

## Newsletter Covid19 H120

21 de Marzo de 2020

- Este protocolo debería ser de difusión y empleo estrictamente interno en el Hospital Universitario 12 de Octubre. **Es necesario tener en cuenta que estamos haciendo actualizaciones periódicas**

- Más de 30 pacientes han sido tratados con tocilizumab en el hospital. En los próximos días tendremos información más detallada sobre su evolución

- Se seguirá administrando en los próximos días según disponibilidad y bajo los criterios establecidos para buscar el máximo beneficio en su administración

- **Se ha actualizado la pauta de tratamiento con tocilizumab**

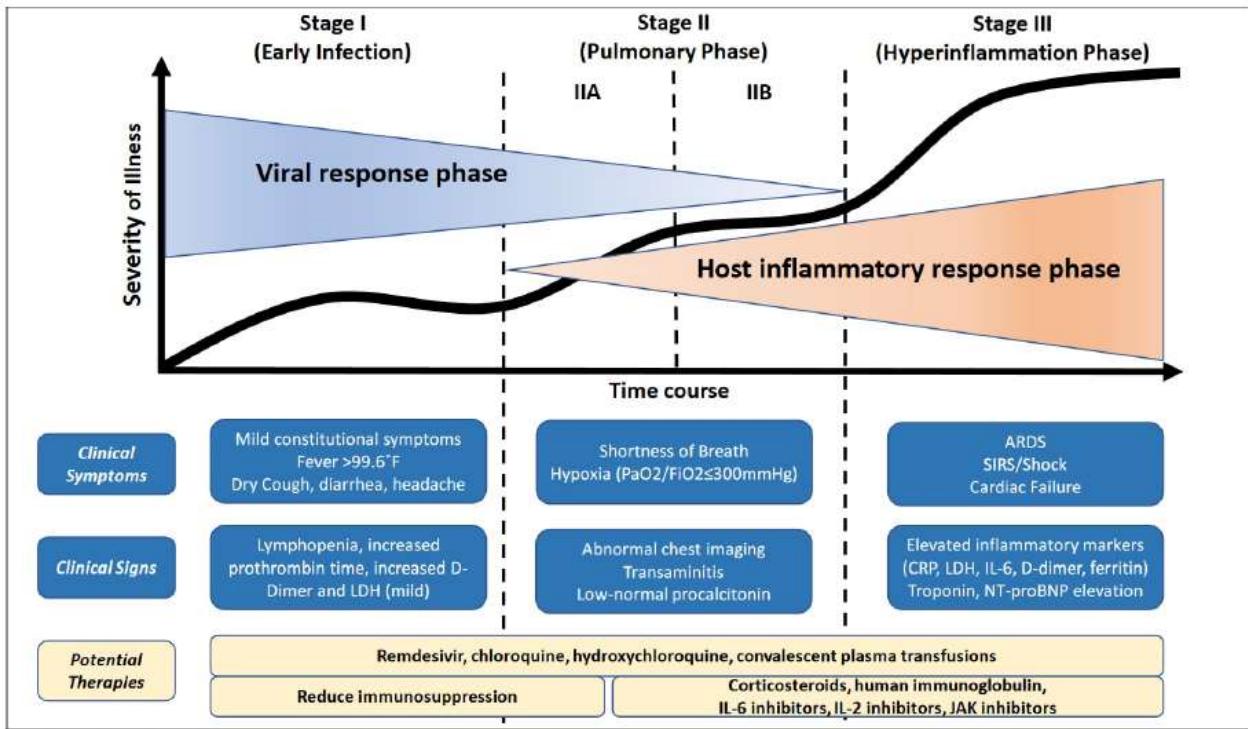
- **De manera mayoritaria el Comité (y en otros hospitales) está a favor del empleo de esteroides en pacientes que cumplan criterios para ser candidatos a tocilizumab pero en los que no haya disponibilidad de este fármaco. Se deben considerar los esteroides para pacientes con SDRA y en pacientes “en fase inflamatoria exuberante” – por ejemplo PCR mayor de 10. Ver artículo adjunto. Se recomienda metilprednisolona 0,5 mg/kg/12 h/3 días**

