



Juny de 2022

Nous conceptes de l'antibiograma¹

Seguint les recomanacions del Comitè Europeu per a les Proves de Susceptibilitat Antimicrobiana (EUCAST, per European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing) i del Comitè Espanyol de l'Antibiograma (COESANT), s'han modificat les categories clíniques dels resultats dels estudis de sensibilitat antibiòtica. Fins l'any passat, les tres categories interpretatives eren aquestes: sensible (S), intermèdia (I) i resistent (R). No obstant això, des de l'any passat les categories són les següents: sensible dosatge estàndard (S), sensible exposició incrementada (I) i resistent (R).

Sensible dosatge estàndard

L'antimicrobià es pot administrar en les dosis habituals.

Sensible exposició incrementada

Hi ha una alta probabilitat d'èxit terapèutic si s'optimitza la dosi ajustant la posologia i/o el mode d'administració, de manera que s'aconsegueixin concentracions altes en el focus d'infecció.

En aquests casos caldrà recórrer a alguna de les estratègies següents per incrementar l'exposició a l'antimicrobià:

- Augmentar la dosi i/o la freqüència d'administració (taules 1 i 2).
- Modificar el mode d'administració; per exemple, amb perfusions contínues en el cas dels betalactàmics (taula 3).

Resistent

L'antimicrobià testat no s'ha d'emprar per tractar la infecció.

Juny de 2022

Taula 1. Antimicrobians que requereixen dosis més altes en infeccions per microorganismes sensibles a exposició incrementada

Antimicrobià	Dosi estàndard	Dosi per a sensible exposició incrementada	Observacions
Ampicil·lina	2 g cada 8 h IV	2 g cada 6 h IV	Meningitis: 2 g cada 4 h IV
Amoxicil·lina	500 mg cada 8 h VO	1 g cada 8 h VO	ITUNC: 500 mg cada 8 h VO
Amoxicil·lina/clavulànic IV	1 g/0,2 g cada 8 h IV	2 g/0,2 g cada 8 h IV	
Amoxicil·lina/clavulànic 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	Cal limitar l'ús al mínim per utilitat en el tractament de microorganismes multiresistents
Cefadroxil	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> amb MIC 4 mg/L: cal tractar-lo amb dosis altes
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 4 g cada 24 h IV	Meningitis: cal administrar dosis altes 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
Ciprofloxacina IV	400 mg cada 12 h IV	400 mg cada 8 h IV	

Juny de 2022

Antimicrobià	Dosi estàndard	Dosi per a sensible exposició incrementada	Observacions
Ciprofloxacina 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	L'administració de la dosi més alta està indicada per als casos d'infeccions més greus o la disponibilitat del fàrmac al lloc de la infecció
Clindamicina VO	300 mg cada 12 h VO	300 mg cada 6 h VO	L'administració de la dosi més alta està indicada per als casos d'infeccions més greus o la disponibilitat del fàrmac al lloc de la infecció
Cloxacillina IV	1 g cada 6 h IV	2 g cada 4 h IV	L'administració de la dosi més alta està indicada per als casos d'infeccions més greus o la disponibilitat del fàrmac al lloc de la infecció
Cloxacillina VO	500 mg cada 6 h VO	1.000 mg cada 6 h VO	L'administració de la dosi més alta està indicada per als casos d'infeccions més greus o la disponibilitat del fàrmac al lloc de la infecció
Cotrimoxazole IV (trimetoprim/sulfametoxazole)	160 mg / 800 mg cada 12 h IV	240 mg / 1.200 mg cada 12 h IV	
Cotrimoxazole VO (trimetoprim/sulfametoxazole)	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 dosi única	
Imipenem IV	500 mg cada 6 h IV	1.000 mg cada 6 h IV	
Levofloxacina IV	500 mg cada 24 h IV	500 mg cada 12 h IV	
Levofloxacina VO	500 mg cada 24 h VO	500 mg cada 12 h VO	



Juny de 2022

Antimicrobià	Dosi estàndard	Dosi per a sensible exposició incrementada	Observacions
Meropenem IV	1 g cada 8 h IV	2 g cada 8 h IV	
Penicil·lina G sòdica (benzilpenicil·lina)	1 MUI cada 6 h IV	2 MUI cada 4-6 h IV	Meningitis per <i>S. pneumoniae</i> : CMI \leq 0,06 mg/L \Rightarrow 4 MUI cada 4 h IV Pneumònia per <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
Piperacil·lina/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 dosi de 4/0,5 g cada 8 h IV és una opció acceptable per tractar la ITU complicada, infeccions intraabdominals i peu diabètic, però no per tractar infeccions per microorganismes resistents a cefalosporines de tercera generació
Rifampicina	600 mg cada 24 h VO o IV		
Teicoplanina	400 mg cada 24 h IV	800 mg cada 24 h IV	

IPPBC: infecció de pell i parts blanques complicada. ITU: infecció del tracte urinari. ITUNC: infecció del tracte urinari no complicada. CMI: concentració mínima inhibidora.



