

J. Barberán²
J. Mensa¹
C. Fariñas¹
P. Linares¹
P. Olaechea³
M. Palomar³
M. J. Torres⁴
E. Moreno⁴
R. Serrano⁴

J. A. García Rodríguez¹

Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos

¹ Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)

² Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

³ Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

⁴ Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)

Los antibióticos betalactámicos son la piedra angular de la mayor parte de las infecciones bacterianas graves, pero su uso está limitado por las resistencias y las reacciones alérgicas. La alergia a betalactámicos no es frecuentes, pero se relaciona con una importante morbilidad, mortalidad y aumento del gasto sanitario. Las reacciones inmediatas están mediadas por IgE, mientras que las tardías se deben a linfocitos T. En las penicilinas se han identificado un determinante mayor y varios menores. El diagnóstico de la alergia a betalactámicos es obligatorio mediante la historia clínica y pruebas cutáneas y de otro tipo, incluida la provocación. La desensibilización o el cambio de antibiótico depende de la naturaleza y gravedad de la reacción. En la actualidad se dispone de nuevos antibióticos (tigeciclina, linezolid, daptomicina, etc.) tan eficaces y seguros como los betalactámicos. En este artículo se desarrollan unas recomendaciones para el tratamiento de pacientes alérgicos a betalactámicos basadas en evidencia y en opiniones de expertos.

Palabras clave:

Alergia. Betalactámico. Nuevos antibióticos.

Rev Esp Quimioter 2008;21(1):60-82

Recommendations of antimicrobial treatment in patients allergic to beta-lactam antibiotics

β -lactam antibiotics are the cornerstone of most of the severe bacterial infections. However, their use can be limited by resistances and allergic reactions. Allergic reactions to β -lactam antibiotics account for only a small proportion of reported adverse drug reactions, but they are related with an important morbidity, mortality and increase of the health care costs. Drug-specific IgE antibodies cause early reactions, whereas T cells play a pre-

dominant role in delayed hypersensitivity reactions. For penicillin a major antigenic determinant and several minor determinants have been identified. Clinical assessment is mandatory by medical history, skin and other testing, including provocation. If the β -lactam should be avoided or a desensitization procedure should be performed depends on the nature and severity of the reaction. Several new antibiotics are currently available (tigecycline, linezolid, daptomycin, etc.) that are as effective and safe as β -lactams. In this article we have developed a few recommendations for the management of patients with allergy to β -lactams on the basis of evidence and expert opinion.

Key words:

Allergy. β -lactam. New antibiotics.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos betalactámicos (BL) se han consolidado a lo largo de historia de la antibioterapia como la piedra angular del tratamiento de muchas infecciones graves por su eficacia, espectro y seguridad. Su uso está limitado en la mayoría de las ocasiones por las resistencias bacterianas y las reacciones adversas que producen. Una de éstas es la hipersensibilidad, que, aunque poco frecuente, los inutiliza por el riesgo vital que conlleva para el paciente. La sustitución de los BL bajo estas circunstancias es más factible en la actualidad debido a la disponibilidad de nuevos antibióticos de otras familias eficaces y seguros.

En este documento elaborado por varios expertos en patología infecciosa y alergología, representantes de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), se pretende orientar sobre las mejores alternativas a los BL sin perder eficacia y seguridad, basándose fundamentalmente en la evidencia científica y en la experiencia personal cuando ésta no existe.

Correspondencia:

José Barberán López
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Gómez Ulla
Glorieta del Ejército, s/n
28047 Madrid

Correo electrónico: josebarberan@telefonica.net

EPIDEMIOLOGÍA

Las alergias a BL son la causa más frecuente de reacciones adversas a fármacos mediadas por un mecanismo inmunológico específico, aunque su verdadera incidencia es desconocida. En un estudio francés de farmacovigilancia de reacciones graves, 55 pacientes de los 100 primeros incluidos tuvieron una reacción confirmada tras la administración de un antibiótico BL, de los cuales 40 fueron por amoxicilina (AX) y 15 por cefalosporinas¹.

La disminución de la alergenidad e inmunogenicidad de los BL por la mejora en el proceso de producción no se ha seguido de una reducción paralela del número de reacciones alérgicas, probablemente debido al aumento de sujetos expuestos y a la variación en la estructura química de los BL, que implica la aparición de nuevos determinantes antigénicos. El consumo de antibióticos BL es variable, tanto en un mismo país a lo largo del tiempo como de unos países a otros en el mismo período de tiempo, con el denominador común actual de un alto consumo de AX y la progresiva desaparición de la bencilpenicilina (BP)².

FORMACIÓN DE DETERMINANTES ANTIGÉNICOS

La familia de los BL se caracteriza, desde el punto de vista estructural, por compartir un anillo de cuatro átomos de carbono denominado anillo betalactámico (A), que da nombre al grupo. Los monobactámicos sólo tienen este anillo betalactámico, las penicilinas poseen además un anillo tiazolidínico (B) de cinco carbonos, las cefalosporinas un anillo dihidrotiazina (B) y los carbapenémicos (B) otro anillo de 5 carbonos (fig. 1). Los BL presentan, además, al menos una cadena lateral, causante de las diferencias dentro de cada grupo, que es doble en el caso de las cefalosporinas y los carbapenémicos. Es importante conocer que diferentes grupos pueden tener cadenas laterales idénticas, como ocurre entre AX y cefadroxilo.

Las penicilinas y los BL en general se consideran inmunológicamente haptenos y necesitan unirse a moléculas transportadoras para adquirir un completo poder inmunógeno. La unión del antibiótico a grupos amino de proteínas autólogas les induce una modificación conformacional que hace que el sistema inmune las reconozca como extrañas.

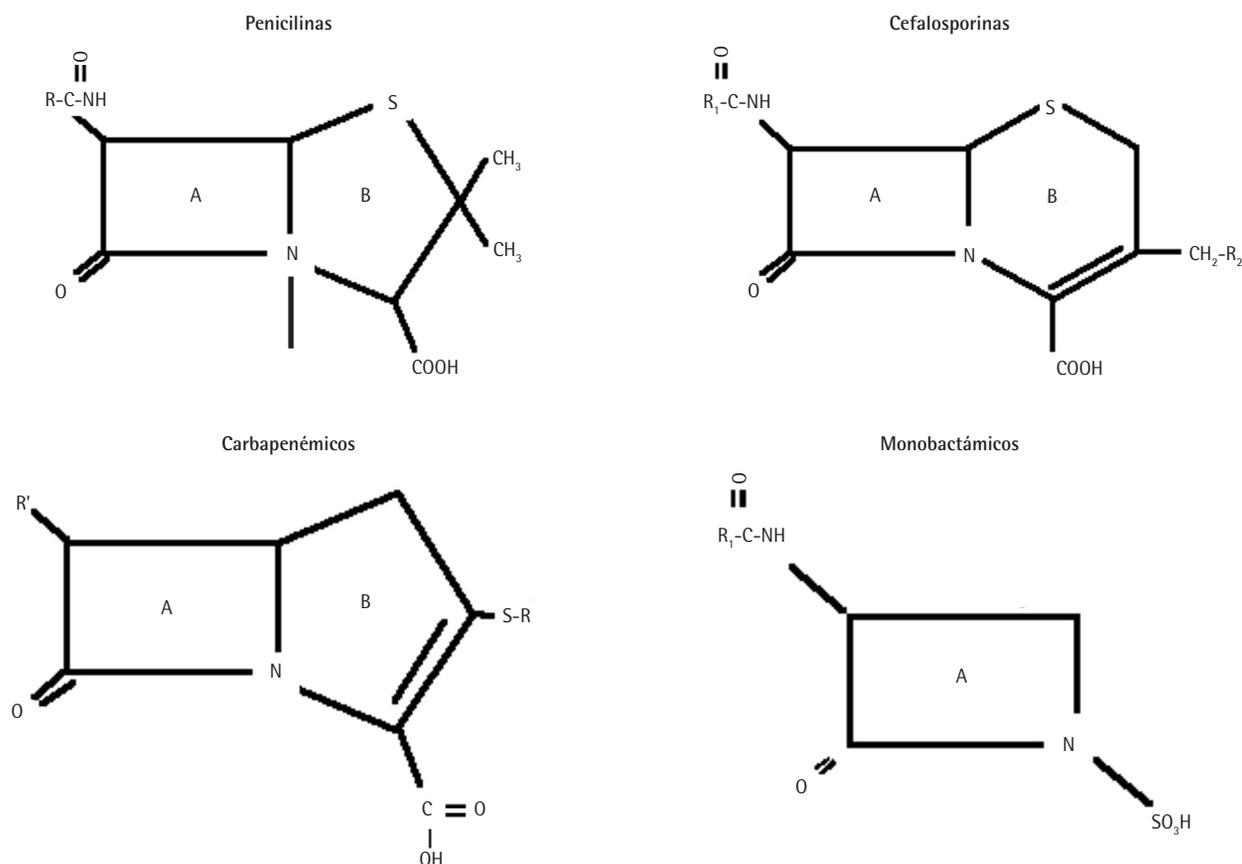


Figura 1 Estructura química de los antibióticos betalactámicos.

