

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Impacto de un conjunto de medidas diagnósticas y
terapéuticas sobre el pronóstico de la bacteriemia por
Staphylococcus aureus sensible a meticilina asociada a catéter
intravascular**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

C. Alejandra Morales Cartagena

Directores

**José María Aguado García
Antonio Lalueza Blanco
Rafael San Juan Garrido**

Madrid 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**Impacto de un conjunto de medidas diagnósticas
y terapéuticas sobre el pronóstico de la
bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a
meticilina asociada a catéter intravascular**

Tesis Doctoral

C. Alejandra Morales Cartagena

Madrid 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**Impacto de un conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas
sobre el pronóstico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*
sensible a meticilina asociada a catéter intravascular**

C. Alejandra Morales Cartagena

Directores de Tesis:

Profesor José María Aguado García

Dr. Antonio Lalueza Blanco

Dr. Rafael San Juan Garrido

Madrid 2017

“El cometido de la medicina como ciencia recae en tres pilares fundamentales: comprender la fisiopatología de la enfermedad, encontrar tratamientos eficaces y, por último, asegurar que esos tratamientos sean efectivamente administrados. Este tercer pilar es el que ha sido ignorado casi por completo por los gobiernos, así como por los que financian y promocionan la investigación médica. Se asume como el arte de la medicina. Esto es un error, un error enorme.”

P. Pronovost. 2007.

“El que estudia medicina sin libros, navega sin cartas de navegación, pero el que estudia medicina sin ver pacientes no llegará a ir nunca al mar.”

Sir W. Osler. 1901.

Agradecimientos

En primer lugar quisiera dar las gracias a mis directores, por su paciencia y apoyo. A Antonio, por permitirme continuar su trabajo previo, por su disponibilidad, por incluirme siempre en sus proyectos y por ayudarme a colocar lo importante primero. A José María por la oportunidad de realizar el master y por su confianza. A Rafa por su guía y su conocimiento y por incluirme en este proyecto.

A Mario, porque sin él éste y cualquiera de mis trabajos serían tan sólo un reflejo pobre de lo que son. Por su inestimable ayuda con la estadística y por ayudarme a transformar mi inglés literario y cursi en un lenguaje preciso y adecuado. También, por supuesto, por su complicidad y por la música.

A todos mis maestros en el máster. A Francisco por sembrar la semilla de este trabajo, por su franqueza y por su entrega a sus pacientes. A Jaime y a Manolo, inevitablemente siempre juntos; por su amistad y su apoyo. A Jaime, de nuevo, por sus lecciones de estadística y su ayuda en los inicios de este proyecto.

A mis compañeros en el máster, a Julia, Asun, Nerea, Elena, Guillermo y Tiago. A las chicas de la sexta, Tamara y Patricia, porque es un placer trabajar juntas todas las mañanas.

A Fernando Chaves, por estar siempre dispuesto a ayudarme. A María Ángeles Orellana por su ayuda en el momento de la cuenta atrás. A todos los compañeros de microbiología, por ser parte indispensable de la actividad clínica e investigadora que realizamos juntos.

A mis primeros maestros, a Félix, José Luis, Vicente y Juan, quien me inició en la investigación clínica. A mis compañeros durante la residencia, pequeños y mayores, he aprendido mucho de vosotros y con vosotros.

A Carlos Gamallo. Porque siempre será el primer maestro, el primer tutor y, sobre todo, un gran amigo. A mis amigas, por ser un pilar en mi vida que la distancia no consigue derrumbar.

Y finalmente, a mi familia, porque sois lo primero y lo más importante. A mi marido Gustavo por su apoyo continuo, por ser el mejor compañero en el camino y por siempre hacerme reír. A mi madre y a Alberto, por su apoyo, y por disfrutar de su nieta con tanta alegría para que su madre pudiera trabajar. A mis hermanos. A mi hija Carmen, por su buen dormir y por su increíble sonrisa.

Índice

Índice general

1	Resumen/Abstract	12
2	Introducción	30
2.1	Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	32
2.1.1	Características microbiológicas.	32
2.1.1.1.	Definición taxonómica del <i>Staphylococcus aureus</i>	32
2.1.1.2.	Factores de agresividad.	34
2.1.1.3.	Mecanismos de resistencia a antibióticos.	38
2.1.2	Epidemiología de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	41
2.2	Bacteriemia asociada a catéter venoso	43
2.2.1	Epidemiología de la bacteriemia asociada a catéter.	44
2.2.2	Fisiopatología de la infección asociada a catéter e importancia de la formación de <i>biofilm</i> 46	
2.2.3	Diagnóstico de la bacteriemia asociada a catéter venoso.	50
2.2.4	Manejo clínico de la bacteriemia asociada a catéter.	54
2.3	Importancia de la evaluación de la asistencia mediante conjuntos de medidas diagnósticas y/o terapéuticas (concepto de <i>bundle</i>)	62
3	Justificación del estudio	64
4	Hipótesis	67
5	Objetivos	69
6	Material y métodos	71
6.1	Tipo de estudio	72
6.2	Criterios de inclusión y exclusión	72
6.3	Aspectos éticos	73
6.4	Variables del estudio	73
6.4.1	Relación de variables recogidas en el estudio.	73
6.4.2	Metodología de recogida de la información	75
6.5	Procedimientos microbiológicos	77
6.6	Definiciones	78
6.7	Conjunto de medidas asistenciales evaluadas	85
6.8	Análisis estadístico	86
7	Resultados	89

7.1	Características epidemiológicas y clínicas de la población.	90
7.2	Tipos de catéter e información microbiológica.	94
7.3	Presentación clínica y evolución.	95
7.4	Análisis del cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales.	98
7.5	Ajuste según una escala de propensión para recibir las medidas asistenciales en evaluación.	103
7.6	Factores predictores de mortalidad. Análisis univariante.	105
7.7	Impacto del cumplimiento del conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia sobre la mortalidad. Análisis multivariante.....	108
8	Discusión	111
9	Conclusiones	124
10	Bibliografía	126
11	Publicaciones en relación con la tesis doctoral	141

Índice de tablas y figuras

Índice de Tablas

Tabla 1. Tipos de catéter intravascular.	45
Tabla 2. Tipos de infección asociada a catéter.	48
Tabla 3. Medidas diagnósticas y terapéuticas, basadas en la evidencia, recomendadas en el manejo de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	63
Tabla 4. Definiciones de la respuesta sistémica a la infección.	82
Tabla 5. Características clínicas, epidemiológicas y demográficas de la población de estudio.	93
Tabla 6. Factores de riesgo de bacteriemia complicada.	94
Tabla 7. Tipos de catéter e información microbiológica.	95
Tabla 8. Situación clínica en el momento de la bacteriemia y evolución clínica.	97
Tabla 9. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos.	100
Tabla 10. Rendimiento diagnóstico y pronóstico del punto de corte del porcentaje de cumplimiento de las medidas recomendadas ($\geq 55\%$) para predecir supervivencia a los 30 días.	102
Tabla 11. Características basales de los 225 casos de BAC por SAMS según el porcentaje de cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales.	104
Tabla 12. Factores predictores de mortalidad global a los 30 días. Datos epidemiológicos y comorbilidades basales.	106
Tabla 13. Factores predictores de mortalidad global a los 30 días. Evolución clínica y procedimientos diagnósticos y terapéuticos.	107
Tabla 14. Análisis del cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales (<i>bundle</i>) recomendadas, ajustadas por una escala de propensión (<i>Propensity score-PS</i>) y otras variables significativas.	108
Tabla 15. Modelos del análisis multivariante.	109

Índice de Figuras

Figura 1. Tinción de Gram de <i>Staphylococcus aureus</i> en una muestra de cultivo.	32
Figura 2. Cultivo en agar sangre de la variante de pequeña colonia.	34
Figura 3. Patogénesis de la invasión tisular por <i>S. aureus</i>	36

Figura 4. Fuentes de contaminación del catéter que pueden provocar bacteriemia.	47
Figura 5. Formación de <i>biofilm</i> estafilocócico.	50
Figura 6. Algoritmo diagnóstico ante un paciente con fiebre portador de un catéter venoso central transitorio o un catéter arterial.	52
Figura 7. Algoritmo del manejo clínico de la BAC.	57
Figura 8. Diagrama de flujo de la población.	92
Figura 9. Curva de supervivencia (<i>Kaplan-Meier</i>) según el periodo de diagnóstico de la BAC.	98
Figura 10. Curva de rendimiento diagnóstico o curva ROC (<i>Receiver-operating characteristic curve</i>) representando los resultados del porcentaje de cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales y la supervivencia.	101
Figura 11. Curva de supervivencia (<i>Kaplan-Meier</i>) según el porcentaje de cumplimiento del conjunto de medidas (inferior o superior al 55%).	103
Figura 12. Diagrama de bosque (<i>forest plot</i>) que representa los hazard ratios (HR) (círculos) con su IC 95% (línea) para la mortalidad global a los 30 días según el cumplimiento del conjunto de medidas en el punto de corte seleccionado (55%), y ajustado por diferentes variables clínicas y la escala de propensión.	110

1 Resumen/Abstract

Resumen

Título

Impacto de un conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas sobre el pronóstico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina asociada a catéter intravascular.

Introducción

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* supone una causa importante de morbi-mortalidad. La bacteriemia asociada a catéter (BAC) clásicamente se ha categorizado como una infección de bajo riesgo, sin embargo, teniendo en cuenta la elevada incidencia de estos episodios, el coste tanto económico como en cuanto al deterioro en la calidad de vida, es importante.

En los últimos años se han publicado múltiples trabajos que avalan la recomendación de aplicar medidas asistenciales concretas para evitar la aparición de infecciones asociadas a catéter. Sin embargo, una vez establecida la infección, la realización de ensayos clínicos aleatorizados resulta más compleja, y el manejo óptimo de estos pacientes aún no está completamente establecido. Recientemente se ha descrito una mejoría en la supervivencia al aplicar ciertas medidas asistenciales basadas en la evidencia en los casos de bacteriemia por *S. aureus* de cualquier foco. Sin embargo estos estudios incluyen focos heterogéneos de infección e incluyen tanto *S. aureus* sensible como resistente a meticilina, lo cual supone una variabilidad importante en cuanto al pronóstico.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de un conjunto de medidas diagnósticas y

terapéuticas sobre el pronóstico de la BAC por *S. aureus* sensible a meticilina (SAMS). De manera secundaria, se pretendió analizar los cambios epidemiológicos, clínicos y en cuanto al cumplimiento de las medidas diagnósticas y terapéuticas, que tuvieron lugar entre los dos periodos de tiempo analizados.

Material y métodos

Estudio observacional y retrospectivo, llevado a cabo en el Hospital Universitario 12 de Octubre, en Madrid, España. Se incluyeron todos los pacientes con BAC por SAMS desde el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2013. Añadido a esto empleamos los datos de la cohorte histórica de nuestro centro del 1 de enero de 2002 al 31 de diciembre de 2004. Los criterios de exclusión para ambas cohortes fueron tener una edad menor de 18 años, infección polimicrobiana e información clínica no disponible.

Se recogieron los datos demográficos, epidemiológicos y clínicos, incluyendo comorbilidades e Índice de Charlson, clasificación de McCabe, situación de inmunosupresión previa, presencia de válvula protésica o material protésico de cualquier índole e historia de ingreso reciente (en el mes anterior). La información clínica sobre el episodio de BAC incluyó: signos de infección local, gravedad de la sepsis y situación clínica al diagnóstico, puntuación en la escala de bacteriemia de Pitt, duración de la fiebre, fecha de la retirada del catéter y los detalles sobre el tratamiento antibiótico (incluyendo dosis y fecha de inicio y de fin). Se realizó un seguimiento de 3 meses desde el episodio de BAC, o hasta el fallecimiento si fue anterior a esta fecha.

En base a estudios previos que demuestran el efecto protector de ciertas intervenciones clínicas en el pronóstico de pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, se seleccionaron las siguientes medidas diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia como el conjunto de

medidas a evaluar: (1) retirada del catéter en las 72 horas tras la extracción del primer hemocultivo; (2) inicio del tratamiento indicado (cloxacilina o cefazolina), a las dosis adecuadas, en las primeras 24 horas tras conocerse el antibiograma (excluyendo a los pacientes con alergia a antibióticos β -lactámicos); (3) realización de hemocultivos de control a las 48-96 horas tras el inicio de un tratamiento antibiótico activo (según sensibilidad *in vitro*); (4) realización de un ecocardiograma transtorácico durante el tiempo de hospitalización; (5) una duración apropiada del tratamiento. Todos los elementos de este conjunto de medidas forman parte de las recomendaciones de las guías de práctica clínica más recientes sobre el manejo de la bacteriemia por *S. aureus*.

No hubo ningún protocolo a nivel institucional para el manejo de la bacteriemia por *S. aureus* durante ninguno de los periodos del estudio, si no que la implementación de las medidas diagnósticas y terapéuticas estuvieron a la discreción del médico responsable del paciente.

La variable resultado del estudio fue la mortalidad global a los 30 días. Evaluamos el impacto de la aplicación de las medidas anteriormente reseñadas en la mortalidad en la cohorte global, así como en ambos periodos del estudio.

Se definió bacteriemia persistente como el aislamiento de SAMS con el mismo patrón de susceptibilidad antibiótica en los hemocultivos de control, o en hemocultivos sucesivos. Se asumió recidiva si el paciente presentó un nuevo episodio de bacteriemia por SAMS (tras haber negativizado previamente los hemocultivos) con el mismo antibiograma, en los tres meses posteriores al episodio de BAC. Un nuevo episodio de BAC por SAMS más allá de los tres meses se consideró un nuevo episodio. Se emplearon los criterios de Duke para el diagnóstico de endocarditis. Mortalidad atribuible se definió como persistencia de los

síntomas de sepsis con evidencia de infección activa por *S. aureus*, en el momento del fallecimiento, sin una causa alternativa.

Resultados

De los 239 episodios de BAC por SAMS incluidos inicialmente, se excluyeron diez episodios por ser una infección polimicrobiana y otros 4 episodios por no disponer de suficiente información clínica. Por tanto, finalmente se analizaron 225 casos; 101 (44.9%) en el primer periodo (2002-2004) y 124 (55.1%) en el segundo (2009-2013).

En el análisis epidemiológico se observó que los pacientes en el segundo periodo tuvieron una carga de comorbilidad mayor y peor situación basal, comparado con el primer periodo. Una proporción importante de los pacientes en ambos periodos tuvieron antecedentes de enfermedad neoplásica. La presencia de factores de riesgo de bacteriemia complicada fue similar en ambos periodos, salvo por un mayor número de pacientes con enfermedad valvular predisponente (principalmente aórtica) en el periodo de tiempo más reciente.

Respecto a la situación clínica al inicio del episodio de BAC por SAMS, la insuficiencia renal fue más frecuente en el segundo periodo, así como la presencia de sepsis, aunque no hubo diferencias significativas entre los dos periodos en los casos de sepsis grave y shock séptico. El porcentaje de bacteriemia persistente en la cohorte global fue del 29,9% (26/87), y fue más frecuente en el primer periodo, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. No hubo diferencias significativas en cuanto a la aparición de complicaciones hematógenas. El porcentaje de endocarditis izquierda secundaria a BAC por SAMS fue mayor en el primer periodo comparado con el segundo (6,9% (7/101) vs. 1,6% (2/124), $p = 0,082$). Adicionalmente, el diagnóstico de tromboflebitis séptica fue más frecuente en el segundo periodo (13,9% (14/101) vs. 25,8% (32/124); $p = 0.027$).

La mortalidad global a los 30 días fue del 9,3% (21/225) en la cohorte completa, observándose diferencias significativas entre el primer y el segundo periodo (13,9% (14/101) vs. 5,6% (7/124), respectivamente, $p = 0,035$). La comparación de la supervivencia mediante curvas de *Kaplan-Meier* obtuvo resultados similares (84% y 94% para el primer y el segundo periodo respectivamente; log-rank test $p = 0,033$). La mortalidad atribuible por BAC por SAMS a los 30 días fue del 4,8% (11/225) y fue mayor durante el primer periodo, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística (6,9% (7/101) vs. 3,2% (4/124); $p = 0,227$).

Globalmente, la aplicación del conjunto de medidas asistenciales (medido como el porcentaje de cumplimiento de todas las medidas en cada paciente, según su indicación), fue mayor durante el periodo de tiempo más reciente. Al analizar individualmente cada una de las medidas, la realización de hemocultivos, una duración apropiada del tratamiento y la realización de un ecocardiograma transtorácico durante el ingreso, fue mayor en el segundo periodo.

Con la intención de explorar mejor la capacidad predictiva del cumplimiento del conjunto de medidas, empleamos el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico, o curva ROC (*Receiver operating characteristic curve*) y seleccionamos el punto de mayor índice de Youden como el punto de corte de cumplimiento (55%). El porcentaje de supervivencia para los pacientes por encima y por debajo de este grado de cumplimiento fueron 93% y 83% respectivamente (log-rank test $p = 0,006$). El rendimiento diagnóstico de este valor se ilustra un valor predictivo positivo muy elevado, del 94.5% (intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 89.4 - 97.6).

Se observó que las características basales de los pacientes con mayor cumplimiento del conjunto de medidas fue significativamente distinto a los pacientes con un cumplimiento

menor, por lo que se diseñó una escala de propensión (validada mediante el test de Hosmer-Lemeshow con $p=0,842$ y un área bajo la curva ROC de 0,811, IC 95%: 0,746 – 0,875).

En el análisis univariante se observó que los pacientes del segundo periodo mostraron mejor pronóstico que los del primero (*hazard ratio* (HR): 0,39, IC 95%: 0,16 – 0,96; $p = 0,040$), así como un mayor cumplimiento ($\geq 55\%$) del conjunto de medidas (HR: 0,31; IC 95%: 0,13 – 0,76; $p = 0,010$). Por otro lado, los pacientes con shock séptico tuvieron una mayor mortalidad global a los 30 días (HR: 6,89; IC 95%: 2,52 – 18,81; $p < 0,001$).

Debido al bajo número de eventos (mortalidad, $n = 21$), no se pudo analizar el efecto independiente del cumplimiento de las medidas en un único modelo de regresión logística multivariante. Por ello se construyeron diferentes modelos con un máximo de 3 variables, ajustando el impacto de un cumplimiento $\geq 55\%$ del conjunto de medidas con la escala de propensión y otras variables que resultaron significativas en el estudio univariante o que se consideraron clínicamente relevantes. Tras ajustar por shock séptico, periodo del estudio, gravedad de la situación basal, inmunosupresión, endocarditis, el cumplimiento del conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas se mantuvo como un factor protector independiente para la mortalidad global a los 30 días.

Conclusiones

La mortalidad global y atribuible a los 30 días tras el diagnóstico de BAC por SAMS en el presente estudio fue del 9,3% y 4,8% respectivamente. Aunque es una mortalidad menor a la observada en otras causas de bacteriemia por *S. aureus*, son cifras relevantes y deberían fomentar la optimización del manejo clínico de estos episodios. Se ha observado que el cumplimiento de una serie de medidas asistenciales basadas en la evidencia, aplicadas en conjunto, está significativamente asociado a una menor probabilidad de muerte, y que este

efecto protector parece ser independiente de otras variables con un efecto demostrado en el pronóstico como puede ser la situación de sepsis o la comorbilidad basal.

La novedad principal de este estudio recae en que se ha demostrado el beneficio de la aplicación de estas medidas en el contexto de BAC por SAMS, tradicionalmente considerado un foco de bacteriemia de bajo riesgo.

Se ha observado a su vez, que el grado de cumplimiento de la mayoría de estas medidas diagnósticas y terapéuticas ha aumentado en el intervalo de aproximadamente una década entre los dos periodos del estudio. Cabe destacar que el mejor pronóstico en el periodo de tiempo más reciente se mantiene a pesar de una mayor carga de comorbilidad, lo cual añade solidez a nuestros resultados.

En el análisis individualizado de cada una de las medidas asistenciales, es llamativo que salvo la realización del ecocardiograma transtorácico, ninguna de las medidas tuvo un impacto significativo en el pronóstico. Respecto al aparente efecto protector asociado a la realización de un ecocardiograma transtorácico durante el ingreso, posiblemente esté condicionado, al menos parcialmente, por un “sesgo del superviviente”.

Las limitaciones de este estudio están sujetas al hecho de que se trata de un estudio retrospectivo, realizado en un único centro. La implementación de las medidas no estuvo protocolizada ni aleatorizada ni hubo una intervención sistemática en ninguno de los periodos del estudio, al contrario de otros estudios con diseño cuasi-experimental. Por ello, la aplicación de las medidas dependió de la decisión del médico responsable del paciente, incurriendo en un posible sesgo de indicación. Se realizó una escala de propensión con la intención de disminuir este sesgo, aunque esta escala sólo puede realizar el ajuste de las variables conocidas, por lo que no podemos excluir el efecto de factores de confusión

ocultos. Finalmente, la decisión de no incluir la realización de un ecocardiograma transesofágico en el conjunto de medidas evaluadas puede ser cuestionable, a la luz de estudios recientes que sugieren la necesidad de realizarlo en pacientes seleccionados con BAC.

Este estudio añade mayor evidencia respecto al impacto pronóstico de aplicar un conjunto de medidas asistenciales basadas en la evidencia en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, incluso en el caso de la BAC, a pesar de ser un foco de supuesto bajo riesgo.

Abstract

Title

Impact on prognosis of the adherence to a bundle of diagnostic and therapeutic interventions in patients with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* catheter-related bacteremia.

Introduction

Bloodstream infection (BSI) due to *Staphylococcus aureus* constitutes an important cause of morbidity and mortality. When the different forms of infection are considered separately, the impact of *S. aureus* catheter-related BSI (CR-BSI) has been considered historically to be lower, in terms of mortality, than that of other sources. However, the clinical and economic burden of *S. aureus* CR-BSI is not neglectable since most of the hospitalized patients have some type of intravascular device during their admission.

Notable efforts have been undertaken over the last years on the prevention and control of *S. aureus* BSI. Once infection is established, and due to the paucity of randomized trials in the field, the concept of ensuring the adherence to a number of broadly accepted interventions is gaining growing interest in the clinical arena. A significant improvement in survival has been demonstrated when the management of *S. aureus* BSI is compliant with these evidence-based therapeutic measures. However, these studies comprised rather heterogeneous sources of BSI in terms of intrinsic severity and jointly analyzed methicillin-sensitive and methicillin-resistant strains, with the inherent variability in therapeutic approaches and expected prognosis.

We hypothesize that the eventual benefit attributable to such a bundle of interventions might be more clearly delineated by restricting the analysis to specific forms of *S. aureus* BSI.

Aim

Our study was aimed at assessing whether the favorable impact on 30-day mortality of adhering to evidence-based measures that has been previously reported for the overall population of patients with *S. aureus* BSI may be also extensible to low-risk sources, such as the intravascular catheter. In addition, we further analyzed secular changes over a 10-year period in predisposing factors, quality-of-care indicators and outcome of MSSA CR-BSI in our institution.

Material and Methods

We conducted an observational, retrospective cohort study at the University Hospital “12 de Octubre”, a 1,120-bed tertiary care hospital in Madrid (Spain). All the episodes of MSSA CR-BSI diagnosed in adult patients from January 2009 to December 2013 were included. In addition, we retrieved the cases of MSSA CR-BSI that were included in a historical institutional cohort that covered the period from January 2002 to December 2004. Exclusion criteria for both cohorts were patient age under 18 years, polymicrobial BSI (i.e., isolation of a second microorganism other than MSSA in the incident blood culture (BC)), and inappropriate clinical data.

By means of a standardized case report form we collected demographics and clinical features at baseline, including comorbidity (measured according to the Charlson comorbidity index (CCI)); severity of the underlying disease (classified as rapidly fatal, ultimately fatal or nonfatal as per the modified McCabe and Jackson classification); prior immunosuppression; presence of heart valve prostheses, vascular material, or intracardiac devices (pacemakers and automatic implantable cardioverter-defibrillators); and history of hospital admission in the previous month. Clinical information of the MSSA CR-BSI

episode included signs of local infection; severity of sepsis at infection onset; Pitt bacteremia score ; duration of fever; date of catheter removal; and details on the anti-staphylococcal therapy administered (agent, dose and duration). Patients were followed-up to 3 months from CR-BSI onset, unless death occurred earlier.

On the basis of previous studies demonstrating the protective impact of certain interventions on the outcome of patients with *S. aureus* BSI , we selected the following evidence-based measures as the components of the quality-of-care bundle for MSSA CR-BSI: (1) early source control through the removal of the responsible intravascular catheter within the first 72 hours after the sampling of incident BC; (2) early initiation of appropriate therapy (cloxacillin or cephazolin) at the correct dose within the first 24 hours after results of *in vitro* susceptibility testing became available (excluding patients with history of allergy to penicillin and other β -lactam agents); (3) performance of follow-up BCs 48-96 hours after the initiation of active anti-staphylococcal therapy (as determined by *in vitro* susceptibility testing); (4) performance of a transthoracic echocardiography (TTE) during hospitalization; (5) and adequate duration of therapy. All the elements of this bundle are contained in the most recent clinical practice guidelines for *S. aureus* CR-BSI endorsed by different societies.

No specific institutional protocol for the management of *S. aureus* BSI was systematically applied during both study periods (2009-2013 and 2002-2004), and the implementation of these therapeutic measures was ultimately left at the discretion of the attending physician.

The study outcome was all-cause 30-day mortality. We assessed the impact on this outcome of the adherence to the above detailed bundle of evidence-based therapeutic interventions in the overall cohort study. In addition, we compared the compliance with such measures between the two periods spanned by the study (2002-2004 versus 2009-2013).

The diagnosis of *MSSA CR-BSI* was based on one of the following criteria: (1) isolation of *MSSA* in BCs simultaneously collected through the catheter hub and by venipuncture with differential time-to-positivity of least 2 hours; (2) isolation of *MSSA* in at least one BC collected from peripheral vein with significant growth in the catheter tip (≥ 15 colony forming units by the Maki semiquantitative method) and no alternative source of infection; or (3) if the catheter tip was not sent for culture or the catheter was removed without sampling of simultaneous BC, we considered the diagnosis of CR-BSI when the attending physician described local signs of infection at the site of catheter insertion, there was no alternative source of infection, and the removal of the catheter associated to the initiation of anti-staphylococcal therapy led to the prompt resolution of BSI . *Persistent BSI* denoted the isolation of *MSSA* (with the same antibiotic susceptibility profile) in follow-up BCs performed at least 72 hours after the initiation of appropriate therapy. *Recurrence* was assumed if the patient had a new episode of *MSSA BSI* within the 3 months after the incident episode. The diagnosis of *IE complicating CR-BSI* was based on the Duke criteria . *MSSA CR-BSI-attributable mortality* was defined as death in the context of ongoing sepsis with positive cultures for *MSSA BSI* from normally sterile sites and no apparent alternative cause.

Results

We initially included 239 episodes of *MSSA CR-BSI*. Ten polymicrobial episodes were excluded, as were 4 further episodes with insufficient clinical information. Thus, 225 episodes were finally analyzed: 101 (44.9%) in the first period (2002-2004) and 124 (55.1%) in the second period (2009-2013).

Patients in the second period had a higher comorbidity burden and poorer underlying conditions, compared to those in the first period. A notable proportion of patients in both

periods had underlying malignancy. The presence of risk factors for complicated *S. aureus* BSI was roughly similar between both periods, except for a higher number of patients with predisposing heart valve disease (mainly aortic) in the most recent one.

Regarding the clinical situation at the onset of MSSA CR-BSI, renal failure was more common during the second period, as was the presence of sepsis, although no significant differences were observed in the proportion of episodes with severe sepsis or septic shock. The rate of persistent BSI among evaluable episodes in the overall cohort was 29.9% (26/87) and was more commonly observed during the first period, although the difference did not attain statistical significance (40.0% (12/30) versus 24.6% (14/57); P -value = 0.135). There were no significant differences in the overall occurrence of hematogenous complications either. The rate of left-sided IE complicating MSSA CR-BSI was higher in the first period compared to the second one (6.9% (7/101) versus 1.6% (2/124), respectively; P -value = 0.082). On the other hand, the diagnosis of septic thrombophlebitis was more frequently established in the second period (13.9% (14/101) versus 25.8% (32/124); P -value = 0.027).

All-cause 30-day mortality in the overall cohort was 9.3% (21/225), with significant differences between the first and the second period (13.9% (14/101) versus 5.6% (7/124), respectively; P -value = 0.035). Comparison of 30-day survival rates showed similar differences (84% and 94% for the first and the second study period, respectively; log-rank test P -value = 0.033). MSSA CR-BSI-attributable 30-day mortality was 4.8% (11/225) and was higher during the first period, however without reaching statistical significance (6.9% (7/101) versus 3.2% (4/124); P -value = 0.227).

