

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 IX

Complicaciones del TADE

JOSÉ MARÍA DE MIGUEL YANES, ALICIA PRIETO GARCÍA
Y VÍCTOR JOSÉ GONZÁLEZ RAMALLO
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Nada hay en medicina que cueste nada. Durante un ingreso hospitalario convencional en el que un paciente estándar pueda recibir más de 15 fármacos, se ha estimado en un 40% la probabilidad de que tenga lugar algún tipo de efecto secundario al uso de éstos. Las peculiaridades del tratamiento en la hospitalización domiciliaria pueden hacer que, en alguna ocasión, tengamos que enfrentarnos a alguna reacción alérgica, dada la alta prevalencia de pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano parenteral. En las reacciones graves, antes de proceder al traslado al hospital, nuestro tratamiento inicial puede ser decisivo en la supervivencia del paciente; también en las menos graves, puesto que podemos evitar tener que derivar al paciente.

De forma teórica podemos clasificar las reacciones adversas a fármacos en 2 grandes grupos: las debidas a una exageración de la acción terapéutica del fármaco (p. ej., por sobredosificación o por susceptibilidad individual) y, por otro lado, las producidas por un efecto no relacionado con la acción farmacológica con cuya intención se emplea el tratamiento, como sucede con las reacciones alérgicas.

Nos detendremos en las reacciones adversas descritas con más frecuencia con el uso de antimicrobianos por vía parenteral en la hospitalización a domicilio (HaD), como son las reacciones alérgicas en sus distintos grados de gravedad y los diferentes mecanismos inmunológicos, la diarrea secundaria a antibióticos y las infecciones de catéteres centrales. La descripción minuciosa de dichos efectos adversos, así como de ciertas reacciones idiosincrásicas muy infrecuentes que pueden afectar a diversos órganos, va más allá del objeto de este capítulo.

REACCIONES ALÉRGICAS A ANTIMICROBIANOS

Consideraciones generales

Un paciente puede desarrollar una reacción alérgica grave a un fármaco en una primera exposición a éste, o bien, habiéndolo tolerado previamente. Varios factores pueden condicionar la gravedad de una reacción alérgica: dosis –otras veces no–, vía de administración –suelen ser más serias tras su administración endovenosa– y enfermedad de base del paciente.

Literalmente, alergia significa “reacción anómala”; sin embargo, solemos reservar el término para cuando la fisiopatología de la reacción implica ciertos mecanismos inmunológicos conocidos de antiguo (Gell y Coombs): por un lado, las reacciones dependientes de tipo I o por IgE, molécula capaz de inducir una rápida desgranulación del mastocito, lo que provoca reacciones urticariales y anafilácticas; en segundo lugar, las debidas a fenómenos de citotoxicidad (tipo II); las de tipo III o mediadas por inmunocomplejos formados por IgG o IgM; el tipo IV lo constituyen las de hipersensibilidad retardada; finalmente, podemos hablar de reacciones a antibióticos por mecanismos no inmu-

nológicos propiamente dichos, del tipo de fototoxicidad, síndromes de hipersensibilidad por defectos proteínicos en el aclaramiento de metabolitos o reacciones anafilactoides no mediadas por IgE.

Síndromes clínicos secundarios a reacciones alérgicas a antimicrobianos

Urticaria, angioedema, anafilaxia

Suelen deberse a un mecanismo mediado por IgE, aunque en otras ocasiones se deben a inmunocomplejos u otros mecanismos no inmunológicos. La lesión dermatológica elemental visible es el habón o roncha, que puede verse de color rosado, pero a veces es pálido; es sobrelevado, fugaz y pruriginoso. El equivalente en las mucosas del habón cutáneo es el angioedema, que en determinadas localizaciones, aun en ausencia de una afectación sistémica grave, puede comprometer la vida del paciente (úvula, glotis). A veces, en el tejido subcutáneo profundo de la dermis también se forma angioedema, que característicamente no deja fóvea.

Ante toda reacción alérgica debemos descartar que se trate de una reacción alérgica grave o anafilaxia, caracterizada por la afectación de varios órganos, como la piel, las mucosas respiratoria y digestiva y la posibilidad de una disfunción hemodinámica o shock por disminución extrema de la volemia efectiva circulante. La afectación respiratoria puede ser topográficamente “alta” (glotis, laringe) o baja (broncoespasmo), con la aparición de disnea, opresión torácica, tos seca y sibilancias. La afectación digestiva se caracteriza por edema orofaríngeo, dolor abdominal, vómitos o diarrea. En la piel podemos encontrar habones, enrojecimiento difuso o ausencia de lesiones.

