



MINISTERIO  
DE SANIDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



Plan Nacional  
Resistencia  
Antibióticos

CoESAnt

# I Jornada del Comité Español del Antibiograma (COESANT)

---

seimc

Madrid 24 de noviembre de 2022



# Nuevas definiciones S-I-R

Natividad de Benito

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

I Jornada del Comité Español del Antibiógramma (COESANT)

# Indice

- S-I-R: viejas y nuevas definiciones
- Conocimiento de los clínicos
- Potenciales problemas
- Posibles soluciones

I JORNADA COESANT

## Definiciones de S, I y R durante 2002 – 2018 “definición antigua”

Desde 2002, el EUCAST ha empleado las siguientes definiciones para categorizar los microorganismos como tratables o no tratables con el agente en cuestión.

Los puntos de corte recogidos en las tablas son **puntos de corte clínicos**, esto es, sirven para predecir la respuesta clínica en el paciente infectado.

**S = Sensible**

**I = Intermedio**

**R = Resistente**

# Definición antigua de “I=intermedio”

- **Incertidumbre**

- Efecto terapéutico incierto
- Resultado de laboratorio incierto

- **Exposición**

- Agente concentrado fisiológicamente
- Estrategia de dosificación (dosis, frecuencia, modo de administración)



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases



Todos los puntos de corte se relacionan con el nivel de exposición alcanzable para el microorganismo

La dosificación y el modo de administración\* se incluyen en la tabla de puntos de corte del EUCAST

\*Los puntos de corte pueden ser inválidos con otros regímenes diferentes de los que aparecen en las tablas del EUCAST.