Overall, the adherence to the bundle of evidence-based therapeutic interventions, as measured by the percentage of compliance with all recommended measures for a given patient, was higher during the second period compared to the first. Follow-up BCs were

more commonly ordered during the second period (48.4% (60/124) versus 26.7% (27/101); P -value = 0.001), as was the performance of TTE (84.7% (105/124) versus 45.5% (46/101); P -value <0.001). Appropriate duration of therapy was also more frequently met in the second period (50.0% (62/124) versus 34.7% (35/101); P -value = 0.021).

To further explore the predictive value of this parameter, we selected a cut-off value of 55% as that with the highest Youden's index in the auROC curve. Thirty-day survival rates for patients above and below this threshold of bundle adherence were 93% and 83%, respectively (log-rank test P -value = 0.006). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of this cut-off value for predicting 30-day survival were 67.2% (95% CI: 60.3 - 73.5), 61.2% (95% CI: 38.4 - 81.9), 94.5% (95% CI: 89.4 - 97.6) and 16.2% (95% CI: 9.0 - 26.2), respectively.

Episodes of MSSA CR-BSI with a higher adherence to the bundle significantly differed in terms of patient's baseline characteristics in comparison to those with a lower compliance rate. On the basis of these variables we estimated the propensity score for achieving a bundle adherence $\geq 55\%$. The resulting score showed a goodness-of-fit (Hosmer-Lemeshow test P -value = 0.842; auROC: 0.811; 95% CI: 0.746 - 0.875).

The univariate analysis showed that patients in the second period exhibited a significantly better outcome than those included in the first period (HR: 0.39, 95% CI: 0.16 - 0.96; P -value = 0.040), as well as those with a degree of bundle adherence $\geq 55\%$ (HR: 0.31; 95% CI: 0.13 - 0.76; P -value = 0.010). On the other hand, patients with septic shock at the onset of MSSA CR-BSI had a greater all-cause 30-day mortality (HR: 6.89; 95% CI: 2.52 - 18.81; P -value <0.001).

Due to the low number of deaths ($n = 21$), we were not able to assess the potential

independent effect of the degree of adherence to the bundle of evidence-based therapeutic interventions by means of a single model. We constructed different models instead, that incorporated a maximum of three variables at a time —always including bundle adherence $\geq 55\%$ and the propensity score. After adjusting for septic shock, study period, severity of the underlying condition, immunosuppression and the development of IE, the degree of bundle adherence always remained as an independent protective factor (or exhibited a near significant association) for all-cause 30-day mortality.

Conclusions

All-cause and attributable mortality rates at 30 days from the diagnosis of MSSA CR-BSI in the present study were 9.3% and 4.8%, respectively. Although lower than those observed for other sources of *S. aureus* BSI, such figures are still relevant and should encourage the optimization of current clinical approaches to this condition. We have found that the adherence to a simple bundle of evidence-based therapeutic interventions is significantly associated with decreased odds of death, and that this protective effect seems to act independently of certain covariates with well-established deleterious impact on outcome, such as the hemodynamic severity of the BSI or the expected prognosis of underlying conditions. The main novelty of our research is that we have demonstrated that the benefit from improving the adherence to evidence-based quality-of-care indicators also applies to the specific setting of low-risk sources of infection (CR-BSI) exclusively due to MSSA.

In addition, we observed that the degree of compliance with most of these therapeutic measures increased in our institution across the 10-year interval encompassed by this study, and that this trend translated into a lower mortality during the second period analyzed. Noteworthy, this gain in survival emerged despite the fact that patients in the most recent years had a greater comorbidity burden (including chronic renal disease, diabetes mellitus or

heart failure), poorer underlying conditions, and more frequent health-care contact (as reflected by recent hospital admission) and immunosuppression. This circumstance adds to the robustness of our results regarding the protective impact of bundle adherence.

Since our study was exclusively focused on CR-BSI due to MSSA, we were able to isolate the effect of the compliance with the bundle of evidence-based interventions from confounding variables related to the intrinsic virulence of MRSA isolates, the achievement of PK/PD target for vancomycin, or the feasibility of source control. It should be noted that none of the individual interventions exerted a significant impact on mortality when evaluated separately, thus reinforcing the concept that the expected benefit would result from the overall improvement in the quality-of-care linked to the implementation of the bundle rather than from a single intervention. Only the performance of a TTE during the index hospitalization was associated to a better 30-day outcome, although we cannot rule out a spurious relationship since those patients with longer survival might have been more likely to have an echocardiogram examination performed (“survivor bias”).

Our study has various limitations consistent with its retrospective and single-center nature. First, the implementation of the bundle was not randomized or protocolized, and no systematic ID consultation aimed at improving adherence to evidence-based interventions was attempted throughout any of the study periods, in contrast to previous studies with a quasi-experimental pre- and post-intervention design. Thus, the degree of bundle adherence significantly differed according to certain baseline and infection-related characteristics, rendering our results susceptible to confounding by indication bias. In an attempt to control for such imbalances we performed a propensity score analysis that provided further adjustment in the multivariate models. However, propensity analysis can only adjust for known measured variables, so we cannot exclude the potential effect of hidden confounders.

The accuracy of analyzed data relied on the accuracy of available medical records, and misclassification bias may have affected reported estimates for some clinical features (such as the presence of local signs of infection at the catheter insertion site). Finally, the decision of not including in the bundle the performance of TEE may be questionable in view of recent studies suggesting the need of such examination for selected patients with CR-BSI .

In conclusion, the present study adds further evidence to the prognostic impact of quality-of-care factors in patients with *S. aureus* BSI by means of evaluating the adherence to a bundle of evidence-based therapeutic interventions, even in the alleged low-risk scenario of CR-BSI.

2 Introducción

Introducción

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en los hospitales supone un grave problema desde el punto de vista clínico, en primer lugar para el paciente pero también para el médico responsable del paciente y para todos aquellos especialistas que de una manera u otra, se ven implicados en el proceso diagnóstico o terapéutico del paciente. Además, las complicaciones derivadas de la misma conllevan una mayor estancia hospitalaria y una importante morbilidad y mortalidad [1-3].

Hasta el momento, la condición de hospitalización de un paciente, implica casi de forma inequívoca, la administración de medicación intravenosa, y por tanto, la necesidad de canalizar una vía intravenosa. Este procedimiento, que si bien, supone un paradigma en la terapéutica y farmacocinética, no está exento de complicaciones. Las bacteriemias asociadas a catéter son un problema muy frecuente durante la hospitalización de un paciente. Las producidas por *S. aureus* son las segundas en frecuencia tras las debidas a estafilococos coagulasa negativo, aunque son las primeras en cuanto a su gravedad y riesgo de producir complicaciones [4,5].

En los últimos años, a través de programas formativos y estudios de evaluación, se han establecido una serie de medidas tanto para intentar evitar la aparición de infecciones y BAC, y por tanto disminuir la incidencia, como para intentar disminuir la aparición de complicaciones y el aumento de morbi-mortalidad derivado de las mismas [6]. La identificación precoz de complicaciones secundarias a la bacteriemia por *S. aureus* tiene el propósito de poder realizar medidas terapéuticas de forma precoz, minimizando así el impacto de estas complicaciones.

Este trabajo de investigación pretende evaluar si la realización de una serie de medidas asistenciales analizadas en conjunto, consiguen mejorar el pronóstico de estos pacientes.

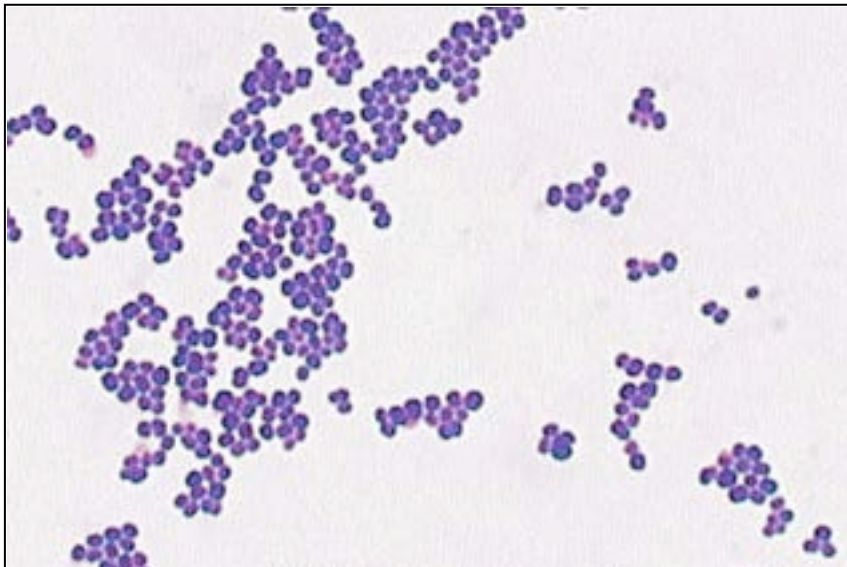
2.1 Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

2.1.1 Características microbiológicas.

2.1.1.1. Definición taxonómica del *Staphylococcus aureus*.

Las especies del género *Staphylococcus* son cocos grampositivos que miden entre 0,5 y 1,5µm de diámetro y que pueden aparecer formando racimos irregulares o aparecer de manera única, en parejas, tétradas o cadenas cortas. El nombre actual fue ideado por Ogston quien en 1883 utilizó por primera vez el nombre de *Staphylococcus*, que deriva del griego *staphyle* (racimo de uvas) (**figura 1**).

Figura 1. Tinción de Gram de *Staphylococcus aureus* en una muestra de cultivo.
(Tomada de American Society for Microbiology-ASM
www.MicrobeLibrary.org)



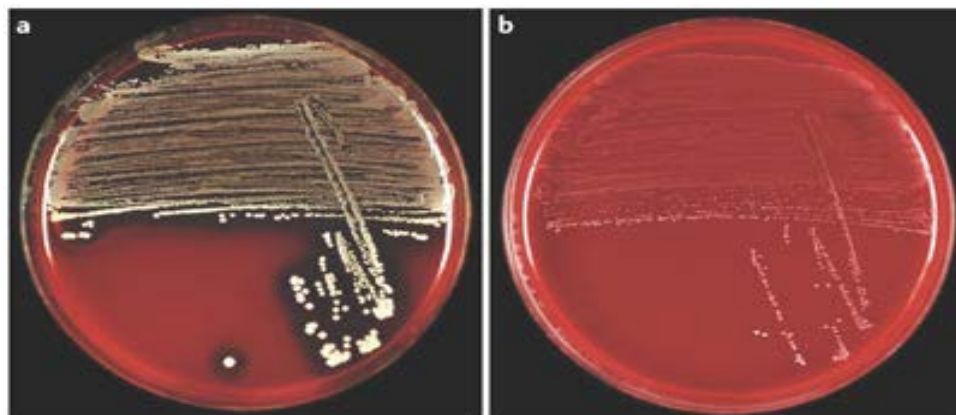
El género *Staphylococcus* contiene 32 especies, 16 de las cuales han sido encontradas en

humanos. En ausencia de factores predisponentes del huésped, como inmunosupresión o cuerpos extraños, sólo algunas de ellas son patógenas. Las más agresivas incluirían a *S. aureus* y *S. lugdunensis* en humanos y *S. aureus* y *S. intermedius* en animales.

Staphylococcus aureus es un colonizador de la piel y mucosas de prácticamente todos los animales. En los seres humanos tiene especial predilección por las fosas nasales, especialmente en adultos, pudiendo demostrarse colonización hasta en el 40% de la población.

Existe una variante morfológica especial llamada “variante de pequeña colonia” (VPC) que ocasionalmente coloniza el material bioprotésico (**figura 2**). Se trata de una variante que necesita de un periodo de incubación más prolongado y que presenta auxotrofismo, con 2 tipos de defectos metabólicos; uno de ellos conduce a una deficiencia en el transporte de electrones que afecta a la producción de ATP y el otro afecta a la síntesis de timidina [7]. Las mutaciones en la cadena respiratoria condicionan la presencia de un potencial transmembrana menor, lo que les confiere resistencia frente a los aminoglucósidos. Son cepas de lento crecimiento, que frecuentemente presentan una mayor tasa de adhesión al fibrinógeno y a la fibronectina, comparado con las formas de crecimiento normal, haciendo muy difícil su eliminación de los materiales bioprotésicos. Cuando alcanzan la fase estacionaria presentan una resistencia muy marcada a la acción de los antibióticos. Otra característica es su facilidad para producir infección intracelular lo que explicaría su tendencia a producir infecciones tardías. El fenotipo de las VPC es reversible a fenotipo de crecimiento normal. Este tipo de variantes de *S. aureus* se ha estudiado en mayor profundidad en infecciones osteoarticulares, especialmente aquellas asociadas a prótesis, pero su impacto en otros tipos de material protésico (como podría ser una catéter venoso permanente) no se conoce aún [8].

Figura 2. Cultivo en agar sangre de la variante de pequeña colonia. Tomado de Proctor R. [9].



Staphylococcus aureus de fenotipo normal (a), y variante de colonia pequeña (b).

2.1.1.2. Factores de agresividad.

Staphylococcus aureus es una bacteria que forma parte de la flora habitual de la piel y mucosas y que en caso de haber una solución de continuidad en la piel, puede extenderse a tejidos subyacentes o pasar al torrente circulatorio [10]. Este riesgo de infección aumenta considerablemente en presencia de un cuerpo extraño. Los catéteres vasculares se recubren rápidamente por componentes séricos, como la fibronectina o el fibrinógeno, lo que facilita el cumplimiento de *S. aureus* a través de mecanismos conocidos como MSCRAMM (del inglés *microbial-surface components recognizing adhesive matrix molecules*) que facilitan la producción de glicocálices (ver más adelante, apartado 2.2). Este mecanismo facilita la colonización posterior por la bacteria [11].

La célula endotelial juega un papel clave en la infección sistémica ya que *S. aureus* tiene marcada afección por ésta, uniéndose firmemente a través de interacciones entre la adhesina y los receptores. Esto permite que posteriormente la bacteria sea fagocitada por la célula

endotelial. Dentro de la célula endotelial *S. aureus* es capaz de formar variantes de colonia pequeña que permitirían la supervivencia bacteriana facilitando la infección persistente o recurrente [12].

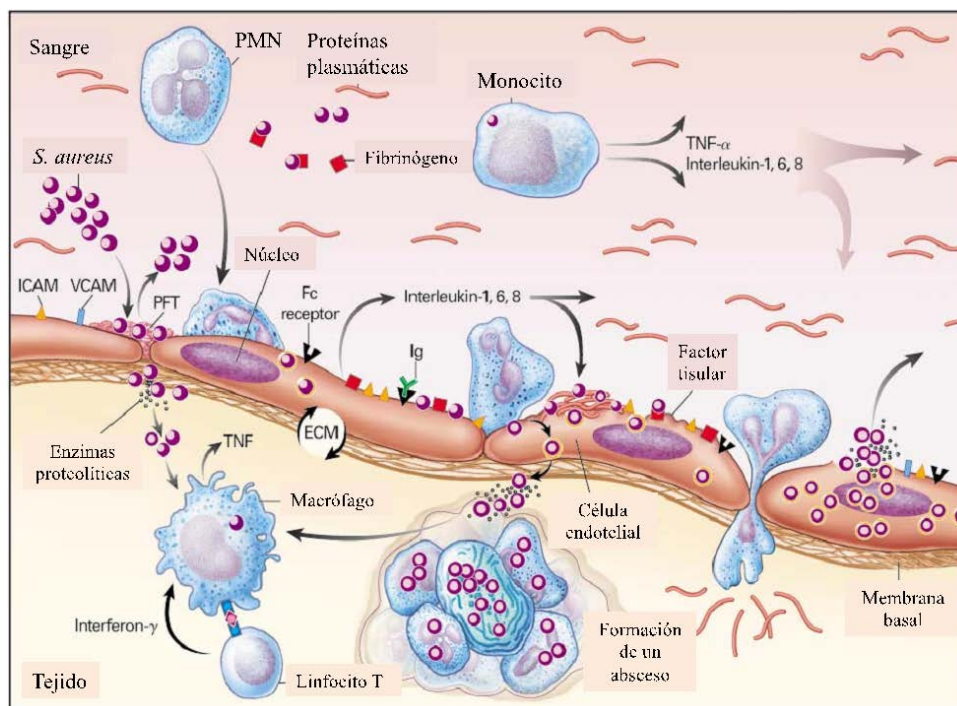
Las cepas de *Staphylococcus aureus* capaces de producir endocarditis son resistentes a las proteínas microbidas plaquetarias y producen enzimas proteolíticas que facilitan la adhesión al tejido subyacente. Mediante el complejo de MSCRAMM se facilita la unión de *S. aureus* al trombo adherido a la válvula dañada. Además, la invasión de la célula endotelial promueve la expresión de factor tisular que puede facilitar la formación de verrugas, aún en ausencia de daño valvular previo.

Tras la fagocitosis, las células endoteliales expresan en su superficie receptores Fc y moléculas de adhesión como ICAM (*intercellular adhesion molecules*) y VCAM (*vascular-cell adhesion molecules*) y liberan interleuquinas como la IL1, IL6 y la IL8, facilitando la llegada de leucocitos al lugar de la infección. Tanto los macrófagos tisulares como los monocitos liberan IL1, IL6, IL8 y Factor de necrosis tumoral α . La activación de los macrófagos se produce por la liberación de Interferón γ por los linfocitos T. Estas citoquinas e interleuquinas contribuyen a las manifestaciones clínicas del síndrome séptico que acompaña a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (**figura 3**) [13].

El mecanismo de defensa fundamental del huésped frente a *S. aureus* es el leucocito. La expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales facilita la llegada de leucocitos al lugar de la infección, con liberación de diferentes citoquinas en el torrente sanguíneo que posteriormente migran a los tejidos inflamados [14]. Las células endoteliales infectadas producen, además, moléculas de adhesión tipo 1 (CD54), moléculas de adhesión vascular tipo 1 (CD106) y moléculas de clase I del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). Aunque los anticuerpos han demostrado facilitar la fagocitosis *in vitro*, su papel *in*

vivo es más dudoso. De hecho, los títulos de anticuerpos frente a *S. aureus* no se correlacionan con protección frente a la infección excepto en el caso del síndrome del shock tóxico estafilocócico [13,15].

Figura 3. Patogénesis de la invasión tisular por *S. aureus*. Tomado de Lowy FD [13].



ICAM: *intercellular adhesion molecules*; VCAM: *vascular-cell adhesion molecules*; PMN: polimorfonuclear; TNF: Factor de necrosis tisular; Ig: Inmunoglobulinas; PTF: trombo de plaquetas y fibrina; ECM: matriz extracelular.

S. aureus produce además una serie de exoenzimas, proteínas de membrana (hemolisinas y leucocidinas) y toxinas que facilitan su patogenicidad. Entre las enzimas destaca la catalasa que se encarga de desdoblar el peróxido de hidrógeno, tóxico para el microorganismo, en agua y oxígeno. La coagulasa convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que produciría una capa

de fibrina en el absceso estafilocócico como protección de la fagocitosis. La hialuronidasa hidroliza el ácido hialurónico de la matriz del tejido conectivo y la penicilinasasa (no presente en todas las cepas) hidroliza el anillo β -lactámico, inactivando la penicilina [16].

Algunas cepas de *S. aureus* son capaces de producir proteínas extracelulares como las hemolisinas α , β , γ y δ , que son capaces de lisar los eritrocitos y otras células eucariotas. La α -hemolisina es la mejor estudiada; interviene en el desarrollo de edema como consecuencia de los cambios de permeabilidad celular. Se ha visto que tiene un papel muy importante en la producción de endocarditis experimental. Un 5-10% de las cepas son productoras de toxinas exfoliativas, que producen el síndrome de la piel escaldada mediante la destrucción de los desmosomas del estrato granuloso de la epidermis, sin citolisis ni inflamación. Entre el 30 y el 50% de las cepas producen enterotoxinas. La *toxina del síndrome del shock tóxico* (TSST-1) actúa como un superantígeno induciendo la liberación de citoquinas de macrófagos y linfocitos T. La toxina mejor caracterizada es la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL). Descrita en 1932 por Pantón y Valentine se engloba dentro de los homólogos de las γ -hemolisinas. La PVL es sintetizada por un 2-3% de las cepas. Induce la degranulación de los leucocitos polimorfonucleares y la liberación de mediadores de la inflamación. Esta toxina está codificada por los genes *lukS* y *lukF* y los productos de ambas pueden unirse entre ellos o con los componentes de la γ -hemolisina, produciendo estructuras quiméricas. Al igual que otras hemolisinas, la PVL está regulada por el gen *agr*, pero se codifica a través de un fago móvil (Φ SLT). La toxina se encuentra fuertemente asociada a infecciones de piel y tejidos blandos así como a casos de neumonía necrotizante. Esto se debe a la lisis de neutrófilos por parte de la PVL, siendo este ataque a la inmunidad celular una pieza clave de la infección [17]. Las cepas de *S. aureus* productores de PVL se asocian con forunculosis o casos de neumonía hemorrágica grave en adultos jóvenes y niños [18] así como en algunos brotes de infección cutánea relacionada con *S. aureus* meticilin resistente

de adquisición comunitaria (CA-MRSA, de *community-associated methicillin-resistant S. aureus*) [19], si bien estas cepas raramente producen otro tipo de infecciones como endocarditis, osteomielitis o sepsis [18]. El papel de la PVL como determinante de la agresividad de las cepas de CA-MRSA aún no está completamente aclarado. En un estudio en modelo animal con ratones [20] se comparó la agresividad de cepas de CA-MRSA con PVL y sin PVL, obteniendo datos similares en los modelos de sepsis y de formación de abscesos; observando un comportamiento similar en neutrófilos humanos entre ambas cepas en cuanto a la lisis de neutrófilos y de supervivencia del patógeno tras la fagocitosis del mismo. Los autores de este estudio llevado a cabo en Estados Unidos (EEUU) sobre la agresividad de las cepas de CA-MRSA, concluyen que aunque la PVL es un excelente marcador de cepas con el potencial de causar infecciones graves de forma global, no debe ser el principal determinante de agresividad en las cepas comunitarias predominantes en este país; USA300 y USA400 [20].

2.1.1.3. Mecanismos de resistencia a antibióticos.

La resistencia a la penicilina viene dada por la hidrólisis del anillo lactámico por la 3-*lactamasa*. Actualmente, menos del 5% de las cepas de *S. aureus* se mantienen sensibles a la penicilina. La resistencia a la meticilina confiere resistencia a todas las cefalosporinas y a todas las penicilinas-penicilinasas (como cloxacilina). Se considera que una cepa de *S. aureus* es resistente a la meticilina cuando su concentración mínima inhibitoria (CMI) es igual o superior a 16 µg/mL o cuando la CMI para oxacilina es igual o superior a 4 µg/mL. Este alto nivel de resistencia requiere la presencia del gen *mecA*, que codifica para una proteína fijadora anómala, de baja afinidad, la PBP-2a. Los genes *mecA* se originaron, probablemente, de diferentes especies de *Staphylococci*. Aunque la mayoría de las cepas meticilin-resistentes derivan de un limitado número de clones, algunas han podido tener un

origen policlonal [13].

Otros genes como *bla* (que codifica para betalactamasas) y *fem* (que codifica para factores esenciales de resistencia a la meticilina) afectan a la expresión de la resistencia a la meticilina. Por tanto, la expresión de resistencia a la meticilina es, a menudo, heterogénea y el porcentaje de bacterias que expresan fenotipos de resistencia varía en función de las condiciones ambientales [13].

El gen *mecA*, responsable de la resistencia a la meticilina, se encuentra localizado en una estructura genética móvil llamada, en inglés, *staphylococcal cassette chromosome* (SCCmec). La secuenciación de SCCmec del *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) permite identificar cinco subtipos diferentes (I-V) de esta estructura genética, que varían en tamaño. La mayoría de los clones de SAMR de adquisición hospitalaria son del subtipo I, II ó III SCCmec, y se caracterizan por presentar frecuentemente resistencia a múltiples antibióticos [21]. Por el contrario, las cepas de SAMR de la comunidad suelen ser del subtipo IV SCCmec [22]. Este subtipo, a diferencia de I, II y III, no tiene los mismos genes de multiresistencia a antibióticos, presentando la resistencia característica a meticilina y otros betalactámicos así como a la eritromicina, pero conservando la sensibilidad a fluoroquinolonas, clindamicina y cotrimoxazol [23].

Además de la resistencia a meticilina, en los últimos años ha tomado relevancia la resistencia a vancomicina. Mientras que la resistencia a meticilina se desarrolló a los pocos años de su descubrimiento, no se describieron cepas con disminución de la susceptibilidad a vancomicina hasta 1996, sin embargo desde entonces se ha descrito en repetidas ocasiones y ha sido un tema de creciente importancia en los últimos años [24].

El primer caso de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA, del inglés:

vancomycin-intermediate S. aureus), se describió en Japón [25,26]. Las cepas de VISA no llevan los genes de resistencia *vanA*, *vanB* ni *vanC* [24,27], sino que su mecanismo de resistencia o de disminución de sensibilidad a la vancomicina se ha observado que está relacionado con engrosamiento de la pared bacteriana, con más capas de peptidoglicano, haciendo que por tanto la vancomicina no sea capaz de bloquear la formación de pared por completo [28,29]. En ocasiones se usa el concepto de GISA (*glycopeptide-intermediate S. aureus*) para estas cepas, debido a que han mostrado patrones de resistencia similar con teicoplanina. Aunque la mayor parte de las cepas VISA son también resistentes a meticilina, existe una minoría que son sensibles [30].

En el año 2006 el instituto CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) estableció el punto de corte para la sensibilidad a vancomicina de *S. aureus* en ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$, de 4-8 $\mu\text{g/mL}$ para *S. aureus* de sensibilidad intermedia (VISA) y finalmente ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$ para *S. aureus* con alto nivel de resistencia a vancomicina (VRSA). La CMI para VRSA anteriormente se había fijado en 32 $\mu\text{g/mL}$, pero se decidió descender a 16 $\mu\text{g/mL}$ al observar mayor probabilidad de mala evolución clínica con CMIs superiores a este nivel [31].

Los *S. aureus* con alto nivel de resistencia a vancomicina adquieren el mecanismo de resistencia por medio del gen *vanA*, habitualmente transferido a través de un plásmido (Tn1546) desde algún *Enterococcus* sp. resistente a vancomicina. Se detectó por primera vez en 2002 y afortunadamente aún es extremadamente infrecuente [32]. El mecanismo de resistencia consiste en el cambio de un aminoácido en la cadena de peptidoglicano (D-alanina-D-alanina por D-alanina-D-lactato), de forma que la vancomicina no es capaz de unirse a la pared celular y ejercer el bloqueo de la síntesis de la pared bacteriana.

En los últimos años también se ha observado que existen cepas de *S. aureus* con CMI a vancomicina en el límite superior del rango de sensibilidad (CMI > 1.5 $\mu\text{g/mL}$). Esta menor

susceptibilidad a la vancomicina, en ocasiones afecta también a daptomicina [33]. Existen varios estudios en los que se describe mayor patogenicidad e incluso mayor mortalidad asociada a infección por cepas de *S. aureus* (tanto sensibles como resistentes a meticilina) con una CMI elevada a vancomicina (aun en rango de sensibilidad). Esta asociación no parece estar condicionada por el tratamiento antibiótico administrado y se postula que pudiera estar relacionado con determinantes fenotípicos de las cepas bacterianas [34-38]. En un estudio previo en nuestro centro sobre BAC por SAMS se observó que una CMI elevada de vancomicina ($\geq 1,5\mu\text{g/mL}$, medida por Etest) fue el único factor de riesgo independiente para el desarrollo de bacteriemia complicada [39]. Se ha observado que ante todo, estas cepas parecen presentar un comportamiento clínico diferente, con mayor tendencia a asociar bacteriemia persistente o complicaciones supuradas [40-43].

En definitiva, aun cuando la expansión de la resistencia a vancomicina ha tomado una forma distinta a otros patrones de resistencia, y quizá menos agresivos, actualmente el abordaje terapéutico de estas infecciones es una cuestión polémica y su impacto clínico y epidemiológico está aún por determinar.

2.1.2 Epidemiología de la bacteriemia por *S. aureus*.

Según estudios epidemiológicos realizados en los últimos diez años, la incidencia global de bacteriemia por *S. aureus* varía de 15 a 40 casos por cada 100.000 habitantes-año y asocia una tasa de mortalidad también variable, entre el 15% y el 25% [44-46]. En un estudio realizado en Europa en 2013, al estratificar según la sensibilidad a meticilina, la incidencia de bacteriemia por SAMS y por SAMR fue de 24,2 y de 1,9 por cada 100.000 habitantes, respectivamente [44].

