

Nota informativa nº1

Programa de Optimización del Uso de Antibióticos

Junio 2022



Nuevos conceptos del antibiograma¹

Siguiendo las recomendaciones del EUCAST (*European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing*) y del COESANT (Comité Español del Antibiograma) se han modificado las categorías clínicas de los resultados de los estudios de sensibilidad antibiótica. Hasta el año pasado, las tres categorías interpretativas eran: sensible (S), intermedio (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 a las dosis habituales.

SENSIBLE EXPOSICIÓN INCREMENTADA

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

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

1. Aumentar la dosis y/o la frecuencia de administración (Tablas 1 y 2).
2. Modificar la forma de administración, por ejemplo con perfusiones continuas en el caso de los beta-lactámicos (Tabla 3).

RESISTENTE

El antimicrobiano testado no debe emplearse para el tratamiento de la infección.

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 c/8h IV	2 g c/6h IV	Meningitis: 2 g c/4 h IV
Amoxicilina	500 mg/8h VO	1 g c/8h VO	ITU _{NC} : 500 mg/8h VO
Amoxicilina/clavulánico IV	1 g/0,2 g c/-8h IV	2 g/0,2 g c/8h IV	
Amoxicilina/clavulánico VO	500/125 mg c/8h VO	875/125 mg c/8h VO	ITU _{NC} : 500/125 mg c/8h VO
Aztreonam	1 g/8h IV	2 g/6h IV	Limitar al máximo su empleo por utilidad en el tratamiento de microorganismos multirresistentes.
Cefadroxilo			
Cefazolina	1 g c/8h IV	2 g c/8h IV	
Cefepime			
Cefotaxima	1 g/8h IV	2 g c/8h IV	
Ceftarolina	600 mg/12h IV	600 mg/8h IV	IPPBc: <i>S. aureus</i> con MIC 4 mg/L tratar con dosis altas.
Ceftazidima	1 g c/8h IV	1 g/6h o 2 g/8h IV	
Ceftriaxona	2 g/24h IV	2 g/12h o 4 g/24h IV	Meningitis: emplear dosis alta. Gonorrea no complicada: 0,5-1 g IM en DU.
Cefuroxima IV	750 mg/8h IV	1.500 mg c/8h IV	

Antimicrobiano	Dosis estándar	Dosis para sensible exposición incrementada	Observaciones
Cefuroxima VO	250 mg/12h VO	500 mg/12h VO	250 mg/12h VO
Ciprofloxacino IV	400 mg/12h IV	400 mg/8h IV	
Ciprofloxacino VO	500 mg/12h VO	750 mg/12h VO	
Claritromicina	250 mg/12h VO	500 mg c/12h VO	
Clindamicina IV	600 mg/8h IV	900 mg c/8h IV	El empleo de la dosis más elevada está indicado en casos de infecciones más graves o la disponibilidad del fármaco en el lugar de infección.
Clindamicina VO	300 mg c/12h VO	300 mg c/6h VO	El empleo de la dosis más elevada está indicado en casos de infecciones más graves o la disponibilidad del fármaco en el lugar de infección.
Cloxacilina IV	1 g c/6h IV	2 g c/4h IV	El empleo de la dosis más elevada está indicado en casos de infecciones más graves o la disponibilidad del fármaco en el lugar de infección
Cloxacilina VO	500 mg c/6h VO	1000 mg c/6h VO	El empleo de la dosis más elevada está indicado en casos de infecciones más graves o la disponibilidad del fármaco en el lugar de infección
Cotrimoxazol IV (trimetoprim/sulfametoxazol)	160 mg/800 mg c/12h IV	240 mg/1.200 mg/12h IV	
Cotrimoxazol VO (trimetoprim/sulfametoxazol)	160 mg/800 mg c/12h VO	240 mg/1.200 mg/12h VO	160/800 mg c/12h VO
Ertapenem	1 g/24h IV	-	
Fosfomicina IV	4 g c/8h IV	8 g c/8h IV	
Fosfomicina VO	-	3 g VO en dosis única	

