



Junio de 2022

Nuevos conceptos del antibiograma¹

Siguiendo las recomendaciones del Comité Europeo para las Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST, por European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing) y del Comité Español del Antibiograma (COESANT), se han modificado las categorías clínicas de los resultados de los estudios de sensibilidad antibiótica. Hasta el año pasado, las tres categorías interpretativas eran estas: sensible (S), intermedia (I) y resistente (R). Sin embargo, desde el año pasado las categorías son las siguientes: sensible dosificación estándar (S), sensible exposición incrementada (I) y resistente (R).

Sensible dosificación estándar

El antimicrobiano puede administrarse en las dosis habituales.

Sensible exposición incrementada

Hay una alta probabilidad de éxito terapéutico si se optimiza la dosis ajustando la posología y/o el modo de administración, de modo que se alcancen concentraciones altas en el foco de infección.

En estos casos habrá que recurrir a alguna de las estrategias siguientes para incrementar la exposición al antimicrobiano:

- Aumentar la dosis y/o la frecuencia de administración (tablas 1 y 2).
- Modificar la forma de administración; por ejemplo, con perfusiones continuas en el caso de los betalactámicos (tabla 3).

Resistente

El antimicrobiano testado no debe emplearse para tratar la infección.



Junio de 2022

Tabla 1. Antimicrobianos que requieren dosis más elevadas en infecciones por microorganismos sensibles a exposición incrementada

Antimicrobiano	Dosis estándar	Dosis para sensible exposición incrementada	Observaciones
Ampicilina	2 g cada 8 h IV	2 g cada 6 h IV	Meningitis: 2 g cada 4 h IV
Amoxicilina	500 mg cada 8 h VO	1 g cada 8 h VO	ITUNC: 500 mg cada 8 h VO
Amoxicilina/clavulánico IV	1 g/0,2 g cada 8 h IV	2 g/0,2 g cada 8 h IV	
Amoxicilina/clavulánico VO	500/125 mg cada 8 h VO	875/125 mg cada 8 h VO	ITUNC: 500/125 mg cada 8 h VO
Aztreonam	1 g cada 8 h IV	2 g cada 6 h IV	Hay que limitar el uso al mínimo por utilidad en el tratamiento de microorganismos multirresistentes
Cefadroxiilo	0,5-1 g cada 12 h VO	—	
Cefazolina	1 g cada 8 h IV	2 g cada 8 h IV	
Cefepima	1 g cada 8 h o 2 g cada 12 h IV	2 g cada 8 h IV	
Cefotaxima	1 g cada 8 h IV	2 g cada 8 h IV	
Ceftarolina	600 mg cada 12 h IV	600 mg cada 8 h IV	IPPBC: <i>S. aureus</i> con MIC 4 mg/L: hay que tratarlo con dosis altas
Ceftazidima	1 g cada 8 h IV	1 g cada 6 h o 2 g cada 8 h IV	
Ceftriaxona	2 g cada 24 h IV	2 g cada 12h o 4 g cada 24 h IV	Meningitis: hay que administrar dosis altas Gonorrea no complicada: 0,5-1 g IM en DU
Cefuroxima IV	750 mg cada 8 h IV	1.500 mg cada 8 h IV	
Cefuroxima VO	250 mg cada 12 h VO	500 mg cada 12 h VO	250 mg cada 12 h VO
Ciprofloxacino IV	400 mg cada 12 h IV	400 mg cada 8 h IV	