- Hemos cambiado la estrategia de determinación de IL-6: NO solicitar antes de tocilizumab y NO solicitar después de tocilizumab. **SOLO indicado AL INGRESO en < 55 años**. Vamos a ver si nos sirve para discriminar a quién administrar precozmente inmunomoduladores

- Se confirma la restricción de AEMPS para interferón-beta en los próximos días

- Hemos señalado **en rojo** las actualizaciones de hoy para identificarlas mejor

- Nos ha parecido interesante compartir la siguiente imagen (JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical- Therapeutic Staging Proposal. Hasan K. Siddiqi, MD, MSCR, and Mandeep R. Mehra, MD, MSc)



- Debemos seguir trabajando todos en buscar opciones terapéuticas de inmunomodulación durante la Fase II para evitar que el paciente alcance la Fase III

## **Guía de tratamiento de adultos con enfermedad por Coronavirus (SARS-CoV-2)**

### **Hospital Universitario 12 de Octubre**

Versión 4.0 (21 de Marzo de 2020)

**La evidencia científica del tratamiento antiviral para la enfermedad por Coronavirus (SARS-CoV-2) es escasa. Esta publicación refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores y no son necesariamente los indicados en la ficha técnica del fabricante de los medicamentos mencionados. Conforme se obtenga nueva evidencia y en función del curso evolutivo de la enfermedad, la presente guía podrá verse modificada sin previo aviso**

**Con motivo de la escasa información actual y rápida aparición de la evidencia sobre el tratamiento de esta enfermedad, el Comité de Seguimiento Actuación Terapéutica (CSAT)<sup>1</sup> actualizará periódicamente el presente documento.**

**Este protocolo debería ser de difusión y empleo estrictamente interno en el Hospital Universitario 12 de Octubre. Es necesario tener en cuenta que estamos haciendo actualizaciones periódicas**

---

<sup>1</sup> Constituido por un representante de los siguientes Servicios: Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Neumología, Medicina Intensiva y Farmacia.

**Autores:**

Guillermo Maestro de la Calle<sup>1,2,3</sup>

Francisco López Medrano<sup>4</sup>

Javier Sayas Catalán<sup>1,5</sup>

Mercedes Catalán González<sup>6</sup>

Antonio Lalueza Blanco<sup>1,3</sup>

José Tiago Sequeira Lopes da Silva<sup>2,4</sup>

José Manuel Caro Téller<sup>2,7</sup>

Rocío García García<sup>5</sup>

Jaime Lora-Tamayo Morillo-Velarde<sup>1,3</sup>

Mario Fernández Ruiz<sup>4</sup>

Cristina de la Calle Cabrera<sup>1,3</sup>

Ana García Reyne<sup>1,3</sup>

Mikel Mancheño Losa<sup>1,3</sup>

Álvaro Marchán López<sup>1,3</sup>

Manuel Lizasoain Hernández<sup>4</sup>

Rafael San Juan Garrido<sup>4</sup>

Estela Paz Artal<sup>7</sup>

Juan Carlos Montejo González<sup>6</sup>

José Miguel Ferrari Piquero<sup>7</sup>

José María Aguado García<sup>4</sup>

Carlos Lumbreras Bermejo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Equipo de Apoyo Clínico COVID-19 del H. Universitario 12 de Octubre.

<sup>2</sup> Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos H. Universitario 12 de Octubre.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre.

<sup>4</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre.

<sup>5</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre.

<sup>6</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario 12 de Octubre.

<sup>7</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre.

