

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD

INTERNACIONAL



TIEMPO DE POSITIVIZACIÓN DE LOS HEMOCULTIVOS EN LAS
BACTERIEMIAS POR S. AUREUS Y OTROS FACTORES DE RIESGO
RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD.

Curso académico 2017-2018

AUTOR: Lucia Guillén Zafra

TUTORES:

- Francisco Anguita Santos. Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Campus de la Salud de Granada
- Mar Masià Canuto Unidad de enfermedades infecciosas del Hospital General Universitario de Elche. Profesor Asociado en Cc. Salud. Universidad Miguel Hernández

[Escriba texto]



INFORME DEL TUTOR DE TRABAJO FIN DE MÁSTER
Titulación: Master Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud
Internacional

Título del trabajo: **TIEMPO DE POSITIVIZACIÓN DE LOS HEMOCULTIVOS**
EN LAS BACTERIEMIAS POR S. AUREUS Y OTROS FACTORES DE
RIESGO RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD.

Estudiante: Lucía Guillén Zafra DNI 48668916L

Nombre y apellidos del tutor o tutores: *Francisco Anguita Santos*. Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Campus de la Salud de Granada
María Del Mar Masià Canuto. Unidad de enfermedades infecciosas del Hospital General Universitario de Elche

Valoración del trabajo del estudiante:
De 0 (valor mínimo) al 10 (valor máximo)

Informe:

Fecha y firma

[Escriba texto]

RESUMEN:

Introducción: *Staphylococcus Aureus* es una de las etiologías más frecuentes de bacteriemia (BSA) a nivel mundial, asociando una gran morbi-mortalidad. Existen varios predictores definidos de mortalidad como la edad, comorbilidades asociadas, el estado sepsis, shock séptico, la presencia de SAMR o de bacteriemia complicada. El tiempo de positividad (TP) de los hemocultivos se ha considerado una herramienta diagnóstica y pronóstica en las BSA en diversos trabajos anteriores. El objetivo de este estudio es evaluar los factores relacionados con la mortalidad en las BSA centrándonos especialmente en la asociación de ésta y el TP.

Métodos: Se estudiaron 98 episodios de BSA. El tiempo de supervivencia se midió desde la fecha de positividad del hemocultivo. El TP lo dividimos en tres grupos (TP cortos <12h; TP medios \geq 12-24h; TP largos >24h), reagrupando posteriormente los TP cortos y largos bajo la denominación “Tiempos de riesgo”. Se estudió la presencia de factores relacionados con la mortalidad mediante estadístico de Chi-cuadrado, posteriormente empleando modelos de regresión logística para verificar una asociación independiente con la misma. Por último se realizó un análisis de supervivencia mediante test de log-rank así como regresión de Cox para los factores asociados independientemente con la mortalidad, obteniéndose su correspondiente hazard ratio.

Resultados: Los sujetos con TP cortos presentaron una media de supervivencia menor que aquellos con TP medios y largos, sin encontrarse asociación estadísticamente significativa entre los tiempos de riesgo y la mortalidad (OR 0.875 IC 95% 0,338-2,265; $p=0.783$). Estos resultados se mantienen en el análisis de supervivencia. La edad (HR= 1.051; $p=0.028$), el score de Pitt (HR=3.114, $p=0.041$) y el no dirigir la antibioterapia tras resultados antibiograma (HR=13.028; $p<0.001$) fueron factores independientes asociados con la mortalidad.

Conclusiones: En el presente estudio demostramos que los TP cortos y largos no se relacionan con la mortalidad a corto plazo. Consideramos que una terapia antibiótica precoz así como la supervisión y asesoramiento del proceso por parte de un especialista en enfermedades infecciosas podría intervenir en dichos resultados.

Palabras clave: Bacteriemia, Staphylococcus aureus, Tiempo de positivización, Hemocultivos, Mortalidad

[Escriba texto]

ABSTRACT

Introduction: *Staphylococcus Aureus* is one of the most frequent etiologies of bloodstream infections worldwide, involving great morbimortality. There are several mortality predictors such as age, associated comorbidities, sepsis, septic shock, MRSA presence or complicated bacteremia. Time to blood culture positivity (TP) is considered a diagnostic and prognostic tool for BSA in a number of studies. We aim to evaluate mortality associated factors in BSA, paying special attention to the association between mortality and TP.

Methods: 98 BSA episodes were studied. Survival time was defined from HC positivity time to time of death. TP was divided in three groups (short TP<12h; intermediate TP \geq 12-24h; long TP>24h), then regrouping short and long TP under the term "Risk time". We studied the presence of mortality related factors with Chi-square statistics, confirming the individual association with a logistic regression model. At last we performed a survival analysis with log-rank test and Cox regression for mortality independently associated factors, obtaining their corresponding hazard ratio.

Results: Short TP subjects showed a lower median of survival than those with intermediate and long TP, not finding statistical significant association between Risk time and mortality (OR 0.875 IC 95% 0,338-2,265; p=0.783). These results remain in the survival analysis. Age (HR= 1.051; p=0.028), Pitt score (HR=3.114, p=0.041) and not-directing antibiotherapy after antibiogram result (HR=13.028; p<0.001) were independently associated with mortality.

Conclusions: Either short or long TP are not related to short-term mortality, in our study. We consider that an early antibiotic therapy as well as supervision and counselling by a specialist in infectious diseases during the process could influence such results.

Key Words: Bacteremia, Staphylococcus aureus, Time to positivity, Blood cultures, Mortality

ÍNDICE:

• Abreviaturas	1
• Introducción	2
• Objetivos	5
• Hipótesis	5
• Material y métodos	5
• Resultados	8
• Discusión	18
• Conclusiones	22
• Bibliografía	23

ABREVIATURAS

S.A.	Staphylococcus aureus
BSA	Bacteriemia por S. Aureus
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CVC	Catéter venoso central
CFZ	Cefazolina
DAP	Daptomicina
DM	Diabetes Mellitus
DS	Desviación típica
EI	Endocarditis infecciosa
ERC	Enfermedad renal crónica
ICC	Índice de Comorbilidad de Charlson
IS	Inmunosupresión
HC	Hemocultivo
HD	Hemodiálisis
HR	Hazard ratio
KM	Kaplan-Meier
TP	Tiempo de positividad
SNC	Sistema nervioso central
PPB	Piel y partes blandas
PROA	Programa de optimización de uso de antimicrobianos
ORL	Otorrinolaringológico
OR	Odds ratio
OXA	Cloxacilina
SAMS	Staphylococcus aureus methicillin-susceptible
SAMR	Staphylococcus aureus methicillin-resistant
SBP	<i>Score</i> de bacteriemia de Pitt
SOFA	Sepsis related Organ Failure Assessment
VAN	Vancomicina

INTRODUCCIÓN

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) es una infección grave que asocia una elevada morbi-mortalidad y que a menudo origina infecciones metastásicas que suponen un impacto negativo en la evolución del paciente, incluida la EI. *Staphylococcus aureus* (SA) ocupa el segundo puesto en frecuencia en las infecciones del torrente sanguíneo, tanto de origen comunitario como nosocomial. La tasa de incidencia de BSA varía entre 20 y 50 episodios por cada 100.000 habitantes por año, con una mortalidad a corto plazo por todas las causas del 20-40% de los casos (1).

Se han estudiado varios marcadores clínicos y epidemiológicos como factores pronósticos de los eventos adversos relacionados con BSA. El predictor de mortalidad a 30 días más consistente es la edad, habiéndose objetivado una tasa de mortalidad de más del doble en población de edad avanzada respecto población joven en varias series (2). Es conocido que la edad avanzada se relaciona con mayor número de comorbilidades, uso de dispositivos de riesgo así como un contacto íntimo con el medio hospitalario, situaciones que a su vez son factores de riesgo de la BSA. La coexistencia de varias comorbilidades también se ha establecido como un factor independiente de mortalidad a pesar de que en varios estudios dicha asociación no se haya confirmado, probablemente por pequeño tamaño muestral y heterogenicidad de la población. Existen varias escalas validadas, el más utilizado en nuestro medio es el índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) (3)

La nosocomialidad no se ha establecido como un predictor de mortalidad, sino como un factor de riesgo de BSA, especialmente de SAMR. Respecto a la fuente de infección el grupo de Soriano, et al. (2000) realizó una subdivisión en tres categorías de menor a mayor riesgo según el origen de la misma; El grupo de bajo riesgo con una mortalidad <10% incluía catéter venoso de inserción periférica, tracto genitourinario y área de cabeza y cuello (ORL). El grupo con riesgo intermedio estaba formado por foco osteoarticular, desconocido y piel y partes blandas (PPB), presentando una mortalidad en torno 10-20%, y finalmente, el grupo de alto riesgo, con mortalidad asociada >20%, englobaba foco endovascular, sistema nervioso central (SNC), tracto respiratorio bajo y origen abdominal (4). Las tasas de mortalidad más elevadas se han recogido en BSA de origen pulmonar y en aquellas secundarias a endocarditis infecciosa (EI).