Junio de 2022

Antimicrobiano	Dosis estándar	Dosis para sensible exposición incrementada	Observaciones
Ciprofloxacino VO	500 mg cada 12 h VO	750 mg cada 12 h VO	
Claritromicina	250 mg cada 12 h VO	500 mg cada 12 h VO	
Clindamicina IV	600 mg cada 8 h IV	900 mg cada 8 h IV	La administración de la dosis más alta está indicada para los casos de infecciones más graves o la disponibilidad del fármaco en el lugar de la infección
Clindamicina VO	300 mg cada 12 h VO	300 mg cada 6 h VO	La administración de la dosis más alta está indicada para los casos de infecciones más graves o la disponibilidad del fármaco en el lugar de la infección
Cloxacilina IV	1 g cada 6 h IV	2 g cada 4 h IV	La administración de la dosis más alta está indicada para los casos de infecciones más graves o la disponibilidad del fármaco en el lugar de la infección
Cloxacilina VO	500 mg cada 6 h VO	1.000 mg cada 6 h VO	La administración de la dosis más alta está indicada para los casos de infecciones más graves o la disponibilidad del fármaco en el lugar de la infección
Cotrimoxazol IV (trimetoprima/sulfametoxazol)	160 mg / 800 mg cada 12 h IV	240 mg / 1.200 mg cada 12 h IV	
Cotrimoxazol VO (trimetoprima/sulfametoxazol)	160 mg / 800 mg cada 12 h VO	240 mg / 1.200 mg cada 12 h VO	160/800 mg cada 12 h VO
Ertapenem	1 g cada 24 h IV	—	
Fosfomicina IV	4 g cada 8 h IV	8 g cada 8 h IV	
Fosfomicina VO	—	3 g VO en dosis única	
Imipenem IV	500 mg cada 6 h IV	1.000 mg cada 6 h IV	
Levofloxacino IV	500 mg cada 24 h IV	500 mg cada 12 h IV	



Junio de 2022

Antimicrobiano	Dosis estándar	Dosis para sensible exposición incrementada	Observaciones
Levofloxacin VO	500 mg cada 24 h VO	500 mg cada 12 h VO	
Meropenem IV	1 g cada 8 h IV	2 g cada 8 h IV	
Penicilina G sódica (bencilpenicilina)	1 MUI cada 6 h IV	2 MUI cada 4-6 h IV	Meningitis por <i>S. pneumoniae</i> : CMI \leq 0,06 mg/L \Rightarrow 4 MUI cada 4 h IV Neumonía por <i>S. pneumoniae</i> : <ul style="list-style-type: none">▪ CMI \leq 0,5 mg/L \Rightarrow 2 MUI cada 6 h IV▪ CMI 0,5-1 mg/L \Rightarrow 4 MUI cada 6 h IV o 2 MUI cada 4 h IV▪ CMI 1-2 mg/L: 4 MUI cada 4 h IV
Piperacilina/tazobactam	4/0,5 g cada < 8 h en PF ext. de 4 h o 4/0,5 g cada 6 h IV en 30 min	4/0,5 g cada 6 h IV en PF ext. de 3 h	La dosis de 4/0,5 g cada 8 h IV es una opción aceptable para tratar la ITU complicada, infecciones intraabdominales y pie diabético, pero no para tratar infecciones por microorganismos resistentes a cefalosporinas de tercera generación
Rifampicina	600 mg cada 24 h VO o IV		
Teicoplanina	400 mg cada 24 h IV	800 mg cada 24 h IV	

IPPBC: Infección de piel y partes blandas complicada. ITU: infección del tracto urinario. ITUNC: infección del tracto urinario no complicada. CMI: concentración mínima inhibitoria.



Junio de 2022

Tabla 2. Microorganismos que siempre requieren dosis altas de ciertos antimicrobianos

Microorganismo	Antimicrobiano
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacilina/tazobactam
	Cefepima
	Ceftazidima
	Aztreonam
	Imipenem
	Ciprofloxacino
	Levofloxacino
<i>E. coli</i>	Cefazolina
	Cefuroxima
<i>S. maltophilia</i>	Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)
<i>Acinetobacter</i> spp.	Ciprofloxacino
<i>Staphylococcus</i> spp.	Ciprofloxacino
	Levofloxacino
<i>Streptococcus</i> spp.	Levofloxacino
<i>S. pneumoniae</i>	Cefaclor
	Levofloxacino
<i>Haemophilus</i> spp.	Amoxicilina
	Amoxicilina/clavulánico



Junio de 2022

Perfusiones extendidas o continuas de betalactámicos²

El efecto de los betalactámicos es tempodependiente; presentan una eficacia mayor cuanto más tiempo se mantienen las concentraciones por encima de la concentración mínima inhibitoria del microorganismo. El objetivo de administrarlos en perfusión extendida o continua es conseguir una concentración estable del fármaco en el tiempo, de modo que se alcancen niveles plasmáticos por encima de la concentración mínima inhibitoria del antibiótico durante el lapso de tiempo más largo posible a lo largo de todo el intervalo de dosificación.