**DECREASED EXPOSURE**

-2, 1, ▾, 1, 2+



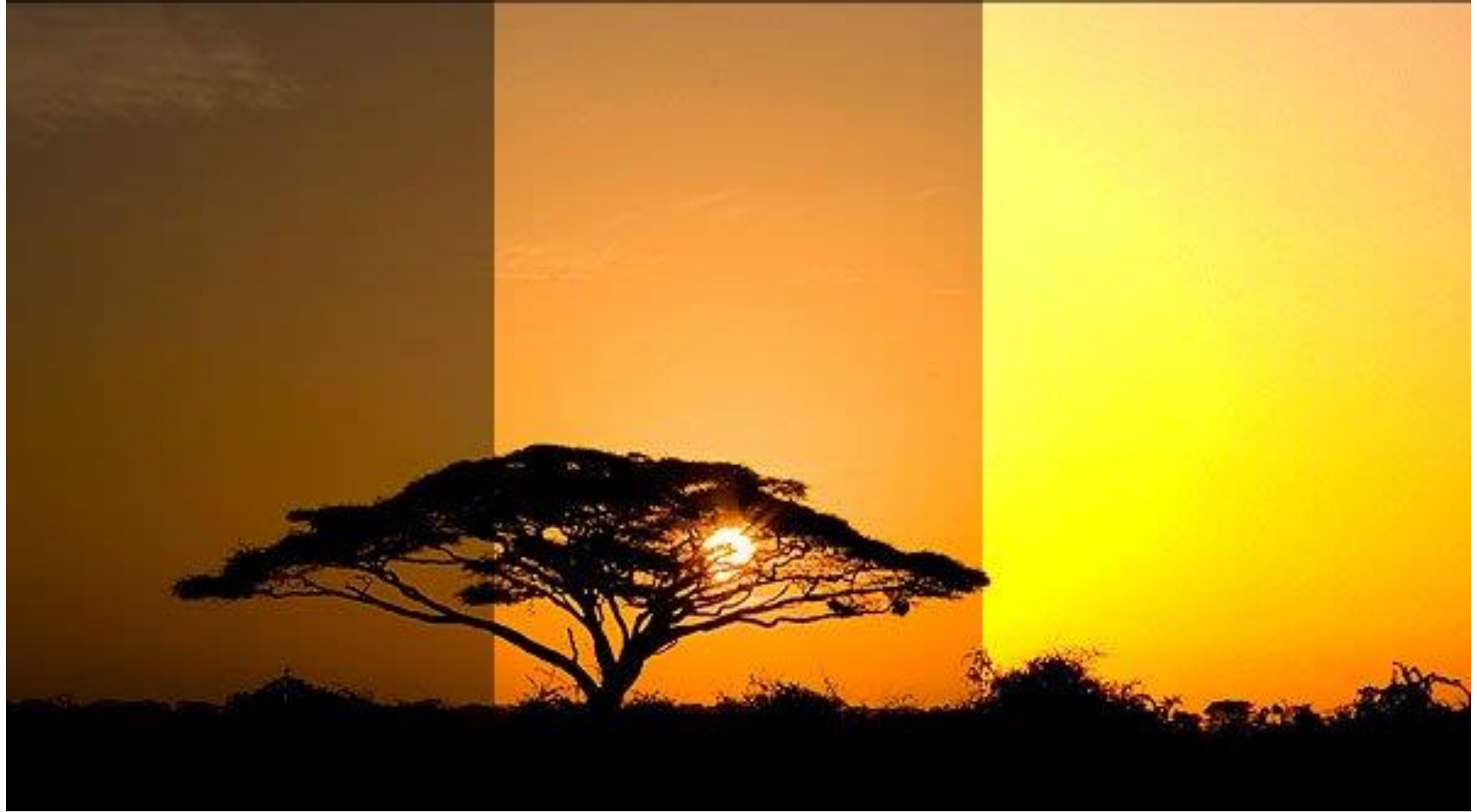
**STANDARD EXPOSURE**

-2, 1, ▾, 1, 2+



**INCREASED EXPOSURE**

-2, 1, ▾, 1, 2+



**S = Sensible, régimen de dosificación estándar**

alta probabilidad de **éxito terapéutico** usando una **dosificación estándar** del agente antimicrobiano

**I = Sensible, cuando se incrementa la exposición\***

alta probabilidad de **éxito terapéutico** porque la **exposición al agente antimicrobiano está incrementada**

- por ajuste del régimen de **dosificación** o
- por su **concentración** en el lugar de la infección

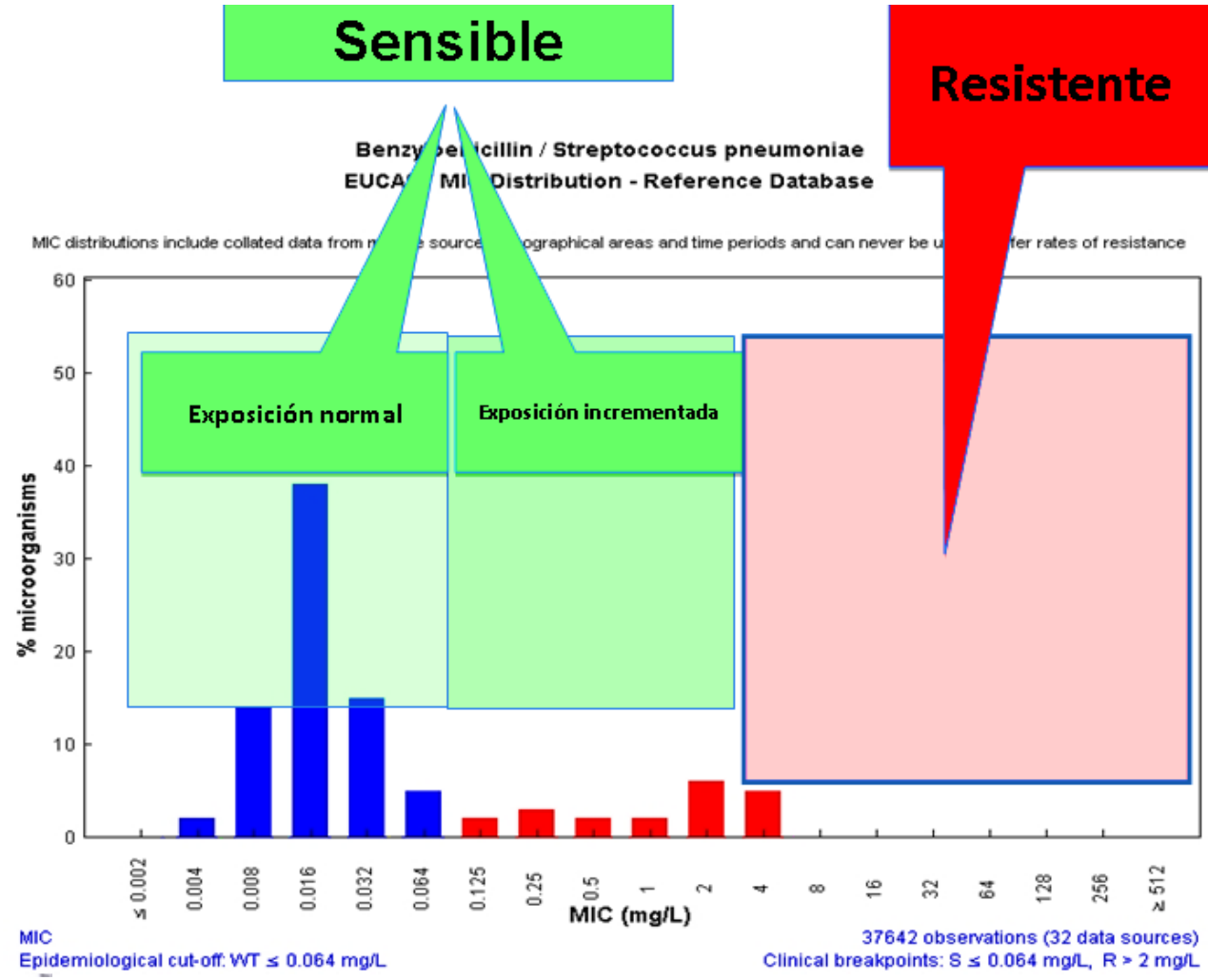
**R = Resistente**

alta probabilidad de **fracaso terapéutico** incluso cuando hay un aumento de la exposición

