



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: Terapia Antibiótica Domiciliaria
Endovenosa

Autor: Raquel Martín de Diego

Fecha: Febrero 2020

Tutor: Teresa Molina García

1- RESUMEN

La Terapia Antibiótica Domiciliaria Endovenosa (TADE) supone una alternativa que permite reducir los costes y las complicaciones asociadas a la hospitalización convencional de pacientes que necesitan tratamiento antimicrobiano intravenoso pero se encuentran estables clínicamente. El parámetro más importante para asegurar el éxito del programa es la selección adecuada y cuidadosa de pacientes por parte del equipo multidisciplinar que conforma esta modalidad.

Existen tres formas de implementar esta variante terapéutica y todas ellas cuentan con ventajas e inconvenientes que se deben valorar en función de las circunstancias que engloban a cada paciente y cada hospital. Se trata de una modalidad en la que se evalúan de forma individual todas las casuísticas. Por lo tanto, las infecciones y los antibióticos candidatos, la elección del acceso venoso y los dispositivos de infusión serán competencia del equipo que conforma este proyecto.

La estabilidad de las disoluciones antimicrobianas son una de las variables que más condiciona el tratamiento, ya que permitirá modificar la pauta posológica, aumentando o disminuyendo la frecuencia de administración, lo que repercute directamente en la calidad de vida del paciente. Resulta crucial la realización de estudios de estabilidad en cada uno de los dispositivos elastoméricos con los principales antibióticos de uso, ya que la revisión realizada ha mostrado una gran cantidad de resultados muy dispares.

Palabras clave: *Terapia antibiótica domiciliaria endovenosa (TADE), estabilidad antimicrobianos, bombas de infusión elastoméricas*

ABSTRACT:

Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) is an alternative that allows to reduce both cost and struggles associated to conventional hospitalization of those patients who are clinically stable but they need intravenous antimicrobial treatment. The most important parameter to ensure the success of the program is the adequate and careful selection of patients by the multidisciplinary team which defines this modality.

There are three different ways to implement this therapeutic variant. All of them offer some advantages and disadvantages which should be considered depends on either each patient or each hospital. This program tries to find a tailored procedure for each patient individually. Therefore, the members of OPAT are responsible of the election of the candidate antibiotics, venous access and infusions devices chosen for each case.

The stability of antimicrobial solution is one of the most influential variables to be considered in treatment, due to allowing the modification of the doing regimen by the increasing or decreasing the frequency of administration, which will reflect directly on the quality of the life for patients. It is crucial to conduct stability studies of each elastomeric infusion pumps with the mainly used antibiotics as representative differences have been shown.

Keywords: *Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT), antimicrobials stability, elastomeric infusion devices/pumps*

2- INTRODUCCIÓN

La utilización inadecuada/no racional de los antimicrobianos tiene como efecto indeseable la aparición de microorganismos multirresistentes que, junto con la escasez de novedades terapéuticas, suponen dos razones de peso para intentar optimizar el uso de estos medicamentos.

El proceso de resistencias bacterianas se define como la sensibilidad disminuida o nula de una cepa bacteriana a un antibiótico. Es un proceso de adaptación natural del mundo microbiano a la acción de estos fármacos.

Hay diferentes tipos de resistencias: intrínseca, natural, adquirida, específica, cruzada, etc. Uno de los mecanismos por los que se pueden generar dichas resistencias es la disminución de la captación del antimicrobiano, proceso mediado por la membrana de la bacteria, la cual consigue alterar su permeabilidad o generar sistemas de expulsión del antimicrobiano. Se puede producir también por la generación de enzimas que causen la inactivación o modificación del antimicrobiano, además de alterar la diana o el lugar de acción para que el antibiótico no pueda ejercer su efecto. Las bacterias pueden crear rutas metabólicas alternativas para generar los metabolitos necesarios para su crecimiento, evitando la ruta antigua bloqueada por el fármaco.

Todos estos mecanismos bioquímicos se pueden adquirir por medio de diferentes mecanismos genéticos de resistencia, los cuales se pueden resumir en dos tipos:

- a) Adquisición de elementos genéticos de resistencia a partir de otras bacterias: la transferencia de determinantes genéticos se puede producir por distintos mecanismos, los cuales se resumen en la **Tabla 1**.
- b) Mutación cromosómica y selección de mutantes: todas las poblaciones bacterianas presentan un número de mutantes determinado de manera natural ocasionados durante la replicación del ADN, pudiendo llegar a ser resistente uno de estos mutantes resultantes del azar. Dicha mutación puede tener lugar en genes preexistentes o adquiridos previamente.

Tabla 1. Mecanismos de transferencia de ADN entre bacterias¹.

MECANISMO	PROCESO
Transformación	El ADN exógeno libre se integra en el cromosoma bacteriano de la célula receptora
Conjugación	El ADN se transfiere de una célula a otra a través de un elemento conjugativo (plásmidos)
Transducción	El ADN se transfiere de una célula a otra a través de un vehículo (bacteriófago)

Es importante entender que los antibióticos no crean las mutaciones responsables de las resistencias, sino que ejercen una presión positiva y las pueden seleccionar (véase **Figura 1**). Es por ello que se debe controlar la diseminación de la resistencia, siendo la mejor forma la optimización del uso de los antimicrobianos.