Juny de 2022

Taula 2. Microorganismes que sempre requereixen dosis altes de certs antimicrobians

Microorganisme	Antimicrobià
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacil·lina/tazobactam
	Cefepima
	Ceftazidima
	Aztreonam
	Imipenem
	Ciprofloxacina
	Levofloxacina
<i>E. coli</i>	Cefazolina
	Cefuroxima
<i>S. maltophilia</i>	Cotrimoxazole (trimetoprim/sulfametoxazole)
<i>Acinetobacter</i> spp.	Ciprofloxacina
<i>Staphylococcus</i> spp.	Ciprofloxacina
	Levofloxacina
<i>Streptococcus</i> spp.	Levofloxacina
<i>S. pneumoniae</i>	Cefaclor
	Levofloxacina
<i>Haemophilus</i> spp.	Amoxicil·lina
	Amoxicil·lina/clavulànic



Juny de 2022

Perfusions esteses o contínues de betalactàmics²

L'efecte dels betalactàmics és tempodependent; presenten una eficàcia més gran com més temps es mantenen les concentracions per damunt de la concentració mínima inhibidora del microorganisme. L'objectiu d'administrar-los en perfusió estesa o contínua és aconseguir una concentració estable del fàrmac en el temps, de manera que s'assoleixin nivells plasmàtics per damunt de la concentració mínima inhibidora de l'antibiòtic durant el lapse de temps més llarg possible al llarg de tot l'interval de dosatge.

Tot i que els estudis d'administració de betalactàmics en perfusió no són concloents quant a la millora dels resultats de morbiditat, sembla més eficient administrar-los en les circumstàncies següents:

- Pacients amb alteracions del volum de distribució (obesitat, sèpsia, neutropènia, cirrosi hepàtica, fibrosi quística) o de l'eliminació renal (hiperfiltradors, sèpsia o pacients crítics).
- Infeccions amb inòcul alt (intraabdominal, pneumònia) o microorganismes multiresistents o amb concentracions mínimes inhibidores elevades (sensibles a exposició incrementada).

Entre els inconvenients, hi destaquen els que estan lligats a l'administració: necessitat de bombes, problemes d'incompatibilitat amb altres medicaments i falta de vies accessibles per administrar altres medicaments, a més de la limitació de la mobilitat del pacient.

En els casos en què s'utilitzi, es recomana administrar inicialment una dosi de xoc en perfusió intermitent a fi de no retardar l'assoliment de nivells de fàrmacs eficaços.



Juny de 2022

Taula 3

Antimicrobià	Dosi de xoc			Dosi de manteniment (s'ha d'iniciar després de la dosi de xoc)				
	Dosi	Dilució	Temps d'infusió	Dosi per presa	Dilució	Freqüència de canvi	Temps d'infusió	Estabilitat (concentració)
Penicil·lina sòdica (benzilpenicil·lina) ^{3,4} <small>RECOMANABLE VIA CENTRAL PER A PF</small>	2.000.000 UI	100 ml SF	30 min	9-12 MUI (dosi diària: 18-24 MU)	100 ml SF*	Cada 12 h	12 h	12 h a TA; 7 d G (133.333 UI/ml)
Ampicil·lina ^{5,6} <small>RECOMANABLE VIA CENTRAL PER A 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 G (20 mg/L)
Cloxacil·lina ^{7,8} <small>RECOMANABLE VIA CENTRAL PER A 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	
Piperacil·lina/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 G (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 G (20 mg/ml)
				6-8 g	500 ml SF	Cada 24 h	24 h	
Imipenem ¹¹ <small>RECOMANABLE VIA CENTRAL PER A 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 G (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 G (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	



Juny de 2022

Antimicrobià	Dosi de xoc			Dosi de manteniment (s'ha d'iniciar després de la dosi de xoc)				
	Dosi	Dilució	Temps d'infusió	Dosi per presa	Dilució	Freqüència de canvi	Temps d'infusió	Estabilitat (concentració)
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 G (40 mg/ml)
				6 g	250 ml SF	Cada 24 h	24 h	
Cefepima ¹⁶	2 g	100 ml SF	30 min	2 g	100 ml SF	Cada 8 h	4 h	24 h TA, 10 d G (40 mg/ml)
				6 g	250 ml SF	Cada 24 h	24 h	
Ceftolozà/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 G (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 G (8-40 / 2-10 mg/ml)
				2 g / 0,5 g	100 ml SF	Cada 8 h	8 h	

TA: temperatura ambient. G: gelera SF: sèrum fisiològic.

