de excreción y reabsorción tubular en la población que envejece (7,14). Debido al deterioro habitual de la función renal con la edad, los pacientes geriátricos están en riesgo de una mayor disminución del filtrado glomerular debido a procesos patológicos como la deshidratación, la enfermedad cardíaca, la *diabetes mellitus* y la hipertensión (11,15).

CAMBIOS FARMACODINÁMICOS EN EL ENVEJECIMIENTO

Los parámetros farmacodinámicos definen la relación entre la concentración de antimicrobianos y el efecto observado sobre el patógeno diana en el cuerpo. Los factores que contribuyen a la farmacodinamia incluyen la concentración máxima del fármaco (C_{max}), el área bajo la curva de eliminación (AUC), la concentración mínima inhibitoria (MIC) del organismo, la duración de los efectos bactericidas, los efectos post-antibióticos, la tasa de tiempo de muerte y la tasa de desarrollo de resistencia (11,16).

Los antimicrobianos exhiben su destrucción en función de la dependencia del tiempo, la dependencia de la concentración o una combinación de dependencia del tiempo y la concentración, definida como la relación AUC:MIC. La MIC se define como la concentración mínima de un fármaco antibacteriano que previene el crecimiento visible de un organismo, generalmente un aumento de diez veces en la densidad de unidades formadoras de colonias bacterianas (UFC) (11,16). El grupo de

antibacterianos dependientes del tiempo se correlacionan mal con la concentración pico sérica, más bien, el mejor predictor del éxito clínico es la cantidad de tiempo en que la concentración del fármaco antibacteriano permanece por encima de la MIC.

El grupo de antibacterianos dependientes de la concentración, la tasa y la extensión de la actividad bactericida de estos fármacos aumentan proporcionalmente a medida que suben las concentraciones del fármaco, incluso cuando las concentraciones están sustancialmente por encima de la MIC del organismo (6,11).

Acción dependiente del tiempo

La acción dependiente del tiempo es el porcentaje acumulativo de tiempo en el que la concentración de fármaco libre supera la MIC del organismo. Para algunos antibióticos, la destrucción de bacterias se correlaciona mejor con la cantidad de tiempo en las que las concentraciones superan un cierto umbral, generalmente la MIC.

Este sería un modelo de farmacodinamia conocido como destrucción de bacterias dependiente del tiempo ($T > MIC$) (10).

La dependencia del tiempo implica la independencia de la concentración. Para estos fármacos, cuando se alcanza una concentración óptima, el aumento adicional de la concentración no aumenta la tasa de muerte bacteriana, posiblemente debido a que los sitios de unión disponibles se acercan a la saturación (6,10,11).

Los ejemplos prototípicos de antimicrobianos dependientes del tiempo son los betalactámicos, que incluyen a las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos. En el caso de las penicilinas y los carbapenémicos, la destrucción máxima se produce cuando la concentración de antibiótico se mantiene por encima de la MIC durante al

menos 40% a 50% del intervalo de dosificación ($T > MIC$), mientras que las concentraciones de cefalosporinas deben alcanzar entre el 60% y el 70% $T > MIC$ (6,9).

El porcentaje de tiempo por encima de la MIC es muy importante en la dosificación de betalactámicos, ya que estos fármacos exhiben poco o ningún efecto posterior a su administración y no suprimen el crecimiento bacteriano después de la exposición, lo que permite que los microorganismos continúen su crecimiento (17).

Acción dependiente de la concentración

La tasa de destrucción bacteriana de los antibióticos cuyos sitios de acción se encuentran intracelularmente (inhibición de la síntesis de proteínas a través de la unión de ribosomas, interferencia con el superenrollamiento del ADN y la transcripción, entre otros), suele depender de la concentración del antibiótico, siendo la correlación más fuerte que la relación entre la concentración máxima (C_{max}) y la MIC.

Para los pacientes mayores con función renal disminuida que están siendo tratados con este tipo de medicamentos, la reducción de los regímenes de dosificación se logra aumentando el intervalo de dosificación (por ejemplo, cambiando de 6 a 8 horas, de 12 a 24 horas) y manteniendo la misma dosis, maximizando así las concentraciones séricas máximas (10). La acción dependiente de la concentración se maximiza mediante la C_{max} en un intervalo de dosificación dividido por la MIC. Los ejemplos prototípicos de fármacos antimicrobianos dependientes de la concentración son los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas, las polimixinas, la daptomicina y el metronidazol (18).