S. aureus supone la segunda causa de bacteriemia tanto en el ámbito nosocomial como en la

comunidad y está asociada a una morbilidad y mortalidad muy importantes [44,45]. Uno de los cambios epidemiológicos más importantes en los últimos años es el aumento notable de la proporción de resistencia a la meticilina entre las infecciones por *S. aureus*, especialmente en el ámbito hospitalario y en pacientes ancianos con comorbilidad significativa (incluyendo diabetes mellitus, tratamiento inmunosupresor y el antecedente de haber precisado tratamientos invasivos). En nuestro centro, en el año 2015, el porcentaje de SAMR, sobre el total de *S. aureus*, fue del 18.9%. En infecciones asociadas al cuidado sanitario, no hospitalarias y en infecciones adquiridas en la comunidad, el ascenso proporcional ha sido menos marcado [44-47]. Existen numerosos estudios en los que se expone que las infecciones por SAMR tienen mayor patogenicidad e incluso, mayor mortalidad que aquellas por SAMS [43,48-50]. Debido a este ascenso en la mortalidad y por las dificultades terapéuticas que puede entrañar la bacteriemia por SAMR, gran parte de los ensayos clínicos y estudios se han enfocado de forma más exclusiva en infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina.

Sin embargo, la carga de la infección causada SAMS es aún mayor. Según los estudios epidemiológicos citados anteriormente, el ratio de casos de SAMR frente a SAMS fue aproximadamente de 1:13 (1,9 casos de SAMR frente a 24,2 casos de SAMS por cada 100.000 habitantes año) [44]. Existen estudios en los que, de hecho, no es tan evidente el aumento de la patogenicidad en SAMR frente a SAMS y que no encuentran diferencias en la mortalidad al ajustar por comorbilidades y factores pronósticos [51,52].

Respecto a otros perfiles de sensibilidad antibiótica, actualmente es especialmente controvertido el manejo de las cepas con sensibilidad disminuida a glicopéptidos, y su impacto patogénico aún está por determinar [35,39,53,54].

En definitiva, la bacteriemia por *S. aureus* tanto sensible como resistente a meticilina supone

un grave problema para el sistema sanitario, y actualmente aún existen discrepancias respecto al tratamiento y el manejo idóneos de estas infecciones.

2.2 Bacteriemia asociada a catéter venoso.

Se estima que en Estados Unidos se insertan más de 150 millones de catéteres venosos anuales, incluyendo más de 5 millones de catéteres venosos centrales. Esto condiciona, al menos, unos 400.000 episodios anuales de bacteriemia relacionada con catéter, siendo los catéteres venosos centrales los dispositivos intravasculares más frecuentemente implicados en las bacteriemias nosocomiales por catéter, llegando a superar los 250.000 episodios al año en Estados Unidos [55,56].

En nuestro país, el factor de riesgo extrínseco para la bacteriemia de adquisición nosocomial más frecuente es el catéter periférico y se observa un aumento en la proporción de pacientes expuestos a catéteres periféricos en los últimos años (71% en 2015 frente a 54% en el año 2005). Así mismo, aunque en menor escala, la prevalencia de exposición a catéteres centrales ha aumentado desde el 7% al 10% en este tiempo. La prevalencia de infección asociada a estos dispositivos en 2015 fue del 8,1% en el caso del catéter periférico y del 24,8% en catéteres vasculares centrales [57].

Aunque la mortalidad de la bacteriemia nosocomial se sitúa en torno al 25%, los casos secundarios a un catéter vascular tienen mejor pronóstico ya que el foco es más fácil de erradicar (en algunos estudios hasta el 90% de los catéteres infectados se retiran en menos de 72 horas) [58] y el agente etiológico más frecuente suelen ser *Staphylococci* coagulasa negativo, menos agresivos que *S. aureus*, *Candida* sp., y bacilos gramnegativos.

2.2.1 Epidemiología de la bacteriemia asociada a catéter.

En el estudio español de prevalencia de infecciones nosocomiales (EPINE) de 2015 la BAC supone la cuarta infección nosocomial más frecuente, con una prevalencia en la población general hospitalaria de 1,22 episodios por cada 100 pacientes ingresados [57]. Este porcentaje es mayor en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, donde alcanza una incidencia de 2,2 episodios por cada 1000 días de cateterización, según se recoge en el estudio ENVIN-UCI [59].

En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) [60], donde la mayoría de los pacientes tienen canalizadas vías centrales, se estima que la bacteriemia relacionada por catéter es de 5,2 casos por cada 1000 ingresos, lo que equivale a un caso por cada 1000 catéter-día [58]. Estas cifras son más elevadas en las unidades de quemados, donde se sitúa en 10 casos por 1000 días de catéter [61]. El catéter venoso central es el origen del 87% de los casos de bacteriemia primaria [62]. En pacientes ingresados en UCIs las bacterias grampositivas representan el 64,5% de los aislamientos, seguido de los gramnegativos (25%) y de *Candida* sp (9,7%); siendo estafilococos coagulasa negativos los microorganismos aislados con mayor frecuencia (43%), seguido de *Enterococcus* (10,6%), *S. aureus* (10%), *Candida* sp (9,7%) y *Enterobacter* sp (6%). Según los estudios citados, la bacteriemia por catéter implica una prolongación de la estancia en UCI entre 5 y 8 días y un incremento en la estancia hospitalaria total entre 7 y 24 días [1,58,63]. Cuando las tasas de mortalidad se comparan con controles con la misma patología e índice APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) similar no parece apreciarse un exceso de mortalidad directamente atribuido a la bacteriemia por catéter.

Los factores de riesgo de bacteriemia por catéter relacionados con la técnica de inserción son: la esterilidad de la técnica, indemnidad de la piel previamente a realizar la

cateterización, tipo de antisepsia, la localización del catéter, duración del catéter insertado, tipo de material del catéter y cuidados del catéter y sus conectores [64-69].

Existen múltiples tipos de catéter actualmente en uso (ver **tabla 1**), y se ha observado que cada tipo, por sus características, tiene unos factores de riesgo de bacteriemia u otro tipo de infección asociados [70].

Tabla 1. Tipos de catéter intravascular.

Tipo de catéter	Comentario
Catéter venoso periférico	Normalmente insertado en las venas del antebrazo o de la mano. Es el tipo más frecuente de catéter.
Catéter periférico arterial	Monitorización hemodinámica y medición de gases. Uso no prolongado.
Catéter central de acceso periférico de longitud media	Insertado por la fosa antecubital hasta vena basílica o cefálica, pero no llega a venas centrales.
Catéter venoso central temporal	El de uso más frecuente. Está implicado en la mayor parte de las bacteriemias asociadas a catéter.
Catéter arterial pulmonar	Precisa de un introductor de teflón, no se suele mantener más de 3 días.
Sistema de monitorización de presión	Uso combinado con catéter arterial.
Catéter central de inserción periférica	Se suele insertar en vena basílica o cefálica hasta la vena cava.
Catéter venoso central permanente	Implantados quirúrgicamente con una porción tunelizada subcutánea. Se emplean sobre todo en pacientes que precisan tratamiento quimioterápico, hemodiálisis o tratamiento intravenoso periódico.
Dispositivo totalmente implantable	Presentan reservorio subcutáneo donde se puede administrar medicación o tomar muestras. Baja tasa de infección.

La infección del catéter es más frecuente en los dispositivos fabricados con cloruro de polivinilo o polietileno que en los de teflón o poliuretano y en la localización yugular o femoral más que en la subclavia (20 episodios por cada 1000 días de catéter femoral frente a 3,7 en la subclavia) [71].

En presencia de catéteres periféricos, los factores de riesgo para bacteriemia son: la inserción en extremidades inferiores mayor que en las superiores [72], la localización en la

flexura del codo mayor que en la mano, la cateterización durante más de 72 ó 96 horas[73] y los catéteres de polivinilo o polietileno más que los de teflón [74,75].

Se ha observado que los factores de riesgo para bacteriemia en el caso de catéteres centrales son: la localización (los yugulares más que los subclavios), cateterizaciones repetidas, presencia de un foco séptico de cualquier localización, catéteres no tunelizados, los tunelizados más que los sistemas totalmente implantables, la inserción del catéter con medidas subóptimas de asepsia y los catéteres no impregnados con antisépticos o con antibióticos [64,72,76-84].

En un metanálisis reciente (2013) se evaluó el riesgo de bacteriemia asociada a diferentes tipos de catéteres venosos centrales: bien de inserción central o bien de inserción periférica (*peripherally inserted central catheter*-PICC). Observaron una menor incidencia de BAC en aquellos de inserción periférica (riesgo relativo (RR), 0.62; 95% intervalo de confianza (IC), 0.40–0.94), siendo más evidente esta diferencia en los pacientes ambulatorios portadores de catéter venoso central [85].

Respecto a los cuidados del catéter se ha visto que la desinfección local con clorhexidina alcohólica al 2% tiene menos riesgo de infección local y de bacteriemia asociada con catéter que la utilización de povidona yodada y alcohol al 70% [67-69].

2.2.2 Fisiopatología de la infección asociada a catéter e importancia de la formación de *biofilm*

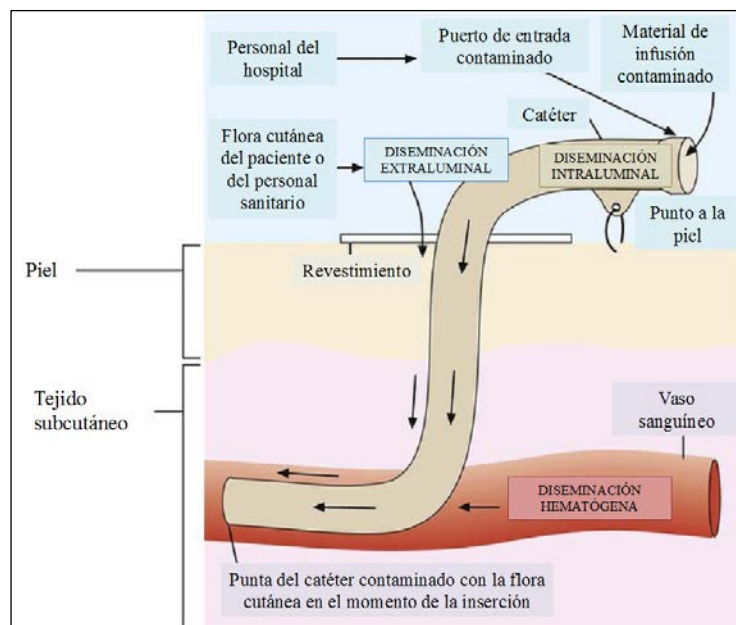
En la infección asociada a catéteres intravenosos habitualmente los microorganismos entran al torrente sanguíneo a través del punto de inserción del catéter en la piel, o bien por contaminación de alguno de los puertos de entrada. Los microorganismos más frecuentes, por tanto, suelen ser bacterias de flora cutánea generalmente endógena del paciente, aunque

también se describe transmisión a través de flora cutánea del personal sanitario. *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Bacillus* sp y *Corynebacterium* sp., son los más frecuentes, si bien otros patógenos típicamente nosocomiales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. y *Stenotrophomonas maltophilia* se describen con menor frecuencia. Las levaduras, fundamentalmente *Candida parapsilosis*, en los últimos años constituyen una causa creciente de infección de catéter vascular [86]. Es menos habitual que la infección esté producida por contaminación del material de infusión. Las posibles fuentes de acceso de los microorganismos al torrente sanguíneo se ilustran en la **figura 4**.

Existen diferentes tipos de infección asociada a catéter, dependiendo del grado de afectación y del tipo de catéter (**tabla 2**). La BAC es la más grave y por tanto a la que mayor relevancia se le otorga en las guías de práctica clínica [70,87].

Figura 4. Fuentes de contaminación del catéter que pueden provocar bacteriemia.

Modificado de Elliot T. S. [88]



La susceptibilidad a la infección asociada a catéter por *S. aureus* está favorecida en presencia de un cuerpo extraño debido a la capacidad de este microorganismo de formar “biocapa” (*biofilm*) facilitado por los mecanismos de reconocimiento de moléculas de la matriz extracelular (MSCRAMM) ya descrito, al adherirse a la capa de fibrina que recubre los cuerpos extraños al poco tiempo de su inserción. El *biofilm* es la producción por parte de las bacterias de una sustancia mucosa extracelular compuesta de exopolisacáridos que se denomina glicocálix [89,90]. Esta sustancia mucosa o *slime* permite la adhesión de las bacterias a la superficie sólida del cuerpo extraño, de forma que habrá dos tipos de poblaciones bacterianas, una embebida en *biofilm* y otra libre (población plantónica) (**figura 5**).

Tabla 2. Tipos de infección asociada a catéter. Tomado de Mermel L. A. [66]

Tipo de infección	Descripción
Colonización del catéter	Aislamiento con crecimiento significativo de al menos un microorganismo en cultivo cuantitativo o semicuantitativo de la punta de catéter, del segmento subcutáneo o del conector.
Flebitis	Induración, eritema, calor y dolor en el trayecto de un catéter venoso o en una vena donde antes estaba insertado un catéter.
Infección de la zona de inserción del catéter	
Microbiológica	Cultivo positivo del exudado en el punto de inserción del catéter.
Clínica	Eritema, induración y/o dolor en un radio de 2cm alrededor del punto de inserción del catéter. Se puede acompañar con otros datos de infección como fiebre, exudado purulento, con o sin bacteriemia concomitante.
Infección del túnel subcutáneo en un CVC permanente	Dolor, eritema y/o induración por el trayecto del recorrido subcutáneo del catéter, acompañado o no de bacteriemia.
Infección del reservorio en un CVC permanente	Fluido contaminado o purulento en el reservorio del catéter permanente. Frecuentemente asocia eritema y/o dolor de la piel que lo cubre, necrosis o drenaje purulento. Puede asociar bacteriemia.
Bacteriemia	
Relacionado con la infusión	Aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y cultivos extraídos de venopunción, sin otro foco de infección aparente.
Relacionada con el catéter	Bacteriemia o fungemia en un paciente portador de un catéter y al menos un hemocultivo positivo de venopunción, manifestaciones clínicas de infección (fiebre, tiritona y/o hipotensión), y sin otro foco aparente de bacteriemia que el catéter. (Deberá cumplir con los criterios diagnósticos de BAC-ver texto).

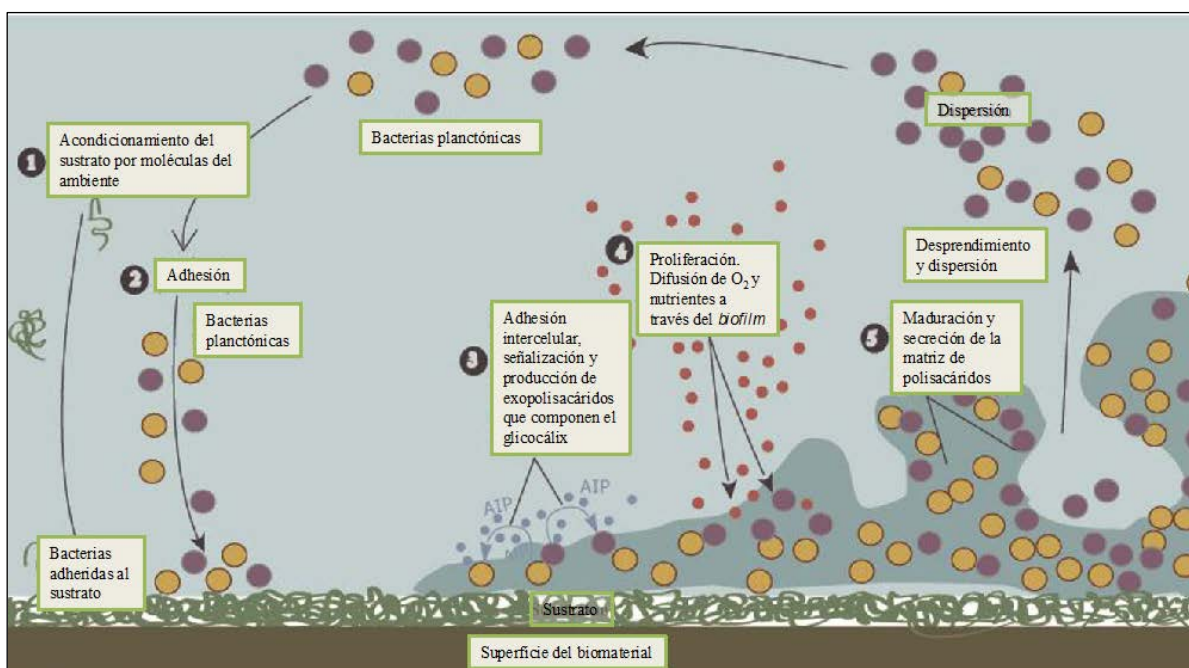
CVC: Catéter venoso central.

BAC: Bacteriemia asociada a catéter

En modelos experimentales se ha observado que en infecciones asociadas a cuerpo extraño el inóculo necesario para provocar infección se reducía de más de 100.000 Unidades Formadoras de Colonias (UFC) a tan sólo 100 UFC [91]. *S. aureus* es capaz de formar *biofilm* a las 24 horas de la inserción del catéter gracias a un mecanismo inicial de interacción hidrofóbica y de adherencia posterior a proteínas depositadas sobre la superficie del catéter.

Aunque las bacterias más próximas a la superficie habitualmente son metabólicamente activas y tienen acceso a los nutrientes que difunden a través de la superficie el *biofilm*, las bacterias que están en las partes más profundas del *biofilm* normalmente están metabólicamente inactivas y por su situación están también protegidas de los mecanismos de defensa del hospedador como los polimorfonucleares y otros fagocitos. Estas bacterias más inactivas típicamente muestran resistencia a la mayor parte de los antibióticos [89]. Añadido a esto, el microambiente del interior del *biofilm* también puede afectar a los mecanismos involucrados en la actividad antimicrobiana y la difusión de antibióticos a través del *biofilm* suele ser lenta e incompleta [90]. Todo ello es un fenómeno tiempo dependiente, de forma que poco después de establecerse el *biofilm* la susceptibilidad a antibióticos presenta un descenso logarítmico [92].

Figura 5. Formación de *biofilm* estafilocócico. Tomado de Kirmusaoğlu, S. [93]



2.2.3 Diagnóstico de la bacteriemia asociada a catéter venoso.

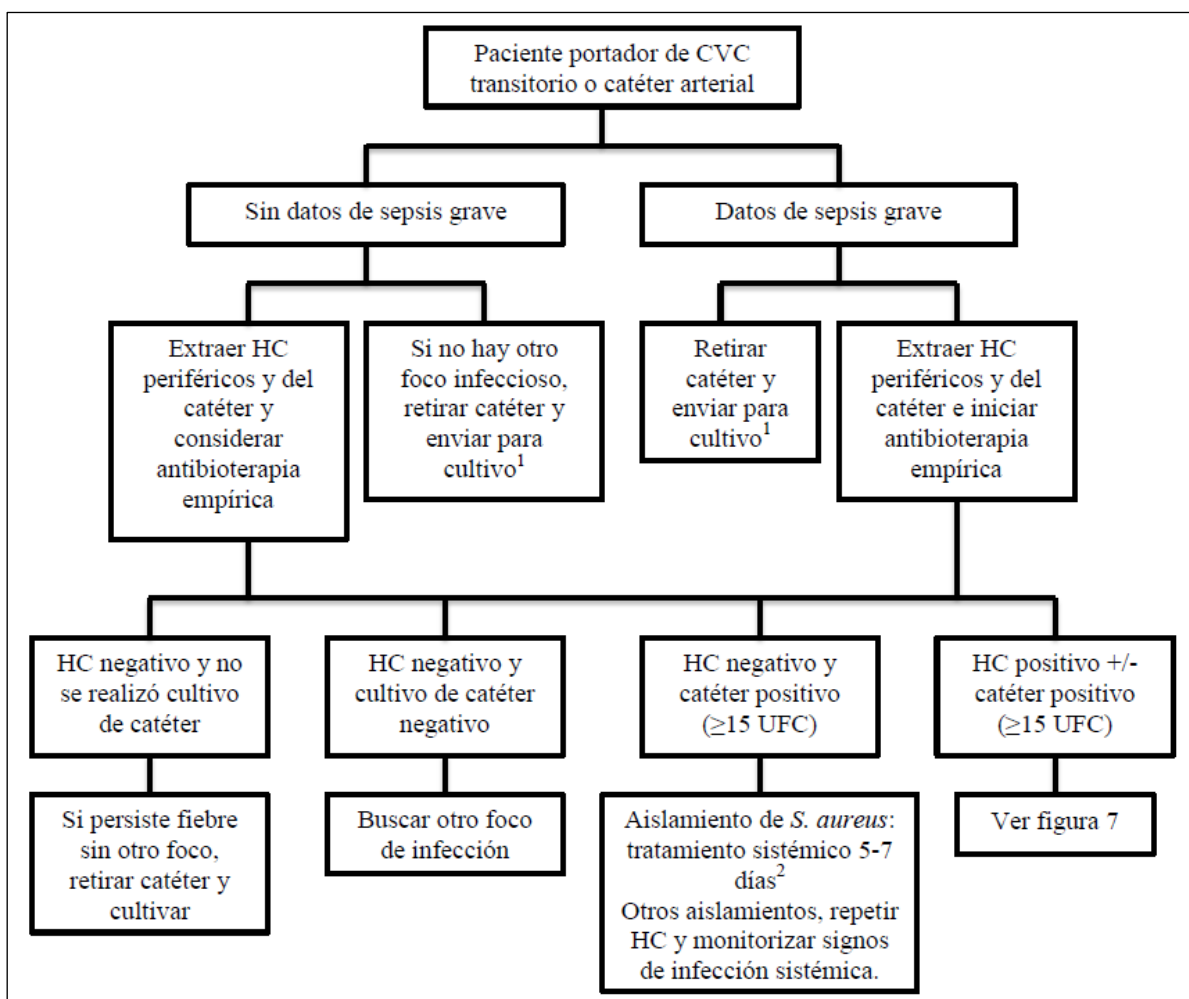
Se debe plantear la sospecha de BAC en el escenario de bacteriemia en paciente portador de catéter venoso sin otro foco alternativo aparente. La fiebre suele ser la manifestación clínica más sensible, aunque la especificidad es baja. La presencia de datos de infección local (inflamación o exudado purulento en la zona de inserción del catéter) tiene mayor especificidad pero baja sensibilidad [94]. Otras manifestaciones clínicas que pueden aparecer son: inestabilidad hemodinámica, bajo nivel de conciencia, disfunción del catéter o inicio de signos de sepsis de forma abrupta tras administrar una medicación a través de alguna luz del catéter. En ocasiones el diagnóstico se realiza de forma retrospectiva, a raíz de diagnosticar alguna de sus complicaciones (tromboflebitis supurada, endocarditis, osteomielitis, infección metastásica, etc.).

El hallazgo de bacteriemia por determinados microorganismos como el *S. aureus* y también otros; *S. coagulasa* negativo o especies de *Candida*, en ausencia de otro foco de infección, deben hacer sospechar infección asociada a catéter [87,95-97]. La mejoría clínica en las 24 horas tras retirar el catéter también es sugestiva de infección asociada al mismo, aunque no suficiente para un diagnóstico [97].

Ante un cuadro clínico compatible, el diagnóstico de BAC debe estar basado en la toma de hemocultivos (extraídos tanto de alguna de las luces del catéter como de venopunción) y a ser posible cultivo de la punta del catéter (**figura 6**). Según las guías de práctica clínica, ante la sospecha de infección asociada a catéter venoso, se recomienda extraer al menos dos hemocultivos antes del inicio de antibioterapia empírica, uno del catéter y otro de venopunción, de forma pareada (a ser posible con el mismo volumen de sangre y bien etiquetados para su distinción en el laboratorio de microbiología). En caso de no ser posible extraer hemocultivos de vena periférica, se recomienda extraer varios (al menos dos) hemocultivos del catéter, de diferentes luces del catéter [70]. El diagnóstico se establece cuando un mismo microorganismo crece en al menos un hemocultivo de venopunción y en el cultivo de la punta de catéter, o en los dos hemocultivos (uno de venopunción y otro de catéter) y se cumplen los criterios de cultivo cuantitativo o tiempo diferencial hasta la positividad (DTP, del inglés: *differential time to positivity*) [70,98-100].

El tiempo diferencial hasta la positividad (DTP) se refiere a detección de crecimiento bacteriano en el hemocultivo de catéter al menos 2 horas antes de que se detecte en la muestra de venopunción. La sensibilidad y especificidad de esta técnica son muy buenas (85% y 91% respectivamente), y es de hecho la empleada con mayor frecuencia [101].

Figura 6. Algoritmo diagnóstico ante un paciente con fiebre portador de un catéter venoso central transitorio o un catéter arterial. Adaptado de Mermel L. A. [70]



HC: Hemocultivos. CVC: Catéter venoso central. UFC: Unidades formadoras de colonias. 1. Extraer hemocultivos antes de retirar el catéter. 2. Actualmente esta recomendación está en discusión. Existen estudios en los que no se ha demostrado que exista mayor riesgo si no se tratan los cultivos de catéter positivos en caso de que no haya signos sistémicos de infección y los hemocultivos hayan resultado negativos [102].

En hemocultivos cuantitativos, el diagnóstico de posible infección asociada a catéter viene dado por un recuento de colonias de la muestra del catéter ≥ 3 veces la de venopunción o, en caso de haber extraído todos los hemocultivos del catéter, que haya al menos tres veces el

número de colonias en el cultivo cuantitativo por una de las luces respecto a las otras [70,98-101,103].

Los hemocultivos extraídos de catéter se asocian a mayor tasa de falsos positivos o contaminación, que los hemocultivos extraídos de venopunción, por lo que la especificidad y valor predictivo positivo son mayores en estos últimos. Ambos tipos de cultivos tienen excelente valor predictivo negativo. Se estima que hemocultivos positivos de catéter deberían sugerir infección asociada a catéter cuando no es posible extraer hemocultivos de venopunción y no hay un foco de infección alternativo [104-107].

Ante una posible infección asociada a catéter está indicado realizar también cultivo del catéter en el momento de su retirada, sin embargo no existe evidencia de que se deba realizar cultivo en ausencia de sospecha de infección [108,109]. Para el diagnóstico de colonización del catéter se recomienda realizar cultivo cuantitativo o semicuantitativo. Mediante el cultivo cuantitativo, el crecimiento de $>10^2$ - UFC de cultivo en caldo de un catéter tras su sonicación es diagnóstico de colonización del catéter. Para el diagnóstico de colonización mediante cultivo semicuantitativo es preciso obtener crecimiento de más de 15 UFC tras hacer rodar un segmento de 5cm de la punta del catéter sobre una placa de agar sangre (técnica descrita por Maki D. G.) [110].

Se han intentado otros métodos para el diagnóstico de infección asociada a catéter sin la retirada del mismo, como por ejemplo el cultivo mediante torunda de un radio de 3cm de la zona de inserción del catéter, acompañado de hemocultivos de venopunción. Mediante esta técnica, un crecimiento significativo en el cultivo semicuantitativo (>15 UFC por placa) del mismo microorganismo (con mismo patrón de sensibilidad antibiótica) que el hallado en hemocultivos, es sugerente de infección asociada a catéter [111]. En caso de exudado o drenaje purulento por la zona de inserción del catéter, se recomienda también enviar una

muestra para tinción de Gram y cultivo. Son precisos más estudios respecto a estas técnicas no invasivas para su validación.

2.2.4 Manejo clínico de la bacteriemia asociada a catéter.

En el manejo de la BAC es fundamental evaluar en primer lugar la situación clínica del paciente en el momento de la bacteriemia, así como, cuando estén disponibles, los resultados microbiológicos. De ello va a depender no sólo el tratamiento antibiótico y la duración del mismo, si no también, factores como el momento de retirar el catéter o la necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas complementarias.

Control del foco de infección.

El momento de retirar el catéter es quizá uno de las decisiones más importantes en el manejo de la BAC, en la que también va a tener un papel relevante el tipo de catéter. El resumen del manejo de CVC transitorios y catéteres arteriales según el aislamiento microbiológico y según se trate de una infección complicada o no viene ilustrado en la **figura 7**.

En el caso de CVC permanentes tunelizados o con reservorio, cuando se trata de infecciones por microorganismos diferentes a *S. aureus* o *Candida* sp., ocasionalmente se puede plantear mantener el catéter e intentar erradicar la infección mediante tratamiento antibiótico sistémico y sellado del catéter con antibiótico, siempre que el paciente no presente datos de sepsis o de complicación al diagnóstico. La estrategia de emplear sellado del catéter con dilución antibiótica, añadido a tratamiento sistémico, permite salvar el catéter en el 66,5% de las ocasiones, si bien es muy variable de unos estudios a otros, en función del agente etiológico y de la localización y tipo de catéter [70,112]. Esta técnica consiste en la instilación endoluminal (de 2 a 5mL) de una solución con una concentración antibiótica elevada mientras el catéter no está en uso. Uno de los antibióticos más empleados es la

vancomicina, que suele utilizarse a una concentración de 5 mg/mL (debe ser de al menos 1000 veces la CMI de la vancomicina del microorganismo que provoca la infección). En ocasiones también se ha utilizado gentamicina o amikacina, a concentración de 1-2 mg/mL, y ciprofloxacino a 1-2 mg/mL [70]. En estos pacientes, se replanteará continuar con esta estrategia según los resultados de los hemocultivos de control. Si continúan siendo positivos, deberá retirarse el catéter.

