

Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

**Antibioticoterapia intravenosa domiciliaria en el tratamiento de las
infecciones causadas por microorganismos multirresistentes**

Autor: Dan-Marian OLTEAN

Directores:

Dr Jordi Pérez-López,

Medico adjunto de Medicina Interna - Unidad de Hospitalización a Domicilio,
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron

Dr Antonio San José Laporte,

Profesor asociado del Departamento de Medicina,
Universidad Autónoma de Barcelona
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron

- trabajo de investigación -

- convocatoria septiembre 2010 -

Divide et impera - Filippus II de Makedonía (382 aC - 336aC)

**Antibioticoterapia intravenosa domiciliaria en el tratamiento de las
infecciones causadas por microorganismos multirresistentes**

I N D I C E

I. RESUMEN

II. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

III. PACIENTES Y MÉTODO

IV. RESULTADOS

V. DISCUSIÓN

VI. CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

Antibioticoterapia intravenosa domiciliaria en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes

I . R E S U M E N :

Introducción y objetivos: Aunque la terapia antibiótica domiciliaria endovenosa (TADE) ha demostrado ser segura y efectiva para las infecciones comunes, se sabe poco acerca de su utilidad en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes. Nuestros objetivos son explicar la experiencia de nuestra Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHAD) en el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes multirresistentes y evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento de este tipo de infección.

Método: Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ingresados en la UHAD por infecciones que requirieron TADE desde marzo 2006 hasta febrero 2009. El grupo de estudio lo formaban los pacientes con infecciones producidas por microorganismos multirresistentes y el grupo control del resto de los pacientes que necesitaron TADE.

Resultados: Un total de 487 pacientes fueron incluidos, de los cuales 82 en el grupo de estudio. Estos últimos tenían más comorbilidad y más dependencia física que los pacientes del grupo control, así como una mayor tasa de retornos inesperados y de reingresos después de ser atendidos en nuestra UHAD. Sin embargo, la tasa de reacciones adversas fue similar en ambos grupos. Además, se logró reducir de manera significativa el número de hospitalizaciones comparando los tres meses pre y post ingreso en la UHAD.

Conclusiones: TADE es segura y eficaz para el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes. Sin embargo, tal vez debido a las características basales de los pacientes, hay una mayor tasa de retornos inesperados.

II. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS :

Las Unidades de Hospitalización a Domicilio (UHAD) son una alternativa asistencial que proporciona tratamientos y cuidados de rango hospitalario en el domicilio del enfermo, considerándose a todos los efectos a estos enfermos como ingresados en el hospital.

La asistencia y tratamiento con características hospitalarias de los enfermos en su domicilio fue una iniciativa norteamericana. La primera experiencia se inicia en New York en el Hospital Guido Montefiore en 1947 con el fin de descongestionar el hospital, optimizar costes y proporcionar un entorno mas agradable al enfermo y familiares. En Europa comienza en 1951 en el hospital Tenon de París, creándose en 1957 Le Sante Service que continua actualmente prestando servicio a enfermos crónicos y terminales. A partir de los años 60 se empieza a extender a otros países Canadá, Inglaterra, Suiza, Italia, Alemania, Holanda, etc. En cualquier caso en Europa el desarrollo de estas Unidades ha sido muy irregular tanto en cantidad como en calidad, por ello la Oficina Europea de la OMS desde 1996 coordina el programa “From Hospital to Home Health Care” (Del Hospital a los Cuidados de Salud en el Hogar) con el fin de promover, estandarizar y registrar mas adecuadamente esta actividad asistencial.

En España aparece por primera vez este tipo de asistencia en Madrid en el Hospital Provincial en 1981, posteriormente el Hospital Cruces de Bilbao, para continuar en otras ciudades como Sevilla, Burgos, A Coruña, Santander, etc., surgiendo como iniciativa de las diferentes gerencias. En 1983 el Senado Español aprobó una moción en la que se reconoce la necesidad de crear las UHAD en la Seguridad Social.

La primera referencia oficial a la existencia como Unidades de Hospitalización a Domicilio se realiza en el Reglamento General de Estructura, Organización y Funcionamiento de los Hospitales de la Seguridad Social de 1985 (BOE no 55, 5/3/85), vuelven a mencionarse en la Ley General de Sanidad (BOE no 102, 2974/86) en la que se citan como Unidades dependientes de la Asistencia Especializada, por último en la reforma del Reglamento General de Estructura, Organización y Funcionamiento de los Hospitales gestionados por el Instituto Nacional de la Salud (BOE no 91, 16/4/87) donde se asignan a la Dirección Médica. Desde entonces y hasta la actualidad su desarrollo ha sido heterogéneo en las diferentes Comunidades Autónomas, tanto en número de Unidades presentes en cada Autonomía como respecto a la cartera de servicios desarrollada en cada una, incluso entre las unidades de una misma comunidad autónoma. Según las posibilidades de cada centro, la unidad de HaD puede realizar analíticas en el domicilio, electrocardiogramas, tratamiento endovenoso, transfusiones, etc como si el paciente se encontrase ingresado en el hospital. La actuación en el domicilio es puntual, para una patología aguda curable, y en ningún caso pretende suplantar a los equipos de PADES ni a los programas ATDOM de la Atención Primaria.

El ingreso en la Unidad de Hospitalización a Domicilio se realiza mayoritariamente desde urgencias y las áreas de hospitalización convencional del hospital, con algún paciente ingresando remitido desde las consultas externas o de la Unidad de Atención Inmediata del Hospital. Para poder ingresar el paciente tiene que ser valorado por personal especializado de la UHaD asegurando el cumplimiento tanto de varios criterios generales médicos y no médicos como de criterios específicos para cada patología.