<sup>8</sup> Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. [Medidas generales](#)
  
2. [Tratamiento antiviral](#)
  - 2.1. [Síndromes clínicos y pautas recomendadas](#)
  - 2.2. [Inhibidores de la proteasa](#)
  - 2.3. [Interferón beta1b](#)
  - 2.4. [Hidroxicloroquina](#)
  - 2.5. [Remdesivir](#)
  - 2.6. [Tocilizumab](#)
  
3. [Tratamiento antibiótico](#)

## 1. MEDIDAS GENERALES

### 1.1. Minimizar la exposición del personal sanitario: se recomienda:

- Broncodilatadores: **no emplear nebulizados**; utilizar inhaladores con/sin cámara espaciadora.
- Uso de fármacos en posología de dosis única diaria.
- Reducir la frecuencia de toma de constantes únicamente en los pacientes con estabilidad o mejoría clínica. Se recomienda registrar al menos valores de SpO2 y de frecuencia respiratoria desde la distancia de seguridad.
- Diabéticos: valorar a criterio clínico el uso de glucemia basal una vez al día en lugar de antes de cada comida.

**1.2 Oxigenoterapia:** se debe **evitar mascarillas ventimask**. Se utilizarán gafas nasales con un flujo máximo de 6 lpm, colocando una mascarilla quirúrgica sobre ellas.. Si precisa un flujo superior, emplear mascarillas con filtro (Documento: [“Plan de manejo de los pacientes con requerimientos de terapias respiratorias.”](#) Elaborado por S. de Neumología)).

### 1.3. Corticoides sistémicos:

- **El Comité mayoritariamente recomienda su empleo en pacientes para los que no haya disponibilidad de tocilizumab u otros inmunosupresores pero tengan SDRA o estén en “fase de respuesta inflamatoria exuberante” (por ejemplo PCR superior a 10). Dosis de metilprednisolona de 0,5 mg/Kg/12h durante 3 días**

### 1.4. Otros fármacos:

- **Mucolíticos:** en caso de prescribirse, se emplearán con la siguiente recomendación posológica: acetilcisteína 600mg c8h v.o.

## 2. TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Documentos de interés relacionados:

- [Documento de S. de Farmacia de gestión de la medicación.](#)

### 2.1. SÍNDROMES CLÍNICOS Y TRATAMIENTOS RECOMENDADOS

En todos los casos se insta a un **uso racional de los medicamentos propuestos** dado el riesgo potencial de desabastecimiento. El **juicio clínico, las comorbilidades y expectativas de vida** de los pacientes previo al proceso actual, el pronóstico atribuible a Covid-19 [[Zhou; Lancet, 2020](#)], y el stock de fármacos a nivel local, deben guiar la prescripción de fármacos en cada momento.

Síndrome clínico	Tratamiento propuesto
<b>Infección leve sin neumonía con o sin comorbilidad<sup>1</sup></b>	Valorar tratamiento con Hidroxicloroquina
<b>Infección leve sin neumonía en presencia de inmunosupresión</b>	Hidroxicloroquina +/- LPV/r <sup>2</sup> (en función de interacciones con fármacos inmunosupresores y/o decisión de ingreso)
<b>Neumonía leve (CURB-65 ≤ 1 y SatO2 basal &gt; 90%)</b>	Hidroxicloroquina + LPV/r <sup>2</sup>
<b>Neumonía grave (CURB-65 ≥ 2 o SatO2 basal &lt; 90%) o patrón radiológico de alto riesgo<sup>3</sup></b>	Hidroxicloroquina + LPV/r <sup>2</sup> + INF-β1b <sup>5</sup>
<b>Si el paciente cumple criterios para valoración de tratamiento con Tocilizumab<sup>4, 5</sup></b>	Contactar con Comité de Inmunomoduladores para Coviv19 para considerar su empleo si cumple criterios recogidos en la siguiente tabla. Considerar esteroides en no candidatos a estos fármacos (ver apartado 1.3)

CSAT = Comité de Seguimiento Actuación Terapéutica; FGEe = filtrado glomerular estimado; FR = frecuencia respiratoria; INF-β1b = interferon beta-1b; LPV/r = lopinavir/ritonavir; RTV = ritonavir; TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos.