La presencia de sepsis o shock séptico se ha reconocido en diversos estudios como un predictor independiente de mortalidad a corto plazo (5). La gravedad de la BSA se puede medir por diferentes métodos, todos ellos validados, entre los que destacan, la evaluación secuencial de fallo orgánico (SOFA), la evaluación de fallo agudo y crónico II (APACHE II) y el *score* de bacteriemia de Pitt (SBP).

El *Staphylococcus aureus* *meticilin resistente* (SAMR) constituye un problema de salud pública universal, considerado uno de los principales patógenos multirresistentes y una

de las principales causas de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. La prevalencia de SAMR en España es del 22.6 % según los últimos datos publicados por el EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) del ECDC del 2013. Los datos recogidos en la literatura referentes a la asociación de la resistencia a meticilina y la mortalidad son bastante heterogéneos, no obstante los últimos estudios al respecto apoyan una mayor tasa de mortalidad en las bacteriemias por SAMR frente a las ocasionadas por SAMS. (6,7)

Otro objeto de estudio interesante ha sido la asociación de bacteriemia persistente y mortalidad. La bacteriemia persistente se considera sinónimo de infección complicada, y es relativamente frecuente en las BSA con una prevalencia que oscila entre el 6-38% en las diferentes series, reflejando un mal control de foco y mayor asociación con enfermedad metastásica. Por ello, se asocia con peores resultados clínicos debido a las complicaciones propias del proceso, pero no se ha establecido como un factor independiente de mortalidad. (1)

En lo referente a la antibioterapia, es bien conocido que el retraso en la prescripción de un tratamiento antibiótico apropiado en cualquier bacteriemia, y la BSA no es una excepción, es un factor que se relaciona de forma independiente con la mortalidad. Se sugiere que las BSA complicadas o de mayor gravedad pueden tener un beneficio más significativo en comparación con otras. (8)

El TP de los hemocultivos (HC) se define como el tiempo transcurrido entre el inicio de la incubación y el crecimiento detectado por los sistemas automatizados de hemocultivos. Se hipotetiza que los TP cortos son un reflejo de un mayor inóculo bacteriano (9,10) y, por tanto, se correlacionan con mayor gravedad de la bacteriemia, con infecciones complicadas con émbolos a distancia y finalmente con mortalidad.

En 2005 Khatib et al. a través de un estudio de cohortes retrospectivo de 312 pacientes con BSA, correlacionan por primera vez el TP con la fuente de la infección y la evolución clínica, postulando que un tiempo de crecimiento de *S. aureus* <14h era un predictor independiente del origen endovascular de la infección, de la bacteriemia persistente y de infección metastásica, relacionándose por tanto de forma significativa con la mortalidad. (11). Sin embargo en este trabajo no se analizaron otros determinantes que pudieran estar relacionados con la mortalidad como son las comorbilidades y otras condiciones subyacentes de los pacientes con BSA, pudiendo tener implicaciones no valoradas entre TP y la mortalidad.

Marra et al. (2006) realizó un estudio de casos y controles donde analizaron un total de 91 BSA, obteniendo que prácticamente la mitad de los casos tenían un TP ≤ 12 h, y que éstos se asociaban con una tasa de mortalidad siete veces mayor respecto los que tenían TP >12h. La edad, el sexo, la puntuación APACHE II >20, la antibioterapia empírica inadecuada, la adquisición hospitalaria y la EI no eran factores predictores significativos de mortalidad. Sin embargo, mediante un análisis de regresión logística se objetivó que

el ICC ≥ 3 (OR 14.4; IC 95% 2.24-92.55), la infección por SAMR (OR 9.3; IC 95% 1.45-59.23), y un TP de ≤ 12 h (OR 6,9; IC del 95%, 1,07- 44,66) eran factores independientes de mortalidad. (12)

En 2010 Kim et al publican un estudio con gran tamaño muestral (684 BSA), con intención de relacionar TP y mortalidad a 30 días. Por primera vez, se establece la relación entre TP largos (>48h) y mortalidad. Se analizaron las características de cada grupo, sin obtener diferencias significativas respecto a la edad, foco de la infección, adquisición hospitalaria y porcentaje de SAMR. En contraposición a otros a otros estudios, el ICC no fue un factor predictor de mortalidad global, sin embargo, el grupo con TP >48h presentaba mayor número de pacientes con ICC ≥ 3 (p=0.018). Un dato interesante de este estudio es que la hepatopatía crónica se asoció de forma independiente y estadísticamente significativa con la mortalidad a 30 días. (13)

El *S. aureus* es un microorganismo muy virulento, con TP medios de 14-16h según la series. Debido a estas características, es poco frecuente encontrar TP >48h en las BSA (5% en la serie de Kim et al). Por ello, probablemente, no se había encontrado en estudios anteriores relación directa entre TP largos y mortalidad, ya que manejaban una muestra poblacional muy pequeña. Como se ha comentado anteriormente, TP largos sugieren una menor carga bacteriana en el torrente sanguíneo, con clínica menos florida y por tanto, menor gravedad del evento. Estos supuestos podrían condicionar un tratamiento empírico incorrecto, retraso o retirada precoz del mismo, así como un mal control del foco, lo que se relaciona de forma directa con un resultado negativo final. Dicho estudio expone la importancia de una antibioterapia empírica adecuada y su mantenimiento más allá de las primeras 48h cuando el índice de sospecha de que el agente etiológico responsable sea SA es elevado.

En 2017 se publicó un estudio prospectivo realizado por el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla donde se analizaron un total de 361 bacteriemias de los patógenos más frecuentes (*E. Coli*, *P. Aeruginosa*, *K. Pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. Aureus* y *S. Pneumoniae*) con el objetivo de revisar las implicaciones clínicas y microbiológicas del TP. En dicho estudio sólo contaron con un total de 58 BSA. A Establecieron los siguientes puntos de corte: TP cortos ≤ 12 h, TP medios 12-27 h y TP largos >27 h, objetivando que el TP se relacionaba directamente con la mortalidad, específicamente los TP cortos y largos.

La relación entre TP y mortalidad parece estar bien definida a lo largo de la revisión que hemos realizado en la literatura, sin embargo, la relación entre TP largos y mortalidad, fue establecida por primera vez por Kim et al. y sólo con *S. aureus*, como hemos expuesto anteriormente.

El estudio realizado por Martín-Gutiérrez et al. (2017) pone de manifiesto dicha relación con otros patógenos, especialmente gram negativos. Además, el foco

abdominal fue más frecuente en los pacientes con TP largos (23.1%), respecto los medios (3.8%) y cortos (5.4%), en contraposición al grupo de Kim et al. que no hallaron características distintivas en ambos grupos. (14)

OBJETIVO:

El objetivo de nuestro estudio es describir la evolución clínica y analizar los factores de riesgo relacionados con la mortalidad, centrándonos especialmente en el tiempo de positivización de los hemocultivos, de las BSA de nuestro hospital en un periodo de tiempo determinado.

HIPÓTESIS:

La hipótesis de nuestro trabajo es que los tiempos de positivización del hemocultivo cortos y largos en las bacteriemias por *S. aureus* se asocian directamente con la mortalidad a corto plazo.

METODOLOGÍA:

Diseño: Se realizó un estudio retrospectivo de todas las bacteriemias por *S. aureus* desde el 1 de junio de 2016 hasta el 31 de marzo de 2018 en el *Hospital Universitario Campus de la Salud de Granada*, con intención de analizar mortalidad, factores predictores de la misma, especialmente TP, y supervivencia a los 60 días

Sujetos: Se incluyeron un total de 98 pacientes englobando ingresados y ambulatorios con bacteriemia por *S.A* en sujetos mayores de 14 años en el intervalo de tiempo descrito. El servicio de Microbiología de nuestro hospital nos proporcionó los datos de filiación del sujeto, la fecha de positivización del HC, el tipo de microorganismo y el TP de cada bacteriemia. De forma retrospectiva se recopilaron datos demográficos, clínicos y terapéuticos de cada sujeto a través de la historia clínica digital.

Variables a estudio: Se recogieron datos demográficos (edad, sexo), fecha de la bacteriemia y fecha de la muerte, presencia de diabetes mellitus, enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis (ERC en HD), hepatopatía, inmunosupresión (IS) (incluyendo aquellos pacientes con ERC en HD, tratamiento crónico con corticoides a > 20mg diarios u otros inmunosupresores, quimioterapia (QT) activa y VIH), cardiopatía estructural, valvulopatía y dispositivos de riesgo (catéteres centrales temporales o permanentes, marcapasos, endoprótesis vascular, material de osteosíntesis, prótesis articular o biliar, derivación ventricular, sonda vesical permanente).

Se utilizó el índice de Charlson ajustado por edad según la calculadora de la Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC) (15) para evaluar el número y severidad de las comorbilidades subyacentes de cada sujeto, diferenciándose en diferentes rangos (0=sin comorbilidad, 1-2=comorbilidad baja; 3-4=comorbilidad moderada, ≥5=comorbilidad elevada) y posteriormente simplificándose a una variable

dicotómica, recogida como Charlson <3 :comorbilidad baja frente a ICC ≥ 3 : comorbilidad elevada (16)

La bacteriemia por *S. aureus* se definió por ≥ 1 HC positivo junto con manifestaciones sistémicas sugerentes de infección.