\* La exposición está en función del modo de administración, la dosis, el intervalo entre dosis, el tiempo de infusión, así como la distribución, el metabolismo y la excreción del agente antimicrobiano que pueden influir en el agente infectante en el lugar de la infección



*Los cambios en las definiciones de las categorías S y R son mínimos.  
 Los cambios en la categoría I tendrán un elevado impacto clínico, técnico y  
 afectarán a la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos*



*...la única diferencia entre "S" e "I" es la cantidad de fármaco que es necesario en el lugar de la infección para alcanzar una respuesta clínica adecuada.*

EUCAST has applied the meaning of “I” to those **situations where it is possible to safely increase exposure at the site of infection**

- by adjusting
  - the dose,
  - the dosing interval,
  - the infusion time, or
- take advantage of concentration at the site of infection (e.g. in urine in renally excreted agents)

# New EUCAST definitions of S, I and R from 2019 – German physicians are largely not aware of the changes

Infection (2020) 48:597–606

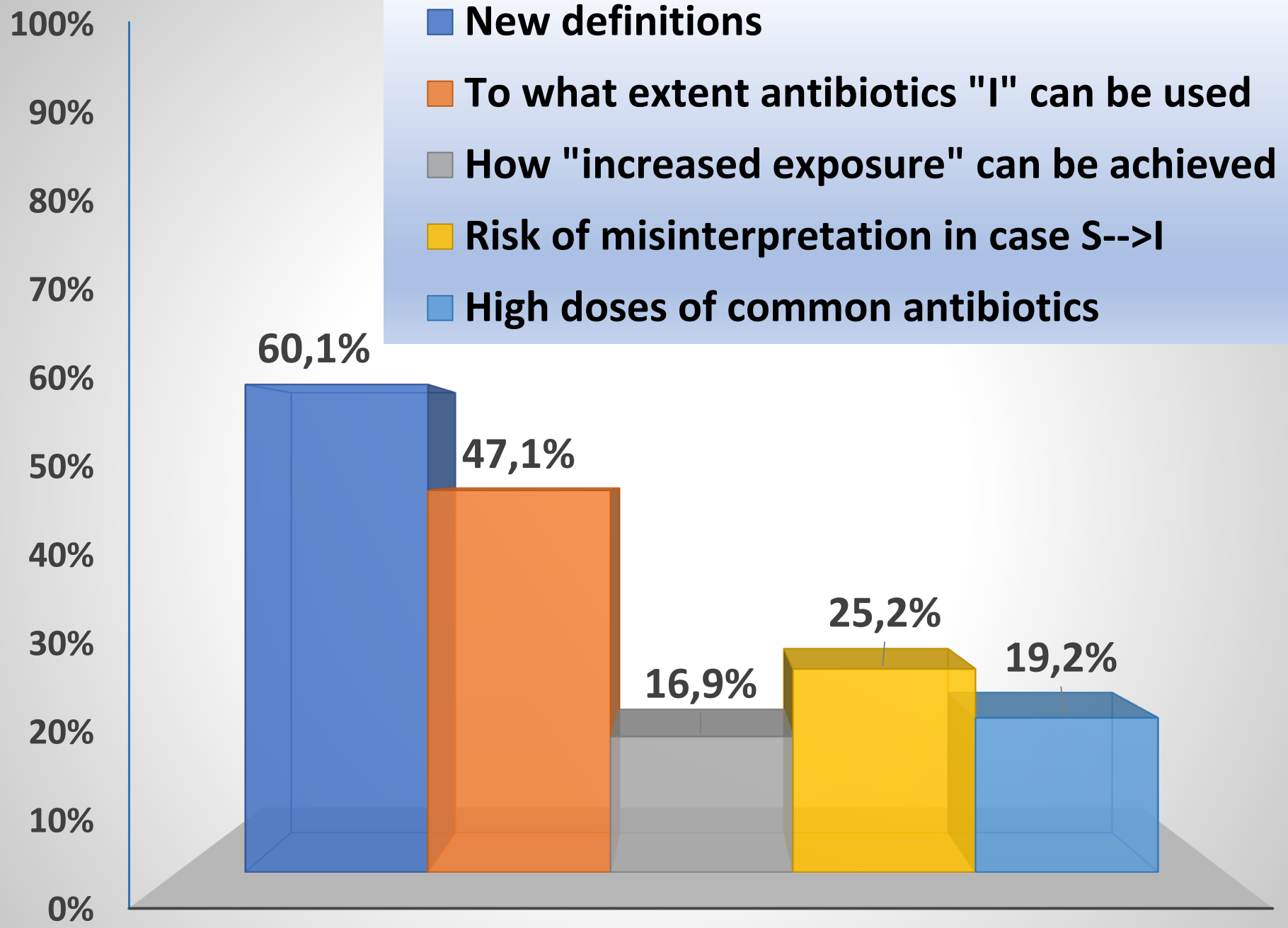
- Survey addressed to **clinicians across all medical specialties** working in Germany
- **902** participants
- Predominant specialty: **internal medicine (50.6%)**

