

PROTOSCOLOS
TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO
DOMICILIARIO ENDOVENOSO
(TADE)



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS
TRATAMIENTO
ANTIMICROBIANO
DOMICILIARIO
ENDOVENOSO (TADE)

Coordinadores

Manuel Mirón Rubio

Oriol Estrada Cuxart

Víctor José González Ramallo

ESCUB13712REV062008



CAPÍTULO XIII

Exacerbación de la enfermedad respiratoria crónica de causa infecciosa

GLÒRIA BONET PAPELL, JOAN RUIZ MANZANO Y MARIA SOL PRATS BARDAJÍ
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia en nuestro medio de las enfermedades respiratorias crónicas es elevada, sobre todo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que afecta al 9% de la población según el estudio IBERPOC.

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada con una reacción inflamatoria anómala, principalmente frente al humo del tabaco. Es una enfermedad prevenible, tratable y con repercusión sistémica. La escala de gravedad de la EPOC se establece a través del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) posbroncodilatador (%), como se expresa en la **tabla 1**.

En diferentes experiencias publicadas se propugna la utilidad de la atención en el domicilio de los enfermos con EPOC avanzada, con la finalidad de conseguir mejorar la calidad de vida y disminuir las estancias hospitalarias. En Europa se han establecido diferentes modelos de hospitalización a domicilio (HaD) para tratar

Tabla 1. Escala de gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Escala de gravedad	FEV ₁ posbroncodilatador
Escala de gravedad	FEV ₁ posbroncodilatador
Leve	≤ 80%
Moderada	≥ 50 y < 80%
Grave	≥ 30 y < 50%
Muy grave	< 30% y < 50% con insuficiencia respiratoria crónica (PaO ₂ < 60 mmHg con o sin hipercapnia [PaCO ₂ ≥ 50 mmHg] a nivel del mar, respirando aire ambiente)

las exacerbaciones de la EPOC, y no hay estudios que comparen la efectividad de éstos. Estos modelos son:

- La atención directa en un centro especializado en enfermedades respiratorias y el posterior seguimiento en el domicilio realizado por personal de enfermería especializado (Skwarska).
- La comunicación directa del médico de cabecera con el servicio de neumología del hospital. Valoración hospitalaria y seguimiento posterior en el domicilio por personal de enfermería especializado (Gravil).
- Un sistema de alta precoz con ingreso hospitalario y alta una vez estabilizado el paciente, para seguir control en el domicilio por personal de enfermería especializada en el domicilio (Cotton, Antoñana, Hernández, Salas).
- Un esquema de hospitalización a domicilio: atención en el domicilio después de un ingreso hospitalario o tras valoración en la unidad HaD por ser derivado de atención primaria. La atención la realizan un médico y una enfermera. Éste es el modelo implantado en nuestro territorio, y permite atender a pacientes con una gravedad superior a la de los otros modelos de atención en domicilio (Díaz-Lobato).

Desde el punto de vista económico, la rentabilidad de esta modalidad de hospitalización queda avalada por diferentes estudios publicados en la literatura científica. Ram et al realizaron una revisión de 7 series de pacientes con limitación crónica al flujo aéreo agudizada tratada en HaD. Concluyeron que se producía un ahorro económico y de uso de camas hospitalarias.

Otras enfermedades respiratorias crónicas (ERC) que pueden beneficiarse de la HaD son la fibrosis quística (FQ), las bronquiectasias, el asma bronquial y las enfermedades intersticiales pulmonares. En las 2 primeras, la experiencia del tratamiento en el domicilio de las exacerbaciones es positiva, sobre todo para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, que precisa tratamiento antibiótico parenteral.

DEFINICION DE EXACERBACIÓN Y CRITERIOS DE INGRESO EN EL HOSPITAL

La exacerbación de la EPOC se define como un cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, la expectoración y cambio de aspecto de la misma (purulento) o cualquier combinación de estos 3 síntomas, y que precisa un cambio terapéutico. Según la guía clínica elaborada por la SEPAR, se considerará necesario el ingreso hospitalario si se trata de una exacerbación en una EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$), o en cualquier grado de EPOC que presente alguno de los criterios que se expresan en la **tabla 2**.