Las penicilinas han sido los antibióticos más estudiados. El anillo betalactámico es intrínsecamente reactivo y no necesita un metabolismo previo. La inestabilidad de su estructura hace que se abra rápidamente, permitiendo al grupo carbonilo formar uniones de tipo amida con los grupos amino de los residuos de lisina de las proteínas cercanas³. Como aproximadamente el 95% de las moléculas de penicilina se unen a proteínas de esta manera, el determinante antigénico formado, el bencilpeniciloil (BPO), se ha denominado determinante antigénico mayor de las penicilinas. El BPO se ha unido a una molécula transportadora débilmente inmunogénica, llamada polilisina, para formar el conjugado bencilpeniciloil-polilisina (PPL), que se utiliza en la realización de pruebas cutáneas.

Aparte del BPO, existen otros determinantes menores capaces de producir respuestas mediadas por IgE en humanos. La mezcla de determinantes menores (MDM) también se usa en las pruebas cutáneas. El aumento progresivo del consumo de AX ha llevado a detectar, cada vez con mayor frecuencia, a pacientes que, teniendo una reacción frente a la AX, toleran BP, denominándose reacciones selectivas a la AX.

El conocimiento actual sobre el metabolismo y la degradación de las cefalosporinas es muy escaso, pero se presupone la existencia de un determinante cefalosporil producido por el ataque nucleofílico del anillo BL de la molécula de cefalosporina por el grupo amino de las proteínas plasmáticas o de membrana celulares. El conjugado obtenido por esta vía, a diferencia de las penicilinas, es inestable y sufre un proceso de fragmentación múltiple en la porción dihidrotriazina, que da lugar a la formación de un gran número de productos de degradación, complicando el aislamiento y la caracterización de los posibles determinantes antigénicos. Los anticuerpos IgE que reaccionan con las cefalosporinas han demostrado detectar un amplio rango de especificidades, aunque la parte fundamental radica en la cadena lateral R1 y en parte del anillo BL.

Finalmente, si tenemos en cuenta la gran variedad de estructuras químicas dentro del grupo de los BL, el número de conjugados hapteno-carrier que se pueden generar y ser reconocidos de manera específica por el sistema inmunológico es enorme. Así, desde el punto de vista clínico podemos encontrar a pacientes con: a) reacciones selectivas a un determinado compuesto; b) reacciones a antibióticos de grupos distintos que presentan una cadena lateral idéntica, como en el caso de AX y cefadroxilo, y c) reacciones a la región nuclear del antibiótico, con lo que se produce una reactividad cruzada entre los diferentes BL.

TIPOS DE REACCIONES ALÉRGICAS

La clasificación clásica de las reacciones alérgicas a BL se basa en el intervalo de tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción³:

Inmediatas

Ocurren en la primera hora tras la administración del fármaco y suelen estar mediadas por IgE específica que liberan rápidamente histamina y otros mediadores inflamatorios a partir de mastocitos y basófilos. Sus manifestaciones clínicas más frecuentes varían desde reacciones leves, como urticaria/angioedema y sibilancias, hasta graves, como el *shock* anafiláctico.

Aceleradas

Aparecen entre la segunda y las 72 h tras la administración del antibiótico; su mecanismo no está bien aclarado y se manifiesta por urticaria/angioedema, edema laríngeo y sibilancias.

Tardías

Tienen lugar a partir de las 72 h posteriores a la administración del fármaco; normalmente están mediadas por linfocitos T y se manifiestan de forma muy variada.

Desde un punto de vista más práctico, los 2 últimos tipos de reacciones se pueden agrupar bajo el término de no inmediatas, generalmente mediadas por linfocitos T^{4,5}. Las manifestaciones clínicas de las reacciones no inmediatas son muy variadas e incluyen exantema maculopapuloso, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema fijo medicamentoso, dermatitis exfoliativa, síndrome de hipersensibilidad o exantema cutáneo con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pseudolinfoma, eccema localizado o generalizado, síndrome de *baboon*, dermatitis de contacto inducida sistémicamente, pustulosis aguda exantemática, púrpura, vasculitis leucocitoclástica, dermatosis liquenoide y fotosensibilización⁶. Afortunadamente, las reacciones más comunes no suelen ser graves y consisten en exantemas maculopapulosos seguidos de las urticarias.

REACTIVIDAD CRUZADA

La posibilidad de reactividad cruzada con otros antibióticos BL depende en gran parte del fármaco que produjo la sensibilización primaria. En general se acepta que la reactividad cruzada entre penicilinas es elevada, aunque el mayor uso de la AX ha propiciado un aumento de las reacciones selectivas.

En cuanto a la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas, la mayoría de los datos de los que disponemos en humanos provienen de la evaluación de sujetos alérgicos a penicilinas a los cuales se les administran cefalosporinas. En la actualidad la incidencia real se sitúa en un 10-15%, aunque

en un principio se sobreestimó porque las primeras cefalosporinas comercializadas estaban contaminadas con penicilinas. En los pacientes con sensibilización primaria a cefalosporinas se ha demostrado que en un porcentaje importante de casos existe buena tolerancia a la penicilina y es la cadena lateral R1 más que la estructura central la responsable de la especificidad de la respuesta a las cefalosporinas. La reactividad cruzada entre cefalosporinas ocurrirá, en general, entre cefalosporinas con la cadena lateral R1 idéntica (cefotaxima y ceftriaxona) o similar (cefuroxima y cefotaxima)⁷.

Los carbapenémicos, en principio, deberían tener una reactividad cruzada importante con las penicilinas, con las que comparten un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidina, aunque modificado con dos cadenas laterales. Sin embargo, los datos reales son contradictorios: mientras que en un estudio la reactividad cruzada entre penicilina e imipenem se ha detectado en un 47%, en otro fue excepcional^{8,9}. Ante esta circunstancia parece claro que son necesarios más trabajos para conocer la verdadera reactividad cruzada entre estos compuestos, aunque la precaución debe ser la norma. En cuanto a los monobactámicos, donde el aztreonam es el único disponible, los estudios iniciales *in vitro* no demostraron reactividad cruzada significativa con penicilinas, sugiriendo que ésta sería producida más por la cadena lateral que por la estructura nuclear¹⁰. Así, existe publicado 1 caso de sensibilización a aztreonam con reactividad cruzada a la ceftazidima, 2 BL que comparten la misma cadena lateral¹¹.

Por último, se ha visto que el ácido clavulánico tiene poco poder inmunogénico atribuido a la producción de una multitud de pequeños haptenos que, aunque desconocidos, no parece que tengan reactividad cruzada con los determinantes de las penicilinas. Así, sólo existen descritos casos aislados de reacciones específicas a este compuesto¹².

DIAGNÓSTICO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A BETALACTÁMICOS

El estudio alergológico en las sospechas de hipersensibilidad a BL es fundamental, ya que con frecuencia son catalogadas de alérgicas reacciones adversas que no tienen una base inmunológica.

La evaluación diagnóstica se basa en una descripción detallada de los síntomas. Hay que recoger el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción y el tipo de síntomas. Lo primero es necesario para clasificar las reacciones en inmediatas y no inmediatas y lo segundo para definir el tipo de reacción.

En las reacciones alérgicas inmediatas se ha demostrado que a medida que transcurre el tiempo entre la reacción inicial y el estudio existe menor posibilidad de encontrar una prueba cutánea positiva debido al descenso de IgE, sobre todo en las reacciones producidas por aminopenicilinas¹³.

Sin embargo, esta pérdida de sensibilidad no tiene por qué ser permanente, habiéndose descrito la posibilidad de re-sensibilización a los antibióticos tras la realización de pruebas cutáneas o una nueva exposición al fármaco. En las reacciones no inmediatas el fenómeno de pérdida de sensibilidad no es habitual. En cualquier caso, la confirmación diagnóstica de alergia a BL sólo se produce en el 10-30% de los pacientes con antecedentes.

Pruebas cutáneas

En las reacciones inmediatas es obligatorio comenzar con un *prick* con uno o varios determinantes (PPL, MDM, AX y cefalosporinas) y, si la respuesta es negativa, se continuará con una prueba intradérmica. Las dos se suelen realizar en el antebrazo y la lectura se lleva a cabo a los 15-20 min¹⁴. Sin embargo, en las reacciones no inmediatas se puede comenzar directamente con las pruebas intradérmicas con lecturas a los 20 min y a las 48 y 72 h^{4,6,15}.

Durante su realización, sobre todo con las pruebas intradérmicas y en reacciones inmediatas, pueden aparecer reacciones sistémicas, especialmente cuando se emplean múltiples preparados a la vez. La tasa de estas reacciones se ha reducido del 11 al 3% gracias a la práctica previa de un *prick* y a la utilización de diluciones seriadas en las pruebas intradérmicas, sobre todo en los casos más graves.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas no supera el 70%, incluso cuando se usan varios determinantes antigénicos^{3,5,15,16}. Es importante mencionar, por tanto, que el 30% de los pacientes realmente alérgicos no llegan a ser diagnosticados por este método. Por el contrario, la especificidad sí es muy alta, casi del 100%. En el caso de las reacciones no inmediatas la sensibilidad de las pruebas cutáneas está disminuyendo de una forma muy importante, de tal forma que la mayoría de los pacientes necesitan la administración controlada para confirmar el diagnóstico.

Métodos *in vitro*

Determinación de anticuerpos de inmunoglobulina E específicos

Sólo está indicada en las reacciones inmediatas. Este procedimiento evita el riesgo de las pruebas cutáneas y es más rápido de realizar, pero su coste es superior y tiene una menor sensibilidad. Los 2 métodos más validados en la actualidad son inmunoensayos, como el RAST y el CAP-*FEIA*^{16,17}.

Activación de basófilos por citometría de flujo

Es un método actualmente en validación para las reacciones inmediatas.