<sup>1</sup> Edad >60 años, EPOC, enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer activo, hepatopatía crónica.

<sup>2</sup> **Mantener un bajo dintel para retirada de lopinavir-ritonavir en caso de desarrollo de efectos adversos (por ejemplo diarrea) y/o interacciones con otros fármacos que precise el paciente**

<sup>3</sup> Afectación pulmonar bilateral o deterioro radiológico rápidamente progresivo.

<sup>4</sup> Ver a continuación de este recuadro – siguiente tabla

<sup>5</sup> **Suspender Interferón-beta si se inicia tocilizumab**

### Propuesta para tratamiento con Tocilizumab en Covid19

- Reunión diaria a las 12 horas del Comité de Tocilizumab y otros potenciales fármacos inmunomoduladores en la que se presentarán los pacientes candidatos al tratamiento con este fármaco y otros que vayan surgiendo

- Se contactará diariamente entre las 11 y las 12 horas con los Servicios que tengan ingresados a su cargo a pacientes con infección Covid19: Medicina Interna; Neumología; Nefrología; Hematología; Oncología Médica; Medicina Intensiva;

#### Criterios de Inclusión de los candidatos (todos ellos):

1. Rx de tórax con infiltrado pulmonar bilateral
2. PCR positiva para SARS-Cov2 **o cuadro clínico, radiológico y epidemiológico compatible (en espera de nuevo estudio microbiológico con PCR inicial negativa)**
3. Considerado por su médico como candidato potencial a ingreso en UCI si evolución adversa o a ventilación mecánica no invasiva

- Y **al menos alguno** de los siguientes criterios de gravedad:

- Frecuencia respiratoria > 30 rpm
- Saturación de oxígeno inferior al 92% respirando aire ambiente
- PAFI < 300 mm Hg
- IL-6 superior a 40 pg/ml
- dímeros-D > 1500

- Ver criterio de exclusión al final de esta tabla

#### Criterios de Prioridad a considerar por el Comité:

- **Mayor esperanza de vida**
- Ausencia de co-morbilidad
- Riesgo de evolución a requerimiento de ingreso en UCI o ventilación mecánica no invasiva (¿LDH?; ¿Ferritina?; ¿Linfopenia?; ¿...?)
- Disponibilidad del fármaco en Farmacia

#### Componentes del Comité

- Un representante de la Unidad de Enfermedades Infecciosas
- Un representante del Servicio de Medicina Interna
- Un representante de Neumología
- Un representante de alguno de los otros Servicios implicados
- Un representante del Servicio de Medicina Intensiva
- Un representante de Farmacia
- Un representante de Inmunología

#### Criterios de exclusión



- AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad.
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19.
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal

Fármaco	Dosis	Duración <sup>1</sup>
LPV/r	200/50mg 2 cp. c12h	Hasta 14 días.
Hidroxicloroquina	200mg 1 cp. c12h <sup>4</sup>	Hasta 10 días.
INF-β1b	0.25 mg sc c48h	14 días.
Remdesivir	100 mg iv c24h	Hasta 10 días.
Tocilizumab	<p>Todos los pacientes: 1ª dosis y 2ª dosis a las 12 h</p> <p>&gt;80 kg 600 mg primera dosis y <b>600 mg</b> <b>segunda dosis</b></p> <p>&lt;80 kg <b>600 mg en primera y 400 mg en</b> <b>segunda dosis</b></p> <p>Solo 3ª dosis si mejoría “parcial o incompleta” a las 24 h de la primera dosis – todos 400 mg</p>	

cp. = comprimido; DRV/cobicistat = Darunavir/cobicistat; INF-β1b = interferon beta-1b; iv = intravenoso; LPV/r = lopinavir/ritonavir; PCR = proteína C reactiva; RTV = ritonavir; sc = subcutáneo.





