



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

Departament de Medicina. Facultat de Medicina

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

Tesis Doctoral:

**Efectividad y seguridad del Tratamiento
Antibiótico Domiciliario Endovenoso
(TADE) en poblaciones vulnerables**

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR DE

Abel Mujal Martínez

Director de Tesis:

Dr. Joaquim Oristrell Salvà

Tutor de Tesis:

Dr. Albert Selva O'Callaghan

Servei de Medicina Interna, Parc Taulí Hospital Universitari. Sabadell

Universitat Autònoma de Barcelona

2016



Universitat Autònoma
de Barcelona

El Dr. JOAQUIM ORISTRELL SALVÀ, doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital de Sabadell y el Dr. ALBERT SELVA O'CALLAGHAN, profesor titular de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICAN: que la tesis doctoral titulada "EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DOMICILIARIO ENDOVENOSO (TADE) EN POBLACIONES VULNERABLES" presentada por ABEL MUJAL MARTÍNEZ, para acceder al título de Doctor en Medicina, se ha realizado bajo su dirección y su tutela, respectivamente, considerando que reúne los requisitos formales y científicos adecuados para su preceptiva lectura y defensa públicas.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firmamos la presente certificación en Sabadell, a día 15 de Diciembre de 2016.

Dr. Joaquim Oristrell Salvà

Dr. Albert Selva O'Callaghan

Abel Mujal Martínez

“The best way to find yourself is to lose yourself in the service of others”

Mahatma Ghandi

“Como el Buen Samaritano, no nos avergoncemos de tocar las heridas de los que sufren; más aún, tratemos de curarlas con obras concretas de amor”

Papa Francisco

A mis padres, a los que debo todo

A Marian, por su amor, comprensión y lealtad

*A mis hijos: Abel, María, Jaime y Pablo, por ser
el mejor regalo de mi vida*

AGRADECIMIENTOS:

- A mi director de tesis: Dr. Joaquim Oristrell, jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital Parc Taulí. Gracias por tu tiempo, tu paciencia y por compartir tus conocimientos conmigo.
- A los Profesores Miquel Vilardell y Jaime Guardia del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona por su calidad humana y profesional, por ser referentes para tantos internistas y porque ha sido un orgullo y un honor haberme formado como residente bajo su tutela.
- Al Dr. Antonio González del Hospital Vall d'Hebron y al Dr. Manel Bonastre del Hospital Parc Taulí por ser mis primeros maestros y guiarme en mis primeros pasos en la Medicina Interna.
- Al Dr. Joan Solá por confiar siempre en mí, por su apoyo incondicional, por su buen hacer y su calidad humana, y por ser mi amigo y mi jefe.
- A todo el equipo de la Unidad de Hospitalización a Domicilio del Hospital Parc Taulí, a Manolo y al equipo de enfermería por hacerme descubrir una variante de la hospitalización más humana y centrada en la globalidad del paciente.
- A los residentes (ya médicos adjuntos) de Medicina Interna que han colaborado en esta tesis; Dra. María Luisa Machado, Dra. Mireia Baylina, Dr. Juan Taján, por su colaboración, sus ganas de aprender y por hacer a sus adjuntos “rejuvenecer” mejorándonos en nuestras aptitudes y conocimientos.
- A mis pacientes, porque me hacen crecer como persona y médico cada día.
- A mi familia, lo más importante de mi vida, por su paciencia y cariño, por su apoyo y comprensión durante todos estos años. Sin ellos, esta tesis nunca habría salido adelante.

INDICE

1. Introducción.....	11
1.1. Concepto de TADE.....	12
1.2. Antecedentes históricos del TADE.....	13
1.3. Ventajas del TADE.....	14
1.4. Desventajas del TADE.....	15
1.5. Criterios para el establecimiento de un programa TADE.....	15
1.5.1. Composición y funciones de los miembros del equipo asistencial...	15
1.5.2. Selección del paciente candidato a TADE.....	17
1.5.3. Indicaciones del TADE.....	19
1.5.4. Procedencia de los pacientes.....	19
1.6. Criterios de selección de los antimicrobianos.....	19
1.7. Modalidades de administración.....	20
1.7.1. Intravenosa directa.....	20
1.7.2. Infusión por gravedad.....	21
1.7.3. Infusión mediante dispositivos electrónicos.....	21
1.7.4. Infusión mediante dispositivos elastoméricos.....	21
1.8. Accesos venosos.....	22
1.8.1. Catéteres periféricos cortos y de línea media.....	22
1.8.2. Catéteres centrales.....	22
1.8.3. Puertos subcutáneos (Port-a-cath®).....	23
1.8.4. Complicaciones de los accesos venosos.....	23
1.9. Efectividad y seguridad de los programas TADE.....	24
1.10. Resultados económicos de los programas TADE.....	31
1.11. Satisfacción de los pacientes en un programa TADE.....	32
1.12. Resultados del TADE en poblaciones específicas.....	33
1.12.1 Adictos a drogas vía parenteral (ADVP).....	33
1.12.2 Pacientes de medio rural.....	33
1.12.3 Pacientes ancianos.....	33
1.12.4 Pacientes provenientes de Urgencias.....	34
1.12.5 Pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes....	34
2. Hipótesis de trabajo y objetivos.....	36
2.1 Hipótesis de trabajo.....	37
2.2 Objetivos.....	37
3. Material y métodos.....	38
3.1 Características del hospital y población de referencia.....	39
3.2 Criterios de ingreso para TADE y método de administración.....	39
3.3 Registro TADE.....	41

4. Publicaciones.....	43
4.1 Artículo 1.....	44
Eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso en pacientes con patología infecciosa procedentes del servicio de urgencias	
4.2 Artículo 2.....	51
Safety and effectiveness of home intravenous antibiotic therapy for multidrug- resistant bacterial infections	
4.3 Artículo 3.....	61
Safety and effectiveness of outpatient parenteral antimicrobial therapy in older people	
5. Discusión.....	68
6. Conclusiones.....	75
7. Bibliografía.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS:

- **AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
- **ADVP:** Adicto a Drogas por Vía Parenteral
- **BAC:** Bacteriemia Asociada a Catéter
- **BJI:** Bone and Joint Infection
- **BLEE:** Beta-lactamasas de espectro extendido
- **BMR:** Bacterias Multirresistentes
- **BNMR:** Bacterias no Multirresistentes
- **CCIC:** Catéter Central de Inserción Central
- **CCIP:** Catéter Central de Inserción Periférica
- **CSPT:** Corporació Sanitària Parc Taulí
- **CVC:** Catéter Venoso Central
- **CVP:** Catéter Venoso Periférico
- **EA:** Efecto Adverso
- **HaD:** Hospitalización a Domicilio
- **HC:** Hospitalización Convencional
- **HIVAT:** Home Intravenous Antimicrobial Therapy
- **IACS:** Infecciones Asociadas a Cuidados Sanitarios
- **IDSA:** Infectious Diseases Society of America
- **IIA:** Infecciones Intra-Abdominales
- **IOA:** Infecciones Osteo-Articulares
- **IPPB:** Infecciones de Piel y Partes Blandas
- **ITU:** Infección del Tracto Urinario
- **MRSA:** Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*
- **MSSA:** Methicillin-Sensible *Staphylococcus aureus*
- **OPAT:** Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy
- **SAMR:** *Staphylococcus aureus* Meticilín-Resistente
- **SAMS:** *Staphylococcus aureus* Meticilín-Sensible
- **SEMI:** Sociedad Española de Medicina Interna
- **SSTI:** Skin and Soft Tissue Infection
- **SU:** Servicios de Urgencias
- **TADE:** Tratamiento Antibiótico Domiciliario Endovenoso
- **UTI:** Urinary Tract Infection

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto de TADE

Según la definición propuesta por Tice *et al.*, el tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio hace referencia a la administración, en días diferentes, de dos o más dosis de antibióticos por vía endovenosa, intramuscular o subcutánea a pacientes no ingresados, es decir, que no pernoctan en el hospital.¹

Se trata, por tanto, de un concepto amplio que engloba no sólo el tipo de antimicrobiano (antibacteriano, antifúngico, antiviral), sino también diferentes vías y modalidades de administración. En concreto, este procedimiento puede ser aplicado en el domicilio de los pacientes, en centros de atención primaria, en hospitales de día, en los servicios de urgencias (SU), etc. Todas estas posibilidades han dado lugar a la existencia de diversos términos para su denominación. El término más utilizado y difundido es el acrónimo anglosajón OPAT (*Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy*). Otro término existente es el también anglosajón HIVAT^{2,3} (*Home Intravenous Antimicrobial Therapy*) que aunque define mejor nuestro modelo asistencial ya que únicamente hace referencia al tratamiento de la infección en el domicilio del paciente, es menos utilizado en la literatura médica. Este término además destaca la utilización en exclusiva de la vía intravenosa para la administración del antibiótico.

En España el término utilizado casi en exclusiva es el de TADE (Tratamiento Antibiótico Domiciliario Endovenoso), siendo el más adecuado para destacar la importancia tanto del lugar (domicilio del paciente) como de la vía de infusión (endovenosa) con las que se realiza este procedimiento terapéutico.

En nuestro país, el TADE se presenta generalmente en el marco de la HaD (Hospitalización a Domicilio).⁴ La HaD es un modelo de organización asistencial que presta los cuidados de atención especializada a enfermos de alta complejidad, que por su estabilidad clínica y entorno sociocultural favorable pueden ser tratados en el domicilio.⁵ Se trata pues de un modelo asistencial con un perfil más intervencionista que las agencias de OPAT de EEUU. Las unidades de HaD surgen como una alternativa eficaz al ingreso hospitalario, capaz de proporcionar similares niveles de resolución diagnóstica, atención médica y tratamiento farmacológico al ofrecido en un episodio de hospitalización convencional (HC).⁶ Los avances en cirugía (procedimientos mínimamente

invasivos), en farmacología (con la aparición de nuevos fármacos), tecnológicos (tanto informáticos, facilitando la comunicación entre enfermo y servicios sanitarios, como la miniaturización de los dispositivos de infusión) han permitido la expansión de las unidades HaD en la mayoría de los países.⁷

En conclusión, entendemos el TADE como el dispositivo asistencial en que el hospital se desplaza al domicilio del paciente para llevar a cabo el tratamiento del proceso infeccioso, utilizando agentes antimicrobianos por vía parenteral (preferentemente endovenosa) y realizando todos los cuidados y controles de los enfermos que, de otro modo, deberían permanecer ingresados en el hospital.

1.2. Antecedentes históricos del TADE

Fue en los años 70 cuando se iniciaron las experiencias que ensayaban el uso de antimicrobianos por vía parenteral fuera del hospital. Así, en 1974, Rucker *et al.*,⁸ comunicaron los buenos resultados del TADE en 62 enfermos de fibrosis quística. Unos años más tarde, en 1978, Antoniskis *et al.*⁹ publicaron un primer estudio piloto de un programa TADE autoadministrado en pacientes con endocarditis infecciosa y osteomielitis. No se hallaron diferencias en cuanto a tasas de curación entre el grupo a estudio y el grupo control, observándose además un ahorro importante en cuanto a los costes de este modelo en comparación con la HC. A partir de este momento, las experiencias se sucedieron. A principios de los 80, Poretz organizó el primer programa de TADE en EEUU dirigido a enfermos estables con infecciones que requerían tratamiento parenteral de larga duración, como la osteomielitis, la endocarditis bacteriana, la artritis séptica, etc., obteniendo unos excelentes resultados clínicos y una reducción de costes.¹⁰

En España, el primer antecedente sobre antibioterapia domiciliaria parenteral surgió en 1988 cuando Antelo *et al.*¹¹ comunicaron en una reunión de neumología pediátrica la primera descripción de un programa de TADE en niños afectados de fibrosis quística con infecciones respiratorias. Desde entonces han ido apareciendo diferentes publicaciones demostrando la seguridad y efectividad del TADE en la población general y la extensión de su uso por todo el país. La

incorporación de nuevas unidades de HaD en los últimos años, actualmente son unas 110 en todo el Estado, la aparición de nuevos antibióticos con un mejor perfil de seguridad y un espectro de actividad más amplio y el incremento de los dispositivos de infusión han irrumpido en la práctica clínica diaria y han contribuido al auge del TADE.

1.3. Ventajas del TADE

Desde su introducción el TADE ha probado tanto su seguridad como su efectividad para el tratamiento de infecciones moderadamente severas en pacientes de bajo riesgo que requerían antibióticos intravenosos de forma prolongada.¹² La gran mayoría de estos estudios han sido realizados en poblaciones no vulnerables, siendo también escasos los estudios controlados randomizados comparando el TADE con el paciente ingresado en HC.¹³

Asimismo, la mayor parte de estos trabajos han demostrado que el TADE permite reducir los costes del ingreso hospitalario.^{14,15} Un estudio retrospectivo en el Reino Unido comparó el coste actual del TADE durante dos años con el coste teórico del paciente ingresado en HC por la misma patología y encontró que el TADE costaba el 47% del equivalente de los costes totales del paciente ingresado en HC.¹⁶

Además de reducir los costes directos, el TADE aumenta la capacidad de ingreso en HC, lo que puede utilizarse para ingresar más pacientes o para reducir de forma planeada el número de camas hospitalarias.

Finalmente existe evidencia de que el TADE se asocia a una menor tasa de infecciones asociadas a cuidados sanitarios. A pesar de preocupaciones teóricas sobre el uso de antibióticos de amplio espectro como la ceftriaxona, el riesgo de infección por *Clostridium difficile* parece bajo. Un meta-análisis de tres grandes cohortes de TADE en el Reino Unido encontraron que la tasa de infección por *C.difficile* fue del 0.1%.¹⁷

1.4. Desventajas del TADE

A pesar de los beneficios descritos, el paciente con TADE tiene un mayor riesgo clínico que el paciente ingresado en HC por el menor nivel de supervisión del equipo asistencial en su domicilio. En algún estudio publicado al menos el 25% de los pacientes sometidos a TADE presentaron algún efecto adverso, desde diarreas leves hasta infecciones severas de los accesos venosos.¹⁸ Toda la trayectoria clínica, desde la selección del paciente, la determinación del régimen terapéutico, el acceso venoso hasta la comunicación con otros equipos asistenciales o la monitorización durante el tratamiento pueden provocar numerosas oportunidades de error.¹⁹ Además, dado que el TADE se utiliza cada vez más en infecciones complejas y en pacientes con mucha comorbilidad, la posibilidad de efectos adversos no relacionados con la infección propiamente dicha aumenta. Una encuesta entre médicos norteamericanos que realizaban TADE encontró que el 68% de ellos había asistido, en el año precedente, a algún efecto adverso mayor en sus pacientes.²⁰

Otro riesgo potencial es el abuso de la antibioterapia endovenosa sobre la oral puramente porque existe una unidad de HaD capaz de realizar TADE. Similarmente, existe también el riesgo de escoger un antibiótico de amplio espectro en monodosis diaria respecto a un antibiótico potencialmente más eficaz pero de múltiples dosis diarias, únicamente por conveniencia del equipo asistencial de HaD.²¹

Finalmente algunos autores han hecho hincapié en que el TADE puede producir una sobrecarga de trabajo en los cuidadores de los enfermos.^{4,5}

1.5. Criterios para el establecimiento de un programa TADE

1.5.1 Composición y funciones de los miembros del equipo asistencial

El equipo asistencial para un programa TADE en HaD está compuesto por personal médico y de enfermería, el propio paciente y su cuidador y el farmacéutico hospitalario.²² En España los equipos TADE pueden depender directamente de la dirección médica del hospital o bien pueden estar

integrados en una especialidad hospitalaria como medicina interna, hematología, pediatría, etc. teniendo como referentes a sus propios especialistas o bien a los de enfermedades infecciosas o microbiología.

En la mayor parte de los centros, el facultativo de HaD es el coordinador del dispositivo asistencial y el responsable de la atención médica a los enfermos. Por un lado realiza conjuntamente con enfermería la valoración inicial del paciente candidato a TADE decidiendo si cumple los criterios de ingreso.²³ Por otro lado prescribe el tratamiento a seguir, decidiendo los controles y exploraciones complementarias que el paciente precisa. Es además el encargado de coordinar las intervenciones con otros médicos y con el resto de los miembros del equipo asistencial.²⁴ Por último el facultativo es el responsable del alta del paciente y de organizar su seguimiento.²²

El personal de enfermería de HaD es el responsable de la preparación y dilución del antibiótico, del registro y resolución de las incidencias en el acceso venoso, del registro de las constantes vitales, de la obtención de muestras biológicas para los estudios analíticos y microbiológicos necesarios, de llevar a término el plan terapéutico establecido y de instruir a los pacientes en efectos adversos, autoadministración y manejo de dispositivos.^{25,26} Los auxiliares de enfermería son los encargados de la preparación y mantenimiento de todo el material.

El paciente y/o sus cuidadores deben cumplir los criterios de ingreso en un programa TADE en HaD, estar correctamente informados y entender los beneficios, los riesgos y las posibles complicaciones de la antibioterapia endovenosa.²⁵ También deben estar adiestrados en el reconocimiento de complicaciones y cómo actuar en el caso de producirse, y en el manejo de los dispositivos de infusión en el caso de que sea preciso (autoadministración, dispositivos electrónicos).²²

El farmacéutico es el responsable de preparar las diluciones del antibiótico según la modalidad de administración que se vaya a utilizar y según la estabilidad del fármaco a infundir así como de proporcionar el resto de

medicación necesaria y de asesorar en cuestiones de posibles interacciones medicamentosas.²⁴

1.5.2 Selección del paciente candidato a TADE

El factor fundamental para garantizar el éxito de un programa de TADE es la adecuada selección de los pacientes.²⁵ Es importante contar con la predisposición del paciente a ingresar en régimen de HaD. Por ello, se recomienda recabar de los enfermos la firma de un consentimiento informado como garantía de una adecuada información previa y de su voluntad de efectuar el ingreso en esta modalidad. En la tabla 1 se muestran los criterios generales de ingreso en una unidad de HaD y los específicos de ingreso para TADE recomendados por Mirón *et al.* en los protocolos de TADE de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).^{1,22,25}

Tabla 1. Criterios de ingreso en HaD y en un programa TADE

<i>Criterios generales de ingreso en una unidad de HaD</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Voluntariedad del paciente y familiar/cuidador • Disponibilidad de comunicación telefónica • Residencia dentro del área de cobertura • Condiciones higiénicas del domicilio y socio-familiares adecuadas • Ausencia de descompensación aguda de patología psiquiátrica y de abuso activo de alcohol o drogas • Estabilidad clínica y hemodinámica del paciente
<i>Criterios de ingreso en un programa TADE</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de administración de antimicrobiano endovenoso por no existir otras opciones o no ser recomendables • Disponibilidad de acceso venoso adecuado en calibre y localización al tipo de fármaco y la duración prevista del tratamiento • Administración de la primera dosis del antibiótico en el hospital salvo en casos seleccionados • Nivel de comprensión y colaboración adecuado del enfermo y el cuidador acerca del tratamiento propuesto.

Dentro de los criterios generales de ingreso en HaD, todos los autores coinciden en que para que el TADE sea seguro y efectivo, el paciente tiene que estar en situación de estabilidad clínica y hemodinámica. Definimos estabilidad clínica en procesos infecciosos como la situación de aquellos pacientes que están apiréticos, con constantes vitales normalizadas y curso de la infección estabilizado o razonablemente no en progresión.²³

Entre los criterios de inclusión en un programa TADE cabe señalar como fundamental un nivel adecuado de comprensión y de colaboración del enfermo y cuidador. En los casos de autoadministración los factores dependientes del propio paciente, el cuidador y su entorno, son críticos para el éxito del tratamiento (agudeza visual, mental o auditiva, destreza manual, fuerza, etc.).²³

High resume en unas preguntas la adecuación o no de un programa TADE (Tabla 2). Si la respuesta a todas estas preguntas es afirmativa, el TADE puede ser una buena opción de tratamiento para procesos infecciosos en situaciones de estabilidad clínica.²⁷

Tabla 2. Preguntas de High para valorar la adecuación del programa TADE

1. ¿Es necesario el tratamiento endovenoso y no existen otras opciones vía oral con una eficacia equivalente?
2. ¿El lugar de tratamiento (domicilio) es adecuado?
3. ¿Existe estabilidad clínica?
4. ¿El cuidador o el enfermo entienden y pueden realizar correctamente las indicaciones del tratamiento?
5. ¿Está garantizada la comunicación?

1.5.3 Indicaciones del TADE

En muchas ocasiones las indicaciones del TADE corresponden a procesos infecciosos que requieren tratamientos prolongados (osteomielitis, infección de prótesis articulares...) pero en otras corresponden a tratamientos antibióticos de corta duración pero en infecciones con mayor compromiso clínico (neumonías, pielonefritis complicadas, etc.). Por tanto cuando se cumplen los criterios generales de ingreso en HaD y los específicos para la administración de antibioterapia endovenosa, cualquier infección es susceptible de tratamiento en el domicilio.

1.5.4 Procedencia de los pacientes

Los pacientes pueden provenir de las salas de HC con la finalidad de continuar el tratamiento antibiótico prescrito en planta o bien provenir de otras áreas en un intento de evitar el paso del paciente por la planta de hospitalización. Así, en los últimos años muchas unidades de HaD han visto aumentar la frecuencia de los pacientes derivados de los SU, de las áreas de corta estancia, hospitales de día, consultas externas, domicilio, centros residenciales o atención primaria.

1.6. Criterios de selección de los antimicrobianos

El conocimiento de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del producto a infundir es uno de los aspectos más determinantes a la hora de elegir un antimicrobiano para su administración en un programa TADE, pues dichas características van a condicionar la modalidad de infusión (manual o mecánica) y la elección del acceso vascular.²⁵

La estabilidad del producto es el parámetro, y a su vez el limitante más importante dentro del TADE pues va a condicionar en muchos casos la adopción de alternativas a la administración de los antimicrobianos como podría ser la utilización de bombas de infusión o requerir programas de autoadministración.²⁸⁻

³⁰ Hay que diferenciar la estabilidad del antibiótico reconstituido y una vez

diluido, así como si la reconstitución y dilución se ha realizado en campana de flujo laminar o no.