Aunque los estudios de administración de betalactámicos en perfusión no son concluyentes en cuanto a la mejora de los resultados de morbimortalidad, parece más eficiente administrarlos en las circunstancias siguientes:

- Pacientes con alteraciones del volumen de distribución (obesidad, sepsis, neutropenia, cirrosis hepática, fibrosis quística) o de la eliminación renal (hiperfiltradores, sepsis o pacientes críticos).
- Infecciones con inóculo alto (intraabdominal, neumonía) o microorganismos multirresistentes o con concentraciones mínimas inhibitorias elevadas (sensibles a exposición incrementada).

Entre los inconvenientes, destacan los que están ligados a la administración: necesidad de bombas, problemas de incompatibilidad con otros medicamentos y falta de vías accesibles para administrar otros medicamentos, además de la limitación de la movilidad del paciente.

En los casos en que se utilice, se recomienda administrar inicialmente una dosis de choque en perfusión intermitente a fin de no retrasar la consecución de niveles de fármacos eficaces.



Junio de 2022

Tabla 3

Antimicrobiano	Dosis de choque			Dosis de mantenimiento (debe iniciarse tras la dosis de choque)				
	Dosis	Dilución	Tiempo de infusión	Dosis por toma	Dilución	Frecuencia de cambio	Tiempo de infusión	Estabilidad (concentración)
Penicilina sódica (bencilpenicilina) ^{3,4} <small>RECOMENDABLE VIA CENTRAL PARA PF</small>	2.000.000 UI	100 mL SF	30 min	9-12 MUI (dosis diaria: 18-24 MU)	100 mL SF*	Cada 12 h	12 h	12 h a TA; 7 d N (133.333 UI/mL)
Ampicilina ^{5,6} <small>RECOMENDABLE VIA CENTRAL PARA PF</small>	2 g	100 mL SF	30 min	12 g	500 mL SF*	Cada 24 h	24 h	24 h a TA; 72 h N (20 mg/L)
Cloxacilina ^{7,e} <small>RECOMENDABLE VIA CENTRAL PARA PF</small>	2 g	50 mL SF	60 min	1-2 g	50-100 mL SF	Cada 4-6 h	30 min	48 h a TA (50 mg/mL) 24 h TA (6 g / 48 mL)
				12 g	100 mL SF*	Cada 24 h	24 h	
Piperacilina-tazobactam ⁹	4 g / 0,5 g	100 mL SF	30 min	4 g	100 mL SF	Cada 8 h	4 h	48 h TA
				12-16 g	250 mL SF*	Cada 24 h	24 h	14 d a TA; 28 d h N (60/7,5 mg/mL)
Aztreonam ¹⁰	2 g	100 mL SF	30 min	2 g	100 mL SF	Cada 6-8 h	4 h	48 h TA; 7 d N (20 mg/mL)
				6-8 g	500 mL SF	Cada 24 h	24 h	
Imipenem ¹¹ <small>RECOMENDABLE VIA CENTRAL PARA PF</small>	0,5-1 g	100 mL SF	30 min	0,5-1 g	250 mL SF	Cada 6-8 h	3 h	8 h a TA; 72 h N (5 mg/mL)
Meropenem ^{12,13}	0,5-2 g	50 mL SF	30 min	1-2 g	100 mL SF	Cada 8 h	4 h	10 h a TA; 48 h N (20 mg/mL)
					100 mL SF	Cada 8 h	8 h	
Cefotaxima ¹⁴	1-2 g	100 mL SF	30 min	1-2 g	100 mL SF	Cada 6-8 h	4 h	24 h a TA (10 a 20 mg/L)
				6-8 g	500 mL SF	Cada 24 h	24 h	