Participant group

Percentage of respondents that had already heard about the new definitions

Overall

54.3%



■ New definitions

■ To what extent antibiotics "I" can be used

■ How "increased exposure" can be achieved

■ Risk of misinterpretation in case S-->I

■ High doses of common antibiotics

60,1%

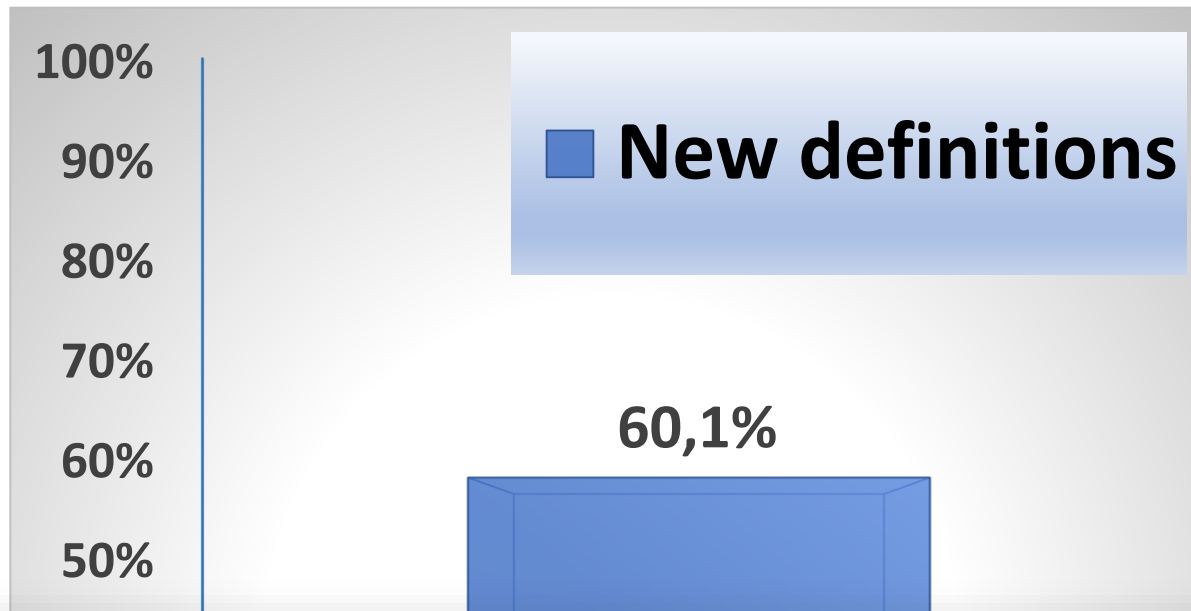
47,1%

16,9%

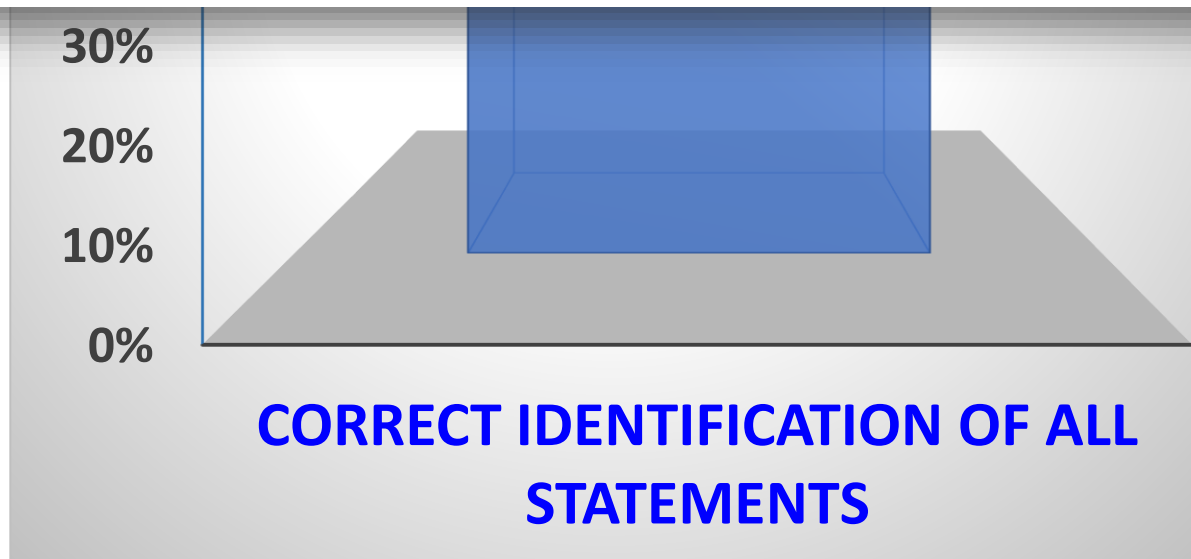
25,2%

19,2%

**CORRECT IDENTIFICATION OF ALL STATEMENTS**



Typical pitfalls: about every third respondent still equalized I with “intermediate”