Test de transformación linfocitaria

Carece de validez diagnóstica en la actualidad para ningún tipo de reacción.

Pruebas de exposición a simple ciego controladas con placebo

La exposición es en algunos casos el único método disponible para confirmar la alergia. Se debe realizar en el hospital con monitorización del paciente y considerando el riesgo-beneficio¹⁴. Es más peligroso en pacientes con comorbilidad previa, edad avanzada, medicación concomitante y cuando la reacción alérgica haya sido muy grave, como el *shock* anafiláctico.

DESENSIBILIZACIÓN

La desensibilización (readministración del BL que ha inducido una reacción alérgica en cantidades bajas, progresivamente crecientes, hasta alcanzar la dosis terapéutica) es un procedimiento relativamente rápido. Aunque de forma estricta sólo se debe aplicar cuando no hay otra alternativa terapéutica eficaz y en los casos de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, en la práctica se rea-

liza en la mayoría de las ocasiones por motivos de urgencia vital, donde no se conoce con exactitud el mecanismo implicado e incluso si el paciente es verdaderamente alérgico. El proceso por el cual se induce tolerancia al fármaco es complejo y parece depender de una desensibilización específica que afecta a los propios mastocitos.

La desensibilización es reversible y depende de la presencia continua del fármaco en el organismo, que pierde su efectividad al suspender la administración durante un período superior a 48 h. Además es un tratamiento de riesgo que requiere, en la mayoría de los casos, hospitalización, un equipo y personal sanitario entrenado y un exhaustivo control de las funciones vitales y alergológico. Se han descrito múltiples protocolos de desensibilización a BL tanto por vía oral como parenteral. En la tabla 1 se describe un protocolo de desensibilización parenteral con penicilina¹⁸.

ALGORITMO DE ACTUACIÓN EN PACIENTES ALÉRGICOS A BETALACTÁMICOS

Paciente con historia de reacción adversa a un antibiótico betalactámico

Si la historia clínica del paciente es compatible con una reacción de hipersensibilidad se debe intentar clasificar la

Tabla 1		Protocolo de desensibilización parenteral con penicilina			
Dosis 7-15 min*	Concentración de betalactámico (mg/ml)	Concentración de penicilina G (UI/ml)	Volumen (ml)	Dosis (mg/UI)	Dosis acumulativa (unidades)
1	0,1	160	0,1	0,01/16	16
2			0,2	0,02/32	48
3			0,4	0,04/64	112
4			0,8	0,08/128	140
5	1	1.600	0,15	0,15/240	380
6			0,30	0,30/480	860
7			0,60	0,60/960	1.820
8			1	1/1.600	3.420
9	10	16.000	0,20	2/3.200	6.620
10			0,40	4/6.400	13.020
11			0,80	8/12.800	25.820
12	100	160.000	0,15	15/24.000	49.820
13			0,30	30/48.000	98.920
14			0,60	60/96.000	194.820
15			1	100/160.000	354.820
16	1.000	1.600.000	0,20	200/320.000	674.820
17			0,40	400/640.000	1.304.820

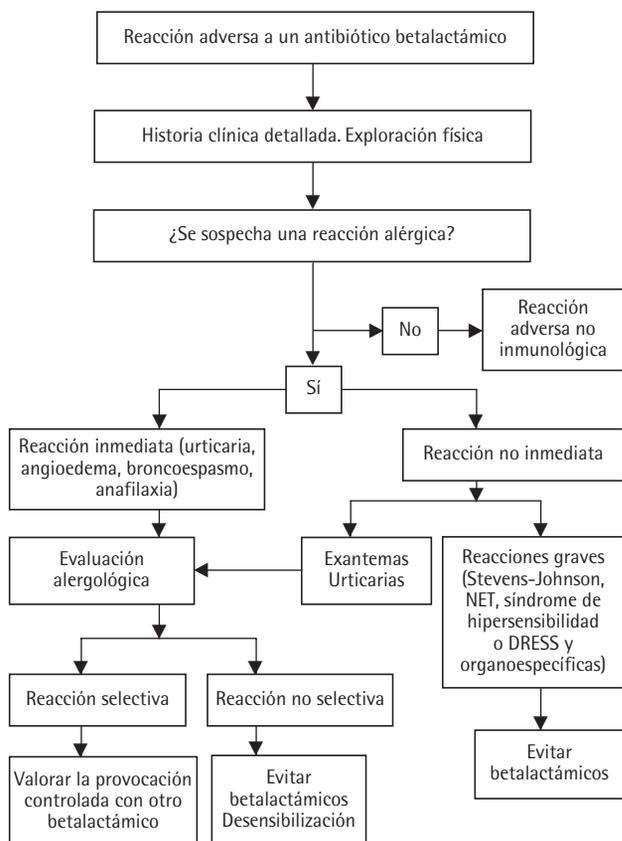


Figura 2 Algoritmo diagnóstico y terapéutico en pacientes con reacción adversa a un antibiótico betalactámico.

reacción en uno de los dos tipos principales (inmediata o no inmediata), ya que la aproximación diagnóstica será diferente. El estudio alergológico también permite determinar si se trata de una respuesta selectiva o no selectiva (fig. 2). En caso de que no se disponga de tiempo suficiente se puede realizar una desensibilización incluso sin haber diagnosticado claramente al paciente, no olvidando que sólo es válida para este episodio. En las reacciones no inmediatas graves el riesgo de la provocación y de la desensibilización es importante, por lo que el primer consejo, y casi único, es evitarlas.

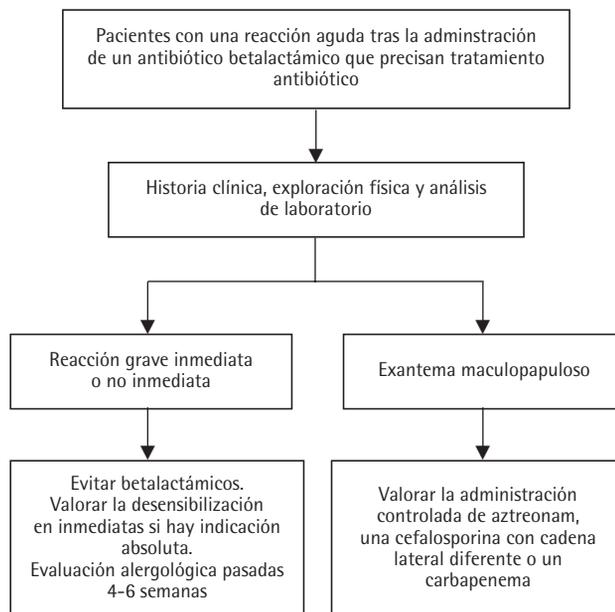


Figura 3 Algoritmo diagnóstico y terapéutico en pacientes con una reacción aguda tras la administración de un antibiótico betalactámico y que precisan tratamiento antibiótico con otro derivado betalactámico.

Paciente con una reacción aguda a un antibiótico betalactámico y que necesita la administración de otro antibiótico betalactámico

En el caso de una reacción grave, sea inmediata o no inmediata, la actitud más razonable es evitar BL cuando haya otras alternativas terapéuticas eficaces, como ocurre en la actualidad (tigeciclina, linezolid, daptomicina, fluorquinolonas, glucopéptidos, aminoglucósidos, etc.). La desensibilización está indicada cuando no exista otra posibilidad. Con posterioridad se debe realizar una valoración alergológica.

En el caso de que el paciente haya tenido un exantema maculopapuloso, probablemente secundario a una aminopenicilina, la actitud puede ser más intervencionista y se pueden administrar aztreonam, carbapenémicos o una cefalosporina con una cadena lateral diferente (fig. 3).

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO POR TIPO DE INFECCIÓN

1. Sepsis grave y shock séptico

Tratamiento antimicrobiano empírico¹⁹⁻²⁹

Situación clínica	Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Pacientes con sepsis grave o shock séptico adquirido en la comunidad sin foco inicial conocido ^b y ausencia de inmunosupresión o comorbilidades severas ²¹	Enterobacterias (<i>E. coli</i> , incluidas BLEE) Cocos grampositivos (<i>S. pneumoniae</i> y <i>S. aureus</i>) Polimicrobiana Anaerobios ocasionalmente	Ertapenem ^{c,d} Ceftriaxona ^e	Tigeciclina ^{c,f} Levofloxacino ^e
Pacientes con sepsis grave o shock séptico asociado a cuidados sanitarios sin foco inicial conocido ²¹	<i>S. aureus</i> SM y RM Enterobacterias (con BLEE) <i>P. aeruginosa</i>	Ertapenem ^d o piperacilina-tazobactam ^g o imipenem ^g o meropenem ^g + vancomicina ^g o linezolid ^g	Tigeciclina ^f + amikacina + quinolona antipseudomónica ^h
Pacientes con sepsis grave o shock séptico de adquisición nosocomial sin foco inicial conocido ²¹	Los anteriores más: <i>Enterococcus</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp.	Piperacilina-tazobactam o imipenem o meropenem + vancomicina o linezolid ± antifúngico	Tigeciclina ^f + aminoglucósido antipseudomónico ⁱ + quinolona antipseudomónica ^h
Sospecha de sepsis por catéter ^{19,26,27}	<i>Staphylococcus</i> spp. Enterobacterias BGN no fermentadores	Glucopéptido ^j o daptomicina o linezolid ± betalactámico antipseudomónico ^k	Glucopéptido ^j o daptomicina o linezolid o tigeciclina ± aminoglucósido antipseudomónico ⁱ

SM: sensible a la meticilina; RM: resistente a la meticilina; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; BGN: bacilos gramnegativos. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Los focos más probables en bacteriemias comunitarias que requieren ingreso en la UCI son: pulmón (21%), abdomen (20%), tracto urinario (20%), endocarditis (4%), otros (10%) y foco desconocido (25%)²⁹. ^c En zonas geográficas con enterobacterias productoras de BLEE en la comunidad. ^d Existe escasa experiencia en el empleo de ertapenem en pacientes graves con APACHE II superior a 15. ^e En zonas geográficas sin enterobacterias productoras de BLEE en la comunidad. ^f La tigeciclina no ha sido aprobada para su empleo en el tratamiento de bacteriemias, aunque se ha recomendado su uso en esta indicación en pacientes alérgicos²⁵. En las bacteriemias detectadas en los ensayos clínicos realizados en las infecciones de piel y partes blandas y en la infección intraabdominal, la tigeciclina fue tan eficaz como los comparadores^{20,22}. Valorar el riesgo-beneficio respecto a la posible reacción alérgica de las otras alternativas. ^g En portadores de sonda vesical. ^h Ciprofloxacino o levofloxacino a dosis altas. ⁱ Amikacina o tobramicina. ^j Vancomicina o teicoplanina. ^k Ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem.