Cumplirán criterios de ingreso en la unidad HaD los enfermos que presenten una agudización con criterios de ingreso hospitalario, y cuya evolución sea favorable, manifestada por la mejoría del estado general, la disminución de la frecuencia respiratoria, la

Tabla 2. Criterios complementarios de ingreso en exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

-
1. Insuficiencia respiratoria
 2. Taquipnea (> 25 respiraciones/min)
 3. Uso de músculos accesorios
 4. Signos de insuficiencia cardíaca derecha
 5. Hipercapnia
 6. Fiebre (> 38,5 C°)
 7. Imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio
 8. Comorbilidad asociada grave
 9. Disminución del nivel de conciencia o confusión
 10. Mala evolución en una visita de seguimiento de la exacerbación
 11. Necesidad de excluir otras enfermedades:
 - Neumonía
 - Neumotórax
 - Insuficiencia cardíaca izquierda
 - Tromboembolia pulmonar
 - Neoplasia broncopulmonar
 - Estenosis de la vía aérea superior
-

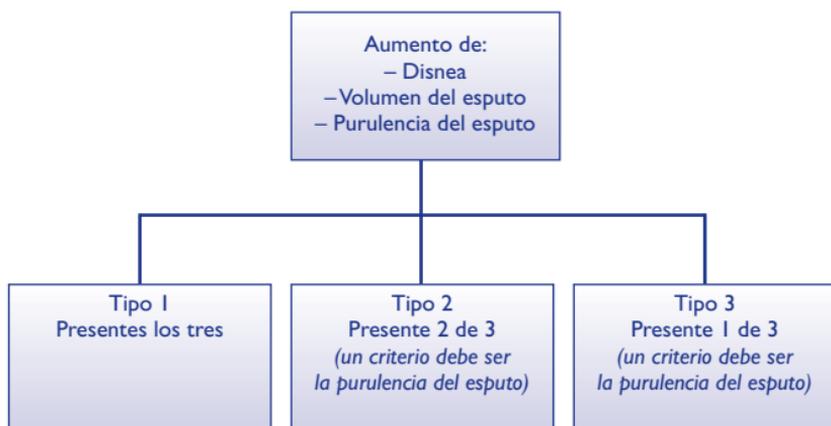
mejoría de la insuficiencia cardíaca y el descenso de la temperatura. En el momento del traslado al domicilio será necesario tener bien establecida la pauta terapéutica que se deberá seguir. No será excluyente que el paciente tenga comorbilidad asociada, siempre y cuando esté bien controlada en el momento del ingreso en la HaD. Tampoco será excluyente que persista la insuficiencia respiratoria si la evolución clínica del paciente es favorable.

Una vez establecido el diagnóstico y confirmada la buena evolución, se puede continuar en el domicilio el tratamiento de las complicaciones existentes (neumonía, neumotórax, insuficiencia cardíaca, etc.). Igualmente, se puede completar el estudio diagnóstico con exploraciones complementarias ante la sospecha de neoplasia pulmonar.

TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN DE LA EPOC

En el tratamiento de una exacerbación de la EPOC es preciso tener en consideración diversos aspectos. En primer lugar, se debe ajustar el tratamiento broncodilatador del paciente y valorar la conveniencia de tratamiento broncodilatador nebulizado. En segundo lugar, se indicará oxigenoterapia si hay insuficiencia respiratoria, utilizando la mínima fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) necesaria para conseguir una presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2) por encima de 60 mmHg (o $SaO_2 > 90\%$), sin que se produzca una disminución importante del pH arterial ($< 7,30$). En tercer lugar, se prescribirá corticoterapia por vía sistémica en la EPOC grave, o en la EPOC moderada si la respuesta no es favorable al tratamiento broncodilatador. Por último, se considerará el tratamiento antimicrobiano si el enfermo presenta una agudización de tipo 1 o 2 de Anthonisen, como se expresa en la **figura 1**. La mayoría de los pacientes que precisan hospitalización presenta una exacerbación de tipo 1 o 2.

Figura 1. Clasificación de Anthonisen.



El tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la EPOC divide a los pacientes en 3 grupos terapéuticos, según los siguientes criterios:

- Gravedad de la EPOC (determinada por el FEV₁).
- Existencia o no de comorbilidad significativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, cardiopatía).
- Riesgo de participación de *Pseudomonas aeruginosa* en la agudización (haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses o en más de 4 ocasiones en el último año).