<sup>1</sup> Las duraciones podrán individualizarse. Pueden ser de ayuda la normalización de parámetros inflamatorios (fiebre, PCR)

<sup>2</sup> Si intolerancia digestiva o falta stock de LPV/r.

<sup>3</sup> En pacientes con un elevado volumen de distribución (Ej. embarazadas en segundo o tercer trimestre; paciente crítico): DRV 600mg 1 cp. + RTV 100mg 1 cp. C12h.

<sup>4</sup> Dosis de carga de 2 cp. c12h el primer día.

Se han incorporado en la Prescripción Electrónica protocolos de los tratamientos incluidos en el presente documento. Incluyen tanto las dosis de carga como las pautas y duraciones predefinidas.

Información Fisiológica	
Fecha de Inicio	17/03/2020
Hora de Inicio	19:21
Ámbito	Hospital de Día
Episodio	
<a href="#">Especialidad</a> <a href="#">Diagnóstico</a> <a href="#">Unidad</a> <a href="#">Categoría</a> <a href="#">Buscar</a>	
Protocolos	
Nombre	Descripción
 GRAL: COVID-19 HIDROXICLOROQ + LOPI/RITD + IFN B1B	- Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 que tengan neumonía grave (CURB-65 >= 2 o SatO2 basal < 90%) o patrón radiológico de alto riesgo
 GRAL: COVID-19 HIDROXICLOROQUINA	Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 que tenga infección leve sin neumonía en presencia de inmunosupresión y que por perfil de interacciones no sea candidato a asociar lopinavir/ritonavir
 GRAL: COVID-19 HIDROXICLOROQUINA + LOPI/RITONAVIR SOLUCION	- Pacientes CON SONDA y diagnóstico confirmado de COVID-19 que tenga infección leve sin neumonía en presencia de inmunosupresión. - Neumonía leve (CURB-65 <= 1 y SatO2 basal > 90%)
 GRAL: COVID-19 HIDROXICLOROQUINA + LOPINAVIR/RITONAVIR COMP	- Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 que tenga infección leve sin neumonía en presencia de inmunosupresión. - Neumonía leve (CURB-65 <= 1 y SatO2 basal > 90%)

## 2.2. INHIBIDORES DE LA PROTEASA:

### 2.2.1. Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) ([Ficha técnica](#))

**Posología:** LPV/r 200mg/50mg 2 comprimidos v.o. c12h hasta un máximo de 14 días [[Arabi; Trials, 2018](#)]. Hay suspensión oral de LPV/r: misma pauta, pero debe administrarse **con las comidas**; en caso de administrarse por **sonda enteral, ésta debe ser de silicona** (potencial incompatibilidad con las de poliuretano). La dosis de la suspensión oral es 5 cc cada 12 horas.

#### Precauciones:

- Realizar **estudio diagnóstico de infección VIH sin que esto retrase el inicio de tratamiento**. En caso de que la serología o antígeno VIH resulte positivo, se solicitará estudio ampliado (incluirá linfocitos CD4, carga viral VIH y test de resistencias) y se consultará con la Unidad de Infección VIH para ajustar tratamiento antirretroviral (interfonos 4219/4220/4221/4222).
- **Siempre comprobar potenciales interacciones con otros fármacos** ([resumen](#); [consulta de interacciones en "Liverpool HIV Interactions"](#)).

#### Situaciones especiales:

- Insuficiencia renal: sin ajuste recomendado. Es poco probable que se eliminen significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- No usar en insuficiencia hepática grave.
- Embarazo: puede emplearse.

**Monitorizar:** aparición de síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea); ECG (control QT; [fármacos que prolongan QT](#)); [otros posibles efectos adversos](#).