Tratamiento dirigido¹⁹⁻²⁹

Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	Glucopéptido ^b Linezolid Daptomicina	Glucopéptido ^b Linezolid Daptomicina
<i>S. aureus</i> SM	Cloxacilina Cefazolina	Glucopéptido ^b Linezolid Daptomicina
<i>S. aureus</i> RM	Glucopéptido ^b Linezolid Daptomicina	Glucopéptido ^b Linezolid Daptomicina
<i>Enterococcus</i> spp. sensible a la ampicilina	Ampicilina	Glucopéptido ^b Linezolid Daptomicina

Continúa

Tratamiento dirigido¹⁹⁻²⁹ (continuación)

Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
<i>Enterococcus</i> spp. resistente a ampicilina	Glucopéptido ^b Linezolid Daptomicina	Glucopéptido ^b Linezolid Daptomicina
<i>Enterococcus</i> spp. resistente a la vancomicina	Linezolid Daptomicina	Linezolid Daptomicina
<i>E. coli</i> y <i>Klebsiella</i> spp. (no BLEE)	Cefalosporina de tercera generación ^c	Quinolona ^d Tigeciclina
<i>Enterobacter</i> spp. y <i>Serratia</i> spp.	Carbapenem ^c Cefepima	Quinolona ^d Tigeciclina
<i>Acinetobacter</i> spp. ^f	Imipenem + sulbactam o amikacina	Colistina o tigeciclina ± amikacina
<i>Pseudomonas</i> spp.	Ceftazidima o cefepima o imipenem o meropenem o piperacilina-tazobactam ± aminoglucósido antipseudomónico ^g o quinolona antipseudomónica ^h	Quinolona antipseudomónica ^h o aminoglucósido antipseudomónico ^g

SM: sensible a la meticilina; RM: resistente a la meticilina; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Vancomicina o teicoplanina. ^c Cefotaxima o ceftriaxona. ^d Ciprofloxacino o levofloxacino. ^e Ertapenem, imipenem o meropenem. ^f Dada la variabilidad de la sensibilidad y la posibilidad de multiresistencia se deberá elegir el antibiótico según el antibiograma. ^g Amikacina o tobramicina. ^h Ciprofloxacino o levofloxacino a dosis altas.

2. Infecciones del tracto respiratorio inferior adquiridas en la comunidad

Tratamiento antimicrobiano empírico de la neumonía adquirida en la comunidad³⁰⁻⁴⁴

Situaciones clínicas	Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Neumonía tratada en el domicilio, en persona previamente sana y sin factores de riesgo para <i>S. pneumoniae</i> resistente a la penicilina (SPRP) ^b	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> Virus respiratorios ^c	Amoxicilina + macrólido ^d Quinolona respiratoria ^e	Quinolona respiratoria ^e
Neumonía ingresada en planta de hospitalización convencional ^f	Los anteriores	Cefalosporina de tercera generación ^g o amoxicilina-ácido clavulánico + macrólido ^d Quinolona respiratoria ^e	Quinolona respiratoria ^e Tigeciclina ^h
Neumonía ingresada en la UCI ⁱ	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> Enterobacterias	Cefalosporina de tercera generación ^g o amoxicilina-ácido clavulánico + macrólido ^d o quinolona respiratoria ^e	Quinolona respiratoria ^e + aztreonam Tigeciclina ^j ± quinolona antipseudomónica ^k o aminoglucósido antipseudomónico ^l
Neumonía ingresada en planta con sospecha de broncoaspiración	Microorganismos anaerobios de la flora orofaríngea Enterobacterias	Amoxicilina-ácido clavulánico Ertapenem ± clindamicina	Quinolona respiratoria ^{e,m} + clindamicina Tigeciclina ⁿ

^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Factores de riesgo para tener *S. pneumoniae* resistente a la penicilina: edad avanzada (> 65 años) o niños menores de 2 años, alcoholismo, inmunodepresión, comorbilidad múltiple (diabetes mellitus, cirrosis hepática, enfermedad cardiovascular, neoplasia, in-

(Continúa)

fección por el VIH y diálisis), hospitalización en los últimos 6 meses, tratamiento previo con betalactámicos y contacto con niños que asisten a guarderías. ^c Virus de la influenza A y B, adenovirus, virus respiratorio sincitial y virus parainfluenza. Otros menos frecuentes o raros: metapneumovirus, virus herpes simple y varicela-zóster, coronavirus y sarampión. ^d Azitromicina o claritromicina. ^e Levofloxacino o moxifloxacino. ^f Criterios de ingreso en una planta de hospitalización según la escala pronóstica de Fine (clases de riesgo IV y V) o la escala de gravedad CURB65 (puntuación ≥ 2). ^g Ceftriaxona o cefotaxima. ^h Tigeciclina que en ensayos clínicos no se ha mostrado inferior a levofloxacino es otra alternativa³³. ⁱ Los criterios de ingreso en la UCI son: 1 criterio mayor (*shock séptico* [necesidad de aminas vasoactivas], insuficiencia respiratoria grave [necesidad de intubación y ventilación mecánica]) o, al menos, 3 criterios menores (frecuencia respiratoria ≥ 30 /min; relación PaO₂/FiO₂ ≤ 250 , afección multilobar, confusión mental o desorientación, nitrógeno ureico ≥ 20 mg/dl, leucocitos ≤ 4.000 /mm³, plaquetas ≤ 100.000 /mm³, hipotermia [temperatura central < 36 °C] y necesidad de reposición hidroelectrolítica para controlar la hipotensión); se pueden considerar otros factores, como la hipoglucemia (en personas no diabéticas), el alcoholismo agudo o el síndrome de abstinencia, la hiponatremia, la acidosis metabólica de causa no aclarada o la elevación de los niveles de lactato, la cirrosis hepática y la asplenia. ^j Tigeciclina en monoterapia o en terapia combinada con una fluorquinolona (levofloxacino o ciprofloxacino) o un aminoglucósido (amikacina o tobramicina) siempre que haya riesgo de *P. aeruginosa* (administración de corticoides ≥ 20 mg/día de prednisona durante ≥ 1 mes; existencia de EPOC, bronquiectasias o fibrosis quística con reagudizaciones frecuentes en el último año ≥ 4 cursos de antibiótico/año; malnutrición; administración de antibióticos sistémicos de amplio espectro durante más de 7 días en el mes previo a la neumonía y pacientes VIH positivos muy inmunodeprimidos [CD < 50 /mm³]). ^k Ciprofloxacino 400 mg/8 h o levofloxacino 500 mg/12 h^{40,41}. ^l Amikacina o tobramicina. ^m Se puede emplear moxifloxacino en monoterapia, aunque sólo está disponible por vía oral. ⁿ En caso de alta sospecha o confirmación de participación de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

Tratamiento antimicrobiano dirigido de la neumonía adquirida en la comunidad³⁰⁻⁴⁴

Microorganismo	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
<i>P. aeruginosa</i>	Cefalosporina antipseudomónica ^b o carbapenem ^c o piperacilina-tazobactam + quinolona antipseudomónica ^d o aminoglucósido antipseudomónico ^e	Aztreonam + quinolona antipseudomónica ^d o aminoglucósido antipseudomónico ^e
<i>S. aureus</i> RM	Vancomicina Linezolid	Vancomicina Linezolid Tigeciclina

RM: resistente a la meticilina. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Cefotaxima o cefepima. ^c Imipenem o meropenem. ^d Ciprofloxacino 400 mg/8 h o levofloxacino 500 mg/12 h^{40,41}. ^e Amikacina o tobramicina.

Tratamiento antimicrobiano empírico de la exacerbación infecciosa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{40,41,44-48}

Grupo y definición	Factores de riesgo	Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Grupo I EPOC leve-moderada (FEV ₁ > 50%)	Sin comorbilidad	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico	Quinolona respiratoria ^c Macrólido ^f
	Con comorbilidad	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias	Quinolona respiratoria ^c Amoxicilina-ácido clavulánico	Quinolona respiratoria ^c
Grupo II EPOC grave-muy grave (FEV ₁ < 50%)	Sin riesgo de <i>P. aeruginosa</i>			
	Con riesgo de <i>P. aeruginosa</i> ^b	Los mismos más <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino o ciprofloxacino o betalactámico antipseudomónico ^d ± aminoglucósido antipseudomónico ^e	Levofloxacino Ciprofloxacino

^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Paciente que ha recibido antibióticos en los últimos 3 meses o en 4 o más ocasiones en el curso del último año. ^c Levofloxacino o moxifloxacino. ^d Cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem. ^e Amikacina o tobramicina. ^f Azitromicina o claritromicina.