La semivida media del producto condiciona la posología (dosis diarias a infundir), por lo que parecen idóneos para su utilización aquellos fármacos que por su larga vida media puedan administrarse en dosis única diaria ya que reducen las cargas de trabajo, se minimizan las complicaciones (infección de catéter secundaria a la manipulación de los accesos venosos) y ocasiona menos interferencias en las actividades del paciente. No obstante, en ocasiones, el tratamiento de bacterias multirresistentes (BMR) obliga a tratamientos con fármacos de vida media corta que exigen múltiples dosis.

Otras propiedades a tener en cuenta son el pH, la osmolaridad y la capacidad irritante del producto, de cara a minimizar potenciales complicaciones como es la flebitis química. No menos importantes son el tipo de diluyente y la posible incompatibilidad con otros fármacos, por lo que se debe consultar siempre la ficha técnica del producto.

1.7. Modalidades de administración

La selección de una u otra modalidad de administración, dependerá de las características del fármaco a infundir (estabilidad tras su dilución a temperatura ambiente y en nevera, perfil de seguridad, volumen mínimo de la dilución y número de dosis), de las características del paciente/cuidador y de los recursos disponibles en cada centro.³¹

1.7.1 Intravenosa directa:

Consiste en la administración intravenosa directa de 10-20 ml de solución mediante jeringa en 3-5 minutos. Requiere la presencia del personal sanitario y sólo será posible cuando lo permitan las características del fármaco. Como ventajas presenta un bajo coste y ahorro de tiempo y como inconveniente que no es aplicable a todos los antimicrobianos.

1.7.2 Infusión por gravedad

La infusión por gravedad del fármaco diluido es una modalidad sencilla y económica y se suele utilizar para tiempos de infusión mayores de 5 minutos. A pesar de que habitualmente se utilizan con sistemas reguladores de flujo, la velocidad de infusión no es exacta y debe evitarse en aquellos fármacos que requieren una velocidad constante de infusión. Su facilidad de manejo permite la autoadministración por el paciente y la familia tras un período de entrenamiento, lo que facilita su uso en terapias que precisan múltiples dosis, siempre y cuando la estabilidad del fármaco diluido lo permita.

1.7.3 Infusión mediante dispositivos electrónicos

Las bombas de perfusión electrónicas con multiprogramas, permiten tanto la infusión continua del antimicrobiano como la administración intermitente de varias dosis o bien una combinación de ambas. No requieren la colaboración del paciente/cuidador lo que conlleva por tanto una menor manipulación del acceso venoso. Como ventajas destacan su portabilidad y el permitir cualquier frecuencia de infusión, incluida la continua, siendo su principal inconveniente el coste del material fungible que precisa.

1.7.4 Infusión mediante dispositivos elastoméricos

Los infusores elastoméricos están constituidos por un globo hinchable o reservorio, habitualmente de silicona, rodeado por una carcasa protectora con un punto de inyección para la entrada de medicación. Se trata de dispositivos no electrónicos, portátiles y desechables que permiten una infusión continua de medicamentos. Se dispone de distintos volúmenes de capacidad y distintas velocidades de flujo lo que permite una amplia variedad de tiempos de perfusión. Son de manejo muy sencillo y facilita la autoadministración del antibiótico lo que permite llevar a cabo TADE complejo en el domicilio del paciente, combinando diversos antimicrobianos

y varias dosis al día, lo que a veces es esencial en el tratamiento de BMR. Tienen el inconveniente del coste y de que no existe sistema de aviso en caso de interrupción de flujo.

1.8. Accesos venosos

La adecuada elección del acceso venoso, es clave para el éxito del TADE y dependerá de las características del fármaco a infundir (osmolaridad, pH y capacidad vesicante), número de dosis diarias, duración del tratamiento, y las características propias del paciente.³²

1.8.1 Catéteres periféricos cortos y de línea media

Se usan en terapias de corta duración, en general de menos de 7 días.³³ Los catéteres venosos periféricos (CVP) cortos (tipo Abbocath®) son aquellos cuya longitud no sobrepasa las 8 cm, usualmente se insertan en las venas de la mano y de antebrazo y son los más utilizados en domicilio. Los CVP de línea media son dispositivos entre 8 a 25 cm de longitud. Se colocan generalmente en una vena del brazo superior, y la punta termina por debajo del nivel de la línea axilar.

1.8.2 Catéteres centrales

Los catéteres venosos centrales (CVC) son aquellos cuyo extremo distal se localiza en el tercio proximal de la vena cava superior, aurícula derecha o vena cava inferior. Pueden ser de una o varias luces. Se pueden diferenciar entre los de inserción central (CCIC) y los de inserción periférica (CCIP) a través de la vena basílica, cefálica o braquial. Están indicados cuando el acceso periférico es difícil, en tratamientos prolongados, generalmente de duración superior a una semana o en la administración de antibióticos irritantes o que requieran de múltiples dosis al día.³³ Son de mayor

duración que los periféricos y permiten la infusión de soluciones de elevada osmolaridad.

1.8.3 Puertos subcutáneos (Port-a-cath®)

Consisten en un reservorio subcutáneo con una membrana que permite el acceso con aguja desde el exterior. Se emplean para tratamientos de larga duración con pautas de administración espaciadas como son los tratamientos quimioterápicos antineoplásicos, siendo su utilización en el TADE infrecuente.

1.8.4 Complicaciones de los accesos venosos

Las complicaciones más comunes de los catéteres venosos son la obstrucción, la flebitis y la extravasación. Con menor frecuencia se puede producir fragmentación o migración del catéter, trombosis o perforación de la vena, o ulceración y celulitis en el lugar de inserción. Sin embargo, la complicación que comporta un mayor riesgo y se asocia con un mayor consumo de recursos es la bacteriemia asociada a catéter (BAC). El riesgo de infección difiere según el acceso vascular utilizado y la localización del mismo.

El riesgo de bacteriemia es menor en catéteres periféricos que en centrales y entre los periféricos es menor en los catéteres de línea media, que en los catéteres cortos. Entre las vías centrales el riesgo de BAC es menor en los CCIP, en las totalmente implantadas y en las tunelizadas. A mayor número de luces y más días de catéter más riesgo de infección.³³ Siempre que sea posible, es preferible la inserción de los catéteres guiada por ecografía porque ha demostrado disminuir el riesgo de infección.^{33,34}

1.9. Efectividad y seguridad de los programas TADE

En las últimas dos décadas, diferentes estudios han analizado la efectividad del TADE en el tratamiento de infecciones graves en situación de estabilidad clínica. Las características principales de los estudios publicados en lengua inglesa (tipo de infección, microorganismos implicados, tratamientos antibióticos usados y resultados obtenidos) se detallan en la Tabla 3. A excepción de la serie de Theocharis *et al.*³⁵, caracterizada por la inclusión de pacientes muy ancianos con elevada comorbilidad y mortalidad cercana al 30%, la gran mayoría de estudios efectuados en infecciones graves, pero en situación de estabilidad clínica, obtuvieron cifras de curación entorno al 90% observándose resultados similares en series con predominio de infecciones osteo-articulares (IOA), infecciones de piel y partes blandas (IPPB) o infecciones del tracto urinario (ITU) (Tabla 3). Las tasas de reingreso oscilaron entre el 3,6 y el 12,6% en las distintas series (Tabla 4).

En España el TADE es realizado en el domicilio del paciente por unidades de HaD, lo que le confiere una serie de características propias que lo diferencian del modelo de TADE de los países anglo-sajones.³⁶ Este modelo de TADE ha sido recientemente reportado por Mirón *et al.*³⁷ siendo su serie la más extensa realizada en centros españoles y una de las más importantes a nivel mundial publicada en lengua inglesa. Dicho estudio, que analiza más de 4.000 episodios de TADE efectuados en 28 unidades de HaD del país, obtuvo unos resultados de curación o mejoría en el 92% de los episodios, con una tasa de reingresos del 7,4% y una mortalidad de tan solo 1,2%, similares a los obtenidos por los grupos más pioneros en esta modalidad de tratamiento.

Con respecto a la seguridad del TADE, existen dos categorías de efectos adversos (EA) de particular interés, la relacionada con los accesos venosos y la relacionada con los fármacos. Las complicaciones relacionadas con los accesos venosos incluyen las infecciones de la misma, asociadas o no a bacteriemia, las obstrucciones, las extravasaciones y las trombosis. Las tasas de complicaciones relacionadas con los accesos venosos fueron relativamente uniformes, entorno al 3.2-5.3 por 1.000 días de acceso venoso (Tabla 5), siendo infrecuente la necesidad de reingreso hospitalario por este motivo.³⁸ En el estudio de Mirón *et*

al., la tasa de complicaciones relacionadas con la vía de acceso venoso que obligaron al paciente a ser derivado al hospital fue tan solo del 0.6%.³⁷

Los EA secundarios a la medicación fueron muy variables en los diversos estudios publicados. Así pues, el porcentaje de pacientes con EA a los antibióticos que obligaron a un cambio en el tratamiento oscilaron entre el 0,5% y el 9,8% según la serie.^{15,16,29,37,39,40}

A pesar de que la autoadministración del TADE es muchas veces conveniente para el paciente y puede ahorrar muchas visitas del equipo asistencial, conlleva dudas sobre su seguridad, particularmente con respecto a las complicaciones en los accesos venosos. Pocos estudios hay sobre ello, los datos del grupo de Glasgow sugieren que la autoadministración es segura ya que los que realizaron autoadministración tuvieron una menor tasa de infecciones de vía que el resto de pacientes.³⁰ En el estudio de Singapur,³⁹ el TADE se administró en el hospital de forma ambulatoria (hospital de día), o bien en el domicilio ya fuese por parte de cuidadores acreditados (self-OPAT) o por cuidadores externos entrenados (homecare-OPAT). Se encontró que los pacientes en régimen de “homecare-OPAT” tuvieron un mayor riesgo de empeoramiento clínico cuando se ajustó por otros factores. El “homecare-OPAT” se ofreció a pacientes ancianos con movilidad e independencia limitada lo que hace pensar que esta mayor necesidad de cuidados en el domicilio era un marcador de múltiples comorbilidades o de un peor estatus funcional. Un reciente estudio español en lengua inglesa publicado por el grupo de Pajarón *et al.* evidenció que la autoadministración del TADE fue segura y efectiva en el tratamiento de la endocarditis infecciosa con una tasa de reingreso del 12.5%.⁴¹

Tabla 3. Principales publicaciones sobre TADE en inglés

Centre (study period)	OPAT episodes	Top diagnoses	Top organisms	Top antibiotics	Outcomes	When outcomes assessed	Duration of OPAT	Comments
Singapore (2006-2011) ³⁹	2229 (first episodes)	BJI, UTI	E. coli, K.pneumoniae	Ceftriaxone	84% completed as planned	At completion	15 days (median)	Two-center prospective database; most patients received "hospital OPAT" outcomes.
Glasgow, UK (2001-2010) ³⁰	2233 (first episodes)	SSTI (53%), BJI (24%)	MRSA, MSSA	Ceftriaxone	Cure/improvement 92.4%	At OPAT completion and 1-month survey	6 days (median)	Single-center prospective database; most patients (77%) received OPAT at hospital
Attica, Greece (2009-2010) ³⁵	91	Pneumonia (50%), UTI (27%), GI (10%)	N/S	Ampi-Sulbac	Cure 72.5%; mortality 27.5%	N/S	4.7 days (mean)	Retrospective study; elderly population; all patients received home OPAT
Cleveland Clinic, OH, USA (2007-2010) ³⁸	9471	BJI (22%)	S.aureus	Vancomycin	N/S	N/S	N/S	Outcomes not detailed
Birmingham, UK (2007-2010) ⁴²	140	SSTI (91%)	N/S	Ceftriaxone	Non-failure 94.3%	N/S	4.4 days (mean) (SSTI only)	Delivered by Acute Medicine Department
Ann Arbor, MI, USA (2000-2003) ⁴³	231	BJI (52%) bacteraemia (14%)	S.aureus	Vancomycin	Non-failure 92%	At completion	30 days (mean)	Retrospective study; population of US veterans; 99% male, mean age 58 years
Saudi Arabia (2005-2007) ²⁹	155	BJI (42.8%), UTI (23.7%)	Pseudomonas spp., E.coli	Meropenem, Cefepime	86% successful completion	At completion	20.6 days (mean)	Retrospective study; all patients treated with HHU daily nurse visit
Sheffield, UK (2006-2008) ¹⁶	334	SSTI (59%)	N/S	Ceftriaxone	Cure/improvement 87%	At completion	12 days (mean)	Single-center prospective database;80% self-administered OPAT
Dublin, Ireland (2006-2009) ²⁹	60	BJI (50%), SSTI (17%)	MRSA, MSSA	Vancomycin	Cure 92.8%	N/S	16 days (median)	Single-center prospective database;80% self-administered OPAT
London, UK (2004-2008) ¹⁵	303	SSTI (33%), BJI (31%)	MRSA, MSSA	N/S	>95% Infection resolution	N/S	24 days (median)	Mainly home OPAT with nurses
Auckland, New Zealand (2000-2002) ⁴⁰	107	BJI (60%)	MSSA	β -Lactams	88% cure	N/S	22 days (median)	Single-center prospective database; 94% self-administered; SSTI accounted for 7.5% of diagnoses
Spain (2011-2013) ³⁷	4416	Respiratory (29.8%), UTI (26.8%)	E.coli, Pseudomonas spp.	Ertapenem Ceftriaxone	Cure/improvement 92%	At OPAT completion and 1 month after-discharge	13.3 days (median)	28 center retrospective study. Data from Spanish OPAT Registry. Delivered by HHU

Tabla 4. Tasas de reingreso de las cohortes sometidas a TADE

Cohort (no. of OPAT episodes)	Re-admission rate (unplanned re-admission rate)	No. of line-related re-admissions	No. of non-line-related re-admissions
Glasgow, UK (2233) ³⁰	11.7% (9.1%)	11	251
Sheffield, UK (334) ¹⁶	6.3%	2	19
London, UK (303) ¹⁵	7.6%	2	21
Saudi Arabia (155) ⁴⁴	8.5%	4	9
Dublin, Ireland (60) ²⁹	11%	6	1
Singapore (2229) ³⁹	12.6% (9.0%)	16	265
Birmingham, UK (140) ⁴²	3.6%	0	5
Spain (4416) ³⁷	7.4%	29	236

Tabla 5. Complicaciones de las vías en las diferentes cohortes

OPAT cohort	Line complication rate per 1000 line-days
Glasgow, UK ³⁰	3.2 (all line events)
Saudi Arabia ⁴⁴	0.97 (only infections)
Dublin, Ireland ²⁹	3.9 (all line events)
New Zealand ⁴⁰	5.3 (all line events)
Ann Arbor Veterans, MI, USA ⁴³	2.3-3.0 (occlusions only)

Con respecto a las publicaciones en lengua española de los últimos años, el TADE también se ha mostrado efectivo, con un perfil de infecciones en el que predominan las infecciones respiratorias y las ITU, muy diferente al perfil de las infecciones tratadas en publicaciones anglo-sajonas. El modelo de TADE en nuestro país se basa en que éste es llevado a cabo por el personal médico y de enfermería de las unidades de HaD en el domicilio del paciente. Estas unidades dependen de los hospitales y su personal tiene dedicación específica a esta actividad, realizando un seguimiento y control diario de los pacientes y visitas a domicilio según los requerimientos de cada caso.^{5,45} Los médicos tienen formación hospitalaria y su disponibilidad para realizar visitas domiciliarias permite atender a pacientes con procesos más severos, más dependientes y en una fase más aguda de la enfermedad a diferencia del modelo anglo-sajón.⁴⁵ (Tabla 6)

Los resultados de las publicaciones en lengua española y descritos en tabla 6 son generalmente comparables en cuanto a tasas de curación/mejoría, reingresos y complicaciones con el US OPAT Outcomes Registry que reportó una mejoría clínica en el 96.6% de 7.892 casos una década atrás.^{12,46}

Repasando las características de las series publicadas en lengua española con mayor número de pacientes (Tabla 6), vemos que el artículo de Goenaga *et al.* incluye a pacientes relativamente jóvenes con una media de edad de 56 años en el que predominan las infecciones respiratorias. Sin embargo en este artículo sólo el 79% de los tratamientos fue intravenoso.⁴⁸

En la serie de Mendoza *et al.* se estudiaron de forma retrospectiva 515 casos recogidos durante 6 años. En este grupo predominaron las ITU. El porcentaje de pacientes que mejoraron fue más bajo que en otras series (79%) con una tasa de reingresos más alta (18%). En este estudio el 90% de los pacientes que ingresaron desde urgencias presentaron una evolución favorable, un porcentaje más elevado que los provenientes de dispositivos de HC.⁵⁰

Tabla 6. Principales publicaciones sobre TADE en lengua española

Autor (año publicación)	Pacientes/Episodios TADE	Tipos de infección	Microorgan	Antibióticos	Resultados	Evaluación resultados	Duración del TADE	Comentarios
Antelo MC (1987) ¹¹	12	Fibrosis quística	P.aeruginosa	Ceftazid	No consta	No consta	No consta	Comunicación a congreso
Hazas J (1998) ⁴⁷	120	IOA, IPPB	No consta	Cefalosp, Aminog	91% mejoría	Al completar TADE	17 días	Reducción estancia hospitalaria casi 70%
Goenaga MA (2002) ⁴⁸	325	Respi, IOA, digestivas	P.aeruginosa, CMV, SAMS	Ceftriax, Gancic Ceftazid, Tobra	93% completa tratamiento	Al completar TADE	16 días	79% tratamientos fue ev, 21% vía im.
Girón RM (2004) ⁴⁹	56	Fibrosis quística	P.aeruginosa	Ceftazid, Tobra	De 90 ciclos de TADE, 62 reingresan	Al completar TADE	12 días	
Mendoza H (2005) ⁵⁰	515	ITU, Respi	E.coli, P.aeruginosa	Ceftriax, Aminog Glucopep	79% alta, 7% reingreso por causa infecciosa	Al completar TADE	8 días	
Regalado J (2006) ⁵¹	369	Pielonefritis aguda	E.coli	Cefonicid, Ceftriax, Genta	4,3% Reingresos	Al completar TADE	3 días	Proviene de Urgencias
Horcajada JP (2007) ⁵²	1449	CMV, neumonía, ITU, IPPB	No consta	Ceftriax, Cloxa, Ampí, Cefepime, Gancic	86% mejoría, 14% reingresos	Al completar TADE	No consta	8% autoadministración Pacientes VIH reingresaron más
Pardos-Gea (2010) ⁵³	30	Abscesos hepáticos	K.pneumoniae	Ertapenem Ceftriax	80% alta 20% reingresos	Al completar TADE y al año post-alta	25 días	Mayor tamaño absceso y su menor reducción fueron factores de reingreso
Cervera C (2011) ⁵⁴	72	Endocarditis	S.bovis	Ceftriax, Cloxa	84% alta Reingresos 16%	Al completar TADE	17 días	Glucopéptidos factor de reingreso
Pérez-López (2012) ⁶³	487	Respi, ITU, IPPB	P.aeruginosa, E.coli-BLEE, SAMR	Ceftriax, Ertapenem Ceftazid	79.3% alta 20.7% reingresos 26.8% reing 3 mes.	Al completar TADE y 3 meses post-alta	13 días	Las infecciones por BMR reingresaron más durante el TADE y a los 3 meses.

Regalado *et al.* publicaron una serie recogida durante 10 años de 369 episodios con pielonefritis aguda exclusivamente. Todos los pacientes provenían del servicio de urgencias y sólo hubo 9 casos en los que el germen identificado fue resistente al tratamiento empírico inicial.⁵¹

Por otro lado Horcajada *et al.* analizaron los pacientes incluidos durante 7 años en su programa de TADE. Es un estudio peculiar en el que el porcentaje de pacientes con infección por el VIH incluidos en el programa pasó del 90% en el primer año al 23% en el último año. La infección por citomegalovirus fue el proceso tratado con mayor frecuencia durante los tres primeros años del estudio, siendo las infecciones bacterianas el diagnóstico de inclusión más frecuente en los años siguientes. Es uno de los pocos estudios en lengua castellana en que se utilizó en una parte de los casos la autoadministración del antibiótico por parte del paciente o cuidador.⁵²

Más recientemente el grupo del Hospital Clínic de Barcelona publicó un estudio prospectivo de 10 años sobre la eficacia y seguridad del TADE en la endocarditis infecciosa. Cervera *et al.* recogieron 73 casos (42 sobre válvula nativa, 23 sobre válvula protésica y 8 sobre marcapasos). Un 16% de sus pacientes requirieron reingreso en HC por complicaciones, de los cuales un 4% murieron. En su serie el único factor predictivo de reingreso hospitalario fue el uso de glucopéptidos. No hubo diferencias en los resultados clínicos entre las endocarditis causadas por estreptococos del grupo viridans, *S.aureus* y estafilococos plasmó-coagulasa negativos.⁵⁴

1.10. Resultados económicos del TADE

Paladino y Poretz¹² describen que a pesar de que el coste del TADE tiende a ser menor que el del paciente ingresado en HC, se necesita un análisis fármaco-económico comparando estas dos modalidades. Este análisis debería tener en cuenta factores como la potencial reducción de las infecciones nosocomiales, los costes del reingreso hospitalario y factores propios del paciente como la capacidad de retomar su trabajo.

En la ausencia de estos estudios, la mayoría de los datos económicos existentes sugieren que el TADE ahorra costes tanto evitando ingresos hospitalarios como reduciendo estancias. Sin embargo, estos datos son limitados ya que provienen de una perspectiva puramente hospitalaria, sin tener en cuenta las diferencias existentes entre las financiaciones de los sistemas sanitarios de los países.