En las **tablas 3 y 4** se especifican los microorganismos más probables en cada grupo de EPOC, así como los antibióticos de elección.

Tabla 3. Microorganismos en infección en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y antibióticos recomendados

Grupo	Definición	Factores de riesgo	Microorganismos más probables	Antibióticos de elección	Alternativa	Tratamiento parenteral
I	FEV ₁ > 50% Leve o moderada	Sin comorbilidad	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina/ Ácido clavulánico	Cefditoreno	
			<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>		Azitromicina Claritromicina	
		Con comorbilidad	<i>H. influenzae</i>	Moxifloxacino	Amoxicilina/ Clavulánico	Levofloxacino Cefotaxima
			<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacino	Ceftriaxona	
II	FEV ₁ < 50% (Grave o muy grave)	Sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Enterobacterias			Amoxicilina/ Ácido clavulánico
		Con riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Los mismos + <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino Ciprofloxacino	Ver tratamiento parenteral	Betatalactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i> + levofloxacino ciprofloxacino aminoglucósido

Tabla 4. Dosis y duración recomendada del tratamiento antibiótico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Antibiótico	Dosis, intervalo y vía de administración	Duración del tratamiento
Amoxicilina/clavulánico	875/125 mg /8 h p.o. 2.000/125 mg/12 h p.o. 1-2 g/200 mg/6-8 h iv	10 días
Cefditoreno	400 mg/12 h p.o.	5 días
Ciprofloxacino	750 mg /12 h p.o. 400 mg/12 h iv	10 días
Levofloxacino	500 mg/12 -24 h p.o. o iv	5 días
Moxifloxacino	400 mg/24 h p.o.	5 días
Azitromicina	500 mg/24h p.o.	3 días
Claritromicina	500 mg/12 h p.o.	7 días
Ceftazidima	2 g/8 h iv	10-14 días
Cefepima	1-2 g/ 8-12 h iv	
Piperacilina-tazobactam	4 g /6-8 h iv	
Imipenem	0.5-1 g/6-8 h iv	
Meropenem	0.5-1g/6-8 h iv	

iv: endovenoso; p.o.: por vía oral.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ENDOVENOSO EN LA EPOC

Como ya se ha expuesto, en la mayoría de casos, el tratamiento antibiótico en la EPOC puede administrarse por vía oral, aunque en algunas situaciones la administración deberá hacerse por vía parenteral.

Criterios de gravedad clínica de la infección

En determinados casos de infección/exacerbación grave de la EPOC, el tratamiento endovenoso iniciado en el hospital (ceftria-

xona, levofloxacino, etc.) se puede continuar en el domicilio si se considera necesario (si el enfermo presenta cambios radiológicos, o hay signos de gravedad de la infección y se traslada precozmente al domicilio al paciente).

Infección por *Pseudomonas aeruginosa* documentada microbiológicamente o con sospecha clínica

Según datos recientes, en nuestro medio, hasta el 30% de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* es resistente a las fluoroquinolonas, por lo que en casos graves se recomienda iniciar el tratamiento por vía parenteral con un betalactámico antipseudomónico asociado con una fluoroquinolona antipseudomónica o con un aminoglucósido, tal como se enumera en la **tabla 5**.

Tabla 5. Fármacos antipseudomónicos parenterales en el tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE)

Betalactámicos (Bomba de infusión)	Ceftazidima
	Piperacilina/tazobactam
	Cefepima
	Meropenem ^a
Aminoglucósidos	Amikacina ^b
	Tobramicina ^b
	Gentamicina ^b
Quinolonas	Ciprofloxacino ^c
Polimixina	Colistina ^d
Monobactam	Aztreonam ^e

^aEs inestable a temperatura ambiente, pero se puede administrar en bomba de perfusión con sistema de refrigeración

^bAjustar dosis según función renal. Se puede administrar cada 24 h.

^cEn caso de mala tolerancia por vía oral o mala absorción.

^dEn bomba de perfusión. Valorar el tratamiento con colistina nebulizada antes de administrarla por vía endovenosa.

^eBomba de perfusión endovenosa.