Sin embargo esta es una estrategia en la que se requiere mantener al paciente bajo vigilancia clínica estrecha, y en caso de persistir signos o síntomas de infección, retirar el catéter y continuar el tratamiento [70,113]. Si finalmente no se retira el catéter central, existe un riesgo del 20% de recurrencia de la bacteriemia, siendo el riesgo del 3% si se retira el catéter [86]. Aunque con menos experiencia, estos criterios también se podrían aplicar a otros microorganismos de escasa agresividad como *Streptococcus* sp., o *Corynebacterium* no JK [112]. En cambio en la fungemia por *Candida* asociada a catéter se ha visto que el mantenimiento del catéter a pesar de un tratamiento correcto, es un factor de riesgo independiente para mortalidad y para la persistencia de la candidemia [70].

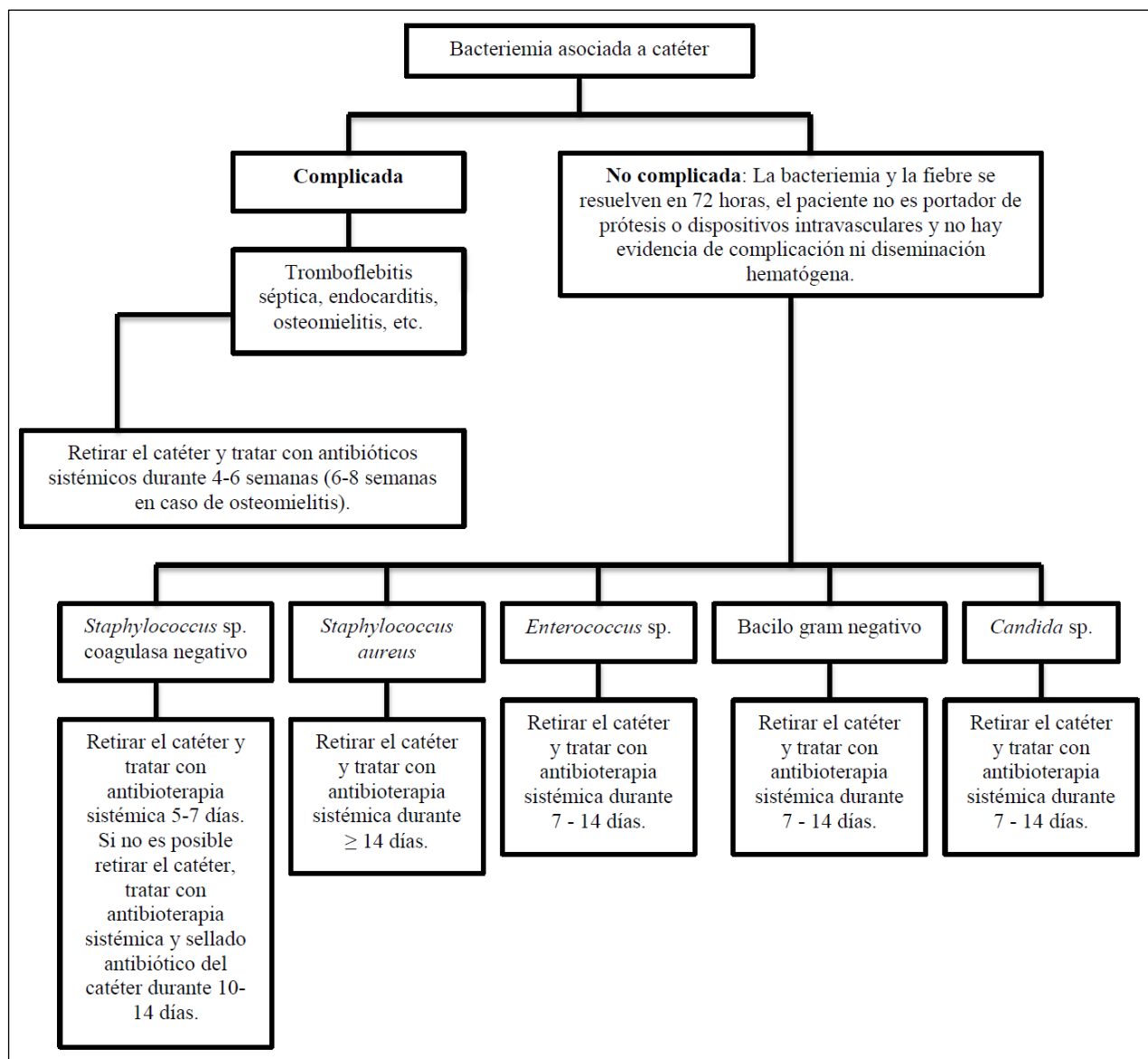
En el caso específico de BAC por *S. aureus*, se recomienda retirar el catéter en todos los casos y cuanto antes, incluyendo catéteres permanentes, a no ser que exista alguna contraindicación para su retirada inmediata (el paciente no tenga vía intravenosa alternativa, tenga alguna complicación hemorrágica o se ha decidido, por la situación concreta del paciente, priorizar su calidad de vida). En el caso excepcional de que se mantenga el catéter se recomienda tratamiento sistémico acompañado de sellado antibiótico del catéter durante al menos 4 semanas. Desafortunadamente, sin embargo, varios estudios han observado que con esta medida, en la mayor parte de los casos, no se consigue erradicar la infección [114-116].

El resultado de los hemocultivos de control va a condicionar la duración del tratamiento y la indicación de pruebas complementarias, especialmente en el caso de microorganismos de mayor patogenicidad (*S. aureus*, *Candida*, *Enterococcus*, etc.), por lo que son un elemento fundamental en el manejo clínico.

Tratamiento empírico.

Se recomienda iniciar tratamiento antibiótico empírico tras extraer las muestras para cultivo y retirada del catéter, especialmente si el paciente tiene datos de sepsis grave. En el entorno nosocomial, y sobre todo en aquellos centros con alta incidencia de resistencia a meticilina, se recomienda tratamiento empírico con vancomicina para la cobertura de cocos grampositivos [70]. Cuando la sospecha de bacteriemia por *S. aureus* es alta, se debe plantear iniciar un tratamiento que asegure actividad bactericida cuanto antes, sobre todo en casos de sepsis grave o shock séptico. Por lo tanto, las guías de práctica clínica más recientes recomiendan iniciar un antibiótico betalactámico penicilinasas estable, en combinación con vancomicina o daptomicina (en caso de que haya una incidencia elevada de CMI elevada a vancomicina en el centro, se recomienda mejor combinación con daptomicina). También se podría plantear monoterapia con daptomicina en esta situación, a dosis elevadas (≥ 10 mg/kg/día). Sin embargo, el uso de linezolid está desaconsejado en el tratamiento empírico de la bacteriemia [47,70].

Figura 7. Algoritmo del manejo clínico de la BAC. Modificado de Raad I. y de Mermel L. [70,113].



Se debe plantear cobertura empírica a bacilos gramnegativos (BGN), y se planteará ampliar el espectro a BGN multirresistentes (según la epidemiología local) en el caso de pacientes colonizados, pacientes neutropénicos o con muy mala situación clínica, hasta conocer el antibiograma y poder ajustar el tratamiento.

El tratamiento empírico deberá incluir cobertura frente a *Candida* en caso de tratarse de un catéter femoral, pacientes en nutrición parenteral, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, neoplasia hematológica o trasplante de progenitores hematopoyéticos, pacientes con larga estancia en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y pacientes colonizados. Este tratamiento deberá ser preferentemente con una equinocandina, hasta conocer el resultado de susceptibilidad a antifúngicos [117,118].

Tratamiento dirigido.

Una vez conocido el resultado del hemocultivo y el antibiograma, se debe ajustar el tratamiento a la opción más adecuada.

En el caso de bacteriemia por *SAMS*, el tratamiento de elección es una penicilina isoxazólica resistente a betalactamasas, como cloxacilina intravenosa, a dosis elevadas (se recomienda una dosis de 2g/4 horas) [119]. En caso de alergia a antibióticos betalactámicos se puede emplear vancomicina, aunque se ha observado peor pronóstico asociado al uso de este antibiótico [120,121]. Alternativamente, se han observado buenos resultados con daptomicina, sola, a dosis elevadas, o en combinación con fosfomicina o un betalactámico en pacientes no alérgicos, sobre todo en casos de bacteriemia persistente o CMI elevada a vancomicina (≥ 1.5 mg/L (medido por E-test)) [122]. En el caso de *S. aureus* resistente a meticilina, se plantea el uso de glicopéptidos, aunque en casos de CMI elevada a vancomicina o que persistan con fiebre o bacteriemia persistente, se deben plantear otras opciones terapéuticas, principalmente daptomicina [47]. Linezolid es un antibiótico bacteriostático con muy buena difusión a los tejidos y al pulmón. Ha mostrado buenos resultados en infección de piel y partes blandas, y en neumonía. A pesar de que existen estudios que equiparan linezolid con glicopéptidos o betalactámicos para el tratamiento de bacteriemia por cocos grampositivos [123,124], la información específica sobre los

microorganismos y los focos de infección no queda bien definida en estos estudios, por lo que por el momento en las guías de práctica clínica no realizan una recomendación concreta con este antibiótico [47].

En caso de emplear vancomicina como tratamiento definitivo para una BAC por *S. aureus* (tanto sensible como resistente a meticilina), se ha observado que el éxito del tratamiento podría depender de alcanzar niveles terapéuticos adecuados en plasma durante el tratamiento. Para ello, la recomendación es medir los niveles plasmáticos en valle cuando el fármaco ha llegado a su fase estacionaria, lo cual ocurriría a los 3-4 días de tratamiento. En estudios recientes se ha sugerido que posiblemente el fracaso de este fármaco en el tratamiento de infecciones por *S. aureus* podría estar influenciado por niveles inadecuados de vancomicina en plasma, y exponen la necesidad de subir el umbral del rango establecido hasta el momento (10 - 15µg/mL) a 15 - 20µg/mL, al menos en el caso de infecciones de mayor gravedad [125]. En un estudio de bacteriemia por SAMR se plantea medir la adecuación de los niveles de vancomicina mediante el método del área bajo la curva (0-24 horas) por la concentración mínima inhibitoria (CMI) medida por dilución (ABC_{0-24}/CMI_{MD}). Mediante este método se estableció que ABC_{0-24}/CMI_{MD} debía ser ≥ 400 . No alcanzar este objetivo terapéutico (además del foco de bacteriemia) fueron factores de riesgo independiente de fracaso terapéutico [126]. La dificultad de alcanzar niveles adecuados de vancomicina, teniendo en cuenta estos parámetros de PK/PD, es mayor en infecciones por cepas de *S. aureus* con valores de CMI a vancomicina mayores de 1 µg/mL debido a la nefrotoxicidad que supone la vancomicina a dosis elevadas, especialmente en pacientes con deterioro previo de la función renal [127,128].

Duración del tratamiento.

Respecto a la duración del tratamiento, ésta será variable en función de las características del paciente y del aislamiento microbiológico (ver algoritmo, **figura 7**). En la evidencia que hay hasta el momento, se ha observado que uno de los predictores más consistentes de complicaciones supuradas con diseminación hematógena es la bacteriemia persistente a las 72 horas, a pesar de tratamiento antibiótico activo y retirada del catéter [3,129-131]. En el caso concreto de *S. aureus*, tradicionalmente, por el miedo a la posibilidad de una endocarditis asociada a la bacteriemia, la recomendación era de tratar todos los casos al menos 4 semanas [132]. Sin embargo, varios estudios sugieren actualmente que en casos seleccionados se puede limitar el tratamiento a 14 días [133,134]. Las situaciones en las que se podría plantear un tratamiento más reducido serían aquellos pacientes en los que se ha retirado el catéter y presentan buena evolución clínica (desaparición de la fiebre y los signos y síntomas de infección), con hemocultivos de control negativos, sin material protésico ni dispositivos intravasculares permanentes y sin evidencia de complicación infecciosa (endocarditis, tromboflebitis supurada, etc.). En caso de no cumplirse estos requisitos, las guías actuales recomiendan prolongar el tratamiento a 4-6 semanas, y en el caso de osteomielitis asociada, prolongarlo hasta 6-8 semanas. Se ha observado que la hemodiálisis es un factor de riesgo de presentar bacteriemia complicada, en casos de bacteriemia por *S. aureus*, por lo que actualmente también se recomienda un tratamiento prolongado en estos pacientes [129]. En algunos estudios también se ha observado mayor número de complicaciones en pacientes diabéticos o inmunodeprimidos, por lo que las guías sugieren que podría plantearse ampliar la duración del tratamiento también en estos casos a 4 semanas [129]. En caso de precisar tratamiento prolongado, tras 14 días de tratamiento intravenoso, se contempla completar el tiempo de tratamiento restante con antibioterapia oral (según el patrón de sensibilidad *in vitro*), siempre y cuando el paciente esté

clínicamente estable, se haya retirado el catéter y se haya resuelto la bacteriemia y los signos de infección activa [135].

Bacteriemia complicada y pruebas complementarias.

Debido al mayor riesgo de complicaciones en la bacteriemia por *S. aureus* se considera importante la búsqueda sistemática de signos o síntomas que sugieran complicación y la realización de pruebas complementarias determinadas para el diagnóstico de las mismas. Se recomienda realizar una anamnesis y exploración física exhaustiva para buscar signos o síntomas que sugieran diseminación hematológica como lesiones cutáneas, dolor dorsal o lumbar, sudoración nocturna o persistencia de la fiebre. La frecuencia de endocarditis asociada a bacteriemia por *S. aureus* es elevada, en general alrededor del 5%, pero llegando al 30% en algunas series [3,136,137], por lo que actualmente la recomendación es que se debe realizar un ecocardiograma transtorácico en todos los casos de bacteriemia y completar el estudio con un ecocardiograma transesofágico en los casos no concluyentes [138,139]. En algunos estudios se propone limitar la realización de ecocardiograma transesofágico a pacientes de alto riesgo y/o a pacientes con ecocardiograma transtorácico normal, pero que presentan signos y síntomas de bacteriemia complicada (bacteriemia persistente, fiebre persistente sin causa alternativa, lesiones cutáneas sugestivas de endocarditis, embolismos sépticos a distancia, etc.) [132,140]. En cualquier caso, se recomienda esperar al menos 5-7 días para realizar el ecocardiograma, para evitar falsos negativos [141]. En el diagnóstico de la tromboflebitis séptica, la indicación de realizar una ecografía doppler viene dada por la persistencia de signos locales de infección tras la retirada del catéter o persistencia de fiebre, así como por la positividad de los hemocultivos de control tras al menos 72 horas de tratamiento antibiótico activo [142,143].

2.3 Importancia de la evaluación de la asistencia mediante conjuntos de medidas diagnósticas y/o terapéuticas (concepto de *bundle*).

Debido a la dificultad que representa el tener que realizar un ensayo clínico individualizado para dar respuesta de forma independiente a una determinada pregunta clínica, ha ganado importancia recientemente el concepto de la evaluación, como si de una unidad se tratara, de una serie de medidas en conjunto que previamente hayan sido validadas por la comunidad científica para dicho proceso clínico [144,145].

La definición según el término en inglés *bundle* fue introducida por el Instituto por la Mejora del Cuidado Sanitario (*Institute for Healthcare Improvement - IHI*) con el objetivo de ayudar al personal sanitario a mejorar la fiabilidad de la administración de cuidados y tratamientos basados en la evidencia. El concepto de *bundle* se define como: un conjunto de procesos que son necesarios para atender a los pacientes con un determinado problema de salud de forma eficaz y segura, y que al ponerlos en práctica de forma combinada, mejoran significativamente el resultado de la atención médica [146].

Existen varios trabajos en los que se emplea el concepto de *bundle* para evaluar el impacto de emplear la combinación de un conjunto de medidas para la prevención de las infecciones y otras complicaciones asociadas al uso de catéteres intravasculares, con buenos resultados [6,65,66,146-150].

Respecto a la bacteriemia de cualquier foco por *S. aureus*, en los últimos años se ha hecho un esfuerzo notable por mejorar tanto la prevención como el manejo de estos episodios [66,148,149,151]. En estudios recientes se ha observado que la aplicación de una serie de medidas en conjunto, avaladas por la evidencia científica disponible, mejora la supervivencia de pacientes con bacteriemia de cualquier foco por *S. aureus* [152-155]. Las

medidas que se ha observado que empleadas en conjunto parecen tener un impacto favorable en el pronóstico de la bacteriemia por *S. aureus* de cualquier se representan en la **tabla 3**.

Tabla 3. Medidas diagnósticas y terapéuticas, basadas en la evidencia, recomendadas en el manejo de la bacteriemia por *S. aureus*. (Adaptado de López-Cortes L. E., et al.) [152].

Medidas asistenciales	Definición
Hemocultivos de control	Realización de hemocultivos de control a las 48-96 horas de haber iniciado un tratamiento antibiótico activo, independientemente de la evolución clínica
Control del foco de infección	Retirada de catéter vascular si se sospecha que se trata de este foco, o drenaje de abscesos, procedimientos quirúrgicos, etc., en las primeras 72 horas tras el inicio de los síntomas.
Ecocardiograma	Realización de un ecocardiograma en pacientes con bacteriemia complicada ¹ o situación predisponente de endocarditis.
Uso precoz de cloxacilina² en casos de SAMS³	Inicio de tratamiento definitivo con cloxacilina iv., a dosis de al menos 2g cada 6 horas ⁴ , en las 24 horas tras conocer el antibiograma.
Ajuste de dosis de vancomicina según los niveles valle	Medición de niveles plasmáticos valle a los 3 días del inicio de vancomicina y ajuste de dosis con la intención de mantener una concentración valle en rango de 15-20 µg/mL.
Duración apropiada del tratamiento	Duración del tratamiento antibiótico de al menos 14 días en casos de bacteriemia no complicada, y 28 días en casos de bacteriemia complicada. ⁵

SAMS: *S. aureus* sensible a meticilina.

iv: intravenoso

(1) Bacteriemia complicada descrita como: bacteriemia persistente, desarrollo de endocarditis o infección a distancia, presencia de lesiones cutáneas sugerentes de endocarditis, presencia de material protésico de cualquier tipo, dispositivos intravasculares que no se retiren en las primeras 72 horas y pacientes en hemodiálisis.

(2) En pacientes en hemodiálisis se considera aceptable emplear cefazolina 2-3g después de cada sesión de hemodiálisis.

(3) Excluyendo pacientes alérgicos a antibióticos beta-lactámicos.

(4) Ajustado a función renal en caso de deterioro de la misma.

(5) Se acepta secuenciación a tratamiento oral en casos de tratamiento prolongado, tras 14 días de tratamiento intravenoso.

3 Justificación del estudio

Justificación del estudio

La BAC supone una de las causas más importantes de infección nosocomial, que alcanza el 15.1% en nuestro medio, y el origen del 45.1% de las bacteriemias nosocomiales [57]. Entre un 20-25% de las bacteriemias asociadas a catéter son debidas a *S. aureus*, presentando complicaciones hematógenas en un 25-30% de los casos, y una mortalidad atribuible entre el 5 y el 15% [39,70,156].

Históricamente se ha atribuido mayor patogenicidad y peor pronóstico de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina frente a su contraparte sensible, sobre todo en el entorno nosocomial [43,48-50,157]. Sin embargo, al ajustar por comorbilidad y pronóstico hay estudios que describen una patogenicidad equiparable [51,52] o incluso mayor [158]. Añadido a esto, la incidencia de SAMS es considerablemente mayor (más del doble que la de SAMR (75.2% vs. 24.8%) [159].

En un intento de limitar la variabilidad en cuanto al tipo de paciente y la respuesta al tratamiento, en el presente estudio se decidió limitar el análisis a los casos de BAC por SAMS.

En los últimos años se han instaurado varias medidas dirigidas a reducir la aparición de infecciones asociadas a catéter. Se trata de medidas de formación del personal sanitario, medidas de control y de evaluación, así como políticas hospitalarias en cuanto a la asepsia, la antisepsia, y la higiene de manos [6,146,149,160,161]. Sin embargo aún hoy, las infecciones asociadas a catéter suponen un 15.1% de las infecciones de los pacientes atendidos en el hospital y son responsables de un 45.8% de las bacteriemias nosocomiales [57].

Respecto a la bacteriemia por *S. aureus*, se ha observado que varios aspectos del manejo clínico tienen un impacto en el pronóstico. En los últimos años se han realizado diferentes estudios para identificar el impacto de aplicar conjuntos de medidas específicos y validados previamente, para mejorar el pronóstico de estas infecciones [152-155,162]. En nuestro centro estas medidas se han ido instaurando de forma progresiva en los últimos 10-15 años, a través de la intervención de la Unidad de Enfermedades Infecciosas a modo de interconsulta a los diferentes servicios. Sin embargo, por el momento no se ha medido el cumplimiento de las mismas ni el impacto en la evolución clínica y la mortalidad en nuestro centro. Del mismo modo, estas recomendaciones se establecen en estudios de bacteriemia por *S. aureus* de cualquier foco y de forma conjunta SAMS y SAMR, con la variabilidad inherente que esto implica en cuanto al manejo y el pronóstico.

El impacto de la aplicación de estas medidas asistenciales en el escenario específico de la BAC, presumiblemente menos grave o complicada que otros focos de bacteriemia, pero con una mortalidad global y atribuible importantes, no ha sido descrito con anterioridad.

El beneficio de la aplicación de un conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas, basadas en la evidencia estarán delineadas de una forma más clara al restringir el análisis a un foco determinado de bacteriemia (BAC) y a SAMS, y de esta forma poder medir el impacto de estas medidas en el pronóstico de esta forma específica de bacteriemia.

4 Hipótesis

Hipótesis

Los pacientes que presentan una BAC por SAMS se benefician de la realización de ciertas medidas diagnósticas y terapéuticas que tienen por objetivo el optimizar el manejo clínico y detectar de forma precoz aquellos casos potencialmente complicados. Nuestra hipótesis es que el cumplimiento de estas medidas aplicadas en conjunto debe mejorar el pronóstico de las BAC por SAMS.

5 Objetivos

Objetivos

- I.** Describir las características epidemiológicas y clínicas de la población con BAC por SAMS y comorbilidades fundamentales asociadas en los dos periodos estudiados: 2002-2004 y 2009-2013.
- II.** Estudiar los factores pronósticos de mortalidad de cada población.
- III.** Analizar el cumplimiento en ambos periodos del estudio a las siguientes medidas diagnósticas y terapéuticas en la BAC por SAMS: retirada precoz del catéter, inicio precoz del tratamiento antibiótico indicado, extracción de hemocultivos de control, realización de un ecocardiograma transtorácico previo al alta y duración adecuada del tratamiento.
- IV.** Evaluar el impacto sobre el pronóstico de las medidas evaluadas individualmente y en conjunto.

6 Material y métodos

Material y métodos

6.1 Tipo de estudio

Estudio de cohortes observacional retrospectivo de pacientes con BAC por *SAMS*, desarrollado en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

Este hospital terciario, adscrito a la Universidad Complutense de Madrid, consta de 1120 camas de hospitalización para la población adulta, con 314.500 estancias hospitalarias en el año 2013 incluyendo servicios médicos y quirúrgicos.

6.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de BAC por *SAMS*, entre el 1 de Enero de 2009 y el 31 de Diciembre de 2013, en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

Para la comparación con la cohorte histórica se emplearon datos de la cohorte previa del mismo centro de pacientes con bacteriemia por *S. aureus* [163], entre el 1 de Enero de 2002 y el 31 de Diciembre de 2004, seleccionando de la misma los pacientes con BAC por *SAMS*.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaran una infección polimicrobiana, definida como aislamiento de un microorganismo diferente (bacteria u hongo), añadido al aislamiento de *S. aureus* en los hemocultivos. Se excluyeron, además, aquellos pacientes, que aun teniendo un hemocultivo positivo para *S. aureus* tuvieran una historia clínica incompleta que no permitiese el análisis posterior, los pacientes derivados a otros hospitales o en aquellos casos en los que la presencia de *S. aureus* en una botella de hemocultivo fue considerado por el médico clínico responsable como contaminación de la muestra y no se hubiese establecido tratamiento antiestafilocócico.

6.3 Aspectos éticos

Los datos se extrajeron evitando la recogida de datos personales y se llevaron a cabo procedimientos de disociación para evitar cualquier relación entre dicha información y la identidad del paciente, garantizando la protección de datos de carácter personal con arreglo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre. Teniendo en cuenta la naturaleza retrospectiva del estudio y que se llevaron a cabo dichos procedimientos de disociación, el comité ético del Centro no consideró necesario obtener el consentimiento informado.

El estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitario 12 de Octubre.

6.4 Variables del estudio

6.4.1 Relación de variables recogidas en el estudio

Datos de filiación del paciente, incluyendo la fecha de nacimiento, la fecha de ingreso hospitalario y el servicio hospitalario donde los hemocultivos fueron obtenidos. Datos clínicos y epidemiológicos del paciente, principalmente comorbilidades de importancia pronóstica, teniendo especialmente en cuenta aquellas que pudiesen condicionar mayor riesgo de bacteriemia complicada (enfermedad valvular cardíaca, ser portador de material protésico de cualquier tipo, etc.). De esta forma se calculó también el Índice de Charlson [164,165], como medida normalizada de comorbilidad, así como la clasificación de McCabe [166] que estima la supervivencia esperable, según la comorbilidad.

Información del **episodio de BAC** por *S. aureus*. En este apartado se registró la información referente al ingreso hospitalario. Se incluyeron los datos clínicos del episodio, el tipo de catéter vascular asociado con la infección, días de fiebre (desde la extracción de los hemocultivos y desde la retirada del catéter), signos de inflamación local a nivel de la zona

de inserción del catéter, datos de laboratorio (leucocitosis y valor de Proteína C Reactiva), la presencia de deterioro de la función renal en el momento del tratamiento, gravedad de la sepsis y escala de gravedad de la bacteriemia de Pitt[167]. Se tuvo en cuenta la información microbiológica que incluyó la fecha de obtención de los hemocultivos, el número de botellas y sets de hemocultivos crecidos, la presencia de otros microorganismos en el mismo hemocultivo y el patrón de resistencias del antibiograma de *S. aureus*. Tras el primer hemocultivo positivo (hemocultivo índice), se recogió la información de hasta 3 sets de hemocultivos extraídos en una fecha posterior al hemocultivo índice.

Respecto al tratamiento recibido, se consideraron todos los antibióticos, tanto parenterales como por vía oral, administrados desde el inicio de la clínica y/o desde 48 horas antes del hemocultivo hasta 6 semanas después del hemocultivo o del alta hospitalaria, obteniéndose información sobre los datos del principio activo, vía de administración, dosis diaria en gramos (incluyendo si la dosis fue adecuada en función del aclaramiento de creatinina del paciente), y las fechas de inicio y de fin de cada tratamiento. Respecto al manejo de la bacteriemia se tuvo en cuenta la fecha de retirada del catéter y los casos de sellado del catéter permanente si se optó por conservarlo (aunque fuera temporalmente, hasta su retirada).

Asimismo se revisaron las complicaciones infecciosas que pudieran acontecer tras el episodio de bacteriemia incluyendo: tromboflebitis séptica (demostrada mediante ecografía doppler de la zona vascular implicada), endocarditis (de aparato valvular derecho o izquierdo), espondilitis, osteoartritis hematógena, metástasis sépticas pulmonares o a otras localizaciones. Finalmente se registró la fecha de fallecimiento y si fue directamente atribuible al proceso infeccioso por *S. aureus* o no.

6.4.2 Metodología de recogida de la información

Para la obtención de los datos se realizó una revisión sistemática en cada caso de la historia clínica (a partir del año 2012, la historia clínica también se encontraba en la red informática interna del hospital), revisión de la red informática interna y de la red de información del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Historia clínica.

De la historia clínica del paciente se utilizó:

- Historia médica: de ella se obtuvieron los datos de filiación así como las fechas de ingreso y de alta hospitalaria: se recogieron los antecedentes personales de interés del paciente, los datos clínicos durante el ingreso, la valoración clínica del grado de sepsis e información de laboratorio (cifra de leucocitos y proteína C reactiva) además del tipo de catéter utilizado. De la historia médica, para el seguimiento, se recogieron las diferentes complicaciones aparecidas así como la evolución de las mismas.
- Gráficas de constantes vitales. Utilizadas para valorar la presencia de fiebre y su duración así como la situación hemodinámica del paciente. Su registro permitió calcular los días de fiebre con el catéter intravenoso insertado así como la duración de la fiebre una vez éste fue retirado.
- Historia de enfermería. En ésta se confirmó el tipo de catéter venoso utilizado así como la fecha de inserción y retirada del mismo así como los cambios realizados por flebitis. La confirmación de que la medicación fue administrada por el personal de enfermería se hizo comprobando los registros de enfermería (siendo válido en los casos en los que la dispensación había sido firmada).