* Es pot diluir en més volum de sèrum fisiològic si les condicions del pacient ho permeten.



Juny de 2022

Referències bibliogràfiques

1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance (v. 12.0, 01/01/2022) (en línia) www.eucast.org/clinical_breakpoints [consulta: 8 set 2022].
2. Moehring R, Sarubbi C. Prolonged infusions of beta-lactam antibiotics (en línia). UpToDate. www.uptodate.com/contents/prolonged-infusions-of-beta-lactam-antibiotics [consulta: 8 set 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 set 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 set 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 set 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 set 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 (pòster). 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 set 2022].
13. Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health Syst Pharm*. 1997 Feb 15;54(4):412-21.



Juny 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 (Nova York, EUA): Bristol-Myers Company; 1990.
17. European Medicines Agency. Zerbaxa (ceftolozane / tazobactam) (en línia). www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa [consulta: 8 set 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 línia). www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta [consulta: 8 set 2022].



Juny de 2022

Elaboració

- **Becerril Moreno, Fernando.** Farmacèutic del Servei de Farmàcia de l'Hospital Can Misses (Eivissa). Servei de Salut de les Illes Balears
- **Izko Gartzia, Nora.** Farmacèutica del Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Son Llàtzer (Palma). Servei de Salut de les Illes Balears
- **Jaume Gayà, Maria.** Farmacèutica del Servei de Farmàcia de l'Hospital Comarcal d'Inca. Servei de Salut de les Illes Balears
- **Liñana Granell, Carla.** Farmacèutica del Servei de Farmàcia de l'Hospital Mateu Orfila (Maó). Servei de Salut de les Illes Balears
- **Periáñez Párraga, Leonor del Mar.** Farmacèutica del Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Son Espases (Palma). Servei de Salut de les Illes Balears
- **Rojo Molinero, Estrella.** Microbiòloga del Servei de Microbiologia de l'Hospital Universitari Son Espases (Palma). Servei de Salut de les Illes Balears
- **Trujillano Ruiz, Abel.** Farmacèutic del Servei de Farmàcia de l'Hospital de Manacor. Servei de Salut de les Illes Balears

Coordinació

- **Izko Gartzia, Nora.** Farmacèutica del Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Son Llàtzer (Palma). Servei de Salut de les Illes Balears

Aprovació

Grup PROA-CAIB:

- **Adover Nicolau, Antoni Agustí.** Coordinador de PROA a l'Hospital de Manacor. Servei de Salut de les Illes Balears
- **Becerril Moreno, Fernando.** Coordinador de PROA a l'Hospital Can Misses (Eivissa). Servei de Salut de les Illes Balears
- **Carbó Saladrigas, Lluís.** Coordinador de PROA a l'Hospital Mateu Orfila (Maó). Servei de Salut de les Illes Balears
- **Izko Gartzia, Nora.** Coordinadora de PROA a l'Hospital Universitari Son Llàtzer (Palma). Servei de Salut de les Illes Balears
- **Jaume Gayà, Maria.** Coordinadora de PROA a l'Hospital Comarcal d'Inca. Servei de Salut de les Illes Balears
- **Martín Pena, María Luisa.** Coordinadora de PROA a l'Hospital Universitari Son Espases (Palma). Servei de Salut de les Illes Balears
- **Raviolo, Aldo Andrés.** Coordinador de PROA a la Direcció d'Atenció Primària de l'Àrea de Salut de Menorca. Servei de Salut de les Illes Balears
- **Rojo Molinero, Estrella.** Coordinadora autonòmica de PROA. Servei de Salut de les Illes Balears
- **Soler Mieras, Aina.** Coordinadora de PROA a la Gerència d'Atenció Primària de Mallorca. Servei de Salut de les Illes Balears
- **Torres García, Rafael.** Coordinador de PROA a la Direcció d'Atenció Primària de l'Àrea de Salut de d'Eivissa i Formentera. Servei de Salut de les Illes Balears