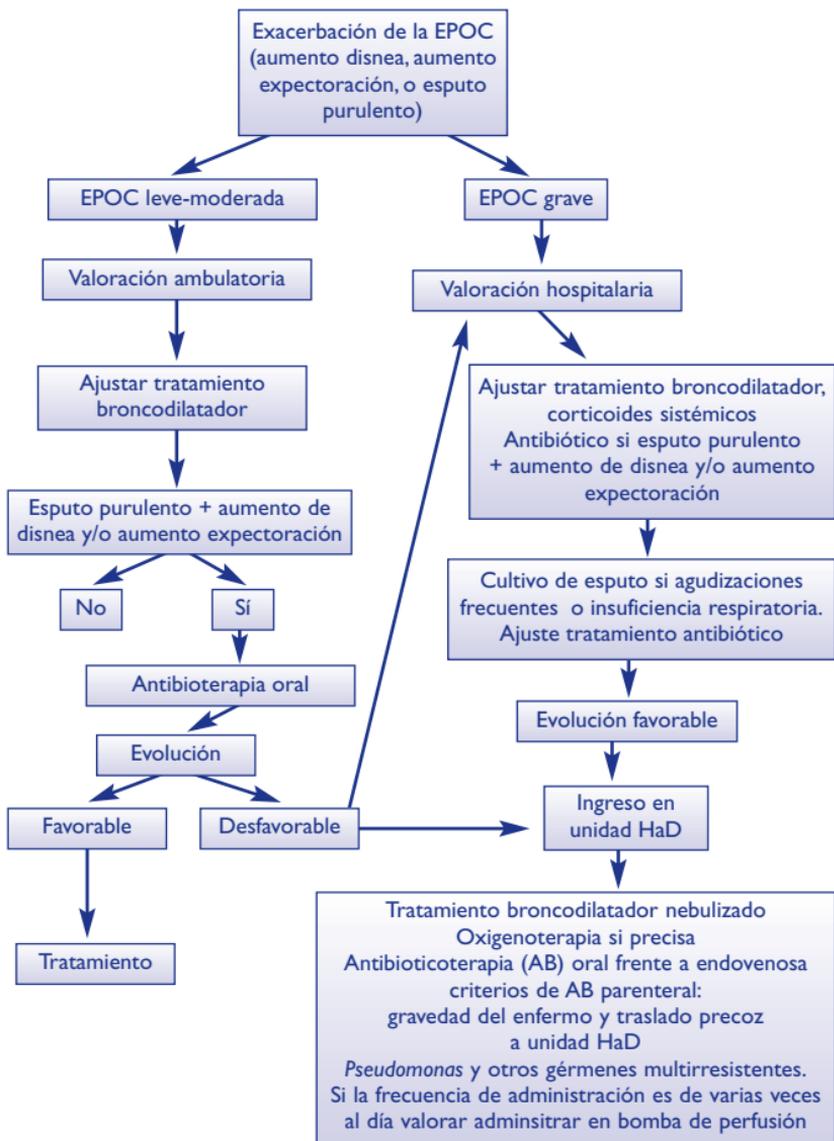
Siempre que sea posible es recomendable utilizar 2 antipseudomónicos, para evitar resistencias.

Infección por *Aspergillus*

Se deben diferenciar 2 situaciones:

