

Política d'antimicrobians

Servei/Comissió: Subcomissió d'antibiòtics.

Data final actualització: Novembre 2025.

1. Justificació

La necessitat d'una elevada efectivitat dels antimicrobians, especialment en els pacients greus, així com els seus potencials efectes secundaris, especialment els ecològics, fa que sigui molt rellevant l'optimització del seu ús. L'increment de les resistències per part de diversos microorganismes, juntament amb el desenvolupament limitat de nous antibiòtics, genera dificultats terapèutiques en el camp de les malalties infeccioses i, consegüentment, un problema de salut pública.

En aquests darrers anys han emergit dos conceptes importants. Un és el **dany ecològic col·lateral**, que és l'impacte que genera l'administració de l'antibiòtic, no només sobre la microbiota del propi pacient, sinó sobre l'ecologia de la microbiota en el conjunt de la societat, facilitant tant la colonització per soques resistents tant a aquest antibiòtic com a d'altres. En serien alguns exemples l'administració de fluoroquinolones i l'increment de colonització i infeccions per soques d'*E. coli* productores de β -lactamases d'espectre estès (BLEE) o la relació entre l'ús de carbapenems i l'augment del risc de colonització i/o infecció per soques de *K. pneumoniae* productores de carbapenemases. L'altre concepte que ha pres importància és el **cost dels antimicrobians**, que s'ha de tenir en compte quan la seva efectivitat és similar per a una mateixa indicació. Evidentment, caldrà valorar també els possibles efectes adversos i les característiques dels pacients que els reben (pacients pediàtrics, insuficiència renal o hepàtica o immunosupressió, per exemple).

Aquesta situació ha fet que en els darrers anys es dissenyessin estratègies dirigides a millorar l'ús dels antimicrobians, entre les quals destaca la creació d'equips PROA (programa d'optimització d'ús dels antibiòtics) tant en l'àmbit d'atenció primària com hospitalària, i tant pels pacients pediàtrics com adults. L'actuació d'aquests equips respon a diferents programes que s'implementen a l'Hospital amb l'objectiu de millorar la qualitat en la prescripció dels fàrmacs antimicrobians, reduir el risc de toxicitat i minimitzar l'impacte ecològic sobre la microbiota dels pacients atesos al centre sanitari. L'objectiu final d'aquests equips coincideix amb el d'aquest document: millorar la qualitat en la utilització dels fàrmacs antimicrobians per a prolongar-ne la vida útil i obtenir millors resultats clínics. Altres estratègies imprescindibles per a millorar el control de la infecció nosocomial requereixen d'una correcta política d'aïllament de pacients amb microorganismes multiresistents o transmissibles i una adequada educació i control de la higiene de mans, realitzada pels equips de control de la infecció.

Per a optimitzar l'ús dels fàrmacs antimicrobians és essencial conèixer les resistències dels principals microorganismes en l'àmbit on es treballa, fer un seguiment periòdic del consum d'antimicrobians i avaluar la qualitat de la prescripció en determinades situacions clíniques, antimicrobians específics, àrees o unitats concretes. Per fer front al problema de l'aparició de les resistències són necessaris:

- Un bon coneixement de l'epidemiologia microbiològica local.
- Conèixer les diferències entre les àrees d'adults i les de pacients pediàtrics.
- La diferenciació entre colonització, que en general no precisarà tractament antibiòtic, i infecció.
- Una selecció òptima de l'antimicrobià i de la seva posologia en les diferents síndromes infeccioses.
- La utilització sempre de la terapèutica antibiòtica de l'espectre més reduït possible.
- La reducció de l'espectre antimicrobià un cop conegut l'antibiograma (acció coneguda també amb el terme "desescalar"/ajustar).
- El coneixement de la durada de la teràpia adequada de cadascuna de les entitats per evitar tractaments prolongats.
- La definició del grup d'antibiòtics que a l'hospital es volen reservar (antibiòtics de reserva) per tractar infeccions per microorganismes resistents, infeccions greus o refractàries.
- L'adequació de les pautes de profilaxi antibiòtica (fàrmac i durada) en els diferents procediments quirúrgics.

Un tractament empíric inadequat augmenta la mortalitat de la majoria de les síndromes infeccioses. Així, la selecció òptima inicial (empírica) de l'antimicrobià no només s'ha de fer tenint present la síndrome clínica que presenta el malalt (pneumònia, pielonefritis,...) i les patologies de base (que poden contraindicar un determinat antibiòtic o fer-ne ajustar la dosi, com és el cas de la insuficiència renal o l'administració concomitant d'altres fàrmacs que poden produir interaccions), sinó que ha de contemplar la possibilitat que la infecció pugui estar causada per un microorganisme resistent. S'ha de considerar la possibilitat d'una infecció per un microorganisme resistent en cas de:

- hospitalització prèvia en els últims 6 mesos, especialment si ha estat prolongada en àrees d'alt risc d'instrumentalització;
- hospitalització actual en àrees amb un elevat risc de colonització per microorganismes resistents;
- tractament antibiòtic previ en els últims 3 mesos, especialment si és de repetició;
- procedència de centre sociosanitari;
- hemodiàlisi;
- malalt amb contacte freqüent amb l'hospital;
- convivent de malalt colonitzat amb un microorganisme multiresistent;
- immunodepressió greu i prolongada; o
- colonització o infecció prèvia per microorganismes multiresistents.

Per a la millora de la utilització dels antimicrobians s'han proposat dos grans tipus d'intervencions: a) educatives i b) sobre la prescripció.

Les **intervencions educatives** no s'han de basar únicament en un programa teòric de formació, sinó que s'ha de pretendre influir en els hàbits de prescripció utilitzant activitats formatives que involucrin activament els metges responsables en la presa de decisions.

Les **intervencions sobre la prescripció** inclouen diferents tipus d'actuacions, com per exemple: a) revisions sistemàtiques de prescripcions amb intervenció i sessions de retroalimentació per avaluar els resultats amb els facultatius involucrats (equips PROA, especialistes en el diagnòstic i tractament de les malalties infeccioses); b)

protocols, que limiten l'ús de determinats antimicrobians, com per exemple els protocols de profilaxi antibiòtics quirúrgica.

Les raons principals que recolzen aquests plantejaments són:

- l'imperatiu d'emprar sempre les millors proves (evidències) disponibles, i no criteris exclusivament subjectius, per prendre decisions;
- l'existència de microorganismes multiresistents per als quals actualment disposem de poques alternatives terapèutiques; i
- el fet que la probabilitat d'aparició de resistències a un antibiòtic és, en la majoria de casos, més gran quan major és la utilització que se'n fa.

En aquest document s'ha decidit ampliar la política d'ús d'antibiòtics a la d'altres agents antimicrobians i s'han inclòs els antivirals, antituberculosos, antiparasitaris i antifúngics.

2. Objectiu

L'objectiu principal d'aquest document és contribuir a l'optimització de l'ús dels antimicrobians per prolongar-ne la vida útil i obtenir millors resultats clínics. Més concretament, aconseguir una adequada utilització dels antibiòtics tenint en compte les proves (evidències) disponibles sobre la seva eficàcia, la seva relació benefici/risc i cost/efectivitat, així com reduir al màxim l'aparició de les resistències als antibiòtics i els possibles efectes adversos.

En cap cas la informació continguda en aquest document pretén substituir les recomanacions de tractament de cadascuna de les infeccions incloses en guies de pràctica clínica o en protocols de l'Hospital, ni les consultes que es realitzen als experts en malalties infeccioses o les activitats diàries realitzades per professionals que es dediquen a aquest camp: indicacions de tractaments empírics, adequació de l'antibiòtic en funció de la sensibilitat, durada del tractament, retirada dels antibiòtics, o promoció d'una teràpia seqüencial quan correspongui, ja que s'esmenten bàsicament recomanacions d'ús dels antibiòtics de reserva i en cap cas dels d'ús lliure.

La voluntat de la Subcomissió d'Antibiòtics i altres antiinfecciosos, de la Comissió d'Infeccions i la Comissió Farmacoterapèutica, és la de considerar aquest document com a referència de la política d'antimicrobians de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Consideracions especials

En aquest document s'ha decidit incloure un breu comentari sobre alguns dels nous antimicrobians acceptats a la Guia Farmacoterapèutica d'ençà l'anterior document publicat l'any 2015.

També s'ha cregut oportú fer una sèrie de consideracions sobre aquells antimicrobians que tenen més impacte sobre l'ecologia (resistències), un cost més alt o un major risc d'efectes adversos greus o poc coneguts.

3. Professionals implicats

Facultatius responsables de prescriure i validar tractaments antimicrobians i altre personal sanitari involucrat en la prevenció i control de la infecció nosocomial per microorganismes resistents.

4. Activitats

4.1. Criteris utilitzats per definir els diferents grups d'antibiòtics	4
4.2. Classificació dels antibiòtics.....	5
4.3. Prescripció i seguiment d'antimicrobians a l'Hospital.....	8
4.4. Antibiòtics de reserva a l'Hospital	9
4.5. Antibiòtics d'especial impacte ecològic.....	14
4.6. Optimització de l'ús d'antibiòtics	16
4.7. Antifúngics	28
4.8. Antivirals	30
4.9. Antimicrobians amb activitat antituberculosa	333
4.10. Antiparasitaris	33
4.11. Monitoratge de concentracions plasmàtiques de fàrmacs antimicrobians	36

4.1 Criteris utilitzats per definir els diferents grups d'antibiòtics

Com a novetat en aquesta revisió del Document de Política d'antiinfecciosos de l'Hospital, s'incorpora un sistema més senzill de classificació dels antibiòtics, basat en els criteris *AWaRe* de l'OMS. Aquesta institució, amb l'objectiu de reduir el consum inapropiat i millorar la qualitat de la vigilància de la resistència als antimicrobians, proposa tres nivells d'accés als antibiòtics que responen a l'acrònim *AWaRe*:

A: "access". Són antibiòtics d'espectre d'activitat més estret, amb risc baix de selecció de soques resistents, bon perfil de seguretat i cost reduït.

Wa: "watch". Són antibiòtics d'espectre d'activitat ampli, amb major risc de selecció de soques resistents, especialment el grup de cefalosporines de 3a i 4arta generació i les fluoroquinolones. Se'n recomana el monitoratge d'ús dins els programes PROA.

Re: "reserve". Són antibiòtics d'ús restringit per considerar-se el darrer recurs terapèutic en infeccions produïdes per soques multiresistents. El seu ús s'ha de limitar a processos infecciosos generats, o amb alta probabilitat de ser-ho, per aquests microorganismes, i han de ser objecte prioritari de seguiment en els programes PROA implantats a l'Hospital.

Creiem que l'adopció dels criteris proposats pel sistema AWaRe introdueix un criteri més objectiu a l'hora de classificar els antibiòtics en diferents nivells de risc epidemiològic i, a més, permetrà disposar d'un element de referència alineat amb possibles recomanacions futures de l'OMS.

En qualsevol cas, el sistema de classificació AWaRe s'inclou dins un programa global de l'OMS (tant geogràfic com de nivell d'atenció sanitària). Per tant, ha estat necessari incorporar algunes modificacions a la classificació dels antibiòtics dins l'actual Document, que responen a criteris clínics i epidemiològics propis del nostre Hospital.

4.2 Classificació dels antibiòtics

En funció dels criteris anteriorment citats (criteris AWaRe), els antibiòtics es classifiquen en tres grups:

Antibiòtics d'ús lliure (A: "access"):

Inclou aquells antibiòtics dels que, en principi, no se'n farà un control, excepte que puguin relacionar-se amb algun brot d'infeccions nosocomials, pugui aparèixer algun comunicat de seguretat o problema d'abastiment.

Penicil·lines d'espectre reduït:

- penicil·lina G benzatina (parent.)
- penicil·lina G sòdica (parent.)
- amoxicil·lina (oral)
- ampicil·lina (parent.)

Penicil·lines d'ampli espectre:

- amoxicil·lina i àc. clavulànic (oral i parent.)

Penicil·lines antiestafilocòcciques:

- cloxacil·lina (oral i parent.)

Cefalosporines 1a generació:

- cefalexina (oral)
- cefazolina (parenteral)

Aminoglicòsids:

- amikacina (parenteral)
- gentamicina (parenteral)

Sulfamides:

- cotrimoxazole (oral i parenteral)
- sulfadiazina (oral)

Anaerobicides:

- clindamicina (oral i parenteral)

metronidazole (oral i parenteral)

Altres:

cloramfenicol (parenteral)

doxiciclina (oral i parenteral)

Antibiòtics d'ús controlat (Wa: "watch"):

Inclou antibiòtics amb major potencial de generar resistències, especialment pel seu extens ús en moltes patologies infeccioses ateses a l'Hospital. Se'n farà un control d'ús periòdic per a poder avaluar adequadament el risc de pressió sobre la microbiota dels pacients, controlar possibles brots d'infecció nosocomial i, en cas necessari, poder establir programes de correcció d'ús.

En general, s'inclouen antibiòtics d'ampli espectre, que ofereixen cobertura enfront els microorganismes més habituals en els diferents processos infecciosos diagnosticats a l'Hospital i, per tant, acostumen a utilitzar-se empíricament. Són antibiòtics que caldria substituir per antibiòtics d'ús lliure, sempre que el diagnòstic etiològic i les característiques del pacient ho permetin.

Penicil·lines amb activitat enfront Pseudomonas aeruginosa:

piperacil·lina/tazobactam (parenteral).

Cefalosporines de 2a, 3a i 4arta generació:

cefuroxima-axetil (oral)

cefuroxima (parenteral)

cefoxitina (parenteral)

ceftriaxona (parenteral)

cefotaxima (parenteral)

ceftazidima (parenteral)

cefepima (parenteral)

Carbapenems:

ertapenem (parenteral)

imipenem/cilastatina (parenteral)

meropenem (parenteral)

Fluoroquinolones:

ciprofloxacina (oral i parenteral)

delafloxacina# (oral i parenteral)#

levofloxacina (oral i parenteral)

Glicopèptids:

teicoplanina (parenteral)

vancomicina (oral i parenteral)

Macròlids:

azitromicina (oral i parenteral)
fidaxomicina (oral)

Rifamicines:

rifampicina (oral i parenteral)
rifaximina (oral)

Altres:

fosfomicina-trometamol (oral)

a efectes de política d'antibiòtics de l'Hospital, i segons les indicacions d'ús recomanades per la Subcomissió d'antibiòtics, caldrà considerar la delafloxacina com a antibiòtic de reserva.

Antibiòtics de reserva (Re: "reserve"):

Inclou aquells antibiòtics que generalment són la darrera opció terapèutica en infeccions greus generades per determinats microorganismes resistents a tota la resta d'antibiòtics dels grups anteriors, o l'ús dels quals no sigui assumible per possibles efectes adversos greus. Habitualment, el cost d'aquests antibiòtics és elevat i, atesa la seva consideració de darrera opció terapèutica, seran especialment monitoritzats pels equips PROA de l'Hospital.

El seu ús ha de venir condicionat majoritàriament després d'un diagnòstic etiològic adequat de la malaltia infecciosa. Per tant, serà necessari fer un seguiment dels tractaments amb antibiòtics de reserva per facultatius qualificats en malalties infeccioses.