Antimicrobiano	Dosis estándar	Dosis para sensible exposición incrementada	Observaciones
Imipenem IV	500 mg c/6h IV	1000 mg c/6h IV	
Levofloxacino IV	500 mg c/24h IV	500 mg c/12h IV	
Levofloxacino VO	500 mg c/24h VO	500 mg c/12h VO	
Meropenem IV	1 g c/8h IV	2 g c/8h IV	
Penicilina G sódica (bencilpenicilina)	1 MUI c/6h IV	2 MUI c/4-6h IV	Meningitis por <i>S. pneumoniae</i> : CMI ≤ 0.06 mg/L \rightarrow 4 MUI c/4h IV Neumonía por <i>S. pneumoniae</i> : CMI $\leq 0,5$ mg/L \rightarrow 2 MUI c/6h IV CMI 0,5-1 mg/L \rightarrow 4 MUI c/6h IV o 2 MUI c/4h IV CMI 1-2 mg/L: 4 MUI c/4h IV.
Piperacilina/tazobactam	4/0,5 g c/8h en PF ext de 4h o 4/0,5 g/6h IV en 30min	4/0,5 g/6h IV en PF ext de 3h	La dosis de 4/0,5 g c/8h IV es una opción aceptable para tratar ITU complicada, infecciones intraabdominales y pie diabético, pero no para tratar infecciones por microorganismos resistentes a cefalosporinas de 3ª generación.
Rifampicina	600 mg/24h VO o IV		
Teicoplanina	400 mg/24h IV	800 mg c/24h IV	

IPPBc: Infección de piel y partes blandas complicada. ITU_{NC}: Infección del tracto urinario no complicada. CMI: Concentración mínima inhibitoria.

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

Microorganismo	Antimicrobiano
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacilina/tazobactam
	Cefepime
	Ceftazidima
	Aztreonam
	Imipenem
	Ciprofloxacino
<i>E. coli</i>	Levofloxacino
	Cefazolina
<i>S. maltophilia</i>	Cefuroxima
	Cotrimoxazol (trimetoprim/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

Perfusiones extendidas o continuas de beta-lactámicos²

El efecto de los beta-lactámicos es tiempo dependiente, su eficacia es mayor cuanto más tiempo se mantienen las concentraciones por encima de la CMI del microorganismo. El objetivo de administrarlos en perfusión extendida o continua es conseguir una concentración estable del fármaco en el tiempo, de forma que se alcancen niveles plasmáticos por encima de la CMI del antibiótico el mayor tiempo posible a lo largo de todo el intervalo de dosificación.

Aunque los estudios de administración de beta-lactámicos en perfusión no son concluyentes en cuanto a la mejora de los resultados de morbi-mortalidad, su administración parece más eficiente en las siguientes circunstancias:

1. Pacientes con alteraciones del volumen de distribución (obesidad, sepsis, neutropenia, cirrosis hepática, fibrosis quística) o de la eliminación renal (hiperfiltradores, sepsis o críticos).
2. Infecciones con alto inóculo (intraabdominal, neumonía) o microorganismos multirresistentes o con CMI elevadas (sensibles exposición incrementada).

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

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

Antimicrobiano	Dosis de choque			Dosis mantenimiento (iniciar tras 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} RECOMENDABLE VÍA CENTRAL PARA PF	2.000.000 UI	100 mL SF	30 min	9-12 MUI (dosis diaria 18-24 MU)	100 mL SF*	c/12h	12h	12h a TA; 7 d N (133.333 UI/mL)
Ampicilina ^{5,6} RECOMENDABLE VÍA CENTRAL PARA PF	2 g	100 mL SF	30 min	12 g	500 mL SF*	c/24h	24h	24 h a TA; 72h N (20 mg/L)
Cloxacilina ^{7,8} RECOMENDABLE VÍA CENTRAL PARA PF	2 g	50 mL SF	60 min	1-2 g	50-100 mL SF	c/4-6h	30 min	48h a TA (50 mg/mL) 24h TA (6 g/48 mL)
				12 g	100 mL SF*	c/24h	24h	
Piperacilina-tazobactam ⁹	4 g/0,5 g	100 mL SF	30 min	4g	100 mL SF	c/8h	4h	48h TA
				12-16 g	250 SF*	c/24h	24h	14d a TA; 28d h N (60/7,5 mg/mL)
Aztreonam ¹⁰	2 g	100 mL SF	30 min	2 g	100 mL SF	c/6-8h	4h	48h TA; 7 d N (20 mg/mL)
				6-8 g	500 mL SF	c/24h	24h	
Imipenem ¹¹ RECOMENDABLE VÍA CENTRAL PARA PF	0,5 - 1 g	100 mL SF	30 min	0,5 -1 g	250 mL SF	c/6-8 h	3h	8h a TA; 72h N (5 mg/mL)
Meropenem ^{12,13}	0,5 – 2 g	50 mL SF	30 min	1–2 g	100 mL SF	c/8h	4h	10h a TA; 48h N (20mg/mL)
					100 mL SF	c/8h	8h	
Cefotaxima ¹⁴	1-2 g	100 mL SF	30 min	1-2 g	100 mL SF	c/6-8h	4h	24h a TA (10 a 20 mg/L)
				6-8 g	500 mL SF	c/24h	24h	
Ceftazidima ¹⁵	2 g	100 mL SF	30 min	2 g	100 mL SF	c/8h	4h	24h a TA; 14d N (40 mg/mL)
				6 g	250 mL SF	c/24h	24h	
Cefepime ¹⁶	2 g	100 mL SF	30 min	2 g	100 mL SF	c/8h	4h	24h TA, 10d N (40 mg/mL)
				6 g	250 mL SF	c/24h	24h	
Ceftolozano-tazobactam 1000 mg/500 mg ^{17,18}	1 g/0,5 g	100 mL SF	30 min	1 g/0,5 g ó 2 g/1g	100 mL SF	c/8h	3h	24h TA; 7dN (20/10 mg/L)
				3 g/1,5 g	250 mL SF	c/24h	24h	
				6 g/3 g	500 mL SF			
Ceftazidima-avibactam ¹⁸	2 g/0,5 g	100 mL SF	30 min	2 g/0,5 g	100 mL SF	c/8h	2h	12h a TA; 24h N (8-40/2-10 mg/mL)
				2 g/0,5 g	100 mL SF	c/8h	8h	