Junio de 2022

Antimicrobiano	Dosis de choque			Dosis de mantenimiento (debe iniciarse tras la dosis de choque)				
	Dosis	Dilución	Tiempo de infusión	Dosis por toma	Dilución	Frecuencia de cambio	Tiempo de infusión	Estabilidad (concentración)
Ceftazidima ¹⁵	2 g	100 mL SF	30 min	2 g	100 mL SF	Cada 8 h	4 h	24 h a TA; 14 d N (40 mg/mL)
				6 g	250 mL SF	Cada 24 h	24 h	
Cefepime ¹⁶	2 g	100 mL SF	30 min	2 g	100 mL SF	Cada 8 h	4 h	24 h TA, 10 d N (40 mg/mL)
				6 g	250 mL SF	Cada 24 h	24 h	
Ceftolozano/tazobactam 1.000 mg / 500 mg ^{17,18}	1 g / 0,5 g	100 mL SF	30 min	1 g / 0,5 g o 2 g / 1 g	100 mL SF	Cada 8 h	3 h	24 h TA; 7 d N (20/10 mg/L)
				3 g / 1,5 g	250 mL SF	Cada 24 h	24 h	
				6 g / 3 g	500 mL SF			
Ceftazidima-avibactam ¹⁹	2 g / 0,5 g	100 mL SF	30 min	2 g / 0,5 g	100 mL SF	Cada 8 h	2 h	12 h a TA; 24 h N (8-40 / 2-10 mg/mL)
				2 g / 0,5 g	100 mL SF	Cada 8 h	8 h	

TA: temperatura ambiente. N: nevera. SF: suero fisiológico.

* Se puede diluir en más volumen de suero fisiológico si las condiciones del paciente lo permiten.



Junio de 2022

Referencias bibliográficas

1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance (v. 12.0, 01/01/2022) (en línea) www.eucast.org/clinical_breakpoints [consulta: 8 sept 2022].
2. Moehring R, Sarubbi C. Prolonged infusions of beta-lactam antibiotics (en línea). UpToDate. www.uptodate.com/contents/prolonged-infusions-of-beta-lactam-antibiotics [consulta: 8 sept 2022].
3. Walton AL, Howden BP, Grayson LM, Korman TM. Continuous-infusion penicillin home-based therapy for serious infections due to penicillin-susceptible pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 May;29(5):544-8. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857907000842 [consulta: 8 sept 2022].
4. Vella-Brincat JWA, Begg EJ, Gallagher K, Kirkpatrick CMJ, Zhang M, Frampton C, et al. Stability of benzylpenicillin during continuous home intravenous therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Apr;53(4):675-7. academic.oup.com/jac/article/53/4/675/782458 [consulta: 8 sept 2022].
5. Herrera-Hidalgo L, López-Cortes LE, Luque-Márquez R, Gálvez-Acebal J, De Alarcón A, López-Cortes LF, et al. Ampicillin and Ceftriaxone Solution Stability at Different Temperatures in Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jun 23;64(7):e00309-20. journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00309-20 [consulta: 8 sept 2022].
6. Hiranaka PK, Frazier AG, Gallelli JF. Stability of sodium ampicillin in aqueous solutions. *Am J Hosp Pharm*. 1972 Apr;29(4):321-2. PMID: 5025262. [consulta: 8 sept 2022].
7. Walker SE, Dufour A, Iazzetta J: Concentration and solution dependent stability of cloxacillin intravenous solutions. *Can J Hosp Pharm*: 1998. 51: 13-9.
8. Viard D, Lieutier-Colas F, Demonchy E, Quintard H, Retur N, Garraffo R, et al. Stability studies of amoxicillin, cefotaxim and cloxacillin stored in polypropylen syringes for potential administration by prolonged or continuous infusion in intensive care unit (póster). European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) ECCMID. Madrid; 24 abril 2018.
9. Mathew M, Gupta VD, Bethea C. Stability of piperacillin sodium in the presence of tazobactam sodium in 5% dextrose and normal saline injections. *J Clin Pharm Ther*. 1994 Dec;19(6):397-9.
10. James MJ, Riley CM. Stability of intravenous admixtures of aztreonam and ampicillin. *Am J Hosp Pharm*. 1985 May;42(5):1095-100.
11. Trissel LA, Xu QA. Stability of imipenem-cilastatin sodium in AutoDose infusion system bags. *Hosp Pharm*. 2003;38(2):130-4.
12. Liebchen U, Salletmeier H, Kallee S, Scharf C, Huebner L, Weber A, et al. Optimal loading dose of meropenem before continuous infusion in critically ill patients: a simulation study. *Sci Rep*. 2021;11(1):17211. www.nature.com/articles/s41598-021-96744-3 [consulta: 8 sept 2022].
13. Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health Syst Pharm*. 1997 Feb 15;54(4):412-21.