Carbapenems:

meropenem/vaborbactam (parenteral)
imipenem/cilastatina/relebactam (parenteral)

Monobactams:

aztreonam (parenteral)
aztreonam/avibactam (parenteral)

Cefalosporines:

cefiderocol (parenteral)
ceftarolina (parenteral)
ceftazidima/avibactam (parenteral)
ceftolozà/tazobactam (parenteral)

Glicopèptids:

dalbavancina (parenteral)
oritavancina (parenteral)

Oxazolidinones:

linezolid (oral i parenteral)
tedizolid (oral i parenteral)

Altres:

colistina (parenteral)
daptomicina (parenteral)
fosfomicina (parenteral)
tigeciclina (parenteral)

4.3 Prescripció i seguiment d'antimicrobians a l'hospital

El sistema de prescripció de fàrmacs antimicrobians a l'Hospital no difereix de la resta de medicaments: s'emprarà el sistema de prescripció Silicon® o Centricity®, en funció de la unitat on estigui ingressat el/la pacient.

En general, es considera que l'inici del tractament antibiòtic és urgent i, per tant, per prescriure qualsevol antimicrobià inclòs a la Guia farmacoterapèutica no serà necessari realitzar cap acció addicional. A fi i efecte de poder avaluar l'ús de certs antibiòtics de reserva, en alguns casos, el mateix sistema de prescripció pot requerir que s'informi de la indicació per a la que es prescriu el fàrmac corresponent.

Les recomanacions generals per a la prescripció de fàrmacs antimicrobians a l'Hospital són:

- Seleccionar la **presentació adequada** del medicament per a la dosi i via d'administració requerida en cada cas. Són errors comuns, per exemple, la prescripció de la presentació d'amoxicil·lina/clavulànic 1/0,2 g per via intravenosa, en pacients que requereixen una dosi de 2 g d'amoxicil·lina, o la selecció de la presentació de ciprofloxacina 400 mg per via intravenosa, en pacients que requereixen una dosi de 200 mg.
- **Ajustar** la pauta posològica de l'antimicrobià seleccionat a les característiques del pacient, especialment en aquells casos en que l'eliminació del fàrmac estigui compromesa per insuficiència renal o hepàtica.
- Seleccionar, sempre que sigui necessari, l'opció d'**administració urgent** de l'antibiòtic en un inici de tractament.
- Sempre que les característiques de la infecció, les característiques i l'evolució clínica del/la pacient i el medicament ho permetin, optar preferentment per l'**administració oral** de l'antimicrobià. En aquest mateix sentit, la teràpia seqüencial ha de facilitar el canvi de la via d'administració parenteral a via oral, reduint el risc de complicacions associades a l'administració intravenosa, el cost del tractament i facilitant l'alta hospitalària.

En pacients que requereixin continuar un tractament antibiòtic o antifúngic d'ús hospitalari de forma ambulatoria (exemples: linezolid, isavuconazole), caldrà fer la prescripció dins el programa MHDA (medicaments d'ús hospitalari i dispensació ambulatoria) en la mateixa aplicació Silicon®.

Entre les accions dels equips PROA hi ha les revisions sistemàtiques de prescripcions amb intervenció i sessions de retroalimentació regulars amb tots els prescriptors d'antimicrobians del centre i/o registre d'observacions en els cursos clínics dels pacients corresponents, amb l'objectiu que els equips mèdics responsables puguin realitzar les modificacions que creguin oportunes del tractament antimicrobià.

La Subcomissió comunica periòdicament als professionals del centre i al Pla de Qualitat, mitjançant el quadern de comandament de la Comissió d'infeccions, una informació actualitzada sobre la prescripció global d'antibiòtics i antifúngics a l'Hospital, així com altres indicadors d'ús de determinats fàrmacs i qualsevol altra informació que consideri de prou rellevància assistencial en el seu camp d'actuació (efectes adversos de recent descripció o rellevants).

4.4 Antibiòtics de reserva a l'Hospital

Els darrers anys s'han inclòs a la Guia Farmacoterapèutica de l'Hospital diversos nous antibiòtics, alguns dels quals amb especificacions molt concretes per al seu ús. Aquests antibiòtics i indicacions es detallen tot seguit. Tots aquests antibiòtics han de ser emprats/consuats amb personal expert en malalties infeccioses/PROA. La prescripció preferiblement s'ha de recolzar amb resultats microbiològics.

AZTREONAM/AVIBACTAM

L'aztreonam/avibactam és una combinació d'aztreonam (β -lactàmic monobactam) i l'inhibidor de β -lactamases avibactam.

El seu ús a l'Hospital es reserva per al tractament dirigit en pacients adults amb infeccions de difícil tractament produïdes per **Enterobacterials productors de metal·lo- β -lactamases**, en substitució de la combinació d'aztreonam amb ceftazidima/avibactam.

No s'ha establert la seva eficàcia i seguretat en menors de 18 anys.

CEFIDEROCOL

El cefiderocol és una cefalosporina conjugada amb un sideròfor. El sideròfor permet que es fixi al ferro extracel·lular i facilita la seva entrada al citoplasma dels bacteris a través de transportadors de la membrana cel·lular, a més de protegir-lo de l'acció de β -lactamases, incloses carbapenemases.

Està disponible a l'Hospital com a primera línia de tractament d'infeccions per soques de ***P. aeruginosa* VIM** i com una **alternativa de tractament dirigit d'infeccions per gramnegatius productors de metal·lo- β -**

lactamases quan no sigui possible la combinació d'aztreonam-avibactam. Aquesta última combinació es prioritza perquè l'experiència amb el seu ús és major i té millor relació cost/benefici. **No s'ha d'emprar per al tractament d'infeccions per *A. baumannii*, especialment en monoteràpia.**

El seu ús no està aprovat en menors de 18 anys.

CEFTAROLINA

La ceftarolina fosamil és una cefalosporina d'administració intravenosa amb un espectre d'activitat semblant al de la ceftriaxona, però amb més activitat sobre grampositius.

Les condicions en què es contempla el seu ús a l'hospital són les següents: a) pacients amb infeccions polimicrobianes de pell i teixits tous en **que hi participi un SARM** i altres bacteris sensibles a ceftarolina, ja que les alternatives precisarien l'administració d'un segon fàrmac; b) pacients amb infeccions complicades de pell i teixits tous o infeccions greus d'altres localitzacions en què s'hagi documentat microbiològicament que són generades per SARM o *S. coagulans* negatiu resistent a meticil·lina, en què altres tractaments estiguin contraindicats o hagin fracassat.

El seu ús està aprovat en adults i en població pediàtrica des del naixement.

CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM

Combinació d'una cefalosporina (ceftazidima) amb un inhibidor de β -lactamases de classe A i C d'Ambler i alguns enzims de la classe D, **incloses BLEE, carbapenemases KPC i OXA-48**, i enzims AmpC. L'avibactam no inhibeix els enzims de la classe B (metal·lo- β -lactamases) i tampoc molts enzims de la classe D.

El seu ús es reserva per al tractament dirigit d'infeccions generades per soques de microorganismes en les que l'estudi microbiològic demostrï la impossibilitat d'emprar d'altres alternatives (soques productores de carbapenemases KPC o d'OXA-48), o en què les opcions vàlides *in vitro* no siguin adequades clínicament. Atesa la complexitat en el maneig d'aquest tipus d'infeccions, la prescripció de ceftazidima/avibactam s'hauria de reservar als professionals experts en el tractament de malalties infeccioses.

La ceftazidima/avibactam està aprovada en adults i nens a partir de 3 mesos d'edat.

CEFTOLOZÀ/TAZOBACTAM

És una combinació d'una cefalosporina (ceftolozà) estructuralment semblant a la ceftazidima, però amb una **cadena lateral modificada que la fa més activa sobre *P. aeruginosa***, i un inhibidor de la majoria de β -lactamases de classe A i algunes de classe C (tazobactam), que fa que la seva activitat s'estengui a la majoria de gramnegatius productors BLEE.

Es considera una opció per al tractament d'infeccions greus produïdes per bacteris gramnegatius multiresistents, sense altres opcions terapèutiques o amb alternatives en què la toxicitat suposi un problema important. La utilització d'aquest antibiòtic s'hauria de plantejar, prioritàriament, a partir d'un diagnòstic etiològic amb l'antibiograma disponible, ja que: a) malgrat ésser poc habitual, algunes soques de *P. aeruginosa* poden presentar-hi resistència; b) un ús més ampli, molt probablement, pugui afectar la seva efectivitat futura com a darrera opció terapèutica en infeccions greus, i c) el cost d'adquisició és molt elevat i en determinades infeccions, la seva relació cost/eficàcia és molt desfavorable, en comparació a d'altres opcions terapèutiques.

El seu ús està aprovat en adults i en població pediàtrica des del naixement, excepte en el tractament de la pneumònia d'adquisició hospitalària que és una indicació només aprovada en adults per la manca de dades en menors de 18 anys.

DALBAVANCINA

La dalbavancina és un lipoglicopèptid, com l'oritavancina. Té acció bactericida sobre els bacteris grampositius que hi són sensibles; els gramnegatius hi són resistents. Està aprovada per al tractament de les infeccions bacterianes agudes de la pell i teixits tous. S'administra en una perfusió única de 1.500 mg o bé en dues perfusions, la primera de 1.000 mg i la segona, de 500 mg, al cap d'una setmana.

Està disponible a l'hospital per al tractament de: a) pacients amb infeccions bacterianes de pell i teixits tous que no han de seguir ingressats per altra raó que l'administració de l'antibiòtic, i en els quals el tractament per via oral no sigui possible o convenient, i b) pacients amb infeccions per grampositius en altres localitzacions (especialment osteoarticulars, amb la recomanació de consensuar la pauta amb el Servei de Malalties Infeccioses) si només necessiten seguir hospitalitzats per l'administració parenteral de l'antibiòtic (vancomicina, daptomicina) i en els quals el tractament oral no sigui possible o convenient.

Està aprovada en adults i nens a partir de 3 mesos d'edat.

DELAFLORACINA

La delafloxacina és una fluoroquinolona aniónica amb una estructura química i afinitat d'unió a la girasa d'ADN i a la topoisomerasa IV tals que li confereixen activitat tant davant microorganismes grampositius (incloent-hi *S. aureus* resistent a la meticil·lina; SARM) com gramnegatius.

El seu ús a l'Hospital es restringeix al tractament dirigit d'infeccions bacterianes mixtes agudes de la pell i dels teixits tous en les que **la presència d'estafilococs resistents a cloxacil·lina, juntament amb microorganismes gramnegatius i/o anaerobis sensibles**, faci necessari l'ús de diferents combinacions d'antibiòtics, especialment en pacients ingressats a les unitats de logística més complexa (Hospitalització a domicili). En altres unitats d'hospitalització, sempre que sigui possible, caldrà optar per combinacions d'antibiòtics amb una relació benefici/cost més favorable. També es considera un antibiòtic alternatiu en infeccions produïdes per SARM quan no es consideri adequat l'ús d'altres opcions, tenint en especial consideració la limitada experiència clínica en infeccions greus, el risc d'efectes adversos en població sensible i en tractaments

prolongats i la diferència de cost en comparació a algunes alternatives disponibles a la Guia Farmacoterapèutica de l'Hospital. En aquesta darrera indicació, el seu ús hauria d'estar avalat pel servei de malalties infeccioses o per l'equip PROA.

En la fitxa tècnica es contraindica en nens i adolescents.

FIDAXOMICINA

La fidaxomicina és un antibiòtic no absorbible, bactericida front *Clostridioides difficile*. En la diarrea associada a aquest microorganisme l'eficàcia de fidaxomicina és comparable a la de vancomicina oral, però la taxa de recurrències és inferior. El seu cost és molt superior a la vancomicina (amb un cost per malalt d'uns 1.500 euros). Per tant, el seu ús ha de quedar limitat a les següents situacions:

- Pacients amb una primera recidiva de la infecció si prèviament no han rebut tractament amb fidaxomicina.
- Pacients amb un primer episodi que hagin de continuar rebent tractament antibiòtic per via sistèmica (considerat d'alt risc de provocar fracàs terapèutic amb les pautes convencionals), i que presentin més d'un dels següents factors de risc de recurrència: insuficiència renal, edat >65 anys, més de 10 deposicions al dia o leucocitosi >15.000 mm³.
- Pacients immunocompromesos, ja sigui per la patologia o per fàrmacs.

Es contraindica en cas d'ili paralític i cal recordar la importància de retirar els inhibidors de la bomba de protons, sempre que sigui viable, ja que poden afavorir les recurrències de la infecció.

El Servei de Microbiologia proporciona diàriament els casos nous de detecció de *C. difficile* toxigènic al Servei de Malalties infeccioses i a la Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria, que efectuen un seguiment d'aquesta patologia i, per tant, controlen l'ús de fidaxomicina, que en cap cas s'ha de considerar un tractament de necessitat urgent.

Està aprovada en adults i nens.

IMIPENEM/RELEBACTAM

Combinació d'un carbapenem amb un inhibidor de β -lactamases tipus A i C. Ofereix la possibilitat de tractament d'infeccions produïdes per soques de ***Pseudomonas aeruginosa* amb capacitat de síntesi d'enzims hidrolítics tipus AmpC amb mutació**. Aquesta mutació pot afectar la possibilitat d'emprar altres antibiòtics disponibles a l'Hospital (ceftolozà/tazobactam, ceftazidima/avibactam o cefiderocol) i forçar l'ús d'antibiòtics amb elevat potencial de toxicitat (aminoglucòsids o colistina). L'ús d'imipenem/relebactam en infeccions produïdes per soques de gramnegatius productores d'altres enzims hidrolítics (BLEE, KPC, AmpC no mutades o metal·locarbapenemases) no està indicat, atesa la disponibilitat d'altres antibiòtics alternatius d'ús prioritari per criteris d'optimització (PROA) i de cost/benefici o per manca d'activitat.

No s'ha establert la seva eficàcia i seguretat en menors de 18 anys.

MEROPENEM/VABORBACTAM

Combinació d'un carbapenem amb un inhibidor de β -lactamases tipus A i C, entre elles la *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC), incloent algunes subespècies que poden incorporar patrons de resistència a l'avibactam (KPC-2 i KPC-3).

Està disponible per al tractament d'infeccions produïdes per soques d'enterobacteris productores de carbapenemases tipus KPC, només quan no es pugui emprar la combinació ceftazidima/avibactam, atès que aquest darrer continua representant el tractament d'elecció i preferent de les infeccions generades per soques d'enterobacteris o altres BGN productores de carbapenemases. Cal assenyalar que actualment les infeccions produïdes per aquestes soques a l'HUVH són excepcionals.

No s'ha establert la seva eficàcia i seguretat en menors de 18 anys.

ORITAVANCINA

L'oritavancina és un antibiòtic del grup dels lipoglicopèptids, com la dalbavancina, i actua per inhibició de la síntesi bacteriana. Està aprovada per al tractament de les infeccions bacterianes agudes de la pell i teixits tous de la pell. S'administra en una única dosi en perfusió intravenosa.

Si bé en alguns aspectes l'oritavancina suposa un inconvenient respecte a la dalbavancina (alteració artificial de les proves de coagulació i contraindicació de l'ús d'heparina sòdica durant les 120 h següents), l'activitat *in vitro* sobre enterococ resistent a la vancomicina (ERV) fenotip VanA és un avantatge, atès que la dalbavancina no hi és activa. Per tant, es disposa d'oritavancina a l'Hospital per al tractament d'infeccions per ERV.