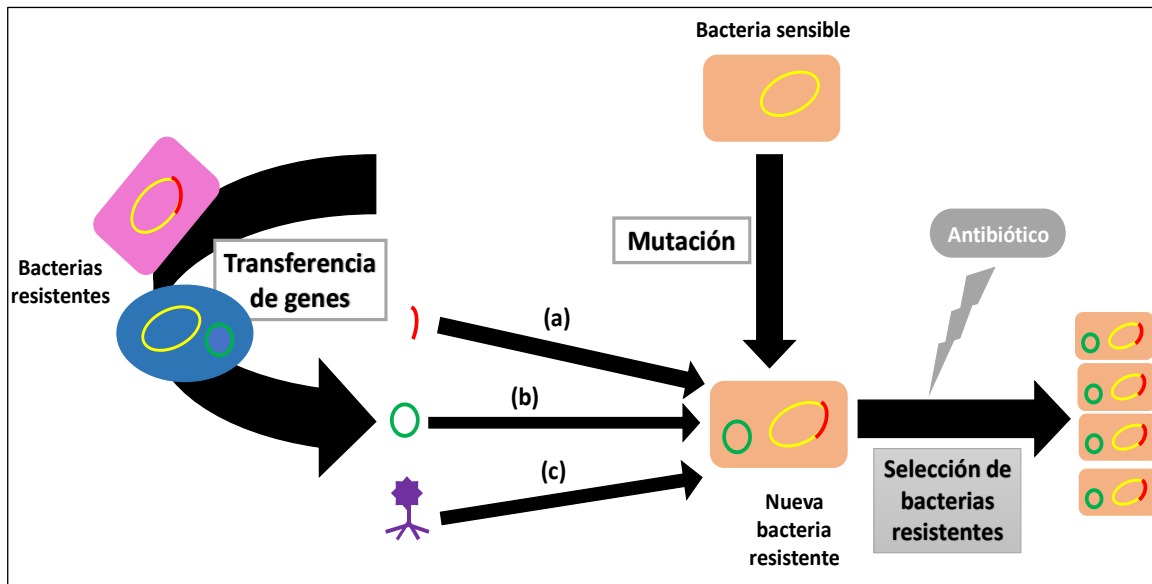


Figura 1. Resistencia por procesos de mutación o por adquisición de determinantes genéticos de resistencia: (a) Transformación, (b) Conjugación (plásmido) y (c) Transducción (bacteriófago); y la posible selección de poblaciones resistentes por el uso inadecuado de antibióticos.

Se define “**antibioterapia óptima**” como la selección del antimicrobiano y el régimen de dosificación adecuados que consiguen los mejores resultados clínicos con los mínimos efectos adversos para el paciente y el mínimo impacto en el desarrollo de resistencias². Para llevar a cabo una optimización de los regímenes terapéuticos se debe tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD) de los antibióticos.

Los parámetros farmacocinéticos cuantifican el comportamiento del fármaco en el organismo y permiten establecer las relaciones matemáticas entre el régimen de dosificación y las concentraciones plasmáticas resultantes. Algunos de los parámetros farmacocinéticos son la concentración plasmática máxima (C_{max}), la concentración mínima (C_{min}), la concentración en el estado estacionario (C_{ss}), el volumen de distribución (Vd) y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC). Los valores de estos parámetros de cada antimicrobiano se pueden encontrar, entre otras fuentes, en la Guía de Terapéutica Antimicrobiana del autor Mensa et al³, de la cual se publica cada año su versión más actualizada.

Los parámetros farmacodinámicos cuantifican la actividad de un agente antimicrobiano. Dicha actividad está condicionada por la concentración que se alcanza en el lugar de acción que, a su vez, depende del comportamiento farmacocinético y de la sensibilidad del microorganismo al antibiótico, expresada como concentración mínima inhibitoria (CMI)⁴. Los antibióticos se pueden clasificar en tres grupos (véase **Tabla 2**) en función del tipo de actividad antibacteriana y el efecto post-antibiótico (EPA), el cual indica el tiempo necesario para que el patógeno recupere el crecimiento normal después de la exposición al antimicrobiano.

Tabla 2. Clasificación de los antimicrobianos según sus parámetros PK/PD.

Grupo	Actividad	EPA	Parámetros relacionados con la eficacia	Uso	Ejemplos
1	Depende de la concentración	Prolongado	C_{max}/CMI y/o AUC_{24h}/CMI	↑ Dosis ↑ Intervalos dosificación	Daptomicina
2	Depende del tiempo	Mínimo o moderado	Tiempo de eficacia = $T > CMI$	↓ $t_{1/2}$ → ↑ frecuencia de administración	β-lactámicos
3	Independiente de la concentración	Prolongado	AUC_{24h}/CMI	Optimizar la dosis ↑ Intervalos dosificación	Vancomicina

Cada antimicrobiano (o grupo de antimicrobianos) se ajusta a un modelo en el que los diferentes parámetros PK/PD son predictivos de su eficacia clínica. Gracias al conocimiento de estas características se pueden diseñar los regímenes de dosificación óptimos. Para ello, una de las estrategias más seguida es la simulación de Montecarlo: una técnica matemática que considera todas las variables posibles de estos parámetros y evalúa los riesgos. Permite calcular la probabilidad de que con un determinado tratamiento antimicrobiano se alcance el valor relacionado con la eficacia. Para cualquier régimen de dosificación se obtiene el valor de probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA), el cual si es mayor del 90% se considera indicativo de eficacia⁵.

El estudio y análisis de los modelos farmacocinético/farmacodinámicos contribuye favorablemente al uso de “antibioterapia óptima”, la cual tiene como principal objetivo alcanzar un tratamiento individualizado. Este tipo de práctica tiene como finalidad adaptar el régimen de dosificación a la susceptibilidad bacteriana (PD) y a los efectos que la situación patológica (u otras co-variables) tienen sobre la biodisponibilidad sistémica del antibiótico (PK), de forma que el clínico estará en situación de determinar por sí mismo el esquema terapéutico más adecuado. Ello presenta grandes limitaciones como la necesidad de conocer la CMI exacta del patógeno y los niveles plasmáticos, además de los conflictos éticos o legales que podría suponer la administración de dosificaciones no indicadas en ficha técnica.

Para tratar de individualizar el régimen de tratamiento antibiótico lo máximo posible se procede a monitorizar las concentraciones plasmáticas en los hospitales. Este hecho implica el ingreso de los pacientes, aceptando todas las ventajas e inconvenientes que conlleva. Los hospitales suponen el mejor medio para el tratamiento de cualquier enfermedad grave/aguda por la gran cantidad de profesionales sanitarios e infraestructuras con las que cuentan. Sin embargo, debido al volumen de pacientes que atienden y a la gran variedad de patologías, centrándonos en las infecciosas, constituyen un entorno apropiado para el desarrollo de infecciones nosocomiales: “infección contraída en el hospital por un paciente internado por una razón distinta de esa infección”⁶. Este hecho, acompañado de la susceptibilidad del sistema inmunitario de los pacientes ingresados, entraña una de las principales razones por las que se decide el alta hospitalario.

Con la intención de evitar estancias hospitalarias y los consecuentes problemas que conlleva surgió la Hospitalización a Domicilio, que permite acercar los medios sanitarios al domicilio del paciente. Un paso más allá lo constituye la administración intravenosa de antimicrobianos de forma domiciliaria que se aborda en el presente trabajo.

Tratamiento Antibiótico Domiciliario Endovenoso (TADE)

El tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (en adelante TADE) se define como la administración de un antibiótico en días diferentes y, al menos, dos dosis, por vía parenteral en un paciente no ingresado en el hospital⁷. De acuerdo al inglés, que supone el idioma científico universal, se usa el acrónimo OPAT (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy). Se desarrolló en la década de 1970. La primera publicación se realizó en 1974, cuyos autores Rucker y Harrison⁸ trataron las exacerbaciones de infecciones pulmonares en niños con fibrosis quística que pernoctaban fuera del hospital. Hasta ese momento, los hospitales eran el mejor lugar para controlar las infecciones complejas que necesitan antibioterapia por vía parenteral. Este hecho supuso una alternativa al manejo clínico de estas infecciones, la cual necesitaba de un gran desarrollo de competencias específicas del personal implicado para hacer posible su implantación.