El foco responsable de la infección se definió según los criterios *Centres for Disease Control and Prevention*, utilizando para su diagnóstico criterios clínicos, microbiológicos y radiológicos.

El origen nosocomial de la infección se definió como la positivización del HC más allá de las 48h del ingreso hospitalario o cuando la positivización del HC fue en menos de 48h pero el sujeto estuvo hospitalizado en las 3 semanas previas al evento. La infección asociada a cuidados sanitarios incluyó aquellos sujetos en programa de HD, institucionalizados y adscritos al hospital de día.

La presencia de sepsis se definió según la escala SOFA y el shock séptico, por el uso de drogas vasoactivas. Se utilizó el *Score* de bacteriemia de Pitt (SBP) para evaluar la gravedad y el pronóstico de la bacteriemia.

La bacteriemia persistente se definió como la persistencia de HC positivo más allá de las 72h del primer HC positivo. Se recogió la presencia de EI según criterios de Duke modificados así como la presencia de enfermedad metastásica.

El TP se definió como el tiempo transcurrido entre el inicio de la incubación y el crecimiento detectado por los sistemas automatizados de HC. Se recopilaron los TP de cada bacteriemia en horas, diferenciándose en base a la literatura previa en TP cortos: <12 h; TP medios 12-24h y TP largos >24 h, posteriormente simplificándose a una variable dicotómica consistente en tiempos de riesgo (incluyendo los TP cortos y largos) frente a los TP medios.

Se recogió la terapia antibiótica empírica instaurada, si el régimen incluía un antibiótico betalactámico y si ésta fue adecuada, definiéndose una terapia correcta según la susceptibilidad in vitro del microorganismo cultivado. También, se analizó si la terapia antibiótica fue ajustada tras obtención de resultado de antibiograma y además, si hubo un seguimiento y una serie de recomendaciones terapéuticas por parte un especialista en enfermedades infecciosas.

Finalmente, se estableció un tiempo de seguimiento de 60 días tras el primer HC positivo, recopilando mortalidad a los 15, 30 y 60 días.

Consideraciones éticas: No hubo conflictos éticos en la realización del proyecto, ya que en todo momento se garantizaron resultados anónimos y confidenciales mediante el uso de la historia clínica electrónica. Tampoco hubo conflicto de intereses económicos.

Análisis estadístico: Tras análisis exploratorio de datos, se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó el

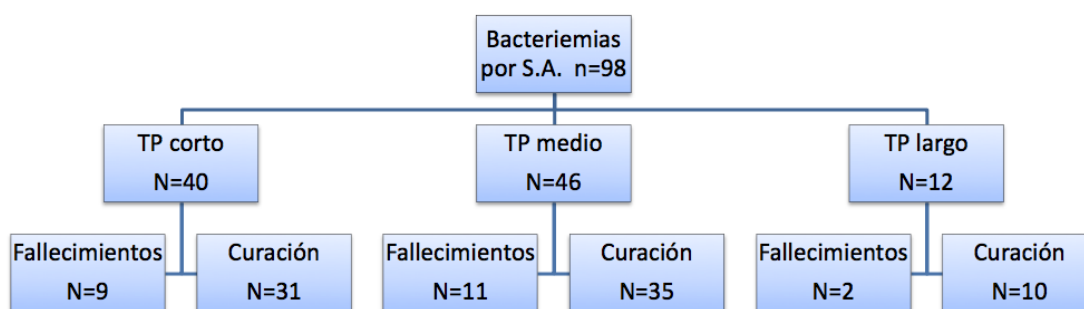
análisis descriptivo de los datos analíticos mediante la frecuencia absoluta y el porcentaje. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación típica.

Para la asociación de dos variables se empleó el test de Chi Cuadrado y la T de Student para muestras independientes, o el análisis de la varianza dependiendo de las características de las variables, comprobándose que se cumplían las condiciones de validez para uno de ellos. Para aquellos resultados estadísticamente significativos en el análisis inicial se realizó un modelo de regresión logística para verificar la asociación independiente de las variables y la presencia de factores de confusión. Se realizó un análisis de supervivencia mediante estadístico de Kaplan-Meier, comprobándose influencia de factores mediante prueba de Long-rank, Finalmente mediante la regresión de Cox se obtuvo la correspondiente *Hazard Ratio* (HZ) para las asociaciones descritas en el análisis de supervivencia / análisis previo. En todo momento se trabajó con un intervalo de confianza del 95%. Los datos se analizaron mediante el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 20.0 (IBM, Chicago, IL, USA) licencia para la Universidad de Granada.

Dificultades y Limitaciones: Dado que la recogida de datos se realizó de forma retrospectiva dadas las características del estudio, no estamos exentos de haber incurrido en determinados sesgos, especialmente de información. No obstante, fuimos muy exhaustivos en la revisión de los datos correspondientes a los pacientes, desechándose aquellas que pudieran suponer errores.

En el *gráfico 1* se recoge la estructura del estudio según los grupos y resultados finales de cada uno de ellos.

Gráfico 1. Esquema General del Estudio.



*TP: Tiempo de positividad_*S.A: Staphylococcus Aureus

RESULTADOS:

En la *Tabla 1* recogen las características basales de la población a estudio. Se trata de una muestra compuesta por 98 sujetos con BSA, con predominancia del sexo masculino (67V/31M), con una edad media de aparición de 63.5 (DS 17).

Casi la mitad de los sujetos, concretamente 41 (41.8%), presentaban un CCI \geq a 5 puntos, y tan sólo 12 (12.2%) no tenían comorbilidades asociadas, con una puntuación en ICC = 0. Se analizaron por separado algunas variables de comorbilidad que a su vez se incluyen en el ICC, por su importancia y relación con nuestra hipótesis: Del total de la muestra, 31(31.6%) sujetos eran diabéticos, 23 (23.5%) IS, 10 (10.2%) padecía hepatopatía crónica y tan sólo 8 (8.2%) estaban en HD. De los 98 sujetos, 23 (23.5%) presentaban cardiopatía estructural, predominando el origen isquémico en 14 (56%) casos. Se analizó la presencia de valvulopatía, evidenciándose en 23 sujetos (23.5%) de los cuales 9 (37.5%) tenían afectación aórtica, 5 (28.8%) afectación mitral, 9 (37.5%) afectación de ambas válvulas y sólo 1 (4.2%) sujeto con insuficiencia tricúspide. Se hallaron 46 (49.6%) sujetos que presentaban dispositivos de riesgo: 16 (34.8%) Catéter venoso central (CVC) temporal, 12 (26.1%) CVC permanente, 12 (26.1%) material de osteosíntesis o endoprótesis articular, 3 (6.5%) marcapasos (MP), 2 (4.3%) endoprótesis vascular y 1 (2.2%) sonda vesical permanente.

De los 98 episodios de BSA, 43 (44.3%) fueron de adquisición en la comunidad, 16 (16.5%) asociadas a cuidados sanitarios y 38 (39.2%) de origen nosocomial. Respecto al origen de la infección, en la mayoría de los casos se identificó el foco responsable, concretamente en 78 (79.6%), de los cuales en 25 (31.3%) fue piel y partes blandas (PPB), en 19 (23.8%) por dispositivo intravascular no periférico, en 10 (12.5%) el origen fue respiratorio, y en 8 (10%) osteoarticular, por catéter periférico y EI. En una minoría de los casos, 1 (1.3%), el origen de la infección fue SNC y genitourinario. En cuanto a la gravedad de la BSA, se encontró que 28 (28.6%) presentaban criterios de sepsis y 23 (23.5%) cumplían criterios de shock séptico. Se analizó el SBP en el momento de presentación de la bacteriemia, objetivando que 57 (58.2%) sujetos tenían una puntuación <3 puntos y 41 (41.8%) una puntuación ≥ 3 puntos. Respecto a las variables que se relacionan con bacteriemia complicada se obtuvieron los siguientes datos: El SAMR fue el responsable de 24 (24.5%) de las BSA. Además, se objetivaron 19 (19.4%) episodios de bacteriemias persistentes, no pudiendo evaluar dicha persistencia en 17 (17.3%) de los casos. De los 98 episodios de BSA, se diagnosticó una EI definida en 8 (8.2%) casos, 5 (62.5%) de los cuales fueron EI sobre válvula mitral, 2 (25%) sobre válvula aórtica y en 1 (12.5%) sujeto afectación bivalvular. La presencia de émbolos a distancia se objetivó en 14 (14.4%) casos. En 20 (20.6%) sujetos la concentración mínima inhibitoria (CMI) a Vancomicina (VAN) obtenida por antibiograma fue ≥ 1.5 ug/ml.

Respecto a la antibioterapia, destacar que en el 94.9% de los sujetos la antibioterapia empírica utilizada fue correcta, siendo la terapia más utilizada Daptomicina (DAP) en 26 (26,5%) de las BSA seguido por Cloxacilina (OXA) en 11 (11.2%) de los episodios.