Uno de los resultados económicos más reportados es el ahorro de días de ingreso hospitalario ("inpatientbed-saved days"). El grupo de Glasgow halló un ahorro de 39.035 días en 10 años para 2.638 ingresos para TADE,¹⁴ mientras que el de Londres encontró un ahorro de 7.394 días de ingreso hospitalario en 44 meses para 303 ingresos para TADE.¹⁵

El grupo de Sheffield compara los costes del TADE con los costes de los pacientes ingresados en HC y describe un ahorro estimado entre 393.370£ y 890.463£ entre 2006-2007, con 4.034 días de estancia hospitalaria ahorrados. Las infecciones más frecuentes en este estudio fueron las IPPB en un 59% de los casos, aunque sólo contribuyeron a un ahorro del 24% de días de estancia hospitalaria, lo que sugiere la corta duración del TADE en las IPPB.¹⁶

El grupo de Arabia Saudí con un espectro diferente de tipos de infección, estimó un ahorro en el TADE del 61% con respecto a la HC en los 155 pacientes tratados entre 2005 y 2007.⁴⁴

En España se ha realizado recientemente un estudio del coste del TADE en tres hospitales del Sistema Nacional de Salud comparándolo con el coste del ingreso en HC. Se incluyeron un total de 1.324 episodios de TADE siendo las infecciones más frecuentes las ITU complicadas y/o por BMR (29.8%), seguidas

de las infecciones respiratorias (23.2%) y las infecciones intra-abdominales (IIA) (19.9%). Los antibióticos más utilizados fueron ertapenem (32.3%), ceftriaxona (25.2%) y piperacilina-tazobactam (11.4%). La mediana de la duración del TADE fue de 8 días con una mediana de estancia en HaD de 10 días, evitándose la HC en el 34.8% de los casos. El 91.5% de los pacientes evolucionaron a la curación/mejoría de su proceso infeccioso y pudieron ser dados de alta. En los dos años de duración del estudio se ahorraron 18.493 días de ingreso hospitalario. El coste-día del ingreso en HC fue de 518€/día, mientras que en HaD fue de 98€/día, lo que supone un ahorro del 81%. Si consideramos el coste global de toda la estancia hospitalaria, el ahorro fue del 46%.⁵⁵

No todos los estudios han demostrado beneficios económicos. Yong *et al.* compararon los pacientes sometidos a TADE con un grupo equivalente de pacientes ingresados en HC teniendo en cuenta costes actuales y resultados clínicos. Encontraron que mientras el coste del TADE era la mitad del coste del paciente ingresado en HC, el coste global era muy similar cuando se consideraban los resultados clínicos.⁵⁶ Todos estos estudios ilustran que los costes del TADE varían entre países y entre los diferentes sistemas de salud, como pasa con muchas otras formas de tratamientos sanitarios.

1.11. Satisfacción de los pacientes en un programa TADE

Muchos de los estudios sobre TADE han incluido alguna clase de encuesta sobre satisfacción. El grupo de Sheffield tuvo una tasa de respuesta del 61%; de los que respondieron a la encuesta, todos excepto uno volverían a escoger realizar TADE de nuevo.¹⁶ En el grupo de Londres hubo un 47% de respuestas y 81 de 84 volverían a escoger realizar TADE otra vez.¹⁵ En Dublín todos los pacientes fueron encuestados y todos contestaron que volverían a escoger realizar TADE. Los pacientes explicaron que preferían estar en su hogar para poder reanudar sus actividades diarias lo antes posible.²⁹

En un estudio realizado en Canadá, Goodfellow *et al.* entrevistaron a 132 pacientes sometidos a TADE, primero a las 48 horas del alta y después entre los 26-30 días tras el alta. La mayoría de los pacientes tenían osteomielitis, endocarditis o infección de marcapasos. El 61% contestaron ambas encuestas,

reflejando mejorías significativas en su capacidad física, dolor y problemas emocionales al pasar del hospital al domicilio.⁵⁷

1.12. Resultados del TADE en poblaciones específicas

A medida que el TADE se ha ido extendiendo geográficamente, han ido aumentando sus indicaciones¹⁵ y recientemente han ido apareciendo trabajos en pacientes que tradicionalmente han tenido dificultades para ser tratados en programas TADE.

1.12.1 Adictos a drogas vía parenteral (ADVP)

Un estudio de 2010 de Ho *et al.* describe el uso de TADE en ADVP en Singapur, en el que fueron tratados 29 pacientes ADVP cuidadosamente seleccionados. La endocarditis infecciosa fue el diagnóstico más frecuente y el SAMS fue el microorganismo más frecuente. Se utilizaron CCIP y no se objetivaron complicaciones con el catéter ni muertes.⁵⁸

1.12.2 Pacientes de medio rural

White *et al.* reportaron el TADE de IOA durante dos años en la Australia tropical. Incluyen 55 pacientes tratados en diferentes localizaciones (hospital, clínicas, domicilio, hostales, prisiones). Hubo siete efectos adversos a fármacos pero no hubo complicaciones en las vías de acceso venoso. El 84% de las IOA se trataron con éxito, aunque no se analizaron según la localización geográfica.⁵⁹

1.12.3 Pacientes ancianos

Pocos estudios existen sobre TADE en el paciente anciano. El estudio del grupo de veteranos Ann Arbor demostró una eficacia similar del TADE cuando se compararon los pacientes varones de <60 años con los de >60 años, aunque se observó un pequeño aumento en la tasa de nefrotoxicidad en el grupo de más edad.⁴³

Un estudio del grupo de Vall d'Hebrón incluyó 145 pacientes, de los cuales 90 fueron pacientes ≥ 70 años y 55 <70 años. El grupo de más edad

presentó más infecciones urinarias y más infecciones del tracto respiratorio inferior siendo la comorbilidad más prevalente. No hubo diferencias significativas en las tasas de efectos adversos o en los reingresos durante el TADE ni en los tres meses posteriores al alta.⁶⁰

1.12.4 Pacientes provenientes de urgencias

Revisando la literatura médica sobre TADE, observamos que algunos estudios incluyen una proporción variable de pacientes derivados desde el servicio de urgencias (SU).^{48,49} Sin embargo existen muy pocos artículos que analicen específicamente la eficacia y seguridad del TADE en estos pacientes. Jiménez *et al.* analizaron de forma retrospectiva una cohorte de pacientes ingresados en una unidad de HaD por cualquier patología, comparando los que procedían del SU con los que procedían de HC. De esta manera se recogieron 111 pacientes, 65 procedentes de urgencias y 46 de HC y a pesar de que en el artículo no consta si los pacientes fueron sometidos a TADE o no, la estancia hospitalaria fue significativamente inferior en los pacientes procedentes de urgencias (1.02 vs 2.23 días) sin encontrar diferencias en el resto de parámetros analizados.⁶¹

En otro estudio Corwin *et al.* analizaron una serie de 200 pacientes con IPPB sin criterios de gravedad, todos provenientes del SU del hospital y que fueron randomizados en dos grupos, el primer grupo se trató con antibioterapia en domicilio y el segundo grupo en el hospital sin observar diferencias significativas en los resultados de eficacia y seguridad entre los dos grupos y con una elevada tasa de curación.⁶²

1.12.5 Pacientes con infecciones por BMR

Existe también muy poca literatura sobre TADE e infecciones por BMR. El grupo de Bazaz *et al.* evidenció la eficacia y seguridad del TADE con ertapenem en 24 casos de ITU por bacterias tipo BLEE con una curación o mejoría del 100%.⁶³ Por otro lado el grupo de Vall d'Hebrón publicó un artículo en lengua española donde se incluyeron 487 pacientes con procesos infecciosos tratados mediante TADE, de los cuales 82 eran pacientes con infecciones por BMR constituyendo el grupo a estudio. El TADE se mostró

eficaz en este tipo de infecciones aunque el grupo a estudio presentó mayor comorbilidad, dependencia física y mayor tasa de reingresos hospitalarios que el grupo control.⁶⁴

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis de trabajo:

El TADE autoadministrado mediante bombas de infusión elastoméricas y en pacientes adecuadamente seleccionados, es seguro y efectivo en el tratamiento de procesos infecciosos en pacientes vulnerables.

2.2 Objetivos:

- ✓ Principal: Analizar la efectividad y seguridad del TADE en pacientes vulnerables.
- ✓ Secundarios:
 - 1.- Analizar la efectividad y seguridad del TADE en pacientes procedentes de Urgencias. Se desconoce si proceder de Urgencias constituye un factor de riesgo de mala evolución clínica o de reingreso hospitalario.
 - 2.- Analizar la efectividad y seguridad del TADE en pacientes infectados por BMR. Este tipo de infecciones se asocian con un aumento de la mortalidad, de la estancia hospitalaria y de los costes.
 - 3.- Analizar la efectividad y seguridad del TADE en pacientes de edad avanzada. La población anciana con una mayor comorbilidad y polifarmacia y en la que el TADE puede implicar un mayor riesgo de efectos adversos y de fracaso terapéutico.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 Características del hospital y población de referencia

La CSPT (Corporació Sanitària Parc Taulí) es un hospital universitario público de 714 camas con una población de referencia de 394.000 habitantes. Nuestra unidad de HaD se creó en el año 2001 para llevar a cabo terapias médicas complejas como tratamientos endovenosos o tratamiento de heridas post-quirúrgicas complejas en los domicilios de los pacientes. La unidad de HaD está compuesta por tres médicos internistas y cinco enfermeras, dando una cobertura de 13 horas al día desde las 8:00 hasta las 21.00 h, los 365 días del año. En el periodo entre 2008-12, nuestra unidad HaD realizó 4230 ingresos, con un 55.8% de pacientes procedentes de servicios quirúrgicos, 37.3% derivados de servicios de especialidades médicas y 10.6% procedentes del área materno-infantil.

3.2 Criterios de ingreso para TADE y método de administración

En los tres estudios que componen esta tesis^{64,65,66} se han seguido las guías de práctica clínica para TADE recomendadas por la IDSA (Infectious Diseases Society of America)¹. En nuestro hospital, los criterios de ingreso en HaD para TADE incluyeron la confirmación por un facultativo de la unidad de: (i) un diagnóstico de infección que requiriese terapia antibiótica endovenosa; (ii) que el paciente estuviera clínica y hemodinámicamente estable; (iii) que no tuviera un trastorno psiquiátrico agudo; (iv) que tuviera un buen soporte familiar; (v) que existiera voluntariedad del paciente y/o cuidador para ser incluido en esta modalidad asistencial; (vi) que el paciente residiera en el área de cobertura geográfica de la unidad (270 Km²); (vii) que el paciente tuviera disponibilidad de comunicación telefónica; (viii) y que el paciente o su cuidador no presentaran una discapacidad mental que pudiera condicionar la comprensión del uso de fármacos intravenosos.

Tras la valoración por el equipo médico de la unidad y de acuerdo con el servicio remitente se decidió el tratamiento antibiótico endovenoso a seguir en domicilio. En el primer artículo de esta tesis⁶⁴ se recogieron muestras

biológicas para cultivos bacteriológicos sólo en los casos en que fue posible, mientras que en los otros dos estudios^{65,66} se recogieron muestras biológicas para cultivos en todos los casos ya fuese antes o durante el ingreso en HaD.

A cada paciente se le asignó un médico y una enfermera de la unidad y se le dió una hoja informativa sobre los horarios de la unidad y teléfonos de contacto. En nuestra unidad el TADE se basa en la autoadministración del antibiótico por parte del paciente y/o cuidador, tras un proceso de educación por parte del profesional de enfermería de la unidad antes de abandonar el hospital. Esta información también se le da al paciente por escrito. Se instauró una adecuada vía de acceso venoso a todos los pacientes, mediante catéter periférico tipo Abbocath[®] en los tratamientos de corta duración o CCIP para tratamientos prolongados. Los dispositivos de infusión utilizados fueron bombas elastoméricas de infusión continua, portátiles y desechables (Intermate SV 200, Intermate XLV 250 o Intermate LV 250; Baxter[®], Deerfield, IL, EEUU).

Tras dar su consentimiento informado, el paciente fue aceptado para su ingreso en HaD. En todos los pacientes la primera dosis del antibiótico endovenoso se administró en el hospital para poder identificar eventuales reacciones alérgicas al fármaco. Para su administración en domicilio se tuvo en cuenta la estabilidad del antibiótico una vez reconstituida la preparación. Por este motivo, en algunos casos el antibiótico se conservó en nevera, tanto al ser transportado al domicilio como antes de su administración en domicilio.

Una vez en el domicilio, se planificó el seguimiento médico con visitas diarias o a días alternos según el estado clínico del paciente. La enfermera se encargó de la preparación y dilución del antibiótico, del registro y resolución de las incidencias en el acceso venoso (flebitis, trombosis, extravasación o retirada accidental), del registro de las constantes vitales y de la obtención de muestras biológicas para los estudios analíticos y microbiológicos necesarios.

3.3 Registro TADE

En 2007 se inició un registro prospectivo de todos los pacientes sometidos a TADE atendidos en HaD del Hospital Parc Taulí. El registro TADE incluía como principales variables los datos de filiación (edad, sexo, ciudad de residencia), el tipo de infección, el servicio y dispositivo hospitalario de procedencia, el lugar de adquisición de la infección (infecciones asociadas a cuidados sanitarios o adquiridas en la comunidad), los microorganismos aislados, el índice de Charlson, el índice de Barthel al ingreso, los antibióticos administrados (dosis, duración y forma de administración), el acceso venoso utilizado, la evolución y las complicaciones del tratamiento.

Los tres estudios de este compendio^{65,66,67} fueron aprobados por el comité ético de nuestro hospital y por la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios).

En todos ellos se definieron dos tipos de infección según su lugar de adquisición. En el primer artículo⁶⁵ se consideraron infecciones asociadas a cuidados sanitarios (IACS) las nuevas infecciones documentadas durante la HaD o antes de los tres meses posteriores al alta, mientras que en los dos últimos artículos^{66,67} se amplió esta definición considerándola como IACS las adquiridas después de más de 48 horas de ingreso hospitalario o si seguían los criterios de Friedman⁶⁸ para las IACS (hospitalización en un centro hospitalario durante 48 horas o más en los 90 días previos al inicio de la infección; tratamientos intravenosos o curas de heridas quirúrgicas en domicilio; atención en hospitales de día, hemodiálisis, HaD, o quimioterapia en los 30 días previos; o haber vivido en una residencia social/centro sociosanitario en los 90 días previos al inicio de la infección). El resto de infecciones se consideraron de origen comunitario.

En los dos últimos artículos^{66,67} de esta tesis se clasificaron las infecciones como causadas por BMR y por bacterias no multirresistentes (BNMR). Se consideró una bacteria como multirresistente cuando presentaba resistencia a antimicrobianos de tres o más grupos farmacológicos diferentes, siendo esta resistencia clínicamente relevante ó bien cuando las bacterias fuesen

productoras de BLEE. Los SAMR y los enterococos resistentes a la amoxicilina y los aminoglicósidos se consideraron también BMR. Se consideró una bacteria como no multirresistente cuando no cumplía estos criterios.

Los criterios para evaluar la efectividad y seguridad del TADE en cada uno de los tres artículos del compendio de la tesis vienen definidos en cada artículo, así como los análisis estadísticos realizados en cada uno de ellos.

4. PUBLICACIONES

4.1 Artículo 1

Eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso en pacientes con patología infecciosa procedentes del servicio de urgencias

Emergencias 2013; 25: 31-36

Impact Factor 2013: 2.583

Eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso en pacientes con patología infecciosa procedentes del servicio de urgencias

ABEL MUJAL MARTÍNEZ, JOAN SOLÁ AZNAR, MANUEL HERNÁNDEZ ÁVILA, CRISTINA ARAGÜÉS FLORES, MARÍA LUISA MACHADO SICILIA, JOAQUIM ORISTRELL SALVÁ

Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí, Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

CORRESPONDENCIA:

Abel Mujal Martínez
Corporació Sanitària Parc Taulí
Parc Taulí, s/n
08208 Sabadell
Barcelona, España
E-mail: amujal@tauli.cat

FECHA DE RECEPCIÓN:

20-2-2012

FECHA DE ACEPTACIÓN:

10-4-2012

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Objetivo: Analizar la eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE) en infecciones de pacientes procedentes del servicio de urgencias.

Método: Estudio prospectivo de los pacientes ingresados para TADE en la unidad de hospitalización a domicilio (HaD) del Hospital de Sabadell entre enero del 2008 a junio del 2011. Se comparan dos grupos: pacientes derivados desde urgencias frente a pacientes procedentes de otros dispositivos asistenciales. Las variables analizadas fueron edad, sexo, estancia media, índice de Barthel, vía y forma de administración del antibiótico, tipo de infección, microorganismo aislado, antibiótico utilizado, índices de reingreso precoz y tardío y complicaciones médicas y asociadas al acceso venoso. El TADE se autoadministró por parte del cuidador y/o el paciente mediante dispositivos de infusión elastoméricos.

Resultados: Se reclutaron 409 pacientes que generaron 492 episodios de TADE, 92 procedentes de urgencias y 400 de otros dispositivos asistenciales. Los procedentes de urgencias presentaron una edad más avanzada, mayor deterioro funcional, una estancia media más corta, mayor proporción de infecciones urinarias y menor porcentaje de infecciones por *P. aeruginosa*. La procedencia de urgencias no se asoció a un mayor riesgo de reingreso hospitalario, a una peor evolución de la infección, ni a un incremento de las infecciones asociadas a cuidados sanitarios.

Conclusiones: El TADE autoadministrado es eficaz y seguro en pacientes procedentes de urgencias, sin asociarse a una peor evolución de la infección ni a un mayor reingreso hospitalario que los procedentes de otros dispositivos. [Emergencias 2013;25:31-36]

Palabras clave: Hospitalización a domicilio. Bombas elastoméricas. Urgencias. Antimicrobianos.

Introducción

Los servicios de urgencias (SU) hospitalarios están a menudo saturados y en situación de colapso con el consiguiente retraso del ingreso del paciente en planta de hospitalización. En un intento de paliar esta situación han ido apareciendo en los últimos años las salas de observación¹ y las áreas de estancia corta, donde es posible diagnosticar, tratar y estabilizar ciertas enfermedades para que puedan ser asumidas de forma directa por dispositivos como las unidades de hospitalización a domicilio (HaD) con la misma seguridad y eficacia² que si ingresaran en una planta de hospitalización.

Las unidades de HaD acercan el hospital al do-

micilio del paciente^{3,4} y son un método seguro, eficaz y coste-efectivo para el tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE) de infecciones graves en situación de estabilidad clínica⁵⁻⁷. No obstante, la eficacia y seguridad del TADE en pacientes derivados directamente desde los SU sin ingreso previo en hospitalización convencional se halla aún poco investigada⁸, y se desconoce si dicha procedencia constituye un factor de riesgo de mala evolución clínica o de reingreso hospitalario. Por ello, decidimos analizar la eficacia y seguridad del TADE en una muestra prospectiva de pacientes atendidos en nuestra unidad de HaD, y comparar los resultados obtenidos en los enfermos derivados desde el SU respecto de los procedentes de otros dispositivos.

Método

En octubre del 2007 se inició un registro prospectivo de todos los pacientes con TADE atendidos en la unidad de HaD del Hospital de Sabadell, que incluía como principales variables los datos de filiación (edad, sexo, ciudad de residencia y procedencia del ingreso), el tipo de infección y microorganismos aislados, el índice de Barthel, los antibióticos administrados (dosis, duración y forma de administración), el acceso venoso utilizado, la evolución y las complicaciones del tratamiento. En el presente estudio se analizaron la totalidad de los pacientes incluidos en el "Registro TADE del Hospital de Sabadell" atendidos durante el periodo comprendido entre enero del 2008 a junio del 2011. Los pacientes del "Registro TADE" provenían de diferentes dispositivos del hospital: de las áreas de hospitalización, de las consultas externas, de los hospitales de día y de urgencias. Se dividieron en dos grupos: los provenientes del SU y los provenientes del resto de dispositivos del hospital.

Los criterios para el ingreso en la unidad de HaD para TADE incluyeron la confirmación, por un facultativo de la unidad, de un diagnóstico de infección que requería terapia antibiótica endovenosa y que cursaba con estabilidad clínica y hemodinámica, ausencia de trastorno psiquiátrico agudo, buen soporte familiar, voluntariedad del paciente y/o cuidador para ser incluido en esta modalidad asistencial, residencia en el área de cobertura geográfica de la unidad, disponibilidad de comunicación telefónica y ausencia de discapacidad mental del paciente y/o cuidador que pudiera condicionar la comprensión de los riesgos del uso de fármacos intravenosos. Tras la valoración por el equipo médico de la unidad y de acuerdo con el servicio remitente se decidió el tratamiento antibiótico endovenoso a seguir en el domicilio. En los casos en los que fue posible, se recogió muestras biológicas para cultivos bacteriológicos, ya fuese antes o durante el ingreso en HaD. A cada paciente se le asignó un médico y una enfermera de la unidad y se le dió una hoja informativa sobre los horarios de la unidad y los teléfonos de contacto.

Se instauró una adecuada vía de acceso venoso a todos los pacientes mediante catéter periférico tipo Abbocath® en los tratamientos de corta duración o catéter venoso central de inserción periférica (CVCIP) para tratamientos prolongados. Los dispositivos de infusión utilizados fueron tres tipos de bombas elastoméricas de infusión continua, portátiles y desechables: Intermate SV® 200, Intermate XLV® 250 o Intermate LV® 250. Se utilizó

un dispositivo u otro dependiendo de las características físico-químicas del producto a infundir. Además se tuvo en cuenta la estabilidad del antibiótico una vez reconstituida la preparación, tanto a temperatura ambiente como en nevera (2-8°C), datos que fueron proporcionados por el servicio de farmacia de nuestro hospital. Por este motivo, algunas dosis de antibiótico se conservaron en nevera, tanto al ser transportadas al domicilio como antes de su administración en él.

En nuestra unidad el TADE se basa en la autoadministración del antibiótico por parte del paciente y/o cuidador después de un proceso de educación por parte del profesional de enfermería de la unidad. Así pues, antes de abandonar el hospital se adiestró al paciente y/o cuidador en la manipulación y conexión de la bomba elastomérica al acceso venoso. También se le dio esta información por escrito. Tras dar su consentimiento informado, el paciente fue aceptado para su ingreso en HaD. En los pacientes derivados directamente desde el SU, la primera dosis del antibiótico endovenoso se administró en el hospital para poder identificar eventuales reacciones alérgicas al fármaco. Una vez en el domicilio, se planificó el seguimiento médico con visitas diarias o a días alternos según el estado clínico del paciente. La enfermera se encargó de la preparación y dilución del antibiótico, de la conservación y resolución de las incidencias en el acceso venoso, del registro de las constantes vitales y de la obtención de muestras biológicas para los estudios analíticos y microbiológicos necesarios.