1. Implementación del programa y equipo

La puesta en marcha de un programa TADE en un hospital se suele realizar a través de la Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHAD), ya que supone el recurso asistencial idóneo para su aplicación y control. Dicha Unidad se encuentra integrada en la organización hospitalaria pero tiene un marco físico de actuación que traspasa los muros del hospital⁹. Esta modalidad asistencial requiere una configuración multidisciplinaria, lo que le confiere una gran capacidad de adaptación a los diferentes requerimientos. El paciente es tratado en su domicilio y el médico de la Unidad es responsable de él a todos los efectos. La consolidación de este modelo ha supuesto un ahorro de estancias hospitalarias importante. Sin embargo, el TADE se puede llevar a cabo en un hospital que no disponga de UHAD, pero será necesario una estrecha colaboración entre los equipos de Atención Hospitalaria y Primaria¹⁰. Una vez que el paciente es incluido en el programa TADE y dado de alta de la planta de hospitalización, el seguimiento ambulatorio se realizará por los dos medios: consultas externas y consultas de Atención Primaria. Además, el paciente o su cuidador deberá acudir al Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) para recoger la medicación acondicionada en elastómeros. La periodicidad de estas visitas como Paciente Externo se establecerá individualmente hasta la finalización de dicho tratamiento. Existe otra modalidad posible, que no está tan extendida porque no implica una reducción de estancias y traslados hospitalarios considerable. Esta tercera opción requiere que el paciente acuda con una periodicidad adecuada al Hospital de Día o Centro de Infusión y se administre el tratamiento bajo supervisión sanitaria. Sólo supondría ventajas relevantes en pacientes que requieran antibióticos con una elevada vida media, para disminuir las visitas y el tiempo de permanencia en el hospital. Sin embargo, el paciente se encuentra físicamente en un centro sanitario, lo que supone una ventaja frente a las otras dos modalidades en el caso de que hubiera alguna complicación.

En la **Tabla 3** se resumen las diferencias entre las tres formas de implementación de un programa TADE y las ventajas e inconvenientes de cada modelo.

En definitiva, a pesar de la diversidad, la puesta en marcha de un protocolo de TADE requiere la implicación de un **equipo multidisciplinar**¹¹. Simplificando lo máximo posible, el equipo debe estar formado por un médico, un farmacéutico y un enfermero, que se encarguen del diagnóstico e instauración del tratamiento, asesoramiento en la elección del antimicrobiano (pauta posológica cómoda, estabilidad y preparación del medicamento) y el mantenimiento de la vía endovenosa, respectivamente. Todos los miembros del equipo deben actuar de forma coordinada y siguiendo los protocolos establecidos. En general, esta modalidad asistencial requiere del trabajo conjunto de dos ámbitos de asistencia distintos: Servicios Hospitalarios y Servicios de Atención Primaria o Unidades de Hospitalización a Domicilio, por ello es

importante que existan protocolos que establezcan correctamente las funciones de cada uno de sus miembros en el programa TADE. Además del personal sanitario, también forman parte de esta modalidad el paciente y/o cuidador. Se deben incluir en el equipo y establecer los cauces de información oportunos y los medios de formación actualizados que se precisen, ya que suponen una parte muy necesaria para el éxito del TADE.

Tabla 3. Diferencias entre las tres formas de implementación de un programa TADE¹².

	En el Hospital de Día	A través de UHAD	Sin UHAD
<i>Responsabilidad del paciente</i>	Hospital	UHAD	Atención Hospitalaria y Atención Primaria
<i>Seguimiento del paciente</i>	En el hospital	En su domicilio	En consultas externas y primarias
<i>Administración del tratamiento</i>	Bajo supervisión sanitaria en el Hospital de Día	Bajo supervisión sanitaria en el domicilio del paciente	Paciente y/o cuidador en su propio domicilio
<i>Dispensación del tratamiento</i>	Al hospital	UHAD	Al paciente y/o cuidador en el SFH
<i>Ventajas</i>	Administración por personal sanitario No necesario entrenamiento	Administración por personal sanitario en el domicilio, evitando el hospital y sin traslados	Reducción de costes Evade el contacto con el hospital Posibilidad de volver a la vida normal
<i>Inconvenientes</i>	Elevado coste personal Difícil en antimicrobianos que necesiten más de una dosis diaria Traslados del paciente Contacto con el hospital	Elevado coste: personal y desplazamiento Difícil en antimicrobianos que necesiten más de una dosis diaria	Administración sin supervisión sanitaria Necesidad de formación y entrenamiento del paciente/cuidador

2. Selección de los pacientes

La **elección de los pacientes candidatos** a este tipo de terapia está considerada la variable más importante para garantizar el éxito del TADE¹³. Los criterios más relevantes serán la voluntariedad del paciente para seguir este régimen de tratamiento y la estabilidad clínica necesaria. Además, resulta imprescindible que las comorbilidades que presente el paciente sean controlables en el domicilio y compatibles con el tratamiento. Es necesario que el médico responsable valore todos los factores necesarios para la inclusión del paciente en el programa TADE, los cuales se resumen en la **Figura 2**, además de informar y garantizar que se firma el Consentimiento Informado.

Independientemente de la modalidad de TADE implantada, será necesario formar y entrenar al paciente y/o cuidador del programa, confirmando que se han comprendido las funciones e implicaciones que requiere esta modalidad asistencial y se han entendido los beneficios, los riesgos y las posibles complicaciones. Es importante la entrega de material complementario por escrito, que suponga un lugar de consulta en caso de duda, además de la vía telefónica y la posibilidad de acudir al centro sanitario de referencia en caso de necesidad. Si la administración del tratamiento no se realiza bajo supervisión sanitaria, además se procederá a realizar un entrenamiento exhaustivo del paciente y/o cuidador, asegurándose de que conoce el procedimiento necesario para realizar una administración óptima del antimicrobiano en el domicilio, así como un buen control del acceso venoso elegido. Por ello, es especialmente importante que, al menos la primera dosis, sea administrada bajo supervisión sanitaria. El paciente y/o cuidador deben estar instruidos en el reconocimiento de las posibles complicaciones y de cómo actuar en caso de producirse.