En más de la mitad de los casos, concretamente en 54 (56.3%), el régimen empírico incluyó un betalactámico antiestafilocócico. Tras resultado del antibiograma, el antibiótico se ajustó en 77 (82.8%) bacteriemias.

Como puede observarse en el *gráfico 2*, se analizaron los TP de los hemocultivos, objetivándose que el tiempo medio de positivización fue 15.0 (DS 8.3) horas. Se evidenciaron TP cortos en 40 (40.8%) sujetos, TP medios en 46 (46.9%) y TP largos sólo en 12 (12.2%) episodios. Se realizó seguimiento durante 60 días tras la positivización del primer HC, analizado la mortalidad, donde se obtuvo que de los 98 episodios de BSA, 22 (22.7%) sujetos fallecieron.

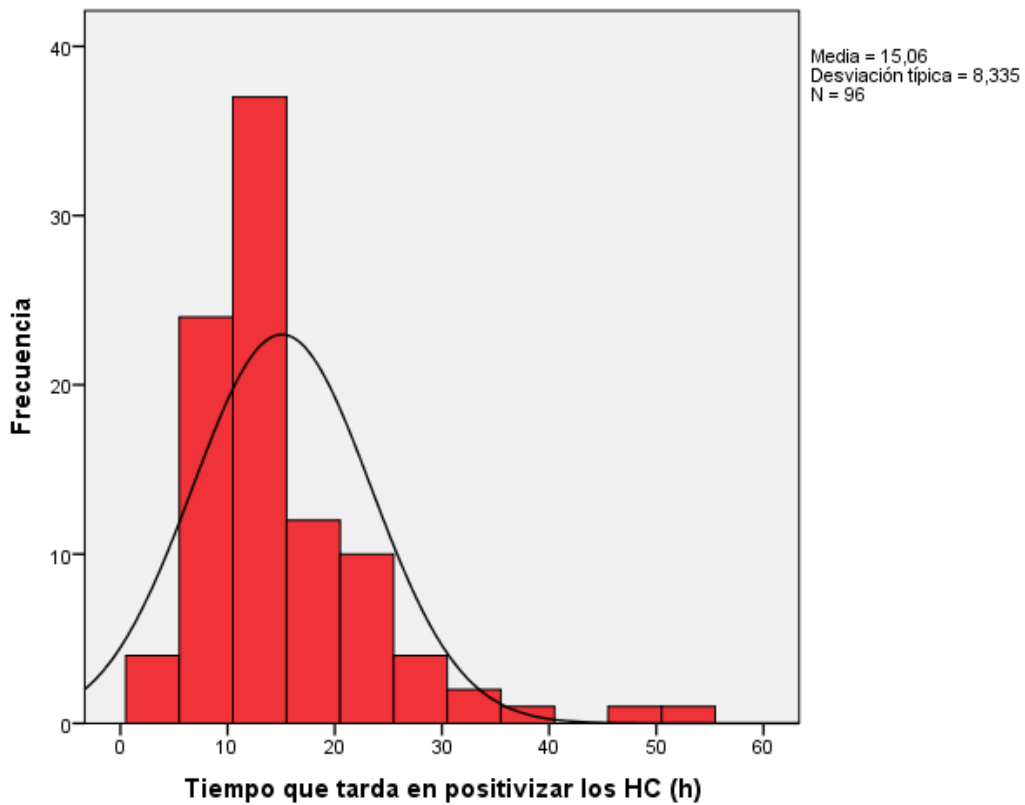


Gráfico 2. Tiempo medio de positividad de los hemocultivos

Tabla 1. Características basales de la muestra (n=98)

Variables:

Edad en años (m y DS)	63,5	17,0
Varones	67	68,4%
Hemodiálisis	8	8,2%
Hepatopatía	10	10,2%
Diabetes	31	31,6%
Inmunosupresión*	23	23,5%
ICM ≥ 3 **	70	71,4%
Score de Pitt ≥ 3	41	41,8%
Cardiopatía estructural	23	23,5%
Valvulopatía ***	23	23,5%
Dispositivo Endovasculares por localización	30	30,6%
No endovasculares	16	16,3%
Endocarditis infecciosa	8	8,2%
Émbolos a distancia	14	14,3%
Lugar de adquisición de la infección	38	38,8%
Nosocomial	16	16,3%
ASCS	43	43,9%
Comunitaria	24	24,5%
SAMR	78	79,6%
Foco identificado	23	23,5%
Shock séptico	37	37,8%
Tto empírico DAP/OXA****	54	55,1%
Empírico Betaláctamico	16	16,3%
No tto dirigido	20	20,4%
CMI VAN $\geq 1,5$	22	22,4%
Muertes	15,06	8,33
Tiempo de positividad en horas (media y DS)		

*Inmunosupresión incluye tratamiento con quimioterápico, corticoides, enfermedad renal crónica en hemodiálisis y virus de la inmunodeficiencia humana

**Índice de Charlson ≥ 3

***Se incluyen valvulopatía mitral, aórtica u otras

****Tto empírico con Daptomicina o cloxacilina en monoterapia

*****Concentración mínima inhibitoria $\geq 1,5$

Al realizar el análisis en función de la variable resultado mortalidad, se encontraron los siguientes resultados expuestos en la *tabla 2*.

Tabla 2. Estudio comparativo de la mortalidad según diferentes factores predictores

	Fallecidos	Curados	OR(IC95)	p-valor
Pitt \geq 3 *	17 (77,3%)	24 (32,0%)	7,2 (2,3-21,8)	<0,001
SARM **	9 (40,9%)	15 (20,0%)	2,7(0,9-7,6)	0,046
ICC>3***	20 (90,9%)	49 (65,3%)	5,3(1,1-24,4)	0,02
NO antibioterapia dirigida ****	11 (55,0%)	5 (6,8%)	16,6 (4,6-58,9)	<0,001

*Score de Bacteriemia de Pitt

***Staphylococcus aureus* meticilin resistente

***Índice de comorbilidad de Charlson

****No antibiótico dirigido

Se objetivó que la edad está directamente relacionada con la mortalidad a corto plazo, tal como se muestra en el *gráfico 3*, observando que la edad media de los sujetos que se curan es de 60.8 (DS 17.5) frente a 73.2 (DS 10.2) de los sujetos que fallecen ($p < 0.001$.)

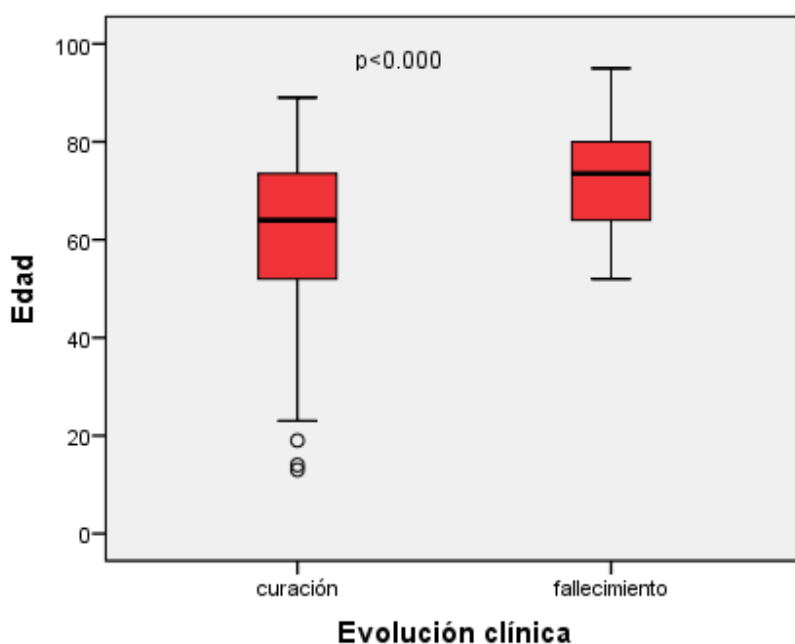


Gráfico 3. Distribución de la mortalidad según la edad

En el gráfico 4 se representa la asociación de un ICC ≥ 3 con la mortalidad, observando que 20 (90.9%) de los sujetos fallecidos se encontraban en dicho grupo (OR 5.3 IC 95% 1,1-34,4; p=0.002).