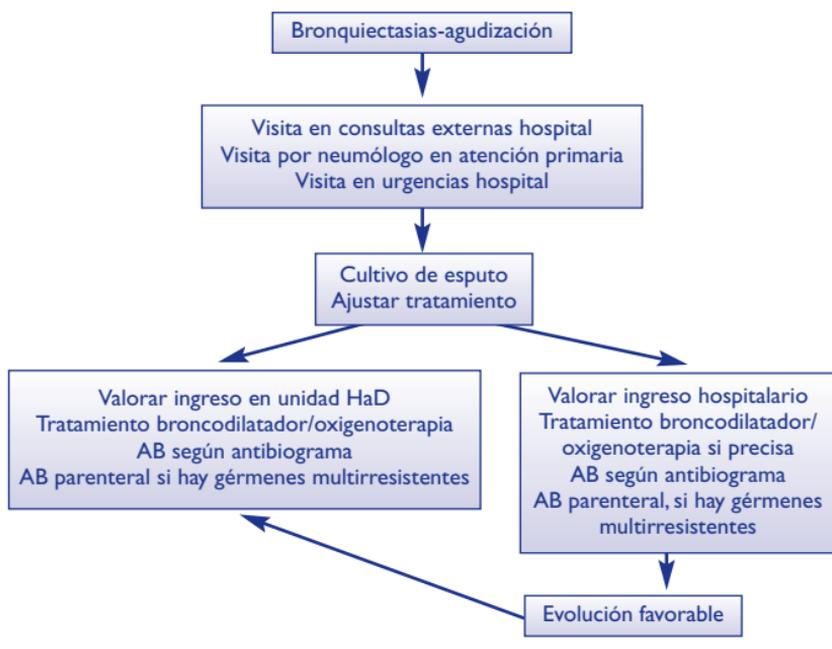
- La aspergilosis pulmonar invasiva (API) habitualmente se presenta en pacientes inmunodeprimidos, pero en los últimos años se ha publicado algún caso de API en pacientes con EPOC. Por la gravedad de dicha enfermedad (mortalidad muy elevada) no se contempla de forma sistemática el tratamiento en régimen TADE. Tratamiento: voriconazol 4 mg/kg por iv, caspofungina 50 mg/día iv, anfotericina B 1-1,5 mg/kg/día. Si la evolución es favorable se puede completar el tratamiento por vía oral con voriconazol 200 mg/12 h o, alternativamente, con la solución oral de itraconazol 200 mg cada 12 h.
- Aspergilosis semiinvasiva o necrosante crónica (APSI). Esta variedad ocasiona una mortalidad que oscila entre el 10 y el 39%. Los pacientes con neumopatía crónica no suelen presentar síntomas que permitan sospechar el diagnóstico de APSI. Por ello, éste debería ser considerado cuando ante un cuadro clinicorradiológico compatible; se aíslan *Aspergillus* en muestras respiratorias, en especial si no responden al tratamiento habitual o cuando han recibido previamente tratamiento con esteroides. Son indicadores del mal pronóstico una disminución de las proteínas totales, un valor de lactato-deshidrogenasa elevado y una leucocitosis con trombopenia. Así pues, y dada la elevada mortalidad de la enfermedad, se deberá iniciar un tratamiento empírico antifúngico precoz cuando concurren estas circunstancias. La pauta de tratamiento indicada será: voriconazol, dosis por vía parenteral: 6 mg/kg iv, cada 12 h las primeras 24 h y continuar con

Figura 2. Algoritmo de actuación terapéutica en la exacerbación de la EPOC.



AB: antibiótico; HaD: hospitalización a domicilio.

Figura 3. Algoritmo de actuación terapéutica en la agudización infecciosa del enfermo afecto de bronquiectasias.



4 mg/kg/12 iv, dosis vía oral: 200-400 mg /12 h las primeras 24 h, y continuar con 100-200 mg/12 h por vía oral. El itracozol puede ser otra buena opción. La anfotericina B ha quedado en desuso.

Infección por otros microorganismos multirresistentes

En enfermos con frecuentes o prolongados períodos de hospitalización hay que tener presente el riesgo de infección respiratoria por microorganismos multirresistentes, entre los que destacamos dos por su frecuencia y gravedad. En primer lugar, en

pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) que presentan una exacerbación se deberá sospechar éste como posible causante de la agudización, aunque se deberá realizar cultivo de esputo para descartar una infección por los gérmenes más habituales. Se indicará tratamiento antibiótico según el antibiograma. Una buena alternativa para el TADE es la teicoplanina (inicio: 400 mg cada 12 h, 3 dosis, y continuar con 400 mg cada 24 h). La vancomicina (1 g/12 h) se debe administrar cada 12 h y de forma lenta (perfusión en una hora), motivo que hace dificultosa su administración en régimen de HaD. Por último, también se puede administrar tratamiento secuencial con linezolid (600 mg/12 h iv/p.o.).

En la infección por bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) suelen aislarse *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*, resistentes a cefalosporinas y a otros betalactámicos. El tratamiento se indicará según el antibiograma (de elección, ertapenem 1g/24 h y aminoglucósidos).