- a) Paciente afebril, en estabilidad clínica y hemodinámica, con constantes vitales normalizadas y curso de la infección estable o en progresión.
- b) Voluntariedad del paciente y familiar/cuidador.
- c) Ausencia de alternativas al tratamiento endovenoso.
- d) Disponibilidad de acceso venoso adecuado en calibre, localización y acorde a la duración del tratamiento.
- e) Implicación por parte del paciente y/o cuidador, disponibilidad telefónica y geográfica para llevar a cabo el control del tratamiento. Condiciones domiciliarias y sociales adecuadas.
- f) Posibilidad de entrenamiento al paciente y/o cuidador, con la posterior comprensión y puesta en marcha por su parte de forma óptima. Posibilidad de recibir visitas sanitarias o realizar desplazamientos al centro sanitario.

Figura 2. Criterios de inclusión de un paciente en un programa TADE

3. Elección de las distintas variables

Una vez que se incluye al paciente en el programa TADE, se procede a la selección del antimicrobiano, el tipo de acceso venoso y el dispositivo de infusión, más adecuados. Es importante resaltar que este tipo de modalidad requiere un estudio prácticamente individual de cada casuística.

3.2. Antimicrobiano

La elección del antibiótico que se administre en el TADE dependerá del patógeno aislado o de sospecha, del lugar de infección y los niveles de fármaco que se puedan alcanzar en ese sitio (farmacocinética del antimicrobiano) teniendo en cuenta la función renal y hepática del paciente, de los antecedentes de alergias medicamentosas y de la previsión de la toxicidad derivada del tratamiento a largo plazo¹⁴.

Las indicaciones más comunes para TADE son infecciones óseas y articulares (osteomielitis), endocarditis, bacteriemia e infecciones de piel y tejidos blandos¹⁵. En base a estas infecciones, se han seleccionado los antimicrobianos mostrados en la **Figura 3**, los cuales servirán como objeto de estudio de este trabajo, ofreciendo una gran batería de antibióticos útiles frente a los principales microorganismos causantes de éstas.

CEFAZOLINA CEFEPIME CEFOTAXIMA CEFTAROLINA CEFTAZIDIMA CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM	CEFTRIAXONA CLOXACILINA DAPTOMICINA FOSFOMICINA MEROPENEM PIPERACILINA/TAZOBACTAM VANCOMICINA
--	---

Figura 3. Antibióticos candidatos para TADE y seleccionados para su estudio de estabilidad.

Estos antibióticos presentan la especial característica de que no pueden ser sometidos a terapia secuencial, es decir, no es posible la conversión desde la vía intravenosa a la administración oral, por lo que tienen que seguir siendo administrados en este régimen para conseguir resultados satisfactorios en el tratamiento de la infección¹⁶. Supone de relevancia valorar continuamente la transición a vía oral, ya que presenta menos factores de riesgo, sin embargo, además de poderse ver comprometida la eficacia del tratamiento, existen otras circunstancias en las que está contraindicada la terapia oral como, por ejemplo, pacientes que tienen comprometida la absorción gastrointestinal.

En resumen, un paciente hospitalizado por cualquiera de estas infecciones, con antibioterapia intravenosa activa con alguno de estos fármacos y que cumpla los requisitos expuestos en la **Figura 2**, será un candidato al TADE.

3.3. Acceso venoso

El tipo de acceso venoso se elige en función del fármaco a infundir (estabilidad tras su dilución, perfil de seguridad, volumen mínimo de la dilución y número de dosis), duración del tratamiento y de las características y habilidades del paciente y/o cuidador¹⁷. Existen diferentes vías de acceso venoso que se pueden usar^{18,12}:

- **Catéter venoso central de inserción periférica (PICC):** Se usan en tratamientos prolongados y tienen como ventaja su fácil inserción (a través de la vena basílica, cefálica o braquial hasta la vena cava inferior), además de su reducido número de complicaciones asociadas.
- **Catéter venoso central de inserción central:** Pueden ser tunelizados o no tunelizados. Los catéteres centrales no tunelizados se insertan por vía percutánea en tratamientos temporales y están relacionados con el 90% de las bacteriemias. El uso de catéteres centrales tunelizados se recomienda en tratamientos prolongados, debido a que es necesario su implantación quirúrgica. El anclaje de este catéter se realiza mediante un manguito de Dacron que condiciona una disminución del riesgo de infecciones¹⁹.

La administración de antimicrobianos se realiza de forma aguda y requiere una vía central, ya que suelen ser fármacos vesicantes y pueden dar lugar a diluciones de elevada osmolaridad o con valores de pH alejados del rango de neutralidad (pH<5 o pH>9). Por ello, existen otros tipos de accesos que no se usan en el TADE, como los catéteres periféricos cortos y largos, los cuales tienen utilidad en terapias de corta duración, y los puertos subcutáneos (porth-a-cat), que se emplean en tratamientos de larga duración con pautas de administración espaciadas.

El lugar de inserción del catéter debe ser valorado, teniendo en cuenta las características y las preferencias del paciente en cuanto a movilidad, además de elegir el de menor calibre posible en función del acceso a la vena, la infección y las características del fármaco.

El material debe ser biocompatible, de fácil inserción y reducir la formación de trombos²⁰. Será preferible el uso de catéteres de teflón, silicona o poliuretano, sobre los de polivinilo o polietileno, debido a que los primeros se asocian menos a infecciones²¹. Se comparó en un estudio las tasas de complicaciones entre la silicona y el poliuretano, llegando a la conclusión de que no existían diferencias significativas entre ellos²², por lo que son los materiales que se usan mayoritariamente en la fabricación de los dispositivos de acceso venoso, debido a su alta resistencia a la tracción, capacidad de estiramiento, dureza y flexibilidad²³. Es importante conocer el material porque existen determinadas soluciones antibióticas o antisépticas que se usan habitualmente para el mantenimiento de la vía que pueden ser incompatibles con este.

La administración intravenosa de fármacos implica una perforación de tejidos que puede suponer una puerta de entrada de los patógenos al organismo. Por ello, las infecciones relacionadas con el catéter (IRC) presentan una elevada prevalencia en el medio hospitalario y en enfermos con régimen ambulatorio, portadores de este tipo de dispositivos. En concreto, la bacteriemia relacionada con el catéter vascular (BRCV) supone una de las complicaciones más graves, que varía considerablemente en función del tipo de catéter, de su frecuencia de manipulación y de factores relacionados con el huésped. Aproximadamente, el 15-30% de las bacteriemias nosocomiales se asocian al uso de dispositivos intraventriculares¹⁹, por lo que la hospitalización constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de BRCV.

En la **Tabla 3** se resumen las complicaciones más frecuentes asociadas al uso de catéteres centrales. Es importante su conocimiento y la prevención, ya que suelen ser situaciones evitables y que necesitan intervención sanitaria. Por lo tanto, es necesario un control exhausto de la vía de inserción por parte del paciente y/o cuidador, instruido previamente para reconocer los posibles signos de alerta.

Tabla 3. *Complicaciones asociadas al uso de catéteres vasculares centrales*²³.