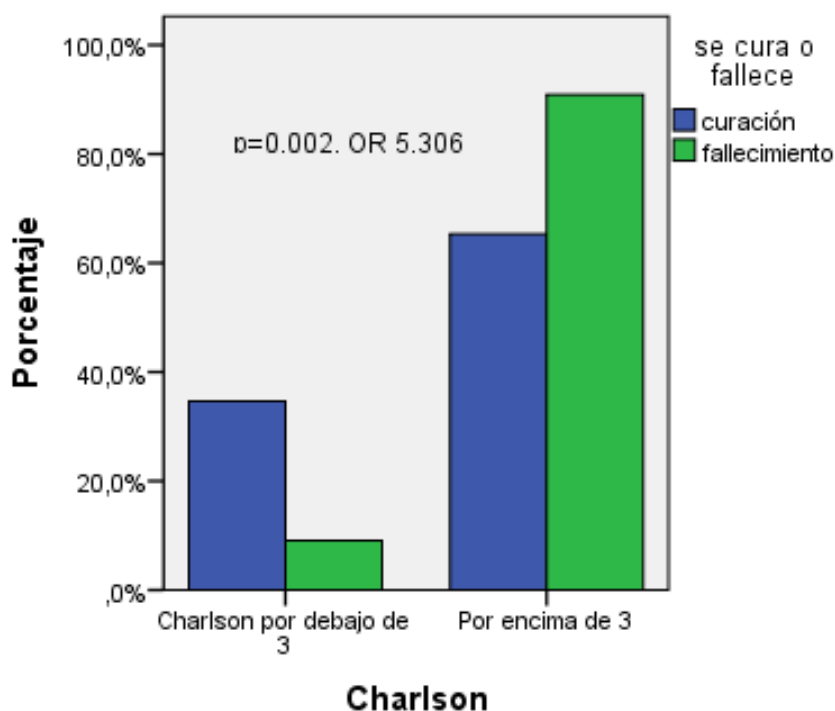


Gráfico 4. Distribución de la mortalidad según el Índice de comorbilidad de Charlson

Las variables de DM, HD, hepatopatía, IS, presencia de cardiopatía estructural, lugar de adquisición de la bacteriemia, la identificación de un foco infeccioso y la presencia de dispositivos de riesgo no presentaron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad.

El gráfico 5 recoge la distribución de mortalidad según el score de Pitt; El SPB ≥ 3 se asoció de forma significativa con la mortalidad, observando que 17 (77.3%) sujetos fallecidos pertenecían a dicho grupo (OR 7.22; IC 95% 2.38-21.89; p<0.001).

No se encontró asociación significativa entre mortalidad y aquellos pacientes con sepsis, incluyendo shock séptico (OR 2,3; IC 95% 0,4-11,3; p= 0.346) y en los casos de BSA persistentes (OR 1,2; IC 95% 0,3-5,3; p= 0,714). No se obtuvo relación significativa entre una terapia antibiótica empírica adecuada y mortalidad, ya que en la mayoría de los casos fue correcta, y tampoco si había un betalactámico en el régimen empírico escogido. Sin embargo, se estableció una relación directa entre las BSA en las que no se ajustó la antibioterapia tras los resultados del antibiograma y la mortalidad (OR 16,6; IC 95% 4,6-58,9; p<0.001), obteniendo tal y como se refleja en el gráfico 6 que, de un total de 16 casos sin antibiótico dirigido, 11(55%) sujetos fallecieron frente a 5 (6.8%) que se curaron.

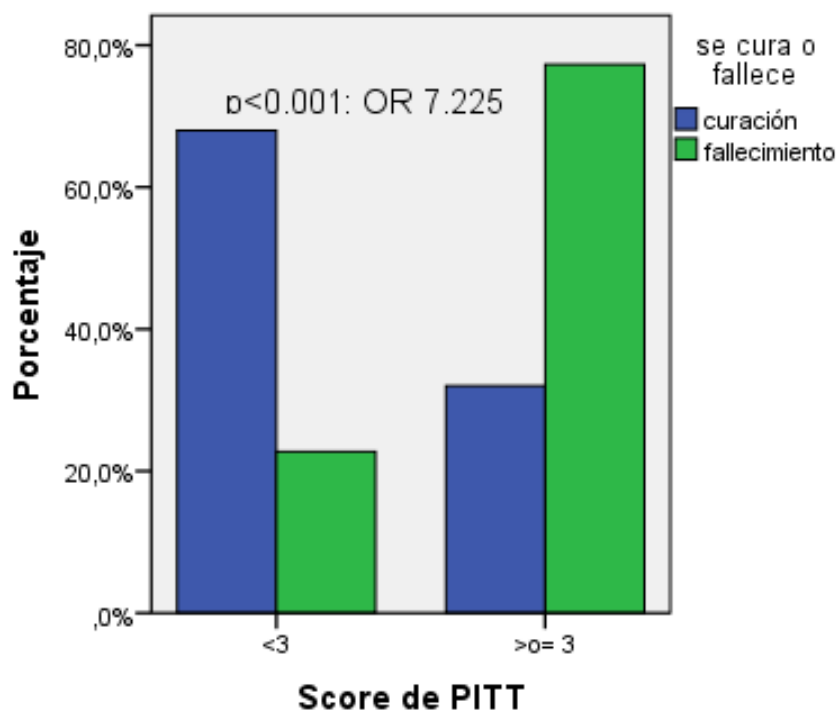


Gráfico 5. Distribución de la mortalidad según el score de bacteriemias de Pitt

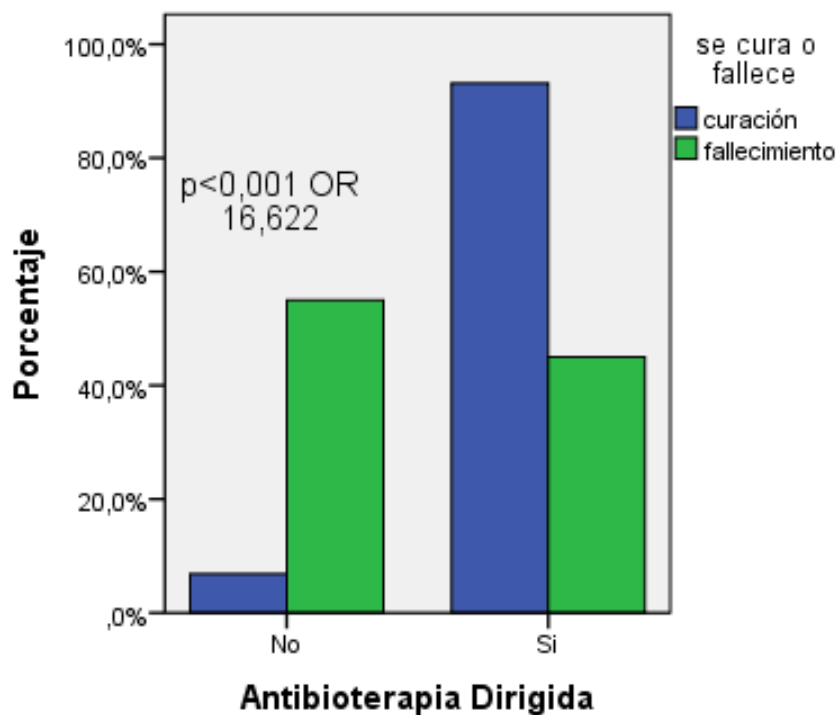


Gráfico 6. Distribución de la mortalidad según antibioterapia dirigida

En el *gráfico 7* se observa la asociación entre presencia de SAMR y mortalidad global: De las 73 bacteriemias debidas a SAMS, 13 (17.9%) sujetos fallecieron, en contraste con 9 (37.5%) fallecidos de un total de 24 bacteriemias por SAMR. La presencia de SAMR condicionó un aumento de mortalidad, observando que 9 (40.9%) de los sujetos con SAMR fallecían, en contraposición con 15 (20%) que se curaron (OR 2.7; IC 95% 0.9-7,6; p=0.045).