El diagnóstico es clínico y en ocasiones no es fácil y precisa de un alto índice de sospecha, ya que la respuesta del individuo puede no ser la clásica y el período de ventana desde la exposición al fármaco hasta la instauración del cuadro clínico puede oscilar desde pocos minutos a horas después, si bien es más frecuente lo primero. La ausencia de lesiones en la piel dificulta el diagnóstico. Desde el punto de vista terapéutico, es necesario distinguir si el paciente tiene compromiso vital grave, tanto por angioedema en una localización crítica como por una afectación sistémica grave, ya que el abordaje terapéutico será más agresivo en estas situaciones potencialmente letales.

La adrenalina o epinefrina al 1% es el tratamiento de primera línea en la anafilaxia y el angioedema grave, y todavía cuesta creer que, en una situación clínica crítica, haya quien restrinja su uso y priorice sus contraindicaciones relativas o sus efectos secundarios sobre su acción beneficiosa. Así, se “condena” al paciente que ha presentado una reacción potencialmente letal a una lenta resolución del cuadro clínico por otros medios, limitando el tratamiento al empleo de fármacos de acción más lenta y menos contrastada en este cuadro clínico. En nuestra experiencia, basta la administración de una o 2 dosis de 0,3-0,5 ml subcutáneas o intramusculares, espaciadas 3-5 min, para el inicio de la estabilización del cuadro; es raro tener que recurrir a una perfusión constante de adrenalina endovenosa, especialmente cuando se dispone de una vía venosa periférica y se ha iniciado la administración de cristaloides o coloides de manera simultánea al uso de adrenalina subcutánea. La adrenalina puede ser empleada por vía endotraqueal, en dosis de 1 ml diluido en 10 ml de suero.

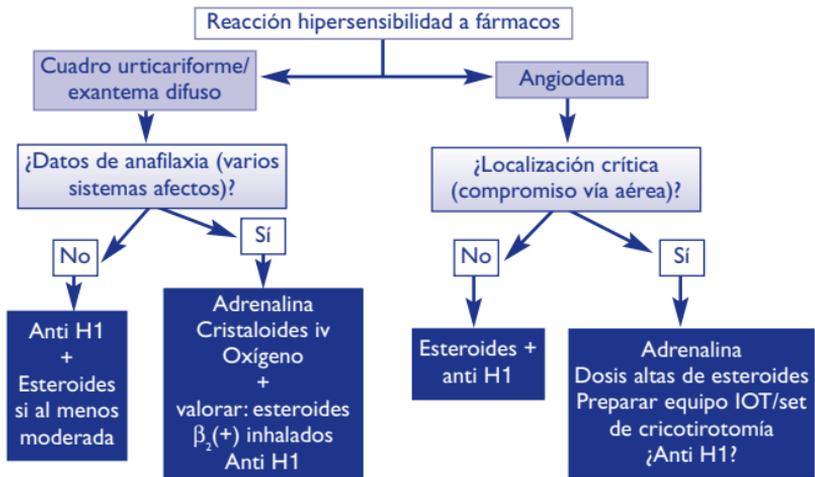
Si bien es cierto que se ha descrito la aparición de arritmias o síndromes coronarios agudos con la administración de adrenalina, teóricamente el uso subcutáneo es menos agresivo y en una situación crítica se debe asumir el riesgo para controlar la ame-

naza vital. Basta, en general, con la administración de adrenalina, sueroterapia y oxígeno para estabilizar al paciente.

Es difícil resistirse a emplear antihistamínicos —por ejemplo, dexclorfeniramina subcutánea o intramuscular—, esteroides (intramusculares o endovenosos) o broncodilatadores (inhalados o subcutáneos), en busca de una sinergia terapéutica; probablemente contribuyan a un alivio sintomático local más precoz en su órgano diana y, en el caso de los esteroides, a la prevención de la llamada “respuesta celular tardía”, que a veces condiciona una “recaída” a las pocas horas de la presentación inicial. Sin embargo, en ningún caso deberán sustituir o hacer que se demore el empleo de adrenalina.

La acción terapéutica de la adrenalina puede verse aminorada en pacientes tratados con bloqueadores beta; en estos casos se preconiza la administración de glucagon intramuscular y betaestimulantes endovenosos. En la **figura 1** se describe una propuesta de

Figura 1. Propuesta de actuación ante una reacción alérgica a un fármaco.



IOT: intubación orotraqueal.

algoritmo de actuación ante una reacción alérgica urticariforme, angioedema o anafilaxia secundaria al uso de un antibiótico.