INFECCIOSAS	NO INFECCIOSAS	
	No mecánicas	Mecánicas
Colonización del catéter	Trombosis venosa	Neumotórax
Infección del punto de entrada	Oclusión del catéter	Canalización arterial
Infección del túnel	Flebitis	Mal posición
Bacteriemia relacionada con catéter	Extravasación	Perforación de un vaso

3.4.Sistema de infusión

Existe gran cantidad de sistemas para la administración de los antimicrobianos, tales como la infusión por gravedad con dispositivos no volumétricos, las bombas de infusión elastoméricas o electrónicas¹⁸. Este trabajo se centra en los infusores elastoméricos, cuya velocidad de infusión está predeterminada para un volumen de llenado concreto (dispositivos volumétricos).

Las **bombas elastoméricas o infusores** son productos sanitarios, los cuales se definen como “cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, utilizado solo o en

combinación, incluidos los programas informáticos que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de:

1. Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad
2. Diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia
3. Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico
4. Regulación de la concepción

Y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios²⁴.

Los productos sanitarios se clasifican en clases I, IIa, IIb y III de acuerdo al riesgo que conlleve para el paciente. Dicha clasificación se lleva a cabo por la Comisión Europea²⁵ e incluye a los infusores como productos sanitarios de clase IIb. Son dispositivos invasivos de tipo quirúrgico, de uso prolongado, destinados a administrar medicamentos de forma potencialmente peligrosa, con efecto significativo sobre el organismo y fluidos. Se clasifican dentro de los productos sanitarios no activos, ya que su funcionamiento no depende de una fuente de energía externa, sino que se basa en la propiedad elastomérica del balón para liberar la solución de medicamento a un flujo constante a lo largo de una línea de infusión²⁶.

Se encuentran disponibles con diferentes volúmenes de llenado y velocidades de flujo, lo que supone una ventaja porque permite una gran variedad de tiempos de perfusión, además del sencillo manejo, que facilita la autoadministración del tratamiento. Su principal desventaja es el coste elevado debido a que son dispositivos desechables¹⁷.

Los modelos de infusor empleados en este trabajo han sido los dispositivos Accufuser®, fabricados por Woo Young Medical Co., LTD y distribuidos en España por Grifols International, S.A.:

- ACCUFUSER 100ml 200ml/h (C200M)
- ACCUFUSER 300ml 100ml/h (C1000L)

El fabricante proporciona una breve descripción de estos dispositivos que se especifica en la **Tabla 4**, además, se expone la referencia de dichos productos entre paréntesis. Los diferentes tipos de elastómeros varían en función de la capacidad del elastómero y de la velocidad de infusión de la solución contenida.

Tabla 4. Descripción de los infusores Accufuser® proporcionada por WYM Co., LTD a través de Grifols International, S.A.

Indicaciones de uso	Bomba elastomérica para la infusión de fármacos sin necesidad de baterías o conexiones eléctricas
Descripción y composición	Bomba elastomérica de silicona de grado médico (libre de látex). Contenedor transparente no deformable de policarbonato, con escala graduada en el interior. Filtro antipartículas de 1,2 µm y filtro doble de venteo hidrófobo de 0,02 µm. Tubo no deformable antiacodamiento. Puerto de entrada con válvula antiretorno. Doble filtro de partículas en el puerto de entrada (150 y 15 µm). Puerto de entrada y salida independientes. Capilar regulador de flujo de vidrio. Línea de infusión de PVC-TOTM (libre de DEHP) con clamp. Cubierta protectora UV.
Envasado	Envase unitario estéril (con óxido de etileno) con etiquetado en el que figura: denominación del producto, fecha de fabricación, lote, fecha de caducidad, referencia comercial, tipo de infusión, fabricante, dirección del fabricante, volumen, velocidad de infusión, marca CE.

Según la Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea²⁷, la preparación de medicamentos estériles se debe realizar en ambiente aséptico. Para asegurar la calidad se exige que la sala limpia tenga un mínimo nivel de calidad de aire, en función del número y tamaño de las partículas permitidas. Se debe fabricar en una campana de flujo laminar horizontal que cumpla, al menos, con la norma ISO clase 5 o grado B, según la norma EN ISO 14644-1. La elaboración de los medicamentos en estas condiciones de trabajo proporciona una estabilidad de 48h a temperatura ambiente y 14 días en nevera, siempre y cuando la estabilidad físico-química de la mezcla sea igual o superior a este periodo²⁸.

4. Ventajas e inconvenientes

Cada vez, el tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso está cobrando mayor importancia y supone una alternativa aceptada en el manejo de las situaciones en las que tiene uso²⁹. La principal meta es permitir una administración parenteral segura y eficaz fuera del hospital.

Gracias a esta modalidad asistencial se han reducido las estancias hospitalarias, lo que repercute directamente en un menor gasto asociado a las necesidades que requieren los ingresos y en una disminución de las infecciones nosocomiales u otros riesgos asociados. Esta ventaja ha sido evaluada en un estudio, donde se compara el gasto de la hospitalización convencional y el del TADE, obteniéndose una reducción del 80%, aproximadamente³⁰. Además, permite mejorar la calidad de vida de los pacientes al facilitarles la elección de ser tratados en el domicilio..

Sin embargo, este programa también presenta inconvenientes (véase **Figura 4**), donde se incluye la posible sobrecarga que pueden tener los pacientes o sus cuidadores. Se han identificado una serie de factores necesarios para mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento, los cuales se resumen en enseñar y entrenar a los pacientes y/o cuidadores para que desarrollen habilidades en TADE y facilitar información e instrucciones claras de forma visual y escrita³¹. Otra de las desventajas es el retraso temporal que se sufriría en el caso de que aparecieran efectos adversos, al no estar bajo los muros de un hospital, lejos del personal sanitario. Existen eventos que no se pueden predecir y que es relevante contemplarlos: fallo del tratamiento, efectos adversos de los antimicrobianos y complicaciones del acceso vascular. Estos hechos pueden suponer un ingreso hospitalario, por lo que es importante conocer los factores de riesgo que pueden precipitar estos sucesos para que se puedan evitar. Gracias a varios estudios³² se han podido identificar estos factores de riesgo: hospitalización anterior en los 12 meses previos, presencia de linfoma maligno en su historia clínica, duración prolongada, elevada edad, antecedentes de microorganismos resistentes, uso de aminoglucósidos y falta de un médico de atención primaria.