L'oritavancina està aprovada en adults i nens a partir de 3 mesos d'edat.

TEDIZOLID

El tedizolid és una oxazolidinona, de característiques similars al linezolid. El seu ús s'ha relacionat amb un menor risc de toxicitat i una menor capacitat d'interacció farmacològica quan s'administra conjuntament amb altres fàrmacs que augmenten l'activitat serotoninèrgica, com per exemple els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina. Per aquest motiu, tedizolid es considera un antibiòtic alternatiu a linezolid en pacients en els quals s'ha observat toxicitat hematològica o que poden trobar-se en una situació d'elevat risc de patir-ne, i en pacients que segueixen tractament amb fàrmacs antidepressius o d'altres en que l'administració de linezolid està contraindicada per risc de síndrome serotoninèrgica.

Està aprovat en adults i nens a partir de 12 anys.

4.5 Antibiòtics d'especial impacte ecològic

Carbapenems

Es disposa de 3 carbapenems (**imipenem, meropenem i ertapenem**) i dues combinacions d'un carbapenem amb un inhibidor de β -lactamases, el **meropenem/vaborbactam i l'imipenem/relebactam**. L'activitat antibacteriana sobre grampositius (especialment sobre enterococ) és superior per a l'imipenem que per al meropenem. L'ertapenem no és actiu sobre enterococ però sí sobre *S. aureus*. Pel que fa a gramnegatius (especialment *P. aeruginosa*) l'activitat de meropenem és superior a la de l'imipenem. L'ertapenem no és actiu sobre *P. aeruginosa*. Les combinacions meropenem/vaborbactam i imipenem/relebactam ofereixen activitat enfront de soques de gramnegatius productores de β -lactamases tipus KPC.

Tots els carbapenems són actius sobre gramnegatius productors de β -lactamases d'espectre estès (BLEE). Quan només s'hagi de tractar la infecció per BLEE, es pot utilitzar ertapenem si es comprova que la soca és sensible (en infeccions per *Klebsiella* spp. i especialment en infeccions per *Enterobacter* spp. s'han detectat soques sensibles als carbapenems d'ampli espectre i sensibilitat disminuïda a l'ertapenem). Aquesta estratègia pot preservar els carbapenems amb activitat antipseudomònica com l'imipenem i el meropenem. L'ertapenem, per la seva farmacocinètica, es pot administrar un sol cop al dia i facilitar així el tractament d'infeccions a la unitat d'Hospitalització a Domicili o a l'hospital de dia (infeccions per BLEE, tractament d'abscessos...), sempre d'acord amb els equips PROA.

Cal recordar que, com a alternativa per tractar les infeccions per BLEE, es disposa de tigeciclina (que també té activitat sobre gramnegatius, SARM i anaerobis), però no és una bona opció per si sola en cas que hi hagi bacterièmia.

Les combinacions meropenem/vaborbactam i imipenem/relebactam només s'han de plantejar enfront un diagnòstic etiològic d'infecció per gramnegatiu en que no es pugui administrar un antibiòtic alternatiu (veure pàg. 12 i 13).

L'ús creixent de carbapenems genera un augment del risc d'infeccions produïdes per soques de microorganismes gramnegatius productores d'enzims β -lactamases que hidrolitzen aquests antibiòtics (carbapenemases). Són especialment preocupants les infeccions generades per soques productores de metal·lo- β -lactamases, atesa la limitada disponibilitat d'antibiòtics actius per a fer-hi front (darrera línia d'antibiòtics de reserva) i/o la necessitat d'haver de recórrer a l'ús d'antibiòtics de major risc de toxicitat (aminoglucòsids, colistina). Per tant, **l'ús de carbapenems hauria de ser limitada, i sempre que s'utilitzin empíricament per al tractament d'infeccions greus, s'ha d'intentar "desescalar"/ajustar (reduir l'espectre) un cop coneguda l'etiologia i sensibilitat antimicrobiana del microorganisme causal, o retirar si el resultat dels cultius són negatius i es valora que la seva administració no era necessària.**

L'imipenem és potencialment neurotòxic (risc de convulsions del 10% quan s'administra a dosis d'1 g cada 6 hores) i, per tant, no seria recomanable en infeccions del sistema nerviós central i presència de factors de risc de presentar convulsions. El meropenem i l'ertapenem tenen un risc de neurotoxicitat semblant al d'altres β -lactàmics. S'ha de evitar l'administració de carbapenems amb àcid valproic perquè es pot produir una reducció important de les concentracions plasmàtiques de l'anticomercial, amb disminució del seu efecte.

Les principals característiques i lloc en terapèutica de les combinacions de carbapenèmic amb inhibidor de β -lactamasa (meropenem/vaborbactam i imipenem/relebactam) es detallen a l'apartat 4.4 sobre antibiòtics de reserva a l'Hospital.

Quinolones

A l'hospital es disposa de **norfloxacin**, **ciprofloxacina**, **levofloxacina** i **delafloxacina**. La **norfloxacin** i la **ciprofloxacina** tenen activitat fonamentalment sobre gramnegatius. En el nostre medi, les taxes de resistència dels gramnegatius són considerablement elevades, especialment en pacients adults, en infeccions comunitàries i molt elevades en infeccions nosocomials. Per tant, les quinolones són poc recomanables en el tractament empíric d'infeccions greus en les que els gramnegatius tinguin un paper rellevant.

La **levofloxacina**, a més d'ésser activa sobre gramnegatius, té activitat sobre microorganismes grampositius i és l'alternativa als β -lactàmics en la pneumònia pneumocòccica.

La **delafloxacina** és la quinolona amb un espectre d'activitat més ampli, incloent els estafilococs resistents a cloxacil·lina i alguns microorganismes anaerobis. El seu ús s'ha de limitar a infeccions mixtes de difícil tractament, tal com es descriu a l'apartat corresponent (veure pàgina 11).

S'hauria de restringir l'ús de quinolones atès que hi ha hagut un increment progressiu de gramnegatius resistents i perquè poden condicionar l'aparició d'infeccions per microorganismes multiresistents, especialment SARM i gèrmens productors de BLEE. Són antibiòtics freqüentment implicats en la diarrea per *C. difficile*. Per tant, no s'haurien d'utilitzar quan hi ha d'altres opcions terapèutiques, especialment en infeccions banals o profilaxi.

A més d'efectes adversos gastrointestinals i cutanis (al·lèrgia, fotosensibilitat), les quinolones poden produir alteracions de la son, taquicàrdia, ansietat i, amb menys freqüència, convulsions (més freqüents amb ciprofloxacina que amb levofloxacina). Poden allargar el QT amb el conseqüent risc d'arrítmies, de manera que s'ha d'evitar l'associació amb altres fàrmacs que l'allarguin. És conegut el risc de lesions i ruptures tendinoses i per tant s'ha de evitar la realització d'exercicis violents i l'administració d'altres fàrmacs que incrementin el risc de ruptura com els corticosteroides. Les fitxes tècniques dels medicaments amb quinolones d'administració sistèmica inclouen advertències sobre risc d'aneurisma i dissecció d'aorta i regurgitació/insuficiència de vàlvules cardíques i dels factors de risc d'aquests efectes.

Actualment s'accepta únicament l'ús de **ciprofloxacina** en nens i adolescents en algunes indicacions, i també en infeccions greus quan es consideri necessari el tractament i no hi hagi opcions més segures. Encara que no està aprovada en població <18 anys, la **levofloxacina** s'utilitza en casos seleccionats.

Cefalosporines de tercera generació: ceftriaxona i cefotaxima

La **cefotaxima** i la **ceftriaxona** s'utilitzen àmpliament (soles o associades amb altres antimicrobians) en el tractament empíric de nombroses infeccions, en general greus, tant comunitàries com d'adquisició intrahospitalària. Fora d'aquestes situacions, la seva utilització s'hauria de limitar al màxim (al·lèrgia confirmada o

amb història clínica molt suggestiva, mala resposta o toxicitat greu amb el tractament d'elecció amb antibiòtics d'ús lliure) ja que encara que el seu cost és baix, són un dels factors predisposants més clars per a la selecció d'enterobacteris productors de BLEE, que obliga a utilitzar carbapenems per al seu tractament. Per tant, quan es disposi de les dades bacteriològiques en un pacient que rep una cefalosporina de 3a generació, es recomana reduir l'espectre ("desescalar"/ajustar) a un antibiòtic amb menys impacte ecològic (cotrimoxazole, amoxicil·lina, amoxicil·lina amb clavulànic, etc) sempre que sigui possible. En el nostre hospital, en el pacient adult, l'any 2023, aproximadament un 14% de les infeccions bacterièmiques causades per *E.coli* i un 25% de les causades per *Klebsiella pneumoniae* van correspondre a soques productores de BLEE, percentatges que són del 23% i del 17,4% respectivament, en el pacient pediàtric.

La **cefotaxima** (administrada cada 6-8 hores) i la **ceftriaxona** (administrada cada 12-24 hores) es consideren terapèuticament equivalents i tenen un cost semblant. En cas de meningitis és preferible la cefotaxima, ja que es poden administrar dosis més elevades i es disposa de més experiència.

Les cefalosporines de 3a generació produeixen en general pocs efectes adversos, excepte les reaccions d'hipersensibilitat. Igual que altres β lactàmics d'ampli espectre, estan implicades en el desenvolupament de diarrea per *C. difficile* amb relativa freqüència.

4.6 Optimització de l'ús d'antibiòtics

Antibiòtics actius sobre grampositius

Els grampositius involucrats amb major freqüència en els diversos processos infecciosos són: *Streptococcus pneumoniae* (infecció del tracte respiratori), *Staphylococcus aureus* (bacterièmia, endocarditis, infeccions de pell i teixits tous i osteoarticulars), enterococ (infecció abdominal, urinària i endocarditis), estafilococs plasmocoagulasa negatius (sèpsia de catèter, infeccions osteoarticulars en pacients amb material protèsic) i *Streptococcus pyogenes* (infeccions orofacials i de pell i teixits tous, en especial fascitis necrosant).

Com a norma general, els β lactàmics són el tractament d'elecció de les infeccions causades per microorganismes grampositius. Atesa l'aparició progressiva de resistències als β -lactàmics de referència entre els microorganismes grampositius, i l'existència dels malalts que presenten al·lèrgia confirmada, de vegades s'han de considerar altres opcions terapèutiques que, o bé tenen un cost més elevat (tedizolid, delafloxacina), són més tòxiques (vancomicina) o tenen més impacte ecològic (fluoroquinolones amb activitat sobre grampositius). S'aconsella el màxim de rigor a l'hora d'emprar-los i que es limiti l'ús als pacients en els quals és imprescindible.

Clàssicament els **glicopèptids** (vancomicina i teicoplanina) eren l'alternativa terapèutica als β lactàmics. Actualment es disposa d'altres antibiòtics amb una activitat preferent sobre grampositius: levofloxacina i delafloxacina (quinolones), linezolid i tedizolid (oxazolidinones) i daptomicina (lipopèptid). Són antibiòtics que s'han d'emprar bàsicament en el tractament d'infeccions produïdes per alguns microorganismes grampositius, en les següents situacions: a) el microorganisme és resistent als antibiòtics β -lactàmics de referència o es vol cobrir aquesta possibilitat com a tractament empíric (si el risc és elevat), o b) el pacient té una al·lèrgia confirmada i clínicament significativa als β -lactàmics. En aquest sentit, cal tenir present que molts dels malalts

etiquetats d'al·lèrgia als β -lactàmics en realitat no ho són, i es recomana la valoració per part del Servei d'Al·lergologia abans d'establir definitivament aquest diagnòstic.

La **daptomicina** no es pot emprar en infeccions del tracte respiratori, atès que és inactivada pel surfactant pulmonar. A més, cal recordar el risc de pneumònia eosinofílica associada al seu ús, especialment en tractaments de més de 10 dies. Es recomana el monitoratge de la xifra d'eosinòfils en sang i retirar el fàrmac en cas d'augment progressiu dels eosinòfils o aparició de febre i simptomatologia respiratòria (tos seca i dispnea) durant el tractament i si no hi ha una causa alternativa que justifiqui la clínica. En aquest cas, la **ceftarolina** és una alternativa que ofereix també activitat enfront a SARM. El **linezolid** és una alternativa que ofereix l'opció d'administració per via oral, però presenta alguns inconvenients, com el risc de síndrome serotoninèrgica per interacció farmacodinàmica amb certs fàrmacs antidepressius o toxicitat hematològica i/o neurològica, especialment en pacients amb disfunció renal i/o tractaments prolongats. En aquestes situacions, el **tedizolid** és una alternativa.

Durant els darrers anys s'han incorporat a la Guia Farmacoterapèutica de l'Hospital dos antibiòtics d'acció prolongada actius enfront a microorganismes grampositius: **dalbavancina** i **oritavancina**. Són antibiòtics lipoglicopèptids (estructura similar a la de la vancomicina), actius enfront a SARM i que faciliten l'administració amb pauta setmanal. A més, oritavancina pot ser una opció terapèutica enfront a soques d'enterococs resistents a vancomicina.

La **tigeciclina**, com s'ha esmentat prèviament, també té activitat sobre SARM i enterococs.

La ceftarolina, tedizolid, delafloxacina i els lipopèptids d'acció prolongada tenen un cost elevat i, per tant, el seu ús en el tractament dels diferents processos infecciosos ha d'estar clarament indicat, essent recomanable la consulta amb un expert en malalties infeccioses.

Tractament empíric

En el tractament empíric de la pneumònia en el pacient adult (per ampliar la cobertura) amb freqüència s'inicia tractament amb amoxicil·lina-clavulànic o amb cefalosporines de 3a generació i, en el malalt al·lèrgic a β -lactàmics, amb fluorquinolones. Un cop es coneguin els resultats dels cultius i l'antibiograma és important "desescalar"/ajustar a penicil·lina o amoxicil·lina si l'agent causal és el pneumococ. A pediatria, atès que els nens estan vacunats enfront *H. influenzae*, el tractament empíric es fa amb dosis elevades de penicil·lina.

El tractament empíric del malalt amb bacterièmia és més complex i dependrà del focus clínic que presenti i de la possibilitat que la infecció estigui causada per microorganismes multiresistents. En general, s'inicia amb un tractament empíric d'ampli espectre amb cobertura de grampositius i gramnegatius, com les cefalosporines de 3a generació. Un cop es disposi de les dades bacteriològiques s'ha de "desescalar"/ajustar tenint en compte el recomanat en apartats anteriors (objectius, tractament etiològic...) per fer, en cas que calgui, els canvis de tractament més adequats.

En el malalt amb sospita de bacterièmia, l'inici d'un tractament empíric que cobreixi grampositius resistents (SARM), s'ha de fer forma reflexiva i indicar-lo només quan es consideri realment necessari. En el pacient pediàtric,

atesa la baixa incidència de bacterièmia per SARM al nostre centre, no es recomana la seva cobertura empírica de manera habitual.

Entre les opcions disponibles: a) **daptomicina** ofereix una adequada activitat bactericida, i b) si es confirma un focus respiratori, la **ceftarolina** és una alternativa.