TA: temperatura ambiente; N: nevera. SF: Suero fisiológico. *Se puede diluir en más volumen de SF si las condiciones del paciente lo permiten.

Referencias

1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>.
2. Moehring R, Sarubbi C (2021). Prolonged infusions of beta-lactam antibiotics. En Hooper DC (Ed.), UpToDate. Último acceso 23 de mayo de 2022, desde <https://www.uptodate.com/contents/prolonged-infusions-of-beta-lactam-antibiotics#H95812573>
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.
4. Vella-Brincat JW, Begg EJ, Gallagher K, Kirkpatrick CM, Zhang M, Frampton C, Chambers ST. Stability of benzylpenicillin during continuous home intravenous therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Apr;53(4):675-7.
5. Herrera-Hidalgo L, López-Cortes LE, Luque-Márquez R, Gálvez-Acebal J, de Alarcón A, López-Cortes LF, Gutiérrez-Valencia A, Gil-Navarro MV. Ampicillin and Ceftriaxone Solution Stability at Different Temperatures in Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jun 23;64(7):e00309-20.
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.
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, 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. In: Madrid, Spain, 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. 19: 397-99.
10. James MJ, Riley CM: Stability of intravenous admixtures of aztreonam and ampicillin. *Am J Hosp Pharm*: 1985. 42: 1095-1100.
11. Trissel LA, Xu QA: Stability of imipenem-cilastatin sodium in AutoDose infusion system bags. *Hosp Pharm*: 2003. 38: 130-4.
12. Liebchen U, Salletmeier H, Kallee S, et al. Optimal loading dose of meropenem before continuous infusion in critically ill patients: a simulation study. *Sci Rep*. 2021;11(1):17211.
13. Patel PR, Cook SE: Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health-Syst Pharm*: 1997. 54: 412-21.
14. Muller HJ, Howe K, Frank C, et al: 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, Dranitsaris 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, NY: Bristol-Myers Company, August 16, 1990. Data on file: 1990. 8: TriPharma.
17. Product Information: Zerbaxa, ceftolozane tazobactam. Merck Sharp and Dohme Corp, July, 2015: 2015.
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. Product Information: Avycaz, ceftazidime avibactam for injection. Forest Laboratories, LLC, Feb, 2015: 2015.

Elaboración

Abel Trujillano Ruiz

Servicio de Farmacia – Hospital de Manacor

Carla Liñana Granell

Servicio de Farmacia – Hospital Mateu Orfila

Fernando Becerril Moreno

Servicio de Farmacia – Hospital Can Misses

Leonor del Mar Periañez Párraga

Servicio de Farmacia – Hospital Universitario Son Espases

Maria Jaume Gayà

Servicio de Farmacia – Hospital Comarcal de Inca

Nora Izko Gartzia

Servicio de Farmacia – Hospital Universitario Son Llàtzer

Coordinación

Nora Izko Gartzia

Servicio de Farmacia – Hospital Universitario Son Llàtzer

Aprobación

Grupo PROA-CAIB

Aina Soler Mieras – Coordinadora PROA GAPMA

Aldo Andrés Raviolo – Coordinador PROA ASEM Atención Primaria.

Antoni Agustí Adrover Nicolau – Coordinador PROA Hospital de Manacor

Estrella Rojo Molinero – Coordinadora PROA autonómica

Fernando Becerril Moreno – Coordinador PROA Hospital Can Misses

Lluís Carbo Saladrigas – Coordinador PROA Hospital Mateu Orfila

Maria Jaume Gayà – Coordinadora PROA Hospital Comarcal de Inca

María Luisa Martín Pena – Coordinadora PROA Hospital Universitario Son Espases

Nora Izko Gartzia - Coordinadora PROA Hospital Universitario Son Llàtzer

Rafael Torres García – Coordinador PROA ASEM Atención Primaria.