Acción dependiente de la concentración y el tiempo

La destrucción bacteriana dependiente de la concentración y del tiempo ocurre cuando el efecto antimicrobiano está definido por el AUC del fármaco libre durante un período de 24 horas dividido por la MIC. La vancomicina, la daptomicina, el linezolid y las fluoroquinolonas son ejemplos de fármacos con este tipo de acción. Tanto la linezolid como la vancomicina han demostrado una mayor eficacia clínica cuando se maximiza el AUC:MIC, particularmente en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior (19).

CONCLUSIONES

Las personas de edad avanzada presentan cambios fisiológicos que los ponen en mayor riesgo de sufrir tanto procesos infecciosos como reacciones adversas. Dado lo anterior, es importante tener una mejor comprensión de la forma en que el envejecimiento influye en la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas, especialmente con los antimicrobianos.

El aumento de la masa grasa, la disminución de la masa muscular y del agua corporal total, así como la alteración fisiológica de la función renal y hepática, deben tomarse en cuenta antes de prescribir estos medicamentos. Una gran parte de los antibióticos se elimina por vía renal, por lo que siempre se recomienda calcular tasa de filtración glomerular (TFG) para brindar una dosis adecuada según la función renal, siendo la fórmula CKD-EPI el método más práctico y recomendado actualmente. No debe olvidarse considerar otras variables que no siempre son analizadas en la práctica clínica, como el peso del paciente, el tipo de infección y su severidad.

La cobertura antibiótica debe indicarse siempre bajo un contexto clínico o datos de laboratorio que demuestren un proceso infeccioso, y no demorar su inicio.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2018;14(10):1087–100. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2018.1528226>
2. Giarratano A, Green SEL, Nicolau DP. Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2018;13:657–67. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s133640>
3. Buowari YD. Antibiotic resistance in the elderly. *J Ageing Res Healthc* [Internet]. 2017;1(4):11–4. doi: <http://dx.doi.org/10.14302/issn.2474-7785.jarh-16-1396>
4. Chandrasekhar D, Manaparambil H, Parambil JC. Outcome assessment of intervention on appropriateness of antibiotic use among geriatric patients: A prospective interventional study from a tertiary care referral hospital. *Clin Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2019;7(4):536–41. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cegh.2018.12.005>
5. Reeve E, Trenaman SC, Rockwood K, Hilmer SN. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in older people with dementia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2017;13(6):651–68. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2017.1325873>
6. Andres TM, McGrane T, McEvoy MD, Allen BFS. Geriatric pharmacology: An update. *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2019;37(3):475–92. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.007>
7. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2017;49(11):1979–88. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-017-1682-z>
8. Aloy B, Launay-Vacher V, Bleibtreu A, Bortolotti P, Faure E, Filali A, et al. Antibiotics and chronic kidney disease: Dose adjustment update for infectious disease clinical practice. *Med Mal Infect* [Internet]. 2020;50(4):323–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.06.010>
9. Distribución del fármaco en los tejidos [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado el 28 de enero de 2022]. Recuperado a partir de <https://www.msdmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/distribuci%C3%B3n-del-f%C3%A1rmaco-en-los-tejidos>
10. Benson JM. Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in older adults. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2017;31(4):609–17. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.011>
11. Gallagher JC, MacDougall C. *Antibiotics Simplified*. 4a ed. Sudbury, MA, Estados Unidos de América: Jones and Bartlett; 2018.
12. Nau R, Seele J, Djukic M, Eiffert H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in central nervous system infections. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2018;31(1):57–68. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/qco.0000000000000418>
13. de Lastours V. Faut-il proposer une adaptation posologique lors d'une antibiothérapie?. *Rev Med Interne* [Internet]. 2017;39(3):171–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2017.06.009>
14. Levey AS, Inker LA. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: A state of the art review: State of the art review for clinical pharmacology and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;102(3):405–19. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.729>
15. Falcone M, Paul M, Tiseo G, Yahav D, Prendki V, Friberg LE, et al. Considerations for the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020;22:325–33. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.022>
16. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2020;77(11):835–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>
17. Eyler RF, Shvets K. Clinical pharmacology of antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019;14(7):1080–90. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.08140718>
18. Yoshikawa TT, Norman DC. Geriatric infectious diseases: Current concepts on diagnosis and management. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2017;65(3):631–41. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.14731>
19. Arnold FW. How antibiotics should be prescribed to hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia. *Drugs Aging* [Internet]. 2017;34(1):13–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-016-0423-9>