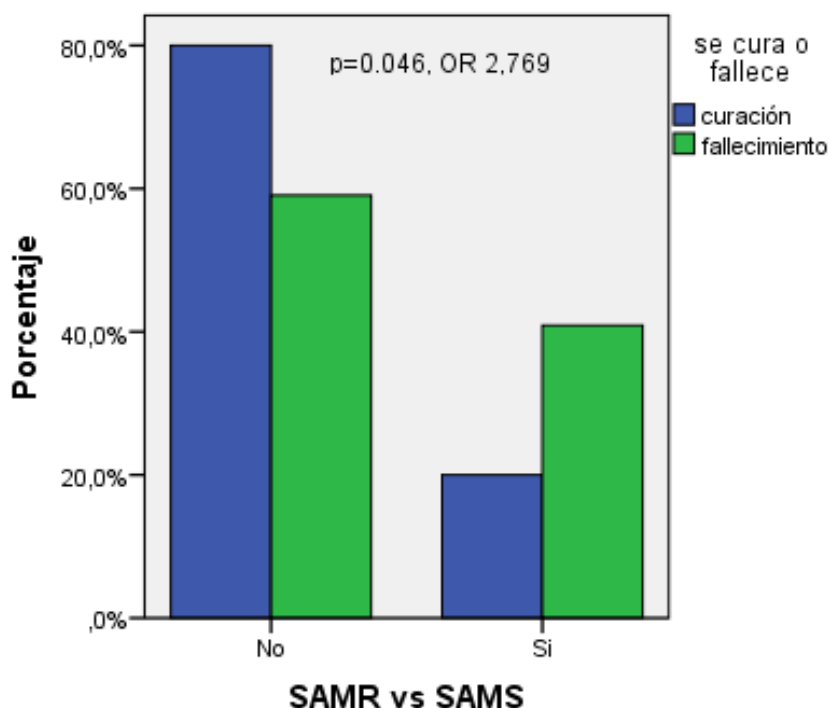


Gráfico 7. Distribución de la mortalidad según presencia de SAMR

Respecto al TP de los HC, se analizó su asociación con la situación clínica del paciente, evidenciando que 42 (51.9%) de los sujetos con TP de riesgo presentaban sepsis o shock séptico frente a 39 (48.1%) de los sujetos con TP medios (p=0.601). Tampoco se encontró asociación significativa entre el TP y la bacteriemia persistente (p=0,794). La presencia de SAMR se asoció significativamente con TP medios, ya que de 24 aislamientos en total de SAMR, 16 (66.7%) tuvieron un TP medio y sólo 8 (33.3%) pertenecían al grupo de tiempo de riesgo (p=0.026). Se buscó la relación entre TP y foco endovascular, entendiendo ésta como presencia de catéter central y periférico así como EI. Se objetivó que 19 (54.3%) de los sujetos con fuente endovascular tenían TP cortos, 13 (37.1%) medios y tan sólo 3 (8.6%) largos. Sin embargo en aquellos pacientes con que no estaban expuestos a dicho foco, 21 (33.3%), 9 tenían TP cortos, 33 (52.4%) TP medios y 9 (14.3%) TP largos (p= 0.127). No se observaron diferencias significativas en el tiempo medio de positivización de los sujetos expuestos a un foco endovascular frente a otros focos infecciosos.

Se analizó el TP estratificado y su relación con la mortalidad, sin observar una asociación estadísticamente significativa. Dentro del grupo “tiempos de riesgo” observamos 11 (50%) muertes, el mismo número de eventos que en TP medios (OR 0.8; IC 95% 0,3-2,2; p=0.783). Tras la obtención de dichos resultados se compararon los TP cortos frente a los TP medios y largos, incluso se excluyeron los TP largos, realizando el análisis sólo con los TP cortos frente los medios, sin obtener diferencias significativas.

Aquellos pacientes con una intervención terapéutica por parte del programa de optimización de uso de antibióticos (PROA) alcanzaron mayor porcentaje de curación que aquellos en los que no se realizó dicha intervención, estableciéndose dicha asociación como estadísticamente significativa (OR 5,7; IC 95% 2,0-16,0; p<0.001).

En el análisis de supervivencia a los 60 días mediante curvas de Kaplan-Meier (KM), no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres, objetivando que los varones sobreviven 49,2 días (IC 95% 49,5-58,6) en comparación con las mujeres, cuya media de supervivencia fue de 54.0 días (IC 95% 40,8-57,6) (p=0,600). Tampoco se encontraron diferencias significativas en los tiempos de supervivencia de las diferentes categorías del ICC, sin embargo se pudo advertir una tendencia a la significación estadística (p=0.065). No obstante, se observó que aquellos pacientes sin comorbilidad, es decir, con un ICC=0, tenían una media de supervivencia de 56.8 días (IC 95% 47,1-66,5) en contraposición a los pacientes con ICC ≥5 que tuvieron una media de supervivencia de 49,9 días (IC 95% 43,0-56,8). En el *gráfico 8* se muestra como los sujetos con SBP ≥3 tuvieron una supervivencia notablemente menor, concretamente 42.5 días (IC 95% 34,2-50,7), que aquellos con un SBP<3, con una media de supervivencia de 59.9 días (IC 95% 57,2-62, resultando dicha diferencias estadísticamente significativa (p<0.001).

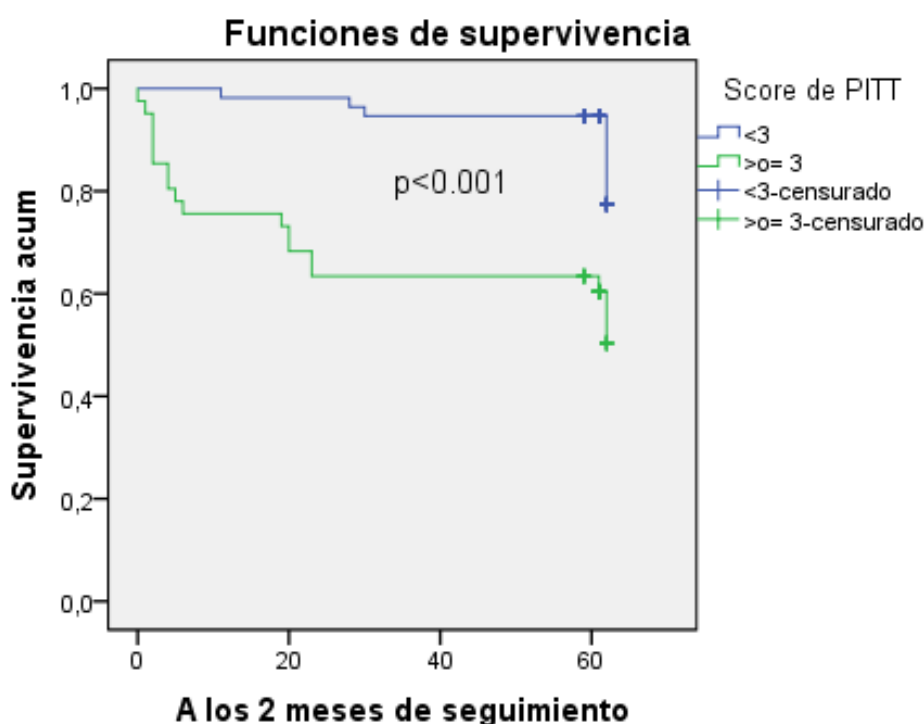


Gráfico 8. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia en función del Score de Pitt

La presencia de SAMR no se asoció con disminución del tiempo de supervivencia de forma significativa ($p=0.138$), resultando que dichos pacientes fallecían de media a los 50,3 días (IC 95% 48,4-56,6) frente a los pacientes con SAMS que presentaban una media de supervivencia de 53, 2 días (IC 95% 48,6-57,8).

Se objetivó una media de supervivencia en los TP cortos de 49,5 días (IC 95% 42,2-56,8), 52,7 días (IC 95% 46,8-58,5) en los medios y 61,9 días (IC 95% 61,6-62,1) en los TP largos, comparaciones que no fueron estadísticamente significativas ($p=0,830$) tal y como muestra el *gráfico 9*.

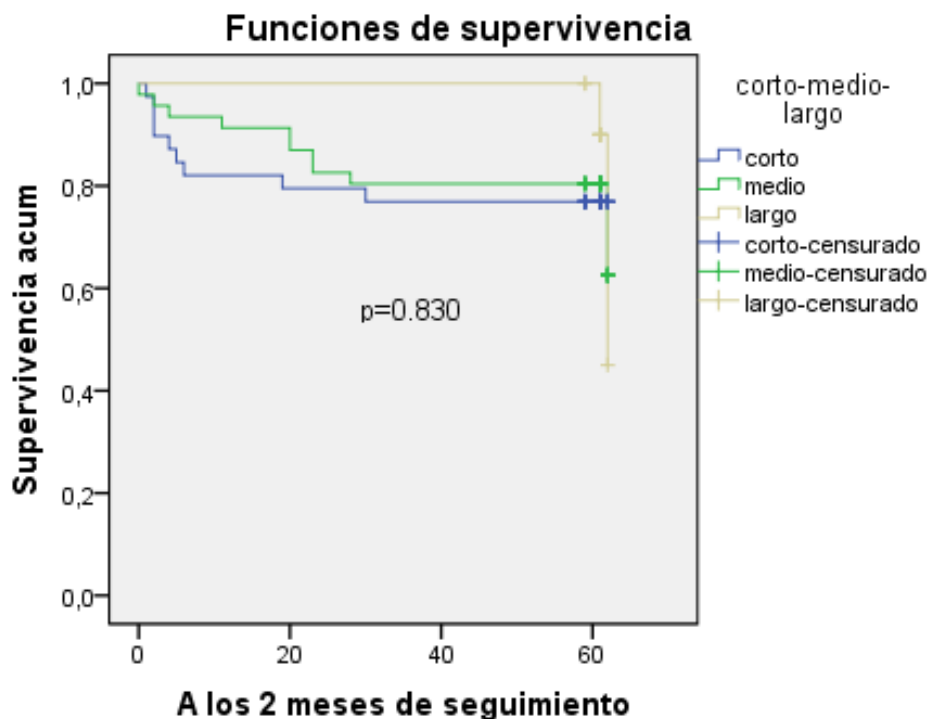


Gráfico 9. Curva Kaplan-Meier en función del Tiempos de positividad de los hemocultivos

En aquellos sujetos en los que se dirigió la antibioterapia tras los resultados del antibiograma, la media de supervivencia fue 25.6 días (IC 95% 6.4-12,9) frente 58.6 días (IC 95% 1.3-56.0) de los sujetos en los que sí se ajustó el antibiótico. Dichos resultados pueden observarse en el *gráfico 10*.