Son comunes las reacciones alérgicas frente a betalactámicos, por su frecuente uso y la elevada prevalencia de sensibilización a ellos en la población; aunque la sensibilización cruzada es rara con las cefalosporinas de tercera generación, ante una historia clara de reacción alérgica grave frente a penicilinas se desaconseja el uso de éstas últimas, así como el de otros betalactámicos del tipo del aztreonam o carbapenemes sin un estudio previo que permita hacerlo con garantía, en especial si el paciente es subsidiario de ser tratado con fármacos pertenecientes a otros grupos terapéuticos.

Finalmente, es obvio que, tras una reacción adversa a un antibiótico, será el especialista hospitalario en alergología quien, tras una historia clínica exhaustiva y la aplicación de protocolos bien validados de estudio para cada grupo farmacológico, establecerá la pauta que se deberá seguir en el empleo futuro de alguno de los fármacos potencialmente implicados en el evento. Es preciso suspender el fármaco potencialmente causante y evitar otros del mismo grupo hasta completar el estudio alergológico.

Vasculitis

Presenta la posibilidad de una afectación cutánea aislada, generalmente en forma de púrpura palpable, o bien de varios órganos a la vez, añadiendo a la piel las articulaciones, el riñón o el sistema nervioso central. Son más frecuentes con el empleo de betalactámicos. La evolución suele ser satisfactoria con la retirada del fármaco, con o sin la ayuda de inmunodepresores, según la gravedad.

Síndromes de fotosensibilización cutánea

Son más habituales con el uso de fluoroquinolonas y tetraciclinas. Aparecen exantemas o lesiones más complejas en regiones

de fotoexposición. Se resuelven evitando la exposición a radiación ultravioleta. En ocasiones es preciso asociar tratamiento esteroideo.

Exantemas morbiliformes

Son indistinguibles de los originados por virus. Se producen por mecanismos de hipersensibilidad retardada y es característico que aparezcan a la semana o a las semanas del uso del fármaco. La suspensión de éste y el tratamiento esteroideo aceleran la resolución del episodio. A veces constituyen el estadio inicial de procesos más graves, como el eritema exudativo mayor, el síndrome de Stevens Johnson y la necrosis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell, clásicamente asociados con el uso de tetraciclinas, subsidiarios de ingreso hospitalario y con una alta morbimortalidad. La presencia de vesículas y ampollas, lesiones purpúricas y la afectación de mucosas son indicativas de gravedad.

Reacciones “anafilactoides”

Se deben a la liberación inespecífica de histamina, como sucede en la infusión rápida de vancomicina (“síndrome del hombre rojo”) y con las quinolonas. Se ha descrito la muerte de algunos pacientes tras su presentación.

OTRAS COMPLICACIONES DEL USO INTRAVENOSO DE ANTIBIÓTICOS

Diarrea asociada con el uso de antibióticos

La incidencia de diarrea oscila entre el 5 y el 25%, según el tipo de antibiótico, con independencia de la vía de administración.

Muchas veces se debe a la proliferación intestinal de *Clostridium difficile* o *perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella newport*, *Candida albicans* o *Klebsiella oxytoca*. Otras veces tiene su origen en la estimulación de la motilidad colónica por el propio antibiótico o en fenómenos osmóticos. El cuadro suele deberse a uno de los agentes especificados cuando hay un componente clínico de enteroinvasividad (fiebre, diarrea hemorrágica), datos de colitis por colonoscopia o tomografía computarizada, hipoalbuminemia, megacolon, falta de resolución al retirar el antimicrobiano y ausencia de mejoría —de hecho, contraindicados si el origen es infeccioso— tras el uso de antiperistálticos.

Si bien es cierto que cualquier antimicrobiano puede provocar diarrea, la debida a *Clostridium difficile*, el agente infeccioso más frecuente, suele aparecer tras el uso de betalactámicos o clindamicina, en especial en pacientes previamente hospitalizados o institucionalizados. El diagnóstico se hace mediante la detección de toxina en heces, técnica de amplia implantación en el medio hospitalario, con una sensibilidad en torno al 70-80%, que aumenta al ampliar el estudio con el cultivo reglado. El hallazgo de colitis pseudomembranosa en una colonoscopia es muy específico de infección por *Clostridium difficile*.

La presencia de colitis —asumida ante un comportamiento clínico de enteroinvasividad o por prueba de imagen— junto con toxina positiva, la necesidad de proseguir con el tratamiento antibiótico causante del cuadro, una diarrea grave o la persistencia de ésta tras retirar el fármaco causal justifican, además de un tratamiento de soporte, la asociación de metronidazol (500 mg/8 h o 250 mg/6 h por oral o endovenosa) o vancomicina oral —nunca endovenosa— (250 mg/6 h) como segunda opción. La fiebre suele desaparecer en 24 h y la diarrea, en 3-5 días; si no es así, debe descartarse un íleo o un megacolon.