Tabla 1. CRITERIOS GENERALES DE INCLUSIÓN:
VOLUNTARIEDAD
Aceptación por parte del paciente y de su familia (consentimiento informado)
SOCIALES
Presencia de un cuidador principal
Teléfono de contacto accesible
Domicilio en condiciones de habitabilidad e higiene
GEOGRÁFICOS
Territorio y CAPs definidos previamente (SAP Muntanya)
MÉDICOS
Diagnóstico realizado
Estabilidad clínica
Ausencia de trastornos psiquiátricos agudos

Antes de que se realice el traslado a domicilio, el personal de la UHaD se encarga de disponer de toda la documentación necesaria y de comprobar que se hayan realizado todas las actuaciones necesarias:

- Valoración previa y aceptación por el equipo de HaD;
- Consentimiento informado del paciente y la familia;
- Informe clínico de alta con los diagnósticos, exploraciones complementarias realizadas, evolución y tratamiento del enfermo durante su estancia en hospital/ urgencias;
- Provisión de los medicamentos prescritos para las primeras 12 horas del ingreso domiciliario (oral, inhalados, transdérmicos);
- Valoración de la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria. En caso que sea necesaria, la solicitud se tramita desde la unidad de hospitalización a domicilio.

El paciente no se traslada al domicilio sin tener la seguridad de que dispone del oxígeno (confirmación por la familia o la UHaD).

Sobre la utilidad de este dispositivo asistencial se tienen múltiples referencias en la literatura respecto al tratamiento de patologías tanto no infecciosas (insuficiencia cardiaca crónica, accidentes vasculares cerebrales, vigilancia post-operatoria, alimentación parenteral domiciliaria, etc) como infecciosas (sobreinfecciones en pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva, osteomielitis, abscesos intraabdominales o de partes blandas, incluso endocarditis o pacientes neutropénicos de bajo riesgo)^{6, 16, 23, 25}.

Las primeras notas en la literatura sobre la terapia antimicrobiana parenteral ambulatoria (TAPA) - con el acrónimo OPAT según la denominación en inglés Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy - las encontramos en los Estados Unidos en la década de los años setenta^{2, 29} y en España a finales de los ochenta¹ en relación con tratamientos para la fibrosis quística. TAPA incluye todos los tratamientos parenterales - endovenosos, nebulizados, subcutáneos o intramusculares - siendo la TADE (Terapia Antimicrobiana Domiciliaria Endovenosa) un subtipo específico. TADE se ha desarrollado tanto por razones económicas (lograndose la reducción de las estancias medias intrahospitalarias, aumento del turn-over de los pacientes, disminución de las listas de espera para ingreso, disminución de la frecuentación de las visitas a urgencias hospitalarias, caída de los reingresos inadecuados y ahorro en los gastos de hostelería) como por razones médicas objetivos (disminución de las complicaciones asociadas a la hospitalización - infecciones nosocomiales, colonización por gérmenes multirresistentes en pacientes crónicos, delirium en pacientes ancianos; beneficio de retorno a domicilio y actividades habituales) y razones subjetivos (mayor implicación del

paciente y de su familia en los cuidados médicos, mayor humanización del proceso y disminución de la dependencia hacia al hospital).

No todos los antibióticos de uso hospitalario se pueden utilizar en la TADE dado que tienen que cumplir varias condiciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. El antibiótico ideal presenta una amplia cobertura (permitiendo reducir el número de fármacos necesarios para controlar la infección), un buen perfil de seguridad (poco flebotóxico y poco alergénico), se puede administrar en una única dosis diaria (disminuye el riesgo de infección asociada al catéter implicando menor manipulación y reduciendo el consumo de recursos materiales y humanos), permite la administración endovenosa en un periodo corto de tiempo, tras la reconstitución se mantiene estable a temperatura ambiente y permite la administración por otra vía (p.ej. intramuscular) si la situación clínica lo requiere.

Habitualmente se emplean antibióticos que se pueden administrar en monodosis pero en ocasiones es preciso utilizar antibióticos con varias dosis al día con la ayuda de bombas de infusión elastoméricas o electrónicas.

Tabla 2. Antimicrobianos empleados habitualmente en nuestra UHaD	
Antimicrobianos monodosis	Antimicrobianos multidosis (con tipo de infusión)
CEFTRIAXONA 2g	CEFTAZIDIMA 1g pulsos/8-12h o continua 3g/d
ERTAPENEM 1g	CEFEPIME 1-2g pulsos/12h o continua 4g/d
LEVOFLOXACINO 500 mg	AZTREONAM 1-2g pulsos/8-12h
DAPTOMICINA 4-6mg/kg/d	PENICILINA G 2-4MU pulsos/4h o continua 8-16MU/d
AMIKACINA 15-20mg/kg/d	PIPERACILINA-TAZOBACTAM 4g pulsos/6-8h o continua 24-32g/d
GENTAMICINA 3-5mg/kg/d	
TOBRAMICINA 3-5mg/kg/d	
TEICOPLANINA 400mg	VANCOMICINA 2g pulsos/12h o continua 4g/d

Tabla 3. Propiedades de los antimicrobianos habituales a varias temperaturas ³⁵						
Fármaco	Vida media (h)	Valoración riesgo flebitis ^A	Dilución óptima ^B (mg/mL)	Duración de Estabilidad, por temperatura de almacenamiento ³⁶		
				-20°C	5°C	25°C
Aciclovir ^C	2-3.5	1	5	ND	37d	>37d
Amfotericina B	24-360	3	0.1	ND	35d	5d
Amfotericina B liposomal	24-360	2	4	ND	24h	5d
Amfotericina B lipid complex	24-360	2	1	ND	48h	6h
Ampicilina	1	2	30	ND	48h	8h
Ampicilina-sulbactam	1	2	20	ND	48h	8h
Caspofungin	>48	1	0.2-0.3	ND	24h	1d
Cefazolina	1-2	1	10-20	30d	10d	1d
Ceftazidima	1.4-2	1	1-40	90d	21d	2d
Ceftriaxona	5.4-10.9	1	10-40	180d	10d	3d
Cefuroxima	1-2	1	5-10	30d	180d	1d
Cloramfenicol	1.5-4	1	10-20	180d	30d	30d
Clindamicina	2-3	1	6-12	56d	32d	16d
Doxiciclina ^D	22-24	2	0.1-1	56d	48h	3d
Eritromicina lactobionat	1.5-2	3	0.1-0.2	30d	14d	1d
Ertapenem	4	2	20	ND	24h	6h
Ganciclovir	2.5-3.6	1	5	364d	35d	5d
Gentamicina	2-3	1	0.6-1	30d	30d	30d
Imipenem-cilastatin	0.8-1.3	2	2.5-5	ND	2d	10h
Linezolid	4.5	1	2	ND	ND	ND
Meropenem	1.5	1	5-20	ND	24h	4h
Oxacilina	0.3-0.8	2	10-100	30d	7d	1d
Penicilina G ^E	0.4-0.9	2	0.2	84d	14d	2d
TMP-SMZ	8-11/10-13	2	8	ND	ND	6h
Tobramicina	2-3	1	0.2-3.2	30d	4d	2d
Vancomicina	4-6	2	5	63d	63d	7d