Junio de 2022

14. Muller HJ, Howe K, Frank C, Haker I. Stability of cefazolin, cefotiam, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone and ceftazidime in normal saline solutions, stored in a new I.V. container made of Biofine. *Eur Hosp Pharm.* 2000;6:17-23.
15. Walker SE, Dratnitsaris G. Ceftazidime stability in normal saline and dextrose in water. *Can J Hosp Pharm.* 1988;41:65-71.
16. Ringwood MA. Stability of cefepime for injection for IM or IV use following constitution/dilution. Syracuse (Nueva York, EE. UU.): Bristol-Myers Company; 1990.
17. European Medicines Agency. Zerbaxa (ceftolozane / tazobactam) (en línea). www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa [consulta: 8 sept 2022].
18. Kratzer A, Rothe U, Dorn C. NP-008 Stability of ceftolozane/tazobactam in solution as infusion for prolonged or continuous application. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2019;26:A294.
19. European Medicines Agency. Zavicefta (en línea). www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta [consulta: 8 sept 2022].



Junio de 2022

Elaboración

- **Becerril Moreno, Fernando.** Farmacéutico del Servicio de Farmacia del Hospital Can Misses (Eivissa). Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Izko Gartzia, Nora.** Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Llàtzer (Palma). Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Jaume Gayà, Maria.** Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Comarcal de Inca. Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Liñana Granell, Carla.** Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Mateu Orfila (Maó). Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Periáñez Párraga, Leonor del Mar.** Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Espases (Palma). Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Rojo Molinero, Estrella.** Microbióloga del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Son Espases (Palma). Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Trujillano Ruiz, Abel.** Farmacéutico del Servicio de Farmacia del Hospital de Manacor. Servicio de Salud de las Islas Baleares

Coordinación

- **Izko Gartzia, Nora.** Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Llàtzer (Palma). Servicio de Salud de las Islas Baleares

Aprobación

Grupo PROA-CAIB:

- **Adrover Nicolau, Antoni Agustí.** Coordinador de PROA en el Hospital de Manacor. Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Becerril Moreno, Fernando.** Coordinador de PROA en el Hospital Can Misses (Eivissa). Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Carbó Saladrigas, Lluís.** Coordinador de PROA en el Hospital Mateu Orfila (Maó). Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Izko Gartzia, Nora.** Coordinadora de PROA en el Hospital Universitario Son Llàtzer (Palma). Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Jaume Gayà, Maria.** Coordinadora de PROA en el Hospital Comarcal de Inca. Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Martín Pena, María Luisa.** Coordinadora de PROA en el Hospital Universitario Son Espases (Palma). Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Raviolo, Aldo Andrés.** Coordinador de PROA en la Dirección de Atención Primaria del Área de Salud de Menorca. Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Rojo Molinero, Estrella.** Coordinadora autonómica de PROA. Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Soler Mieras, Aina.** Coordinadora de PROA en la Gerencia de Atención Primaria de Mallorca. Servicio de Salud de las Islas Baleares
- **Torres García, Rafael.** Coordinador de PROA en la Dirección de Atención Primaria del Área de Salud de Ibiza y Formentera. Servicio de Salud de las Islas Baleares