La **daptomicina** i la **teicoplanina** (administració un sol cop al dia) i la **dalbavancina** i l'**oritavancina** (administració setmanal), per la seva farmacocinètica poden permetre el tractament ambulatori d'infeccions per grampositius en malalts seleccionats. Una altra opció terapèutica seria la utilització de **linezolid** (o **tedizolid**) o **delafloxacina** per via oral.

Tractament etiològic

En general, el següent és l'ordre de preferència dels antibiòtics que cal utilitzar quan sabem que un dels següents microorganismes és l'únic agent etiològic del procés infecciós i la soca és sensible a totes les alternatives que esmentem:

Pneumococ (*Streptococcus pneumoniae*)

1. penicil·lina, amoxicil·lina
2. cefuroxima
3. cefotaxima o ceftriaxona
4. levofloxacina
5. vancomicina

En la infecció extra meníngia, la penicil·lina i l'**amoxicil·lina** (utilitzada com a tractament seqüencial per via oral) a dosis elevades mantenen una bona activitat sobre les soques amb sensibilitat reduïda a la penicil·lina, i són d'elecció tant pel seu cost, com pel seu espectre antibacterià.

La **cefuroxima-axetil**, a dosis elevades, pot ser una bona alternativa en el malalt intolerant o al·lèrgic a l'amoxicil·lina i no a les cefalosporines.

En el malalt que no pot rebre β -lactàmics, la **levofloxacina** és la primera alternativa, ja que l'azitromicina és un fàrmac bacteriostàtic i pot ésser menys eficaç en pacients amb bacterièmia. A més, un terç de les soques són altament resistents.

En la meningitis pneumocòccica no es pot utilitzar la penicil·lina com a tractament empíric, ja que fracassa en infeccions causades per soques amb sensibilitat disminuïda a aquest antibiòtic. El tractament d'elecció és la cefotaxima a dosis molt elevades o la combinació de cefalosporines de 3a generació associades a vancomicina. Si la soca és sensible a la penicil·lina es pot "desescalar" a aquest fàrmac.

S. aureus sensible a la cloxacil·lina (SASM)

1. cloxacil·lina
2. cefazolina, cefalexina
3. vancomicina
4. daptomicina, linezolid
5. cotrimoxazole, clindamicina
6. levofloxacina

La **cloxacil·lina** és el tractament d'elecció de la bacterièmia estafilocòccica, ja que en múltiples estudis ha mostrat una eficàcia superior als glicòpeptids.

La **cefazolina** té una eficàcia similar a cloxacil·lina i pot ser útil en el malalt al·lèrgic o amb efectes indesitjats a la cloxacil·lina.

Els **glicopèptids** són una alternativa en el malalt bacterièmic que no pugui rebre un β -lactàmic i no presenti insuficiència renal o factors de risc per desenvolupar-la, sempre que es controlin les concentracions plasmàtiques del fàrmac.

La **daptomicina** té una eficàcia similar a la cloxacil·lina en el tractament de la bacterièmia estafilocòccica amb un cost molt més elevat.

Encara que el **linezolid** pot ser eficaç en el malalt bacterièmic, l'experiència d'ús en aquesta indicació és inferior. Pot ser útil com a tractament seqüencial perquè té una bona biodisponibilitat per via oral i existeix evidència de teràpia seqüencial en infeccions bacterièmiques. La seva principal indicació seria el tractament de la pneumònia estafilocòccica en el malalt al·lèrgic a β -lactàmics. El tedizolid podria ser una alternativa en aquells pacients que no poguessin rebre linezolid. Atès el seu elevat cost, es recomana la consulta amb un especialista en malalties infeccioses.

La **clindamicina** i el **cotrimoxazole** són una alternativa als β -lactàmics, però són bacteriostàtics i no són recomanables en pacients amb bacterièmia o infeccions intravasculars; l'experiència d'ús en la infecció respiratòria és escassa. Constitueixen una bona alternativa en els malalts amb infeccions de pell i teixits tous i en la infecció osteoarticular.

La **levofloxacina**, pel seu espectre més ampli i el seu major impacte ecològic, s'hauria de reservar, com a alternativa, per al tractament de la infecció osteoarticular (associada a rifampicina i comprovada la seva sensibilitat) o en infeccions mixtes. La delafloxacina és més activa enfront estafilococs i podria ser una alternativa a la levofloxacina. Atès el seu elevat cost, es recomana la consulta amb un especialista en malalties infeccioses.

La **dalbavancina** facilita l'alta precoç de pacients que requereixin mantenir l'administració parenteral de l'antibiòtic durant un temps prolongat.

***S. aureus* (SARM) (resistent a cloxacil·lina)**

1. glicopèptid o daptomicina (en el pacient adult)
2. ceftarolina
3. linezolid
4. tedizolid
5. cotrimoxazole
6. delafloxacina
7. clindamicina

La **daptomicina**, per la seva activitat bactericida, és el tractament d'elecció en pacients adults. No és eficaç en la infecció respiratòria.

El **linezolid** es considera d'elecció en la infecció respiratòria per SARM i pot ser útil com a tractament seqüencial en malalts seleccionats.

La **dalbavancina** facilita l'alta precoç de pacients que requereixin mantenir l'administració parenteral de l'antibiòtic durant un temps prolongat.

El **cotrimoxazole** i la **clindamicina** (bacteriostàtics) no són recomanables en el tractament del malalt amb bacterièmia. Són bones opcions per al tractament d'infeccions de pell i parts toves i en la infecció osteoarticular (combinats amb rifampicina), si la soca és sensible (aproximadament en el 70% dels casos a la clindamicina i en més del 96% al cotrimoxazole).

La **delafloxacina** ofereix bona activitat enfront SARM. Atès el seu elevat cost, es recomana la consulta amb un especialista en malalties infeccioses per a valorar el seu ús. Malgrat que la sensibilitat del SARM a delafloxacina és molt elevada, no és universal i per tant es recomana fer l'estudi de sensibilitat.

La **tigeciclina** presenta activitat enfront el SARM, de manera que pot ser d'utilitat en el tractament d'infeccions polimicrobianes no bacterièmiques que inclouen aquest microorganisme, sempre que es conegui la sensibilitat dels gramnegatius implicats.

Enterococ

1. ampicil·lina
2. teicoplanina
3. linezolid
4. tedizolid
5. oritavancina

L'**ampicil·lina** és el tractament d'elecció de la infecció per *E. faecalis*. En infeccions polimicrobianes, l'**amoxicil·lina-clavulànic** és una combinació idònia per la seva activitat sobre anaerobis i algunes soques sensibles d'enterobacteris.

La **teicoplanina** és el tractament d'elecció en les infeccions per *E. faecium*, atès que la majoria de les soques són resistents a ampicil·lina i en qualsevol infecció per enterococ en el malalt al·lèrgic als β -lactàmics.

El **linezolid** per via oral és una opció eficaç com a tractament seqüencial, en el malalt al·lèrgic o amb resistència als β -lactàmics.

La **daptomicina**, encara que és activa *in vitro* enfront enterococs, fracassa clínicament amb més freqüència que les anteriors alternatives, de manera que no es recomanarà la seva utilització de manera preferent (en alguns casos d'EVR VanA podria ser una alternativa).

Els lipoglicopèptids d'acció allargada faciliten l'alta precoç de pacients que requereixin mantenir l'administració parenteral de l'antibiòtic durant un temps prolongat. A més, l'**oritavancina** s'ha de reservar com a darrera opció terapèutica en infeccions generades per enterococs resistents a vancomicina.

Estafilococs plasmocoagulasa negatius (EPN)

1. cloxacil·lina (si la soca és sensible)
2. daptomicina
3. vancomicina (2a opció en pediatria)
4. teicoplanina
5. cotrimoxazole, clindamicina, levofloxacina
6. linezolid
7. tedizolid
8. delafloxacina

En el malalt bacterièmic:

La **cloxacil·lina** és el tractament d'elecció sempre que es comprovi la sensibilitat de la soca implicada, ja que un percentatge important de les soques són resistents; per aquest motiu mai no es recomana com a tractament empíric.

La **vancomicina** és l'alternativa si el malalt no té risc d'insuficiència renal.

En les infeccions osteoarticulars i de cos estrany, generalment com a tractament seqüencial per via oral, es poden utilitzar **cotrimoxazole**, **clindamicina**, **linezolid** i **levofloxacina**, si la soca és sensible (aproximadament 50% dels casos), sols o associats a rifampicina (especialment si no es retira el cos estrany).

El **tedizolid** i la **delafloxacina**, pel seu elevat cost, s'han de reservar per al tractament d'infeccions multiresistents i s'hauria de consultar amb un especialista en malalties infeccioses abans del seu ús.

Streptococcus pyogenes

1. penicil·lina
2. cefalosporines
3. clindamicina
4. linezolid
5. levofloxacina
6. glicopèptids

La **penicil·lina** és el tractament d'elecció en les infeccions per *S. pyogenes* i d'altres estreptococs β -hemolítics, ja que el 100% de les soques són sensibles. L'amoxicil·lina seria l'alternativa per via oral.

Les **cefalosporines** són el tractament alternatiu en el malalt al·lèrgic, especialment si la infecció és greu. En el malalt greu amb sospita d'infecció polimicrobiana (per exemple, fascitis necrotitzant) pot estar indicat com a tractament empíric un carbapenèmic.

La **clindamicina** (bacteriostàtica) en monoteràpia no és recomanable com a tractament alternatiu en les infeccions greus amb sospita de bacterièmia, però és una bona alternativa per al tractament de la cel·lulitis i la faringitis estreptocòccica i com a tractament seqüencial.

La **levofloxacina**, pel seu ampli espectre i impacte ecològic, s'ha de reservar per al tractament del malalt amb al·lèrgia comprovada a β -lactàmics.

En les infeccions greus amb xoc tòxic, com la fascitis necrosant, es recomana **associar clindamicina al β -lactàmic**, atesa la seva capacitat per neutralitzar les toxines estreptocòcciques i el paper que té la clindamicina quan l'inòcul bacterià és elevat, que fa que els β -lactàmics perdin efectivitat. **El linezolid també ofereix activitat neutralitzant de les toxines estreptocòcciques.**

Antibiòtics d'ampli espectre amb activitat sobre *P. aeruginosa*

Són antibiòtics que cal emprar bàsicament en dues situacions: a) quan *P. aeruginosa* és l'agent etiològic de la infecció o considerem la seva cobertura necessària en un tractament empíric, i b) en certes infeccions polimicrobianes o d'etiologia potencial molt diversa en les quals cal una cobertura d'espectre molt àmplia.

Els percentatges de sensibilitat als antimicrobians en aïllaments de *Pseudomonas aeruginosa* al nostre centre l'any 2024 són:

Percentatge de sensibilitat de *Pseudomonas aeruginosa* en diferents aïllaments (2024)

Antibiòtic	2024 (pediatria)	2024 (adults)
	(n= 173)	(n=1.598)
piperacil·lina/tazobactam	79%	82%
ceftazidima	80%	83%
cefepima	77%	81%
imipenem	82%	80%
meropenem	85%	86%
tobramicina	90%	91%
amikacina	92%	96%
ciprofloxacina	82%	76%
colistina	98%	99%

Adults: S'estudien 1.598 aïllaments de 1.408 pacients. Es detecten 79 malalts (5,6 %) amb un aïllament MDR (multiresistent) i 110 (7,8%) amb soques extremadament resistents (XDR).

Nens: S'estudien 173 aïllaments de 149 pacients. Es detecten 17 malalts (11,4%) amb un aïllament MDR i 12 (8,0%) amb soques XDR. Utilitzem la definició de Magiorakos (CMI 2012; 18: 268-281) de soques MDR i XDR.

Tractament empíric

Consideracions generals: En la majoria de situacions, la biteràpia amb dos antibiòtics antipseudomònics no és superior a la monoteràpia. No obstant, en el malalt amb xoc sèptic pot ser útil afegir en el tractament empíric un segon antipseudomònic (amikacina), atès que hi ha taxes elevades de resistència als antibiòtics habitualment utilitzats en monoteràpia (que poden estar al voltant del 15% en el cas dels carbapenèmics). En determinades patologies (meningitis, infecció osteoarticular) la biteràpia pot ser superior.

Infeccions polimicrobianes (piperacil·lina+tazobactam, meropenem). Aquests fàrmacs estan especialment indicats en el tractament empíric de pacients immunodeprimits i en infeccions adquirides a l'hospital, sobretot a certes unitats (UCI, Serveis d'Hematologia i Oncologia, etc.) i en certes infeccions comunitàries molt greus. Fora d'aquestes situacions, el seu ús hauria de ser mínim (al·lèrgia, mala resposta o toxicitat greu amb el tractament d'elecció amb antibiòtics d'ús lliure). Un cop coneguda l'etiologia i la sensibilitat antimicrobiana del procés infecciós, es recomana "desescalar"/ajustar a un antibiòtic d'espectre més reduït, atès que les taxes de resistència a un determinat antibiòtic estan directament relacionades amb el seu consum. Aquesta reducció en l'espectre moltes vegades també comporta una reducció en el cost.

Elements addicionals a considerar: **ciprofloxacina**, a diferència de tots els altres antibiòtics antipseudomònics, es pot administrar per via oral; **aminoglicòsids**, són bons antipseudomònics, però més tòxics que les altres alternatives i amb una pitjor distribució tissular. Poden estar indicats sobretot durant les primeres 48-72 h en infeccions especialment greus, combinats amb altres antibiòtics antipseudomònics, amb l'objectiu de cobrir adequadament la possibilitat d'infecció per soques MDR. Caldrà limitar-ne l'ús després de confirmar la sensibilitat de *Pseudomonas aeruginosa* a altres antibiòtics menys tòxics.

Aquests antibiòtics també poden estar indicats en certes circumstàncies per al tractament d'infeccions menys freqüents a l'Hospital o bé d'infeccions més freqüents en les quals no es poden emprar els antibiòtics d'elecció d'ús lliure.

Tractament etiològic

El següent és l'ordre de preferència per utilitzar aquests fàrmacs quan sabem que la *P. aeruginosa* és l'únic agent etiològic del procés infecciós i la soca és sensible a tots els antibiòtics esmentats:

1. ceftazidima o aztreonam (*)
2. ciprofloxacina (reservar per al seu ús oral en seqüenciació) (#)
3. cefepima
4. piperacil·lina+tazobactam
5. meropenem
6. ceftolozà/tazobactam
7. ceftazidima/avibactam
8. imipenem/relebactam
9. cefiderocol
10. aminoglicòsids
11. colistina

(*) L'**aztreonam** és l'antibiòtic que té l'espectre més reduït, seguit de la **ceftazidima**. Amb relativa freqüència, la **disponibilitat d'aztreonam a l'Hospital és limitada** i el seu ús s'ha de reservar a pacients seleccionats (preferentment en infeccions per soques d'enterobacteris productors de carbapenemases). A més, cal tenir en compte que l'experiència amb aztreonam en el tractament d'infeccions respiratòries és escassa. Pot ser una opció a considerar en pacients amb antecedents d'al·lèrgia greu a penicil·lines.

(#) Al voltant del 30% de les soques de pseudomones resistents a ciprofloxacina són sensibles a delafloxacina. Atès que la quinolona és l'única alternativa oral en aquesta situació, en cas de resistència a ciprofloxacina seria adequat demanar l'estudi de sensibilitat.