NOTA. d, días; ND, data no disponible; TMP-SMZ, trimetoprim-sulfametoxazol
A Grado de tendencia a causar flebitis: 1, bajo; 2, moderado; 3, alto.
B Las soluciones óptimas pueden variar desde suero fisiológico a glucosado 5%, según el antibiótico
C No se debe refrigerar
D Proteger de la luz solar
E Se pueden formar productos de degradación tras algunas horas.

Según el estudio ENEAS, entre el 19,9% al 25,3% de los efectos adversos (EAs) que presentaron los pacientes hospitalarios estaban relacionados con infecciones nosocomiales de

Tabla 4. Frecuencia de reacciones adversas secundarias a la administración endovenosa de antimicrobianos empleados en OPAT³⁵									
Variable	Antimicrobiano								Total
	CFZ	CTZ	CTRX	CM	GM	OXA	NAF	VAN	
Tratamientos administrados	781	456	4670	442	327	479	266	2881	10302
Tratamientos retirados precozmente **									
<i>n</i>	32	16	136	34	26	40	26	144	454
%	4.1	3.5	2.9	7.7	8.0	8.4	9.8	5.0	4.4
Reacción adversa, % de tratamientos									
Rash	1.92	2.19	1.39	5.43	0.61	3.55	4.51	2.29	2.05
Diarrea	0.38	0.00	0.45	0.90	0.00	0.63	0.38	0.07	0.33
Nausea	0.77	0.22	0.36	0.90	0.92	1.88	1.50	0.24	0.50
Renal	0.13	0.22	0.00	0.00	2.75	0.21	0.75	0.42	0.25
Leucopenia	0.26	0.22	0.09	0.23	0.00	0.42	2.26	0.21	0.21
Urticaria	0.51	0.00	0.19	0.45	0.00	0.21	0.00	0.49	0.29
Fiebre	0.00	0.44	0.41	0.45	0.00	0.42	0.75	1.18	0.59
Vestibular	0.00	0.00	0.00	0.00	3.06	0.00	0.00	0.10	0.13
Hepática	0.13	0.00	0.04	0.00	0.00	1.04	0.38	0.00	0.09
Anafilaxia	0.26	0.00	0.04	0.00	0.31	0.21	0.00	0.14	0.10
Anafilactoide	0.26	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.05
Anemia	0.00	0.22	0.00	0.00	0.00	0.21	0.75	0.00	0.04
<p>NOTA. Información proveniente del OPAT Outcomes Registry a fecha de octubre 2002³³. CFZ, cefazolina; CTZ, ceftazidima; CTRX, ceftriaxona; CM, clindamicina; GM, gentamicina; OXA, oxacilina; NAF, nafcilina; VAN, vancomicina. ** Se han registrado solo las reacciones adversas que han llevado a la retirada del tratamiento con el respectivo antimicrobiano. Más de una causa de retirada de tratamiento se ha objetivado en 20.1% de los casos.</p> <p>(adaptación del artículo: Tice et al - Practice Guidelines for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. CID 2004:38)</p>									

cualquier tipo y de éstas el 31,4% tuvieron como consecuencia un incremento de la estancia media, con el consiguiente coste económico que eso supone. El 37,4% de los EAs se debieron a problemas relacionados a la medicación, y el 25% involucraban problemas técnicos durante un procedimiento^{8, 23}. Según el OPAT Outcomes Registry de octubre 2002 (Tabla 4) per total

se tuvo que suspender el tratamiento en un total de 4.4% de los casos (454 de 10302 pacientes) con la mayor tasa en el caso de los aminoglucosidos y las penicilinas.

Dentro de nuestra Unidad de Hospitalización a Domicilio se han publicado también trabajos sobre la seguridad y los efectos adversos de la antibioterapia intravenosa domiciliaria²⁰. La resistencia bacteriana a múltiples antibióticos es actualmente uno de los principales problemas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas conllevando un incremento de los fracasos terapéuticos, con más morbilidad y mortalidad y un aumento del coste económico global de la asistencia sanitaria por las largas estancias hospitalarias y la necesidad de antimicrobianos de última generación^{1, 3, 7, 10, 12}.

La lucha contra el inmenso impacto de los microorganismos con múltiples resistencias a fármacos implica el desarrollo de un amplio consenso de los protocolos de tratamiento y profilaxis con la implicación de los profesionales de los Servicios de Medicina Interna - Infecciosas, Medicina Familiar y Comunitaria, Farmacología, Medicina Preventiva, Microbiología y Farmacia. Sin embargo, se precisa también un adecuado management financiero del sistema de asistencia sanitaria¹⁶.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Comisión Europea (CE) han reconocido la importancia del estudio de los factores que determinan el carácter emergente de la resistencia y la necesidad de identificar estrategias para el control. Dentro de la Union Europea se están recogiendo datos comparables y validados sobre la susceptibilidad antimicrobiana desde el años 1998 con la ayuda de una red internacional de sistemas nacionales de vigilancia fundada por la Comisión Europea, el Centro Europeo de Control y Prevención de las Enfermedades (ECDC - European Center for Disease Prevention and Control), el Ministerio de Sanidad, Bienestar y Deporte de Holanda y el Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente

de Holanda. EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) es la red oficial europea para la vigilancia y control de la resistencia a antibióticos en patógenos invasivos. Actualmente recoge información de aislamientos invasivos de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* y monitoriza las variaciones en tiempo y espacio de la resistencia a los antimicrobianos. A fecha de diciembre 2008, aproximadamente 900 laboratorios de microbiología atendiendo a más de 1500 hospitales de 33 países habían proporcionado datos sobre más de 700.000 cepas invasivas. La Red Española para la Vigilancia y Estudio de la Resistencia a Antibióticos (REVERA) participa en EARSS suministrando información de sensibilidad a antibióticos de estos microorganismos con una periodicidad cuatrimestral. El último informe anual elaborado por EARSS presenta datos desde 2001 hasta diciembre 2008 (a fecha de agosto 2010 existen informes parciales hasta el segundo trimestre del 2009 pero con datos provisionales).