Red informática del Hospital Universitario 12 de Octubre.

- Permitió, en primer lugar, controlar los ingresos hospitalarios previos del paciente así como las visitas a la sala de hemodiálisis o al Hospital de día (ambiente nosocomial) así como los ingresos posteriores al alta o el seguimiento en la consulta externa del hospital.
- Se accedió a los diferentes controles de hemograma y bioquímica de cada paciente para valorar, durante el ingreso, la cifra de leucocitos, así como la cifra de creatinina para estimar el filtrado glomerular (empleando la edad del paciente) para valorar si la dosis de antibiótico se ajustaron correctamente al aclaramiento de creatinina.
- Sistema informatizado de dispensación de medicamentos del Servicio de Farmacia del Hospital. Se comprobó la administración de la medicación mediante registro informático a cada paciente en aquellos casos en los que estaba disponible esta información.

Microbiología.

Se obtuvieron de la red informática del Servicio de Microbiología los datos concernientes a los hemocultivos extraídos durante el ingreso, anotando de cada uno de ellos el número de botellas y de sets crecidos así como la fecha en la que se inició el procesamiento de la muestra (fecha de registro de entrada en el Servicio de Microbiología) y la fecha en la que se validó el antibiograma completo del aislamiento.

- Se obtuvo la información del antibiograma, es decir la sensibilidad *in vitro* a antibióticos de cada cepa, según lo expresado en la red informática del Servicio de Microbiología (Concentración mínima inhibitoria medida mediante la técnica de microdilución en caldo-ver apartado de Procedimientos Microbiológicos).

6.5 Procedimientos microbiológicos

Técnica de procesamiento de los hemocultivos: Las muestras de sangre fueron inoculadas en las botellas aerobia (BacT/ALERT FA) y anaerobia (BacT/ALERT) e incubadas en el Sistema BacT/ALERT 3D (BioMerieux, Francia) durante 5 días. Tras la positividad, se realizó tinción de Gram y ante la presencia de cocos grampositivos en racimos se realizó siembra en placa cromogénica SAID (BioMerieux, Francia), que diferencia *Staphylococcus* coagulasa negativo de *S. aureus*, con un disco de cefoxitina para diferenciar entre meticilinsensible y meticilin-resistente siguiendo las recomendaciones del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) [168-170]. La identificación y estudio de sensibilidad se realizó mediante el Sistema WIDER (Soria Melguizo, Madrid, España) siguiendo los criterios del CLSI.

En los casos en los que se envió muestra de catéter para cultivo, el diagnóstico de aislamiento significativo en el catéter se realizó mediante cultivo semicuantitativo de la punta de catéter mediante la técnica de Maki [110]. Este método cultiva la superficie externa de la punta del catéter. La técnica consiste en rodar tres o cuatro veces sobre la superficie de una placa de agar sangre, con la ayuda de unas pinzas estériles, el segmento intravascular del catéter (3-4 cm del extremo distal). Cuando en el cultivo crecen ≥ 15 UFC por placa, se considera que el catéter está colonizado [170].

En algunos casos, previo a la retirada del catéter, se empleó la técnica de tiempo diferencial hasta la positividad (DTP). Mediante ésta técnica, la detección de crecimiento bacteriano en el hemocultivo de catéter al menos 2 horas antes de la que se detecta en la muestra de venopunción, es altamente sugestiva de BAC [101].

6.6 Definiciones

Factores de riesgo.

Dentro de las enfermedades neoplásicas se establecieron tres grupos: tumores de órgano sólido (TOS) sin evidencia de metástasis, TOS con enfermedad metastásica y, por último, enfermedad hematológica tipo leucemia, linfoma y neoplasias de células plasmáticas. Se incluyeron como enfermedad neoplásica tanto el antecedente de enfermedad tumoral previa (presumiblemente curada) como el diagnóstico de enfermedad tumoral activa (con diagnóstico previo al ingreso, aún en tratamiento, o diagnóstico durante el ingreso en el que tuvo lugar el episodio de BAC por SAMS).

Como paciente con infección por VIH se consideró la existencia de diagnóstico previo de infección por VIH, (o diagnosticado durante el ingreso) independientemente del estadio clínico y de las cifras de linfocitos T CD4+. En caso de que el paciente tuviera una cifra de linfocitos T CD4+ menor de 200/ μ L, se consideró al paciente como inmunodeprimido.

Como variable de comorbilidad añadida se tuvo en cuenta si el paciente tenía una situación de inmunodepresión, que pudiera ser congénita o adquirida (secundaria a una enfermedad de base), o secundaria a la toma de fármacos inmunosupresores. En el caso de la toma de fármacos inmunosupresores se distinguió también aquellos que tomaban esteroides en dosis significativas del resto de tratamientos inmunosupresores. Se consideró que el paciente había recibido tratamiento esteroideo si había recibido más de 20 miligramos (mg) al día de prednisona oral durante una semana o más tiempo, o menos de 20 mg diarios durante más de 3 meses. Si el paciente había recibido otra medicación esteroidea diferente se equiparó a su equivalencia en dosis [171].

Se evaluaron también los antecedentes de comorbilidades específicas.

- Insuficiencia cardíaca: diagnóstico ecocardiográfico incluyendo tanto disfunción sistólica como diastólica, ingreso previo o actual por descompensación aunque no estuvieran registrados los datos de ecocardiogramas previos, o que se mencionara en sus antecedentes en la historia clínica y estuviera recibiendo tratamiento crónico para la misma (betabloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), etc.).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): mención en los antecedentes, tratamiento broncodilatador inhalado o ingreso por agudización.
- Hepatopatía crónica: independientemente del grado o estadio (incluyendo cirrosis).
- Diabetes *mellitus*: tanto tipo 1 como tipo 2, independientemente del tratamiento que estuviera recibiendo para la misma.
- Enfermedad renal crónica: historia de insuficiencia renal con filtrado glomerular <60ml/min por 1,73m², o evidencia de daño renal en pruebas de laboratorio (como albuminuria o proteinuria) o alteraciones en pruebas de imagen renales, durante al menos 3 meses con impacto en la salud del paciente [172]. Se especificó si el paciente estaba en programa de hemodiálisis periódica.
- Usuario de drogas por vía parenteral (UDVP): Uso actual o en los últimos 3 meses.

En caso de haber recibido un trasplante de órgano sólido, se especificó el órgano trasplantado.

Se registró la presencia de cualquier tipo de material protésico que estuviera presente en el momento de la bacteriemia: prótesis articulares, prótesis valvulares (mecánicas o biológicas), injertos o parches vasculares para reconstrucción de fístulas, aneurismas o defectos intracardiacos.

Como factores de riesgo adicionales se tuvieron en cuenta que en el mes anterior al episodio de bacteriemia hubiera estado ingresado en el hospital o visitado urgencias, realizado alguna cirugía (se recogieron los diferentes tipos de cirugías), realizado algún procedimiento endoscópico o se hubiera realizado algún procedimiento que requiriera canalización vascular (cateterismo con o sin coronariografía, colocación de marcapasos, cirugía vascular, colocación de injerto vascular, etc.).

BAC por *S. aureus*.

Se define como el aislamiento de *S. aureus* en al menos un hemocultivo de un paciente portador de catéter (de cualquier tipo), con las siguientes premisas diagnósticas [143]:

- Aislamiento de *S. aureus* en al menos un hemocultivo extraído de catéter y de al menos un hemocultivo extraído de venopunción, con crecimiento diferencial (diferencia temporal mayor de 2 horas entre los hemocultivos de venopunción y de catéter al ser introducidos simultáneamente en un sistema automatizado de detección de crecimiento) a favor de aquellos extraídos de catéter.
- Aislamiento de *S. aureus* en al menos un hemocultivo (extraído de catéter o de venopunción), y aislamiento significativo de *S. aureus* (más de 10^5 UFC) en el cultivo de la punta del catéter retirado, realizado mediante la técnica de Maki [110].
- Aislamiento de *S. aureus* en al menos un hemocultivo en paciente portador de catéter con signos externos de infección a este nivel (con o sin cultivo pericatóter positivo) y sin ninguna otra causa alternativa que explique el cuadro infeccioso del paciente, con resolución de los signos, síntomas y datos clínicos de infección tras la retirada del mismo y tratamiento antibiótico.
- Consideramos la posibilidad de que un paciente pudiera tener un segundo episodio de BAC por *S. aureus* en el caso de que hubieran transcurrido más de tres meses

desde la curación del episodio de BAC por *S. aureus* anterior y se dieran de nuevo las premisas diagnósticas mencionadas anteriormente.

Hemocultivos de control. Se define como la extracción de al menos un hemocultivo de 48 a 96 horas después de iniciar un tratamiento activo (según sensibilidad *in vitro*) [3].

Bacteriemia persistente. Se define como el aislamiento de *S. aureus* con el mismo patrón de sensibilidad a antibacterianos en un hemocultivo extraído al menos 3 días (72 horas) después de haber iniciado un tratamiento activo (según sensibilidad *in vitro*).

Fiebre se definió como la presencia de una temperatura axilar mayor de 38°C.

BAC con indicación de tratamiento prolongado. Se consideró bacteriemia complicada si cumplía alguno de los siguientes supuestos:

- a) Bacteriemia persistente a pesar del inicio de un tratamiento antibiótico activo (ver definición anterior).
- b) Desarrollo de endocarditis o foco infeccioso a distancia.
- c) Paciente portador de cualquier dispositivo protésico.
- d) Pacientes en hemodiálisis[152].

En estos casos se asumirá que la duración adecuada del tratamiento deberá ser de al menos 28 días.

Evolución complicada. Se asumirá una evolución complicada de la BAC en los siguientes supuestos:

- a) Bacteriemia persistente a pesar de tratamiento antibiótico activo.

- b) Muerte atribuible; fallecimiento con persistencia de los signos y síntomas de infección o persistencia de foco infeccioso, en ausencia de otra etiología que justifique el fallecimiento.
- c) Endocarditis o foco infeccioso a distancia.
- d) Recurrencia de la infección en los 3 meses posteriores al primer episodio [3].

La **endocarditis** se consideró en aquellos casos que cumplieran los criterios de Duke modificados (Durack *et al*) [173].

Las definiciones de **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, SRIS grave, Shock séptico y Fallo multiorgánico** se recogen en la **tabla 4**. Considerando que el estudio es previo a los trabajos más recientes sobre los criterios para el diagnóstico de sepsis [174], se emplearon los criterios diagnósticos vigentes durante el periodo de estudio, dado que el manejo clínico estaba sujeto a esta definición [175,176].

Tabla 4. Definiciones de la respuesta sistémica a la infección [175,176].

Términos	Definiciones	Comentarios
SRIS	Cumplir al menos 2 criterios: - Temperatura >38°C ó <36°C. - Frecuencia cardíaca > 90lpm. - Frecuencia respiratoria >20mmHg ó PaCO ₂ <32mmHg. - Leucocitosis >12.000 cél/μl ó <4.000cel/μl ó >10% de formas inmaduras.	Respuesta inflamatoria sistémica a una situación de estrés. Si se sospecha clínicamente etiología infecciosa el SRIS se considera sepsis [175].
SRIS grave	SRIS asociada con disfunción de un órgano a distancia del lugar de la infección, hipoperfusión o hipotensión.	Las anormalidades incluyen acidosis láctica, oliguria, alteración mental o daño agudo pulmonar [176]. La hipotensión debe ser reversible con volumen.
Shock séptico	Sepsis con hipotensión* que a pesar de reposición de volumen adecuada precisa de drogas vasoactivas.	Se considera refractario si no responde a una hora de tratamiento vasopresor.
FMO	Presencia de disfunción de órganos en pacientes críticos donde la homeostasis no puede ser mantenida sin una intervención terapéutica.	

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

FMO: Fracaso multiorgánico.

PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono.

* Hipotensión se define como presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial media <70 mmHg ó una reducción de la presión basal >40 mmHg.

Tratamiento empírico activo. Se define como el inicio de al menos un fármaco activo según sensibilidad *in vitro* en las primeras 24 horas de la extracción del primer hemocultivo.

Tratamiento empírico apropiado. Se define como el inicio de alguno de los fármacos considerados apropiados según las guías de práctica clínica más recientes [70,143,177], por vía intravenosa (iv) y a las dosis apropiadas (ajustado a función renal) en las primeras 24 horas de la extracción del primer hemocultivo. Consideramos antibióticos apropiados en este contexto: vancomicina, daptomicina, cloxacilina iv, cefalosporinas de primera y de segunda generación iv, carbapenemes y betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas iv.

Curación. Definimos curación como la ausencia de signos y síntomas de infección (ausencia de fiebre, ausencia de signos de foco infeccioso a distancia y hemocultivos de control estériles) al finalizar el tratamiento antibiótico. En los casos en los que no se obtuvieron hemocultivos de control pero la evolución de los pacientes fue favorable con desaparición por completo de todos los signos de infección, también se tuvieron en cuenta como casos de curación.

Se definió **recidiva** como nuevo aislamiento de *S. aureus* con el mismo patrón de sensibilidad en un HC en los tres meses posteriores al episodio de BAC.

Inicio precoz del tratamiento indicado. Inicio de cloxacilina (a dosis de al menos 2g intravenoso (iv) cada 6 horas, o dosis equivalentes ajustadas a función renal) o de cefazolina (a dosis de 2g iv cada 8 horas, o, en el caso de paciente en hemodiálisis a dosis de 2-3g iv tras cada sesión de hemodiálisis) en las primeras 24 horas tras conocer el patrón de sensibilidad antibiótica de la bacteria. Se excluyeron de esta indicación a los pacientes alérgicos a betalactámicos.

Indicación de ecocardiograma transtorácico. Consideramos que todos los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* tenían indicación de realización de un ecocardiograma transtorácico [140].

Indicación de ecocardiograma transesofágico. Tras la realización de un ecocardiograma transtorácico sin evidencia de lesiones sugerentes de endocarditis, se consideró indicación de realizar un ecocardiograma transesofágico en los siguientes supuestos [132,140]:

- a) Bacteriemia persistente a pesar de tratamiento activo (ver definición previa).
- b) Paciente portador de material protésico cardiaco (incluyendo: pacientes portadores de marcapasos, de válvula protésica (tanto metálica como biológica), etc.).
- c) Valvulopatía previa.
- d) Pacientes en hemodiálisis.
- e) Pacientes con evidencia de osteomielitis o espondilitis asociada.
- f) Pacientes con estigmas cutáneos de endocarditis.
- g) Usuarios de drogas por vía parenteral.

Indicación de ecografía-doppler de la zona de inserción del catéter responsable de la bacteriemia para diagnóstico de posible tromboflebitis séptica. Se consideró la indicación de ecografía doppler en las siguientes situaciones:

- a) Bacteriemia persistente a pesar de tratamiento antibiótico activo.
- b) Fiebre persistente tras retirada del catéter (≥ 48 h).
- c) Signos de inflamación local en la zona donde el catéter estuviera insertado.

Duración apropiada del tratamiento. Para la determinación de la duración del tratamiento se consideraron los días en que el paciente recibiera un tratamiento apropiado e intravenoso (ver definición previa), especialmente durante la fase inicial del tratamiento, valorando

como válido el tratamiento secuencial con tratamientos orales activos tras 14 días de tratamiento intravenoso. La duración apropiada del tratamiento depende de la evolución y las complicaciones, de forma que:

En los casos de bacteriemia complicada, consideramos que la duración apropiada mínima del tratamiento fue de 28 días, de los cuales los primeros 14 días debían ser mediante un tratamiento apropiado y por vía intravenosa.

En los casos en que no hubiera evidencia de complicación, consideramos que la duración apropiada del tratamiento fue de 14 días, en este caso debiendo ser un tratamiento apropiado por vía intravenosa durante el periodo completo de tratamiento.

6.7 Conjunto de medidas asistenciales evaluadas

En base a estudios previos que han demostrado el impacto protector en la evolución clínica de pacientes con bacteriemia por *S. aureus* de intervenciones concretas [39,178,179], seleccionamos las siguientes medidas diagnósticas y terapéuticas para su evaluación en los casos de BAC por SAMS:

- a) Control precoz del foco infeccioso, es decir, retirada del catéter presumiblemente responsable de la infección, en las primeras 72 horas tras la extracción del hemocultivo índice.
- b) Inicio precoz del tratamiento indicado (cloxacilina o cefazolina) a las dosis apropiadas, en las primeras 24 horas tras conocerse el resultado del antibiograma (excluyendo los pacientes con antecedente de alergia a antibióticos beta-lactámicos).
- c) Realización de hemocultivos de control a las 48-96 horas del inicio de un antibiótico

activo (según sensibilidad *in vitro*).

- d) Realización de un ecocardiograma transesofágico durante el tiempo de hospitalización.
- e) Duración adecuada del tratamiento. (Ver definiciones en apartado anterior para los detalles de cada una de las medidas).

Todos los elementos de este conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas (frecuentemente denominado por su anglicismo: *bundle*) están incluidas en las guías de práctica clínica más recientes para el manejo de la BAC por *S. aureus* aprobadas por las diferentes sociedades de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica a nivel nacional e internacional [47,70].

No se aplicó ningún protocolo específico a nivel institucional sobre el manejo de bacteriemia por *S. aureus* durante ninguno de los periodos del estudio (2009-2013 y 2002-2004). La implementación de estas medidas, por tanto, estuvo a discreción del médico responsable del paciente en cada caso. Sin embargo, hubo una constante implicación por parte de la Unidad de Enfermedades Infecciosas en el manejo de estos pacientes en ambos periodos, incluyendo notificación oportuna de los resultados microbiológicos y asesoramiento clínico tanto en las plantas quirúrgicas como médicas.

6.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se dividió en tres bloques. Por una parte se realizó un estudio descriptivo de la cohorte global del estudio, incluyendo ambas cohortes de pacientes, seguido del análisis comparativo entre los dos periodos. En segundo lugar se realizó un análisis de los diferentes factores de riesgo de mortalidad global a los 30 días. Finalmente se

profundizó en el análisis de la cohorte según el cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales (*bundle*), y su impacto en la mortalidad.

Para la recogida de las variables relacionadas con los factores de riesgo, de los datos clínicos y del seguimiento de las complicaciones se diseñó una base de datos con el programa Microsoft® Access para Windows.

Las variables cuantitativas se expresaron a través de la media (\pm desviación estándar (DE)) o la mediana (y el rango intercuartílico (RIQ)), y se compararon mediante el test de la t de Student o mediante pruebas no paramétricas (cuando la muestra era pequeña y se vulneraba el supuesto de Normalidad) como la prueba de U de Mann-Whitney.

Las variables cualitativas y categóricas se definieron con su frecuencia absoluta y relativa, y sus diferencias se analizaron mediante el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher si alguno de los valores esperados era menor de 5.

El grado de cumplimiento del conjunto de medidas diagnóstica y terapéuticas se analizó como porcentaje de cumplimiento ((número de medidas aplicadas/número de intervenciones recomendadas en ese caso concreto) x 100). Se empleó el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico o curva ROC (*receiver operating characteristic curve*) para calcular el punto de corte con mayor valor discriminatorio según el índice de Youden (es decir, aquél con mayor valor al combinar sensibilidad y especificidad) [180] para predecir mortalidad global a los 30 días.

Para superar, al menos parcialmente, la limitación impuesta por no tener un diseño aleatorizado en nuestro estudio, se calculó la propensión de tener un mayor grado de cumplimiento del conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas según las características basales de cada paciente y su situación clínica en relación con la BAC por SAMS. Dicho

escala de propensión (*propensity score*) se estimó mediante un modelo de regresión logística por pasos (*backward stepwise*), incluyendo las variables con valores de $p < 0,15$ en el análisis univariante. Se evaluó la adecuación del modelo resultante mediante el test de Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC). El índice resultante se empleó como covariable en el modelo multivariante para ajustar los potenciales factores de confusión asociados al cumplimiento del conjunto de medidas.

Los factores predictores de mortalidad a los 30 días se exploraron empleando una selección por pasos (*backward stepwise*), mediante análisis por regresión de Cox, expresando las asociaciones como *hazard ratio* (HR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se asume que modelos de regresión logística se deberían usar con un mínimo de 10 eventos por variable predictora, dado que al disminuir este ratio por debajo de este umbral, podría aumentar la variabilidad y el sesgo, dar intervalos erróneos y restar fiabilidad a la asociación. Por ello, debido a la relativamente baja mortalidad a los 30 días de nuestra cohorte, no se pudo evaluar el efecto del grado de cumplimiento del conjunto de medidas en un solo modelo. Como alternativa, se decidió emplear una estrategia exploratoria mediante diferentes modelos de regresión de Cox en los que el efecto de la variable de interés (en este caso, el cumplimiento del conjunto de medidas) se ajustó por aquellas variables estadísticamente significativas en el estudio univariante ($p < 0,05$) y/o aquellas consideradas clínicamente relevantes, incluyendo en el modelo la escala de propensión (*propensity score*) (es decir, la probabilidad de recibir las medidas asistenciales incluidas en el *bundle*). Las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significación del 5% y fueron bilaterales.

Se utilizaron los programas SPSS versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY) para el análisis estadístico y Prism versión 6.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA) para la realización de los gráficos.

7 Resultados

Resultados

7.1 Características epidemiológicas y clínicas de la población.

Se incluyeron 239 pacientes con bacteriemia por SAMS, asociada a catéter, de los que se excluyeron 14 pacientes, 10 de ellos por hallazgo de otro aislamiento en el hemocultivo además de *S. aureus*, y 4 de ellos por no tener suficiente información clínica. Respecto a los 10 casos con múltiples aislamientos en los hemocultivos, 4 de ellos asociaron aislamiento de estafilococos coagulasa negativo en número significativo en los hemocultivos 2 de ellos con aislamiento de este último en el catéter. Otros cuatro cultivos asociaron aislamiento de un bacilo Gram negativo (dos *Klebsiella*, un *Escherichia coli* y un *Pseudomonas aeruginosa* que también asoció aislamiento de *Enterococcus faecalis*). Por último en los dos casos con aislamiento polimicrobiano restantes, en uno de ellos se obtuvo *S. aureus* resistente a meticilina en combinación con *S. aureus* sensible y en otro *Enterococcus faecalis* además de SAMS. Se excluyeron todos estos casos debido a que la probabilidad de que el foco fuera de forma aislada el catéter era menos probable y debido a que el tratamiento y el resto del manejo se veían interferidos por estos resultados (**figura 8**).

En el estudio descriptivo se observaron las diferentes características de la población y se realizó una comparación entre los dos periodos de estudio: 2002-2004 (periodo 1) y 2009-2013 (periodo 2) (**tabla 5**).

Tanto en la cohorte completa como en cada periodo, observamos una edad avanzada, siendo el 40,9% de los pacientes mayores de 70 años (49 pacientes (48,5%) en el periodo 1 y 45 pacientes (36,3%) en el periodo 2). La mediana de edad fue de 65 años (51.0-76.5), con un mayor porcentaje de varones en las dos cohortes y sobre todo en el periodo 1 (70 (69.3%) vs. 70 (56.5%), $p=0.048$).

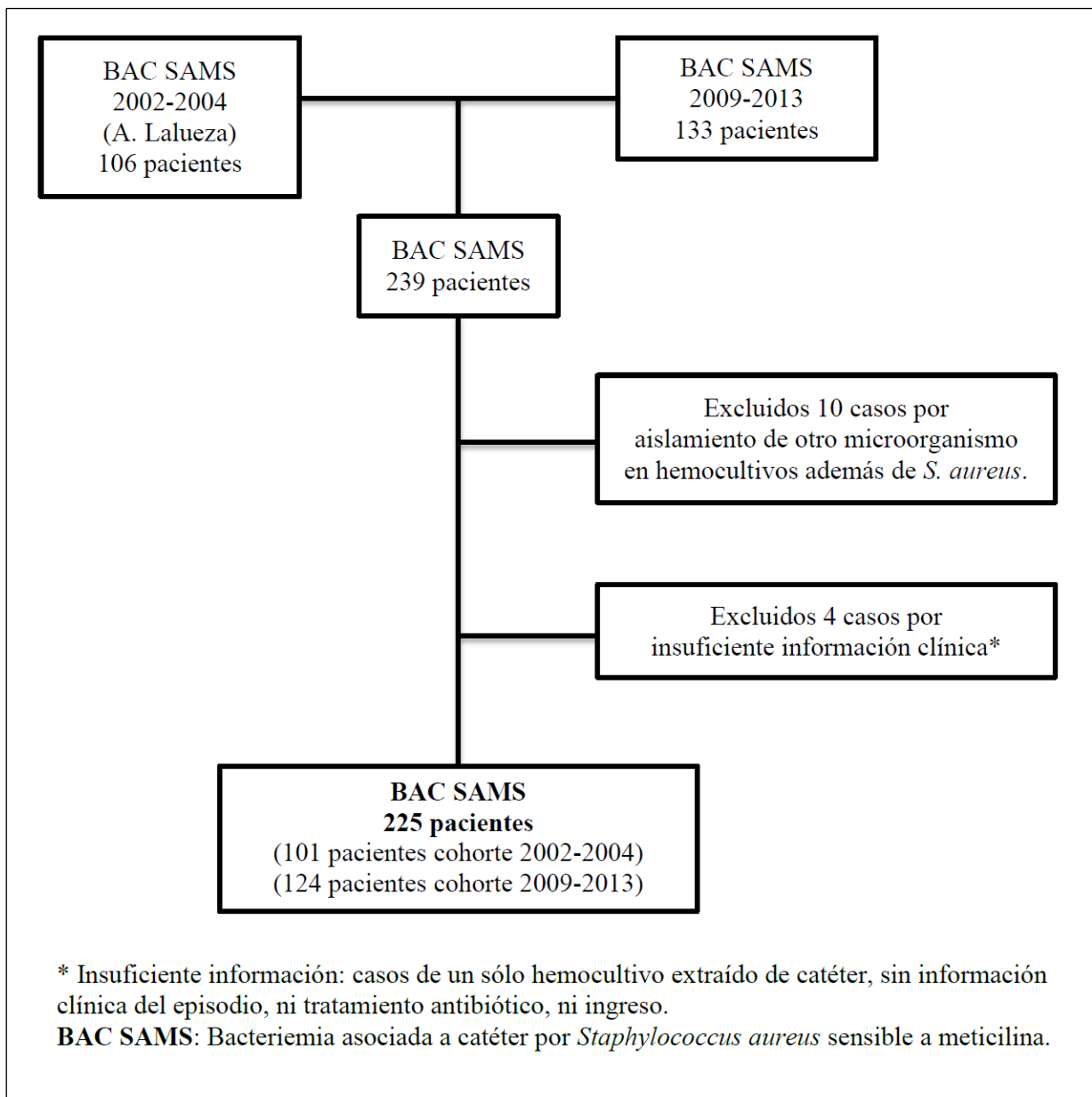
Los pacientes con BAC por SAMS durante el periodo 2 tuvieron más comorbilidades y una peor situación clínica que los pacientes en el periodo 1, observándose una puntuación mayor en el índice de comorbilidad de Charlson (mediana de 4 (2-6) vs. 2 (1-4) $p < 0,001$), y un mayor número de pacientes con peor pronóstico en la clasificación de McCabe (enfermedad última o rápidamente fatal) (92 (74,2%) vs. 42 (44,7%), $p < 0,001$).

Observamos una mayor incidencia de diabetes (38 (30,6%) vs. 17 (16,8%), $p = 0,016$), insuficiencia cardíaca (21 (16,9%) vs. 1 (1,0%), $p < 0,001$) y enfermedad renal crónica (43 (34,7%) vs. 20 (19,8%), $p = 0,013$) en el periodo 2. Hubo un número considerable de pacientes con enfermedad neoplásica en ambas cohortes, lo cual refleja amplio uso de catéteres intravenosos que se realiza en estos pacientes.

El 31,1% de los pacientes presentó alguna condición de inmunodepresión, de los cuales un 11,5% estuvo relacionado con la toma de esteroides, bien en monoterapia (5,3%) o junto con otros fármacos inmunosupresores (6,2%). A cuatro pacientes se les atribuye inmunosupresión por su enfermedad de base, de ellos, uno sufría una aplasia medular, otro presentaba un mieloma múltiple con afectación medular importante, otro fue un paciente VIH en el que no había información reciente respecto a los valores de linfocitos T CD4+ y por último, hubo un paciente que había sido previamente esplenectomizado.