La **cefepima** té un espectre més ampli que les tres primeres alternatives i inclou grampositius i alguns gramnegatius resistents. Un efecte indesitjat de la cefepima que s'observa amb relativa freqüència és l'encefalopatia (al·lucinacions, confusió, estupor i coma). El risc és més elevat amb l'ús de dosis altes i en pacients amb insuficiència renal. Per disminuir-ne la incidència, cal ajustar amb cura la dosi segons l'aclariment de creatinina.

Ceftazidima/cefepima: excepte en la sèpsia urinària d'origen nosocomial, en la qual s'aconsella ceftazidima, es considera preferible emprar cefepima per la seva millor cobertura de grampositius i d'alguns gramnegatius multiresistents. Sempre que sigui possible, un cop identificat el microorganisme i rebut l'antibiograma, s'ha de canviar la cefepima per ceftazidima o un altre antibiòtic d'espectre més reduït.

La **piperacil·lina/tazobactam** i, sobretot, el **meropenem**, són els antibiòtics que tenen l'espectre d'activitat més ampli del grup, incloent anaerobis.

El **ceftolozà/tazobactam**, la **ceftazidima/avibactam**, el **cefiderocol** i l'**imipenem/relebactam** cal considerar-los com a darreres opcions terapèutiques per al tractament d'infeccions produïdes per soques de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistents. En aquest escenari cal prioritzar l'ús de ceftolozà/tazobactam i reservar el de ceftazidima/avibactam, atès que aquest últim representa també una darrera opció terapèutica de tractament d'infeccions produïdes per algunes soques multiresistents d'enterobacteris.

La **colistina**, com els aminoglicòsids, és un bon antipseudomònic, però presenta un elevat risc de nefrotoxicitat relacionat amb concentracions plasmàtiques elevades (especialment les concentracions vall). La seva posologia encara no està ben establerta, i actualment es recomanen dosis més elevades que les proporcionades en el moment de la seva comercialització. Atesa la seva toxicitat, la impossibilitat de realitzar una monitorització de les concentracions plasmàtiques al nostre centre i la manca de dades posològiques precises, es considera com una alternativa de "rescat" per al tractament d'infeccions per *P. aeruginosa* multiresistents i enterobacterials productors de carbapenemases. En aquestes infeccions s'ha de considerar la teràpia combinada amb altres antibiòtics, que s'ha de fer amb l'assessorament d'un expert en malalties infeccioses.

Aquest ordre ens ha d'orientar sobre possibles canvis de tractament quan el pacient ja està rebent un tractament antibiòtic (amb altres antibiòtics o algun d'aquests) i s'obté un cultiu positiu a *P. aeruginosa*. En aquest cas, es tindrà en compte també l'antibiograma i, mentre no se'n disposi, les dades de resistència de l'àrea corresponent.

Antibiòtics actius sobre enterobacterials

Tractament empíric

Les infeccions en què els gramnegatius tenen una major rellevància clínica són la infecció urinària, la infecció intrabdominal i bacterièmies d'altres focus. Ateses les considerables taxes de resistència d'aquests microorganismes a d'altres antibiòtics intrínsecament actius sobre gramnegatius, sovint el tractament s'inicia amb un antibiòtic d'ampli espectre com ceftriaxona o amoxicil·lina-clavulànic o, en el cas d'infeccions greus o d'adquisició nosocomial, amb piperacil·lina/tazobactam o un carbapenèmic.

Un cop coneguda l'etiologia i la sensibilitat del microorganisme aïllat **és fonamental "desescalar"/ajustar**, és a dir, canviar a un antibiòtic d'espectre més reduït, atès que les taxes de resistència a un determinat antibiòtic estan directament relacionades amb el seu consum. Aquesta reducció en l'espectre moltes vegades també comporta una reducció en el cost.

Com s'ha comentat prèviament, al nostre país, les taxes de resistència dels gramnegatius a amoxicil·lina/clavulànic i cefalosporines de 3a i 4a generació (BLEE o AmpC per hiperproducció cromosòmica o de codificació plasmídica) han anat augmentant progressivament. A més, en els darrers anys també s'ha observat un augment d'infeccions produïdes per soques d'enterobacteris productores de carbapenemases (principalment tipus OXA-48 i VIM). En població adulta, segons dades del nostre centre de 2024, un 5% de les soques de *Klebsiella pneumoniae* i més del 6% de les soques d'*Enterobacter cloacae* eren productores de carbapenemases, mentre que en pediatria només un 1,5% de soques de *Klebsiella pneumoniae* eren productores de carbapenemases. empírica de cefalosporines

de 3a i 4a generació i carbapenèmics s'hauria de limitar al tractament d'infeccions greus, en pacients immunodeprimits o en infeccions d'origen nosocomial, passant sempre que sigui possible a un antibiòtic d'espectre més reduït quan es coneguin microorganisme i sensibilitat.

Tractament etiològic

En general, el següent és l'ordre de preferència dels antibiòtics que cal utilitzar quan sabem que un microorganisme gramnegatiu és l'únic agent etiològic del procés infecciós i la soca és sensible a totes les alternatives que esmentem (excepte en les infeccions del sistema nerviós central):

1. ampicil·lina (amoxicil·lina via oral)
2. cotrimoxazole
3. cefuroxima, amoxicil·lina+àcid clavulànic
4. ciprofloxacina (*)
5. cefotaxima o ceftriaxona
6. aztreonam (**)
7. cefepima
8. ertapenem
9. meropenem
10. ceftazidima/avibactam
11. meropenem/vaborbactam
12. aztreonam/avibactam
13. cefiderocol
14. aminoglicòsids o colistina

(*) de reserva en el pacient pediàtric per sobre dels 5 anys. De totes maneres, la seva utilització sempre seria posterior a haver descartat les cefalosporines de 3a generació.

(**) en algunes ocasions, la **disponibilitat d'aztreonam a l'Hospital ha estat molt limitada** i el seu ús s'ha hagut de reservar a pacients seleccionats (preferentment en infeccions per soques d'enterobacteris productores de carbapenemases). A més, cal tenir en compte que l'experiència amb aztreonam en el tractament d'infeccions respiratòries és escassa.

En **infeccions del tracte urinari** el cotrimoxazole no es pot utilitzar com a tractament empíric perquè aproximadament un terç dels enterobacteris són resistents. Atesa la seva elevada eficàcia, baix cost i absència d'efecte anaerobicida, el promoure la seva utilització en aquesta indicació quan la soca és sensible permet estalviar l'administració de quinolones i cefalosporines, que tenen un impacte ecològic superior. El principal efecte indesitjat són les reaccions d'hipersensibilitat greu degudes al component sulfamídic.

A més, cal recordar que en la infecció del tracte urinari baix, es disposa d'altres alternatives amb elevada eficàcia, com són la fosfomicina trometamol i la nitrofurantoïna, que es consideren d'elecció per evitar el consum d'antibiòtics com amoxicil·lina-clavulànic, cefalosporines de 2a i 3a generació i quinolones.

La combinació amoxicil·lina-àcid clavulànic té activitat sobre microorganismes anaerobis i *Enterococcus faecalis*, fet que suposa un avantatge enfront la cefuroxima en cas d'infecció intraabdominal. En canvi, en

altres situacions en què la infecció és monomicrobiana, l'activitat anaerobíctica de l'amoxicil·lina-clavulànic pot ser perjudicial, ja que augmenta la incidència de candidiasi vaginal i genera major risc d'intolerància gastrointestinal. A l'actualitat, encara que el cost de la cefuroxima és lleugerament superior al de l'amoxicil·lina-clavulànic, el grup la considera més adient com a tractament d'infeccions monomicrobianes.

La piperacil·lina/tazobactam té un espectre antimicrobià similar al de l'amoxicil·lina-clavulànic enfront enterobacteris però, a més, és activa sobre *P. aeruginosa*. Per tant, en infeccions polimicrobianes en les que no se sospita la participació de *P. aeruginosa* (infecció abdominal adquirida a la comunitat), o quan no s'aïlli, s'ha d'utilitzar amoxicil·lina-clavulànic, no sols per preservar a piperacil·lina-tazobactam sinó pel seu cost clarament inferior i la possibilitat de teràpia seqüencial.

L'ús de quinolones i cefalosporines de tercera generació, com s'ha esmentat prèviament, s'ha de limitar com a tractament etiològic pel seu impacte ecològic, i només s'empraran com a tractament empíric quan no es puguin emprar altres alternatives (al·lèrgia del pacient, resultats microbiològics previs, etc).

Els aminoglicòsids tenen un perfil bacteriològic similar al de l'aztreonam, però cal tenir presents les característiques del pacient a causa de la seva potencial nefrotoxicitat, la seva poca distribució en alguns teixits i la necessitat de mesurar-ne les concentracions plasmàtiques. Tal com s'ha comentat prèviament, cal considerar-ne el seu ús en tractaments empírics, conjuntament amb altres antibiòtics actius enfront a enterobacteris, en pacients greus (sèpsia), per assegurar-nos una cobertura adequada enfront el risc de soques multiresistents. A més, els aminoglucòsids poden constituir una bona alternativa en el tractament d'infeccions urinàries per microorganismes resistents, atès que les dosis necessàries per aquesta indicació són inferiors i també el seu potencial tòxic. A l'actualitat es recomana la seva administració en monodosi (un sol cop al dia), ja que la seva eficàcia és superior i el risc de nefrotoxicitat inferior.

Els carbapenèmics, pel seu impacte ecològic, s'haurien de reservar només per al tractament d'infeccions causades per microorganismes resistents (soques productores de BLEE, AmpC). En aquesta situació si la infecció no és polimicrobiana amb participació de *P. aeruginosa*, en el pacient adult és preferible utilitzar l'ertapenem. Cal recordar que l'ertapenem, pel seu perfil farmacocinètic, permet l'administració un sol cop al dia, i està indicat en el tractament de pacients amb infeccions polimicrobianes greus per als quals segueix essent necessari un tractament antibiòtic parenteral (tractament d'abscessos intraabdominals) però que, per la seva bona evolució clínica, es poden tractar a l'hospital de dia, en hospitalització domiciliària o a altres centres externs.

La combinació **ceftazidima/avibactam** ofereix una adequada cobertura enfront de soques productores de carbapenemases, excepte les de tipus B o metol·locarbapenemases. En infeccions generades per soques productores d'aquest tipus de carbapenemases, l'associació aztreonam/avibactam és l'opció preferent i el **cefiderocol** s'hauria de considerar la darrera línia de tractament. La combinació **meropenem/vaborbactam** és una opció alternativa a ceftazidima/avibactam en infeccions generades per soques d'enterobacteris productors de carbapenemases tipus KPC.

Com a alternatives per tractar les infeccions per BLEE i estalviar la utilització de carbapenems, podria ser adequada la tigeciclina, que és especialment útil en la infecció abdominal per la seva activitat anaerobíctica (prèvia confirmació de la seva utilitat mitjançant l'antibiograma). Cal recordar que la tigeciclina no es pot

utilitzar en el tractament del malalt bacterièmic (antibiòtic bacteriostàtic) ni de la infecció urinària (no s'elimina per orina).

4.7 Antifúngics

Actualment, a la Guia Farmacoterapèutica de l'Hospital es disposa de tres famílies d'antifúngics per al tractament de la infecció fúngica invasora: **azoles** (fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole i isavuconazole), **candines** (caspofungina, micafungina, anidulafungina i rezafungina), i **poliens** (amfotericina liposomal). L'amfotericina B desoxicolat s'ha deixat de comercialitzar i només està disponible mitjançant formulació magistral per via tòpica i sol·licitud d'importació.

El **fluconazole** és actiu enfront *Candida albicans* i *parapsilosis*; la *C. glabrata* hi és parcialment resistent i també ho poden ser un petit percentatge de *C. tropicalis*. La *C. krusei* és pràcticament sempre resistent. El fluconazole no té activitat sobre fongs filamentosos.

L'**itraconazole** i, especialment el **voriconazole**, el **posaconazole** i l'**isavuconazole**, tenen un espectre d'activitat més ampli que inclou fongs filamentosos, com *Aspergillus* spp. L'**isavuconazole** presenta un menor risc d'interacció farmacològica amb fàrmacs immunosupressors i el seu perfil de seguretat és més favorable.

Les **candines** són actives sobre la majoria de soques de *Candida* spp. Tot i no ser d'elecció en el tractament d'infeccions per fongs filamentosos, tenen activitat parcial sobre *Aspergillus* spp.

Els **poliens** són els antifúngics amb l'espectre d'activitat més ampli: són actius sobre pràcticament totes les espècies de *Candida* spp., *Aspergillus* spp (excepte *A. terreus*) i d'altres fongs filamentosos i llevats.

El fluconazole, l'itraconazole i el voriconazole tenen un cost reduït, en part perquè es disposa de genèrics, mentre que el de la resta d'antifúngics és elevat o molt elevat i, per tant, s'ha de racionalitzar el seu ús.

Les indicacions de cada fàrmac estan recollides en guies terapèutiques nacionals i internacionals. Farem esment al tractament de les infeccions fúngiques invasores més freqüents.

Candidiasi invasiva. Darrerament s'ha produït un augment de la incidència d'espècies amb sensibilitat disminuïda als azoles (24% de les de les candidèmies en adults i cap a pediatria). En les noves guies europees, quan no es coneix l'espècie, es proposa com a tractament empíric d'elecció una candina, sobretot si el malalt ha rebut prèviament profilaxi o tractament amb azoles. Després cal "desescalar"/ajustar a fluconazole si l'espècie és sensible per reduir costos i facilitar l'administració per via oral. Pel que fa a la selecció de la candina, totes ofereixen una eficàcia similar amb diferents característiques farmacocinètiques i interaccions i, per tant, es seleccionarà en funció del pacient i del cost (vegeu pàgina 38). La rezafungina ofereix la possibilitat d'administració setmanal i facilita l'alta hospitalària i la possibilitat de mantenir el tractament amb una candina a la unitat d'Hospital de dia o d'Hospitalització a domicili. No està aprovada per menors de 18 anys.

Les candines tenen una baixa eliminació per via urinària i per tant el fluconazole és el tractament d'elecció de la candidiasi urinària.

L'amfotericina B liposomal s'utilitzarà en casos de resistència als antifúngics de primera línia (equinocandines/fluconazole) o falta de resposta a les altres alternatives, situació poc freqüent.

Aspergil·losi invasiva. El tractament d'elecció de l'aspergil·losi invasiva és el voriconazole o l'isavuconazole (iniciar per via intravenosa i posteriorment valorar possibilitat de teràpia seqüencial). La biodisponibilitat del voriconazole és variable, i al voltant d'un 20% dels pacients tenen concentracions plasmàtiques infraterapèutiques durant els primers cinc dies de tractament. Per aquest motiu, es recomana determinar les concentracions plasmàtiques de voriconazole de manera periòdica. En el pacient pediàtric, també es recomana el monitoratge de les concentracions plasmàtiques d'isavuconazole i de posaconazole quan s'administra en forma de suspensió oral. L'ús de l'amfotericina B liposomal s'ha de limitar a les sospites d'infecció per fong filamentós resistent a azoles o com alternativa si hi ha hagut toxicitat amb azoles.

El tractament d'elecció de les infeccions fúngiques invasives produïdes per fongs filamentosos no-*Aspergillus* és l'amfotericina B liposomal. En funció de l'espècie identificada pot ser necessari combinar dos antifúngics.