Número de laboratorios de España y el número de aislamientos reportados de 2001 a 2008 (según informe anual EARSS 2008)												
Año	S.pneumoniae		S.aureus		E.coli		Enterococcus		K.pneumoniae		P.aeruginosa	
	Labs	Aisl.	Labs	Aisl.	Labs	Aisl.	Labs	Aisl.	Labs	Aisl.	Labs	Aisl.
2001	36	649	35	1013	27	1967	26	371	0	0	0	0
2002	35	658	36	1196	29	2484	35	566	0	0	0	0
2003	35	655	36	1391	29	2650	36	608	0	0	0	0
2004	36	682	36	1526	36	3471	36	710	0	0	0	0
2005	34	740	34	1337	34	2997	35	623	14	56	13	70
2006	35	624	35	1483	35	3364	34	755	33	564	32	405
2007	35	860	35	1642	35	3678	35	885	33	618	35	448
2008	31	694	32	1505	32	3626	32	1002	30	639	32	548

Resistencias a antibióticos desde 2001 a 2008 (según informe anual EARSS 2008) (proporción de cepas non-susceptibles a antibiótico, en %)									
Patógeno	Sensibilidad antibiótica	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
S.pneumoniae	Penicilina R	11	10	7	9	9	8	8	7
	Penicilina I + R	37	33	32	29	25	27	22	23
	Macrólidos I + R	31	26	27	27	23	22	18	22
S.aureus	Oxacilina/Meticilina R	23	23	24	26	27	25	25	27
E.coli	Aminopenicilinas R	59	60	58	60	62	64	62	63
	Aminoglucósidos R	7	8	7	7	10	9	10	11
	Fluoroquinolonas R	17	19	21	25	28	28	30	33
	3ª gen Cefalosporinas R	<1	2	4	7	8	7	7	9
E.faecalis	Aminopenicilinas I+R	3	2	1	2	<1	2	1	3
	HL Aminoglucósidos R	32	37	36	36	36	36	42	41
	Glicopeptidos R	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
E.faecium	Aminopenicilinas I+R	49	59	64	66	67	73	79	79
	HL Aminoglucósidos R	15	16	11	17	16	21	40	35
	Glicopeptidos R	2	1	3	2	3	3	2	1
K.pneumoniae	Aminoglucósidos R	4	7	9	9
	Fluoroquinolonas R	11	8	17	15
	3ª gen Cefalosporinas R	7	9	10	12
P.aeruginosa	Piperacilina R	4	9	8	8
	Ceftazidima R	6	7	10	11
	Carbapenems R	17	12	15	13
	Aminoglucósidos R	4	11	15	18
	Fluoroquinolonas R	14	19	25	23

Por resistencia bacteriana entendemos la capacidad de un microorganismo de sobrevivir y multiplicarse a pesar de la presencia de un determinado fármaco antimicrobiano

en su medio. En el estudio de la resistencia bacteriana se han descrito diferentes mecanismos utilizados por las que las distintas bacterias son resistentes a la acción de los antibióticos: destrucción o inactivación enzimática, disminución de la permeabilidad de la membrana interna bacteriana para el antibiótico, modificación química de la diana sobre la que debería actuar el fármaco, bombas de eflujo que eliminan el antibiótico desde el interior de la célula bacteriana y otros ²⁹. También se tiene que tener en cuenta la discrepancia entre la resistencia bacteriana “in vitro” y la respuesta clínica, al poder estar condicionado el fallo terapéutico a otros factores, farmacocinéticos y farmacodinámicos, que pueden explicar una mala respuesta al tratamiento: el pH ácido de los abscesos y las heridas supurativas pueden inhibir la acción de los aminoglucósidos ¹⁵; las aminopenicilinas no alcanzan altas concentraciones en el parénquima renal aunque sí en las vías biliares ³³; la respuesta a la vancomicina es escasa en pacientes con infecciones óseas, pulmonares o del sistema nervioso central (SNC) por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA), ya que este glucopéptido no tiene buena difusión en estas estructuras anatómicas ¹⁰; y cefalosporinas orales no alcanzan buenos niveles en la próstata ni en el hueso ¹².

El papel de las unidades de hospitalización a domicilio (UHAD) y de la terapia antibiótica domiciliaria endovenosa (TADE) en esta lucha es todavía un tema en debate por la falta de artículos publicados en la literatura médica a pesar de que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de un amplio abanico de infecciones comunes ^{14, 19, 20, 35}.

El objetivo principal de este trabajo es compartir la experiencia de la Unidad de Hospitalización a Domicilio del Hospital Universitario Vall d’Hebron en el tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos con múltiples resistencias a antibióticos y valorar si la TADE en el tratamiento de estas infecciones presenta la misma seguridad y eficacia que en el tratamiento de las infecciones producidas por gérmenes comunes.

III. PACIENTES Y MÉTODO :

Se trata de un estudio retrospectivo que incluye todos los pacientes ingresados en la Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHAD) del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona desde marzo 2006 hasta febrero 2009 y que requirieron tratamiento antibiótico endovenoso. La selección de los pacientes se realizó por un médico y una enfermera de la UHAD según los protocolos de la unidad. Los pacientes ingresados en la UHAD, procedentes tanto de las áreas de hospitalización como del departamento de urgencias de nuestro hospital, tienen que cumplir varios criterios de inclusión, tanto generales como específicos para cada patología.

Previo al ingreso en la UHAD, a cada paciente se le administró una dosis endovenosa del antibiótico pautado para evitar posibles manifestaciones anafilácticas en el domicilio. El antibiótico fue elegido de acuerdo con los protocolos convenidos con el servicio de enfermedades infecciosas del hospital según la patología de cada paciente.