Hubo escasas diferencias entre los dos periodos en cuanto a los factores de riesgo de bacteriemia complicada (**tabla 6**), exceptuando un mayor número de pacientes con enfermedad valvular predisponente en el periodo 2 (15 (14,9%) vs. 39 (31,5%), $p = 0,004$) sobre todo a expensas de enfermedad valvular aórtica (10 (9,9%) vs. 27 (21,8%), $p = 0,017$), y un mayor número de pacientes que habían tenido cirugía en el mes previo al episodio de BAC por SAMS en el periodo 1 (41 (40,6%) vs. 32 (25,8%), $p = 0,018$).

Figura 8. Diagrama de flujo de la población.



Hubo 16 pacientes que habían recibido un trasplante de órgano sólido (7,1%), de los cuales 12 fueron renales, 2 hepáticos, 1 cardíaco y 1 páncreas-riñón.

La inmunosupresión (26 (25,7%) vs. 44 (35,5%), $p=0,116$) y el antecedente de trasplante de órgano sólido (4 (4,0%) vs. 12 (9,7%), $p=0,097$) fueron más frecuentes en el periodo 2, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 5. Características clínicas, epidemiológicas y demográficas de la población de estudio.

Variable	Cohorte completa (n=225)	Periodo 1 (2002-2004) (n=101)	Periodo 2 (2009-2013) (n=124)	p
Edad (años), mediana (RIQ)	65 (51,0-76,5)	69 (54,50-76,50)	63 (50,25-76,75)	0,401
Género (varón), n (%)	140 (62,2)	70 (69,3)	70 (56,5)	0,048
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (RIQ)	3 (2-5)	2 (1-4)	4 (2-6)	<0,001
Índice de comorbilidad de Charlson > 3 puntos, n (%)	101 (44,9)	30 (29,7)	71 (57,3)	<0,001
Clasificación de McCabe (enfermedad última o rápidamente fatal) ¹ , n (%)	134 (61,5)	42 (44,7)	92 (74,2)	<0,001
Comorbilidades, n (%)				
Diabetes, n (%)	55 (24,4)	17 (16,8)	38 (30,6)	0,016
EPOC, n (%)	26 (11,6)	14 (13,9)	12 (9,7)	0,329
Insuficiencia cardíaca, n (%)	22 (9,8)	1 (1,0)	21 (16,9)	<0,001
Hepatopatía crónica, n (%)	25 (11,1)	13 (12,9)	12 (9,7)	0,448
UDVP, n (%)	1 (0,4)	1 (1,0)	0 (0,0)	0,449
Enfermedad renal crónica, n (%)	63 (28)	20 (19,8)	43 (34,7)	0,013
Hemodiálisis	42/63 (66,7)	11/20 (55,0)	31/43 (72,1)	0,180
Enfermedad neoplásica ² , n (%)	99 (44)	39 (38,6)	60 (48,4)	0,142
Inmunodepresión, n (%)	70 (31,1)	26 (25,7)	44 (35,5)	0,116
Esteroides	12/70 (17,1)	7/26 (26,9)	5/44 (11,4)	0,112
Quimioterapia	32/70 (45,7)	10/26 (38,5)	22/44 (50,0)	0,458
VIH con recuento de linfocitos T CD4+ < 200 céls/μL	1/70 (1,4)	1/26 (3,8)	0/44 (0,0)	1,000
Enfermedad de base (congénita o adquirida) ³	4/70 (5,7)	3/26 (11,5)	1/44 (2,3)	0,141
Otros tratamientos inmunosupresores	7/70 (10)	1/26 (3,8)	6/44 (13,6)	0,246
Neutropenia (<500 céls/μL)	6/70 (8,6)	5/26 (19,2)	1/44 (2,3)	0,023
Receptor de trasplante de órgano sólido, n (%)	16 (7,1)	4 (4,0)	12 (9,7)	0,097

RIQ: Rango intercuartílico.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

(1) La clasificación de McCabe divide las comorbilidades en categorías: enfermedad no fatal, enfermedad últimamente fatal y enfermedad rápidamente fatal.

(2) Enfermedades neoplásicas incluyen: tumores de órgano sólido (tanto metastásicas como no) y neoplasias hematológicas (leucemia y linfoma).

(3) Respecto a la inmunosupresión, se consideraron las siguientes situaciones: enfermedades hematológicas (leucemia, linfoma, mieloma múltiple, aplasia o displasia medular, etc.) asplenia anatómica o funcional, e inmunodepresión congénita.

Respecto a los tipos de cirugía, fue más frecuente la cirugía abdominal que otras localizaciones (45 pacientes (20.0%) en la cohorte global; 28 pacientes (27,7%) en el periodo 1 y 17 (13,7%) en el periodo 2). Treinta y un pacientes (13,7%) habían tenido un procedimiento endoscópico en el mes anterior, de los cuales los más frecuentes fueron los procedimientos digestivos (gastroscopia 14 pacientes (6,2%) y colonoscopia 13 pacientes (5,8%)). No hubo diferencias significativas entre los dos periodos y el antecedente de endoscopia (**tabla 6**).

Tabla 6. Factores de riesgo de bacteriemia complicada.

Variable	Cohorte completa (n=225)	Periodo 1 (2002-2004) (n=101)	Periodo 2 (2009-2013) (n=124)	p
Alergia a antibióticos betalactámicos, n (%)	9 (4,0)	3 (3,0)	6 (4,8)	0,735
Hospitalización reciente ¹ , n (%)	38 (16,9)	2 (2,0)	36 (29,0)	< 0,001
Ventilación mecánica invasiva ¹ , n (%)	6 (2,7)	2 (2,0)	4 (3,2)	0,693
Ventilación mecánica no invasiva ¹ , n (%)	5 (2,2)	0 (0,0)	5 (4,0)	0,066
Cirugía ¹ , n (%)	73 (32,4)	41 (40,6)	32 (25,8)	0,018
Procedimiento endoscópico ¹ , n (%)	31 (13,7)	12 (11,9)	19 (15,3)	0,561
Procedimiento endovascular ¹ , n (%)	19 (8,4)	8 (7,9)	11 (8,9)	0,799
Endocarditis infecciosa previa, n (%)	2 (0,9)	1 (1,0)	1 (0,8)	1,000
Marcapasos o DAI, n (%)	14 (6,2)	5 (5,0)	9 (7,3)	0,476
Enfermedad valvular predisponente, n (%)	54 (24,0)	15 (14,9)	39 (31,5)	0,004
Válvula mitral, n (%)	34 (15,0)	13 (12,9)	21 (16,9)	0,397
Válvula aórtica, n (%)	37 (16,4)	10 (9,9)	27 (21,8)	0,017
Válvula tricúspide, n (%)	5 (2,2)	0 (0,0)	5 (4,0)	0,066
Válvula pulmonar, n (%)	2 (0,9)	2 (2,0)	0 (0,0)	0,200
Defecto del septo auricular o ventricular	3 (1,3)	0 (0,0)	3 (2,4)	0,255
Material protésico, n (%)	34 (15,1)	14 (13,9)	20 (16,1)	0,637
Prótesis valvular, n (%)	8 (3,6)	3 (3,0)	5 (4,0)	0,733
Prótesis vascular, n (%)	11 (4,9)	6 (5,9)	5 (4,0)	0,548
Prótesis articular ² , n (%)	17 (7,6)	6 (5,9)	11 (8,9)	0,408
Colonización por <i>S. aureus</i> sensible a meticilina ³ , n (%)	18/41 (43,9)	6/17 (35,3)	12/24 (50,0)	0,645
Colonización por <i>S. aureus</i> resistente a meticilina ³ , n (%)	2/41 (4,9)	1/17 (5,9)	1/24 (4,2)	0,645

DAI: Desfibrilador automático implantable.

(1) En el mes anterior.

(2) Incluye material de osteosíntesis.

(3) Se llevó a cabo exudado nasal en 41 pacientes (18,2%), 17 en el periodo 1 (2002-2004) y 24 en el periodo 2 (2009-2013), resultó negativo en 21 pacientes (10 y 11, respectivamente).

7.2 Tipos de catéter e información microbiológica.

El catéter periférico fue el más empleado globalmente en los dos periodos estudiados, con 82 (36,4%) casos en los que éste era responsable de la bacteriemia. Sin embargo, en el

análisis por periodos destaca un mayor uso de catéteres centrales transitorios en el periodo 1 (40 (39,6%) vs. 25 (20,2%), p=0,002), mientras que en el periodo 2 el uso de catéteres venosos centrales permanentes fue mayor (15 (14,9%) vs. 43 (34,7%), p=0,001). No hubo diferencias significativas en cuanto a la realización de cultivo de catéter, aunque este fue significativamente más frecuentemente positivo para *S. aureus* durante el primer periodo (36 (81,8%) vs. 35 (55,6%), p=0,009). Como información añadida al método diagnóstico, se realizó cultivo del exudado pericatóter en un 14,7% (33 casos) (**tabla 7**).

Tabla 7. Tipos de catéter e información microbiológica.

Variables	Cohorte completa (n=225)	Periodo 1 (2002-2004) (n=101)	Periodo 2 (2009-2013) (n=124)	p
Tipo de catéter				
Catéter periférico, n (%)	82 (36,4)	39 (38,6)	43 (34,7)	0,638
Catéter venoso central transitorio, n (%)	65 (28,9)	40 (39,6)	25 (20,2)	0,002
Catéter venoso central permanente, n (%)	58 (25,8)	15 (14,9)	43 (34,7)	0,001
Catéter venoso central de inserción periférica, n (%)	18 (8,0)	7 (6,9)	11 (8,9)	0,775
Signos de infección local, n (%)	75 (33,3)	11 (10,9)	64 (51,6)	<0,001
Cultivo de la punta del catéter	107 (47,6)	44 (43,6)	63 (50,8)	0,279
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	71 (66,4)	36 (81,8)	35 (55,6)	0,009
Flora cutánea ¹ , n (%)	5 (4,7)	2 (4,5)	3 (4,8)	1,000
Negativo, n (%)	31 (29,0)	6 (13,6)	25 (39,7)	0,007
Cultivo del exudado peri-catéter (positivo para SAMS), n (%)	33 (14,7)	10 (9,9)	23 (18,5)	0,068

SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

(*) La información del lugar de inserción sólo estaba disponible en 162 pacientes

(1) *Staphylococcus coagulasa* negativo o flora mixta Gram positiva.

7.3 Presentación clínica y evolución.

Setenta y tres pacientes (32,4%) presentaron insuficiencia renal durante el episodio de bacteriemia, siendo mayor en el periodo 2 (26 (25,7%) vs. 47 (37,9%), p=0.053).

Ciento veintitrés pacientes (54,7%) tuvieron cierto grado de situación de sepsis en el momento de la bacteriemia, siendo significativamente mayor durante el periodo 2 (43

(42,6%) vs. 77 (62,1%), $p=0,003$). No se encontraron diferencias en cuanto a los casos de sepsis grave o shock séptico entre los dos periodos analizados.

Los datos respecto al índice de Pitt de la bacteriemia, cifra de leucocitos y proteína C reactiva (PCR) en el momento de la bacteriemia, no estaban disponibles en la base de datos ni en las historias de archivo de los pacientes en el periodo 1, por lo que su análisis se limita a lo observado en el periodo de tiempo más reciente. Por tanto, la mediana del índice de Pitt en el periodo 2 fue de 1 punto (RIQ: 0-2), lo cual refleja baja gravedad inicial del episodio de bacteriemia. La media de la cifra de leucocitos más cercana al episodio de bacteriemia fue de 10.384,5 céls/ μ L ($\pm 5.234,5$ céls/ μ L), mientras que la mediana del porcentaje de neutrofilia fue de 84% (75-90%) y de proteína C reactiva (sólo 60 pacientes tenían este dato) la mediana fue de 11mg/dL (RIQ: 4-20/mg/dL).

Respecto a las complicaciones derivadas de la BAC, se encontró un porcentaje importante de complicaciones supurativas (33,3% en la cohorte global), la mayor parte de las cuales fueron tromboflebitis sépticas (46 (20,4%)). La tromboflebitis séptica se diagnosticó con mayor frecuencia en el periodo 2 (14 (13,9%) vs. 32 (25,8%), $p=0,027$). Hubo una mayor frecuencia de endocarditis infecciosa izquierda en el periodo 1 (7 (6,9%) vs. 2 (1,6%), $p=0,082$), aunque no fue estadísticamente significativa. Respecto a otros focos de diseminación hematógica (metástasis sépticas articulares, vertebrales y pulmonares), fueron menos frecuentes de forma global que la tromboflebitis séptica y no se observaron diferencias entre los dos periodos.

En lo referente a la bacteriemia persistente, tan sólo se pudieron analizar 87 casos debido a que hubo pacientes que no se podían incluir, bien porque no se había extraído hemocultivo de control, o bien porque aunque tuvieron un hemocultivo posterior negativo, pero este se extrajo pasadas las 72 horas que se estipularon como límite y no se pudieron incluir.

Teniendo en cuenta esta premisa, la bacteriemia persistente fue más frecuente en el periodo 1, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (12/30 (40,0%) vs. 14/57 (24,6%), $p=0,135$) (**tabla 8**).

Tabla 8. Situación clínica en el momento de la bacteriemia y evolución clínica.

Variables	Cohorte completa (n=225)	Periodo 1 (2002-2004) (n=101)	Periodo 2 (2009-2013) (n=124)	p
Fracaso renal al diagnóstico de la BAC, n (%)	73 (32,4)	26 (25,7)	47 (37,9)	0,053
Duración de la fiebre tras HC índice, días, mediana (RIQ)	3 (1-4)	3 (2-5)	2 (1-4)	0,023
Duración de la fiebre tras retirada del catéter, días, mediana (RIQ)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	0,440
Situación clínica al diagnóstico ¹				
No signos ni síntomas de sepsis, n (%)	102 (45,9)	58 (57,4)	44 (36,4)	0,001
Sepsis, n (%)	80 (36,0)	22 (21,8)	58 (47,9)	<0,001
Sepsis grave, n (%)	27 (12,2)	14 (13,9)	13 (10,7)	0,438
Shock séptico, n (%)	13 (5,9)	7 (6,9)	6 (5,0)	0,513
Bacteriemia persistente ² , n (%)	26/87 (29,9)	12/30 (40,0)	14/57 (24,6)	0,135
Mortalidad global a los 30 días, n (%)	21 (9,3)	14 (13,9)	7 (5,6)	0,035
Mortalidad atribuible, n (%)	11 (4,9)	7 (6,9)	4 (3,2)	0,227
Recidiva ³ , n (%)	4 (1,8)	0 (0,0)	4 (3,2)	0,130
Complicaciones supurativas y hematógenas, n (%)	75 (33,3)	32 (31,7)	43 (34,7)	0,636
Endocarditis infecciosa, n (%)	14 (6,2)	9 (8,9)	5 (4,0)	0,132
Endocarditis derecha, n (%)	5 (2,2)	2 (2,0)	3 (2,4)	1,000
Endocarditis izquierda, n (%)	9 (4,0)	7 (6,9)	2 (1,6)	0,082
Metástasis sépticas, n (%)	24 (10,7)	13 (12,9)	11 (8,9)	0,334
Articulares, n (%)	7 (3,1)	2 (2,0)	5 (4,0)	0,463
Vertebrales, n (%)	2 (0,9)	2 (2,0)	0 (0,0)	0,200
Pulmonares, n (%)	7 (3,1)	5 (5,0)	2 (1,6)	0,248
Otras localizaciones, n (%)	8 (3,6)	6 (5,9)	2 (1,6)	0,144
Tromboflebitis séptica, n (%)	46 (20,4)	14 (13,9)	32 (25,8)	0,027

RIQ: Rango intercuartílico.

BAC: Bacteriemia asociada a catéter.

HC: Hemocultivo

(1) En la historia clínica de 3 pacientes no había suficiente información clínica en el momento de la bacteriemia como para establecer la situación de sepsis (n=222).

(2) Se definió bacteriemia persistente como: hemocultivo positivo extraído ≥ 72 horas tras iniciar un tratamiento antibiótico activo (por sensibilidad *in vitro*). Sólo se pudieron analizar 87 pacientes en cuanto a esta variable, debido a que en el resto o bien no se realizó HC de control o se realizó y fue negativo pero más allá de 96 horas tras el inicio de un tratamiento antibiótico activo, por lo que no fueron valorables y no pudieron ser incluidos.

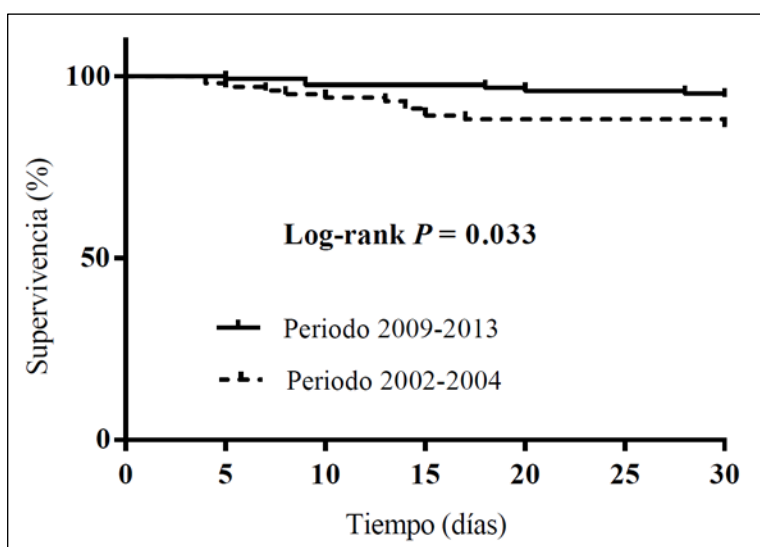
(3) Se definió recidiva como nuevo aislamiento de *S. aureus* con el mismo patrón de sensibilidad en un HC en los tres meses posteriores al episodio de BAC.

La duración de la fiebre tras el episodio de bacteriemia tuvo una mediana de 3 días (1-4 días) y también fue significativamente mayor en el periodo 1 (3 días (2-5 días) vs. 2 días (1-4 días), $p=0,023$). No hubo diferencias entre los dos periodos en la duración de la fiebre tras

la retirada del catéter, y en la cohorte completa la mediana de fiebre en esta situación fue de 1 día (0-3 días).

La mortalidad global en la cohorte completa fue 9,3% (21/225), observándose diferencias significativas entre el primer y segundo periodo (14/101 (13,9%) vs. 7/124 (5,6%), $p=0.035$). Al comparar la tasa de supervivencia a los 30 días se observaron diferencias similares (84% y 94% para el primer y segundo periodo, respectivamente; log-rank test $p=0,033$) (**figura 9**). La mortalidad atribuible al episodio de BAC a los 30 días fue del 4,8% (11/225) y mayor en el primer periodo (7/101 (6,9%) vs. 4/124 (3,2%), $p=0,227$), aunque sin alcanzar significación estadística.

Figura 9. Curva de supervivencia (*Kaplan-Meier*) según el periodo de diagnóstico de la BAC.



7.4 Análisis del cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales.

Se tuvieron en cuenta para el análisis las medidas diagnósticas y terapéuticas ya mencionadas anteriormente: la retirada del catéter en las primeras 72 horas desde la

extracción del hemocultivo índice, extracción de hemocultivos de control a las 48-96 horas del inicio de un antibiótico activo (por sensibilidad *in vitro*), inicio precoz del tratamiento indicado (cloxacilina o cefazolina), duración apropiada del tratamiento (según si se consideró evolución complicada o no) y realización de un ecocardiograma transtorácico durante la hospitalización.

La retirada del catéter en las primeras 72 horas se realizó en 179 pacientes (79,6%), sin encontrar diferencias significativas entre los dos periodos. Sin embargo la realización de hemocultivos de control se llevó a cabo en el 38,7% (87 pacientes) y fue significativamente mayor en el periodo 2 (27 (26,7%) vs. 60 (48,4%), $p=0,001$).

La realización de ecocardiograma transtorácico en la cohorte completa fue del 67,1% (151 pacientes), realizándose de forma significativamente más frecuente, de nuevo, en el periodo 2 (46 (45,5%) vs. 105 (84,7%), $p<0,001$).

El inicio precoz del tratamiento indicado (cloxacilina o cefazolina) se realizó en el 63,0% de los pacientes (136/216, al eliminar del análisis los 9 pacientes con alergia a beta-lactámicos). No hubo diferencias entre los dos periodos en los casos con inicio precoz del tratamiento indicado, sin embargo el cumplimiento de la duración apropiada del tratamiento fue mejor durante el periodo 2 (35 (34,7%) vs. 62 (50,0%), $p=0,021$).

De forma adicional al conjunto de medidas asistenciales evaluadas, se midió también la realización de ecografía doppler de la región vascular afectada y de ecocardiograma transesofágico, analizando estos datos según su indicación (ver definiciones en Material y Métodos). Ambos procedimientos tenían indicación con mayor frecuencia en el periodo 2. Se realizó una ecografía doppler como medida diagnóstica para descartar tromboflebitis séptica con mayor frecuencia en el periodo 2 (22/41 (53,6%) vs. 77/80 (96,3%), $p<0,001$).

Respecto al ecocardiograma transesofágico, es llamativo que frente a la presumible indicación: 45,7% en la cohorte completa, siendo de 36,6% en el periodo 1 y de 53,2% en el periodo 2, ($p=0,013$), se realizó en una fracción mucho menor a la indicada (6/37 (16,2%) en el periodo 1, y 15/66 (22,7%) en el periodo 2, $p=0,114$).

Tabla 9. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Variables	Cohorte completa (n=225)	Periodo 1 (2002-2004) (n=101)	Periodo 2 (2009-2013) (n=124)	p
HC de control ¹ , n (%)*	87 (38,7)	27 (26,7)	60 (48,4)	0,001
Retirada del catéter en las primeras 72 horas tras el primer HC, n (%)*	179 (79,6)	77 (76,2)	102 (82,3)	0,265
Tratamiento antibiótico indicado precoz ² , n (%)*	136/216 (60,4)	63 (62,4)	73 (58,9)	0,593
Duración apropiada del tratamiento ³ , n (%)*	97 (43,1)	35 (34,7)	62 (50,0)	0,021
Ecocardiograma transtorácico, n (%)*	151 (67,1)	46 (45,5)	105 (84,7)	<0,001
Pacientes con indicación de ETE ⁴ , n (%)	103 (45,8)	37 (36,6)	66 (53,2)	0,013
ETE realizado, n (%)	21/103 (20,4)	6/37 (16,2)	15/66 (22,7)	0,114
Pacientes con indicación de ecografía doppler ⁵ , n (%)	121 (53,8)	41 (40,6)	80 (64,5)	<0,001
Ecografía doppler realizado, n (%)	99/121 (81,8)	22/41 (53,6)	77/80 (96,3)	<0,001
Pacientes con indicación de niveles de vancomicina				
Vancomicina > 4 días, n (%)	47 (20,9)	24 (23,8)	23 (18,5)	0,339
Niveles de vancomina a las 72-96h, n (%)	7/47 (15,0)	7/24 (29,2)	0/23 (0,0)	0,003
Niveles valle de vancomicina adecuados ⁶ , n (%)	4/47 (8,5)	4/24 (16,7)	0/23 (0,0)	0,039
Sellado antibiótico del catéter hasta su retirada, n (%)	19 (8,4)	4 (4,0)	15 (12,1)	0,029
Cumplimiento del conjunto de medidas (%), media (\pm SD)	58,3 (\pm 25,3)	49,6 (\pm 23,0)	65,5 (\pm 24,9)	<0,001
Cumplimiento \geq 55% al conjunto de medidas, n (%)†	145 (64,4)	51 (50,5)	94 (75,8)	<0,001

HC: Hemocultivo.

ETE: Ecocardiograma transesofágico.

(1) HC de control extraídos 48-96 horas tras el inicio de una tratamiento antibiótico activo (por sensibilidad *in vitro*).

(2) Inicio de cloxacilina o cefazolina (pacientes en hemodiálisis) en las primeras 24 horas tras conocer el antibiograma. Se excluyeron 9 pacientes de este análisis por tener historia de alergia a beta-lactámicos.

(3) Se consideró duración apropiada del tratamiento: al menos 14 días de antibioterapia intravenosa (tratamiento apropiado), y, en los casos considerados complicados (ver texto), completar al menor 28 días de tratamiento antibiótico. En caso de fallecimiento antes de completar el tratamiento antibiótico, se consideró aceptable si se completó al menos el 50% del tiempo de tratamiento indicado.

(4) Pacientes con indicación de ETE: bacteriemia persistente (>72 horas) a pesar de tratamiento antibiótico activo, material protésico cardiaco, enfermedad valvular previa, pacientes en hemodiálisis, evidencia de complicación hematológica como osteomielitis vertebral u otras, estigmas de endocarditis y usuarios de drogas por vía parenteral.

(5) Pacientes con indicación de ecografía doppler de la zona vascular afectada por la infección asociada a catéter: bacteriemia persistente (>72 horas) tras inicio de antibioterapia activa, fiebre persistente (>48 horas), tras la retirada del catéter, signos de inflamación local o datos de infección en la zona de inserción,

(6) Se consideraron niveles valle de vancomicina adecuados en el rango de: 10 - 20 μ g/mL.

(*) Procedimiento incluido en el conjunto de medidas (*bundle*) de calidad asistencial.

(†) Punto de corte seleccionado (55%) del porcentaje de cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales (*bundle*), para la predicción de supervivencia a los 30 días. El umbral óptimo del porcentaje de cumplimiento del *bundle* se calculó mediante una curva de rendimiento diagnóstico-curva ROC (*Receiver operating characteristic curve*) (ver texto).

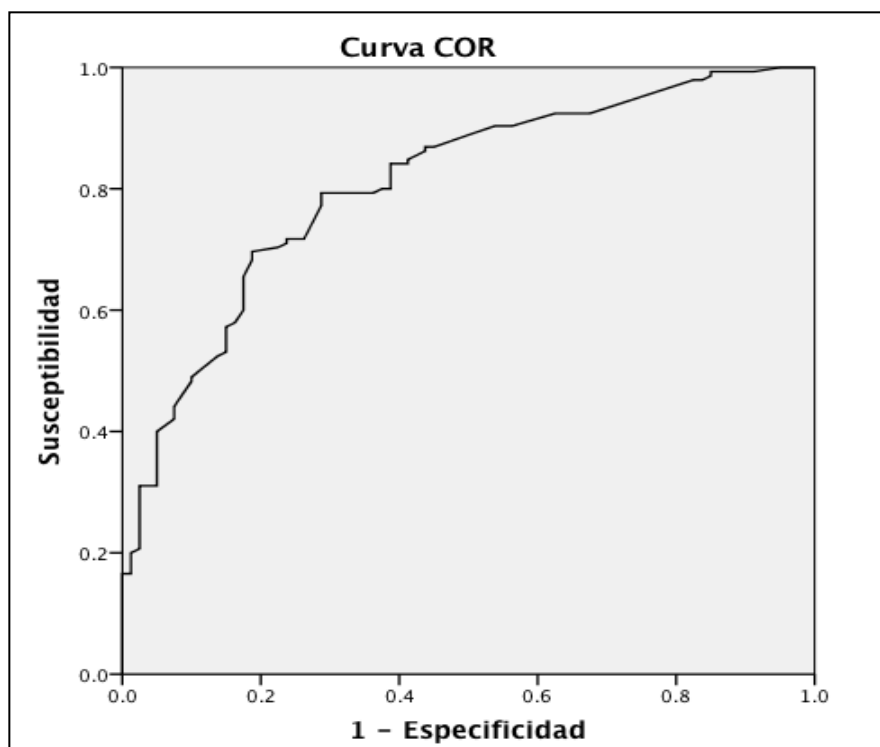
Los pacientes con indicación de realizar monitorización de niveles de vancomicina (aquellos que la recibieron durante más de 4 días) fueron 47 (20,9%) pacientes en total, 24 (23,7%) en el periodo 1 y 23 (18,5%) en el periodo 2, sin embargo tan sólo se realizó en 7/47 (15%)

pacientes, todos de ellos en el periodo 1, y sólo 4 de ellos tenían niveles adecuados (10 - 20µg/mL).

Medimos también aquellos casos en los que se realizó sellado antibiótico del catéter hasta su retirada, realizándose en 19 pacientes (8,4%) y con mayor frecuencia en el periodo 2 (4 (4,0%) vs. 15 (12,1%), $p=0,029$).

La media del porcentaje de cumplimiento del conjunto de medidas en la cohorte completa, fue del 58,3% ($\pm 25,3\%$), siendo significativamente mayor en el periodo 2 (49,6% ($\pm 23,0\%$) vs. 65,5% ($\pm 24,9\%$), $p<0,001$) (**tabla 9**).