3. Neumonía nosocomial (neumonía adquirida en el hospital, neumonía asociada a ventilación mecánica y neumonía en pacientes relacionados con el sistema sanitario)

Tratamiento antimicrobiano empírico⁴⁹⁻⁵⁴

Situaciones clínicas	Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Neumonía precoz y/o en pacientes sin riesgo de patógenos resistentes ⁴⁹	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> SM <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Proteus</i> spp. <i>S. marcescens</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico Cefalosporina de tercera generación ^b Levofloxacino Ampicilina-sulbactam Ertapenem	Levofloxacino Vancomicina + aztreonam
Neumonía tardía y en pacientes con riesgo de patógenos resistentes ⁴⁹	Los anteriores más: <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> (BLEE) <i>Acinetobacter</i> spp. <i>S. aureus</i> RM	Cefalosporina antipseudomónica ^c o carbapenem ^d o piperacilina-tazobactam + quinolona antipseudomónica ^e o aminoglucósido antipseudomónico ^f + linezolid ^g o vancomicina ^g	Quinolona antipseudomónica ^e + aminoglucósido antipseudomónico ^f + linezolid ^g o vancomicina ^g Quinolona antipseudomónica ^e + tigeciclina ^h

SM: sensible a la meticilina. RM: resistente a la meticilina. BLEE: betalactamasas de espectro extendido. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Cefotaxima o ceftriaxona. ^c Cefepima o ceftazidima. ^d Imipenem o meropenem. ^e Ciprofloxacino o levofloxacino (a dosis altas)^{40,41}. ^f Amikacina o tobramicina. ^g Si hay riesgo elevado de *S. aureus* RM. ^h La tigeciclina no ha sido aprobada para su empleo en la neumonía, aunque existen experiencias de utilización con esta indicación. Valorar el riesgo-beneficio respecto a la posible reacción alérgica de las otras alternativas.

Tratamiento antimicrobiano dirigido⁴⁹⁻⁵⁴

Microorganismo	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
<i>P. aeruginosa</i>	Cefalosporina antipseudomónica ^b o carbapenem ^c o piperacilina-tazobactam + quinolona antipseudomónica ^d o aminoglucósido antipseudomónico ^e	Quinolona antipseudomónica ^d + aminoglucósido antipseudomónico ^e
<i>Acinetobacter</i> spp. ^f	Imipenem + sulbactam o amikacina	Colistina o tigeciclina ± amikacina
<i>Staphylococcus aureus</i> RM	Linezolid Vancomicina	Linezolid Vancomicina
<i>Enterobacteria</i> (BLEE)	Carbapenem ^g	Tigeciclina

RM: resistente a la meticilina. BLEE: betalactamasas de espectro extendido. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Ceftazidima o cefepima. ^c Imipenem-cilastatina o meropenem. ^d Ciprofloxacino o levofloxacino. ^e Amikacina o tobramicina. ^f Dada la variabilidad de la sensibilidad y la posibilidad de multirresistencia se deberá elegir el antibiótico según el antibiograma. ^g Ertapenem, imipenem o meropenem.

4. Infección intraabdominal (infecciones que afectan a peritoneo, páncreas y vía biliar con exclusión de gastroenteritis y peritonitis primaria)

Tratamiento antimicrobiano empírico^{20,55-64}

Situación clínica	Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Infección comunitaria leve o moderada ^b en paciente inmunocompetente que no ha recibido antibióticos sin factores de riesgo ^c	Depende de la localización de la lesión en el tubo digestivo: Enterobacterias (sobre todo <i>E. coli</i>) Cocos grampositivos Anaerobios (<i>Bacteroides fragilis</i> , sobre todo)	Amoxicilina-ácido clavulánico Ertapenem Cefalosporina de tercera generación ^e o ciprofloxacino + metronidazol	Tigeciclina Amikacina o aztreonam + metronidazol
Infección comunitaria leve o moderada en paciente inmunocompetente que no ha recibido antibióticos con factores de riesgo	Los mismos patógenos	Ertapenem Piperacilina-tazobactam Cefepima + metronidazol ± ampicilina	Tigeciclina Amikacina o aztreonam + metronidazol
Infección comunitaria grave o infección nosocomial o paciente inmunodeprimido o que ha recibido antibióticos	Los anteriores más: <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Enterococcus faecalis</i>	Piperacilina-tazobactam Imipenem Meropenem Tigeciclina Cefepima + metronidazol ± ampicilina	Tigeciclina + aztreonam o aminoglucósido antipseudomónico ^f o quinolona antipseudomónica ^g Aminoglucósido antipseudomónico ^f o aztreonam + metronidazol + glucopeptido ^h o linezolid
Peritonitis terciaria ^d	Los anteriores más: <i>Staphylococcus</i> spp. RM <i>Candida</i> spp.	Cualquiera de las pautas de betalactámico anteriores + glucopeptido ^h o linezolid ± antifúngico	Tigeciclina + aminoglucósido antipseudomónico ^f o quinolona antipseudomónica ^g o aztreonam ± antifúngico Aminoglucósido antipseudomónico ^f o aztreonam + metronidazol + glucopeptido ^h o linezolid ± antifúngico

RM: resistente a la meticilina. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b La distinción entre infección grave y leve-moderada se establece en función de la presencia o no de criterios de sepsis grave, shock séptico, disfunción de 1 o más órganos o una puntuación APACHE II superior o inferior a 15. ^c Factores de riesgo: edad > 65 años, desnutrición, existencia de comorbilidades (insuficiencia cardíaca, diabetes, cirrosis hepática e insuficiencia renal crónica) y peritonitis de más de 24 h de evolución. ^d Peritonitis terciaria: persistencia y sobreinfección de una peritonitis secundaria por fallo del tratamiento antimicrobiano previo. ^e Cefotaxima o ceftriaxona. ^f Amikacina o tobramicina. ^g Levofloxacino o ciprofloxacino a dosis altas. ^h Vancomicina o teicoplanina.

5. Pielonefritis aguda

Tratamiento antimicrobiano empírico⁶⁵⁻⁶⁷

Situación clínica	Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Sin criterios de ingreso ^b	Enterobacterias (<i>E. coli</i> sobre todo)	Cefixima oral Ceftibuteno oral Ceftriaxona i.m.	Aminoglucósido ^c Ciprofloxacino ^d Levofloxacino ^d
Con criterios de ingreso hospitalario sin riesgo de infección por microorganismos multirresistentes ^e y con estabilidad hemodinámica	Enterobacterias (<i>E. coli</i> sobre todo)	Ceftriaxona Cefotaxima Ertapenem ^f	Aminoglucósido ^c Aztreonam
Con criterios de ingreso hospitalario y riesgo de infección por microorganismos multirresistentes ^e y/o inestabilidad hemodinámica	Enterobacterias productoras de BLEE <i>Enterococcus</i> spp. <i>P. aeruginosa</i>	Imipenem o meropenem o piperacilina-tazobactam ± aminoglucósido antipseudomónico ^g	Vancomicina o linezolid + aminoglucósido antipseudomónico ^g Tigeciclina ^h ± aminoglucósido antipseudomónico ^g

i.m.: intramuscular. BLEE: betalactamasas de espectro extendido. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Mujer no embarazada, sin enfermedad de base y sin afectación del estado general. Puede recibir tratamiento domiciliario. ^c En dosis única diaria. ^d Más del 20% de las cepas de *E. coli* de origen comunitario son resistentes a quinolonas. ^e Son factores de riesgo de multirresistencia (*Enterococcus*, *P. aeruginosa* y BGN productores de BLEE) la infección nosocomial, la manipulación urológica reciente, la sonda vesical permanente o la antibioterapia previa. ^f Si hay incidencia aumentada de BLEE en la comunidad. ^g Si hay shock séptico (amikacina o tobramicina). ^h Indicación no aprobada por mala eliminación renal del fármaco y bajos niveles plasmáticos. Habrá que sopesar el riesgo beneficio en su utilización en el paciente alérgico a betalactámicos y alto riesgo de infección por BGN productor de BLEE.

6. Infección de piel y partes blandas

Tratamiento antimicrobiano empírico^{22,68-79}

Situación clínica	Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Erisipela	<i>S. pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> spp.	Penicilina Amoxicilina	Clindamicina
Celulitis	<i>Streptococcus</i> spp. <i>S. aureus</i>	Cloxacilina Cefalexina Cefazolina Linezolid ^b Glucopéptido ^{b,c} Daptomicina ^b	Clindamicina Levofloxacino Linezolid ^b Glucopéptido ^{b,c} Daptomicina ^b Cotrimoxazol ^b
Piomiositis	<i>S. aureus</i>	Cloxacilina Cefazolina	Clindamicina Linezolid ^b Glucopéptido ^{b,c}
Celulitis necrosantes Fascitis necrosantes Gangrena no clostridiana	<i>Streptococcus</i> spp. <i>S. aureus</i> Bacilos gramnegativos Anaerobios	Piperacilina-tazobactam o imipenem o meropenem o ertapenem ± linezolid ^b o glucopéptido ^{b,c} o daptomicina ^b Cefa 3. ^a o 4. ^a G ^d + metronidazol ± linezolid ^b o glucopéptido ^{b,c} o daptomicina ^b	Tigeciclina Aztreonam o quinolona o amikacina + metronidazol + linezolid ^b o glucopéptido ^{b,c} o daptomicina ^b
Gangrena gaseosa o clostridiana	<i>C. perfringens</i>	Penicilina + clindamicina	Clindamicina

^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Riesgo de colonización por *S. aureus* RM. ^c Vancomicina o teicoplanina. ^d Cefotaxima, ceftriaxona o cefepima.