100%  
90%  
80%  
70%  
60%  
50%

■ To what extent antibiotics "I" can be used

47,1%



Typical pitfalls: about every third respondent thought that antibiotics reported I would be less effective than antibiotics reported S despite appropriate dosing, and did not consider antibiotics reported I as “first choice”

20%  
10%  
0%



**CORRECT IDENTIFICATION OF ALL STATEMENTS**

100%  
90%  
80%  
70%

■ How "increased exposure" can be achieved

Typical pitfalls: most respondents (about 80%) were not aware that "increased exposure" can also be achieved by naturally increased concentration of the antibiotic at the site of infection

40%  
30%  
20%  
10%  
0%

16,9%

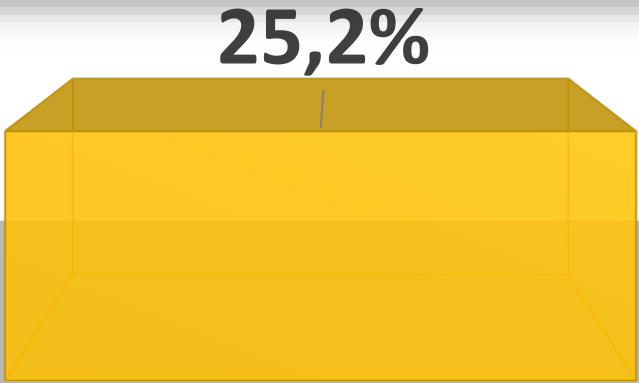
**CORRECT IDENTIFICATION OF ALL STATEMENTS**

100%  
90%  
80%

■ Risk of misinterpretation  
in case S-->I

Typical pitfalls: more than every second respondent did not know that S has been completely replaced with I for several pathogen/antibiotic-combinations and that it may lead to inappropriate selection of broad-spectrum antibiotics if antibiotics reported I are avoided in these cases

40%  
30%  
20%  
10%  
0%



**CORRECT IDENTIFICATION OF ALL STATEMENTS**



100%  
90%  
80%  
70%

■ High doses of common antibiotics

Typical pitfalls: of the tested antibiotics, the high doses of ceftazidime and ciprofloxacin were least known

50%  
40%  
30%  
20%  
10%  
0%

19,2%

**CORRECT IDENTIFICATION OF ALL STATEMENTS**

**Paciente con una infección postoperatoria precoz de prótesis de rodilla.**

- **Tratamiento quirúrgico: desbridamiento sin retirar prótesis. Cultivos:**
- **Tratamiento antibiótico: cloxacilina iv 2g/4h con buena evolución**

**Paso a antibioterapia oral...**

1: *Staphylococcus aureus*

Antibiograma: 1. STAAUR  
CMI (mg/L)

Penicil.lina	R
Oxacil.lina	S
Amoxi+Clav	S
Cefalotina	S
Gentamicina	S
Vancomicina	S
Teicoplanina	S
Linezolid	S
Eritromicina	S
Clindamicina	S
Rifampicina	S
Doxiciclina	S
Levofloxacino	I
Cotrimoxazol	S

[https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/Dosages v 12.0 Breakpoint Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Dosages_v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf)

Fluoroquinolones <sup>1</sup>	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Levofloxacin, <i>S. aureus</i>	0.001	1	

Fluoroquinolones	Standard dosage	High dosage
Levofloxacin	0.5 g x 1 oral or 0.5 g x 1 iv	0.5 g x 2 oral or 0.5 g x 2 iv

## Sequential phase treatment (biofilm-embedded bacteria)

*Staphylococcus* spp

Treatment of choice

Rifampin + Levofloxacin po

**Recommended doses** (assuming normal renal function):

Levofloxacin, 500–750 mg/24 h po

Executive summary of management of prosthetic joint infections.

Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious

Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)

[Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35\(3\):189–195](#)



Javier Ariza (Coordinator)<sup>a</sup>, Javier Cobo (Coordinator)<sup>b,\*</sup>, Josu Baraia-Etxaburu<sup>c</sup>, Natividad Benito<sup>d</sup>, Guillermo Bori<sup>e</sup>, Javier Cabo<sup>f</sup>, Pablo Corona<sup>g</sup>, Jaime Esteban<sup>h</sup>, Juan Pablo Horcajada<sup>i</sup>, Jaime Lora-Tamayo<sup>j</sup>, Oscar Murillo<sup>k</sup>, Julián Palomino<sup>l</sup>, Jorge Parra<sup>m</sup>, Carlos Pigrau<sup>n</sup>, José Luis del Pozo<sup>o</sup>, Melchor Riera<sup>p</sup>, Dolores Rodríguez<sup>n</sup>, Mar Sánchez-Somolinos<sup>q</sup>, Alex Soriano<sup>r</sup>, M. Dolores del Toro<sup>s</sup>, Basilio de la Torre<sup>t</sup>, on behalf of the Spanish Network for the Study of Infectious Diseases and the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica (SEIMC)

Fluoroquinolones	Standard dosage	High dosage
<a href="#">Levofloxacin</a>	0.5 g x 1 oral or 0.5 g x 1 iv	0.5 g x 2 oral or 0.5 g x 2 iv