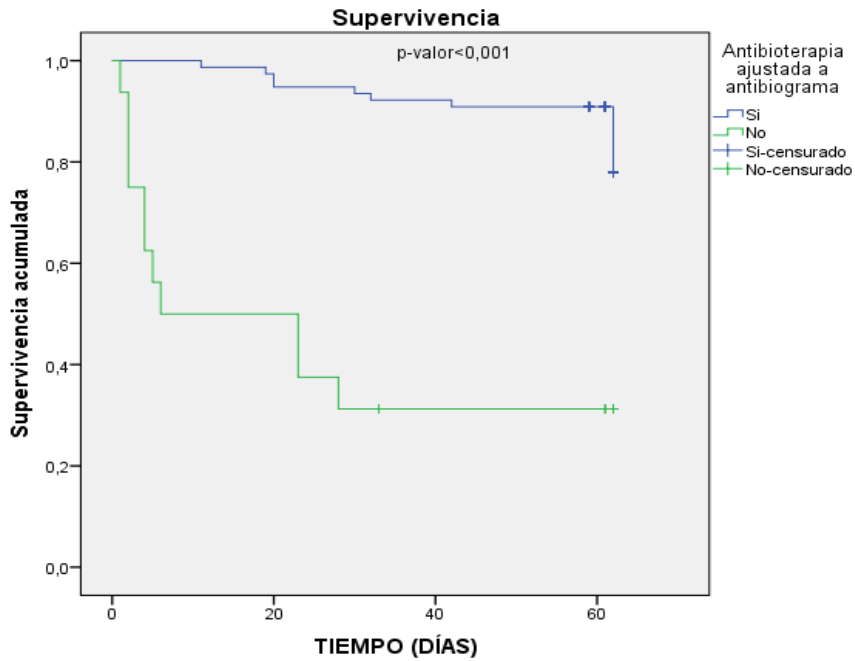


Gráfico 9. Curva Kaplan-Meier en función del ajuste de antibioterapia

En la tabla 3 se recoge el modelo final de regresión de Cox para la variable resultado mortalidad. Previamente se realizaron otros modelos, finalmente escogiendo el presente, en el que las variables predictoras se ajustaron según criterios de parsimonia. Como puede apreciarse, se introdujo la presencia de SAMR como variable predictoras sin mostrar resultados significativos, lo que explica que el resto de variables predictoras se relacionan con la mortalidad independientemente del microorganismo involucrado.

Tabla 3. Regresión de Cox para supervivencia y factores asociados

	HR	p
Edad	1,051	0,028
Pitt ≥ 3 *	3,114	0,041
SAMR**	1,381	0,591
Antibiótico dirigido	13,028	<0,001
Tiempo de riesgo ***	0,470	0,183

*Score de bacteriemia de Pitt

***Staphylococcus Aureus meticilin resistente*

*** Tiempos de positividad cortos y largos

DISCUSIÓN

Acorde con lo descrito en la literatura previa nuestro estudio muestra una asociación consistente entre edad y mortalidad en las BSA independientemente de si el microorganismo es un SAMS o un SAMR. A pesar de que la BSA es un evento que implica elevada morbi-mortalidad en todos los grupos de edad, en la población anciana el riesgo de mortalidad se multiplica (2-17). Dada la tendencia global del aumento de esperanza de vida y la incidencia de SA en dicha población se deben diseñar estrategias de detección precoz y un abordaje terapéutico intensivo por ser una población de alto riesgo. Dado que los pacientes añosos suelen presentar mayor número de comorbilidades, llama la atención que en nuestro estudio no hemos podido concluir que las condiciones subyacentes del paciente jueguen un papel importante en términos de mortalidad, no obstante si apreciamos una tendencia a la significación estadística. Probablemente este resultado puede ser explicado por el pequeño tamaño muestral y la heterogenicidad de la población.

Está bien establecido que el contacto íntimo con el medio sanitario, especialmente en Unidades de Cuidados Intensivos, la hemodiálisis, la presión antibiótica previa, la colonización por SAMR y la presencia de CVC u otro dispositivo son factores de riesgo para padecer una infección por SAMR (18-19-20). En nuestra población, el SAMR no se asoció de manera estadísticamente significativa en el análisis ajustado, por lo que no podemos descartar que se trate de un factor de confusión o que hayan intervenido otros factores de confusión que no hayamos tenidos en cuenta. Existen estudios previos en los que se demuestra una asociación entre SAMR y mortalidad, posteriormente no confirmada tras el ajuste de ciertos factores de riesgo (tiempo de estancia hospitalaria, edad, comorbilidades, gravedad) que pudieran actuar como sesgos. Una explicación plausible pudiera ser que la presencia de SAMR constituyera un sustituto de los factores de riesgo del hospedador más que el riesgo que conlleva la resistencia a la meticilina per sé (21). En contraposición, ajustar la resistencia a la meticilina a dichas variables que actúan como sesgos puede anular o ensombrecer el verdadero factor de impacto del SAMR en la mortalidad a corto plazo.

Dado que el objetivo primario del estudio no fue analizar el comportamiento de la bacteriemia en base al antibiótico instaurado es complejo establecer conclusiones al respecto. En lo referente a la antibioterapia empírica hay varios puntos a comentar: en primer lugar llama la atención que la mayoría de tratamientos antibióticos empíricos instaurados fueron adecuados. Este aspecto se podría explicar debido a la existencia en nuestro hospital de un programa de optimización de uso de antibióticos (PROA) que se lleva a cabo desde la Unidad de Enfermedades Infecciosas (22). Existe una comunicación íntima y diaria con el servicio de Microbiología, de tal manera que la totalidad de los hemocultivos positivos del hospital se comunican de forma directa al encargado del PROA, estableciendo las recomendaciones terapéuticas pertinentes y asegurando un seguimiento y asesoramiento del proceso. Las bacteriemias correspondientes a la unidad de cuidados intensivos las supervisa un miembro de dicha unidad que también participa en el equipo multidisciplinar del PROA.

En el 74.5% de los episodios de BSA de nuestra muestra hubo una intervención PROA, por ello la antibioterapia empírica incorrecta no fue una variable predictora de mortalidad de peso en nuestra población.

Otro aspecto importante a resaltar sería la no disponibilidad del tiempo y la fecha exacta de infusión del antibiótico empírico (*tiempo aguja-antibiótico*), el cual ha demostrado en diversos estudios su asociación con la mortalidad a corto plazo (23-24-25). Este dato es difícil de extraer de una historia clínica digital ya que la mayoría de los clínicos no lo reflejan en las anotaciones, y además implicaría una colaboración activa del servicio de enfermería.

Se recogió la terapia empírica instaurada en el momento de la bacteriemia sin tener en cuenta que el paciente pudiera tener otro proceso infeccioso concomitante, una bacteriemia mixta u otras características que pudieran condicionar una biterapia, todos ellos aspectos importantes y determinantes en la evolución y la terapéutica del proceso. Otro punto a tener en cuenta, tal y como se describe en el apartado de metodología, fue la consideración del tratamiento empírico correcto como cualquier antibiótico con susceptibilidad en el antibiograma. Sin embargo, no se evaluó si dicho antibiótico era el más adecuado desde el punto de vista teórico, en base a los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, el foco, la situación clínica del paciente etc

Como queda reflejado en el análisis en función de mortalidad, hallamos que la ausencia de ajuste de tratamiento óptimo se relacionó de forma independiente con la mortalidad (HR 13.028; $p < 0.001$). De los 16 sujetos pertenecientes a dicho grupo, 12 fueron bacteriemias por SAMS no complicadas tratadas con diferentes pautas antibióticas, pero ninguna de ellas contenía el régimen antibiótico de elección con OXA o cefazolina (CFZ) como alternativa a ésta (5), lo que podría justificar nuestros resultados. El motivo o la argumentación por lo que no se realizó dicho ajuste según antibiograma no fue recogido en nuestro estudio, lo cual hubiera sido interesante. La CFZ constituye un antibiótico de primera línea en la infección grave por SAMS, no obstante se asocia con fracaso terapéutico en infecciones profundas en las que se asume que existe gran inóculo bacteriano, debido a la hiperproducción de betalactamasa fundamentalmente tipo A, provocando un aumento de la CMI a CFZ (efecto inóculo) (26-27). Dado que la presencia del efecto inóculo se podría esperar hasta en un 20% de las cepas de SAMS (28) el tratamiento empírico con CFZ no sería la mejor opción terapéutica en el seno de una infección grave, por lo menos en fases iniciales de la enfermedad. En nuestra población el tratamiento con CFZ sólo se empleó como régimen empírico en un caso y junto a otro estafilocócico por los motivos expuestos. No obstante, llama la atención que tampoco se empleó como terapia dirigida siendo un tratamiento de primera línea eficaz, ya que probablemente el impacto del efecto inóculo tras pasar la fase aguda, con la disminución del inóculo bacteriano consecuente, no se tan relevante.

Nuestro estudio, en contraposición a la literatura previamente expuesta, no encontró una asociación significativa entre los TP cortos o largos y la mortalidad a corto plazo.