En general, el tractament de les infeccions fúngiques invasores s'ha de fer sota consell d'un expert en malalties infeccioses, especialment si s'han de fer combinacions d'antifúngics i en cas de risc d'interacció amb d'altres fàrmacs.

Profilaxi de les infeccions fúngiques invasives. Les diferents profilaxis utilitzades en la prevenció de les malalties fúngiques queden ben establertes en els diferents protocols dels serveis implicats, elaborats conjuntament amb el Servei de Malalties Infeccioses, així com als protocols consensuats a l'àrea pediàtrica disponibles a www.upiip.com.

Els fàrmacs utilitzats habitualment en aquesta situació són: fluconazole, itraconazole, posaconazole, amfotericina B liposomal intravenosa a dosis baixes o nebulitzada i micafungina.

Efectes adversos

A part dels efectes indesitjats gastrointestinals (sobretot amb itraconazole) i/o cutanis, el principal problema dels azoles és la possible hepatotoxicitat i, sobretot, la interacció amb altres fàrmacs. Els azoles inhibeixen alguns isoenzims del sistema citocrom P-450 i poden augmentar les concentracions plasmàtiques d'altres fàrmacs. A més a més, altres fàrmacs que actuen sobre aquest sistema poden incrementar o disminuir les concentracions plasmàtiques dels azoles segons siguin inductors o inhibidors del complex enzimàtic P-450.

El **voriconazole** pot produir alteracions visuals reversibles (fotòpsies, canvis en la percepció dels colors, al·lucinacions...) fins en el 30% dels malalts. Entre d'altres efectes adversos, també es rellevant destacar el risc de toxicitat hepàtica i de fotosensibilitat.

Les **candines** solen ser ben tolerades; els efectes indesitjats més freqüents són problemes locals relacionats amb la infusió. També poden causar alteracions dels enzims hepàtics.

El principal problema dels **poliens** és la nefrotoxicitat (sobretot amb dosis >3 mg/kg/24 h), la hipokalièmia i les reaccions relacionades amb la velocitat d'infusió (hipotensió, edema pulmonar no cardiogènic).

La flucitosina només es considera en el tractament inicial de la meningitis criptocòccica, combinada amb altres antifúngics. En pediatria no s'utilitza, atès que no hi ha la possibilitat de fer determinació de concentracions plasmàtiques. Pot produir anèmia.

4.8 Antivirals

El fàrmacs antivirals actualment inclosos a la Guia farmacoterapèutica de l'Hospital són l'aciclovir (oral i parenteral), el ganciclovir (parenteral), el valganciclovir (oral), el foscarnet (parenteral), el cidofovir (parenteral), la ribavirina (oral), l'oseltamivir (oral), el letermovir (oral) i el maribavir (oral).

Els antivirals per al tractament de la infecció per el virus de la immunodeficiència humana (VIH) i els virus de l'hepatitis no s'aborden en aquest document.

L'**aciclovir** s'utilitza per tractar les infeccions per virus de l'herpes simple (VHS) i virus varicel·la zòster (VZV), però no per citomegalovirus (CMV). També s'utilitza per a la profilaxi primària de la malaltia per VHS en el trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH), en l'herpes simple genital recurrent, i en pacients amb queratitis recurrent causada per VHS. La seva infusió i.v. ràpida pot causar augment de la creatinina. A dosis altes pot cristal·litzar en els túbuls renals i provocar una uropatia obstructiva. Aquesta situació es pot prevenir amb una hidratació adequada. D'altra banda, també pot causar alteracions del sistema nerviós central com convulsions i letargia, i augment de les transaminases.

El **ganciclovir** és l'antiviral d'elecció en la infecció per CMV. També té activitat sobre altres virus de la família herpes, tot i que poques vegades s'utilitza per a aquestes infeccions. És un fàrmac que pot provocar importants citopènies que són més freqüents en malalts amb concentracions altes del fàrmac. La neutropènia pot respondre amb factors estimulants de colònies de granulòcits (G-CSF o GM-CSF). L'administració conjunta de zidovudina o azatioprina pot provocar una mielosupressió greu.

El **valganciclovir** és un profàrmac del ganciclovir amb una excel·lent biodisponibilitat, equivalent a la de ganciclovir i.v. El seu perfil d'efectes indesitjats és semblant al del ganciclovir. Es poden fer determinacions de les concentracions plasmàtiques de ganciclovir.

El **foscarnet** és més tòxic i s'utilitza per tractar el CMV com a alternativa al ganciclovir en casos d'efectes indesitjats o resistència. També s'utilitza per al tractament d'infeccions per VHS resistents a aciclovir. Cal utilitzar una bomba d'infusió per regular el temps d'administració. S'han d'ajustar les dosis en cas d'insuficiència renal tenint en compte, a més, el pes del malalt (també en el pacient adult). La major toxicitat és la insuficiència renal (la presenten fins a 1/3 dels pacients), i es manifesta en forma d'augment de la creatinina, proteïnúria, diabetis insípida nefrogènica i trastorns electrolítics. Aquest efecte indesitjat és menys freqüent en nens. Cal vigilar amb l'administració d'altres fàrmacs nefrotòxics. Es recomana una hidratació adequada, ja que disminueix la toxicitat renal. També pot provocar neuropatia i úlceres orals o genitals.

El **cidofovir** s'utilitza per via parenteral i en irrigacions vesicals tòpiques per al tractament de la cistitis hemorràgica produïda pel BK virus. També s'utilitza en el tractament de la virèmia o malaltia per adenovirus en pacients immunocompromesos, i és una alternativa en el tractament de la infecció per CMV. S'administra per via parenteral, i alguns efectes adversos rellevants a destacar són la nefrotoxicitat, diselectrolitèmies i acidosi metabòlica.

La **ribavirina** s'utilitza en presentació oral en pacients immunocompromesos amb infecció per virus respiratori sincicial (VRS) de vies respiratòries altes amb alt risc de progressió a vies baixes o amb infeccions greus, tot i que les proves que recolzen aquesta última indicació no són d'un nivell d'evidència alt. És teratogènica i es contraindica en l'embaràs, que cal evitar durant almenys 6 mesos després de finalitzar el tractament de les dones o les seves parelles. L'anèmia hemolítica que provoca pot precipitar esdeveniments cardíacs i, per això, no s'ha d'utilitzar en pacients amb malaltia cardíaca greu o algunes hemoglobinopaties. La formulació per a l'administració parenteral no està comercialitzada a Espanya.

L'**oseltamivir** s'usa per al tractament i la profilaxi del virus d'influenza A i B en pacients de més d'un any d'edat. Té bona biodisponibilitat oral. Cal ajustar-ne la dosi en casos d'insuficiència renal. S'han descrit casos de deliri i comportament anormal, així com reaccions cutànies greus amb el seu ús.

El **letermovir** (oral) només és actiu enfront del CMV i el seu ús està restringit a la profilaxi de la replicació i malaltia produïda per aquest virus, en pacients immunodeprimits receptors de trasplantament al·logènic de cèl·lules mare hematopoètiques que tenen uns determinats factors de risc. En aquesta situació, el letermovir és alternativa a ganciclovir en pacients en què no és assumible el risc de toxicitat medul·lar. Més recentment, s'ha aprovat i acceptat el seu finançament per a la profilaxi de la malaltia per CMV en certs pacients trasplantats de ronyó. En població pediàtrica, s'ha aprovat per a pacients de pes > 15 kg sotmesos a un trasplantament de precursors hematopoètics i per a pacients de >40 kg trasplantats de ronyó.

El **maribavir** és un antiviral disponible per via oral per al tractament de la infecció per CMV refractària (amb o sense resistència) a un o més tractaments previs, inclosos ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet en pacients adults que han estat sotmesos a un trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques o a un trasplantament d'òrgan sòlid. Pot suposar un avantatge respecte al val/ganciclovir en pacients en els quals es preveu un alt risc de mielotoxicitat. El seu cost és més elevat que el de les altres opcions disponibles. No està aprovat en pacients menors de 18 anys.

Respecte el tractament de les **malalties per virus herpes simple (VHS)** cal considerar:

1. El VHS tipus 1 és la causa més freqüent de l'encefalitis esporàdica. Atès que la supervivència i la recuperació de les seqüeles neurològiques estan relacionades amb l'estat mental en el moment d'inici de la teràpia, el diagnòstic i tractament precoç per via intravenosa és imprescindible. La durada del tractament no ha de ser superior a 21 dies. La dosificació en el malalt obès no està ben establerta.
2. Per la gingivoestomatitis herpètica no es recomanen els tractaments tòpics d'aciclovir al 5% o penciclovir al 1%.
3. L'aciclovir és d'elecció en la profilaxi de les malalties per VHS i VVZ en el trasplantament de progenitors hematopoètics autòlegs i al·logènics, en la leucèmia aguda o síndrome mielodisplàstica que requereixen quimioteràpia intensiva, en la malaltia de l'empelt contra l'hoste i en els malalts que reben bortezomib o alemtuzumab.

Respecte el tractament de les **malalties per varicel·la-zòster (VVZ)** cal considerar:

1. L'herpes zòster:
 - a. la incidència és superior en malalts immunodeprimits (inclòs els tractats amb anti-TNF);
 - b. el tractament cal iniciar-lo en els tres primers dies d'aparició de les lesions cutànies;
 - c. els corticoides poden disminuir la incidència de dolor en la fase aguda, però no redueixen la freqüència de neuràlgia postherpètica.
2. Els adults i les embarassades amb varicel·la es poden tractar amb aciclovir oral, que cal iniciar en les primeres 24 hores des de l'aparició de les lesions cutànies. Els malalts greus (pneumònia varicel·losa) i immunodeprimits es tractaran per via i.v.

En relació al tractament de la **malaltia per citomegalovirus (CMV)**:

1. En el tractament de la malaltia orgànica, l'antiviral d'elecció és el ganciclovir per via i.v., especialment en situacions de gravetat, amb càrregues virals molt elevades o en casos de sospita de malabsorció intestinal. Un cop assolida la milloria clínica es pot completar el tractament amb valganciclovir oral.
2. En el cas de malaltia molt greu es pot plantejar afegir immunoglobulina específica hiperimmune al tractament antiviral.
3. En la malaltia greu no està clar que la combinació de ganciclovir i foscarnet tingui una eficàcia superior.
4. La durada del tractament no ha de ser inferior a dos-tres setmanes i caldrà documentar la negativització de la replicació de CMV a sang o plasma abans de suspendre el tractament.
5. En el cas de retinitis per CMV, el valganciclovir oral es considera el tractament d'elecció, si s'assegura una bona absorció oral.
6. El maribavir és una alternativa a ganciclovir i valganciclovir en pacients amb fracàs virològic o per toxicitat.
7. En la malaltia per CMV es recomana la consulta amb un expert en malalties infeccioses.

Consideracions del tractament **dels virus influenza**:

1. Els malalts amb més risc de desenvolupar una grip greu i que per tant podrien ser candidats a rebre tractament són: nens menors de 2 anys, adults de més de 65 anys, malalties de base cròniques (MPOC, insuficiència cardíaca, insuficiència renal, cirrosi hepàtic,...), malalts immunodeprimits (trasplantament), embarassades i obesitat mòrbida (IMC superior a 40).
2. El tractament per la influenza A (H1N1 o H3N2) o B en els pacients susceptibles, cal iniciar-lo tan aviat com es presentin els símptomes, sempre abans que hagin passat 48 h des de l'inici i sense esperar el resultat de les proves confirmatòries, quan els antecedents epidemiològics siguin clars.
3. Per als casos de grip greu, l'eficàcia de la utilització de dosis d'oseltamivir superiors a les habituals (150 mg/12 h) no està clara (consultar amb un expert); en els malalts immunodeprimits, pot ser necessària una teràpia més prolongada (per exemple, ≥ 10 dies).
4. En el malalt amb insuficiència respiratòria, es pot considerar la teràpia coadjuvant amb corticoides.

En referència al tractament del **virus respiratori sincicial (VRS)**:

A l'adult, el **VRS** es reconeix cada vegada més com a causa de pneumònia, especialment greu en malalts immunodeprimits. L'ús de ribavirina no es recomana de forma rutinària; en el pacient greument immunodeprimit (especialment en el malalt hematològic d'alt risc com el que ha rebut TPH al·logènic o té una leucèmia aguda en quimioteràpia intensiva) es pot plantejar l'administració de ribavirina.

Durant la pandèmia pel SARS-CoV2 que es va iniciar l'any 2020 es varen incorporar a l'Hospital alguns fàrmacs antivirals. El seu ús s'ha adaptat durant les diferents onades epidèmiques en funció dels resultats d'assaigs clínics que s'han anat publicant, de les característiques de les soques prevalents i de les característiques de la població (vacunació, immunosupressió, etc..). Actualment, els antivirals disponibles a l'Hospital per al tractament de pacients infectats per SARS-CoV2 que requereixen tractament són el **nirmatrelvir/ritonavir** (Paxlovid®), d'administració oral i el **remdesivir**, d'administració intravenosa. Les condicions d'ús d'aquests fàrmacs antiretrovirals estan recollides al Protocol institucional de tractament farmacològic del pacient amb COVID-19, i el document està disponible a Provare.

4.9. Antimicrobians amb activitat antituberculosa

El tractament de la tuberculosi és complex, atès que la majoria dels fàrmacs, tant de primera com de segona línia, tenen toxicitat important, especialment a nivell hepàtic, que fa que sovint calguin canvis terapèutics. Aquest fet, unit al problema de la tuberculosi multiresistent i al fet de ser una malaltia transmissible (i per tant un problema de salut pública), que requereix tant de mesures d'aïllament com d'estudi dels possibles contactes, fa que aquest grup consideri que el tractament i control de aquesta malaltia sigui realitzada per un expert en malalties infeccioses o pneumologia. Per tant, es farà un control quan s'iniciï un tractament amb fàrmacs antituberculosos. Cal tenir en compte les recomanacions de la Subcomissió de Tuberculosi.

4.10. Antiparasitaris

Les infeccions parasitàries en la nostra àrea geogràfica són poc freqüents, i habitualment es donen en població migrant i viatgers. Com a norma general, aquestes patologies haurien de ser valorades per facultatius qualificats en malalties infeccioses, especialment si la infecció no és freqüent en el nostre medi o el malalt presenta una infecció parasitària greu, com pot ser el paludisme per *Plasmodium falciparum* o la neurocisticercosi, o si el fàrmac a administrar és tòxic (antimonials). Atès que per al tractament de moltes d'aquestes malalties hi ha una sola alternativa terapèutica i sovint es tracta de medicaments estrangers (en ocasions no disponibles al Servei de Farmàcia), a continuació s'ofereix una relació dels fàrmacs antiparasitaris recomanats per a diferents infeccions i les vies de prescripció a l'Hospital o a nivell comunitari.