Se realizó un registro de reingresos hospitalarios e identificación de eventuales complicaciones médicas en pacientes sometidos a TADE, registrándose los pacientes que requirieron un reingreso inesperado al hospital (durante la HaD) o un reingreso hospitalario a los 30 y a los 90 días del alta de HaD. La identificación de posibles reingresos tras el alta de HaD se llevó a cabo mediante revisión de la historia clínica electrónica y mediante seguimiento telefónico de los pacientes al mes y a los tres meses después del alta. Se registraron además los pacientes que presentaron complicaciones infecciosas asociadas a cuidados sanitarios (definidas como las nuevas infecciones documentadas durante la HaD o antes de los tres meses posteriores al alta), los que presentaron una mala evolución de la infección que había motivado el ingreso en la unidad, los que tuvieron un empeoramiento de su enfermedad de base y los que desarrollaron complicaciones en el acceso venoso (flebitis, trombosis, extravasación o retirada accidental).

Para comparar las características de los pacientes en TADE procedentes del SU respecto al resto se utilizó la *t* de Student para comparar las medias entre variables continuas, o el test de la *ji* al cuadrado para comparar proporciones de variables dicotómicas. Asimismo, se efectuó un análisis univariado mediante test de la *ji* al cuadrado y un análisis de regresión logística para identificar la asociación entre el hecho de proceder de urgencias y el riesgo de presentar complicaciones durante el ingreso en HaD o reingreso hospitalario. Todos los análisis se efectuaron con el programa estadístico SPSS versión 18.

Resultados

En el periodo comprendido entre enero del 2008 y junio del 2011 se registraron 92 episodios de TADE

en 89 pacientes derivados desde el SU y 402 episodios de TADE en 320 pacientes procedentes de otros dispositivos asistenciales (284 episodios de plantas de hospitalización, 90 episodios de hospitales de día y 28 episodios de una miscelánea de procedencias). Globalmente, los 494 episodios de TADE representaron el 17% del total de ingresos de nuestra unidad de HaD durante el periodo de estudio.

Las características diferenciales entre los episodios de TADE procedentes del SU respecto de los procedentes de otros dispositivos se detallan en la Tabla 1.

Los pacientes procedentes del SU presentaban edades más avanzadas y un mayor deterioro funcional que los pacientes procedentes de otros dispositivos. Asimismo, se registró una mayor proporción de pacientes con acceso venoso periférico en los pacientes procedentes del SU en relación a los derivados de otros dispositivos asistenciales. Con respecto

Tabla 1. Características diferenciales de los pacientes con tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE) derivados desde el servicio de urgencias o desde otros dispositivos asistenciales

Variable	TADE derivado desde urgencias (n = 92) n (%)	TADE derivado de otros dispositivos (n = 400) n (%)	P
Variables			
Edad [años (media ± DE)]	69,4 (18,2)	63,3 (20,5)	0,005
Sexo (mujeres)	28 (30,4)	135 (33,8)	NS
Estancia media [días (media ± DE)]	11,1 (9,1)	21,3 (21,4)	< 0,001
Índice de Barthel [puntos (media ± DE)]	77,2 (30,5)	86,5 (21,7)	0,05
Vía de administración			
Vía central	18 (19,6)	246 (61,5)	< 0,001
Forma de administración			
Autoadministración	90 (97,8)	397 (99,3)	NS
Tipo de infección			
Infección respiratoria	39 (42,4)	160 (40,0)	NS
Infección urinaria	39 (42,4)	33 (8,3)	< 0,001
Infección cutánea	5 (5,4)	12 (3,0)	NS
Infección osteoarticular	2 (2,2)	48 (12,0)	0,005
Bacteriemia	2 (2,2)	22 (5,5)	NS
Intraabdominal	3 (3,3)	68 (17,0)	0,001
Otros focos	2 (2,2)	57 (14,3)	0,001
Microorganismos			
Enterobacterias	18 (19,6)	43 (10,8)	0,02
Enterobacterias BLEE ¹	12 (13,0)	23 (5,8)	0,01
Pseudomonas aeruginosa	7 (7,6)	103 (25,8)	< 0,001
Neumococo	6 (6,5)	8 (2,0)	0,02
Estafilococo aureus MSSA ⁴	1 (1,1)	10 (2,5)	NS
Estafilococo PCN ⁵	0 (0)	32 (8,0)	0,005
Estafilococo aureus MRSA ⁶	1 (1,1)	11 (2,8)	NS
Antibióticos más comunes			
Ertapenem	19 (20,7)	67 (16,8)	NS
Meropenem	9 (9,8)	51 (12,8)	NS
Ceftriaxona	35 (38,0)	65 (16,3)	< 0,001
Cefepime/ceftazidima	12 (13,0)	115 (28,8)	0,002
Piperacilina-tazobactam	12 (13,0)	31 (7,8)	NS
Vancomicina/teico	5 (5,4)	49 (12,3)	NS
Daptomicina	0 (0)	9 (2,3)	NS
Aminoglucósidos	4 (4,3)	66 (16,5)	0,003
Quinolonas	1 (1,1)	8 (2,0)	NS
Asociación de antibióticos	3 (3,3)	77 (19,3)	< 0,001

NS: No significativo. ¹BLEE: Beta-lactamasa de espectro extendido. ⁴MSSA: estafilococo aureus metilicilina-sensible. ⁵PMC: estafilococo plasmocogulasa negativo. ⁶MRSA: estafilococo aureus metilicilina-resistente. DE: desviación estándar.

Tabla 2. Factores asociados a complicaciones o reingreso hospitalario en pacientes en tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE)

	Infección urinaria			Infección respiratoria			Total infecciones		
	Urgencias (n = 39) n (%)	Otros dispositivos (n = 33) n (%)	p ¹	Urgencias (n = 39) n (%)	Otros dispositivos (n = 160) n (%)	p ¹	Urgencias (n = 92) n (%)	Otros dispositivos (n = 400) n (%)	p ¹
Reingreso									
Reingreso inesperado al hospital	3 (7,7)	1 (3,0)	NS	7 (17,9)	13 (8,1)	0,07	12 (13,0)	37 (9,3)	NS
Reingreso a los 30 días del alta	3 (7,7)	4 (12,1)	NS	5 (12,8)	24 (15,0)	NS	8 (8,7)	39 (9,8)	NS
Reingreso a los 90 días del alta	5 (12,8)	6 (18,2)	NS	10 (25,6)	51 (31,9)	NS	16 (17,4)	82 (20,5)	NS
Complicaciones médicas									
Infección asociada a cuidados sanitarios ^a	0 (0)	0 (0)	NC	3 (7,7)	2 (1,3)	0,05	3 (3,3)	6 (1,5)	NS
Mala evolución de la infección	1 (2,6)	0 (0)	NS	0 (0)	2 (1,3)	NS	2 (2,2)	8 (2,0)	NS
Mala evolución patología de base	2 (5,1)	1 (3,0)	NS	4 (10,3)	9 (5,6)	NS	7 (7,6)	18 (4,5)	NS
Complicaciones en el acceso venoso	8 (20,5)	13 (39,4)	0,08	15 (38,5)	43 (26,9)	NS	31 (33,7)	100 (25,0)	0,09
- En pacientes con vía periférica	8 (20,5)	10 (50,0)	0,08	15 (45,5)	31 (39,7)	NS	30 (40,5)	69 (44,8)	NS
- En pacientes con vía central	0 (0)	3 (23,1)	NS	0 (0)	12 (14,6)	NS	1 (5,6)	31 (12,6)	NS

¹Se especifican todos los valores de $p < 0,1$. NS: no significativo. NC: no calculable.

a la forma de administración del antibiótico, ésta se basó en la autoadministración por parte del paciente/cuidador en más del 97% de los casos en ambos grupos. Los pacientes derivados desde el SU presentaron una mayor proporción de infecciones urinarias y un menor porcentaje de infecciones osteoarticulares o intraabdominales en relación a los pacientes procedentes de otros dispositivos. Finalmente, se observaron diferencias significativas entre los pacientes procedentes del SU y los procedentes de otros servicios en relación a los principales gérmenes aislados (mayor proporción de enterobacterias y menor de *Pseudomonas* en los procedentes de urgencias) y a los antibióticos utilizados (mayor proporción de ceftriaxona, menor proporción de antipseudomónicos o aminoglucósidos y menor uso de combinaciones de antibióticos en los pacientes derivados desde urgencias). La mayor proporción de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes procedentes de otros dispositivos se debió, principalmente, a las derivaciones efectuadas desde el hospital de día de neumología.

En la Tabla 2 se detallan los porcentajes de pacientes que presentaron necesidad de reingreso hospitalario durante el TADE o alguna complicación médica durante éste. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes procedentes del SU y los derivados de otros dispositivos en relación a la mayoría de variables de evolución clínica tales como la necesidad de reingreso, las infecciones asociadas a cuidados sanitarios, la mala evolución de la infección responsable del ingreso en HaD, o la mala evolución de la enfermedad de base (Tabla 2). Similares resultados se observaron al analizar estas asociaciones en los subgrupos de pacientes atendidos en HaD por infección respiratoria o por infección urinaria, a ex-

cepción tan sólo de un leve incremento no significativo ($p = 0,05$) en las infecciones asociadas a cuidados sanitarios en el subgrupo de pacientes atendidos por infección respiratoria procedentes de urgencias. Los pacientes procedentes del SU presentaron un porcentaje mayor de complicaciones en el acceso venoso aunque sin alcanzar la significación estadística (33,7% versus 25,0%, $p = 0,09$). En el análisis de regresión logística, las complicaciones en el acceso venoso se relacionaron con el uso de vías periféricas [OR 7,5 (IC 95% 4,5-12,7); $p < 0,001$] y con la duración del tratamiento endovenoso [OR 1,2 (IC 95% 1,1-1,3); $p = 0,002$ por cada 10 días adicionales de tratamiento], pero no con el hecho de proceder del SU [OR 0,8 (IC 95% 0,5-1,5); $p = 0,6$]. Las complicaciones en el acceso venoso fueron leves en todos los casos y se solucionaron, en el 93% de las ocasiones, por el personal de enfermería de la unidad en el propio domicilio del paciente. Al analizar en detalle los 74 pacientes derivados desde urgencias que eran portadores de vías periféricas, se comprobó que 30 de ellos (40,5%) habían presentado alguna complicación entre las cuales cabe citar la flebitis (10 pacientes), la extravasación (9 pacientes), la obstrucción de la vía (6 pacientes) o la retirada accidental de la vía (5 pacientes). Los porcentajes de cada una de estas complicaciones en los pacientes derivados de otros dispositivos no mostraron diferencias significativas respecto de los pacientes derivados desde urgencias.

Discusión

Los programas de TADE se han ido introduciendo desde la década de los 80 en todo el mundo y

también en España. Con el paso de los años, estos programas se han ido haciendo más efectivos y seguros, e intentan ahorrar costes hospitalarios^{9,10} y mejorar la calidad de vida del paciente¹¹. Si bien numerosos estudios sobre TADE incluyen una proporción variable de pacientes derivados desde los SU, hasta la fecha se han publicado muy pocos trabajos que analicen específicamente la eficacia y seguridad del TADE en estos pacientes¹²⁻¹⁴.

Un primer aspecto a destacar es el elevado número de infecciones respiratorias, así como la diferente proporción de infecciones urinarias, osteoarticulares o intraabdominales según la procedencia de los pacientes. Estas diferencias, no señaladas previamente por otros autores, se debieron en nuestro caso a la captación de pacientes con infecciones osteoarticulares o intraabdominales en los servicios quirúrgicos y a la aplicación de protocolos conjuntos entre la unidad de HaD y el SU para la derivación prioritaria, sin ingreso hospitalario, de pielonefritis no complicadas tal como ha sido reportado en otros centros¹⁵.

En cuanto a la microbiología, destacó la mayor proporción de aislamientos de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los pacientes derivados desde el SU. En nuestra opinión, la necesidad de aislamiento hospitalario de estos pacientes podría haber contribuido, desde urgencias, a una mayor derivación de estos pacientes a la unidad de HaD. Asimismo, creemos que la elevada proporción de pacientes tratados con carbapenémicos podría deberse, al menos parcialmente, a esta circunstancia.

Nuestra serie además de profundizar en el estudio de los pacientes procedentes del SU, también reúne otras características relevantes. Así pues, a diferencia de la mayoría de estudios, la administración del antibiótico se llevó a cabo mediante bombas elastoméricas manipuladas, casi exclusivamente, por el propio paciente o el cuidador. Desde que se concibió el TADE, la autoadministración ha sido descrita como un posible modo de tratamiento, si bien apenas existen estudios que analicen y confirmen su seguridad^{16,17} y ninguno de ellos habiendo utilizado exclusivamente sistemas basados en dispositivos elastoméricos.

Como se ha señalado, los pacientes derivados desde urgencias presentaron una tendencia no significativa a una mayor incidencia de complicaciones en el acceso venoso que podría estar relacionada con un mayor uso de catéteres periféricos en ellos. La incidencia de complicaciones en el acceso venoso de los pacientes portadores de las vías centrales fue baja, tanto en los procedentes de urgencias como de otros dispositivos, lo cual sugiere que la ma-

nipulación de estos catéteres por parte del paciente o del cuidador entrenado es segura. Por el contrario, la proporción de pacientes portadores de vías periféricas con complicaciones en el acceso venoso, tanto en los enfermos procedentes de urgencias como de otros dispositivos, se situó entorno al 40% de casos. Si bien, dichas complicaciones fueron leves en todos los casos y en la gran mayoría pudieron resolverse en el propio domicilio del paciente. Este elevado porcentaje de incidencias obligará a un análisis más detallado, en el futuro, para determinar sus posibles causas o los factores predisponentes para su aparición.

Finalmente, en nuestro trabajo no observamos un mayor índice de reingresos hospitalarios entre los pacientes en TADE derivados desde el SU, a pesar de tratarse de pacientes de más edad y con índices de Barthel más bajos, circunstancias ambas que se han asociado a una mayor tasa de reingreso hospitalario en estudios previos⁵.

Nuestro estudio también presenta algunas limitaciones. A pesar de analizarse una serie prospectiva de casos, el estudio es de carácter observacional, no aleatorizado. Así pues, si bien hemos observado en el análisis estratificado por el tipo de infección que las complicaciones médicas y las tasas de reingresos fueron similares entre los pacientes procedentes de urgencias y los procedentes de otros dispositivos, no podemos descartar que existan diferencias en la severidad del proceso o en otras características entre ambos grupos de pacientes que limiten la validez de nuestros resultados. Además, el escaso número de eventos en algunos grupos de complicaciones dificulta poder establecer conclusiones fiables. En conclusión, en nuestra serie de pacientes el TADE autoadministrado en bombas de infusión elastoméricas fue seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes con patología infecciosa derivados desde urgencias en situación de estabilidad clínica, que obtienen resultados similares a otras series con pacientes procedentes de plantas de hospitalización, donde el antibiótico era administrado por el personal de la unidad de HaD^{18,19}. El ingreso directo en HaD desde urgencias presenta, además, una serie de ventajas con respecto a la hospitalización convencional, tales como el alivio de las situaciones de colapso asistencial de los SU o la posible reducción de riesgos inherentes a la hospitalización (infecciones nosocomiales, síndrome confusional o deterioro funcional). En nuestra opinión, una adecuada protocolización de los procesos infecciosos desde los SU podría permitir, en el futuro, incrementar la derivación hacia los dispositivos de HaD de muchas patologías infecciosas que, estando en situación de estabilidad clínica, precisan de un tratamiento antibiótico parenteral.

Bibliografía

- 1 Sánchez M, Salgado E, Miró O. Mecanismos organizativos de adaptación y supervivencia de los servicios de Urgencias. *Emergencias*. 2008;20:48-53.
- 2 Jiménez S, Antolín A, Aguiló S, Sánchez M. Hospitalización a domicilio directamente desde Urgencias: una opción posible y eficiente. *Med Clin (Barc.)*. 2010;134:88-9.
- 3 Landers SH. Why health care is going home? *NEJM*. 2010;363:1690-1.
- 4 Leff B, Burton L, Mader SL, Naughton B, Burl J, Inouye SK, et al. Hospital at home: feasibility and outcomes of a program to provide hospital-level care at home for acutely ill older patients. *Ann Intern Med*. 2005;143:798-808.
- 5 Pérez López J, San José Laporte A, Aleman C, Pardos-Gea J, Vilardell M. Antibioterapia intravenosa domiciliaria en una unidad de hospitalización a domicilio: factores pronóstico de reingreso hospitalario. *Med Clin (Barc.)*. 2008;131:290-2.
- 6 Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis*. 2010;51(Supl 2):S198-S208.
- 7 González Ramallo VJ, Bouza Santiago E. Tratamiento antimicrobiano intravenoso en el domicilio. *Med Clin (Barc.)*. 2008;131:295-7.
- 8 Jiménez S, Aguiló S, Antolín A, Coll-Vinent B, Miró O, Sánchez M. Hospitalización a domicilio directamente desde urgencias: una alternativa eficiente a la hospitalización convencional. *Med Clin (Barc.)*. 2011;137:587-90.
- 9 Chamberlain T, Lehman M, Groh M, Munroe W, Reinders T. Cost analysis of a home intravenous antibiotic program. *Am J Hosp Pharm*. 1988;45:2341-5.
- 10 Chapman A, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Patchett JD. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:1316-24.
- 11 Goodfellow A, Wai A, Frighetto L, Marra C, Ferreira B, Lynn Chase M, et al. Quality of life assessment in an outpatient parenteral antibiotic program. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1851-5.
- 12 Corwin P, Toop L, McGeoch G, Than M, Wynn-Thomas S, Wells JE, et al. Randomised controlled trial of intravenous antibiotic treatment for cellulitis at home compared with hospital. *BMJ*. 2005;330:119-24.
- 13 Garde C, Millet M, Goenaga MA, Arzelus E, Cuende A, Sarasqueta C, et al. Tratamiento de la infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos en hospitalización a domicilio: características clínicas y evolutivas así como análisis de los factores pronósticos de recidiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:257-62.
- 14 Esposito S, Noviello S, Leone S, Tice A, Seibold G, Nathwani D, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in different countries: a comparison. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:473-8.
- 15 Regalado J, Mendoza H, Aizpuru F, Altuna E, Gómez M, Cía JM. Pielonefritis aguda atendida en hospitalización a domicilio. Diez años de experiencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:629-33.
- 16 Matthews PC, Conlon CP, Berendt AR, Kayley J, Jefferies L, Atkins BL, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): is it safe for selected patients to self-administer at home? A retrospective analysis of a large cohort over 13 years. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:356-62.
- 17 Kieran J, O'Reilly A, Parker J, Clarke S, Bergin C. Self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy: a report of three years experience in the Irish healthcare setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1369-74.
- 18 Hitchcock J, Jepson AP, Main J, Wickens HJ. Establishment of an outpatient and home parenteral antimicrobial therapy service at London teaching hospital: a case series. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:630-4.
- 19 Cervera C, Del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno M, et al. Eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico parenteral a domicilio en la endocarditis infecciosa: estudio prospectivo de 10 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:587-92.

Safety and efficacy of home intravenous antibiotic therapy for patients referred by the hospital emergency department

Mujal Martínez A, Solá Aznar J, Hernández Ávila M, Araguás Flores C, Machado Sicilia ML, Oristrell Salvá J

Objective: To analyze the safety and efficacy of home intravenous antibiotic therapy (HIVAT) for patients with infections discharged from the emergency department and referred to the home hospital program.

Methods: Prospective study of patients referred to the home hospital program of Hospital de Sabadell for HIVAT between January 2008 and June 2011. We compared 2 groups: patients referred by the emergency department and patients referred by any other department or service. Variables analyzed included age, sex, mean stay in the program, Barthel index, route and method for administering the antibiotic, type of infection, microorganism isolated, antibiotic prescribed, early and late readmission rates, and complications (medical and those associated with venous access). HIVAT was self-administered by the patient (or home caregiver) through an elastomeric infusion device.

Results: We studied 409 patients and 492 courses of HIVAT; 92 patients were referred by the emergency department and 400 came from other care units. Emergency patients were older, had greater functional impairment, a shorter stay in the program, a higher rate of urinary tract infection, and a lower rate of *Pseudomonas aeruginosa* infection. Referral from the emergency department was not associated with higher risk of readmission to hospital, worse infection course or outcome, or development of a health-care-associated infection.

Conclusions: Self-administered HIVAT is safe and effective for patients discharged from emergency care. This therapeutic option is not associated with a worse course of infection or higher rates of hospital readmission for emergency patients in comparison with those referred by other departments. [*Emergencias* 2013;25:31-36]

Key words: Home care services, hospital based. Elastomeric infusion pump. Emergency health services. Anti-infective agents.

4.2 Artículo 2

Safety and efectiveness of home intravenous antibiotic therapy for multidrug-resistant bacterial infections

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34: 1125-1133

Impact Factor 2015: 2.857

Safety and effectiveness of home intravenous antibiotic therapy for multidrug-resistant bacterial infections

A. Mujal · J. Sola · M. Hernandez · M.-A. Villarino ·
M.-L. Machado · M. Baylina · J. Tajan · J. Oristrell

Received: 28 November 2014 / Accepted: 19 January 2015 / Published online: 6 February 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract Home intravenous antibiotic therapy is an alternative to hospital admission for moderately severe infections. However, few studies have analyzed its safety and effectiveness in the treatment of infections caused by multidrug-resistant bacteria. The purpose of this study is to analyze the safety and effectiveness of home intravenous antibiotic therapy in multidrug-resistant bacterial infections. We analyzed prospectively all patients admitted to our service who underwent home intravenous antibiotic therapy during the period 2008–2012. All the treatments were administered by caretakers or self-administered by patients, through elastomeric infusion devices. Effectiveness was evaluated by analyzing the readmission rate for poor infection control. Safety was evaluated by analyzing adverse events, catheter-related complications, and readmissions not related to poor infection control. There were 433 admissions (in 355 patients) for home intravenous antibiotic therapy during the study period. There were 226 (52.2 %) admissions due to multidrug-resistant bacterial infections and 207 (47.8 %) due to non-multidrug-resistant infections. Hospital readmissions in patients with multidrug-resistant infections were uncommon. Multidrug-resistant enterococcal infections, healthcare-associated

infections, and carbapenem therapy were independent variables associated with increased readmissions due to poor infection control. Readmissions not related to poor infection control, adverse events, and catheter-related complications were similar in multidrug-resistant compared to non-multidrug-resistant bacterial infections. Home intravenous therapy, administered by patients or their caretakers using elastomeric infusion pumps, was safe and effective for the treatment of most multidrug-resistant bacterial infections.