Figura 10. Curva de rendimiento diagnóstico o curva ROC (*Receiver-operating characteristic curve*) representando los resultados del porcentaje de cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales y la supervivencia. (Área bajo la curva = 0,807).



Empleamos el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico, o curva ROC (*Receiver operating characteristic curve*) y calculamos el punto de mayor valor del índice de Youden, para seleccionar el punto de corte del porcentaje de cumplimiento que mejor ilustraba el impacto del conjunto de medidas en la supervivencia global a los 30 días (**figura 10**). El rendimiento diagnóstico del cumplimiento $\geq 55\%$ (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo), figura en la **tabla 10**.

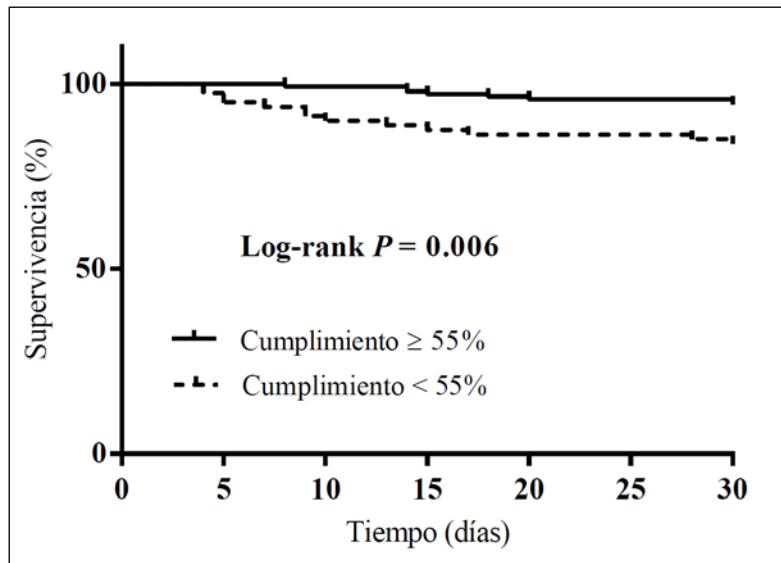
Tabla 10. Rendimiento diagnóstico y pronóstico del punto de corte del porcentaje de cumplimiento de las medidas recomendadas ($\geq 55\%$) para predecir supervivencia a los 30 días.

Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
67,2% (60,3 – 73,5)	61,2% (38,4 – 81,9)	94,5% (89,4 – 97,6)	16,2% (9,0 – 26,2)

IC: Intervalo de confianza; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Se alcanzó un cumplimiento $\geq 55\%$ en 145 casos (64,4%) en la cohorte completa, siendo mayor en el periodo 2: 94 casos (75,8%) frente a 51 casos en el periodo 1 (50,5%), $p < 0,001$ (**tabla 9**). La tasa de supervivencia global a los treinta días por encima y por debajo de este umbral (55% de cumplimiento) fueron 93% y 83%, respectivamente (log-rank test, $p = 0,006$) (**figura 11**).

Figura 11. Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) según el porcentaje de cumplimiento del conjunto de medidas (inferior o superior al 55%).



7.5 Ajuste según una escala de propensión para recibir las medidas asistenciales en evaluación.

En la comparación de la cohorte según el cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales se encontró que los episodios de BAC por SAMS con mayor grado de cumplimiento mostraban diferencias significativas en cuanto a sus características clínicas y epidemiológicas de base, en comparación con el subgrupo de pacientes con un menor porcentaje de cumplimiento.

En concreto, un cumplimiento menor del punto de corte seleccionado, 55%, fue más común entre pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pacientes portadores de material de osteosíntesis o prótesis articulares y en aquellos alérgicos a beta-lactámicos.

Tabla 11. Características basales de los 225 casos de BAC por SAMS según el porcentaje de cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales.

Variables	Cumplimiento de las medidas asistenciales		p
	<55% (n= 80)	≥55% (n=145)	
Periodo 2002-2004, n (%)	50 (62,5%)	51 (35,2%)	<0,001
Periodo 2009-2013, n (%)	30 (37,5%)	94 (64,8%)	
Género (varón), n (%)	50 (62,5%)	90 (62,1%)	0,949
Edad, mediana (RIQ)	66,81 (54,2 – 77,0)	64,93 (50,2 – 76,7)	0,850
Índice de Charlson >3, n (%)	38 (47,5%)	63 (43,4%)	0,559
Clasificación de McCabe (última o rápidamente fatal), n (%)	45 (60,8%)	89 (61,8%)	0,886
Diabetes, n (%)	17 (21,2%)	38 (26,2%)	0,408
EPOC, n (%)	14 (17,5%)	12 (8,3%)	0,038
Insuficiencia cardiaca, n (%)	8 (10%)	14 (9,7%)	0,934
Enfermedad neoplásica, n (%)	37 (46,2%)	62 (42,8%)	0,614
Hepatopatía crónica, n (%)	11 (13,8%)	14 (9,7%)	0,350
Insuficiencia renal crónica, n (%)	24 (30,0%)	39 (26,9%)	0,620
Hemodiálisis, n (%)	15 (18,8%)	27 (18,6%)	0,981
Inmunosupresión, n (%)	24 (30,0%)	46 (31,7%)	0,789
Neutropenia (<500 céls/μL), n (%)	2 (2,7%)	4 (2,8%)	1,000
Trasplante de órgano sólido, n (%)	6 (7,5%)	10 (6,9%)	0,866
Endocarditis infecciosa previa, n (%)	0 (0,0%)	2 (1,4%)	0,540
Marcapasos, n (%)	2 (2,5%)	12 (8,3%)	0,147
Enfermedad valvular predisponente, n (%)	15 (18,8%)	39 (26,9%)	0,171
Valvulopatía mitral, n (%)	11 (13,8%)	23 (15,9%)	0,672
Valvulopatía aórtica, n (%)	10 (12,5%)	27 (18,6%)	0,265
Valvulopatía tricuspídea, n (%)	2 (2,5%)	3 (2,1%)	1,000
Valvulopatía pulmonar, n (%)	1 (1,2%)	1 (0,7%)	1,000
Material protésico (cualquier tipo), n (%)	12 (15,0%)	22 (15,2%)	0,972
Prótesis vascular, n (%)	3 (3,8%)	8 (5,5%)	0,750
Prótesis valvular, n (%)	0 (0,0%)	8 (5,5%)	0,053
Prótesis articular o material de osteosíntesis, n (%)	9 (11,2%)	8 (5,5%)	0,119
Alergia a beta-lactámicos, n (%)	6 (7,5%)	3 (2,1%)	0,072
VMNI ¹ , n (%)	1 (1,2%)	4 (2,8%)	0,658
VMI ¹ , n (%)	3 (3,8%)	3 (2,1%)	0,669
Cirugía ¹ , n (%)	29 (38,2%)	44 (30,8%)	0,270
Procedimiento intravasular ¹ , n (%)	5 (6,2%)	14 (9,7%)	0,379
Procedimiento endoscópico ¹ , n (%)	10 (13,0%)	21 (14,7%)	0,379
Signos de inflamación local, n (%)	14 (17,5%)	61 (42,1%)	<0,001
Sonda urinaria, n (%)	1 (1,2%)	16 (11%)	0,008
Días de fiebre tras el HC índice, mediana (RIQ)	2 (1,0 – 3,25)	3 (1,0 – 4,0)	0,162
Días de fiebre tras la retirada del catéter, mediana (RIQ)	0 (0,0 – 2,0)	1,0 (0,0 – 3,0)	0,002
Fracaso renal en el momento de la bacteriemia, n (%)	26 (32,5%)	47 (32,4%)	0,989
Shock séptico, n (%)	5 (6,3%)	8 (5,5%)	0,774
Bacteriemia persistente ² (n=87)	5 (33,3%)	21 (29,2%)	0,763
Complicaciones supuradas ³	17 (21,2%)	58 (40,0%)	0,004
Endocarditis infecciosa	0 (0,0%)	14 (9,7%)	0,003
Diseminación hematógena	7 (8,8%)	17 (11,7%)	0,489

RIQ: Rango intercuartílico. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VMNI: Ventilación mecánica no invasiva. VMI: Ventilación mecánica invasiva. HC: Hemocultivo.

(1) Mes previo.

(2) Se definió bacteriemia persistente como: hemocultivo positivo extraído ≥ 72 horas tras iniciar un tratamiento antibiótico activo (por sensibilidad *in vitro*). Sólo se pudieron analizar 87 pacientes en cuanto a esta variable, debido a que en el resto o bien no se realizó HC de control o se realizó y fue negativo pero más allá de 96 horas tras el inicio de un tratamiento antibiótico activo, por lo que no fueron valorables y no pudieron ser incluidos.

(3) Las complicaciones supuradas incluyeron: émbolos sépticos a cualquier localización, endocarditis infecciosa y tromboflebitis séptica.

Por otro lado, la probabilidad de tener un cumplimiento $\geq 55\%$ a estas medidas fue mayor en el segundo periodo del estudio, en pacientes con prótesis valvulares, signos locales de infección en el punto de inserción del catéter, sonda urinaria, complicaciones supuradas, diseminación hematológica de la infección, o diagnóstico de endocarditis infecciosa. Cabe destacar que no se encontraron diferencias en cuanto al pronóstico esperable según las comorbilidades basales o según la gravedad de la sepsis al inicio de la BAC (**tabla 11**).

Basándose en estas variables se realizó la estimación de la escala de propensión (*propensity score*) para alcanzar un cumplimiento del conjunto de medidas $\geq 55\%$. La escala resultante obtuvo bondad de ajuste según el test de Hosmer-Lemeshow ($p=0,842$) y un área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (ROC) de 0,811 (IC 95%; 0,746 – 0,875).

7.6 Factores predictores de mortalidad. Análisis univariante.

En el modelo univariante mediante regresión de Cox se midió la asociación de las diferentes variables con la mortalidad global a los 30 días (**tablas 12 y 13**). No encontramos comorbilidades específicas relacionadas con la mortalidad. Cabe destacar tal vez que la inmunosupresión se situó como posible factor de riesgo, sin conseguir alcanzar significación estadística (HR: 2,05, IC 95%: 0,87 – 4,83, $p=0,100$). Los pacientes diagnosticados en el periodo de estudio más reciente (periodo 2: 2009-2013) tuvieron mejor pronóstico que los acontecidos durante el primer periodo (HR: 0,39, IC 95%: 0.16 - 0.96; $p=0.040$).

Tabla 12. Factores predictores de mortalidad global a los 30 días. Datos epidemiológicos y comorbilidades basales.

Variables	Supervivencia (30 días)		p	Análisis univariante		
	Vivos (n=204)	Muertos (n=21)		HR	IC 95%	p
Género (mujer) (n=85), n (%)	80 (39,2)	5 (23,8)	0,166	0,50	0,19 – 1,38	0,181
Periodo 2 (2009-2013) (n=124), n (%)	117 (57,4)	7 (33,3)	0,035	0,39	0,16 – 0,96	0,040
Hospitalización reciente (n=38), n (%)	34 (16,7)	4 (19,0)	0,762	1,15	0,39 – 3,41	0,805
Índice de Charlson > 3 puntos (n=101), n (%)	90 (44,1)	11 (52,4)	0,468	1,34	0,58 – 3,23	0,472
McCabe (enfermedad última o rápidamente fatal) (n=134), n (%)	119 (59,8)	15 (78,9)	0,101	2,46	0,82 – 7,40	0,110
Comorbilidades previas y factores de riesgo						
Diabetes (n=55), n (%)	49 (24,0)	6 (28,6)	0,644	1,23	0,48 – 3,16	0,673
EPOC (n=26), n (%)	22 (10,8)	4 (19,0)	0,278	1,93	0,65 – 5,72	0,238
Insuficiencia cardíaca (n=22), n (%)	19 (9,3)	3 (14,3)	0,441	1,58	0,47 – 5,38	0,461
Neoplasia (n=99), n (%)	89 (43,6)	10 (47,6)	0,726	1,19	0,50 – 2,79	0,697
Hepatopatía crónica (n=25), n (%)	23 (11,3)	2 (9,5)	1,000	0,83	0,19 – 3,57	0,802
Insuficiencia renal crónica (n=63), n (%)	58 (28,4)	5 (23,8)	0,653	0,79	0,29 – 2,16	0,647
Hemodiálisis (n=42), n (%)	39 (19,1)	3 (14,3)	0,772	0,70	0,21 – 2,40	0,576
Inmunosupresión (n=70), n (%)	60 (29,4)	10 (47,6)	0,086	2,05	0,87 – 4,83	0,100
Marcapasos (n=14), n (%)	11 (5,4)	3 (14,3)	0,130	2,63	0,77 – 8,91	0,122
Enfermedad valvular previa (n=54), n (%)	49 (24,0)	5 (23,8)	0,983	1,00	0,37 – 2,73	0,998
Prótesis (cualquier tipo) (n=34), n (%)	31 (15,2)	3 (14,3)	1,000	0,93	0,27 – 3,14	0,901
Alergia a beta-lactámicos (n=9), n (%)	8 (3,9)	1 (4,8)	0,593	1,27	0,17 – 9,43	0,819
Cirugía ¹ (n=73), n (%)	67 (32,8)	6 (28,6)	0,691	0,93	0,35 – 2,44	0,878
Procedimiento endovascular ¹ (n=19), n (%)	17 (8,3)	2 (9,5)	0,693	1,34	0,26 – 4,87	0,865

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

(1) En el mes anterior.

En lo referente a la evolución clínica, los pacientes con datos de shock séptico al inicio de la BAC tuvieron un mayor riesgo de muerte a los 30 días (HR: 6,89, IC 95% (2,52-18,81), $p < 0,001$). Asimismo el riesgo también fue mayor, aunque no estadísticamente significativo en el caso de persistente (HR: 3,30, IC 95% (0,74 - 14,7), $p = 0,119$) y de la endocarditis infecciosa (HR: 2,51, IC 95% (0,74 - 8,52), $p = 0,140$).

Tabla 13. Factores predictores de mortalidad global a los 30 días. Evolución clínica y procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Variables	Supervivencia (30 días)		p	Análisis univariante		
	Vivos (n=204)	Muertos (n=21)		HR	IC 95%	p
Evolución clínica						
Insuficiencia renal durante el episodio de BAC (n=73), n (%)	64 (31,4)	9 (42,9)	0,284	1,61	0,68 – 3,83	0,276
Bacteriemia persistente ¹ (n=26), n (%)	22 (27,5)	4 (57,1)	0,190	3,30	0,74 – 14,70	0,119
Complicaciones supuradas ² (n=75), n (%)	67 (32,8)	8 (38,1)	0,627	1,23	0,51 – 2,97	0,646
Endocarditis infecciosa (n=14), n (%)	11 (5,4)	3 (14,3)	0,130	2,51	0,74 – 8,52	0,140
Metástasis sépticas (n=24), n (%)	20 (9,8)	4 (19,0)	0,254	1,96	0,66 – 5,81	0,227
Shock séptico (n=13), n (%)	8 (3,9)	5 (23,8)	0,004	6,89	2,52 – 18,85	<0,001
Procedimientos diagnósticos y terapéuticos (bundle)						
Retirada del catéter ³ (n=179), n (%)	163 (79,9)	16 (76,2)	0,776	0,81	0,30 – 2,21	0,678
HC de control ⁴ (n=87), n (%)	81 (39,7)	6 (28,6)	0,318	0,62	0,24 – 1,59	0,314
Tratamiento precoz con cloxacilina o cefazolina ⁵ (n=136), n (%)	124 (60,8)	12 (57,1)	0,745	0,86	0,36 – 2,03	0,725
Duración apropiada del tratamiento ⁶ (n=97), n (%)	92 (45,1)	5 (23,8)	0,061	0,39	0,14 – 1,07	0,066
Ecocardiograma transtorácico (n=151), n (%)	142 (69,6)	9 (42,9)	0,013	0,34	0,14 – 0,80	0,014
Cumplimiento $\geq 55\%$ a las medidas recomendadas (n=145), n (%)	137 (67,2)	8 (38,1)	0,008	0,31	0,13 – 0,76	0,010

HC: Hemocultivo.

BAC: Bacteriemia asociada a catéter.

(1) Nuevo HC positivo en las 72 horas tras el inicio de un tratamiento antibiótico activo (por sensibilidad *in vitro*)

(2) Complicaciones supuradas incluyen: émbolos sépticos a cualquier localización, endocarditis infecciosa y tromboflebitis séptica.

(3) En las primeras 72 horas tras la extracción del primer HC.

(4) HC de control extraídos en las 48-96 horas tras el inicio de un antibiótico activo (por sensibilidad *in vitro*).

(5) Inicio de cloxacilina o cefazolina (pacientes en hemodiálisis) en las primeras 24 horas tras estar disponible el antibiograma.

(6) Duración apropiada del tratamiento: al menos 14 días de tratamiento intravenoso, y, en los casos considerados como bacteriemia complicada (ver texto) al menos 28 días de tratamiento antibiótico.

Respecto al conjunto de medidas asistenciales en evaluación, analizadas individualmente, señalar que tan solo la realización del ecocardiograma transtorácico se asocia a un menor riesgo de mortalidad a los 30 días (HR: 0,34, IC 95% (0,14 – 0,80), p=0,014). El resto de las medidas no alcanzaron significación estadística de forma aislada. Sin embargo, al analizarlas en conjunto, observamos una menor mortalidad global a los 30 días en los pacientes con un cumplimiento del conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas (*bundle*) según el punto de corte de cumplimiento seleccionado $\geq 55\%$, (HR: 0,31, IC 95% (0,13-0,76), p=0,010).

7.7 Impacto del cumplimiento del conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia sobre la mortalidad. Análisis multivariante.

Como se explicó anteriormente, no se pudo evaluar el potencial impacto del cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales en un único modelo de regresión logística para todas las covariables significativas del modelo univariante, debido al bajo número de eventos (reducido número de muertes, $n = 21$). En su lugar, se optó por construir modelos que incorporaran un máximo de tres variables a la vez, siempre incluyendo el cumplimiento del conjunto de medidas $\geq 55\%$ y la escala de propensión. De esta forma, se realizaron 5 modelos de regresión logística, incluyendo las variables: shock séptico, periodo de estudio, gravedad de la enfermedad subyacente, inmunosupresión y desarrollo de endocarditis infecciosa (**tablas 14 y 15 y figura 12**).

Tabla 14. Análisis del cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales (bundle) recomendadas, ajustadas por una escala de propensión (Propensity score-PS) y otras variables significativas.

	HR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Cumplimiento ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$)	0,31	0,13	0,76	0,010
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) <i>ajustado por</i> escala de propensión	0,33	0,11	0,98	0,046
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) <i>ajustado por</i> escala de propensión y shock séptico,	0,36	0,13	1,00	0,051
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) <i>ajustado por</i> escala de propensión y periodo (2009-13 vs. 2002-04),	0,32	0,11	0,97	0,045
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) <i>ajustado por</i> escala de propensión y clasificación de McCabe,	0,35	0,11	1,09	0,069
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) <i>ajustado por</i> escala de propensión e inmunosupresión,	0,32	0,11	0,93	0,037
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) <i>ajustado por</i> escala de propensión y endocarditis infecciosa asociado a BAC,	0,28	0,08	0,98	0,046

IC: Intervalo de confianza; BAC: bacteriemia asociada a catéter; HR: hazard ratio.

Tabla 15. Modelos del análisis multivariante.

Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) ajustado por <i>propensity score</i> y shock séptico	HR	95% IC		p
		Inferior	Superior	
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$)	0,35	0,11	1,09	0,069
Shock séptico	11,5	3,64	36,25	$< 0,001$
Escala de propensión	0,15	0,02	1,43	0,098

IC: Intervalo de confianza; BAC: bacteriemia asociada a catéter; HR: hazard ratio.

Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) ajustado por <i>propensity score</i> y periodo (2009-13 vs. 2002-04)	HR	95% IC		p
		Inferior	Superior	
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$)	0,32	0,11	0,97	0,045
Periodo de diagnóstico (2009-13 vs. 2002-04)	0,42	0,12	1,47	0,173
Escala de propensión	1,50	0,10	23,52	0,77

IC: Intervalo de confianza; BAC: bacteriemia asociada a catéter; HR: hazard ratio.

Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) ajustado por <i>propensity score</i> y clasificación de McCabe	HR	95% IC		p
		Inferior	Superior	
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$)	0,36	0,13	1,00	0,051
Clasificación de McCabe (enfermedad última o rápidamente fatal)	2,91	0,93	9,10	0,066
Escala de propensión	0,46	0,04	5,29	0,532

IC: Intervalo de confianza; BAC: bacteriemia asociada a catéter; HR: hazard ratio.

Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) ajustado por <i>propensity score</i> e inmunosupresión	HR	95% IC		p
		Inferior	Superior	
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$)	0,32	0,11	0,93	0,037
Inmunosupresión	2,84	1,13	7,10	0,026
Escala de propensión	0,33	0,034	3,12	0,332

IC: Intervalo de confianza; BAC: bacteriemia asociada a catéter; HR: hazard ratio.

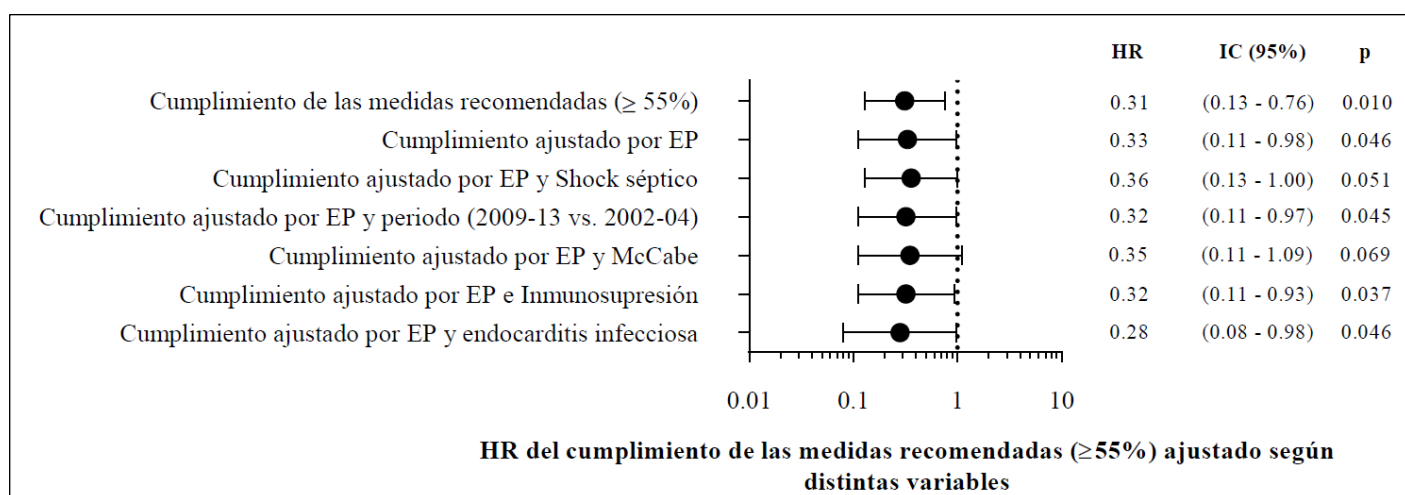
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$) ajustado por <i>propensity score</i> y endocarditis infecciosa asociada a BAC.	HR	95% IC		p
		Inferior	Superior	
Cumplimiento del conjunto de medidas ($\geq 55\%$ vs. $< 55\%$)	0,28	0,08	0,98	0,046
Endocarditis infecciosa asociada a BAC	14,04	2,33	84,73	0,004
Escala de propensión	0,12	0,01	1,83	0,127

IC: Intervalo de confianza; BAC: bacteriemia asociada a catéter; HR: hazard ratio.

De los diferentes modelos diseñados, se observa que shock séptico se sitúa como factor de riesgo de un peso relevante y de forma estadísticamente significativa para la mortalidad a los 30 días, (HR: 11,5, IC 95% (3,64 – 36,25), $p < 0,001$), así como también lo hace la endocarditis infecciosa (HR: 14,04, IC 95% (2,33 – 84,73), $p = 0,004$). Se observa a su vez

que la inmunosupresión se sitúa también como factor de riesgo de muerte en el modelo multivariante junto con el cumplimiento del conjunto de medidas y ajustado por la escala de propensión (HR: 2,84, IC 95% (1,13 – 7,10), p=0,026). Un cumplimiento del conjunto de medidas basadas en la evidencia, continuó ofreciendo un efecto protector en el modelo multivariante ajustado por el periodo del diagnóstico, de forma estadísticamente significativa, y en el límite de la significación en el modelo ajustado según la escala pronóstica de McCabe.

Figura 12. Diagrama de bosque (*forest plot*) que representa los hazard ratios (HR) (círculos) con su IC 95% (línea) para la mortalidad global a los 30 días según el cumplimiento del conjunto de medidas en el punto de corte seleccionado (55%), y ajustado por diferentes variables clínicas y la escala de propensión. IC: Intervalo de confianza; EI: endocarditis infecciosa; HR: hazard ratio; EP: escala de propensión.



Por consiguiente, tras ajustar por las variables aquí representadas, se observa que un cumplimiento $\geq 55\%$ al conjunto de medidas asistenciales mantuvo un impacto protector para la mortalidad global a los 30 días de forma estadísticamente significativa (o con valores muy cercanos a la significación) en todos los modelos.

8 Discusión

Discusión

En este estudio se ha observado que el cumplimiento de un simple conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas, basadas en la evidencia, se asocia con un descenso significativo de la probabilidad de muerte en la BAC por SAMS. Este efecto protector parece actuar de forma independiente de otras variables con impacto sobre el pronóstico ya conocido, como puede ser la situación hemodinámica al inicio de la infección (shock séptico) o ciertas comorbilidades de mal pronóstico.

Dado que este estudio se centró de forma exclusiva en BAC por SAMS, se pudo aislar el efecto del cumplimiento del conjunto de medidas basadas en la evidencia de otros factores de confusión como pudieran ser; la heterogeneidad en la posibilidad de control del foco infeccioso, diferente patogenicidad de cepas de SAMR frente a cepas SAMS, diferentes focos de infección (con diferente grado de riesgo asociado) o la necesidad de obtener adecuados valores de vancomicina en cuanto a su farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD).

La principal novedad de este trabajo es que se ha demostrado que el beneficio de mejorar el cumplimiento de indicadores de calidad de la asistencia basados en la evidencia, también se aplica al escenario específico, de supuesto bajo riesgo, de la BAC por SAMS.

En la comparación del cumplimiento de estas medidas durante los dos periodos de tiempo analizados se observa que en los aproximadamente 10 años de intervalo mejoró de forma significativa su aplicación, y que esto se tradujo en una menor mortalidad en el segundo periodo analizado, de forma significativa. Cabe destacar que esta mejoría en la supervivencia ocurrió a pesar del hecho de que los pacientes en el periodo de tiempo más reciente los pacientes presentaban una mayor carga de comorbilidad (incluyendo insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca), peor situación basal,

más casos con antecedente reciente de algún tipo de contacto con el cuidado sanitario (ingreso hospitalario reciente), así como mayor proporción de pacientes inmunodeprimidos y mayor gravedad al diagnóstico de la bacteriemia. Esta circunstancia añade solidez a los resultados del estudio en cuanto al impacto protector del cumplimiento del conjunto de medidas.

En un estudio cuasi-experimental llevado a cabo en doce hospitales de tercer nivel en España, López-Cortés et al., demostraron que una intervención individualizada dirigida a mejorar el cumplimiento de una selección de indicadores basados en la evidencia, resultaron en una mejoría de la calidad de la asistencia proporcionada a pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, y se asoció con un aumento significativo de la supervivencia [152]. Cabe resaltar que la mortalidad global a los treinta días que observan en su trabajo, tanto durante el periodo de pre-intervención (22,3%) como en el de post-intervención (16,7%), es notablemente mayor que la encontrada en nuestra cohorte, lo cual probablemente refleja una proporción significativa de episodio de bacteriemia de alto riesgo (endocarditis infecciosa, infección del sistema nervioso central, neumonía, etc.). Por otro lado, aproximadamente una quinta parte de los pacientes analizados en dicho estudio fueron bacteriemias por SAMR, por tanto consideraron apropiado añadir la medición de niveles de vancomicina y ajuste de dosis posterior en el conjunto de medidas que analizan [152].

Borde et al. reportaron resultados comparables en un estudio retrospectivo realizado en un hospital comarcal de 200 camas. A pesar de ser retrospectivo, en dicho estudio analizan dos periodos, antes y después de haber incorporado un programa de optimización del uso de antibióticos y la intervención de un especialista en enfermedades infecciosas. Aunque el número de episodios incluidos en este estudio es bajo ($n = 64$), y que de nuevo, la cohorte estaba compuesta por una mezcla bacteriemias de alto y bajo riesgo e incluyendo SAMS y

SAMR, observan un descenso significativo de la mortalidad (44 vs. 10%, $p < 0,001$). Este descenso es llamativo, si bien probablemente también se vio favorecido por la búsqueda activa de bacteriemia durante el periodo de intervención (realización de mayor número de hemocultivos, mayor número de bacteriemias por *S. aureus* en total) [153].