Fàrmac	Indicació principal	Prescripció
Albendazole (Eskazole®)	Geohelminths, cisticercosi, hidatidosi	Silicon/Sire
Amfotericina B liposomal (Ambisome®)	Leishmaniosi visceral i cutània	Silicon*/MHDA#
Antimoni de meglumina (Glutantime®)	Alternativa en leishmaniosi	Silicon*/MHDA#
Artemisines orals: piperquina tetrafosfat/artenimol (Eurartesim®)	Malària	Silicon/Sire
Artesunat intravenós	Malària greu	Silicon*
Atovaquona + proguanil (Malarone®)	Malària (alternativa) i profilaxi antipalúdica	Sire
Benznidazole	Malaltia de Chagas	Silicon/MHDA¶
Clindamicina (EFG)	Alternativa en malària	Silicon/Sire
Cloroquina (Dolquine®)	Malària (<i>P. ovale</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i>)	Silicon/Sire
Dietilcarbamazina	Filariosi	Silicon/MHDA¶
Doxiciclina (diferents especialitats)	Algunes filariosis i profilaxi paludisme.	Silicon/Sire
Ivermectina (EFG)	Estrongiloidiasi, oncocercosi, ectoparàsits	Silicon/Sire
Mebendazole (Lomper®)	Geohelminthiasi, oxiürosi, mansoniel·losi	Silicon/Sire
Mefloquina (Lariam®)	Profilaxis antipalúdica	Silicon/MHDA§
Mepacrina (Mepacrine Hydrochloride)	Alternativa en giardiosi	Silicon/MHDA¶
Metronidazole (EFG)	Amebiasi, giardiosi i tricomoniasi	Silicon/Sire
Miltefosina (Impavido®)	Alternativa en leishmaniosi	Silicon/MHDA¶
Nifurtimox	Malaltia de Chagas i Tripanosomiasi africana	Silicon/MHDA¶
Nitazoxanida	Criptosporidiosi	Silicon/MHDA¶
Paromomicina (Humatin®)	Criptosporidiosi (alternativa) i altres malalties protozoàries	Silicon/Sire
Praziquantel	Esquistosomiasi i altres trematodosi, teniasi intestinal, cisticercosi	Silicon/MHDA¶
Primaquina	Malària (<i>P. ovale</i> , <i>P. vivax</i>)	Silicon/MHDA¶
Quinina, sulfat (i.v. / oral)	Malària (alternativa)	Silicon*/MHDA
Sulfadoxina (+ pirimetamina)	Toxoplasmosi, alternativa en malària	Silicon/Sire
Triclabendazole (Egaton®)	Fasciolosi	

*Per a pacients hospitalitzats la prescripció es realitzarà mitjançant els aplicatius Silicon o Centricity (unitats de crítics).

#MHDA, si prescripció per administració a Hospital de Dia.

¶Medicament estranger. Imprescindible informe clínic per a poder importar. Prescripció per MHDA i dispensació per Farmàcia Ambulatòria de l'Hospital.

§Medicament estranger. NO és necessari informe clínic. Prescripció per MHDA i dispensació per Farmàcia Ambulatòria de l'Hospital.

El **benznidazole** és, juntament amb el nifurtimox, l'únic antiprotozoari actiu enfront el *Trypanosoma cruzi*, agent causal de la malaltia de Chagas. L'efecte indesitjat més freqüent i que pot motivar retirades del tractament és la toxicodèrmia (pruïja, exantema). Altres efectes indesitjats són nàusees i vòmits, neuropatia perifèrica, disgèusia, discràsies sanguínies (granulocitopènia) i elevació de transaminases.

Actualment, l'**artesanat** i.v. és el tractament d'elecció per a la malària complicada causada per *Plasmodium falciparum*. En el cas de malària no complicada, el tractament preferible són les **combinacions d'artemisinines orals**. Les artemisinines són fàrmacs generalment ben tolerats, malgrat que poden ocasionar alteracions gastrointestinals i poden allargar l'interval QT. També poden produir anèmia hemolítica retardada. Com a alternatives a les artemisinines tenim la **quinina**, sempre acompanyada de clindamicina, sulfadoxina-pirimetamina o doxiciclina. La quinina és mal tolerada, amb efectes indesitjats freqüents, com alteracions gastrointestinals, acúfens, hipoglicèmia, cefalea, prolongació de l'interval QT; per via i.v. s'ha d'administrar en perfusió lenta de 4-5 hores). L'**atovaquona-proguanil** o la **cloroquina** (només en el cas de malària produïda per *Plasmodium no falciparum*) també són fàrmacs alternatius a les artemisines. La **primaquina** està indicada per al tractament erradicador d'hipnozoïts en el cas de malària per *P. vivax* o *P. ovale*, i està contraindicada en malalts amb dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa. Per a més informació sobre el tractament de la malària, es recomana consultar el Protocol del Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital per al pacient adult, i el de la Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria per al nounat i el nen.

L'**amfotericina B liposomal** s'utilitza en el tractament de la leishmaniosi, és molt eficaç i millor tolerada que els antimonials pentavalents. Els **antimonials pentavalents** (antimoni de meglumina) són fàrmacs utilitzats en la leishmaniosi, tant cutània com visceral. S'administren per via i.v., intramuscular o intralesional. Són fàrmacs tòxics, que poden produir tromboflebitis, alteracions gastrointestinals, nefrotoxicitat, prolongació de l'interval QT, elevació de transaminases. La **miltefosina** és un fàrmac d'administració oral utilitzat en la leishmaniosi.

El **praziquantel** s'utilitza en el tractament d'algunes teniasis, en l'esquistosomiasi i infeccions per altres trematodes. La **ivermectina** també és un antihelmíntic d'ampli espectre, actiu enfront alguns nemàtodes (tractament d'elecció en la infecció per *Strongyloides stercoralis*), filariosi i artròpodes hematòfags (sarna, pediculosi). La **dietilcarbamacina** és un fàrmac utilitzat en algunes infeccions per filàries. Pot produir reaccions inflamàtores secundàries a l'alliberament d'antígens de les filàries al morir (reacció de Mazzoti) o encefalopatia en pacients amb infecció per *Loa loa* amb elevada parasitemia.

L'**albendazole** és un antihelmíntic d'ampli espectre, actiu enfront nemàtodes intestinals, quist hidatídic i teniasis. Habitualment és ben tolerat, tot i que pot produir trastorns gastrointestinals, anèmia i elevació de transaminases. El **mebendazole** pràcticament no s'absorbeix, amb la qual cosa és només actiu enfront alguns nemàtodes intestinals (com l'*Enterobius vermicularis* o el *Trichuris trichiura*).

El **metronidazole**, seguit de paromomicina, és el tractament d'elecció de l'amebiasi. També és d'utilitat en altres parasitosis, com la giardiosi. El tinidazole (NO inclòs en la Guia farmacoterapèutica de l'Hospital) es pot utilitzar com a alternativa al metronidazole. Cal recordar que en tractaments prolongats, el metronidazole pot causar polineuritis.

4.11. Monitoratge de concentracions plasmàtiques de fàrmacs antimicrobians

Actualment, a l'Hospital es poden monitoritzar les concentracions plasmàtiques dels següents antimicrobians:

Antibiòtics:

- Aminoglicòsids: gentamicina, tobramicina, amikacina.
- Glicopèptids: vancomicina i teicoplanina.
- Altres: linezolid.

Antifúngics:

- Azoles: voriconazole, posaconazole, itraconazole i isavuconazole.
- Equinocandines: caspofungina, anidulafungina i micafungina.

Antivirals:

- Ganciclovir, ribavirina, letermovir i aciclovir.

És possible ampliar la informació en relació al monitoratge de les concentracions plasmàtiques de fàrmacs antimicrobians en el document "Procediment per la monitorització d'antimicrobians", disponible a la plataforma Provare.

5. Indicadors

- 1) Consum global d'antibiòtics HUVH. Unitat de mesura = DDD / 100 estades
- 2) Consum antibiòtics carbapenems HUVH. Unitat de mesura = DDD / 100 estades
- 3) Consum d'ertapenem, en relació al nombre de pacients amb cultiu positiu per enterobacteris BLEE.
Unitat de mesura = $[(\text{DDD} / 100 \text{ estades}) / \text{nombre pacients cultiu (+) per enterobacteris BLEE}] * 100$
- 4) Consum de daptomicina, en relació al nombre de pacients amb hemocultiu positiu per SARM.
Unitat de mesura = $[(\text{DDD} / 100 \text{ estades}) / \text{nombre pacients hemocultiu (+) per SARM}] * 100$

Els indicadors 1 i 2 es poden contrastar amb les dades del grup I d'hospitals participants en el programa VINCat.

En població pediàtrica, els indicadors 1 i 2 es monitoritzen i com a referència s'utilitza la DOT/100 estades. També es poden contrastar amb les dades del grup I d'hospitals pediàtrics participant en el programa VINCat.

6. Annexos

COST COMPARATIU DELS ANTIMICROBIANS EN EL PACIENT ADULT

Es classifiquen els fàrmacs antimicrobians, segons el seu espectre d'activitat microbiològica i/o indicacions clíniques preferents. Dins de cada nivell, els fàrmacs s'agrupen en 3 categories diferents, en funció del seu cost d'adquisició.

Cost tractament infeccions grampositius

Impacte econòmic BAIX <50€/setmana	Impacte econòmic MITJÀ 50-300€/setmana	Impacte econòmic ALT >300€/setmana
Amoxicil·lina Ampicil·lina Cefalexina Cefazolina Cefotaxima Ceftriaxona Clindamicina Cloxacil·lina Cotrimoxazole Doxiciclina Levofloxacina Linezolid Penicil·lina G Vancomicina	Daptomicina Teicoplanina Tigeciclina	Ceftarolina Dalbavancina Delafloxacina Oritavancina Tedizolid

Cost tractament infeccions gramnegatius

Impacte econòmic BAIX <50€/setmana	Impacte econòmic MITJÀ 50-300€/setmana	Impacte econòmic ALT >300€/setmana
Amikacina Amoxicil·lina Amoxicil·lina/clavulànic Ampicil·lina Cefotaxima Ceftazidima Ceftriaxona Cefuroxima Ciprofloxacina Colistina Cotrimoxazole Meropenem Penicil·lina G Piperacil·lina/tazobactam	Aztreonam Cefepima Ertapenem Tigeciclina	Aztreonam/avibactam Cefiderocol Ceftazidima/avibactam Ceftolozà/tazobactam Delafloxacina Imipenem/relebactam Meropenem/vaborbactam

Cost tractament infeccions polimicrobianes (SARM + *Pseudomonas aeruginosa*)

Impacte econòmic BAIX <50€/setmana	Impacte econòmic MITJÀ 50-300€/setmana	Impacte econòmic ALT >300€/setmana
		Ceftobiprole Delafloxacina

Cost tractament infeccions fúngiques

Impacte econòmic BAIX <50€/setmana	Impacte econòmic MITJÀ 50-300€/setmana	Impacte econòmic ALT >300€/setmana
Fluconazole Voriconazole oral Posaconazole oral	Anidulafungina Voriconazole IV	Micafungina Amfotericina B liposomal Isavuconazole Posaconazole IV Rezafungina

INFORMACIÓ DELS ANTIMICROBIANS DURANT L'EMBARÀS

Fàrmac	Risc durant l'embaràs ¹
Aciclovir	Compatible.
Albendazole	Compatible.
Amfotericina B liposomal	Compatible.
Amikacina (parenteral)	Les dades en humans suggereixen un risc baix.
Amoxicil·lina (oral)	Les dades en humans suggereixen un risc baix.
Amoxicil·lina/àc. clavulànic (oral i parenteral)	Les dades en humans suggereixen un risc baix (amoxicil·lina)/Compatible (àcid clavulànic).
Ampicil·lina (parenteral)	Les dades en humans suggereixen un risc baix.
Anidulafungina	Sense dades en humans—Les dades en animals suggereixen un risc baix.
Antimoni de meglumina	No valorat a la font consultada. ¹ Sense dades en humans, i les dades en animals suggereixen risc; no es recomana segons fitxa tècnica excepte si el benefici supera el risc. ²
Artesunat	No valorat a la font consultada. ¹ En estudis en animals s'ha descrit toxicitat, i les dades en dones embarassades exposades durant el primer trimestre són limitades i no es recomana en aquesta fase excepte si el benefici supera el risc. Hi ha més experiència amb el seu ús en dones en el 2n i 3r trimestre i no s'ha associat amb toxicitat o anomalies en el fetus/nadó. ²
Atovaquona	Compatible: Benefici matern >> risc embrió/fetus.
Azitromicina (oral i parenteral)	Compatible.
Aztreonam	Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc baix
Benznidazole	No valorat a la font consultada. ¹ En estudis en animals s'ha descrit riscs, i les dades en dones embarassades són insuficients per valorar els possibles efectes sobre el fetus i els de la pròpia malaltia de Chagas. Es recomana diferir el tractament en la mesura del possible, i si no valorar individualment cada cas. ³
Caspofungina	Sense dades en humans—Les dades en animals suggereixen risc.
Cefalexina (oral)	Compatible.
Cefazolina (parenteral)	Compatible.
Cefepima (parenteral)	Compatible.
Cefiderocol (parenteral)	No valorat a la font consultada. ¹ Les dades en animals no suggereixen riscs, les dades en dones embarassades són limitades. ²
Cefotaxima (parenteral)	Compatible.
Cefoxitina (parenteral)	Compatible.
Ceftarolina (parenteral)	Compatible.
Ceftazidima (parenteral)	Compatible.
Ceftazidima/avibactam (parenteral)	Compatible (ceftazidima)/No informació a la font consultada (avibactam).
Ceftolozà/tazobactam (parenteral)	No valorat a la font consultada ¹ (ceftolozà)/Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc baix (tazobactam)
Ceftriaxona (parenteral)	Compatible.
Cefuroxima (parenteral)	Compatible.
Cefuroxima-axetil (oral)	Compatible.
Ciprofloxacina (oral i parenteral)	Contraindicat (Emprar només si no hi ha alternatives).
Clindamicina (oral i parenteral)	Compatible – Evitar el 1r trimestre si és possible.
Cloramfenicol (parenteral)	Compatible.
Cloroquina	Compatible: Benefici matern >> risc embrió/fetus.
Cloxacil·lina (oral i parenteral)	No valorat a la font consultada, però compatible segons el posicionament que es fa de la nafcil·lina i l'oxacil·lina. ¹
Colistina (parenteral)	Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc moderat.