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE OTRAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS

Infeción de bronquiectasias

Estos enfermos se pueden beneficiar de la HaD para acortar el ingreso hospitalario convencional e incluso, en ocasiones, evitarlo. Los síntomas de exacerbación aguda en las bronquiectasias son los siguientes: cambios en la expectoración, aumento de la disnea, aumento de la tos, fiebre (> 38 C°), aumento de las sibi-

lancias, malestar, cansancio o disminución o intolerancia al ejercicio, deterioro de la función pulmonar, cambios radiológicos o cambios en la auscultación respiratoria. Algunos autores definen la exacerbación como la presencia de 4 o más de estos síntomas, aunque otros tan sólo requieren el aumento de volumen y/o de purulencia del esputo.

El antibiótico se elegirá según el resultado del cultivo de esputo. Mientras, se puede iniciar un tratamiento empírico activo frente a *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La duración será de 10 a 14 días. La administración endovenosa se reservará para los enfermos con deterioro grave de la función pulmonar, insuficiencia respiratoria o sepsis bronquial, y para aquéllos con infección por bacteria multirresistente (*Pseudomonas* spp.) sin alternativa terapéutica por vía oral. En este grupo de pacientes, principalmente en los que tienen una escasa respuesta al tratamiento antimicrobiano empírico, se debe tener en cuenta la posibilidad de infección por micobacterias ambientales.

Tratamiento de las agudizaciones en la fibrosis quística

La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria más frecuente y letal en la raza blanca. Durante los últimos 25 años, la FQ ha experimentado cambios importantes en cuanto a la supervivencia, con un aumento de la expectativa de vida (mediana de supervivencia de 33,4 años). Son pacientes que se benefician de la HaD y del TADE aunque, dada la complejidad de dicha enfermedad, hay unidades especializadas para su tratamiento. Las primeras experiencias publicadas de TADE se centraron en enfermos afectados de FQ.

Es propio de esta enfermedad la infección o colonización precoz y secuencial por *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y

Pseudomonas aeruginosa. Otros microorganismos que son frecuentes en esta enfermedad son los gramnegativos multirresistentes (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*) que se encuentran en un tercio de los pacientes adultos con FQ. Los hongos se aíslan con frecuencia en el esputo, pero no suelen producir problemas respiratorios importantes, a excepción de *Aspergillus fumigatus*, causante de la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Si la respuesta antibiótica no es efectiva se debe sospechar la infección por micobacterias.

El tratamiento se seleccionará según el resultado del cultivo de esputo. Para las exacerbaciones leves moderadas, el ciprofloxacino es el antibiótico más utilizado, pero en exacerbaciones moderadas/graves se deberán asociar 2 antibióticos antipseudomónicos (betalactámico y aminoglucósido) durante 15-21 días. En estos enfermos, debido al aumento de eliminación de algunos antibióticos, se requerirá dosis más altas en intervalos más cortos.

En situación estable, en los enfermos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* se administra el tratamiento antibiótico nebulizado (tobramicina, colistina).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Díaz Lobato S, González Lorenzo F, Gómez Mendieta MA, Mayoralas Alises S, Martín Arechabala I, Villasante Fernández-Montes C. Evaluación de un programa de hospitalización domiciliaria en pacientes con EPOC agudizada. Arch Bronconeumol. 2005;41:5-10.

Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SEPAR-ALAT, 2007. Disponible en: www.separ.es

Hernández C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated COPD patients. Eur Respir J. 2003;21:58-67.

- Mendoza H, Gómez M, Regalado J, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en hospitalización a domicilio. Estudio de 522 casos. *Rev Clin Esp.* 2007;207:331-6.
- Pascual-Pape T, Badia JR, Marrades RM, Hernández C, Ballester E, Fornas C, et al. Resultados de dos programas con intervención domiciliaria dirigidos a pacientes con EPOC evolucionada. *Med Clin (Barc).* 2003;120:408-11.
- Ram FS, Wedzicha JA, Wright J, Greenstone M. Hospital at home for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ.* 2004;329:315-8.
- Salcedo A, Girón RM, Beltrán B, Martínez A, Maíz L, Suárez L. Conferencia de consenso. Tratamiento antibiótico endovenoso domiciliario en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:469-75.
- Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioterap.* 2007;20:93-105.