Introduction

Bacterial resistance to multiple antibiotics is one of the main challenges in the treatment of infectious diseases. Multidrug-resistant (MDR) bacterial infections can cause hospital outbreaks that are associated with an increase in mortality, hospital stays, and costs [1].

Home intravenous antimicrobial therapy (HIVAT) has been used, since its introduction in the 1970s, as a safe and cost-effective method to treat moderately severe infections requiring long-term intravenous antibiotic therapy [2, 3]. In recent years, the growing number of patients with infections caused by MDR bacteria requiring isolation practices has fueled the use of HIVAT in these patients for different reasons (e.g., limited availability of single rooms, risk of hospital spreading of MDR bacteria, unwanted psychological effects of patient isolation). However, few studies have analyzed the safety and effectiveness of HIVAT in the treatment of MDR bacterial infections.

In this study, we have investigated the safety and effectiveness of HIVAT for MDR bacterial infections by analyzing hospital readmissions, adverse events, and catheter-related complications in a prospective register of patients that underwent HIVAT in our Home Hospital Unit (HHU).

A. Mujal (✉) · J. Sola · M. Hernandez
Home Hospital Unit, Department of Internal Medicine, Sabadell Hospital, Corporació Sanitària Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí s/n, Sabadell, Barcelona 08208, Spain
e-mail: amujal@tauli.cat

M.-A. Villarino
Acute Geriatric Unit, Albada Centre Sociosanitari, Corporació Sanitària Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí s/n, Sabadell, Barcelona 08208, Spain

M.-L. Machado · M. Baylina · J. Tajan · J. Oristrell
Department of Internal Medicine, Sabadell Hospital, Corporació Sanitària Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí s/n, Sabadell, Barcelona 08208, Spain

Materials and methods

HHU at Sabadell Hospital

Our institution is a 714-bed public university hospital serving a population of 394,000. The HHU of Sabadell Hospital was developed in 2001 to deliver complex medical therapies in patients' homes (e.g., intravenous therapies, treatment of complex postoperative wounds, home parenteral nutrition, or ventilatory support). The HHU is staffed by three internists and five nurses. During the period 2008–2012, the HHU carried out 4,230 admissions of patients referred from other hospital departments.

Criteria for HIVAT and method of administration

We adhered to the practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy recommended by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) [4]. Particularly, for patients to be eligible for admission to our HHU for HIVAT, a staff physician had to confirm that they: (a) had an infection that required intravenous antibiotherapy, (b) were clinically and hemodynamically stable, (c) had no acute psychiatric disorders, (d) had adequate family support, (e) resided in the hospital's referral area, and (f) could be reached by telephone. After giving informed consent, the patient was admitted to the HHU (the physician ensured that patients and/or their caretakers were willing to administer HIVAT and had no mental disability that would affect their ability to understand the risks involved in intravenous administration). Following assessment by the HHU medical team, the specific antibiotic treatment to be administered at home was agreed upon in conjunction with the referring hospital department. Bacterial cultures were obtained from biological specimens from all patients either before admission to the HHU and/or during the HHU stay.

Patients and/or caretakers administered HIVAT after being educated by nursing staff before discharge from the hospital. Appropriate venous access was obtained in all patients: Abbocath peripheral catheters in those requiring short-term HIVAT and peripherally inserted central catheters in those requiring prolonged treatment. Antibiotics were delivered through portable, disposable, continuous-infusion elastomeric pumps (Intermate SV 200, Intermate XLV 250, or Intermate LV 250; Baxter, Deerfield, IL, USA). The selection of the device was made according to the physical-chemical characteristics of the product to be infused. If necessary for their stability, antibiotics were refrigerated both during transport and in the patient's home during HIVAT. To detect possible allergic reactions, the first dose of intravenous antibiotic was administered in the hospital. We used elastomeric devices even in patients who needed antibiotic therapy administered only once daily because it allowed our team to space the visits

in stable patients (e.g., every other day), thus increasing the number of patients that could be admitted in our unit.

Once the patient was at home, a physician and nurse from the HHU staff carried out follow-up visits every day or every other day, depending on the patient's condition. The nurse was in charge of preparing and diluting the antibiotic, registering and resolving incidents related to venous access (phlebitis, thrombosis, extravasation, or accidental removal), recording vital signs, and obtaining specimens for laboratory and microbiological tests.

HIVAT register

In 2007, we started a prospective register of all patients undergoing HIVAT in our HHU [5]. The main variables recorded were affiliation data (age, sex, residence), type of infection, referring hospital department, source of infection (healthcare-associated or community-acquired), microorganisms isolated, Charlson comorbidity index, Barthel index at admission, antibiotics administered, venous access, outcome, and complications of treatment.

In this study, we analyzed all patients included in the HIVAT register from January 2008 through December 2012 in whom the bacteria responsible for the infection was identified. Infections were classified as healthcare-associated if they appeared more than 48 h after hospital admission (hospital-acquired infections) or if they fulfilled Friedman et al.'s criteria for healthcare-associated infection (hospitalization ≥ 48 h in the 90 days prior to infection onset; intravenous treatment or surgical wound care at home; treatment at day hospitals, hemodialysis units, HHU, or chemotherapy in the 30 days prior to infection onset; or staying in a nursing home in the 90 days prior to infection onset) [6]. All other infections were considered community-acquired. Infections were also classified as caused by MDR or non-MDR bacteria. Bacteria were considered MDR if they were resistant to antimicrobials from three or more pharmacological groups and this resistance proved to be clinically relevant [7] or they were producers of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and enterococci resistant to amoxicillin and aminoglycosides were also considered MDR. Bacteria not fulfilling these criteria were considered non-MDR.

Statistical analysis: analysis of the effectiveness and safety of HIVAT

We performed a descriptive analysis using Student's *t*-test to compare the means of continuous variables and the χ^2 test to compare the proportions of dichotomous variables. The effectiveness of HIVAT in the treatment of MDR bacterial infections was evaluated by comparing the rate of hospital readmissions for poor infection control in patients with

MDR infections versus those with non-MDR bacterial infections. The safety of HIVAT in the treatment of MDR bacterial infections was evaluated by analyzing adverse drug events, catheter-related complications, and hospital readmissions not related to poor infection control in patients with MDR bacteria compared to those with non-MDR bacterial infections. Finally, logistic regression analysis was performed to identify the variables associated with hospital readmissions due to poor infection control or readmissions not related to poor infection control. We used SPSS version 21 (IBM, Armonk, NY, USA) for all analyses.

Results

From January 2008 through December 2012, there were 433 admissions (355 patients) to our HHU for HIVAT of infections with positive microbiological findings: 226 (52.2 %) admissions (180 patients) for infections caused by MDR bacteria and 207 (47.8 %) admissions (175 patients) for infections caused by non-MDR bacteria.

The major clinical differences between patients undergoing HIVAT for MDR or non-MDR bacterial infections are shown in Table 1. In our series, a high proportion of urinary (67.4 %) and respiratory (57.1 %) infections were caused by MDR bacteria, whereas most cases of endocarditis (100 %), isolated bacteremia (72.0 %), or osteoarticular infections (61.1 %) were caused by non-MDR bacteria. Patients with infections due to MDR bacteria had lower Barthel index scores than those with infections due to non-MDR bacteria (79.1 vs. 87.1; $p < 0.01$). Healthcare-associated infections were also associated with an increased proportion of MDR isolates (57.9 % vs. 37.9 % in community-acquired infections; $p < 0.001$) (Table 1).

The microbiological findings and antibiotics used in our series are also shown in Table 1. *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 101$), Enterobacteriaceae ($n = 71$), enterococci ($n = 19$), and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA; $n = 12$) were the most common isolates in patients with infections due to MDR bacteria. By contrast, diverse Gram-positive cocci (coagulase-negative staphylococci, streptococci, pneumococci, and *S. aureus* not resistant to methicillin; $n = 75$), Enterobacteriaceae ($n = 57$), and non-MDR *P. aeruginosa* ($n = 52$) were the most common isolates in patients with non-MDR bacterial infections. The most prevalent bacterium among patients with respiratory infections due to MDR bacteria ($n = 88$) was *P. aeruginosa* ($n = 61$; 69.3 %), which occurred mainly in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. The most prevalent bacteria among patients with MDR urinary infections ($n = 60$) were Enterobacteriaceae ($n = 38$; 63.3 %). In our series, ceftriaxone was the most commonly used antimicrobial for non-MDR bacterial infections and carbapenems, antipseudomonal cephalosporins, aminoglycosides, or

combinations of antibiotics were widely used for MDR infections (Table 1). Ertapenem was used in 85 episodes, most of them urinary or intraabdominal infections caused by Enterobacteriaceae and, especially, ESBL Enterobacteriaceae. On the other hand, meropenem was used in 55 episodes, mainly respiratory infections caused by *P. aeruginosa*, most of them MDR *P. aeruginosa*. Daptomycin was used in 14 cases, 12 of them osteoarticular infections caused by *Staphylococcus epidermidis*.

The results related to the effectiveness of HIVAT for MDR infections are shown in Table 2. None of the patients died. Treatment was successfully completed at home in 88.1 % of MDR infections and in 92.3 % of non-MDR infections ($p = \text{NS}$). Patients with MDR infections experienced more antibiotic shifts due to poor infection control compared to patients with non-MDR infections (6.6 % vs. 2.4 %; $p = 0.04$). However, the overall results were satisfactory, with low rates of hospital readmission for poor infection control (4.9 % in MDR infections vs. 1.9 % in non-MDR infections before HHU discharge, $p = \text{NS}$; 8.8 % in MDR infections vs. 4.3 % in non-MDR infections from HHU admission until 30 days after HHU discharge, $p = 0.06$).

Among MDR bacteria, only enterococcal infections were significantly associated with higher readmission rates for poor infection control (31.6 % vs. 5.6 % in infections by other pathogens; $p < 0.001$) (Table 3). Readmissions for MDR enterococcal infections ($n = 6$) occurred mainly in intraabdominal infections by vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* requiring surgical drainage ($n = 5$). Most of these cases ($n = 4$) also had advanced neoplastic disease and high Charlson scores. We did not find a significantly increased readmission rate for poor infection control in infections caused by other MDR pathogens (e.g., *P. aeruginosa*, ESBL-producing Enterobacteriaceae, or MRSA).

Other variables associated with a higher rate of readmission for poor infection control were intraabdominal infection (12.1 % vs. 5.9 % in other infections; $p = 0.08$), healthcare-associated infection (8.7 % vs. 1.6 % in community-acquired infections; $p = 0.007$), and carbapenem therapy (12.2 % vs. 4.1 % with other antibiotics; $p = 0.002$) (Table 3). In the logistic regression analysis (Table 4), MDR bacterial infections, considered as a whole, were not associated with increased readmissions due to poor infection control (odds ratio [OR] 1.3 [CI 0.5–3.2]). However, MDR enterococcal infection (OR 7.7 [CI 2.5–23.8]), healthcare-associated infection (OR 5.0 [CI 1.2–21.8]), and carbapenem therapy (OR 3.3 [CI 1.5–7.5]) were independent variables associated with an increased rate of readmission due to treatment failure. In this analysis, we did not find any significant association between age, sex, type of infection (intraabdominal, urinary, respiratory, osteoarticular, cutaneous, bacteremia, or other infections), and Barthel or Charlson index scores and a higher readmission rate due to poor infection control.

Table 1 Differences between patients undergoing home intravenous antibiotic therapy (HIVAT) for infections caused by multidrug-resistant bacteria vs. non-multidrug-resistant bacteria

	Infections due to multidrug-resistant bacteria (<i>n</i> =226)	Infections due to non-multidrug-resistant bacteria (<i>n</i> =207)	<i>p</i> -Value*
Patient characteristics			
Age in years, mean (SD)	66.3 (19.3)	64.5 (19.0)	NS
Sex (women), <i>n</i> (%)	73 (48.3)	78 (51.7)	NS
Barthel index score, mean (SD)	79.1 (28.2)	87.1 (21.0)	<0.01
Charlson index score, mean (SD)	2.6 (1.9)	2.4 (2.1)	NS
HHU stay in days, mean (SD)	23.4 (28.1)	20.6 (21.9)	NS
Length of HIVAT in days, mean (SD)	20.4 (24.1)	19.0 (21.3)	NS
Route of administration			
Central line, <i>n</i> (%)	148 (65.5)	122 (58.9)	NS
Peripheral lines, <i>n</i> (%)	78 (34.5)	85 (41.1)	NS
Referred from:			
Hospital wards, <i>n</i> (%)	145 (64.1)	138 (66.7)	NS
Medical specialties, <i>n</i> (%)	89 (39.4)	83 (40.1)	NS
Surgical specialties, <i>n</i> (%)	52 (23.0)	52 (25.1)	NS
Pediatric service, <i>n</i> (%)	4 (1.8)	3 (1.4)	NS
Day hospitals, <i>n</i> (%)	45 (19.9)	36 (17.4)	NS
Respiratory day hospital, <i>n</i> (%)	37 (16.4)	29 (14.0)	NS
Other medical day hospitals, <i>n</i> (%)	6 (2.6)	3 (1.4)	NS
Pediatric day hospital, <i>n</i> (%)	2 (0.9)	4 (1.9)	NS
Emergency department, <i>n</i> (%)	32 (14.2)	33 (16.0)	NS
Other, <i>n</i> (%)	4 (1.8)	0 (0.0)	NE
Type of infection			
Respiratory infection, <i>n</i> (%)	88 (39.0)	66 (31.9)	NS
Urinary infection, <i>n</i> (%)	60 (26.5)	29 (14.0)	<0.01
Intraabdominal infection, <i>n</i> (%)	29 (12.8)	29 (14.0)	NS
Osteoarticular infection, <i>n</i> (%)	21 (9.3)	33 (16.0)	0.04
Cutaneous infection, <i>n</i> (%)	18 (8.0)	19 (9.2)	NS
Bacteremia, <i>n</i> (%)	7 (3.1)	18 (8.7)	0.01
Endocarditis, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	10 (4.8)	<0.01
Other, <i>n</i> (%)	3 (1.3)	3 (1.4)	NS
Acquisition			
Healthcare-associated infection, <i>n</i> (%)	179 (79.2)	130 (62.8)	<0.01
Community-acquired infection, <i>n</i> (%)	47 (20.8)	77 (37.2)	<0.01
Microorganisms			
<i>Pseudomonas</i> , <i>n</i> (%)	101 (44.7)	52 (25.1)	<0.01
Enterobacteriaceae, <i>n</i> (%)	71 (31.4)	57 (27.5)	NS
Enterococci, <i>n</i> (%)	19 (8.4)	4 (1.9)	<0.01
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>n</i> (%)	12 (5.3)	13 (6.3)	NS
Coagulase-negative staphylococci, <i>n</i> (%)	16 (7.1)	27 (13.0)	0.04
Streptococci, <i>n</i> (%)	0 (0)	22 (10.6)	<0.01
Pneumococci, <i>n</i> (%)	1 (0.4)	13 (6.3)	<0.01
Other, <i>n</i> (%)	16 (7.1)	48 (23.2)	<0.01
Antibiotics			
Carbapenems, <i>n</i> (%)	103 (45.6)	36 (17.4)	<0.01
Ceftriaxone, <i>n</i> (%)	10 (4.4)	62 (29.9)	<0.01
Cefepime/ceftazidime, <i>n</i> (%)	63 (27.9)	53 (25.6)	NS

Table 1 (continued)

	Infections due to multidrug-resistant bacteria (<i>n</i> =226)	Infections due to non-multidrug-resistant bacteria (<i>n</i> =207)	<i>p</i> -Value*
Piperacillin–tazobactam, <i>n</i> (%)	23 (10.2)	12 (5.8)	NS
Vancomycin/teicoplanin, <i>n</i> (%)	31 (13.7)	21 (10.1)	NS
Daptomycin, <i>n</i> (%)	8 (3.5)	6 (2.9)	NS
Aminoglycosides, <i>n</i> (%)	42 (18.6)	24 (11.6)	0.04
Quinolones, <i>n</i> (%)	0 (0)	4 (1.9)	0.04
Combinations of antibiotics, <i>n</i> (%)	52 (23.0)	25 (12.1)	<0.01

SD standard deviation; *NS* not significant; *NE* not evaluable

*Student's *t*-test for comparison of means or χ^2 for comparison of proportions

The results for the safety of HIVAT in MDR infections are also shown in Table 2. The proportion of patients experiencing adverse events that prompted a shift in antibiotic therapy was similar in patients with MDR and in those with non-MDR infections. Catheter-related complications were more common in patients with peripheral lines than in those with central lines (33.1 % vs. 8.9 %, respectively; $p<0.001$). Most catheter-related complications were mild and successfully treated in the patient's home; however, in 16 cases, they required transfer to the hospital for peripheral insertion of a central catheter and in two cases, they required hospital admission. No differences in the rates of catheter-related complications were found between patients with infections due to MDR bacteria and those with infections due to non-MDR bacteria.

Readmissions not related to poor infection control (e.g., worsening of respiratory failure in a patient with chronic obstructive lung disease or progression of other underlying diseases) were much more common than readmissions related to poor infection control (Table 2). The rate of readmission for reasons not related to poor infection control was similar in

patients with MDR infections and in those with non-MDR infections (18.1 % vs. 15.5 %; $p = \text{NS}$) (Table 4). Readmissions not related to poor infection control were associated with male sex (21.6 % vs. 7.9 % readmissions in females; $p<0.001$), respiratory infection (24.7 % vs. 12.5 % readmissions in other infections; $p=0.001$), healthcare-associated infection (18.8 % vs. 12.1 % in community-acquired infections; $p=0.09$), and *P. aeruginosa* infection (24.2 % vs. 12.9 % for other bacteria; $p=0.003$). In the logistic regression analysis, male sex (OR 2.8 [CI 1.5–5.5]), respiratory infection (OR 2.1 [CI 1.3–3.6]), and healthcare-associated infection (OR 1.9 [1.0–3.6]), but not *P. aeruginosa* or MDR infection, were independently associated with an increased rate of readmission for reasons not related to poor infection control.

Discussion

Few studies have analyzed the safety and effectiveness of HIVAT for infections caused by MDR bacteria [8–12]. In

Table 2 Safety and effectiveness of HIVAT in multidrug-resistant or non-multidrug-resistant bacterial infections

	Infections due to multidrug-resistant bacteria (<i>n</i> =226)	Infections due to non-multidrug-resistant bacteria (<i>n</i> =207)	<i>p</i> -Value
Effectiveness			
Changes in antibiotic treatment due to poor infection control, <i>n</i> (%)	15 (6.6)	5 (2.4)	0.04
Readmissions before HHU discharge, poor infection control, <i>n</i> (%)	11 (4.9)	4 (1.9)	NS
Readmissions <30 days after discharge, poor infection control, <i>n</i> (%)	20 (8.8)	9 (4.3)	0.06
Safety			
Adverse events	6 (2.7)	9 (4.3)	NS
Catheter-related complications, <i>n</i> (%)	36 (15.9)	42 (20.3)	NS
Readmissions <30 days after discharge by any cause, <i>n</i> (%)	61 (27.0)	41 (19.8)	NS
Readmissions not related to poor infection control, <i>n</i> (%)	41 (18.1)	32 (15.5)	NS

NS not significant

Table 3 Variables associated with hospital readmission (<30 days after discharge) because of poor infection control

	Patients readmitted (<30 days after discharge) (n=29)	Patients not readmitted (<30 days after discharge) (n=404)	p-Value*
Patient characteristics			
Age in years, mean (SD)	66.2 (17.9)	65.4 (19.2)	NS
Sex (women), n (%)	8 (27.6)	143 (35.4)	NS
Barthel index score, mean (SD)	83.5 (20.7)	82.0 (26.3)	NS
Charlson index score, mean (SD)	2.8 (2.4)	2.5 (1.9)	NS
HHU stay in days, mean (SD)	22.1 (19.7)	22.0 (25.7)	NS
Length of HIVAT in days, mean (SD)	20.8 (20.2)	19.6 (23.0)	NS
Route of administration			
Central line, n (%)	22 (75.9)	248 (61.4)	NS
Peripheral lines, n (%)	7 (24.1)	156 (38.6)	NS
Referred from:			
Hospital wards, n (%)	18 (62.1)	265 (65.6)	NS
Medical specialties, n (%)	11 (37.9)	239 (59.2)	0.02
Surgical specialties, n (%)	12 (41.4)	93 (23.0)	0.03
Pediatric service, n (%)	0 (0)	13 (3.2)	NS
Day hospitals, n (%)	4 (13.8)	77 (19.1)	NS
Respiratory day hospital, n (%)	4 (13.8)	62 (15.3)	NS
Other medical day hospitals, n (%)	0 (0)	9 (2.2)	NS
Pediatric day hospital, n (%)	0 (0)	6 (1.5)	NS
Emergency department, n (%)	6 (20.7)	59 (14.6)	NS
Other, n (%)	1 (3.4)	3 (0.7)	NS
Type of infection			
Respiratory infection, n (%)	6 (20.7)	148 (36.6)	0.08
Urinary infection, n (%)	8 (27.6)	81 (20.0)	NS
Intraabdominal infection, n (%)	7 (24.1)	51 (12.6)	0.08
Osteoarticular infection, n (%)	4 (13.8)	50 (12.4)	NS
Cutaneous infection, n (%)	3 (10.3)	34 (8.4)	NS
Bacteremia, n (%)	1 (3.4)	24 (5.9)	NS
Endocarditis, n (%)	0 (0)	10 (2.5)	NS
Other, n (%)	0 (0)	6 (1.5)	NS
Acquisition			
Healthcare-associated infection, n (%)	27 (93.1)	282 (69.8)	0.007
Community-acquired infection, n (%)	2 (6.9)	122 (30.2)	0.007
Microorganisms			
<i>Pseudomonas</i> , n (%)	10 (34.5)	143 (35.4)	NS
Enterobacteriaceae, n (%)	7 (24.1)	121 (30.0)	NS
<i>Enterococcus</i> , n (%)	7 (24.1)	16 (4.0)	<0.001
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	0 (0)	25 (6.2)	NS
Coagulase-negative staphylococci, n (%)	4 (13.8)	39 (9.7)	NS
<i>Streptococcus</i> , n (%)	0 (0)	22 (5.4)	NS
<i>Pneumococcus</i> , n (%)	1 (3.4)	13 (3.2)	NS
Other, n (%)	2 (6.9)	62 (15.3)	NS
Multidrug resistance			
MDR bacteria, n (%)	20 (69.0)	206 (51.0)	0.06
MDR Enterobacteriaceae, n (%)	2 (6.9)	42 (10.4)	NS
MDR <i>Pseudomonas</i> , n (%)	6 (20.7)	91 (22.5)	NS
MDR <i>Enterococcus</i> , n (%)	6 (20.7)	13 (3.2)	<0.001
MRSA, n (%)	0 (0)	12 (3.0)	NS

Table 3 (continued)

	Patients readmitted (<30 days after discharge) (n=29)	Patients not readmitted (<30 days after discharge) (n=404)	p-Value*
Antibiotics used			
Carbapenems, n (%)	17 (58.6)	122 (30.2)	0.002
Ceftriaxone, n (%)	3 (10.3)	69 (17.1)	NS
Cefepime/ceftazidime, n (%)	8 (27.6)	108 (26.7)	NS
Piperacillin–tazobactam, n (%)	3 (10.3)	32 (7.9)	NS
Vancomycin/teicoplanin, n (%)	5 (17.2)	47 (11.6)	NS
Daptomycin, n (%)	2 (6.9)	12 (3.0)	NS
Aminoglycosides, n (%)	1 (3.4)	65 (16.1)	0.10
Quinolones, n (%)	0 (0)	4 (1.0)	NS

SD standard deviation; NS not significant

*Student's *t*-test for comparison of means or χ^2 for comparison of proportions

our HHU, infections due to MDR bacteria account for more than half of all infections treated by HIVAT. To our knowledge, this is the largest published series of patients with MDR infections treated with HIVAT to date.