7. Osteomielitis

Tratamiento antimicrobiano empírico⁷⁹⁻⁸⁵

Situación clínica	Etiología	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Hematógena Contigua	<i>S. aureus</i> ECN BGN	Cloxacilina ± ceftriaxona	Teicoplanina o linezolid ± levofloxacino o aztreonam
UDVP	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	Cloxacilina + cefepima	Teicoplanina o linezolid + levofloxacino
Pie diabético Úlceras por presión	<i>Staphylococcus</i> spp. Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i> Anaerobios	Amoxicilina-ácido clavulánico o piperacilina-tazobactam	Levofloxacino + metronidazol
Mordeduras humanas o por animales	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Bacteroides</i> <i>E. corrodens</i> <i>P. multocida</i> <i>S. aureus</i> <i>S. moniliformis</i> <i>S. mitis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico	Levofloxacino + metronidazol Moxifloxacino

ECN: estafilococo coagulasa negativo. BGN: bacilo gramnegativo. UDVP: usuario de drogas por vía parenteral. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas.

Tratamiento antimicrobiano dirigido⁷⁹⁻⁸⁵

Microorganismo	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
<i>S. aureus</i> SM	Cloxacilina Cefazolina Cefalexina	Clindamicina
<i>S. aureus</i> RM	Teicoplanina Linezolid	Rifampicina + levofloxacino Teicoplanina Linezolid
Enterobacterias	Ceftriaxona Levofloxacino	Levofloxacino
<i>P. aeruginosa</i>	Cefepima Piperacilina/tazobactam Imipenem	Aztreonam Quinolona antipseudomónica ^b Aztreonam

SM: sensible a la meticilina. RM: resistente a la meticilina. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Levofloxacino o ciprofloxacino a dosis altas.

8. Artritis séptica

Tratamiento antimicrobiano empírico^{79,85-91}

Situación clínica	Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Niños <5 años	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico Cefuroxima	Clindamicina + aztreonam
Adulto joven	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp.	Cloxacilina Cefazolina Amoxicilina-ácido clavulánico	Clindamicina Vancomicina Linezolid
> 65 años o inmunodeprimido	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i>	Cefepima Piperacilina-tazobactam Imipenem	Levofloxacino Aztreonam o aminoglucósido antipseudomónico ^b + clindamicina
UDVP	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	Cloxacilina ± cefepima o piperacilina-tazobactam o imipenem	Clindamicina o vancomicina o linezolid + quinolona antipseudomónica ^c o aminoglucósido antipseudomónico ^b
Infección de prótesis	<i>Staphylococcus</i> spp.	Rifampicina + quinolona ^d o TMP-SMX Glucopéptido ^e o linezolid ± rifampicina	Rifampicina + quinolona ^d o TMP-SMX Glucopéptido ^e o linezolid ± rifampicina

UDVP: usuario de drogas por vía parenteral. TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Amikacina o tobramicina. ^c Levofloxacino o ciprofloxacino a dosis altas. ^d Levofloxacino o ciprofloxacino. ^e Vancomicina o teicoplanina.

Tratamiento antimicrobiano según la tinción de Gram^{79,85-91}

Tinción de Gram	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Cocos grampositivos	Cloxacilina Cefazolina	Clindamicina ^a Vancomicina ^b Linezolid ^b
Cocos gramnegativos	Ceftriaxona	Ciprofloxacino Levofloxacino
Bacilos gramnegativos	Ceftriaxona Cefepima ^c Piperacilina-tazobactam ^c Imipenem ^c	Aztreonam Levofloxacino Ciprofloxacino
Negativa	Cloxacilina + cefalosporina o betalactámico antipseudomónico ^c	Clindamicina o vancomicina ^c o linezolid ^b + aztreonam o levofloxacino

^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Sospecha de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) (antibioterapia y hospitalización reciente, institucionalización del paciente, enfermos portadores de catéteres venosos o en diálisis, alta prevalencia de SARM en el hospital o en la Unidad y colonización previa por SARM). ^c Sospecha de *P. aeruginosa* (ancianos, inmunodeprimidos, pacientes con alteraciones o manipulaciones articulares previas y UDVP).

9. Infecciones del sistema nervioso central

Tratamiento antimicrobiano empírico de la meningitis⁹²⁻¹⁰⁴

Situación clínica	Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Edad 2-50 años	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>	Ceftriaxona o cefotaxima ± vancomicina	Cloranfenicol Vancomicina + aztreonam o levofloxacino ^b
Adulto >50 años	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>L. monocytogenes</i> BGN	Ceftriaxona o cefotaxima + ampicilina ± vancomicina	Vancomicina + TMP-SMX ± aztreonam o levofloxacino o cloranfenicol
Traumatismo craneal			
Fractura de la base	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Streptococcus</i> β-hemolítico del grupo A	Ceftriaxona o cefotaxima ± vancomicina o linezolid	Vancomicina o linezolid + levofloxacino o aztreonam
Traumatismo penetrante	<i>S. aureus</i> ECN BGN (incluido <i>P. aeruginosa</i>)	Vancomicina o linezolid + cefepima o ceftazidima o meropenem	
Postneurocirugía	BGN (incluido <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> ECN (<i>S. epidermidis</i>))	Vancomicina o linezolid + cefepima o ceftazidima o meropenem	Vancomicina o linezolid + quinolona ^c o aztreonam
Derivación del LCR ^d	ECN <i>S. aureus</i> BGN (incluido <i>P. aeruginosa</i>) <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomicina o linezolid + cefepima o ceftazidima o meropenem	Vancomicina o linezolid + quinolona ^c o aztreonam
Cualquier edad con compromiso de inmunidad celular (linfoma y altas dosis de corticoides)	<i>L. monocytogenes</i> , BGN	Ampicilina + ceftazidima	TMP-SMX + quinolona ^c o aztreonam
Esplenectomizado	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxona Cefotaxima	Vancomicina + levofloxacino o aztreonam
Fistula del LCR	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Ceftriaxona Cefotaxima	Vancomicina + levofloxacino o aztreonam

BGN: bacilos gramnegativos. ECN: estafilococo coagulasa negativo. TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Evitar las quinolonas en menores de 18 años. ^c Ciprofloxacino o levofloxacino. ^d Con frecuencia hay que retirar el *shunt*.

Tratamiento antimicrobiano dirigido de la meningitis bacteriana⁹²⁻¹⁰⁴

Microorganismo	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
<i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriaxona Cefotaxima	Cloranfenicol Quinolona ^b Aztreonam
<i>S. pneumoniae</i> SP (CMI <0,1 µg/ml)	Penicilina G Ampicilina Cefotaxima Ceftriaxona	Cloranfenicol Linezolid Vancomicina + rifampicina
<i>S. pneumoniae</i> CMI a la penicilina 0,1-1,0 µg/ml	Cefotaxima Ceftriaxona	Vancomicina + rifampicina Linezolid
<i>S. pneumoniae</i> CMI a la penicilina >2 µg/ml	Vancomicina + cefotaxima o ceftriaxona ± rifampicina ^c	Vancomicina + rifampicina Levofloxacino Linezolid
<i>S. pneumoniae</i> RP y CMI a la cefotaxima/ceftriaxona <0,5 µg/ml ^d	Ceftriaxona Cefotaxima	Vancomicina + rifampicina Levofloxacino Linezolid
<i>S. pneumoniae</i> RP y CMI a la cefotaxima/ceftriaxona >0,5-1 µg/ml ^e	Cefotaxima ± vancomicina ± rifampicina ^c	Vancomicina + rifampicina Levofloxacino Linezolid
<i>S. pneumoniae</i> RP y CMI a la cefotaxima/ceftriaxona ≥ 2 µg/ml ^f	Cefotaxima + vancomicina + rifampicina	Vancomicina + rifampicina Levofloxacino Linezolid
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona Cefotaxima	Aztreonam Cloranfenicol Quinolona ^b
<i>Listeria monocytogenes</i>	Penicilina G o ampicilina ± gentamicina Meropenem ± gentamicina	TMP-SMX + rifampicina
<i>S. aureus</i> SM	Cloxacilina	Linezolid Vancomicina
<i>S. aureus</i> RM	Vancomicina ± rifampicina Linezolid	Vancomicina ± rifampicina Linezolid
<i>S. epidermidis</i>	Vancomicina o linezolid ± rifampicina	Vancomicina o linezolid ± rifampicina
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina G o ampicilina ± gentamicina Cefotaxima Ceftriaxona	Linezolid Vancomicina
<i>Enterococcus</i> spp. SP	Ampicilina + gentamicina	Linezolid Vancomicina + gentamicina
<i>Enterococcus</i> spp. RP	Vancomicina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina
<i>Enterococcus</i> spp. RP y resistente a la vancomicina	Linezolid	Linezolid
<i>Enterobacterias</i>	Ceftriaxona o cefotaxima o meropenem o fluorquinolona ± aminoglucósido ^g	Aztreonam Quinolona ^b TMP-SMX
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima + tobramicina ± tobramicina intratecal Meropenem ± tobramicina	Aztreonam + tobramicina o quinolona ^b ± tobramicina intratecal o intraventricular
<i>A. baumannii</i> ^h	Imipenem + sulbactam o amikacina	Colistina ⁱ o tigeciclina ^j ± amikacina