- **EUCAST breakpoints are based on the following dosages**
- **Alternative dosing regimens may result in equivalent exposure**
- **The table should not be considered a guidance for dosing in clinical practice, and does not replace specific local, national, or regional dosing guidelines**
- **However, if national practices significantly differ from those listed below, EUCAST breakpoints may not be valid**
- **Situations where less antibiotic is given as standard or high dose should be discussed locally or regionally**

Paciente con alergia a penicilina (shock anafiláctico), con una neumonía bacteriana no grave; cultivo de esputo de buena calidad:

### CULTIU BACTERIOLOGIC

1: *Streptococcus pneumoniae*

Antibiograma:	1. STRPNE
CMI (mg/L)	CMI
-----	-----
Penicil.lina	S <0.06
Cefotaxima	S 0.5
Eritromicina	R >256
-----	-----
Clindamicina	R >256
Levofloxacino	I 1
-----	-----

***Streptococcus pneumoniae***

Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

Fluoroquinolones	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Ciprofloxacin	-	-	
Delafloxacin	IE	IE	
Levofloxacin	0.001	2	
Moxifloxacin	0.5	0.5	

Fluoroquinolones	Standard dosage	High dosage
Levofloxacin	0.5 g x 1 oral or 0.5 g x 1 iv	0.5 g x 2 oral or 0.5 g x 2 iv



No comorbidities or risk factors for MRSA  
or *Pseudomonas aeruginosa*\*

Amoxicillin or  
doxycycline or  
macrolide (if local pneumococcal  
resistance is <25%)<sup>†</sup>

With comorbidities<sup>‡</sup>

Combination therapy with  
amoxicillin/clavulanate or cephalosporin  
AND  
macrolide or doxycycline<sup>§</sup>  
OR

monotherapy with respiratory  
fluoroquinolone<sup>||</sup>

<sup>||</sup>Levofloxacin 750 mg daily, moxifloxacin 400 mg daily, or gemifloxacin 320 mg daily

**Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired  
Pneumonia**

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and  
Infectious Diseases Society of America

Joshua P. Metlay\*, Grant W. Waterer\*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley,  
Nathan C. Dean, Michael J. Fine, Scott A. Flanders, Marie R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher,  
Marcos I. Restrepo, and Cynthia G. Whitney; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases  
Society of America

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY MAY 2019 AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA  
AUGUST 2019





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- CAP (tablets and IV solution): 500 mg once or twice daily for 7 – 14 days;
- PN and cUTIs (tablets and IV solution): 250 – 500 mg once daily for 7-10 days;
- Uncomplicated cystitis (tablets only): 250 mg once daily for 3 days;
- Chronic bacterial prostatitis (tablets and IV solution): 500 mg for 28 days;
- cSSTIs (tablets): 250mg once daily or 500 mg once or twice daily for 7 to 14 days;
- cSSTIs (IV solution): 500 mg twice daily;

# *Enterococcus* spp.

## Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

Carbapenems	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Doripenem	-	-	
Ertapenem	-	-	
Imipenem	0.001	4	
Imipenem-relebactam <sup>†</sup>	Note <sup>†</sup>	Note <sup>†</sup>	
Meropenem	-	-	
Meropenem-vaborbactam	-	-	

Carbapenems	Standard dosage	High dosage
Imipenem	0.5 g x 4 iv over 30 minutes	1 g x 4 iv over 30 minutes

1: *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiograma:

1. PSEAER

CMI (mg/L)