Cotrimoxazole (oral i parenteral)	Les dades en humans i en animals suggereixen un risc baix (trimetoprim)/Les dades en humans suggereixen risc al 3r trimestre (sulfonamides).
Dalbavancina (parenteral)	Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc moderat.
Daptomicina (parenteral)	Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc baix.
Delafoxacina (oral i parenteral)	No valorat a la font consultada. ¹ Contraïndicada segons fitxa tècnica. ²
Dietilcarbamazina	No valorat a la font consultada. ¹ Els estudis en animals no han indicat embriotoxicitat o malformacions, però no es disposa de dades en dones embarassades. ⁴
Doxiciclina (oral i parenteral)	Contraïndicat en el 2n i 3r trimestre.
Ertapenem (parenteral)	No dades en humans – Probablement compatible.
Fidaxomicina (oral)	Sense dades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc baix.
Flucitosina	Contraïndicat – 1r trimestre.
Fluconazole	Les dades en humans suggereixen risc (≥400 mg al dia).
Foscarnet	Compatible: Benefici matern >> risc embrió/fetus.
Fosfomicina (parenteral)	Compatible.
Fosfomicina-trometamol (oral)	Compatible.
Ganciclovir	Compatible: Benefici matern >> risc embrió/fetus.
Gentamicina (parenteral)	Les dades en humans suggereixen un risc baix.
Imipenem/cilastatina (parenteral)	Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc baix.
Imipenem/cilastatina/relebactam (parenteral)	Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc baix (imipenem/cilastatina)/ No informació a la font consultada ¹ ; els estudis en animals no indiquen efectes nocius directes o indirectes respecte a la toxicitat reproductiva ² (relebactam).
Isavuconazole	Sense dades en humans—Les dades en animals suggereixen risc.
Itraconazole	Les dades en humans suggereixen un risc baix.
Ivermectina	Les dades en humans suggereixen un risc baix.
Letermovir	No valorat a la font consultada. ¹ En estudis en animals s'ha descrit toxicitat per la reproducció i no hi ha dades sobre el seu ús en dones embarassades. No es recomana durant l'embaràs ni dones en edat fèrtil si no s'usa contracepció. ²
Levofloxacina (oral i parenteral)	Contraïndicat (Emprar només si no hi ha alternatives).
Linezolid (oral i parenteral)	Compatible: Benefici matern >> risc embrió/fetus.
Maribavir	No valorat a la font consultada. ¹ En estudis en animals s'ha descrit toxicitat per la reproducció i no hi ha dades sobre el seu ús en dones embarassades. No es recomana durant l'embaràs ni dones en edat fèrtil si no s'usa contracepció. ²
Mebendazole	Compatible.
Mefloquina	Compatible.
Mepacrina	No valorat a la font consultada. ¹ No s'han descrit anomalies congènites en rates exposades. Dades limitades en dones embarassades no suggereixen un augment del risc. ⁴
Meropenem (parenteral)	Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc baix.
Meropenem/vaborbactam	Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc baix (meropenem)/No informació a la font consultada (vaborbactam).
Metronidazole (oral i parenteral)	Les dades en humans suggereixen un risc baix.
Micafungina	Sense dades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc moderat.
Miltefosina	Contraïndicat.
Nifurtimox	No valorat a la font consultada. ¹ En estudis en animals s'ha descrit toxicitat per la reproducció. Té potencial genotòxic. No hi ha dades sobre el seu ús en dones embarassades. No s'ha d'emprar en l'embaràs excepte si la situació clínica requereix aquest tractament i no es pot diferir fins el postpart. ²
Nirmatrelvir/ritonavir	No valorat a la font consultada. ¹ En estudis en animals amb nirmatrelvir s'ha descrit toxicitat en el desenvolupament en algunes espècies, però no en altres, i amb ritonavir s'ha descrit toxicitat per la reproducció. Dades limitades en dones embarassades no suggereixen un augment del risc amb nirmatrelvir/ritonavir, i

	en dones embarassades exposades a ritonavir no s'ha descrit un augment de la taxa d'anomalies congènites). ^{2,4}
Nitazoxanida	Sense dades en humans—Les dades en animals suggereixen un risc baix.
Oritavancina (parenteral)	Sense dades en humans—Les dades en animals suggereixen un risc baix.
Oseltamivir	Compatible: Benefici matern >> risc embrió/fetus.
Paromomicina	Dades limitades en humans – Probablement compatible.
Penicil·lina G benzatina (parenteral)	Compatible.
Penicil·lina G sòdica (parenteral)	Compatible.
Piperacil·lina/tazobactam (parenteral)	Compatible (piperacil·lina)/ Sense dades en humans—Les dades en animals suggereixen un risc baix (tazobactam).
Piperaquina tetrafosfat/artenimol	No valorat a la font consultada. ¹ En estudis en animals s'han descrit malformacions congènites greus quan s'ha administrat en el primer trimestre. Les dades en dones embarassades exposades en el primer trimestre són molt limitades, mentre que l'experiència amb el seu ús en el segon i tercer trimestres és més àmplia i no suggereixen toxicitat fetal en aquests dos trimestres. En el primer trimestre no es recomana el seu ús si hi ha altres antimalàrics adequats i eficaços disponibles.
Pirimetamina	Compatible: Benefici matern – risc embrió/fetus.
Posaconazole	Sense dades en humans—Les dades en animals suggereixen risc.
Praziquantel	Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc moderat.
Primaquina	Contraindicat.
Proguanil	Compatible: Benefici matern – risc embrió/fetus.
Quinina	Compatible.
Remdesivir	No valorat a la font consultada. ¹ Els estudis disponibles amb remdesivir en animals són insuficients per valorar el risc. No hi va haver morts neonatals en 97 embarassos exposats a remdesivir durant el segon i tercer trimestre. A la fitxa tècnica de l'FDA es descriuen 5 nens amb defectes congènits en un total de 156 gestacions amb exposició a remdesivir al registre de qè disposa el fabricant. ⁴
Rezafungina	No valorat a la font consultada. ¹ En els estudis en animals no s'ha descrit toxicitat per la reproducció o el desenvolupament, però no es disposa de dades en dones embarassades. ²
Ribavirina	Contraindicat.
Rifampicina (oral i parenteral)	Compatible.
Rifaximina (oral)	Sense dades en humans—Les dades en animals suggereixen un risc baix.
Sulfadiazina (oral)	Les dades en humans suggereixen risc al 3r trimestre.
Sufadoxina	Les dades en humans suggereixen risc al 3r trimestre.
Tedizolid (oral i parenteral)	Sense dades en humans — Benefici matern >> risc embrió/fetus.
Teicoplanina (parenteral)	No valorat a la font consultada. ¹ Sense dades en humans—Les dades en animals suggereixen risc. ^{2,4}
Tigeciclina (parenteral)	Les dades en humans suggereixen risc al 2n i 3r trimestre.
Triclabendazole	Sense dades en humans—Les dades en animals suggereixen un risc baix.
Valganciclovir	Compatible: Benefici matern >> risc embrió/fetus.
Vancomicina (oral i parenteral)	Compatible.
Voriconazole	Dades limitades en humans – Les dades en animals suggereixen un risc.

¹ Briggs GG, Freeman RK, Towers C V, Forinash A B. Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. Available from: Wolters Kluwer, (12th Edition). Wolters Kluwer Health, 2021.

² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> [consultat el 18.03.2025].

³ Food and Drug Administration. Benzimidazole tablets. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209570s002lbl.pdf [consultat el 18.03.2025].

⁴ <https://reprotox.org/>

Definicions de les recomanacions sobre l'ús en l'embaràs¹

- Compatible

L'experiència en dones embarassades, ja sigui amb el propi fàrmac o amb fàrmacs de la mateixa classe o amb mecanismes d'acció similars, és adequada per demostrar que el risc embriofetal és molt baix o inexistent. Les dades de reproducció animal no són rellevants.

- Compatible: Benefici matern >> risc embrió/fetus

Hi pot haver o no experiència en dones embarassades, però el benefici potencial per a la mare supera amb escreix el risc embriofetal conegut o desconegut. Les dades de reproducció animal no són rellevants.

- Contraindicat

L'exposició en humans en qualsevol moment de l'embaràs, ja sigui al fàrmac en concret o a fàrmacs de la mateixa classe o amb mecanismes d'acció similars, s'ha associat amb toxicitat en el desenvolupament (restricció del creixement, anomalies estructurals, dèficits funcionals/conductuals o mort). Les dades de reproducció en animals, si n'hi ha, confirmen el risc. El medicament no s'ha d'utilitzar durant l'embaràs.

- Contraindicat—1r trimestre

L'exposició en humans durant el primer trimestre, ja sigui al propi fàrmac o a fàrmacs de la mateixa classe o amb mecanismes d'acció similars, s'ha associat amb toxicitat en el desenvolupament (restricció del creixement, anomalies estructurals, dèficits funcionals/conductuals o mort). El medicament no s'ha d'utilitzar durant el primer trimestre.

- Contraindicat—2n i 3r trimestre

L'exposició en dones embarassades durant el 2n i 3r trimestre, ja sigui al fàrmac en concret o a fàrmacs de la mateixa classe o amb mecanismes d'acció similars, s'han associat amb toxicitat per al desenvolupament (restricció del creixement, anomalies estructurals, dèficits funcionals/de comportament o mort). El fàrmac no s'ha d'utilitzar durant el 2n i 3r trimestre.

- Les dades en humans suggereixen risc al 2n i 3r trimestre

L'evidència (per al fàrmac o fàrmacs similars) suggereix que hi pot haver un risc fetal de toxicitat en el desenvolupament (restricció del creixement, anomalies estructurals, dèficits funcionals/conductuals o mort) durant el segon i el tercer trimestre, però no durant el primer trimestre. Les dades d'embaràs humana superen les dades de reproducció animal.

- Les dades en humans suggereixen risc al 3r trimestre

Les proves disponibles pel fàrmac o fàrmacs similars suggereixen que hi pot haver un risc per al fetus de toxicitat en el desenvolupament (restricció del creixement, anomalies estructurals, dèficits funcionals/conductuals o mort) durant el tercer trimestre o prop del part, però no durant el primer o el segon trimestre. Les dades en dones embarassades superen les dades de reproducció animal.

- Les dades en humans suggereixen un risc baix

Hi ha una experiència limitada en dones embarassades, ja sigui amb el fàrmac en concret o amb fàrmacs de la mateixa classe o amb mecanismes d'acció similars, inclòs el primer trimestre, que suggereix que el fàrmac no representa un risc significatiu de toxicitat per al desenvolupament (restricció del creixement, anomalies estructurals, dèficits funcionals/conductuals o mort) en cap moment de l'embaràs. Les dades limitades en dones embarassades superen les dades d'estudis en animals.

- Sense dades en humans (o limitades) – Les dades en animals suggereixen risc

O no hi ha experiència en dones embarassades o la poca que hi ha no s'ha associat amb toxicitat per al desenvolupament (restricció del creixement, anomalies estructurals, dèficits funcionals/conductuals o mort). El fàrmac ha causat toxicitat per al desenvolupament (a dosis que no han causat toxicitat materna) en dues espècies animals a dosis ≤ 10 vegades la dosi humana en funció de la superfície corporal o l'àrea sota la corba de les concentracions plasmàtiques en el temps.

- Sense dades en humans (o limitades) – Les dades en animals suggereixen un risc baix

O no hi ha experiència en dones embarassades o la poca que hi ha no s'ha associat amb toxicitat per al desenvolupament (restricció del creixement, anomalies estructurals, dèficits funcionals/conductuals o mort). El fàrmac no ha causat

toxicitat per al desenvolupament (a dosis que no han causat toxicitat materna) en totes les espècies animals estudiades a dosis ≤ 10 vegades la dosi humana en funció de la superfície corporal o l'àrea sota la corba de les concentracions plasmàtiques en el temps.

- Sense dades en humans (o limitades) – Les dades en animals suggereixen un risc moderat

O no hi ha experiència en dones embarassades o la poca que hi ha no s'ha associat amb toxicitat per al desenvolupament (restricció del creixement, anomalies estructurals, dèficits funcionals/conductuals o mort). El fàrmac ha causat toxicitat per al desenvolupament (a dosis que no han causat toxicitat materna) en una espècie animal a dosis ≤ 10 vegades la dosi humana en funció de la superfície corporal o l'àrea sota la corba de les concentracions plasmàtiques en el temps.

- Sense dades en humans (o limitades) – Probablement compatible

Pot haver-hi o no experiència en dones embarassades, però les característiques del fàrmac suggereixen que no representa un risc significatiu per a l'embrió-fetus. Per exemple, altres fàrmacs de la mateixa classe o amb mecanismes similars són compatibles o el fàrmac no assoleix concentracions sistèmiques significatives. Les dades de reproducció animal no són rellevants.

7. Referències

1. Briggs GG, Freeman RK, Towers C V, Forinash A B. Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. Available from: Wolters Kluwer, (12th Edition). Wolters Kluwer Health, 2021.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> [consultat el 18.03.2025].
3. Food and Drug Administration. Benznidazole tablets. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209570s002lbl.pdf [consultat el 18.03.2025].
<https://reprotox.org/>
4. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al; Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.
5. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Jan;30(1):22.e1-22.e23. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018.
6. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos [consultat el 12.02.2025]. Disponible a: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/control/programas-de-optimizacion-de-uso-de-los-antibioticos-proa>
7. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT, Boucher HW, Black D, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2024 (54th ed). Sperryville: Antimicrobial Therapy Inc.; 2024.
8. Bowes J, Yasseen AS 3rd, Barrowman N, Murchison B, Dennis J, Moreau KA, et al. Antimicrobial stewardship in pediatrics: focusing on the challenges clinicians face. BMC Pediatr. 2014 Aug 27;14:212. doi: 10.1186/1471-2431-14-212.
9. Gerber JS, Kronman MP, Ross RK, Hersh AL, Newland JG, Metjian TA, et al. Identifying targets for antimicrobial stewardship in children's hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013 Dec;34(12):1252-8. doi: 10.1086/673982.

10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca [consultat el 12.02.2025]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/fluoroquinolonas-de-uso-sistemico-o-inhalado-riesgo-de-insuficiencia-valvular-y-regurgitacion-cardiaca/>
11. Management of community-associated MRSA. Drug Ther Bull. 2010 Feb;48(2):14-9. doi: 10.1136/dtb.2009.10.0049.
12. Mercurio NJ, Davis SL, Zervos MJ, Herc ES. Combatting resistant enterococcal infections: a pharmacotherapy review. Expert Opin Pharmacother. 2018 Jun;19(9):979-992. doi: 10.1080/14656566.2018.1479397.
13. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. Curr Opin Infect Dis. 2019 Dec;32(6):609-616. doi: 10.1097/QCO.0000000000000608.
14. Organización Mundial de la Salud. Guía AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos – Infografías [consultat l'11.03.2024]. Disponible a: <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02>
15. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect 2014;20 (Suppl 1):1-55.
16. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
17. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:53-67. doi: 10.1111/1469-0691.12041.
18. Ljungman P, Chemaly RF, Khawaya F, Alain S, Avery R, Badshah C, et al; CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. Clin Infect Dis. 2024 Sep 26;79(3):787-794. doi: 10.1093/cid/ciae321.

Traçabilitat

Elaborat	Revisat	Validat
Nom/càrrec: Subcomissió d'Antibiòtics	Nom/càrrec: Comissió d'Infeccions	Nom/càrrec: Comissió d'Infeccions
Servei/comissió: Subcomissió d'Antibiòtics	Servei/comissió: Comissió d'Infeccions	Servei/comissió: Comissió d'Infeccions
Direcció de referència: Direcció Assistencial	Direcció de referència: Direcció Assistencial	Direcció de referència: Direcció Assistencial
Data: Maig 2025	Data: Novembre 2025	Data: Novembre 2025

No es garanteix la validesa d'aquest document un cop imprès. La versió vigent està disponible en format electrònic al servidor.

Històric d'actualitzacions

Freqüència d'actualització programada cada 5 anys		Propera actualització	
Indicar la freqüència prevista, per exemple, cada 4 anys.		2030	
Versió	Motiu de l'actualització	Responsable d'aprovació de la versió	Data de tancament de la versió
Especificar. Ex: Protocol de nova creació / Actualització programada / Canvi de criteris / Noves normatives, etc.			
1	Elaboració del document	Subcomissió d'Antibiòtics	Gener 2014
2	Revisió i actualització del contingut	Comissió d'Infeccions	Novembre 2014
3	Revisió i actualització del contingut	Subcomissió d'Antibiòtics	Maig 2025
4	Revisió i actualització del contingut	Comissió d'Infeccions	Novembre 2025