As described in previous HIVAT series [8], we observed a high proportion of MDR bacteria among patients with respiratory or urinary infections. This makes sense because respiratory and urinary infections are most often associated with repeated antibiotic treatments, and this is one of the factors clearly associated with the development of resistance [13]. Likewise, the associations we observed between infection due to MDR bacteria and healthcare-associated infections [14, 15] or functional disability (lower Barthel index) have also been reported in previous studies [8, 16–18]. Regarding the microbiological findings, the high proportion of infections caused by MDR *P. aeruginosa* in our series may be explained

by the frequent inclusion of patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease [10]. On the other hand, our series includes few patients with MRSA infection, consistent with the low proportion of resistance to methicillin (<20 %) of *Staphylococcus* isolates in our hospital.

HIVAT in MDR infections has been associated with an increased risk of hospital readmission for any cause [8, 10, 19]. However, in our experience, most readmissions were caused by worsening of underlying diseases, and only 4.9 % of patients on active treatment in the HHU required hospital readmission due to poor infection control. We consider these results satisfactory, since this proportion is similar, or even lower, than the rate of readmissions observed in recent studies of MDR infections in hospitalized patients [15, 20, 21]. In addition, when analyzing individual microorganisms, we did not find a significant increase in hospital readmissions due to

Table 4 Logistic regression analysis of variables associated with hospital readmission because of poor infection control

Variable	Univariate analysis, OR (CI)	Logistic regression analysis*, OR (CI)	Logistic regression analysis**, OR (CI)
Surgical ward (referred from)	2.4 (1.1–5.1)	NS	NS
Medical ward (referred from)	0.4 (0.2–0.9)	NS	NS
Intraabdominal infection	2.2 (0.9–5.4)	NS	NS
Respiratory infection	0.5 (0.2–1.1)	NS	NS
Healthcare-associated infection	5.8 (1.4–24.9)	4.8 (1.1–21.0)	5.0 (1.2–21.8)
<i>Enterococcus</i> infection	7.7 (2.9–20.7)	7.3 (2.5–21.4)	Not included**
MDR bacteria	2.1 (0.9–4.8)	1.3 (0.5–3.2)***	Not included**
MDR <i>Enterococcus</i> infection	7.8 (2.7–22.5)	Not included*	7.7 (2.5–23.8)
Carbapenem therapy	3.3 (1.5–7.1)	3.2 (1.4–7.3)	3.3 (1.5–7.5)

OR odds ratio; CI confidence interval; MDR multidrug-resistant

*Variables analyzed: surgical ward, medical ward, intraabdominal infection, respiratory infection, healthcare-associated infection, *Enterococcus* infection, MDR bacteria, and carbapenem therapy (forcing the inclusion of the variable “MDR bacteria”)

**Variables analyzed: surgical ward, medical ward, intraabdominal infection, respiratory infection, healthcare-associated infection, MDR *Enterococcus* infection, and carbapenem therapy

***NS ($p=0.57$)

poor infection control for infections caused by MDR *P. aeruginosa*, MDR Enterobacteriaceae, or MRSA. Only MDR enterococcal infections were significantly associated with an increase in the rate of hospital readmissions. We do not have a satisfactory explanation for this increased readmission rate, although most of these patients also had severe underlying diseases that could contribute to the recurrence of the infection.

In our series, patients with MDR infections did not have a higher incidence of adverse events or catheter-related complications than patients with non-MDR infections. In addition, unlike most reports, we administered the antibiotics by elastomeric pumps [22] managed almost exclusively by patients or their caretakers. Until recently, very few studies had analyzed the safety of self-administered HIVAT [23], and none of them have analyzed the safety of self-administered HIVAT using elastomeric pumps for MDR infections. Elastomeric devices make it possible to carry out complex HIVAT because they enable patients or caretakers to administer antibiotics in several doses per day, as well as to administer combinations of different antimicrobials, which are frequently needed in patients with MDR infections.

Our study has some strengths, as it is a prospective series of all patients treated with HIVAT in an HHU. However, it also has some limitations, as this is an observational study and the non-random selection of patients might have introduced biases that could limit the validity of the results.

In conclusion, in our experience, HIVAT administered by patients or their caretakers using elastomeric infusion pumps is a safe and effective alternative for the treatment of MDR infections.

Acknowledgments We would like to acknowledge the Home Hospital Unit nursing staff for their work and involvement in the multidisciplinary team.

Conflict of interest None to declare.

Compliance with ethical standards This study was approved by the Ethics Committee of our hospital and by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). All procedures performed in our study were in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

References

- Cosgrove SE, Carmeli Y (2003) The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 36:1433–1437
- Paladino JA, Poretz D (2010) Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis* 51(Suppl 2):S198–S208
- Wolter JM, Cagney RA, McCormack JG (2004) A randomized trial of home vs hospital intravenous antibiotic therapy in adults with infectious diseases. *J Infect* 48:263–268
- Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR et al (2004) Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 38: 1651–1672
- Mujal Martínez A, Sol Aznar J, Hernández Vila M, Aragó Flores C, Machado Sicilia ML, Oristrell Salvà J (2013) Safety and efficacy of home intravenous antibiotic therapy for patients referred by the hospital emergency department. *Emergencias* 25: 31–36
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP et al (2002) Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 137:791–797
- Schwarz S, Silley P, Simjee S, Woodford N, van Duijkeren E, Johnson AP et al (2010) Editorial: assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *J Antimicrob Chemother* 65:601–604
- Peréz-López J, Pardos-Gea J, San José Laporte A, Almirante Gragera B, Marian Oltean D, Vilardell Tarrés M (2012) Home intravenous antimicrobial therapy in multi-drug resistant microorganism infections. *Med Clin (Barc)* 138:557–561
- Hitchcock J, Jepson AP, Main J, Wickens HJ (2009) Establishment of an outpatient and home parenteral antimicrobial therapy service at a London teaching hospital: a case series. *J Antimicrob Chemother* 64: 630–634
- Garde C, Millet M, Goenaga MA, Arzelus E, Cuende A, Sarasqueta C et al (2009) Treatment of respiratory infection by *Pseudomonas aeruginosa* in adult patients within a hospital at home service: clinical characteristics and analysis of prognostic factors for relapse. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27:257–262
- Bazaz R, Chapman ALN, Winstanley TG (2010) Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother* 65:1510–1513
- Tabaee A, Anand VK, Yoon C (2007) Outpatient intravenous antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sinusitis. *Am J Rhinol* 21:154–158
- Rao GG (1998) Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. *Drugs* 55:323–330
- Polverino E, Torres A, Menéndez R, Cillóniz C, Valles JM, Capelastegui A et al (2013) Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax* 68:1007–1014
- Perianes-Díaz ME, Novo-Veleiro I, Solís-Díaz K, Prolo-Acosta A, García-García I, Alonso-Claudio G (2014) Bacteremia caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases: mortality and readmission-related factors. *Med Clin (Barc)* 142:381–386
- Khanfar HS, Bindayna KM, Senok AC, Botta GA (2009) Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in the hospital and community settings. *J Infect Dev Ctries* 3:295–299
- Doernberg SB, Winston LG (2012) Risk factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in an urban county hospital. *Am J Infect Control* 40:123–127
- Lee CM, Yeh SC, Lim HK, Liu CP, Tseng HK (2009) High prevalence rate of multidrug resistance among nosocomial pathogens in the respiratory care center of a tertiary hospital. *J Microbiol Immunol Infect* 42:401–404
- Allison GM, Muldoon EG, Kent DM, Paulus JK, Ruthazer R, Ren A et al (2014) Prediction model for 30-day hospital readmissions among patients discharged receiving outpatient parenteral antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 58:812–819
- Birgand G, Armand-Lefevre L, Lolom I, Ruppe E, Andremont A, Lucet JC (2013) Duration of colonization by extended-spectrum beta-

- lactamase-producing Enterobacteriaceae after hospital discharge. *Am J Infect Control* 41:443–447
21. Lim CL, Lee W, Lee AL, Liew LT, Nah SC, Wan CN et al (2013) Evaluation of ertapenem use with impact assessment on extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) production and gram-negative resistance in Singapore General Hospital (SGH). *BMC Infect Dis* 13: 523
22. Skryabina EA, Dunn TS (2006) Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 63:1260–1268
23. Matthews PC, Conlon CP, Berendt AR, Kayley J, Jefferies L, Atkins BL et al (2007) Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): is it safe for selected patients to self-administer at home? A retrospective analysis of a large cohort over 13 years. *J Antimicrob Chemother* 60:356–362

4.3 Artículo 3

Safety and effectiveness of outpatient parenteral antimicrobial therapy in older people

J Antimicrob Chemother 2016; 71:1402-1407.

Impact Factor 2015: 4.919

Safety and effectiveness of outpatient parenteral antimicrobial therapy in older people

Abel Mujal^{1*}, Joan Sola¹, Manuel Hernandez¹, Maria-Antonia Villarino², Mireia Baylina³,
Juan Tajan³ and Joaquim Oristrell³

¹Home Hospital Unit, Department of Internal Medicine, Sabadell Hospital, Corporació Sanitària Parc Tauli, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Tauli s/n, Sabadell, Barcelona, 08208, Spain; ²Acute Geriatric Unit, Albada Centre Sociosanitari, Corporació Sanitària Parc Tauli, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Tauli s/n, Sabadell, Barcelona, 08208, Spain; ³Department of Internal Medicine, Sabadell Hospital, Corporació Sanitària Parc Tauli, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Tauli s/n, Sabadell, Barcelona, 08208, Spain

*Corresponding author. Tel: +34-646030489/+34-937458252; Fax: +34-937458217; E-mail: amujal@tauli.cat

Received 9 June 2015; returned 8 September 2015; revised 13 October 2015; accepted 14 December 2015

Objectives: We analyse the safety and effectiveness of self-outpatient parenteral antimicrobial therapy (s-OPAT) in older patients.

Methods: We prospectively evaluated all adults admitted to our home hospitalization unit (HHU) for s-OPAT in the period 2008–12 in whom the bacteria responsible for the infection were identified. We divided patients into three age groups: <65, 65–79 and ≥80 years. s-OPAT was administered by patients or their caregivers using elastomeric infusion devices. Effectiveness was assessed by analysing readmissions to hospital for inadequate control of underlying infection. Safety was assessed by analysing adverse events, catheter-related complications and readmission to hospital for causes unrelated to inadequate control of underlying infection.

Results: During the study period, 420 episodes of s-OPAT were registered in 351 patients: 139 (33.1%) in patients aged <65 years, 182 (43.3%) in those aged 65–79 years and 99 (23.6%) in those aged ≥80 years. Patients aged ≥80 years had a significantly lower Barthel index. The length of stay for s-OPAT and the complete HHU stay were similar in the three groups. Older people had similar changes in antibiotic treatment and hospital readmission rates due to poor control of underlying infection but higher readmission rates due to worsening of underlying diseases than younger adults. Adverse events and catheter-related complications were similar in the three age groups.

Conclusions: s-OPAT administered by patients or their caregivers using elastomeric devices was safe and effective in the treatment of infections in older people.

Introduction

Since its introduction in the 1970s, outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) has proven both safe and effective for the treatment of moderately severe infections that require prolonged intravenous antibiotics.^{1,2}

In our country, home hospitalization units (HHUs) with specialized hospital staff are the standard healthcare resource for administering OPAT.³ Whereas most HHUs initially admitted only stable patients, in recent years the indications for OPAT have gradually been broadened to include patients discharged home from hospital emergency departments⁴ or patients with MDR infections.⁵

Older patients are a vulnerable group with greater comorbidity and polypharmacy. Consequently, OPAT might involve greater risks of adverse events and treatment failure; however, few studies have investigated the safety and effectiveness of OPAT in this population.^{6,7}

In this study we aimed to evaluate the safety and effectiveness of self-OPAT (s-OPAT) in older patients by analysing hospital readmissions, adverse events and catheter-related complications in a prospective register of patients receiving s-OPAT in our HHU.

Patients and methods

HHU

Our institution is a 714 bed public university hospital in Sabadell, Barcelona province, Spain, serving a population of 394 000. Our HHU was developed in 2001 to deliver complex medical therapies (e.g. intravenous therapies, treatment of complex post-operative wounds, home parenteral nutrition or ventilatory support) in patients' homes. The HHU is staffed by three internists and five nurses with a 13 h daily coverage (from 08.00 to 21.00 h). In the period 2008–12, our HHU admitted 4230 patients referred from hospital departments (55.8% from surgical services, 37.3% from medical services and 6.9% from maternal and infant services).

Criteria for s-OPAT and method of administration

We followed the practice guidelines for OPAT therapy recommended by the IDSA.⁸ Specifically, for patients to be eligible for admission to our HHU for s-OPAT, a staff physician had to confirm they: (i) had an infection that required intravenous antibiotic therapy; (ii) were clinically and haemodynamically stable; (iii) had no acute psychiatric disorders or delirium; (iv) had adequate family support; (v) resided within our hospital's referral area (270 km²); and (vi) could be reached by telephone. After giving informed consent, the patient was admitted to the HHU (the physician ensured that patients and/or their caretakers were willing to administer s-OPAT and able to understand the risks involved in intravenous drug administration). Following assessment by the HHU medical team, the specific antibiotic treatment to be administered at home was agreed on in conjunction with the referring hospital department. Bacterial cultures were obtained from biological specimens from all patients before admission to the HHU and/or during the HHU stay.

Patients and/or caretakers administered s-OPAT after being educated by nursing staff before discharge from hospital. Appropriate venous access was obtained in all patients: Abbotath[®] peripheral catheters in those requiring short-term OPAT and central catheters or peripherally inserted central catheters in those requiring prolonged treatment. Antibiotics were delivered through portable, disposable, continuous-infusion elastomeric pumps (Intermate SV 200, Intermate XLV 250 or Intermate LV 250; Baxter[®]; Deerfield, IL, USA). The device was selected according to the physicochemical characteristics of the product to be infused. If necessary for their stability, antibiotics were refrigerated during transport and in the patient's home during s-OPAT. To detect possible allergic reactions, the first dose of intravenous antibiotic was administered in the hospital. HHU physicians and nurses visited patients in their homes daily or every other day depending on the patient's clinical status. Nurses were responsible for preparing and diluting antibiotics, registering complications of venous access (phlebitis, thrombosis, extravasation or accidental removal) and obtaining biological samples for laboratory studies.

s-OPAT register and inclusion criteria

In 2007, we opened a prospective register of all patients undergoing s-OPAT in our HHU.⁴ The main variables recorded were demographic data (age, sex, residence), type of infection, referring hospital department, source of infection (healthcare-associated or community-acquired), microorganisms isolated, Charlson comorbidity index, Barthel index at admission, antibiotics administered, venous access, outcome and complications of treatment.

In this study (approved by our hospital's Ethics Committee and by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices, reference number 2014616), we included all patients ≥ 18 years old who were admitted to our HHU between January 2008 and December 2012 and treated with s-OPAT for infections with identified causative bacteria.

Patients were classified into three age groups: <65 years; between 65 and 79 years; and ≥ 80 years. Infections were classified as healthcare-associated if they appeared >48 h after hospital admission (hospital-acquired infections) or if they fulfilled Friedman's criteria for healthcare-associated infection (hospitalization for ≥ 48 h in the 90 days prior to infection onset; intravenous treatment or surgical wound care at home; treatment at day hospitals, haemodialysis units or the HHU or chemotherapy in the 30 days prior to infection onset; or staying in a nursing home in the 90 days prior to infection onset).⁹ All other infections were considered community acquired. Infections were also classified as caused by MDR or non-MDR bacteria. Bacteria were considered MDR if they were resistant to antimicrobials from three or more pharmacological groups and this resistance proved clinically relevant¹⁰ or they were producers of ESBL. MRSA and enterococci resistant to amoxicillin and aminoglycosides were also considered MDR. Bacteria not fulfilling these criteria were considered non-MDR.

Hospital readmissions during the first month after HHU discharge were identified by reviewing the electronic medical records. Unplanned readmissions were classified as due to poor control of underlying infection, worsening of any underlying disease or other causes.

Statistical analysis: analysis of effectiveness and safety of s-OPAT in older people

Descriptive analyses of the data included ANOVA and χ^2 tests to compare, respectively, continuous variables and dichotomous variables between the three age groups (<65, 65–79 and ≥ 80 years). Linear and non-linear associations between dichotomous variables and the three age groups were analysed using χ^2 tests (a linear association implying a progressive effect of increasing or decreasing age on a particular variable). We also analysed the data considering age as a continuous variable (Pearson's r for continuous variables and Student's t -tests to compare mean ages for dichotomous variables) and we also performed a descriptive analysis to compare patients aged ≥ 80 years with those aged <80 years (Student's t -test or χ^2 test, as appropriate).

The effectiveness of s-OPAT was evaluated by comparing the rates of hospital readmission due to poor control of underlying infection between the three age groups. The safety of s-OPAT was evaluated by analysing adverse drug events that prompted changes in antibiotic treatment, catheter-related complications and hospital readmissions unrelated to poor control of underlying infection (e.g. progression of an underlying disease).

Finally, logistic regression analyses were performed to determine whether age was an independent predictor of hospital readmission (due to poor control of underlying infection or for other reasons). We used SPSS version 21 (IBM; Armonk, NY, USA) for all analyses.

Results

Characteristics of the study population

During the study period, there were 708 admissions in our HHU for s-OPAT, 420 of them (corresponding to 351 patients) with a positive bacterial identification. Of these, 139 cases (33.1% of all admissions, corresponding to 111 patients) involved patients aged <65 years, 182 (43.3%, corresponding to 157 patients) involved patients aged 65–79 years and 99 (23.6% of the total, corresponding to 83 patients) involved patients aged ≥ 80 years. No cases were excluded due to missing data.

Table 1 summarizes the clinical characteristics of the patients by age groups. Compared with younger patients, older patients had significantly lower Barthel indexes (activities of daily living) and slightly, but not statistically significantly, higher Charlson comorbidity index scores. The length of stay for s-OPAT and the complete HHU stay were similar in the three groups.

Regarding hospital referral services, older patients were less likely to be referred from day hospitals or from surgical departments. The use of central lines decreased with increasing age, with a parallel rise in the use of peripheral catheters at older ages. The use of peripheral catheters was also associated with emergency department referral, urinary infection, pneumococcal infection and shorter HHU stays; however, in the multivariate analysis older age was an independent predictor of peripheral catheter use [OR 1.17 (95% CI 1.02–1.33) for every 10 years of age] in our series. In addition, 44% of subjects under 65 self-administered the antibiotic treatment, while this percentage dropped to 9% in patients aged 65–79 years and to only 3% in those aged ≥ 80 years ($P < 0.001$).