#### Información administrativa:

- Obtener **consentimiento verbal y hacer constar en la historia clínica** (Ej. en curso evolutivo) la obtención del mismo. **No necesita [consentimiento informado](#)** escrito excepto en situaciones en que su uso entrañe riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. [[Protocolo de manejo clínico del Ministerio a fecha de 3 de Marzo 2020](#)]
- Tras su prescripción electrónica, no se requiere trámite adicional.

#### Situaciones especiales:

- Insuficiencia renal o hepática: sin ajuste recomendado.
- Uso por sondas enterales: hay suspensión oral de darunavir (100mg/mL) y polvo para suspensión de ritonavir. Si es preciso, los comprimidos de Darunavir o de Darunavir/Cobicistat pueden machacarse y administrarse inmediatamente con una pequeña cantidad de líquido [[Ref.](#)].

- Embarazo: el balance riesgo-beneficio creemos aconseja su uso en escenarios de infección grave. **Utilizar Darunavir con Ritonavir (sin cobicistat) y ajustar la dosis (considerar pauta c12h en lugar de c24h) si está en segundo o tercer trimestre de embarazo.**

**Monitorizar:** ECG (control QT; [fármacos que prolongan QT](#)).

**Precauciones:**

- Realizar **estudio diagnóstico de infección VIH sin que esto retrase el inicio de tratamiento**. En caso de que la serología o antígeno VIH resulte positivo, se solicitará estudio ampliado (incluirlá linfocitos CD4, carga viral VIH y test de resistencias) y se consultará con la Unidad de Infección VIH para ajustar tratamiento antirretroviral (interfonos 4219/4220/4221/4222).
- **Siempre comprobar potenciales interacciones con otros fármacos** ([consulta de interacciones en "Liverpool HIV Interactions"](#)).

**Información administrativa:**

- Obtener **consentimiento oral y hacer constar en la historia clínica** (Ej. en curso evolutivo) la obtención del mismo. **No necesita [consentimiento informado](#)** escrito excepto en situaciones en que su uso entrañe riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. [[Protocolo de manejo clínico del Ministerio a fecha de 3 de Marzo 2020](#)]
- Tras su prescripción electrónica, no se requiere trámite adicional.

--

**Artículos destacados:** actualmente no disponibles.

### 2.3 INTERFERÓN- $\beta$ 1b (INF- $\beta$ 1b) ([Ficha técnica](#))

**Posología:** 0.25 mg sc c48h durante 14 días (total 7 dosis) + **premedicar** con paracetamol +/- considerar a criterio clínico ibuprofeno (actualmente no hay evidencia de que su uso sea deletéreo en este contexto [[Ref. 200315 Nota ibuprofeno AEMPS](#)]).

El inicio del tratamiento está contraindicado durante el embarazo

**Situaciones especiales:**

- Insuficiencia renal o hepática: sin ajuste de dosis recomendado.
- Embarazo: El inicio del tratamiento está contraindicado durante el embarazo.

**Precauciones:** contraindicado en pacientes con depresión grave y/o ideación suicida, y pacientes con hepatopatía descompensada.

**Monitorizar:** leucopenia, cefalea; puede producir fiebre, hipertensión ([otros posibles efectos adversos](#)).

**Información administrativa:**

- Obtener **consentimiento oral y hacer constar en la historia clínica** (Ej. en curso evolutivo) la obtención del mismo. **No necesita [consentimiento informado](#)** escrito excepto en situaciones en que su uso entrañe riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. [[Protocolo de manejo clínico del Ministerio a fecha de 3 de Marzo 2020](#)]
- Tras su prescripción electrónica, no se requiere trámite adicional.

--

**Artículos destacados:** ensayo clínicos en curso [[Arabi; Trials, 2018](#)]

#### 2.4. HIDROXICLOROQUINA ([ficha técnica](#))

**Posología:** 400mg c12h vo las primeras 24h, luego 200mg c12h vo durante un total de 5 a 10 días [[Yao X; Clin Inf Dis, 2020](#)]. Administrar con alimentos.