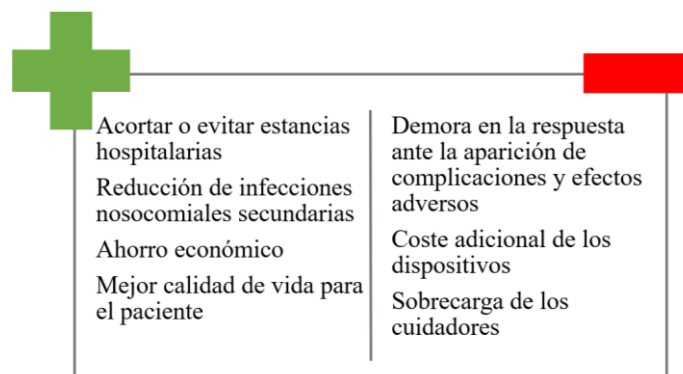


Figura 4. Ventajas e inconvenientes de la Terapia Antibiótica Domiciliaria Endovenosa

3- OBJETIVOS

Evaluar y analizar los datos de estabilidad de las preparaciones intravenosas estériles de antibióticos contenidas en las bombas elastoméricas, destinadas a pacientes incluidos en la Terapia Antibiótica Domiciliaria Endovenosa.

4- METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Pubmed, UpToDate, Scielo, ClinicalKey, Google Scholar. En todas ellas se usaron diferentes palabras clave para obtener Resúmenes o Abstracts de los artículos: “outpatient parenteral antimicrobial therapy”, “OPAT”, “home infusion antibiotic therapy”, “terapia antibiótica domiciliaria endovenosa”, “TADE”, “elastomeric infusion devices”, “elastomeric infusion pump”, “infusores elastoméricos”, “bombas elastoméricas”, “antibiotic elastomeric infusion devices/pump”, “antibiotic elastomeric infusion stability”, “antibiotic solutions stability elastomeric”, “antimicrobials stability”, “antibiotics”, “antimicrobianos”, “IV antimicrobial”.

Debido a que es una modalidad terapéutica relativamente nueva, no se descartó ningún artículo por el año de publicación, aunque se seleccionaron aquellos que resultaban, preferiblemente, más actuales. Se excluyeron los que se encontraban escritos en idiomas que no fueran inglés y castellano.

Gracias a una primera lectura de los resúmenes de las publicaciones obtenidas con esta búsqueda se comenzó a clasificar cada fuente en función de los datos que puede aportar, agrupándolas en diferentes categorías o grupos:

- Mecanismo de acción de los antimicrobianos, aparición de resistencias, optimización de la antibioterapia, modelos farmacodinámicos/farmacocinéticos
- Componentes del equipo TADE y criterios de inclusión de pacientes
- Ventajas e inconvenientes del TADE: seguridad, coste, repercusión en pacientes/cuidadores
- Selección del acceso venoso y problemas relacionados con los catéteres
- Infecciones y antibióticos candidatos
- Infusores elastoméricos
- Estabilidad de los antimicrobianos en los elastómeros

Se tomaron tres publicaciones como guía en base al rigor científico que proporcionan estas Sociedades y al idóneo ajuste con el tema de estudio:

Miró-Rubio M, Estrada-Cuxart O, González-Ramallo VJ (coords.); Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Protocolos de Tratamiento Antimicrobiano Domiciliario Endovenoso (TADE). Elsevier Doyma; 2008.

López-Cortés LE, Mujal-Martínez A (coords.); Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD). Resumen ejecutivo del tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE): Guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de hospitalización a domicilio (SEHAD). [Internet]. [Consultado 17 Nov 2019]. Disponible en: <https://seimc.org/>

Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. Clin Infect Dis 2019; 68(1):e1-e35

La bibliografía de estas fuentes se revisó detenidamente en busca de nuevos recursos, volviéndose a clasificar éstos en los grupos bibliográficos mencionados siguiendo los mismos criterios de la primera búsqueda.

Stabilis.com, Uptodate.com y la información proporcionada por Grifols International, S.A. se usaron de forma complementaria a las fuentes encontradas anteriormente para llevar a cabo el registro de datos con las dosis, condiciones de conservación y estabilidad de los antibióticos seleccionados.

5- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la **Tabla 5** se muestran las pautas posológicas de referencia, siendo posible su modificación en función de cada caso concreto. En base a estos datos y a los dispositivos Accufuser® disponibles, se realiza el cálculo necesario para obtener las diluciones adecuadas, ya que es un valor fijo para cada antibiótico y hay que mantenerlo en todo momento.

La concentración de las soluciones va a condicionar la estabilidad de éstas y el volumen de infusión, afectando consecuentemente al tiempo de administración.

En función de la concentración, se revisan las distintas fuentes en busca de los valores de estabilidad, los cuales se recogen en la **Tabla 6**.

Todos los elastómeros presentan una cubierta protectora de la luz ultravioleta, por lo que estarán protegidas siempre las disoluciones antibióticas, aunque no sea explícitamente necesario por la formulación.

Tabla 5. Características de los antimicrobianos candidatos al estudio de estabilidad: posología, vehículo y concentración, tipo de elastómero propuesto, administración, necesidad de protección de la luz y riesgo de flebitis de las mezclas preparadas.

Antimicrobiano	Posología		Dilución		Tipo elastómero †	Administración (min)	Riesgo flebitis	Protección luz
	Dosis	Pauta (h)	Vehículo*	Concentración (mg/ml)				
CEFAZOLINA	2g	8	SF 0,9% 100 ML	20	A	30	Bajo	Sí
CEFEPIME	2g	12	SF 0,9% 100 ML	20	A	30	Bajo	Sí
	1g	8	SF 0,9% 100 ML	10	A	30		
CEFOTAXIMA	2g	8	SF 0,9% 100 ML	20	A	30	Bajo	Sí
CEFTAROLINA	600mg	12	SF 0,9% 50 ML	12	A	15	Moderado	Sí
CEFTAZIDIMA	1g	8	SF 0,9% 50 ML	20	A	15	Bajo	Sí
	2g	8	SF 0,9% 100 ML	20	A	30		
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM	1,5g	8	SF 0,9% 300 ML	5	B	180	Bajo	Sí
	3g	8	SF 0,9% 300 ML	10	B	180		
CEFTRIAXONA	2g	24	SF 0,9% 100 ML	20	A	30	Bajo	Sí
CLOXACILINA	2g	4-6	SF 0,9% 100 ML	20	A	30	Moderado	Sí
DAPTOMICINA	6mg/kg‡	24	SF 0,9% 84-70 ML	5-7	A	30	Bajo	No
FOSFOMICINA	24g	24	SG 5% 150 ML	16	B	90	Alto	No
	12-16g	24	SG 5% 75-100 ML	16	A	30		
MEROPENEM	1-2g	8	SF 0,9% 100 ML	10-20	A	30	Bajo	Sí
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	4,5g	6-8	SF 0,9% 100 - 50 ML	40/5 - 80/10	A	30	Moderado	Sí
VANCOMICINA	15 mg/kg§	8-12	SF 0,9% 210 ML	5	B	126	Moderado	Sí

* Vehículos disponibles: Salina Fisiológica al 0,9% (SF) o Solución Glucosada al 5% (SG)

† Tipos de elastómeros usados:

- A=Accufuser® 100ml 200ml/h
- B=Accufuser® 300ml 100ml/h

‡ 6mg/kg · 70kg = 420mg

§ 15mg/kg · 70kg = 1050mg

Tabla 6. Datos de estabilidad de las mezclas antimicrobianas contenidas en elastómeros recogidos de las diferentes fuentes bibliográficas.