OPAT in older people

Table 1. Differences between age groups in patients undergoing s-OPAT

	Age group			P ^a
	<65 years (N=139)	65–79 years (N=182)	≥80 years (N=99)	
Patient characteristics				
age (years), mean (SD)	47.7 (13.3)	72.3 (4.1)	84.9 (3.7)	
female, n (%)	55 (39.6)	58 (31.9)	34 (34.3)	NS
Barthel index, mean (SD)	87.1 (24.0)	83.0 (22.8)	71.8 (31.4)	<0.01
Charlson comorbidity index, mean (SD)	2.5 (2.3)	2.4 (1.8)	2.9 (1.7)	0.07 ^b
length of stay (days), mean (SD)	22.9 (22.1)	22.1 (28.5)	21.8 (25.1)	NS
length of s-OPAT (days), mean (SD)	21.3 (20.9)	19.4 (25.1)	18.8 (22.3)	NS
Referring department, n (%)				
wards	97 (69.8)	113 (62.1)	66 (66.7)	NS
medical specialties	57 (41.0)	67 (36.8)	48 (48.5)	NS
surgical specialties	40 (28.8)	46 (25.3)	18 (18.2)	0.07
day hospitals	23 (16.5)	41 (22.5)	11 (11.1)	0.04 ^b
respiratory disease day hospital	19 (13.7)	37 (20.3)	10 (10.1)	0.08
other day hospitals	4 (2.9)	4 (2.2)	1 (1.0)	NS
emergency department	18 (12.9)	27 (14.8)	20 (20.2)	NS
others	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (2.0)	NS
Route of administration, n (%)				
central catheter	14 (10.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	<0.01
peripherally inserted central catheter	87 (62.6)	106 (58.2)	54 (54.5)	NS
peripheral catheter	38 (27.3)	74 (40.7)	45 (45.5)	0.003
Type of infection, n (%)				
respiratory infection	36 (25.9)	67 (36.8)	40 (40.4)	0.015
urinary infection	23 (16.5)	37 (20.3)	27 (27.3)	0.048
intra-abdominal infection	29 (20.9)	19 (10.4)	10 (10.1)	0.011
osteoarticular infection	16 (11.5)	27 (14.8)	11 (11.1)	NS
skin infection	16 (11.5)	13 (7.1)	8 (8.1)	NS
bacteraemia	12 (8.6)	10 (5.5)	3 (3.0)	NS
endocarditis	2 (1.4)	8 (4.4)	0 (0.0)	0.04 ^c
others	5 (3.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	NS
Acquisition, n (%)				
healthcare-related infections	108 (77.7)	129 (70.9)	64 (64.6)	0.026
community-acquired infections	31 (22.3)	53 (29.1)	35 (35.4)	0.026
Microorganisms, n (%)				
<i>Pseudomonas</i>	42 (30.2)	62 (34.1)	43 (43.4)	0.040
MDR <i>Pseudomonas</i>	31 (22.3)	31 (17.0)	31 (31.3)	0.023 ^c
enterobacteria	38 (27.3)	54 (29.7)	34 (34.3)	NS
ESBL	10 (7.2)	21 (11.5)	13 (13.1)	NS
<i>Enterococcus</i>	10 (7.2)	9 (4.9)	4 (4.0)	NS
MDR <i>Enterococcus</i>	9 (6.5)	7 (3.8)	3 (3.0)	NS
MSSA	6 (4.3)	5 (2.7)	1 (1.0)	NS
MRSA	0 (0.0)	4 (2.2)	8 (8.1)	<0.01
CoNS	18 (12.9)	21 (11.5)	4 (4.0)	0.033
pneumococcus	3 (2.2)	8 (4.4)	2 (2.0)	NS
<i>Haemophilus</i>	2 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	NS
MDR bacteria	71 (51.1)	85 (46.7)	64 (64.6)	0.015
Antibiotics, n (%)				
ertapenem	23 (16.5)	35 (19.2)	28 (28.3)	0.07 ^b
meropenem	20 (14.4)	20 (11.0)	13 (13.1)	NS

Continued

Mujal et al.

Table 1. Continued

	Age group			p ^a
	<65 years (N=139)	65–79 years (N=182)	≥80 years (N=99)	
ceftriaxone	25 (18.0)	30 (16.5)	12 (12.1)	NS
cefepime/ceftazidime	36 (25.9)	52 (28.6)	26 (26.3)	NS
piperacillin/tazobactam	14 (10.1)	6 (3.3)	13 (13.1)	<0.01 ^c
vancomycin/teicoplanin	18 (12.9)	20 (11.0)	14 (14.1)	NS
daptomycin	4 (2.9)	8 (4.4)	2 (2.0)	NS
aminoglycosides	16 (11.5)	30 (16.5)	13 (13.1)	NS
quinolones	2 (1.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	NS
combinations of antibiotics	23 (16.5)	34 (18.7)	14 (14.1)	NS
sequential antibiotics	14 (10.1)	4 (2.2)	9 (9.1)	0.008 ^c

NS, not significant.

^aOne-way ANOVA for continuous variables; χ^2 test for dichotomous variables (linear association).^b χ^2 test comparing age ≥80 years versus <80 years.^c χ^2 test for dichotomous variables (no linear association).

Table 2. Effectiveness and safety of s-OPAT in older patients

	<65 years (N=139)	65–79 years (N=182)	≥80 years (N=99)	p ^a
Effectiveness, n (%)				
patients in whom the antibiotic was changed due to inadequate control of underlying infection	9 (6.5)	4 (2.2)	7 (7.1)	NS
patients readmitted to hospital during HHU stay due to poor control of underlying infection	8 (5.8)	4 (2.2)	3 (3.0)	NS
patients readmitted <30 days after HHU discharge due to poor control of underlying infection	12 (8.6)	9 (4.9)	8 (8.1)	NS
Safety, n (%)				
patients with adverse drug events	7 (5.0)	5 (2.7)	3 (3.0)	NS
patients with catheter-related complications	22 (15.8)	32 (17.6)	20 (20.2)	NS
peripheral catheter-related complications	13 (9.4)	23 (12.6)	16 (16.2)	NS
PICC-related complications	9 (6.5)	8 (4.4)	4 (4.0)	NS
patients readmitted <30 days after HHU discharge for any cause	27 (19.4)	47 (25.8)	27 (27.3)	NS
patients readmitted to hospital for worsening of underlying diseases	15 (10.8)	38 (20.9)	19 (19.2)	0.05 ^b

NS, not significant; PICC, peripherally inserted central catheter.

^a χ^2 test for comparison of proportions (linear association).^b χ^2 test for comparison of proportions (no linear association).

Regarding the type of infection, older patients had a higher proportion of respiratory or urinary infections and a lower proportion of intra-abdominal infections. Infections with MDR bacteria, *Pseudomonas aeruginosa* and MRSA were also more common in older patients. Regarding the use of antimicrobials, ertapenem was the most used antibiotic in patients aged ≥80 years, although without significant differences from other age groups. Finally, contrary to what would be expected, the proportion of healthcare-related infections was lower in older patients than in the younger groups (Table 1).

Effectiveness and safety of s-OPAT in older patients

Table 2 summarizes the results with respect to the safety and effectiveness of s-OPAT in our series. During the study period of

5 years, none of the patients died while admitted in the HHU. In addition, there was no statistically significant difference in ability to complete treatment at home between the three age categories (88.9% of those aged ≥80 years, 89.6% of those aged 65–79 years and 90.6% of those aged <65 years). The rate of hospital readmission due to poor control of underlying infection (readmissions during the HHU stay or within 30 days after HHU discharge) was higher in patients with healthcare-related infections, intra-abdominal infections or enterococcal infections and in those treated with carbapenems. However, the rate of hospital readmission due to poor control of underlying infection was similar in the three age groups (Table 2). Likewise, in the multivariate analysis, advanced age was not associated with a higher rate of readmissions due to poor control of underlying infection after adjusting for the above-mentioned variables associated with hospital readmission and

Table 3. Variables associated with hospital readmissions due to poor control of underlying infection (univariate and logistic regression analyses)

Variable	Univariate analysis, OR (95% CI)	P (χ^2)	Logistic regression analysis, OR (95% CI)	P (logistic regression analysis)
Healthcare-associated infection	5.76 (1.35–24.64)	0.008	5.01 (1.16–21.71)	0.031
Intra-abdominal infection	2.12 (0.86–5.22)	0.09	—	—
<i>Enterococcus</i> infection	7.46 (2.78–20.00)	<0.0001	7.56 (2.62–21.77)	<0.0001
Carbapenem therapy	3.24 (1.50–6.99)	0.002	3.40 (1.52–7.63)	0.003
Age <65 versus 65–79 years	0.55 (0.22–1.35)	0.19	—	—
Age <65 versus \geq 80 years	0.93 (0.37–2.37)	0.88	—	—

adjusting for the variables that differed between age groups (Table 3). Finally, we found no significant differences in the number of patients that required changes in antibiotic treatment due to poor control of underlying infection between the three age groups (Table 2).

Regarding safety, the proportion of patients who experienced adverse drug events was similar in the three age groups (Table 2). Most catheter-related complications were mild and were resolved by HHU nurses in the patient's home. In 16 cases, it was necessary for the patient to return to hospital in order to have a peripherally inserted central venous catheter placed (3.9% in patients aged \geq 80 years, 3.3% in those aged 65–79 years and 4% in patients <65 years; not statistically significant). In the multivariate analysis, catheter-related complications were directly related to the use of peripheral catheters [OR 5.1 (95% CI 3.0–8.6)] and independent of age [OR 1.0 (95% CI 0.99–1.01)].

Hospital readmission due to worsening of underlying diseases (e.g. decompensated heart failure in a patient with a history of heart disease) was more common than hospital readmission due to poor control of underlying infection (Table 2). Advanced age was associated with a significant increase in readmissions for worsening of underlying diseases (71.3 ± 14.6 years in patients readmitted for worsening of an underlying disease versus 64.3 ± 19.7 years in those not readmitted for this reason; $P=0.001$).

Discussion

Few studies have analysed the safety and effectiveness of s-OPAT in older patients.^{6,7,11} Our series included nearly 100 very elderly patients (aged \geq 80 years), which to the best of our knowledge is one of the largest series of such elderly patients treated with s-OPAT published to date.

Our study was an observational, non-randomized study, so the characteristics of the patients in the three age groups were not homogeneous. As in other OPAT series, older patients in our study had a greater prevalence of respiratory and urinary infections, had lower functional ability (Barthel index scores) and higher comorbidity (Charlson comorbidity index scores), were less likely to be referred from day hospitals and were more likely to have infections caused by MDR microorganisms (MRSA, *Pseudomonas*).^{6,12} Thus, to compare the effectiveness and safety of s-OPAT between older and younger patients, we did multivariate analyses controlling for all these variables.

We evaluated the effectiveness of s-OPAT by analysing mortality, changes in antibiotic treatment and especially readmissions due to poor control of underlying infection. Our results agree

with previous studies, which found very low mortality of older patients treated with OPAT.^{6,7,11} Only Theocharis *et al.*¹⁵ reported a high mortality (27%) in a series of very old subjects (mean age 85 years) with a high proportion of patients with dementia, stroke or cancer. Our model, based on patients referred from hospital units and antibiotic self-administration, requires that admitted patients must be in a stable clinical condition to be eligible for s-OPAT.^{8,13,14} This explains our low mortality despite the inclusion of older patients with high comorbidity.

Our results differ from those reported by Seaton *et al.*,¹⁵ who described a greater duration of antibiotic treatment in older patients. In our series, older patients did not require longer antibiotic treatment than younger patients. In this point, our results are similar to those reported by Pérez-López *et al.*⁶ in a series comparable to ours with respect to the types of infection and ages of the patients included.

Hospital readmission is the variable most often used to determine the effectiveness of OPAT. With few exceptions,^{6,16} most publications have reported that older age is associated with a greater risk of readmission.^{12,17,18} However, none of these studies examined the reasons for readmission. In our study, s-OPAT was considered ineffective only when patients were readmitted for poor control of underlying infection. According to this definition, s-OPAT proved to be effective in older people in that the rate of hospital readmission due to poor control of underlying infection was similar in young adults and in older patients. However, in our series older patients on s-OPAT did have a higher rate of hospital readmission for worsening of underlying diseases, similar to the situation in which older people are more often readmitted due to worsening of chronic diseases after being discharged from conventional hospital units.¹⁹

We found similar rates of adverse drug events among the different age groups, corroborating the results of the few studies that have analysed the adverse drug events in older patients on OPAT.^{6,7} Our results also agree with those reported by Barr *et al.*,²⁰ who found that older age was not associated with a greater risk of catheter-related complications in OPAT.

Unlike most other series, we used elastomeric pumps, managed by the patients themselves or their caregivers, regardless of age. Previous studies have shown that elastomeric pumps are effective and safe in OPAT, facilitating administration by the patients themselves or their caregivers.^{4,5,21} In our experience, elastomeric pumps were safe and the rates of complications were very low whether used with central venous catheters or peripherally inserted central venous catheters.

Our model of care, based on an HHU with careful patient selection, a well-trained team with daily or alternate-day visits by

clinicians and the involvement of the hospital giving support to eventual complications, allowed us to include patients with severe infectious diseases, many of them with MDR infections, which otherwise would be admitted to hospital. Despite the severity of our patients, we observed good results in safety and effectiveness of s-OPAT in our cohort. We therefore consider that our results could probably be reproduced, or even improved, in other units where patients have less severe infections.

Our study has several strengths. It was an observational study incorporating many older patients (including patients aged ≥ 80 years) and examined a wide range of infectious diseases. This combination of patients and diseases is similar to that encountered in ordinary clinical practice, so our results offer some generalizability, although we are aware of the limitation involved in only looking at one unit. Furthermore, this was a prospective study, implying better reliability of data collection than in cross-sectional or retrospective series.

Our study also has limitations. Comparisons among the different groups are hindered by the lack of randomization, despite the use of multivariate statistics, and we cannot be certain that bias has not affected our results. In addition, we cannot be assured of the lack of confounding variables. In addition, our patients included in the s-OPAT programme were a small proportion of all hospitalized patients with infectious diseases. We have not analysed cases excluded from s-OPAT due to the lack of family support, a common exclusion criterion in older people. On this point, we have not analysed whether the percentage of eligible patients declined with age, introducing a possible bias in our results.

In conclusion, our results suggest that, in settings such as ours, s-OPAT is safe and effective in appropriately selected and monitored older patients.

Acknowledgements

We thank the consulting staff at the Infectious Diseases Department and the Home Health Care Unit nursing staff for their commitment and involvement in the multidisciplinary team. We thank Joan Carles Oliva for the statistical analysis and Mark Clarfield and Antonio Cherubini for critically reviewing the manuscript prior to submission.

Funding

The design, completion and analysis of the s-OPAT register were supported by internal funding.

Transparency declarations

None to declare.

References

- Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis* 2010; **51** Suppl 2: S198–208.
- Wolter JM, Cagney RA, McCormack JG. A randomised trial of home vs hospital intravenous antibiotic therapy in adults with infectious diseases. *J Infect* 2004; **48**: 263–8.
- San José Laporte A, Pérez López J, Alemán Llansó C et al. Specialized home care of medical diseases in an urban tertiary university hospital. Coordination between the medical services of the hospital and the primary healthcare. *Rev Clin Esp* 2008; **208**: 182–6.
- Mujal A, Solá J, Hernández M et al. Safety and efficacy of home intravenous antibiotic therapy for patients referred by the hospital emergency department. *Emergencias* 2013; **25**: 31–6.
- Mujal A, Solá J, Hernández M et al. Safety and effectiveness of home intravenous antibiotic therapy for multidrug-resistant bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; **34**: 1125–33.
- Pérez-López J, San José Laporte A, Pardo-Gea J et al. Safety and efficacy of home intravenous antimicrobial infusion therapy in older patients: a comparative study with younger patients. *Int J Clin Pract* 2008; **62**: 1188–92.
- Esposito S, Leone S, Noviello S et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy in the elderly: an Italian observational multicenter study. *J Chemotherapy* 2009; **21**: 193–8.
- Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 1651–2.
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 791–7.
- Schwarz S, Silley P, Simjee S, Woodford N et al. Editorial: assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 601–4.
- Rodríguez-Cerrillo M, Poza-Montoro A, Fernández-Díaz E et al. Treatment of elderly patients with uncomplicated diverticulitis, even with comorbidity, at home. *Eur J Intern Med* 2013; **24**: 430–2.
- Mackintosh CL, White HA, Seaton RA. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) for bone and joint infections: experience from a UK teaching hospital-based service. *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 408–15.
- Theocharis G, Rafailidis PI, Rodis D et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) at home in Attica, Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; **31**: 2957–61.
- Matthews PC, Conlon CP, Berendt AR et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): is it safe for selected patients to self-administer at home? A retrospective analysis of a large cohort over 13 years. *J Antimicrob Chemother* 2007; **60**: 356–62.
- Seaton RA, Sharp E, Bezlyak V et al. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011; **38**: 243–8.
- Huck D, Ginsberg JP, Gordon SM et al. Association of laboratory test result availability and rehospitalizations in an outpatient parenteral antimicrobial therapy programme. *J Antimicrob Chemother* 2014; **69**: 228–33.
- Allison GM, Muldoon EG, Kent DM et al. Prediction model for 30-day hospital readmissions among patients discharged receiving outpatient parenteral antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2014; **58**: 812–9.
- Seetoh T, Lye DC, Cook AR et al. An outcomes analysis of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in a large Asian cohort. *Int J Antimicrob Agents* 2013; **41**: 569–73.
- Bogaisky M, Dezieck L. Early hospital readmission of nursing home residents and community-dwelling elderly adults discharged from the geriatrics service of an urban teaching hospital: patterns and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2015; **63**: 548–52.
- Barr DA, Semple L, Seaton RA. Self-administration of outpatient parenteral antibiotic therapy and risk of catheter-related adverse events: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; **31**: 2611–9.
- Skryabina EA, Dunn TS. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006; **63**: 1260–8.

4. DISCUSSION

Nuestro primer artículo trata sobre la efectividad y seguridad del TADE en los pacientes que provienen directamente del SU sin haber pasado previamente por planta de HC. Hasta la fecha muy pocos estudios han analizado la efectividad y seguridad del TADE en estos pacientes. En este primer artículo publicado los pacientes provenientes del SU presentaron edades más avanzadas, un mayor deterioro funcional, una estancia media en la unidad de HaD más corta y una mayor proporción de accesos venosos periféricos que los pacientes procedentes de otros dispositivos asistenciales. En cuanto a los tipos de infección, los pacientes provenientes del SU tuvieron de forma significativa más ITU complicadas y una mayor proporción de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE que los pacientes provenientes de otros dispositivos. En nuestra opinión, la necesidad de aislamiento hospitalario que presentan estos pacientes podría haber contribuido a su mayor derivación desde el SU a la unidad de HaD.

Con respecto a la efectividad del TADE no se objetivaron diferencias entre el grupo procedente del SU y el grupo procedente de otros dispositivos hospitalarios en cuanto a reingresos inesperados al hospital durante la HaD, ni a los 30 días, ni a los 90 días posteriores al alta, tanto si consideramos el total de las infecciones, como si consideramos por separado las dos infecciones más frecuentes: las urinarias y las respiratorias. Todo ello a pesar de que los pacientes procedentes del SU eran pacientes de más edad y con un índice de Barthel más bajo. Tampoco se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que tuvieron que reingresar por mala evolución de la infección o por mala evolución de la enfermedad de base, entre los pacientes procedentes de urgencias versus los procedentes de otros dispositivos hospitalarios.

Con respecto a la seguridad, los pacientes procedentes del SU presentaron una mayor proporción de complicaciones en el acceso venoso aunque sin alcanzar significación estadística. Dicho incremento, tal como puso de

manifiesto el análisis de regresión logística, estuvo relacionado con el mayor uso de catéteres periféricos en estos pacientes pero no con el mero hecho de proceder del SU. Las complicaciones en el acceso venoso fueron leves y se solucionaron en la mayoría de los casos en el domicilio del paciente por el personal de enfermería. La incidencia de complicaciones en las vías centrales fue baja en ambos grupos de pacientes.

El segundo estudio publicado versa sobre la efectividad y seguridad del TADE en infecciones por BMR. Dicho trabajo es hasta la fecha la mayor serie de casos publicada sobre TADE en infecciones por este tipo de gérmenes. Un hecho relevante del artículo es que en nuestra casuística más de la mitad de las infecciones (52.2%) tratadas mediante TADE fueron por BMR. Los pacientes con infecciones por BMR presentaron mayor dependencia física (con un índice de Barthel más bajo) con respecto al grupo de pacientes con infecciones por BNMR. No se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto a sexo, comorbilidad, estancia media en la unidad de HaD y duración del TADE. Por otro lado, como ya se ha reportado en estudios previos⁶⁴ las IACS fueron causadas mayoritariamente por BMR.

Como en el resto de artículos de este compendio las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias, las ITU complicadas y las IIA, con una elevada presencia de BMR en los dos primeras, lo que también había sido descrito en alguna serie previa.⁶⁴

En cuanto a la efectividad del TADE en los pacientes con infecciones por BMR, dichos pacientes requirieron más cambios de antibiótico por mal control de la infección en comparación con los pacientes con infecciones por BNMR. Sin embargo, los resultados en general fueron satisfactorios con bajas tasas de reingreso por mal control de la infección durante la estancia en HaD o hasta 30 días después del alta y sin observarse diferencias significativas entre las tasas de reingresos de los pacientes con infecciones por BMR y por BNMR.

Entre las BMR, sólo las infecciones por enterococo se asociaron con una mayor tasa de reingreso por mala evolución de la infección. Ciertamente fueron pocos casos (n=6), principalmente IIA por *Enterococcus faecium* vancomicina-

sensible, de las cuales, cinco casos requirieron drenaje quirúrgico y cuatro casos se dieron en pacientes con enfermedades neoplásicas avanzadas.

En el análisis de regresión logística las variables que se asociaron con una mayor tasa de reingreso por mal control de la infección fueron las IIA, las IACS y el tratamiento con carbapenems, pero no lo fueron las infecciones causadas por BMR consideradas en su globalidad.

En relación con la seguridad del TADE los reingresos hasta 30 días después del alta por cualquier causa, los reingresos no relacionados con el mal control de la infección, los EA, y las complicaciones relacionadas con el catéter de acceso venoso fueron similares entre las infecciones causadas por BMR y por BNMR. En el análisis de regresión logística, el sexo masculino, las infecciones respiratorias, las IACS se asociaron a una mayor tasa de reingreso no relacionado con un mal control de la infección, pero no con el hecho de tener una infección por BMR.

Estos resultados contrastan con otros estudios en los que el TADE en infecciones por BMR se asoció a un mayor riesgo de reingresos por cualquier causa.^{15,64,69} En nuestra experiencia, la mayoría de reingresos se produjeron por empeoramiento de patología subyacente del paciente, y sólo el 4.9% de los pacientes en tratamiento activo en la unidad de HaD requirió reingreso hospitalario por mal control de la infección, lo que es un porcentaje similar o incluso menor que las tasas de reingreso por infecciones por BMR en pacientes hospitalizados que se han reportado en estudios recientes.^{70,71}

El último estudio del compendio se centra en la efectividad y seguridad del TADE en el paciente anciano. En este estudio se dividieron a los pacientes en tres grupos de edad: <65, 65-79 y ≥80 años. Nuestra serie es una de las más amplias publicadas hasta la actualidad, con casi 100 pacientes ≥80 años. Como en otras series publicadas los pacientes más ancianos presentaron una mayor dependencia física (índice de Barthel más bajo) y un índice de comorbilidad de Charlson más alto aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas en nuestro estudio. No observamos diferencias en cuanto a la distribución por sexos, duración del TADE ni estancia media en

los tres grupos de edad. Tampoco hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que finalizaron el TADE en su domicilio entre las tres categorías de edad, con porcentajes muy altos que oscilaron entre el 88%-90%.