##### **Situaciones especiales:**

- Insuficiencia renal o hepática: sin ajuste recomendado.
- Embarazo: atraviesa la barrera placentaria pero el balance riesgo-beneficio puede hacer [recomendable su uso al igual que en otras enfermedades](#) (ej. Malaria).

**Precauciones:** buena tolerancia. Debido a la corta duración del tratamiento y el riesgo de la enfermedad que motiva su prescripción no recomendamos valoración oftalmológica previa (podría usarse incluso en pacientes con maculopatía; en este escenario obtener consentimiento informado escrito). **Extremar la precaución cuando sea administrada en asociación con fármacos que prolongan el intervalo QT ([fármacos que prolongan QT](#)).**

**Monitorizar:** Sin ajuste específico recomendado por insuficiencia renal ni hepática.

##### **Información administrativa:**

- Obtener **consentimiento oral y hacer constar en la historia clínica** (Ej. en curso evolutivo) la obtención del mismo. **No necesita [consentimiento informado](#)** escrito excepto en situaciones en que su uso entrañe riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. [[Protocolo de manejo clínico del Ministerio a fecha de 3 de Marzo 2020](#)]
- Tras su prescripción electrónica, no se requiere trámite adicional.

--

**Artículos destacados:** [[Yao X; Clin Inf Dis, 2020](#)]; [[Manli Wang; 2020, Cell Research](#)]

#### 2.5. REMDESIVIR ([información general; Up To Date](#)) SOLO consideración en ingresados en UCI

**Posología:** 200mg iv en dosis única el primer día, luego 100mg iv c24h hasta completar 10 días en total.

##### **Situaciones especiales:**

- Insuficiencia renal y/o hepática: criterios de exclusión del ensayo clínico NCT04257656: enfermedad hepática grave (Child Pugh score  $\geq$  C, AST > 5 veces el límite superior) y filtrado glomerular  $\leq$  30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o pacientes en hemodiálisis.
- Embarazo: muy poca información; en el ensayo clínico del Ébola se incluyeron embarazadas [Mulangu; 2019, NEJM].

**Monitorizar:** hipotensión durante la infusión.

**Información administrativa:** precisa de un breve [informe clínico](#) (en inglés; [ver detalle en documento de S. de Farmacia](#)) que justifique su uso y [consentimiento informado](#) firmado y escrito. NO precisa de gestión como uso compasivo.

--

**Estudios destacados:** Combinación con LPV/r [Sheahan; 2020, Nat Commun]; Seguridad y la farmacocinética probada en ensayo clínico con Ébola [Mulangu; 2019, NEJM]

## 2.6. TOCILIZUMAB ([Ficha técnica](#))

**Posología:** ver tabla

**Precauciones:** fármaco seguro, sin haberse observado efectos adversos graves en este contexto [Xiaoling Xu; 2020, ChinaXiv].

**Monitorizar:**

Vigilar la aparición de neutropenia e hipertransaminasemia (trombopenia también, pero más rara).

**Información administrativa:**

- Obtener **consentimiento oral y hacer constar en la historia clínica** (Ejp. en curso evolutivo) la obtención del mismo.

**Estudios destacados:** [Xiaoling Xu; 2020, ChinaXiv]

## 3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

- Iniciar en caso de sospecha de sobreinfección bacteriana.
- De cara a minimizar el contacto del personal con el paciente, según la indicación en cada paciente, se recomienda el uso de antibióticos con **posologías de dosis única diaria** (ej. ceftriaxona, ertapenem), con una **elevada biodisponibilidad oral** o que permitan uso en **perfusión continua** (ej. ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam) o **perfusión extendida** (ej. meropenem 3g en perfusión de 3h).
- Alguna evidencia a favor de azitromicina 500 mg cada 24 vo durante 3 días
- **Si se usa IP: precaución de prolongación de QT** en el uso de quinolonas y macrólidos.