Una vez en casa, los pacientes fueron visitados por el equipo asistencial. La enfermera se encargó de la administración del tratamiento parenteral, del registro de los signos vitales y de la recogida de muestras biológicas para exámenes bioquímicos y microbiológicos. El médico se encargó de la planificación de las visitas domiciliarias, del control evolutivo clínico del paciente y de la decisión de suspender el tratamiento y altar al paciente en el momento oportuno.

Se efectuaron análisis de sangre al ingreso en la UHAD y cada 7 días durante la administración de la TADE. Se cuantificaron los niveles de aminoglicosidos en los casos tratados con esta clase de antibióticos.

Tres meses tras el alta de la UHaD se contactó telefónicamente con el paciente para realizar un seguimiento de la historia clínica indagando sobre cualquier reingreso durante este periodo.

Para cada paciente incluido en el estudio se registraron las siguientes variables: edad, sexo, área de procedencia (planta de hospitalización o departamento de urgencias), antecedentes patológicos (enfermedades neurológicas, diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia cardíaca, neoplasias, cirrosis hepática e insuficiencia renal), índice Charlson de comorbilidad, índice Barthel de dependencia, tipo de infección (respiratoria, urinaria, tejidos blandos, septicemia/bacteriemia), microorganismo aislado, antibiótico empleado en la TADE, tipo de acceso venoso, número de días de ingreso, reacciones adversas durante la TADE, resultados analíticos (hemograma, función renal y hepática), presencia de ingresos hospitalarios en los tres meses previos al ingreso en la UHaD por la misma patología infecciosa, y reingresos durante el episodio actual y dentro de los tres meses posteriores al ingreso en la UHaD y la causa del reingreso.

Se registró la aparición de cualquier de los siguientes eventos adversos: alergia al antibiótico administrado, nefrotoxicidad (elevación de la creatinina sérica por encima de 1,5 mg / dL o al doble de los niveles basales), neurotoxicidad, toxicidad hepática (elevación de enzimas hepáticas al doble de los niveles basales), anemia (hemoglobina <10 mg / dl), leucopenia (leucocitos < 4000/ μ l), neutropenia (recuento de neutrófilos < 500/ μ l), trombocitopenia (plaquetas <100.000/ μ l), eosinofilia (eosinófilos > 500/ μ l) y complicaciones de la vía venosa (trombosis venosa, flebitis e infección local).

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: un grupo de pacientes con una enfermedad infecciosa que fue causada por microorganismos multirresistentes a drogas (grupo A, de estudio), frente a una cohorte de pacientes como grupo control (grupo B),

constituido por el resto de los pacientes con una enfermedad infecciosa que fue causada por otros microorganismos. Se analizaron las diferencias entre los dos grupos.

Dentro de la categoría de gérmenes multirresistentes se encontraron: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a tres o más antibióticos antipseudomónicos, *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (MRSA), *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*.

La presencia de microorganismos multirresistentes se objetivó durante el ingreso en la UHaD o durante los tres meses previos si no había ningún estudio microbiológico disponible del episodio actual.

Todos los datos fueron analizados con el paquete de análisis estadístico SPSS para Windows, versión 15 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Al principio empleamos un estudio descriptivo. Para las variables cuantitativas calculamos la media como medida de tendencia central y la desviación estándar (entre paréntesis) como medida de dispersión. Luego realizamos un análisis comparativo de las variables del grupo estudio y del grupo control. Para determinar la asociación entre dos variables cualitativas con dos categorías usamos el test chi-cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher. La relación entre una variable cualitativa con dos categorías y una variable cuantitativa la estudiamos con el t-test de Student y el U-test de Mann-Whitney. Un valor $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

I V . R E S U L T A D O S :

Un total de 487 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 82 pacientes, 21 mujeres (26%) y 61 hombres (74%), con una edad media de 69,2 (16,1) años, constituyeron el grupo de estudio (grupo A). En el grupo A (Tabla 5), el índice de Charlson fue mayor ($p = 0,002$) con una media de 2,67 (2), y el índice de Barthel fue menor ($p < 0,001$) con una media de 54,6 (36,8). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los trastornos neurológicos fueron más frecuentes en este grupo ($p \leq 0,001$) en comparación con el grupo control (grupo B).

Tabla 5. Condicionantes fisio-patológicos de los 487 pacientes tributarios de TADE.			
Variable	Grupo A estudio (n=82)	Grupo B control (n=405)	Significación estadística (p)
Sexo (M/V)*	21 (25.6%)/61 (74.4%)	190 (46.8%)/215 (53.1%)	<0.001
Desde Hospitalización/ Urgencias y CAI	45 (54.9%)/37 (45.1%)	183 (45.2%)/209 (51.6%)	0.687
EPOC	41 (50%)	121 (29.9%)	<0.001
Enfermedades neurológicas	30 (36.6%)	88 (21.8%)	0.001
Diabetes mellitus	27 (32.9%)	105 (25.9%)	0.105
Insuficiencia cardíaca	12 (14.6%)	70 (17.3%)	0.703
Insuficiencia renal	11 (13.4%)	34 (8.4%)	0.107
Cáncer	11 (13.4%)	45 (11.1%)	0.435
Cirrosis	2 (2.4%)	24 (5.9%)	0.233
Edad en años**	69.2 (16.1)	66.8 (17.9)	0.265
Index Charlson	2.67 (2)	1.96 (1.9)	0.002
Index Barthel	54.6 (36.8)	78.6 (31)	<0.001
*Los valores indicados hasta la variable “cirrosis” representan “n (%)”.			
**Los valores indicados desde “edad en años” representan “media (SD)”.			
SD: desviación estándar.			
CAI: Consulta de Atención Inmediata			
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.			