Se aconseja prescribir tratamiento durante 10 días. Otros antibióticos son más apropiados en el caso de identificar otros agentes diferentes a *Clostridium difficile*. Son frecuentes las recaídas; se precisan, en ese supuesto, cursos más prolongados de tratamiento, el empleo de colestiramina y otras medidas de eficacia más dudosa.

Infecciones secundarias a catéteres endovasculares

Mientras que la infección de una vía periférica no suele ir más allá de las molestias locales y tiende a limitarse tras retirar el catéter y añadir tratamiento sintomático, en pacientes portadores de catéteres endovasculares centrales es obligado pensar en ésta como causa de fiebre, en especial en ausencia de síntomas localizadores de infección en otro lugar.

Es preciso diferenciar entre colonización de catéter, infección en el punto de entrada —con o sin documentación microbiológica— y sepsis debida a bacteriemia relacionada con el catéter, confirmada si hay aislamiento del mismo agente en cultivos cuantitativos extraídos del catéter y en los obtenidos mediante extracción en vía periférica, en una proporción mayor de 5:1. Los agentes suelen ser *Staphylococcus epidermidis* y coagulasa-negativos, *S. aureus*, *Enterococcus* spp., bacilos gramnegativos y *Candida* spp.

Lo más frecuente es que la infección se desarrolle desde la piel. Contribuyen a disminuir la probabilidad de infección el uso de clorhexidina como antiséptico, mantener el catéter el menor número de días posible y canalizar la vena subclavia en los casos en que sea posible.

Si hay fiebre sin otro foco, la tendencia es usar una combinación de antibióticos que cubra las infecciones por cocos grampositivos resistentes a metilicina (glicopéptidos, daptomicina) y bacilos

gramnegativos. Se intenta mantener el catéter original –o, en todo caso, cambio sobre guía, también manteniendo la inserción original– en los casos en que el paciente está estable, no tiene neutropenia y no hay signos marcados de infección local. Debe valorarse la adición de azoles o caspofungina cuando se considere la posibilidad de una infección por *Candida* spp., como sucede tras ingresos prolongados, cirugía mayor o tiempo prolongado de nutrición parenteral.

Para una información más detallada sobre las infecciones asociadas con catéteres intravasculares, remitimos al lector al capítulo 21: “Endocarditis. Infecciones asociadas a catéter”.

Efectos adversos específicos de cada antimicrobiano

Aparte de las complicaciones generales que hemos detallado hasta aquí, cada fármaco tiene una serie de efectos adversos propios. Los más frecuentes se especifican en las Tablas farmacoterapéuticas de la tercera parte de este manual.

ASPECTOS ESENCIALES DEL CAPÍTULO

1. Las reacciones alérgicas a antimicrobianos, en especial a betalactámicos, son relativamente frecuentes y pueden poner en peligro la vida del paciente.
2. En las reacciones alérgicas graves no se debe demorar la administración de adrenalina subcutánea y la perfusión endovenosa de fluidos.
3. Debe haber un protocolo de actuación y se debe disponer de un maletín de uso habitual en el domicilio con el material

y la medicación imprescindibles para una primera intervención ante una reacción alérgica grave.

4. La diarrea es una complicación frecuente del tratamiento antibiótico, tanto oral como parenteral. Ante su presencia se debe descartar la existencia de una colitis por *Clostridium difficile* y valorar la necesidad de tratamiento específico.
5. La infección de una vía venosa central es una complicación grave del tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE) que obliga, con frecuencia, a la retirada del catéter y a modificar y prolongar la pauta antimicrobiana.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Austen KF. Allergies, anaphylaxis and systemic mastocytosis. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1947-56.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. N Eng J Med. 2002;346:334-9.
- Chosidow OM, Stern RS, Wintroub BU. Cutaneous drug reactions. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 318-24.
- Greenberger PA. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:S464-70.
- Hoffman-Terry ML, Fraimow HS, Fox TR, Swift BG, Wolf JE. Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy. Am J Med. 1999;106:44-9.
- Högenauer C, Langner C, Beubler E, Lippe IT, Schicho R, Gorkiewicz G, et al. Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. N Eng J Med. 2006;355:2418-26.
- Rehm SJ, Longworth DL. Rates of adverse events associated with community based parenteral anti-infective therapy. J Clin Outcomes Manag. 2000;7:23-8.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Eng J Med. 1994;331:1272-85.