Antimicrobiano	Condiciones de conservación	[1] STABILIS	[2] SEMI	[3] SEIMC - SEHAD	[4] IDSA 2004	[5] Fabricante
CEFAZOLINA	Ambiente (<25°C)	24 h	ND	24 h	24 h	3 días
	Nevera (2-8°C)	7 días		7 días	10 días	14 días
CEFEPIME	Ambiente (<25°C)	ND	24 h	48 h	24 h	30 h
	Nevera (2-8°C)		7 días	7 días	7 días	21 h
CEFOTAXIMA	Ambiente (<25°C)	24 h	24 h	24 h	ND	ND
	Nevera (2-8°C)	ND	5 días	7 días		
CEFTAROLINA	Ambiente (<25°C)	6 h	ND	6 h	ND	ND
	Nevera (2-8°C)	24 h		24 h		
CEFTAZIDIMA	Ambiente (<25°C)	18 h	24 h	24 h	48 h	24 h
	Nevera (2-8°C)	7 días	7 días	7 días	21 días	7 días
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM	Ambiente (<25°C)	24 h	ND	24 h	ND	ND
	Nevera (2-8°C)	7 días		7 días		
CEFTRIAXONA	Ambiente (<25°C)	72 h	72 h	48 h	72 h	48 h
	Nevera (2-8°C)	10 días	10 días	10 días	10 días	14 días
CLOXACILINA	Ambiente (<25°C)	ND	24 h	24 h	ND	ND
	Nevera (2-8°C)		7 días	7 días		
DAPTOMICINA	Ambiente (<25°C)	ND	12 h	12 h	12 días	ND
	Nevera (2-8°C)		24 h	24h	48 h	
FOSFOMICINA	Ambiente (<25°C)	24 h	24 h	24 h	ND	ND
	Nevera (2-8°C)	24 h	ND	96 h		
MEROPENEM	Ambiente (<25°C)	6 h	8 h	6 h	4 h	<1 h
	Nevera (2-8°C)	5 días	48 h	24 h	24 h	4,5 h
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Ambiente (<25°C)	24 h	24 h	24 h	ND	14 días
	Nevera (2-8°C)	7 días	24 h	7 días		14 días
VANCOMICINA	Ambiente (<25°C)	24 h	ND	24 h	7 días	14 días
	Nevera (2-8°C)	14 días	7 días	4 días	63 días	29 días

[1] Base de datos Stabilis® [Internet]. [Consultado 04 Feb 2020]. Disponible en: <https://stabilis.org/>

[2] Miró-Rubio M, Estrada-Cuxart O, González-Ramallo VJ (coords.); SEMI. *Protocolos de Tratamiento Antimicrobiano Domiciliario Endovenoso (TADE)*. Elsevier Doyma; 2008.

[3] López-Cortés LE, Mujal-Martínez A (coords.); Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD). *Resumen ejecutivo del tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE): Guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de hospitalización a domicilio (SEHAD)*. [Internet]. [Consultado 17 Nov 2019]. Disponible en: <https://seimc.org/>

[4] Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, et al.; IDSA. *Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. Clin Infect Dis* 2004; 38(12):1651-1672

[5] Datos de estabilidad proporcionados por el fabricante de Accufuser®, Woo Young Medical CO., LTD., a través de Grifols International, S.A. (Última actualización 4 May 2009)

ND: No datos disponibles

Existe gran cantidad de bibliografía referente a la estabilidad de antibióticos y otros fármacos en dispositivos elastoméricos, pero se trata de información muy dispar, debido posiblemente a los distintos tipos de bombas existentes en el mercado, las diferentes diluciones que se pueden realizar, la variedad de dosificaciones de estos antimicrobianos que existe en función del paciente y la patología y los métodos empleados para la evaluación de la estabilidad.

El fabricante de los dispositivos Accufuser® ha realizado estudios de estabilidad con diferentes fármacos, que incluyen medicación para el tratamiento del dolor, quimioterapia y antimicrobianos y antivirales. Sería la fuente más fiable, ya que garantiza que el estudio se ha realizado con los dispositivos que se tratan en este trabajo.

Además, la página web Stabilis.com supone una fuente bibliográfica de rigor para conocer dichos datos de estabilidad porque en ella se vuelcan estudios recientes de cada medicamento.

Sería necesario fomentar la realización de estudios específicos de estabilidad físico-química de los antibióticos, contemplando todas las variables posibles: pautas posológicas, concentraciones de las diluciones, dispositivos elastoméricos disponibles en el mercado, condiciones de conservación en lugares sanitarios y en el domicilio de los pacientes y estabilidad en función de estos factores. El objetivo de estos estudios será obtener todos los datos necesarios para poder estandarizar la terapia antibiótica domiciliaria endovenosa, conocer las fechas de caducidad de las mezclas preparadas y poder formular y dispensar con una antelación que permita facilitar la función del farmacéutico y la comodidad del paciente, respectivamente.

En esta modalidad terapéutica se prefieren aquellos antibióticos que permiten una dosificación infrecuente, siendo una vez al día la pauta posológica preferida. Sin embargo, existen situaciones en las que es necesario emplear un antibiótico que requiere múltiples infusiones diarias para conseguir la eficacia terapéutica que no se podría alcanzar con otro antibiótico. En estos casos, hay que sacrificar la comodidad del paciente y preparar un protocolo de administración que incluya varias dosis al día o, incluso, infusión continua del antimicrobiano de elección. Es en estas circunstancias donde cobran mayor importancia los dispositivos elastoméricos gracias al fácil manejo que proporcionan³³.

Los programas de participación multidisciplinaria para la optimización de antimicrobianos se han asociado con una variedad de resultados, entre ellos una mayor idoneidad de la prescripción de antimicrobianos y reducciones significativas en el uso de antibióticos de amplio espectro, resultados adversos asociados con el uso de antibióticos, tasas de resistencia a los antimicrobianos entre patógenos asociados a la atención sanitaria, mortalidad y gastos hospitalarios para agentes antimicrobianos. El objetivo de estas intervenciones es optimizar los resultados clínicos, minimizar las toxicidades relacionadas con los antimicrobianos y los acontecimientos adversos, y evitar las presiones innecesarias de selección de antibióticos para limitar la aparición y propagación de la resistencia a los antimicrobianos¹⁵.