SP: sensible a la penicilina. RP: resistente a la penicilina. SM: sensible a la meticilina. RM: resistente a la meticilina. TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Ciprofloxacino o levofloxacino. ^c Asociar rifampicina si la CMI de cefotaxima es > 2 µg/ml. ^d Ceftriaxona 50 mg/kg/24 h o cefotaxima 50 mg/kg/6 h. ^e Cefotaxima 75-100 mg/kg/6 h ± vancomicina 15 mg/kg/12 h. Repetir la punción lumbar a las 36 o 48 h. ^f Cefotaxima 75-100 mg/kg/6 h + vancomicina 15 mg/kg/12 h. ^g Si hay poca respuesta: agregar gentamicina (5-10 mg/24 h) intratecal o intraventricular. ^h Dada la variabilidad de la sensibilidad y la posibilidad de multirresistencia se deberá elegir el antibiótico según el antibiograma. ⁱ Colistina 2.000.000 UI/8 h i.v. + colistina 10-20 mg/24 h intraventricular o intratecal. ^j La penetración de la tigeciclina en el LCR en pacientes sin meninges inflamadas es del 5,5-52,4%¹⁰³.

Tratamiento antimicrobiano empírico del absceso cerebral^{100,101,104}

Origen del absceso	Microorganismos posibles	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
Sinusitis, otitis o infección odontogénica	<i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i> (<i>S. milleri</i>) <i>Haemophilus</i> spp. Enterobacterias <i>Bacteroides no fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Actinomyces</i> spp. (diente)	Cefotaxima o ceftriaxona + metronidazol	Vancomicina o linezolid + metronidazol + aztreonam Levofloxacino + metronidazol
Postrumático	<i>S. aureus</i> SM <i>Clostridium</i> spp. Enterobacterias	Cloxacilina + ceftazidima	Vancomicina o linezolid + aztreonam
Postquirúrgico	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> RM Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i>	Vancomicina o linezolid + ceftazidima o meropenem	Vancomicina o linezolid + aztreonam o quinolona ^b
Hematógeno-endocarditis	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i>	Cloxacilina o linezolid o vancomicina + gentamicina	Linezolid o vancomicina + gentamicina
Hematógeno-pulmonar	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Actinomyces</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp.	Linezolid o vancomicina + ceftazidima o meropenem	Linezolid o vancomicina + aztreonam o quinolona ^b
Criptogénico	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Anaerobios</i> <i>S. aureus</i> Enterobacterias	Cefotaxima + metronidazol Meropenem	Linezolid o vancomicina + aztreonam o quinolona ^b + metronidazol

SM: sensible a la meticilina. RM: resistente a la meticilina. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Ciprofloxacino o levofloxacino.

10. Endocarditis infecciosa

Tratamiento antimicrobiano dirigido de la endocarditis infecciosa (EI)^{23,24,105-116}

Microorganismo	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
<i>Streptococcus</i> spp. SP (CMI ≤ 0,1 µg/ml)	Penicilina G (4 semanas) Ceftriaxona (4 semanas) Pautas anteriores (2 semanas) + gentamicina (2 semanas) Válvula protésica: penicilina (6 semanas) o ceftriaxona (6 semanas) ± gentamicina ^b (2 semanas)	Vancomicina (4 semanas) Válvula protésica: la misma pauta 6 semanas
<i>Streptococcus</i> spp. con relativa resistencia a la penicilina (CMI > 0,12 y ≤ 0,5 µg/ml)	Penicilina G (4 semanas) o ceftriaxona (4 semanas) + gentamicina (2 semanas) Válvula protésica: la misma pauta 6 semanas	Vancomicina (4 semanas) Válvula protésica: la misma pauta 6 semanas
Grupo HACEK	Ceftriaxona (4 semanas) Válvula protésica: la misma pauta 6 semanas	Ciprofloxacino (4 semanas) Válvula protésica: la misma pauta 6 semanas

(Continúa)

Microorganismo	Elección ^a	Alérgico a betalactámicos
<i>Enterococcus</i> spp. SP sin alta resistencia a los aminoglucósidos	Penicilina G o ampicilina + gentamicina ^c (4-6 semanas) Válvula protésica: la misma pauta 6 semanas	Vancomicina + gentamicina (6 semanas en válvula nativa y protésica)
<i>Enterococcus</i> spp. RP con test betalactamasa (-) sin alta resistencia a los aminoglucósidos	Vancomicina + gentamicina (6 semanas en válvula nativa y protésica)	Si hay fracaso o alergia a la vancomicina: linezolid ^d o quinupristina-dalfopristina ^e
<i>Enterococcus</i> spp. RP con test betalactamasa (+) sin alta resistencia a los aminoglucósidos	Ampicilina-sulbactam + gentamicina (6 semanas en válvula nativa y protésica)	Vancomicina + gentamicina (6 semanas válvulas nativas y protésicas)
<i>Enterococcus</i> spp. SP con alta resistencia a los aminoglucósidos	Penicilina G (8-12 semanas) Ampicilina (8-12 semanas) Ceftriaxona + ampicilina (4-6 semanas)	Vancomicina o linezolid Considerar siempre la cirugía en estos pacientes
<i>Enterococcus</i> spp. multirresistente (penicilina, vancomicina y aminoglucósidos)	Linezolid ^d o quinupristina-dalfopristina ^e (≥ 8 semanas) Teicoplanina ^f Considerar siempre la cirugía en estos pacientes	Linezolid ^d o quinupristina-dalfopristina ^e (≥ 8 semanas) Teicoplanina ^f Considerar siempre la cirugía en estos pacientes
<i>Staphylococcus</i> spp. SM sobre válvula nativa	Cloxacilina (6 semanas) ± gentamicina (si es sensible) (3-5 días)	Sin anafilaxia: cefazolina (6 semanas) ± gentamicina (3-5 días) Si hay anafilaxia: vancomicina (6 semanas) Si hay alergia o mala tolerancia a vancomicina: Daptomicina ^g Linezolid ^h Quinupristina-dalfopristina ⁱ
<i>Staphylococcus</i> spp. RM sobre válvula nativa	Vancomicina (6 semanas)	Si hay alergia o mala tolerancia a la vancomicina: Daptomicina ^h Linezolid ^h Quinupristina-dalfopristina ⁱ
Endocarditis derecha por <i>S. aureus</i> SM en pacientes UDVP	Cloxacilina ± gentamicina (2 semanas)	Sin anafilaxia: cefazolina 2 g/8 h i.v. Si hay anafilaxia: Vancomicina (4 semanas) Daptomicina ^g (4 semanas) Linezolid ^h (4 semanas) Ciprofloxacino + tifampicina (4 semanas) ^j
<i>Staphylococcus</i> spp. SM sobre válvula protésica	Cloxacilina (6 semanas) + rifampicina (6 semanas) + gentamicina ^k (2 semanas)	Vancomicina (6 semanas) Si hay alergia o mala tolerancia a la vancomicina: Daptomicina Linezolid ± gentamicina
<i>Staphylococcus</i> spp. RM sobre válvula protésica	Vancomicina (6 semanas) + rifampicina (6 semanas) + gentamicina ^k (2 semanas)	Si hay alergia o mala tolerancia a la vancomicina: Daptomicina Linezolid ± gentamicina

SP: sensible a la penicilina. RP: resistente a la penicilina. SM: sensible a la meticilina. RM: resistente a la meticilina. UDVP: usuario de droga por vía parenteral. ^a Basada en las guías y recomendaciones establecidas. ^b Su adición no ha demostrado superioridad a la penicilina o la ceftriaxona en solitario en el por *Streptococcus* susceptibles a la penicilina. ^c En pacientes mayores con insuficiencia renal se puede utilizar gentamicina sólo las 2 primeras semanas. ^d En algunos casos el linezolid ha tenido buenos resultados. ^e Menos experiencia que con el linezolid. Hay que tener en cuenta que *E. faecalis* es resistente a la quinupristina-dalfopristina. ^f Puede ser activa en algún caso de resistencia a la vancomicina. ^g En el derecho por *S. aureus* no ha mostrado ser inferior a la vancomicina²³, donde ha sido aprobada por la FDA. ^h Buenos resultados incluso en casos de SARM con sensibilidad intermedia a gluco péptidos. ⁱ La experiencia es menor que con el linezolid. ^j Indicación adecuada en pacientes seleccionados UDVP sin compromiso hemodinámico y en tratamiento ambulatorio. ^k Si existe resistencia a la gentamicina buscar un tercer fármaco alternativo, como las quinolonas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanny G, Guenard L, Demoly P, Ponvert C, Grand J, Gallen C, et al. Severe drug allergy: the first 100 cases declared to allergy vigilance network. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(Suppl. S):S183.
2. Blanca M, Vega JM, García J, Miranda A, Carmona MJ, Juárez C, et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: cross-reactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994;24:407-15.
3. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988;18:515-40.
4. Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995;50:113-8.
5. Terrados S, Blanca M, García J, Vega J, Torres MJ, Carmona MJ, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995;50:563-7.
6. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
7. Antúnez C, Blanca-López N, Torres MJ, Mayorga C, Pérez-Inestrosa E, Montánez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:404-10.
8. Romano A, Viola M, Gueant-Rodríguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Gueant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006;354:2835-7.
9. Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:213-7.
10. Adkinson NF Jr, Swabb EA, Sugerma AA. Immunology of the monobactam aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:93-7.
11. Pérez Pimiento A, Gómez Martínez M, Mínguez Mena A, Trampal González A, De Paz Arranz S, Rodríguez Mosquera M. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy* 1998;53:624-5.
12. Fernández-Rivas M, Pérez Carral C, Cuevas M, Martí C, Moral A, Senent CJ. Selective allergic reactions to clavulanic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:748-50.
13. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:171-80.
14. Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
15. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
16. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzmán AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6.
17. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodríguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862-70.
18. Adkinson NF. Drug Allergy. En: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, editores. *Allergy: principles and practice*, 5.ª ed. San Luis: CV Mosby, 1998.
19. Ariza J LC, Rodríguez Noriega A, Fernández Mondéjar E. Conclusiones de la conferencia de consenso en infecciones por catéter. *Med Intensiva* 2003;27:615-20.
20. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S354-67.
21. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Bano J, Salavert-Lleti M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:111-30.
22. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl. 5):S341-53.
23. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-65.
24. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992;117:390-8.
25. Mensa J GJM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT, Prats G. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Elsevier Masson, 2007; p. 441.
26. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
27. Olaechea Astigarraga PM, Garnacho Montero J, Grau Cerrato S, Rodríguez Colomo O, Palomar Martínez M, Zaragoza Crespo R, et al. Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2007;25:446-66.
28. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002;34:1481-90.
29. Valles J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123:1615-24.
30. Protocolos Clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Infecciones del tracto respiratorio inferior. En: www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos.

31. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. *Rev Esp Quimioter* 2003; 16:457-66.
32. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41:272-89.
33. Dukart G DN, Cooper CA, Gandjini H, Ellis-Grosse EJ. Abstract no. L-1450 plus poster. Integrated Results of 2 Phase 3 Studies Comparing Tigecycline (TGC) with Levofloxacin (LEV) in Patients (Pts) with Community-Acquired Pneumonia (CAP). En: 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, 2006.
34. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003;37:752-60.
35. Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1746-54.
36. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336: 243-50.
37. Fogarty C SG, Kohler R. Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl. 1):16-23.
38. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
39. Lonks JR, Goldmann DA. Telithromycin: a ketolide antibiotic for treatment of respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1657-64.
40. MacGowan AP, Wootton M, Holt HA. The antibacterial efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* assessed by combining antibiotic exposure and bacterial susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:345-9.
41. Madaras-Kelly KJ, Ostergaard BE, Hovde LB, Rotschafer JC. Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:627-32.
42. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl. 2):S27-72.
43. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon JA, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1796-802.
44. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
45. Fogarty C, De Wet R, Mandell L, Chang J, Rangaraju M, Nusrat R. Five-day telithromycin once daily is as effective as 10 day clarithromycin twice daily for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis and is associated with reduced health-care resource utilization. *Chest* 2005;128:1980-8.
46. Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), Sociedad Española de Medicina General (SEMG), Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20:93-105.
47. Mensa J, Trilla A. Should patients with acute exacerbation of chronic bronchitis be treated with antibiotics? Advantages of the use of fluoroquinolones. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 (Suppl. 3):42-54.
48. Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM, Bassaris HP, Leophonte P, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:501-13.
49. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
50. Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:753-62.
51. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV, Jr., Johnson RH, Heard SO, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-57.
52. Jordà Marcos R TMA, Ariza Cardenal FJ, Álvarez Lerma F, Barceñilla Gaité F. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Med Intensiva* 2004;28:262-78.
53. West M, Boulanger BR, Fogarty C, Tennenberg A, Wiesinger B, Oross M, et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25:485-506.

54. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
55. Barboza E, Del Castillo M, Yi A, Gotuzzo E. Clindamycin plus amikacin versus clindamycin plus aztreonam in established intra-abdominal infections. *Surgery* 1994;116:28-35.
56. Cohn SM, Lipsett PA, Buchman TG, Cheadle WG, Milsom JW, O'Marro S, et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2000;232:254-62.
57. De Groot HG, Hustinx PA, Lampe AS, Oosterwijk WM. Comparison of imipenem/cilastatin with the combination of aztreonam and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:491-500.
58. Donahue PE, Smith DL, Yellin AE, Mintz SJ, Bur F, Luke DR. Trovafloxacin in the treatment of intra-abdominal infections: results of a double-blind, multicenter comparison with imipenem/cilastatin. Trovafloxacin Surgical Group. *Am J Surg* 1998;176(6A Suppl):53S-61S.
59. Laterre PF, Colardyn F, Delmee M, De Waele J, Legrand JC, Van Eldere J, et al. Antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). *Acta Chir Belg* 2006;106:2-21.
60. Malangoni MA, Song J, Herrington J, Choudhri S, Pertel P. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2006;244:204-11.
61. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3:175-233.
62. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997-1005.
63. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996;223:303-15.
64. Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. *Rev Esp Quimioter* 2005;18:179-86.
65. Protocolos Clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Infección urinaria. En: www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos.
66. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Francioli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999;159:53-8.
67. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
68. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
69. DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl. 2):ii37-50.
70. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(Suppl. 1):i3-17.
71. Gentry LO, Ramirez-Ronda CH, Rodríguez-Noriega E, Thadepalli H, Del Rosal PL, Ramirez C. Oral ciprofloxacin vs parenteral cefotaxime in the treatment of difficult skin and skin structure infections. A multicenter trial. *Arch Intern Med* 1989;149:2579-83.
72. Muijsers RB, Jarvis B. Moxifloxacin in uncomplicated skin and skin structure infections. *Drugs* 2002;62:967-73.
73. Nicodemo AC, Robledo JA, Jasovich A, Neto W. A multicentre, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *Int J Clin Pract* 1998;52:69-74.
74. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005;189:425-8.
75. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1373-406.
76. Stevens DL, Maier KA, Laine BM, Mitten JE. Comparison of clindamycin, rifampin, tetracycline, metronidazole, and penicillin for efficacy in prevention of experimental gas gangrene due to *Clostridium perfringens*. *J Infect Dis* 1987;155:220-8.
77. Tarshis GA, Miskin BM, Jones TM, Champlin J, Wingert KJ, Breen JD, et al. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2358-62.
78. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004;188:760-6.
79. Protocolos clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Infecciones osteoarticulares y de piel y tejidos blandos. www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/.
80. LeFrock J, Ristuccia A. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: An open study. *J Infect Chemother* 1999;5:32-39.
81. Lew DP, Waldvogel FA. Use of quinolones in osteomyelitis and infected orthopaedic prosthesis. *Drugs* 1999;58(Suppl. 2):85-91.
82. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364:369-79.

83. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection* 2004;32:8-14.
84. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. *Clin Infect Dis* 1997;25:1327-33.
85. Stengel D, Bauwens K, Sehoul J, Ekkernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:175-88.
86. Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez MJ, Sánchez B, Martínez D, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med* 2006;119:993 e7-10.
87. Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L, et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:387-90.
88. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Zannier A, Curvale G, Raoult D. Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of *Staphylococcus-infected* orthopedic implants. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1214-8.
89. Gómez J, Rodríguez M, Banos V, Martínez L, Claver MA, Ruiz J, et al. Infección de implantes osteoarticulares: factores pronósticos e influencia del tratamiento antibiótico prolongado en su evolución. Estudio prospectivo, 1992-1999. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:232-6.
90. Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:353-6.
91. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA* 1998;279:1537-41.
92. Saez-Llorens X, McCoig C, Feris JM, Vargas SL, Klugman KP, Hussey GD, et al. Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:14-22.
93. Tunkel AR, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4:7-16.
94. Cottagnoud P, Tauber MG. Fluoroquinolones in the treatment of meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:329-36.
95. Duke T, Michael A, Mokela D, Wal T, Reeder J. Chloramphenicol or ceftriaxone, or both, as treatment for meningitis in developing countries? *Arch Dis Child* 2003;88:536-9.
96. Krcmery V Jr, Filka J, Uher J, Kurak H, Sagat T, Tuharsky J, et al. Ciprofloxacin in treatment of nosocomial meningitis in neonates and in infants: report of 12 cases and review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:75-80.
97. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet* 1989;1:1281-7.
98. Sinner SW, Tunkel AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:581-602, ix.
99. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
100. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Pallares R, Sabate I, Rufi G, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2467-72.
101. Rupprecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol* 2005;12:536-42.
102. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;33:477-82.
103. Rodvold K GM, Cwik M, Korth-Bradley J, Dukart G, Ellis-Grosse E. Tigecycline (TGC) Concentration (Cp) in Lung Tissue, Cerebrospinal Fluid (CSF), and Bile of Human Subjects (meeting abstract). En: 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, 2005.
104. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:1-11.
105. Protocolos Clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Endocarditis e infecciones cardiovasculares. En: www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos.
106. Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1373-5.
107. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111: e394-434.
108. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-68.
109. Bishop E, Melvani S, Howden BP, Charles PG, Grayson ML. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1599-602.
110. Drees M, Boucher H. New agents for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:544-50.
111. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989; 2:1071-3.
112. Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:971-81.
113. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic re-

- view of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:273-80.
114. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267-76.
115. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991;115:674-80.
116. Rubinstein E, Bompert F. Activity of quinupristin/dalfopristin against gram-positive bacteria: clinical applications and therapeutic potential. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(Suppl. A): 139-43.