Las infecciones más frecuentes en el grupo A fueron las del tracto respiratorio (Tabla 6), con 38 (46%) pacientes comparado con 172 (42.5%) pacientes en el grupo control ($p=0.052$). Las infecciones urinarias y las bacteriemias sin foco aparente fueron más frecuentes en el grupo A que en el grupo B ($p<0,001$ y $p=0,021$ respectivamente). Los microorganismos más frecuentemente aislados en el grupo A fueron *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en 31 (39,1%) de los pacientes, *Escherichia coli* BLEE en 27 (32,9%), *Stenotrophomonas maltophilia* en 7 (8,5%), el MRSA en 6 (7,3%), *Klebsiella pneumoniae* BLEE en 5 (6,1%) y *Acinetobacter baumannii* en 4 (4,9%). Los antibióticos administrados con mayor frecuencia fueron: ertapenem en 32 (39%) pacientes, seguido de piperacilina / tazobactam en 12 (14,6%), ceftazidima en 10 (12,2%), cefepima en 9 (11%), levofloxacina en 8 (9,8%), tobramicina y daptomicina en 3 (3,7%) y ceftriaxona, teicoplanina y amikacina en 2 (2,4%).

La duración media de TADE fue de 12,9 (SD 9,7) días (rango 3-61 días). Todos los pacientes requirieron acceso venoso periférico para la administración de antibióticos y en 3 pacientes se consideró necesario canalizar una vía central. La reacción adversa más frecuente durante TADE fue la flebitis, la cual se objetivó en 6 pacientes y uno con diarrea post-antibiótico. No se observaron alteraciones al nivel de hemograma y tampoco en la función renal o hepática durante el tratamiento por vía intravenosa. No se encontraron diferencias significativas en la duración o los efectos adversos entre los dos grupos.

Tabla 6. Tipo de infección, antimicrobianos administrados, duración del tratamiento y efectos adversos.				
Variable		Grupo A (n=82)	Grupo B (n=405)	Significación estadística (p)
Tipo de infección ^a	Respiratoria	38 (46.3%)	172 (42.5%)	0.052
	Urinaria	31 (37.8%)	103 (25.4%)	<0.001
	Tejidos blandos	5 (6.1%)	64 (15.8%)	0.001
	Endocarditis/Septicemia	3 (3.7%)	4 (1%)	0.021
Antibiótico	Ertapenem	32 (39%)	85 (21%)	0.032
	Piperacilina/Tazobactam	12 (14.6%)	10 (2.5%)	0.023
	Ceftazidime	10 (12.2%)	49 (12.1%)	0.765
	Cefepime	9 (11%)	11 (2.7%)	0.023
	Levofloxacino	8 (9.8%)	54 (13.3%)	0.052
	Tobramicina	3 (3.7%)	11 (2.7%)	0.059
	Daptomicina	3 (3.7%)	7 (1.7%)	0.048
	Ceftriaxone	2 (2.4%)	159 (39.3%)	<0.001
	Teicoplanin	2 (2.4%)	2 (0.5%)	0.032
	Amikacina	2 (2.4%)	11 (2.7%)	0.643
	Otros ^c	1 (1.2%)	24 (5.9%)	0.021
Efectos adversos		7 (8.5%)	25 (6.2%)	0.102
Días de tratamiento ^b		12.9 (9.7)	13.3 (12.9)	0.147
^a - Los valores hasta “Efectos adversos” representan “n (%)”. ^b - Los valores de “Días de tratamiento” representan “media (SD)”. SD: desviación estándar. ^c - incluye aztreonam, ciprofloxacino y penicilina.				

De los pacientes del grupo A, por evolución clínica adecuada, se logró dar el alta a 65 pacientes (79.3%). Sin embargo, 17 pacientes (20.7%) requirieron hospitalización (Tabla 7): 8 pacientes por empeoramiento evolutivo (7 de ellos con infección respiratoria e hipoxemia severa y uno con infección urinaria y fiebre persistente a pesar del tratamiento endovenoso), 5 pacientes por descompensaciones de sus enfermedades de base (4 por insuficiencia cardíaca y

uno por diabetes mellitus), 3 pacientes por tener programadas investigaciones invasivas y en un caso por decisión propia del paciente.

Durante los tres meses previos al ingreso, 49 pacientes (59.8%) del grupo de estudio (grupo A) habían necesitado en algún momento ingreso hospitalario por la misma patología infecciosa por la que ingresaron en la UHaD: 25 pacientes por infecciones respiratorias, 22 pacientes por infecciones urinarias y dos pacientes por infecciones de tejido blando.

Tabla 7. Ingresos hospitalarios pre-, durante y post-episodio actual en UHaD.			
Variable	Grupo A (n=82)	Grupo B (n=405)	Significación estadística (p)
Ingresos en los 3 meses previos	49 (59.8%)	39 (9.6%)	<0.001
Ingresos inesperados	17 (20.7%)	44 (10.9%)	0.014
Ingresos en los 3 meses siguientes	22 (26.8%)	40 (9.9%)	<0.001
Los valores correspondientes a las columnas de los dos grupos se indican como “n (%)”.			

Tres meses tras el ingreso dos pacientes habían fallecido y 22 pacientes (26.8%) habían necesitado nueva hospitalización por la misma enfermedad infecciosa: 17 pacientes por infecciones respiratorias, 4 pacientes por infecciones urinarias y uno por infecciones de tejido blando.

Comparando los dos grupos, se encontraron diferencias significativas estadísticamente en cuanto al número de pacientes que necesitaron ingreso hospitalario por enfermedades infecciosas durante los tres meses anteriores a la actual admisión en UHaD ($p < 0,001$), al número de rehospitalizaciones inesperadas durante el episodio actual en UHaD ($p = 0,014$), y al número de pacientes que requirieron nueva hospitalización por la misma patología durante los tres meses después del alta de nuestra unidad ($p < 0,001$).

V. D I S C U S I Ó N :

En la literatura internacional se han publicado artículos demostrando que las unidades de hospitalización a domicilio y la terapia antimicrobiana domiciliaria endovenosa constituyen un modelo sustitutivo seguro para el hospital de agudos en un amplio abanico de patologías infecciosas ofreciendo cuidados de alta calidad y generalmente preferido por los pacientes.

Los pocos efectos adversos descritos en nuestro estudio tras TADE en pacientes con infecciones con gérmenes multirresistentes (8.5%) nos permite concluir que es un modelo terapéutico seguro en este tipo de pacientes.