Como en los dos artículos anteriores del compendio de la tesis las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias, las ITU complicadas y las IIA. Los pacientes de más edad presentaron una mayor proporción de infecciones respiratorias y de ITU complicadas y menor de IIA. Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* o por SAMR fueron también más frecuentes en los pacientes de más edad.

En nuestro estudio la efectividad del TADE autoadministrado se evaluó mediante el análisis de la mortalidad, de los cambios en el tratamiento antibiótico y especialmente de los reingresos debidos a un mal control de la infección. Nuestros resultados coincidieron con estudios previos hallando una muy baja mortalidad de los pacientes ancianos tratados con TADE.^{60,72,73} Sólo Theocharis *et al.* reportaron una mayor mortalidad (27%) en una serie de pacientes con una edad media de 85 años y una elevada proporción con demencia, ictus o cáncer.³⁵ Nuestro modelo basado en que los pacientes deben estar en condiciones de estabilidad clínica para ser candidatos para TADE explicaría la baja mortalidad encontrada. Con respecto a la duración del TADE nuestros resultados difieren de los de Seaton *et al.* que describieron una mayor duración del mismo en pacientes ancianos,⁷⁴ siendo más similares a los de Pérez-López *et al.* que reportaron una serie con tipos de infecciones y edades más comparables a la nuestra.⁶⁰

El reingreso hospitalario es la variable más frecuentemente utilizada para determinar la efectividad del TADE. La mayoría de artículos han evidenciado que la edad avanzada se asocia a una mayor tasa de reingresos,^{39,75} aunque ninguno de estos estudios analizaba las razones del reingreso. Nuestro estudio sí examinó la causa de los mismos y consideró el TADE inefectivo sólo cuando los pacientes reingresaron por mal control de la infección. De esta manera el TADE se demostró efectivo en el anciano ya que la tasa de reingreso por mal

control de la infección fue similar en adultos jóvenes y en ancianos. Sin embargo en nuestra serie los pacientes ancianos presentaron una mayor tasa de reingresos por empeoramiento de su enfermedad de base, similar a la situación en que los pacientes ancianos reingresan más frecuentemente por empeoramiento de sus enfermedades crónicas después de ser dados de alta de unidades de HC.⁷⁶

En cuanto a la seguridad del TADE en el anciano, la proporción de pacientes que experimentaron EA fue similar en los tres grupos de edad, lo que ya había sido sugerido por algún otro estudio.^{60,72} Tampoco se objetivaron diferencias en las complicaciones relacionadas con los catéteres de acceso venoso, ni en los periféricos ni en los CCIP. En el análisis multivariado, las complicaciones relacionadas con el catéter estuvieron directamente relacionadas con el uso de vías periféricas y fueron independientes de la edad, lo que concuerda con los resultados de Barr *et al.*³⁰

Una característica importante de los tres artículos que conforman esta tesis y que los diferencia de la mayoría de la literatura originaria de los países anglosajones es el tipo de infecciones predominantes. Las infecciones más frecuentes son por este orden las respiratorias, las urinarias complicadas y las IIA. En cambio en el resto de literatura anglo-sajona las infecciones más reportadas son las IPPB y las IOA. Esta diferencia es debida al marco en que se realiza el TADE en nuestro país. En España son las unidades de HaD las que proveen de unos cuidados de nivel hospitalario al paciente en su domicilio que de otra manera tendría que permanecer hospitalizado.⁴⁸ Nuestras unidades de HaD dependen directamente de los centros hospitalarios y constan de personal médico y de enfermería dedicado específicamente al cuidado y monitorización de estos pacientes, visitándolos en su domicilio diariamente si es necesario,^{5,37} pudiendo asumir por tanto pacientes más graves y con más comorbilidad en la fase aguda del proceso infeccioso.³⁶ El éxito de esta alternativa a la HC viene favorecido además por la implicación de todos los servicios del hospital dando soporte a eventuales complicaciones clínicas del paciente con un proceso infeccioso, algunos de ellos por BMR.

Los tres estudios de esta tesis están basados en exclusividad en la autoadministración del TADE por el paciente y/o cuidador mediante dispositivos de infusión elastoméricos. Desde que se concibió el TADE, la autoadministración ha sido descrita como un posible modalidad de tratamiento, si bien apenas existen estudios que analicen y confirmen su seguridad,^{28,29} y ninguno de ellos habiendo utilizado exclusivamente sistemas basados en dispositivos elastoméricos. La incidencia de complicaciones en las vías centrales ha sido baja en los tres estudios de esta tesis, lo que sugiere que la manipulación de estos catéteres por parte del paciente o cuidador entrenado es segura.

Por otro lado los dispositivos de infusión elastoméricos hacen posible el desarrollo del TADE complejo permitiendo a los pacientes o a sus cuidadores administrar varias dosis de antibióticos al día, así como administrar combinaciones de diferentes antimicrobianos lo que suele ser frecuentemente necesario en infecciones por BMR.

Uno de los puntos fuertes de esta tesis es que los tres estudios que la componen están basados en una serie prospectiva de casos de todos los pacientes tratados con TADE en nuestra unidad de HaD. Sin embargo, también tienen sus limitaciones. Se trata de estudios observacionales, y la no aleatorización de los pacientes podría haber introducido sesgos que limitasen la validez de los resultados.

Por último habría que considerar que el ingreso de pacientes en las unidades de HaD para realizar TADE contribuye a liberar camas hospitalarias, ya sea evitando el ingreso en HC, adelantando el alta desde planta de hospitalización o bien liberando habitaciones dobles ocupadas por pacientes en aislamiento por infecciones por BMR. Todo ello contribuye a aliviar situaciones de colapso asistencial de los SU y a reducir los riesgos inherentes a la hospitalización como las infecciones nosocomiales, el síndrome confusional o el deterioro funcional del paciente frágil.

4. CONCLUSIONES

- ✓ El TADE autoadministrado en bombas elastoméricas en pacientes en situación de estabilidad clínica es efectivo y seguro en las tres poblaciones vulnerables estudiadas; en los pacientes procedentes del SU, en los pacientes con infecciones por BMR y en la población anciana, todos ellos en situación de estabilidad clínica.
- ✓ La proporción de pacientes que requirieron reingreso (antes de los 30 días del alta) por mala evolución de la infección no superó el 10% de los casos en las tres poblaciones estudiadas y no fue significativamente mayor que en los controles respectivos.
- ✓ La autoadministración de la antibioterapia domiciliaria permite realizar TADE complejo, con la administración de varias dosis de antibiótico diarias, así como la combinación de varios antibióticos de forma simultánea, lo que suele ser necesario en las infecciones por BMR.
- ✓ La mayoría de complicaciones en los accesos venosos se relacionó con el uso de accesos venosos periféricos pero fueron resueltas en su gran mayoría en el domicilio del paciente por el personal de enfermería.
- ✓ En los tres estudios la incidencia de complicaciones en vías de acceso centrales es baja lo que sugiere que la manipulación de estos catéteres por parte del paciente y/o cuidador es segura.
- ✓ La incidencia de EA adversos destacables que obligaron a reingresar al paciente en el hospital fue baja.
- ✓ Dados los resultados de efectividad y seguridad observados, el TADE puede ser una buena alternativa a la HC en pacientes con infecciones por BMR, con el consiguiente impacto en la reducción del número de aislamientos hospitalarios

6. BIBLIOGRAFIA

1. 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**: 1651-72.
2. Williams DN. Home intravenous antibiotic therapy (HIVAT), indications, patients and antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 1995; **5**: 3-8.
3. Rehm SJ, Weinstein AJ. Home intravenous antibiotic therapy: a team approach. *Ann Intern Med* 1983; **99**: 388-392.
4. Garde C, Goenaga MA. Tratamiento antibiótico parenteral en el paciente ambulatorio. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; **23**: 393-5.
5. González-Ramallo VJ, Valdivieso B, Ruiz V. Hospitalización a domicilio. *Med Clin (Barc)* 2002; **118**: 659-64.
6. Montalto M, Portelli R, Collopy B. Measuring the quality of hospital in the home care: a clinical indicator approach. *Int J Qual Health Care* 1999; **11**: 413-8.
7. Bentur N. Hospital at home: what is its place in the health system? *Health Policy* 2001; **55**: 71-79.
8. Rucker RW, Harrison GM. Outpatient intravenous medications in the management of cystic fibrosis. *Pediatrics* 1974; **54**: 358-60.
9. Antoniskis A, Anderson BC, Von Volkinburg EJ, Jackson JH, Gilbert DN. Feasibility of outpatient self-administration of parenteral antibiotics. *West J Med* 1978; **128**: 203-6.
10. Poretz D, Eron LJ, Goldenberg RI, Gilbert AF, Rising J, Sparks S *et al.* Intravenous antibiotic therapy in an outpatient setting. *JAMA* 1982; **248**: 336-9.
11. Antelo MC, Pestaña A. Tratamiento antibiótico domiciliario en niños con fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 1988; **28**: 31-55.
12. Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis* 2010; **51**(S2): S198-208.
13. Wolter JM, Cagney RA, McCormack JG. A randomised trial of home vs hospital intravenous antibiotic therapy in adults with infectious diseases. *J Infect* 2004; **48**: 263-268.
14. Barr DA, Semple L, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a teaching hospital-based practice: a retrospective cohort study

- describing experience and evolution over 10 years. *Int J Antimicrob Agents* 2012; **39**: 407-13
15. Hitchcock J, Jepson AP, Main J, Wickens HJ. Establishment of an outpatient and home parenteral antimicrobial therapy service at a London teaching hospital: a case series. *J Antimicrob Chemother* 2009; **64**: 630-4
 16. Chapman ALN, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Palchett JD. Clinical efficacy and cost effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. *J Antimicrob Chemother* 2009; **64**: 1316-24.
 17. Duncan CJA, Barr DA, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftriaxone, a review. *Int J Clin Pharm* 2012; **34**: 410-7.
 18. Chapman ALN, Seaton RA, Cooper MA, Hedderwick S, Goodall V, Reed C, *et al.* Good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults in the UK: a consensus statement. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 1053-62.
 19. Gilchrist M, Franklin BD, Patel JP. An outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) to identify risks associated with an OPAT service. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**: 177-83.
 20. Chary A, Tice AD, Martinelli LP, Liedtke LA, Plantenga MS, Strausbaugh LJ. Experience of infectious diseases consultants with outpatient parenteral antimicrobial therapy: results of an emerging infections network survey. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 1290-5.
 21. Chapman ALN. Outpatient parenteral antimicrobial therapy. *BMJ* 2013; **346**: f1585. doi.
 22. Sanroma P, Sampedro I, González CR, Baños MT. En Recomendaciones Clínicas y Procedimientos en HAD. Sección VII. Capítulo 2. 1ª Edición, Fundación Marqués de Valdecilla, 2011. 1539p. ISBN 978-84-693-5969-3.
 23. Nolet BR. Patient selection in outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North America* 1998; **12**: 835-48.
 24. Poretz DM. Evolution of outpatient antibiotic therapy. *Infect Dis Clin North America* 1998; **1**: 827-34.
 25. Mirón M, Estrada O, Gonzalez-Ramallo VJ. Protocolos Tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE). 1ª edición. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna y Elsevier España, 2008. 422p. ISBN: 978-84-691-3742-0.

26. Esposito S, Noviello S, Leone S, Tice A, Seibold G, Nathwani D *et al*; Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in different countries: a comparison. *Int J Antimicrob Agents* 2004; **24**: 473-8.
27. High KP. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy: a long-overdue option for older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007; **55**: 792-3.
28. Matthews PC, Conlon CP, Berendt AR, Kayley J, Jefferies L, Atkins BL *et al*. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): is it safe for selected patients to self-administer at home? A retrospective analysis of a large cohort over 13 years. *J Antimicrob Chemother* 2007; **60**: 356-362.
29. Kieran J, O'Reilly A, Parker J, Clarke S, Bergin C. Self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy: a report of three years of experience in the Irish healthcare setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; **28**:1369–1374.
30. Barr DA, Semple L, Seaton RA. Self-administration of outpatient parenteral antibiotic therapy and risk of catheter-related adverse events: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; **31**: 2611–2619.
31. Seaton RA, Barr DA. Outpatient parenteral antibiotic therapy: Principles and practice. *Eur J Inter Med* 2013; **24**: 617-623.
32. Gilbert DN, Dworkin RJ, Raber SR, Leggett JE. Outpatient parenteral antimicrobial-drug therapy. *N Engl J Med* 1997; **337**: 829-38.
33. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Herad SO, Maki DG *et al*. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis* 2002; **35**:1281-1307
34. Schweickert WD, Herlitz J, Pohlman AS, Gehlbach BK, Hall JB, Kress JP. A randomized, controlled trial evaluating post insertion neck ultrasound in peripherally inserted central catheter procedures. *Crit Care Med* 2009; **37**:1217–21.
35. Theocharis G, Rafailidis PI, Rodis D, Kontopidis I, Barbas SG, Falgas ME. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) at home in Attica. Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; **31**: 2957-61.
36. González-Ramallo VJ, Segado-Soriano A. Veinticinco años de hospitalización a domicilio en España. *Med Clin (Barc)* 2006; **126**: 332-3.
37. Mirón-Rubio M, González-Ramallo V, Estrada-Cuixaert O, Sanroma-Mendizabal P, Segado-Soriano A, Mujal-Martínez A *et al*. Intravenous antimicrobial therapy in the hospital-at-home setting: data from the Spanish Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Registry. *Future Microbiol* 2016; **11**,375-390.

38. Gordon SM, Shrestha NK, Rehm SJ. Transitioning antimicrobial stewardship beyond the hospital: the Cleveland Clinic's community-based parenteral anti-infective therapy (CoPAT) program. *J Hosp Med* 2011; **6**: S24-30.
39. Seetoh T, Lye DC, Cook AR, Archuleta S, Chan M, Sulaiman Z *et al.* An outcomes analysis of outpatient antibiotic therapy (OPAT) in a large Asian cohort. *Int J Antimicrob Agents* 2013; **41**: 569-73.
40. Upton A, Ellis-Pegler R, Woodhouse A. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a review of experience at Auckland Hospital. *N Z Med J* 2004; **117**: U1020.
41. Pajarón M, Fernández-Miera MF, Allende I, Arnaiz AM, Gutiérrez-Cuadra M, Cobo-Belaustegui M, *et al.* Self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy (S-OPAT) for infective endocardidits: a safe and effective model. *Eur J Intern Med* 2015; **26**: 131-6.
42. Yan YM, Singh M, Tonks K, Kavi J, Langford NJ. Delivering outpatient antibiotic therapy (OPAT) in an acute medical unit. *Acute Med* 2011; **10**: 22-5.
43. Cox AM, Malani PN, Wiseman SW, Kauffman CA. Home intravenous antimicrobial infusion therapy: a viable option in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007; **55**: 645-50.
44. Baharoon S, Almodaimeg H, Al Watban H, Al Jahdali H, Alenazi T, Al Sayyari A. *et al.* Home intravenous antibiotics in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2011; **31**: 457-61.
45. Cuxart-Mèlich A, Estrada-Cuxart O. Hospitalización a domicilio: oportunidad para el cambio. *Med Clin (Barc)* 2012; **138**: 355-60.
46. Nathwani D, Tice A. Ambulatory antimicrobial use: the value of an outcomes registry. *J Antimicrob Chemother* 2002; **49**: 149-54.
47. Hazas J, Fernández-Miera MF, Sampedro I, Fariñas MC, García de la Paz AM, Sanroma P. Antibioterapia intravenosa domiciliaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; **16**: 465-470.
48. Goenaga MA, Garde C, Millet M, Carrera JA. Tratamientos antimicrobianos parenterales en domicilio. Experiencia de 5 años. *Rev Clin Esp* 2002; **202**: 142-7.
49. Girón RM, Martínez A, Máiz L, Salcedo A, Beltrán B, Martínez MT *et al.* Tratamiento antibiótico intravenoso en las unidades de fibrosis quística de la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 2004; **122**: 648-52.

50. Mendoza-Ruiz de Zuazu H, Casas-Arrate J, Martínez-Martínez C, de la Maza I, Regalado J, Cía-Ruiz JM. Antibioterapia intravenosa en domicilio. Estudio de 515 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; **23**: 396-401.
51. Regalado J, Mendoza H, Aizpuru F, Altuna E, Gómez M, Cía JM. Pielonefritis aguda atendida en hospitalización a domicilio. Diez años de experiencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; **24**: 629-33.
52. Horcajada JP, García L, Benito N, Cervera C, Sala M, Olivera A, Soriano A, Robau M, Gatell JM, Miró JM. Hospitalización a domicilio especializada en enfermedades infecciosas. Experiencia de 1995 a 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; **25**: 429-36.
53. Pardos-Gea J, Pérez-López J, San José A, Vilardell M. Tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario del absceso hepático: seguridad, eficacia y factores pronósticos de reingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2010; **134**: 473-476.
54. Cervera C, del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A, *et al.* Eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico parenteral a domicilio endovenoso en la endocarditis infecciosa: estudio prospectivo de 10 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; **29**: 587-592.
55. Mujal A, Estrada O, Mirón-Rubio M, González-Ramallo VJ, Forné C, Uría E *et al.* Costs of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in Spain. A multicenter economic evaluation (the Spanish OPAT registry). 26th ESCMID European Congress of clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam 9-12 abril 2016.
56. Yong C, Fisher DA, Sklar GE, Li SC. A cost analysis of outpatient parenteral antimicrobial therapy: an Asian perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2009; **33**: 46-51.
57. Goodfellow AF, Wai AO, Frighetto L, Marrakech CA, Ferreira BM, Chase ML *et al.* Quality-of-life assesment in an outpatient parenteral antibiotic program. *Pharmacoconomics* 2002; **36**: 1851-5.
58. Ho J, Archuleta S, Tice A, Fisher D. International approaches to treating intravenous drug users in outpatient parenteral antibiotic services. *Infect Dis Clin Pract* 2012; **20**: 192-5.
59. White HA, Davis JS, Kittler P, Currie BJ. Outpatient parenteral antimicrobial therapy-treated bone and joint infections in a tropical setting. *Intern Med J* 2011; **41**: 668-73.
60. Pérez-López J, San José Laporte A, Pardos-Gea J, Tapia Melechón E, Lozano Ortín E, Barrio Guirado A, *et al.* Safety and efficacy of home intravenous antimicrobial infusion therapy in older patients: a comparative study with younger patients. *Int J Clin Pract* 2008; **62**: 1188-92.

61. Jiménez S, Aguiló S, Antolín A, Coll-Vinent B, Miró O, Sánchez M. Hospitalización a domicilio directamente desde urgencias: una alternativa eficiente a la hospitalización convencional. *Med Clin (Barc.)* 2011; **137**: 587-90.
62. Corwin P, Toop L, McGeoch G, Than M, Wynn-Thomas S, Wells JE, *et al.* Randomised controlled trial of intravenous antibiotic treatment for cellulitis at home compared with hospital. *BMJ* 2005; **330**: 119-24.
63. Bazaz R, Chapman ALN, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 1510–1513.
64. Pérez-López J, Pardos-Gea J, San José Laporte A, Almirante Gragera B, Marian Oltean D, Vilardell Tarrés M. Antibioticoterapia intravenosa domiciliaria en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes. *Med Clin (Barc)* 2012; **138**: 557–561.
65. Mujal A, Solà J, Hernández M, Aragüés C, Machado ML, Oristrell J. Eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso en pacientes con patología infecciosa procedentes del servicio de urgencias. *Emergencias* 2013; **25**: 31-36.
66. Mujal A, Solà J, Hernández M, Villarino MA, Machado ML, Baylina M, *et al.* Safety and effectiveness of home intravenous antibiotic therapy for multidrug-resistant bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; **34**: 1125-1133.
67. Mujal A, Solà J, Hernández M, Villarino MA, Baylina M, Taján J *et al.* Safety and effectiveness of outpatient parenteral antimicrobial therapy in older people. *J Antimicrob Chemother* 2016; **71**: 1402-1407
68. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP *et al.* Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 791-797.
69. Garde C, Millet M, Goenaga MA, Arzelus E, Cuende A, Sarasqueta C *et al.* Treatment of respiratory infection by *Pseudomonas aeruginosa* in adult patients within a hospital at home service: clinical characteristics and analysis of prognostic factors for relapse. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; **27**: 257-262.
70. Birgand G, Armand-Lefevre L, Lolom I, Ruppe E, Andremont A, Lucet JC. Duration of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae after hospital discharge. *Am J Infect control* 2013; **41**: 443-447.

71. Lim CL, Lee W, Lee AL, Liew LT, Nah SC, Wan CN *et al.* Evaluation of ertapenem use with impact assessment on extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) production and gram-negative resistance in Singapore General Hospital (SGH). *BMC Infect Dis* 2013; **13**: 523.
72. Esposito S, Leone S, Noviello S, Ianniello F, Russo M, Foti G *et al.* Outpatient parenteral antibiotic therapy in the elderly: an Italian observational multicenter study. *J Chemotherapy* 2009; **21**: 193-8.
73. Rodriguez-Cerrillo M, Poza-Montoro A, Fernández-Díaz E, Matesanz-David M, Iñurrieta A. Treatment of elderly patients with uncomplicated diverticulitis, even with comorbidity, at home. *Eur J Intern Med* 2013; **24**: 430-2.
74. Seaton RA, Sharp E, Bezylak V, Weir CJ. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011; **38**: 243-8.
75. Allison GM, Muldoon EG, Kent DM, Paulus JK, Ruthazer R, Ren A, *et al.* Prediction model for 30-day hospital readmissions among patients discharged receiving outpatient parenteral antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2014; **58**: 812-9.
76. Bogaisky M, Dezieck L. Early hospital readmission of nursing home residents and community-dwelling elderly adults discharged from the geriatrics service of an urban teaching hospital: patterns and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2015; **63**: 548-52.