-----  
Piperacil/Tazo

I

Imipenem

I

**Meropenem****S**-----  
Aztreonam

I

Ceftazidima

I

Cefepime

I

-----  
**Amicacina****S**

Ciprofloxacino

I

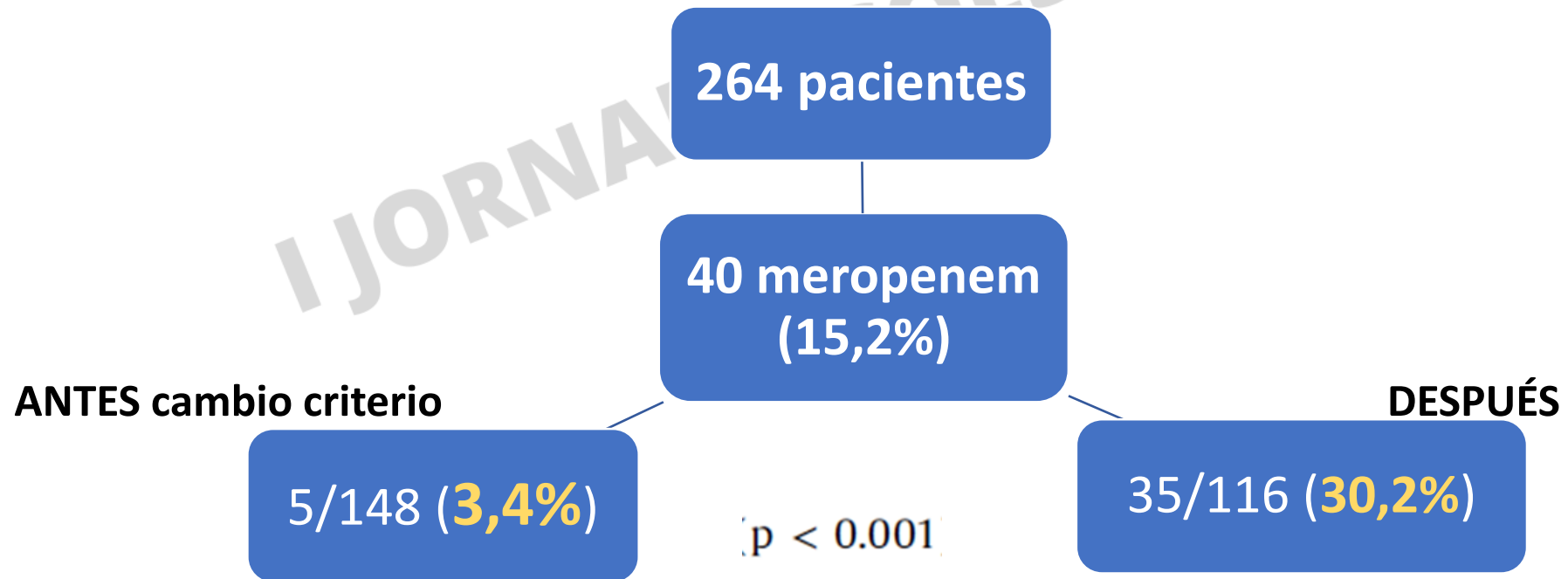
**Colistina****S**  
-----

# Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 558–563

Aline Munting<sup>1</sup>, Jean Regina<sup>1</sup>, José Damas<sup>1</sup>, Loïc Lhopitallier<sup>1</sup>, Antonios Kritikos<sup>2</sup>, Benoît Guery<sup>1</sup>, Laurence Senn<sup>3</sup>, Benjamin Viala<sup>3,\*</sup>

- **Primary outcome:** prescription of meropenem to treat *P. aeruginosa* infections after release of susceptibility testing results



# ¿Cómo evitar interpretaciones erróneas?

- **Difusión**
- **Formación**
- **Equipos PROA**
- **Vigilancia Farmacia**
- **Información en el propio antibiograma**
  - información “en cascada”
  - facilitar la interpretación

1: *Pseudomonas aeruginosa*Antibiograma:  
CMI (mg/L)

1. PSEAER

-----  
Piperacil/Tazo  
Imipenem  
Meropenem  
-----I= Sensible con dosis elevadas (en caso de duda, consultar...)I  
I  
S-----  
Aztreonam  
Ceftazidima  
Cefepime  
-----I  
I  
I-----  
Amicacina  
Ciprofloxacino  
Colistina  
-----S  
I  
S

Dosis altas: 4g piperacilina  
(0,5g tazobactam) /6h en  
infusión de 3 horas  
- Si ClCr < 30

1: *Pseudomonas aeruginosa*Antibiograma:  
CMI (mg/L)

## 1. PSEAER

-----  
Piperacil/Tazo  
Imipenem  
Meropenem  
-----I= Sensible con dosis elevadas (en caso de duda, consultar...)  
I= Sensible con dosis elevadas (en caso de duda, consultar...)  
S= Sensible con dosis estándar (en caso de duda, consultar...)-----  
Aztreonam  
Ceftazidima  
Cefepime  
-----I  
I  
I1g/8h iv, excepto meningitis /infecciones graves  
• Si ClCr < 50-----  
Amicacina  
Ciprofloxacino  
Colistina  
-----S  
I  
S

1: *Pseudomonas aeruginosa*Antibiograma:  
CMI (mg/L)

1. PSEAER

-----  
Piperacil/Tazo  
Imipenem  
Meropenem  
-----I= Sensible con dosis elevadas (en caso de duda, consultar...)  
I= Sensible con dosis elevadas (en caso de duda, consultar...)  
S= Sensible con dosis estándar (en caso de duda, consultar...)-----  
Aztreonam  
Ceftazidima  
Cefepime  
-----I  
I  
I1g/8h iv, excepto meningitis /infecciones graves  
• Si ClCr < 50-----  
Amicacina  
Ciprofloxacino  
Colistina  
-----S  
I  
S



1: *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiograma: 1. PSEAER

CMI (mg/L)

-----  
Piperacil/Tazo

I

Imipenem

I

Meropenem

S

-----  
Aztreonam

I

Ceftazidima

I

Cefepime

I

-----  
Amicacina

S

Ciprofloxacino

I

Colistina

S  
-----

I=SENSIBLE, dosis alta\*

S=SENSIBLE, dosis estándar\*

\*Consultar dosis:

[https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/Dosages\\_v\\_12.0\\_Breakpoint\\_Table\\_s.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Dosages_v_12.0_Breakpoint_Table_s.pdf)[Link: Guía propia del hospital](#)