Comparando con el grupo control, el grupo de estudio fue constituido por pacientes con más comorbilidad y con más dependencia física (aumento de prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de trastornos neurológicos, un índice Charlson de comorbilidad más alto y un índice Barthel de independencia más bajo). Por las características mencionadas, los cuidados de estos pacientes suponen un impacto económico y asistencial importante debido a la frecuencia más alta de hospitalizaciones (59.8% habían requerido ingreso en los tres meses previos al episodio de la UHaD) y al uso extensivo de antibióticos como ertapenem, piperacilina/tazobactam, amikacina, teicoplanina y daptomicina. También se usaron antibióticos como betalactámicos antipseudomónicos y quinolonas, por la sensibilidad intermedia de la *Pseudomonas aeruginosa* a las cefalosporinas, la sensibilidad de la *Stenotrophomonas maltophilia* y MRSA a las quinolonas y en ocasiones la coexistencia de varios microorganismos en los cultivos obtenidos indicándose el uso de combinaciones de dos antibióticos.

Nuestras conclusiones son compatibles con otros artículos publicado en la literatura medica ^{7, 21, 24, 27, 28}.

En cuanto a la eficacia del uso de TADE en las infecciones con microorganismos multirresistentes, a pesar del incremento en comorbilidad y dependencia física, la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio han completado el tratamiento con buena evolución clínica: solo 13 pacientes (15.8%) han necesitado reingreso inmediato en el hospital durante el episodio actual (reingresos inesperados) por empeoramiento clínico, el resto por investigaciones pendientes o voluntad propia sin asociación con una evolución insatisfactoria. Los estadios avanzados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de insuficiencia cardíaca fueron factores decisivos correlacionados con la proporción más alta de reingresos inesperados.

Se tiene que subrayar que, a pesar de la diferencia significativa entre la tasa de reingresos inesperados en los dos grupos de pacientes (20.7% en el grupo A versus 10.9% en el grupo B), la escasez de camas intrahospitalarias - cada vez mayor y que en el caso de los pacientes con infecciones con microorganismos multirresistentes tiene más impacto aún por la necesidad de aislamiento de estos pacientes - se consigue paliar con la modalidad asistencial en el domicilio del paciente (en nuestro caso el hospital “se ha ahorrado” 912 días de hospitalización en planta). Al mismo tiempo se ha observado una reducción significativa en el número de ingresos hospitalarios en un intervalo de tres meses pre y post ingreso en la Unidad de Hospitalización a Domicilio, de 59.8% a 26.8%, tratándose sobretodo de pacientes con infecciones urinarias.

Para asegurar la seguridad y la eficacia del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso es preciso realizar una adecuada selección de los pacientes por parte de un personal sanitario familiarizado con los tratamientos domiciliarios y con la problemática que

implican. En la evaluación inicial se tiene que hacer énfasis en el diagnóstico individual (por medio del examen clínico y los tests microbiológicos que permitirán iniciar la terapia domiciliaria adecuada), en la estabilidad clínica y en la patología asociada. Teniendo en cuenta el alto grado de comorbilidad y de dependencia física de estos pacientes, es esencial conseguir la colaboración de los familiares y los cuidadores de los pacientes.

Se necesitan estudios más amplios para un mayor conocimiento de la repercusión potencialmente global de la terapia antimicrobiana domiciliaria endovenosa sobre el control de las infecciones con microorganismos multirresistentes. Parece lógico suponer que al transferir pacientes con infecciones con microorganismos resistentes a múltiples fármacos desde el hospital al ámbito domiciliario se verá afectada de alguna manera la epidemiología de estos gérmenes a largo plazo²⁶. A primera vista se puede suponer que al derivar en la comunidad a los pacientes con infecciones con gérmenes resistentes a múltiples fármacos se podría ver aumentada la propagación de éstas cepas en el entorno del paciente y como consecuencia directa, en la comunidad. Otra posibilidad, probablemente más coherente desde nuestro punto de vista, es que al reducir el *pool* hospitalario de pacientes colonizados/infectados por microorganismos multirresistentes se evita la selección de cepas cada vez más resistentes y al mismo tiempo se puede obtener un decremento de la transmisión horizontal a pacientes hospitalizados por otras patologías o infecciones por gérmenes sensibles pero que son más susceptibles a infecciones sea por la deficiencia inmunitaria transitoria condicionada por la patología aguda o por la comorbilidad de base. Los contactos de los pacientes ingresados en las UHaD son mayoritariamente individuos inmunocompetentes menos susceptibles a las infecciones. Al retirar estos pacientes del medio hospitalario y realizar un tratamiento antimicrobiano correcto guiado por los antecedentes terapéuticos y por los

resultados microbiológicos se puede llegar a subsanar con éxito el foco infeccioso - *Divide et impera*.

V I . C O N C L U S I O N E S :

A pesar de una mayor tasa de reingresos inesperados, la TADE es una modalidad asistencial segura y eficaz en el tratamiento antibiótico intravenoso de infecciones causadas por gérmenes multirresistentes en pacientes en los que se realiza una adecuada selección que permita la administración de un correcto tratamiento farmacológico domiciliario. Serían necesarios trabajos científicos más amplios para estudiar el posible impacto global de la hospitalización a domicilio en el control de las infecciones causadas por gérmenes multirresistentes.

B I B L I O G R A F Í A :

1. Acar1 JF. - Consequences of bacterial resistance to antibiotic in medical practice. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl. 1):S17-8.
2. Antelo MC, Pestaña A - *Terapéutica antibiótica intravenosa domiciliaria en niños con fibrosis quística*. An Esp Pediatr. 1988; 28 Supl 31:55.
3. Antoniskis A, Anderson BC, Van Volkinburg EJ, Jackson JM, Gilbert DN - *Feasibility of outpatient self-administration of parenteral antibiotics*. West J Med 1978; 128: 203-6.
4. Apisarnthanarak A, Danchaiwijitr S, Khaw- charoenporn T, et al. - *Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand*. Clinical Infectious Diseases 2006; 42:768–75
5. Berman SJ, Johnson EW. *Out-patient parenteral antibiotic therapy (OPAT): clinical outcomes and adverse events*. Hawaii Med J 2001; 60:31–3
6. Corwin P, Toop L, McGeoch G, Than M, Wynn-Thomas S, Wells JE, Dawson R, Abernethy P, Pithie A, Chambers S, Fletcher L, Richards D - *Randomised controlled trial of intravenous antibiotic treatment for cellulitis at home compared with hospital*. BMJ. 2005 Jan 15;330(7483):129.
7. Corzo Delgado JE, Gómez-Mateos JM - *Stenotrophomonas maltophilia, un patógeno nosocomial de importancia creciente*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24(1):1-3
8. Cosgrove SE, Carmeli Y. - *The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes*. Clin Infect Dis 2003; 36:1433–1437.