Hubo prácticamente el mismo número de episodios de bacteriemias en el grupo con TP “*de riesgo*” que en el grupo de TP medios, presentando una distribución de la mortalidad similar en ambos grupos. Los resultados obtenidos en nuestro estudio podrían explicarse en parte, debido a un tamaño muestral insuficiente ya que la mayoría de estudios concluyentes presentan una *n* que dobla a nuestra población, así como la posibilidad de que existan factores de confusión que no hayamos tenido en cuenta y que pudieran haber influido directamente en nuestros resultados. Existen estudios en el que el TP <12h no fue predictor de mortalidad, sin embargo un TP corto en el HC de control a las 48h (en el contexto de una bacteriemia persistente) sí que se relacionó directamente con la mortalidad (29).

Como ya hemos comentado, en la mayoría de las BSA hubo una intervención por parte de un especialista en Enfermedades Infecciosas, garantizando una administración precoz y correcta de la terapia antibiótica, e influyendo de forma directa en los resultados. Está ampliamente descrito que la contribución del infectólogo tiene un impacto positivo en la mortalidad a corto plazo de los pacientes con BSA (30-31-32-33). Dichos resultados no sólo se explican por una elección adecuada del antibiótico empírico, sino también en el control precoz del foco, en las recomendaciones terapéuticas ante la infección por SAMR, en la detección y seguimiento de la bacteriemia persistente, EI y enfermedad metastásica, así como en el asesoramiento en la desescalada, dosificación y duración de la terapia antibiótica (34). En el diagnóstico y tratamiento de la BSA está justificada la implementación de *care bundles* que han demostrado reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico de los pacientes. Los indicadores establecidos basados en la evidencia y que nuestro servicio de infecciosas lleva a cabo son los siguientes: Seguimiento de hemocultivos, control temprano de la fuente de infección, realización de ecocardiografía en pacientes seleccionados, uso temprano de OXA en infecciones por SAMS como terapia definitiva, ajuste de la dosis de VAN según los niveles valle y duración del tratamiento según la complejidad de la infección (35). Por tanto, consideramos que el papel del infectólogo y la terapia antimicrobiana correcta y precoz han intervenido de forma directa en los resultados del TP, contribuyendo a una rápida disminución del inóculo bacteriano, y dejando en un segundo plano al TP como herramienta predictora de mortalidad.

El score de bacteriemia de Pitt es un método ampliamente utilizado para evaluar la gravedad de la enfermedad y mortalidad a corto plazo, especialmente en bacteriemias por microorganismos gram negativos. No es específico de ningún patógeno.

En varios estudios, el SBP se ha relacionado con la mortalidad a corto plazo en las BSA pero se desconoce su rendimiento predictivo global, por lo que en 2017, la Unidad de Enfermedades Infecciosas del hospital de Basilea, publicó el primer estudio para obtener la validación del SPB en BSA. En dicho estudio, el SPB demostró tener un valor predictivo positivo muy bajo, ya que más del 50% de las bacteriemias mostraban

una puntuación de SPB de 0. En cambio, en nuestro estudio hallamos que prácticamente la mitad de la población, el 41.8% (41/98), presentaban $SBP \geq 3$ al inicio del proceso y que, el 77.3% de los fallecidos a los dos meses de seguimiento pertenecían a este grupo. Además, se objetivó una considerable disminución en el tiempo de supervivencia entre los que presentan SBP altas respecto a las puntuaciones bajas, concretamente los sujetos con $SBP \geq 3$ morían 17 días antes (36). Finalmente, mediante el modelo de regresión logística, se consolidó como un predictor de mortalidad independiente. Por tanto, podemos concluir que el SPB fue un predictor independiente de mortalidad en nuestra población. Tras los resultados obtenidos, nuestro estudio podría asentar las bases de otro proyecto futuro cuyo objetivo sea la validación del SPB en las BSA.

CONCLUSIONES

- En nuestro estudio, el Tiempo de positividad de los hemocultivos corto o largo no se asoció con mayor mortalidad global.
- La edad, no dirigir la terapia antibiótica tras el resultado del antibiograma y el Score de Bacteriemia de Pitt se asociaron de forma independiente con la mortalidad.
- En el 75.4% de las bacteriemias por *S. aureus* hubo intervención por parte de un especialista en Enfermedades Infecciosas contribuyendo a una mejoría de los resultados en términos de mortalidad a corto plazo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Sebastian J. van Hal, Slade O. Jensen, Vikram L. Vaska, Björn A. Espedido, David L. Paterson, and Iain B. Gosbell. Predictors of Mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia Clin Microbiol Rev. 2012 Apr; 25(2):362-86
- 2- Kang CI, Song JH, Ko KS, Chung DR, Peck KR. Clinical features and outcome of Staphylococcus aureus infection in elderly versus younger adult patients. Int J Infect Dis. 2011 Jan;15(1):58-62.
- 3- Ammerlaan H, Seifert H, Harbarth S, Brun-Buisson C, Torres A, Antonelli M. Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia in 9 Western European countries. Clin Infect Dis. 2009 Oct 1;49(7):997-1005
- 4- Soriano A, Martínez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martínez A. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2000 Feb;30(2):368-73.
- 5- Fang CT, Shau WY, Hsueh PR, Chen YC, Wang JT, Hung CC, Huang LY, Chang SC. Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: impact on the outcome. J Antimicrob Chemother. 2006 Mar;57(3):511-9
- 6- Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 Mar; 28(3):273-9
- 7- Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: a meta-analysis. Med J Aust. 2001 Sep 3;175(5):264-7.
- 8- Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, Gasch O. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to Staphylococcus aureus. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Nov;33(9):625.e1625.e23.
- 9- Rogers MS, Oppenheim BA. The use of continuous monitoring blood culture system in the diagnosis of catheter related sepsis. J Clin Pathol. 1998 Aug;51(8):635-7.
- 10- Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, Andremont A. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. J Clin Microbiol. 1998 Jan;36(1):105-9.

- 11- Khatib R, Riederer K, Saeed S, Johnson LB, Fakih MG, Sharma M. Time to positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):594-8
- 12- Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, Wenzel RP, Bearman GM. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Clin Microbiol*. 2006 Apr;44(4):1342-6
- 13- Kim J, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: association with 30-day mortality. *J Infect*. 2010 Sep;61(3):197-204.
- 14- Martín-Gutiérrez G, Martín-Pérez C, Gutiérrez-Pizarraya A, Lepe JA, Cisneros JM, Aznar J · Time to positivity of blood cultures in patients with bloodstream infections: A useful prognostic tool. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Dec;35(10):638-644
- 15- Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC) [Internet]. Publicado el 8 de Mayo de 2012. Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI). Disponible en: <https://samiuc.es/index.php/calculadores-medicos/calculadores-de-evaluadores-pronosticos/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci.html>
- 16- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383 C
- 17- Tacconelli E, PopVicas,AE, D'AgataEM.Increased mortality among elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect*. 2006 Nov;64(3):251-6.
- 18- Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med*. 1982 Sep;97(3):309-17.
- 19- Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am*. 1989 Dec;3(4):901-13
- 20- Perencevich EN. Excess shock and mortality in *Staphylococcus aureus* related to methicillin resistance. *Clin Infect Dis*. 2000 Nov;31(5):1311-3.
- 21- Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med*. 1998 Jan 26;158(2):182-9.
- 22- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jan;30(1):22.e1-22.e23

- 23- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the firsthour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014 Aug;42(8):1749-55
- 24- Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005 Jun;52(2):113-22.
- 25- Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis.* 2003 May 1;187(9):1452-9
- 26- Brook I. Inoculum effect. *Rev Infect Dis.* 1989 May-Jun;11(3):361-8.
- 27- Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, Bourgogne A, Rude TH, Corey GR, Fowler VG Jr, Murray BE. Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Aug;53(8):3437-41
- 28- Loubet P, Burdet C, Vindrios W, Grall N, Wolff M⁵ Yazdanpanah Y, Andreumont A, Duval X, Lescure FX. Cefazolin versus anti staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Feb;24(2):125-132
- 29- Hsu. MS, Huang. YT, Hsu. Hs, Liao CH. Sequential time to positivity of blood cultures can be a predictor of prognosis of patients with persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sept; 20(9):892-8.
- 30- Robinson JO, Pozzi-Langhi S, Phillips M, Pearson JC, Christiansen KJ, Coombs GW, Murray RJ. Formal infectious diseases consultation is associated with decreased mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Sep;31(9):2421-8
- 31- Nagao M, Inuma Y, Saito T, Matsumura Y, Shirano M, Matsushima A, Takakura S, Ito Y, Ichiyama S. Close cooperation between infectious disease physicians and attending physicians can result in better management and outcome for patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Dec;16(12):1783-8
- 32- Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2010 Jul;123(7):631-7.
- 33- Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore).* 2009 Sept; 88(5):263-7

- 34- Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr; 46(7):1000-8
- 35- López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2013 Nov;57(9):1225-33.
- 36- Roth JA, Tschudin-Sutter S, Dangel M, Frei R, Battegay M, Widmer AF. Value of the Pitt Bacteraemia Score to predict short-term mortality in *Staphylococcus aureus* blood stream infection: a validation study. *Swiss Med Wkly.* 2017 Aug 10;147