# EUCAST breakpoint categories and the revised “I”: a stewardship opportunity for “I”mproving outcomes

I JORNADA COESANT

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 475–476



**iGracias!**

[nbenito@santpau.cat](mailto:nbenito@santpau.cat)

## Paciente con una infección urinaria no complicada, con el siguiente resultado:

**Sediment d'orina** Cèl.lules de descamació epitelial: No s'observen.  
Leucòcits: Abundants (>25 x camp).  
Hematies: Abundants (>25 x camp).  
**Tinció de Gram** S'observen bacils gramnegatius.  
**Urinocultiu** **Positiu ( $\geq 100.000$  ufc/mL) per:**  
1: *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiograma:	1. PSEAER
CMI (mg/L)	
-----	-----
Piperacil/Tazo	I
Imipenem	I
Meropenem	S
-----	-----
Aztreonam	I
Ceftazidima	I
Cefepime	I
-----	-----
Amicacina	S
Ciprofloxacino	I
Colistina	S
-----	-----



# Qué antibiótico y dosis NO recomendaría

- a) Ceftazidima 1g/8h endovenoso
- b) Aztreonam 1g/8h endovenoso
- c) Ciprofloxacino 500 mg/12h vía oral
- d) Amikacina 25 mg/kg/24h iv
- e) Meropenem 2g/8h endovenoso



# EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

[https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/Dosages v 12.0 Breakpoint Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Dosages_v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf)

<b>Cephalosporins</b>	<b>Standard dosage</b>	<b>High dosage</b>
<b>Ceftazidime</b>	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv or 1 g x 6 iv

<b>Monobactams</b>	<b>Standard dosage</b>	<b>High dosage</b>
<b>Aztreonam</b>	1 g x 3 iv	2 g x 4 iv

<b>Fluoroquinolones</b>	<b>Standard dosage</b>	<b>High dosage</b>
<b>Ciprofloxacin</b>	0.5 g x 2 oral or 0.4 g x 2 iv	0.75 g x 2 oral or 0.4 g x 3 iv

<b>Aminoglycosides</b>	<b>Standard dosage</b>	<b>High dosage</b>
<b>Amikacin</b>	25-30 mg/kg x 1 iv	None

I = Sensible, cuando se incrementa la exposición\*

alta probabilidad de **éxito terapéutico** porque la exposición al agente antimicrobiano está incrementada

- por ajuste del régimen de **dosificación** o
- por su **concentración** en el lugar de la infección

\* La exposición está en función del modo de administración, la dosis, el intervalo entre dosis, el tiempo de infusión, así como la distribución, el metabolismo y la excreción del agente antimicrobiano que pueden influir en el agente infectante en el lugar de la infección

- **Urinary concentrations** of many antimicrobial agents are often **100-150 fold higher** than **serum concentrations** over a dosing interval
- Human data indicates that **urine concentrations are more closely associated with clinical outcome than serum concentrations for UTI**

Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC)

[Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35\(5\):314–320](#)

Marina de Cueto<sup>a</sup>, Luis Aliaga<sup>b</sup>, Juan-Ignacio Alos<sup>c</sup>, Angeles Carril<sup>c</sup>, Idai Los-Arcos<sup>c</sup>, Jose Antonio Martínez<sup>f</sup>, Jose Mensa<sup>f</sup>, Vicente Pintado<sup>g</sup>, Dolors Rodriguez-Pardo<sup>e</sup>, Jose Ramon Yuste<sup>h</sup>, Carles Pigrau<sup>e,\*</sup>

Frimodt-Møller N. Int J Antimicrob Agents. 2002;19:546–53.

Wagenlehner FME. Expert Rev Anti Infect Ther. 2004;2:923–31.

Stamey TA. N Engl J Med. 1974;291:1159–63.



## CEFTAZIDIMA

$C_{\text{máx}} = 85 \text{ mg/L}$  (1g iv,  
infundido en 30  
minutos)

### Excreción:

- 85% renal  
inmodificado;  
**concentración urinaria  
(pico): 500 mg/L**  
(1g/iv)

## AZTREONAM

$C_{\text{máx}} = 50 \text{ mg/L}$  (1g iv)

### Excreción:

- 70% renal  
inmodificado;  
**concentración urinaria  
(pico): > 700 mg/L**  
(1g/iv)

## CIPROFLOXACINO

$C_{\text{máx}} = 1,5 \text{ mg/L}$  (500 mg  
oral)

### Excreción:

- 60% renal  
inmodificado;  
**concentración urinaria  
(pico): 400 mg/L** (500  
mg oral)

Cephalosporins	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Ceftazidime	0.001	8	

Monobactams	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Aztreonam	0.001	16	

Fluoroquinolones	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Ciprofloxacin	0.001	0.5	

# Qué antibiótico y dosis NO recomendaría

- a) Ceftazidima 1g/8h endovenoso
- b) Aztreonam 1g/8h endovenoso
- c) Ciprofloxacino 500 mg/12h vía oral
- d) Amikacina 25 mg/kg/24h iv
- e) Meropenem 2g/8h endovenoso