9. Esposito S, Noviello S, Leone S, Tice A, Seibold G, Nathwani D, Scaglione F - *Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in different countries: a comparison*, International OPAT Registry, International Journal of Antimicrobial Agents - November 2004 (Vol. 24, Issue 5, Pages 473-478)
10. García Vázquez E, Gómez J. *Tratamiento de las infecciones relacionadas con procedimientos neuroquirúrgicos*. Rev Esp Quimioterap 2007;20:36-43.
11. Gómez J, García Vázquez E, Ruiz Gómez J - *Significación clínica de las resistencias bacterianas: una perspectiva histórica (1982-2007)*. Rev Esp Quimioter 2008;21(2): 115-122
12. Gómez J, Muñoz R, Baños V, Gómez G. *Tratamiento de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: perspectivas actuales y enfoque clínico del paciente*. Rev Esp Quimioterap 2005;18:318-27.
13. Livermore DM. - *Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact*. Clin Infect Dis 2003; 36(Suppl 1):S11-23.
14. Mendoza H, Casas J, Martínez-Martínez C, De la Maza I, Regalado de los Cobos J, Cía JM. - *Antibioterapia intravenosa en domicilio. Estudio de 515 casos*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23:396-401.
15. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. *Aminoglycosides: activity and resistance*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:727-37.
16. Montalto M, Dunt D. - *Home and hospital intravenous therapy for two acute infections: an early study*. Aust New Zealand J Med. 1997; 27: 19-23.
17. Nouwen JL. Controlling antibiotic use and resistance. Clin Infect Dis 2006;42:776-777.

18. Pardos-Gea J, Pérez-López J, San José Laporte A, Vilardell Tarrés M. - *Home intravenous antimicrobial therapy of hepatic abscess: safety, efficacy and predictive factor of hospital readmission*. Med Clin (Barc) 2010; 134(11):473-476.
19. Pérez-López J, San José Laporte A, Pardos-Gea J, Tapia Melenchón E, Lozano Ortín E, Barrio Guirado A, Vilardell Tarrés M. - *Safety and efficacy of home intravenous antimicrobial infusion therapy in older patients: a comparative study with younger patients*. Int J Clin Pract, August 2008, 62, 8, 1188–1192.
20. Pérez-López J, San José Laporte A, Alemán Mansó C, Pardos Gea J, Vilardell Tarrés M. - *Antibioticoterapia intravenosa domiciliaria: factores pronósticos de reingreso hospitalario*. Med Clin (Barc) 2008; 131(8):290-292.
21. Pitout JD. - *Multiresistant Enterobacteriaceae: new threat of an old problem*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008 Oct;6(5):657-669.
22. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud - *Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización - ENEAS 2005*. Ministerio de Sanidad y Consumo de España.
23. Pond MN, Newport M, Joanes D, Conway SP. - *Home versus hospital intravenous antibiotic therapy in the treatment of young adults with cystic fibrosis*. Eur Respir J. 1994; 7: 1640-4
24. Rao GG. - *Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria*. Drugs; 1998 Mar;55(3):323-330.
25. Richards DA, Toop LJ, Epton MJ, McGeoch RB, Town GI, Wynn-Thomas SMH, Dawson RD, Hlavac MC, Wemo AM, Abernethy PD. - *Home management of mild to moderately severe community-acquired pneumonia: a randomised controlled trial*. Med J Aust. 2005 Sep 5;183(5):235-8.

26. Rodríguez-Baño J y Pascual A. - *Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria?*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(9):505-6
27. Rodríguez Colomo O, Alvarez Lerma F, Alvarez Sánchez B, Oltra Chordá R, Barcenilla Gaité F, Cereijo Martín-Grande E, Cuñat de la Hoz J, Martínez Pellús A; - *Study Group on the use of active antibiotics against multiresistant gram positive cocci in critical patients. Use of antibiotics for the treatment of multiresistant gram positive cocci infections in critical patients*. *Med Intensiva*. 2008 Aug-Sep;32(6):263-271.
28. Rossolini GM, Mantengoli E. - *Treatment and control of severe infections caused by multiresistant Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005 Jul;11 Suppl 4:17-32.
29. Rubio Calvo C, Gil Tomás J, Gómez-Lus Centelles R. *Significado clínico de las resistencias bacterianas*. En: Gómez J, Gobernado M, editores. *Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos*. Madrid: Ergón, 2006; p. 27-38.
30. Rucker RW, Harrison GM - *Outpatient intravenous medications in the management of cystic fibrosis*. *Pediatrics*, 1974; 54: 358-60.
31. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. - *Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:1257-1262.
32. Shepperd S, Iliffe S - *Hospital at home versus in-patient hospital care (Cochrane Collaboration Review)*. The Cochrane Library 2008, Issue 4
33. Stamm WE, Stapleton AE. *Approach to the patients with urinary tract infections*. En: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editores. *Infectious diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;861-87.

34. Tice AD, Seibold G, Martinelli LP. - *Adverse effects with intravenous antibiotics with OPAT*. In: Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) (Chicago) [abstract 59]. Alexandria, VA: IDSA, 2002.
35. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. - *Practice Guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy*. Clin Infect Dis. 2004;38:1651-1672.
36. Williams DN, Raymond JL. - *Community-based parenteral anti-infective therapy (CoPAT): pharmacokinetic and monitoring issues*. Clinical Pharmacokinetics 1998;35:65–77.