6- CONCLUSIONES

Los datos obtenidos tras la revisión bibliográfica de diferentes fuentes hacen ver la gran variedad de cifras que se pueden conseguir analizando sólo cinco referencias. Por ello, supone de gran importancia fomentar la realización de estudios centrados en la estabilidad de los antimicrobianos recogidos en distintos dispositivos elastoméricos. Es necesario conocer esta información para poder ajustar el tratamiento antibiótico a cada circunstancia concreta. De esta forma, al contar con las estabilidades reales (no medidas en condiciones de laboratorio,

apropiadas para cada dosis y concentración del antimicrobiano y tipo de infusor) se podrían preparar los elastómeros con una antelación tal, que permita al paciente desplazarse lo mínimo posible al Servicio de Farmacia Hospitalaria para recogerlos.

7- BIBLIOGRAFÍA

1. Penadés-Casanova JR. Transferencia genética en procariotas. En: Martín A, Béjar V, Gutiérrez JC, Llagostera M, Quesada E (coords.). Microbiología esencial. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2019. pp.273-285.
2. Gillespie EL, Kuti JL, Nicolau DP. 'S' does not mean success: The importance of choice of antibiotic and dose on clinical and economic outcomes of severe infection. Connecticut Medicine. 2005; 69:203-10.
3. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2019.
4. Canut-Blasco A, Aguilar-Alfaro L, Cobo-Reinoso J, et al. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33(1):48-57.
5. Blondeau JM, Hansen G, Metzler K, et al. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration. J Chemother 2004; 16(Suppl 3):1-19.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Prevención de las infecciones nosocomiales, guía práctica. [Internet] 2ª ed. WHO; 2013. [Consultado 10 Ene 2020]. Disponible en: https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12/en/
7. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, et al.; IDSA. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. Clin Infect Dis 2004; 38(12):1651-1672.
8. Rucker R, Harrison G. Outpatient intravenous medications in management of cystic fibrosis. Pediatrics. 1974; 54:358-360.
9. Cuxart-Mèlich A, Estrada-Cuxart O. Hospitalización a domicilio: oportunidad para el cambio. Med Clin (Barc). 2012; 138(8):355-360.
10. Ruiz-Campuzano M, García-Vázquez E, Hernández-Roca JJ, et al. Diseño y puesta en marcha de un protocolo de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso en atención primaria: experiencia en un hospital de segundo nivel. Rev Esp Quimioter 2017; 30(1):19-27.
11. Altuna-Basurto ME, Gómez-Rodríguez MM, De Juan-Rodríguez M. Composición y funciones del equipo asistencial. En: Miró-Rubio M, Estrada-Cuxart O, González-Ramallo VJ (coords.); SEMI. Protocolos de Tratamiento Antimicrobiano Domiciliario Endovenoso (TADE). Elsevier Doyma; 2008. pp.51-59.
12. Paladino JA, Poretz Donald. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Today. Clin Inf Dis 2010; 51(Suppl 2): S198-S208.
13. González-Ramallo VJ, Bouza-Santiago E. Tratamiento antimicrobiano intravenoso en el domicilio. Med Clin (Barc) 2008; 131(8):295-297.

14. Hsueh K, Greene JB. Tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser (eds.). Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas: Principios y práctica. España: Elsevier; 2016. pp. 666-671.
15. Simon MS, Calfee DP. Optimizing the Use of Antimicrobial Agents: Antimicrobial Stewardship and Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT). En: Cohen J, Powderly W, Opal S (eds.). Infectious Diseases. Elsevier Limited; 2016. pp.1197-1202.
16. Martínez-Vázquez MJ. Terapia Secuencial con medicamentos. Ediciones Mayo, S.A.; 2002.
17. Gil-Bermejo M. Modalidades de administración de antimicrobianos en TADE y accesos venosos. Complicaciones de los accesos venosos. En: López-Cortés LE, Mujal-Martínez A (coords.); Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD). Resumen ejecutivo del tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE): Guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de hospitalización a domicilio (SEHAD). [Internet]. [Consultado 17 Nov 2019]. Disponible en: <https://seimc.org/>
18. Folch-Ferré E. Acceso venoso y dispositivos de infusión. En: Miró-Rubio M, Estrada-Cuxart O, González-Ramallo VJ (coords.); SEMI. Protocolos de Tratamiento Antimicrobiano Domiciliario Endovenoso (TADE). Elsevier Doyma; 2008. pp.87-99.
19. Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32(2):115-124.
20. Villalobos-Escobar SG. Cuidados y generalidades sobre catéteres venosos centrales. *Rev Enferm IMSS* 2003; 11 (1): 29-34.
21. García-Rodríguez J. El microbiólogo y la infección asociada a catéter. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23(2):53-62.
22. Seckold T, Walker S, Dwyer T. A comparison of silicone and polyurethane PICC lines and postinsertion complication rates: a systematic review. *J Vasc Acces* 2015; 16(3):167-177.
23. Pallejà-Gutiérrez E, López-Carranza M, Jiménez-Vilches PL. Catéteres venosos de inserción periférica (PICC): un avance en las terapias intravenosas de larga permanencia. *Nutrición Clínica en Medicina* 2017; 11(2):114-127.
24. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. BOE núm. 268, de 06 de noviembre de 2009.
25. Guidelines relating to the application of the Council Directive 93/42/EEC on Medical Devices
26. Mendoza-Otero F, García-Molina O, Fernández de Palencia-Espinosa MA. Estudio de infusores elastoméricos utilizados en quimioterapia. *Panorama Actual Med* 2013; 37(366):839-845.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. [Internet]. [Consultado 23 Dic 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm>

28. Gaspar-Carreño M, Torrico-Martín F, Novajarque-Sala L, et al. Medicamentos de administración parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. *Farm Hosp* 2014; 38(6):461-467.
29. Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship: challenges and checklists. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:965-970.
30. González-Ramallo VJ, Mirón-Rubio M, Mujal A, et al. Costs of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) administered by hospital at home units in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 50(1):114-118.
31. Berrevoets MAH, Oerlemans AJM, Tromp M, et al. Quality of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) care from the patient's perspective: a quality study. *BMJ Open* 2018; 8:1-7.
32. Durojaiye OC, Kritsotakis EI, Johnson P, et al. Developing a risk prediction model for 30-day unplanned hospitalization in patients receiving outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2018; 25(7):905e1-905e7.
33. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis* 2019; 68(1):e1-e35