En un estudio retrospectivo reciente realizado en un hospital en Japón en el que miden el grado de cumplimiento a las mismas cinco medidas en un periodo de 8 años en bacteriemia por *S. aureus* de cualquier foco, observan un beneficio similar en cuanto a la mortalidad y también un aumento del cumplimiento en el periodo de tiempo analizado. A destacar en dicho estudio el alto porcentaje de casos de SAMR que describen en su centro (41,7%) y que tan sólo en un 70% de los pacientes se pudo asegurar control del foco infeccioso [155].

Respecto a las características clínicas y epidemiológicas de la población del estudio, la cohorte presenta una edad avanzada, similar a la descrita en otros trabajos de BAC y de bacteriemia por *S. aureus*, así como un mayor porcentaje de varones, sin encontrar en nuestro estudio que estos parámetros tuvieran un impacto en el pronóstico de la bacteriemia [152,155,156,181].

Se describe una población con un índice de comorbilidad importante, observándose mayor comorbilidad de forma global en el periodo más reciente del estudio, como denota una mayor puntuación en el índice de Charlson y en la clasificación de McCabe. En estudios epidemiológicos previos, en relación con el envejecimiento poblacional, se ha descrito mayor comorbilidad y complejidad de los pacientes ingresados en los últimos 10-15 años, así como el mayor riesgo de bacteriemia nosocomial asociado a dispositivos y complicaciones de las mismas [182]. Entre las comorbilidades de riesgo de bacteriemia complicada, destaca una mayor incidencia de enfermedad valvular previa también en el periodo 2, siendo significativas las diferencias sobre todo en cuanto a la valvulopatía aórtica.

Sin embargo, esto no se traduce por un aumento de casos de endocarditis izquierda. Al contrario de lo esperable, la incidencia de endocarditis izquierda fue mayor en el periodo 1, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

Resulta llamativa la gran proporción de pacientes con enfermedad neoplásica y enfermedad renal crónica (muchos de ellos en programas de hemodiálisis) observados en ambos periodos. Esto realza la carga de morbilidad que supone la BAC por SAMS en pacientes que reciben tratamiento parenteral de forma crónica a través de catéteres vasculares centrales permanentes o transitorios. Por otro lado, subraya la necesidad de intensificar el esfuerzo en el campo de la prevención con la intención de reducir la incidencia de BAC en esta población, dado que además supone una población habitualmente de mayor riesgo (estados de inmunosupresión, diabetes, etc.) tanto para la aparición de bacteriemia por *S. aureus*, como para el desarrollo ulterior de complicaciones [129,183,184]. Estas comorbilidades de riesgo son también las que tienen un mayor peso en las diferencias entre los dos periodos.

Respecto a los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, el porcentaje global no supone una proporción importante de los pacientes inmunosuprimidos (siendo mayor el de pacientes con enfermedades neoplásicas), no obstante destaca que esta proporción aumenta en el segundo periodo, reflejo probablemente del progreso del programa de trasplantes en el centro.

Se observa una menor proporción de pacientes con antecedente reciente de cirugía en el segundo periodo, siendo significativamente mayor en el primero. En el lapso de tiempo entre ambos periodos, y promovido por la evidencia publicada [6,148], se establecieron a nivel hospitalario varios protocolos dirigidos a disminuir la incidencia de BAC en las unidades de cuidados intensivos (incluyendo las unidades de reanimación postquirúrgica). Dichas estrategias han podido colaborar en disminuir la proporción de pacientes postquirúrgicos en

el periodo más reciente. Cabe destacar que prácticamente ninguna de las intervenciones terapéuticas incluidas en el conjunto de medidas asistenciales evaluadas, ejercieron un impacto significativo en la mortalidad al analizarlas individualmente. Esto refuerza el concepto de que el verdadero beneficio resulta de la mejora global de la calidad de la asistencia asociada a la aplicación de dichas medidas en conjunto, más que de una intervención aislada.

Únicamente la realización de un ecocardiograma transtorácico, resultó mostrar un efecto protector respecto a la mortalidad a los 30 días en el análisis univariante, (HR: 0,34, IC 95% (0,14 – 0,80), $p = 0,014$). Sin embargo, no se puede descartar que en estos resultados exista alguna relación espuria, dado que los pacientes con mayor tiempo de supervivencia pueden haber tenido mayores probabilidades de tener realizado el ecocardiograma, tratándose en ese caso de un “sesgo del superviviente”.

Llama la atención, a su vez, el bajo cumplimiento que tuvieron de forma global algunas prácticas que se consideran pilares en el manejo clínico de la bacteriemia por *S. aureus*, como son la toma de hemocultivos de control a las 72 horas de estar recibiendo un tratamiento activo y la duración apropiada del tratamiento. En ambos casos, estas medidas tuvieron un mayor cumplimiento y de forma estadísticamente significativa en el periodo 2, sin embargo, aún en dicho periodo, el cumplimiento apenas llegó al 50%. Si bien es cierto que de nuevo podría incurrir el sesgo del superviviente en cuanto a la duración del tratamiento, en un intento por salvar esta situación, se decidió incluir también como aceptable la duración del tratamiento en los casos de fallecimiento antes del periodo de tratamiento estimado adecuado, que hubieran completado al menos el 50% del mismo.

Afortunadamente, el cumplimiento de la recomendación de retirada del catéter a las 72 horas del primer hemocultivo positivo es significativamente mejor, obteniendo el control de foco

en el 80% de la población. Teniendo en cuenta el tipo de bacteriemia, esto se trata una cuestión fundamental, sobre la cual probablemente recae parte de la responsabilidad de la baja mortalidad que se ha observado en el estudio, a pesar de que otras medidas asistenciales no hayan tenido el cumplimiento deseable. La importancia del control de foco en la bacteriemia por *S. aureus* se ha descrito de forma repetida y, de forma específica, se ha relacionado la no retirada del catéter en casos de BAC por *S. aureus*, con bacteriemia persistente, recurrencia y fracaso del tratamiento [185,186].

Adicionalmente a las medidas comprendidas en el conjunto evaluado, se analizó la realización de ecocardiograma transesofágico y de ecografía doppler del territorio venoso del catéter, según si presentaban indicación de los mismos, respectivamente.

En cuanto a la indicación de realizar un ecocardiograma transesofágico en el contexto de bacteriemia por *S. aureus*, resulta un tema controvertido. Algunos autores opinan que el ecocardiograma transtorácico es insuficiente para descartar una endocarditis, y que por tanto, teniendo en cuenta el riesgo elevado de la misma en el caso de bacteriemia por *S. aureus*, todos los pacientes tendrían indicación de un ecocardiograma transesofágico (al menos en los casos en que el ecocardiograma transtorácico resulta negativo) [70,139]. Sin embargo, otros autores sugieren limitar la realización de un ecocardiograma transesofágico a aquellos casos de mayor riesgo de endocarditis, pudiendo prescindir del mismo en caso de: ausencia de dispositivo intracardiaco permanente, hemocultivos de control estériles, pacientes que no reciban hemodiálisis periódica, bacteriemia nosocomial, ausencia de foco secundario y pacientes sin signos clínicos de endocarditis [138,140,187]. En cualquier caso, la realización de ecocardiograma transesofágico en la cohorte que se describe en el presente estudio es muy inferior a lo deseable, incluso en el escenario limitado a una indicación restringida a los casos de mayor riesgo. El cumplimiento de la realización de un

ecocardiograma transesofágico no llega al 25% de los casos con indicación en ninguno de los dos periodos, siendo sólo ligeramente mejor en el periodo de tiempo más reciente.

La ecografía doppler del territorio vascular afectado tuvo un cumplimiento significativamente mayor en el periodo 2, alcanzando el 96,3% de realización en aquellos pacientes en los que se consideraba indicado. La indicación de realizar una ecografía doppler es también un asunto discutido. Si bien algunos autores recomiendan la realización de una ecografía doppler a prácticamente todos los casos de BAC asumiendo que la exploración física tiene una sensibilidad muy baja [188], las guías de práctica clínica actuales limitan su indicación a la presencia bacteriemia persistente tras la retirada del catéter [47], afirmando que la presencia de cordón venoso con signos de inflamación local y fiebre persistente tras la retirada del catéter, son altamente sugerentes. En series anteriores se ha observado que la evidencia de trombosis asociada a la presencia de un catéter intravascular no necesariamente implica que se trate de un trombo infectado, aún en el contexto de BAC, dado que la incidencia de trombosis parcial, no asociada necesariamente a complicaciones, es muy elevada [142]. En estudios previos se ha observado que aproximadamente una quinta parte de los catéteres con trombosis, están relacionados con infección o bacteriemia, por lo que en cualquier caso, la presencia de un trombo en la luz de la vena cateterizada, debe cuanto menos alertar respecto a la necesidad de mantener vigilancia clínica estrecha y plantear la retirada del catéter y el inicio de antibioterapia, ante el inicio de signos o síntomas de infección [189]. La mayor incidencia de tromboflebitis séptica en el segundo periodo probablemente esté en relación con el mejor cumplimiento de la realización de ecografía doppler en aquellos casos con sospecha de complicación (se lleva a cabo en el 96,3% de los que tenían indicación).

Dado que en el presente estudio sólo se tuvieron en cuenta casos de SAMS y el número de

pacientes que recibieron vancomicina durante más de cuatro días fue bajo, la monitorización de los niveles de vancomicina no se incluyó en el conjunto de medidas asistenciales evaluadas. Con todo, es sorprendente el bajo porcentaje de cumplimiento que se observó respecto a esta recomendación (no superó el 10% en la cohorte global), y más aún, que ninguno de los pacientes con indicación de medir niveles de vancomicina en el periodo de tiempo más reciente del estudio, cumplieron esta recomendación. A la luz de estudios publicados recientemente [126] y las guías de práctica clínica actuales [47,190], se debería realizar mayor énfasis para asegurar la optimización de los valores farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) con este fármaco.

A pesar de que no forma parte del conjunto de medidas asistenciales evaluadas, si no de las técnicas diagnósticas *per se*, también resulta llamativo el bajo cumplimiento de la realización de cultivo de catéter en el diagnóstico de la BAC en la cohorte. En aproximadamente la mitad de los pacientes en ambas cohortes el diagnóstico se apoya en el cultivo del catéter, tal y como se recomienda en las guías de práctica clínica [70], en el resto de los casos, el diagnóstico está basado en hemocultivos de catéter y venopunción con un tiempo diferencial hasta la positividad a favor del catéter o en el diagnóstico clínico (según se describe en el material y métodos). Sin embargo, cabe subrayar la necesidad de insistir en esta técnica como herramienta importante para el diagnóstico de la BAC. Existen un porcentaje no despreciable de casos en el que el resultado del cultivo de catéter fue negativo, lo cual probablemente esté debido al efecto del antibiótico y/o a una retirada tardía del catéter.

Respecto a la situación clínica en el momento de la bacteriemia, los pacientes del estudio presentan una proporción baja de sepsis de forma global y un porcentaje menor aún de sepsis grave o shock séptico, lo cual es reflejo del bajo riesgo del tipo de foco de bacteriemia

por *S. aureus*. Estudios similares describen un porcentaje de sepsis grave o shock séptico entre el 20% y el 25% [152], mientras que en el periodo más reciente en nuestro estudio de BAC es del 15,7% y se acerca más a lo observado en otros estudios en el periodo 1, siendo del 20,8%.

La proporción de endocarditis que se describe en nuestra cohorte es inferior a la descrita en otras series, en la que incluyen otros focos de bacteriemia además del catéter. A pesar de que este resultado es esperable, en relación con el bajo grado de riesgo asociado a la BAC, en el periodo 1 el porcentaje de endocarditis es de un 8,9%, lo cual no es en absoluto despreciable, teniendo en cuenta que la BAC es una de las causas de bacteriemia nosocomial más frecuentes.

En lo referente a la tromboflebitis séptica, como ya se ha mencionado, el cumplimiento de ecografía doppler del territorio vascular afectado es mucho mayor en el periodo 2, y efectivamente así ocurre con la incidencia de tromboflebitis séptica. Las peculiaridades de esta complicación recaen en que la sospecha y su búsqueda activa determinan la posibilidad del diagnóstico, por lo que es concordante que ante un mejor cumplimiento, aumente significativamente el número de casos diagnosticados.

Para la evaluación de los casos de bacteriemia persistente se advierte el gran número de pérdida de casos evaluables debido a que estaba sujeto a un criterio estricto de la presencia de hemocultivos de control en la franja de tiempo entre 48 y 96 horas tras el inicio de un antibiótico activo. Este resultado saca a la luz por un lado, que el cumplimiento de la pauta de extracción de hemocultivos de control fue francamente mejorable, y por otro lado, los conflictos sujetos a un estudio retrospectivo y observacional, sin un abordaje protocolizado de manera institucional.

La tasa de mortalidad en este estudio, tanto la mortalidad global a los 30 días desde el diagnóstico de la BAC por SAMS, como la mortalidad atribuible al catéter, fueron 9,3% y 4,8%, respectivamente. Esta tasa de mortalidad es más baja de lo que se describe en otros estudios respecto a otros focos de bacteriemia por *S. aureus* [3,191-193], sin embargo, estas cifras continúan siendo relevantes, y deberían alentar a la optimización del manejo clínico actual de estos episodios.

Las limitaciones más importantes de este estudio están enmarcadas en el hecho de que se trata de un trabajo retrospectivo que se ha llevado a cabo en un único centro.

En primer lugar, la implementación del conjunto de medidas asistenciales no fue aleatorizada ni protocolizada, ni tampoco se estableció en ninguno de los periodos del estudio una interconsulta sistemática a un especialista de enfermedades infecciosas expresamente dirigida a mejorar el cumplimiento de recomendaciones clínicas basadas en la evidencia en el manejo de la BAC. Esto contrasta con estudios previos con diseños cuasi-experimentales y pre- y post-intervención [152,153]. Por ello el grado de cumplimiento del conjunto de medidas asistenciales fue en gran medida variable y dependiente de las características basales y comorbilidades de cada paciente, así como de su situación clínica, haciendo que nuestros resultados fueran más vulnerables a factores de confusión y sesgo (sesgo de indicación).

En un intento de controlar estas disparidades, se decidió aplicar un análisis según una escala de propensión que facilitó un mayor ajuste de los modelos del estudio multivariante. No obstante, los análisis de propensión tan sólo pueden realizar su corrección según las variables medidas conocidas, pero no se puede excluir el efecto potencial de factores de confusión no conocidas. A su vez, otro punto que podría suponer una limitación de la escala de propensión es que en su diseño fue necesario incluir variables de evolución (endocarditis,

complicaciones supuradas, etc.), debido a que el diagnóstico de las mismas suponía la modificación de la duración apropiada del tratamiento (medida evaluada en el conjunto), a pesar de que se presupone que el diagnóstico estaba implícito en el cumplimiento del conjunto de medidas.

Por otro lado, la precisión de los datos analizados dependió a su vez de la precisión de la información recogida en las historias clínicas de los pacientes; un sesgo por mala clasificación puede haber afectado a los resultados de algunas características clínicas (como por ejemplo, la presencia de signos de infección local en el punto de inserción del catéter, la presencia o ausencia de lesiones sugestivas de endocarditis, etc.).

Por último, la decisión de no incluir el ecocardiograma transesofágico en el conjunto de medidas evaluadas puede ser discutible, a la luz de estudios recientes en los que se insiste en la indicación de esta prueba en casos seleccionados de BAC [138,187]. Igualmente, sería cuestionable si en el caso concreto de la BAC, debería establecerse la recomendación de realizar una ecografía doppler en todos los casos [188,194], y por tanto valorar incluirla en el conjunto de medidas recomendadas en el manejo de la BAC, o si por el contrario, debe estar sujeta a la evolución clínica, según la valoración de algunas guías de práctica clínica y tal y como se ha considerado en el presente estudio [47].

Este trabajo añade mayor evidencia sobre el impacto pronóstico de la aplicación de medidas de calidad asistencial en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, y sostiene esta afirmación incluso en el marco de bacteriemias de supuesto bajo riesgo, como puede ser la BAC.

Sin embargo, el optimismo de estos resultados no debe hacer perder de vista que queda un amplio margen de mejora en la aplicación de estas recomendaciones en el manejo de la BAC en nuestro centro. Una mayor intervención en las decisiones clínicas por parte de un equipo

de enfermedades infecciosas podría mejorar el cumplimiento de estas medidas y por tanto el pronóstico de esta patología, como se ha demostrado de forma repetida en estudios previos [153,185,195-198]. Así mismo, es indiscutible que debe haber un mayor esfuerzo tanto a nivel institucional como a nivel particular, de cada equipo clínico, dirigido a la prevención de las complicaciones asociadas a los dispositivos intravenosos.

9 Conclusiones

Conclusiones

- I.** Los pacientes con bacteriemia por catéter debida a SAMS presentan elevada comorbilidad, siendo especialmente relevante la presencia de inmunosupresión, procesos tumorales e insuficiencia renal. La carga de comorbilidad fue mayor en el periodo de tiempo más reciente.
- II.** La mortalidad global medida a los 30 días, fue del 9,3%, siendo factores de riesgo de la misma la presencia de shock séptico, endocarditis infecciosa y la inmunosupresión.
- III.** El cumplimiento del conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas en pacientes con bacteriemia por catéter debida a SAMS fue mayor en el segundo periodo del estudio (2009-2013) comparado con el episodio anterior (2002-2004).
- IV.** Un mayor cumplimiento del conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas implicó una disminución en el riesgo de muerte a los 30 días. Sin embargo, estas medidas, aplicadas individualmente, no se asociaron con una disminución de este riesgo.

10 Bibliografía

1. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994;271:1598-1601.
2. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:603-661.
3. Fowler VG, Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163:2066-2072.
4. Fernandez-Ruiz M, Carretero A, Diaz D, Fuentes C, Gonzalez JI, Garcia-Reyne A, et al. Hospital-wide survey of the adequacy in the number of vascular catheters and catheter lumens. *J Hosp Med* 2014;9:35-41.
5. Delgado-Capel M, Gabillo A, Elias L, Yebenes JC, Sauca G, Capdevila JA. [Peripheral venous catheter-related bacteremia in a general hospital]. *Rev Esp Quimioter* 2012;25:129-133.
6. Palomar M, Alvarez-Lerma F, Riera A, Diaz MT, Torres F, Agra Y, et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med* 2013;41:2364-2372.
7. Vaudaux P, Kelley WL, Lew DP. *Staphylococcus aureus* small colony variants: difficult to diagnose and difficult to treat. *Clin Infect Dis* 2006;43:968-970.
8. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2006;43:961-967.
9. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:295-305.
10. Casewell MW, Hill RL. The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 Suppl A:1-12.
11. Vaudaux P, Pittet D, Haerberli A, Lerch PG, Morgenthaler JJ, Proctor RA, et al. Fibronectin is more active than fibrin or fibrinogen in promoting *Staphylococcus aureus* adherence to inserted intravascular catheters. *J Infect Dis* 1993;167:633-641.
12. Vesga O, Groeschel MC, Otten MF, Brar DW, Vann JM, Proctor RA. *Staphylococcus aureus* small colony variants are induced by the endothelial cell intracellular milieu. *J Infect Dis* 1996;173:739-742.
13. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339:520-532.
14. Verdrengh M, Tarkowski A. Role of neutrophils in experimental septicemia and septic arthritis induced by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 1997;65:2517-2521.
15. Yao L, Bengualid V, Lowy FD, Gibbons JJ, Hatcher VB, Berman JW. Internalization of *Staphylococcus aureus* by endothelial cells induces cytokine gene expression. *Infect Immun* 1995;63:1835-1839.
16. Domínguez M, Rodríguez J. Infecciones por estafilococos. . In: Moreno S, editor. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 253-262.

17. Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, Bellot G, Chalabreysse L, Peyrol S, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest* 2005;115:3117-3127.
18. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29:1128-1132.
19. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002;35:819-824.
20. Voyich JM, Otto M, Mathema B, Braughton KR, Whitney AR, Welty D, et al. Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis* 2006;194:1761-1770.
21. Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1323-1336.
22. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1147-1152.
23. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003;290:2976-2984.
24. Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2004;39:539-545.
25. Centers for Disease C, Prevention. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin--Japan, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:624-626.
26. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-136.
27. Perichon B, Courvalin P. VanA-type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4580-4587.
28. Cui L, Ma X, Sato K, Okuma K, Tenover FC, Mamizuka EM, et al. Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2003;41:5-14.
29. Sieradzki K, Tomasz A. Alterations of cell wall structure and metabolism accompany reduced susceptibility to vancomycin in an isogenic series of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2003;185:7103-7110.
30. Stryjewski ME, Corey GR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. *Clin Infect Dis* 2014;58 Suppl 1:S10-19.

31. Tenover FC, Moellering RC, Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1208-1215.
32. CDC. *Staphylococcus aureus* Resistant to vancomycin --- United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:565-567.
33. Patel JB, Jevitt LA, Hageman J, McDonald LC, Tenover FC. An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2006;42:1652-1653.
34. Holmes NE, Johnson PD, Howden BP. Relationship between vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus*, high vancomycin MIC, and outcome in serious *S. aureus* infections. *J Clin Microbiol* 2012;50:2548-2552.
35. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *J Infect Dis* 2011;204:340-347.
36. Sieradzki K, Tomasz A. Alterations of Cell Wall Structure and Metabolism Accompany Reduced Susceptibility to Vancomycin in an Isogenic Series of Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology* 2003;185:7103-7110.
37. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
38. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54:755-771.
39. Aguado JM, San-Juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodriguez-Otero J, Gomez-Gonzalez C, et al. High vancomycin MIC and complicated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1099-1102.
40. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398-2402.
41. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:788-794.
42. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006;44:3883-3886.
43. van Hal SJ, Fowler VG, Jr. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? *Clin Infect Dis* 2013;56:1779-1788.
44. Laupland KB, Lyytikainen O, Sogaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:465-471.

45. Tom S, Galbraith JC, Valiquette L, Jacobsson G, Collignon P, Schonheyder HC, et al. Case fatality ratio and mortality rate trends of community-onset *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Clin Microbiol Infect 2014;20:O630-632.
46. Landrum ML, Neumann C, Cook C, Chukwuma U, Ellis MW, Hospenthal DR, et al. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* blood and skin and soft tissue infections in the US military health system, 2005-2010. JAMA 2012;308:50-59.
47. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Dominguez MA, et al. 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;33:625 e621-625 e623.
48. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003;36:53-59.
49. Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. Med J Aust 2001;175:264-267.
50. Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, Griffiths RI, Anstrom KJ, Kaye KS, et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:175-183.
51. French GL, Cheng AF, Ling JM, Mo P, Donnan S. Hong Kong strains of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* have similar virulence. J Hosp Infect 1990;15:117-125.
52. Yaw LK, Robinson JO, Ho KM. A comparison of long-term outcomes after methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2014;14:967-975.
53. Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2014;312:1552-1564.
54. Rojas L, Bunsow E, Munoz P, Cercenado E, Rodriguez-Creixems M, Bouza E. Vancomycin MICs do not predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in correctly treated patients. J Antimicrob Chemother 2012;67:1760-1768.
55. Rahal JJ. Intravascular-catheter-related infections. Lancet 1998;351:1739.
56. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. Arch Intern Med 1995;155:1177-1184.
57. Rubin G, Fleiss D. Devices to enable persons with amputation to participate in sports. Arch Phys Med Rehabil 1983;64:37-40.
58. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. Clin Infect Dis 2005;41:1591-1598.

59. Yevenes JC, Capdevila JA. [Intravascular catheter-related infection]. *Med Clin (Barc)* 2002;119:500-507.
60. Fowler VG, Jr., Sakoulas G, McIntyre LM, Meka VG, Arbeit RD, Cabell CH, et al. Persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection is associated with agr dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein. *J Infect Dis* 2004;190:1140-1149.
61. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control* 2000;28:429-448.
62. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27:887-892.
63. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:976-981.
64. Maki DG. Yes, Virginia, aseptic technique is very important: maximal barrier precautions during insertion reduce the risk of central venous catheter-related bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:227-230.
65. Mestre G, Berbel C, Tortajada P, Alarcia M, Coca R, Fernandez MM, et al. Successful multifaceted intervention aimed to reduce short peripheral venous catheter-related adverse events: a quasiexperimental cohort study. *Am J Infect Control* 2013;41:520-526.
66. Rhodes D, Cheng AC, McLellan S, Guerra P, Karanfilovska D, Aitchison S, et al. Reducing *Staphylococcus aureus* bloodstream infections associated with peripheral intravenous cannulae: successful implementation of a care bundle at a large Australian health service. *J Hosp Infect* 2016;94:86-91.
67. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;338:339-343.
68. Mimos O, Lucet JC, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. Skin antiseptics with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet* 2015;386:2069-2077.
69. Lai NM, Lai NA, O'Riordan E, Chaiyakunapruk N, Taylor JE, Tan K. Skin antiseptics for reducing central venous catheter-related infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010140.
70. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
71. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:700-707.
72. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andreumont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990;28:2520-2525.

73. Lai KK. Safety of prolonging peripheral cannula and i.v. tubing use from 72 hours to 96 hours. *Am J Infect Control* 1998;26:66-70.
74. Sheth NK, Franson TR, Rose HD, Buckmire FL, Cooper JA, Sohnle PG. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon intravascular catheters in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1983;18:1061-1063.
75. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;114:845-854.
76. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med* 1991;91:197S-205S.
77. Abrahm JL, Mullen JL. A prospective study of prolonged central venous access in leukemia. *JAMA* 1982;248:2868-2873.
78. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Brown AE, Kiehn TE, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993;119:1168-1174.
79. Ross MN, Haase GM, Poole MA, Burrington JD, Odom LF. Comparison of totally implanted reservoirs with external catheters as venous access devices in pediatric oncologic patients. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:141-144.
80. Gonzalez-Serva A, Hsiung GD. Expression of herpesvirus in adherent cells derived from bone marrow of latently infected guinea pigs. *Am J Pathol* 1978;91:483-496.
81. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, Abi-Said D, Gabrielli A, Hachem R, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:267-274.
82. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127:257-266.
83. Darouiche RO, Raad, II, Heard SO, Thornby JI, Wenker OC, Gabrielli A, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1-8.
84. Veenstra DL, Saint S, Saha S, Lumley T, Sullivan SD. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *JAMA* 1999;281:261-267.
85. Chopra V, O'Horo JC, Rogers MA, Maki DG, Safdar N. The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:908-918.
86. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998;351:893-898.
87. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:438-473.

88. Elliott TS. Line-associated bacteraemias. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1993;3:R91-96.
89. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-1322.
90. Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis* 2001;33:1387-1392.
91. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1982;146:487-497.
92. Anwar H, Strap JL, Chen K, Costerton JW. Dynamic interactions of biofilms of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* with tobramycin and piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1208-1214.
93. Kırmusaoğlu S. Staphylococcal Biofilms: Pathogenicity, Mechanism and Regulation of Biofilm Formation by Quorum-Sensing System and Antibiotic Resistance Mechanisms of Biofilm-Embedded Microorganisms. In: Dhanasekaran D, Thajuddin N, editors. *Microbial Biofilms - Importance and Application* 2016.
94. Safdar N, Maki DG. Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. *Crit Care Med* 2002;30:2632-2635.
95. Shukrallah B, Hanna H, Hachem R, Ghannam D, Chatzinikolaou I, Raad I. Correlation between early clinical response after catheter removal and diagnosis of catheter-related bloodstream infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:453-457.
96. Kiehn TE, Armstrong D. Changes in the spectrum of organisms causing bacteremia and fungemia in immunocompromised patients due to venous access devices. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:869-872.
97. Mayhall CG. Diagnosis and management of infections of implantable devices used for prolonged venous access. *Curr Clin Top Infect Dis* 1992;12:83-110.
98. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:445-449.
99. Guembe M, Rodriguez-Creixems M, Sanchez-Carrillo C, Perez-Parra A, Martin-Rabadan P, Bouza E. How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter-related bloodstream infections? *Clin Infect Dis* 2010;50:1575-1579.
100. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996;23:40-46.
101. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005;142:451-466.
102. Lopez-Medrano F, Lora-Tamayo J, Fernandez-Ruiz M, Losada I, Hernandez P, Cepeda M, et al. Significance of the isolation of *Staphylococcus aureus* from a central venous catheter tip in the absence of concomitant bacteremia: a clinical approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1865-1869.
103. Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994;120:667-676.

104. Norberg A, Christopher NC, Ramundo ML, Bower JR, Berman SA. Contamination rates of blood cultures obtained by dedicated phlebotomy vs intravenous catheter. *JAMA* 2003;289:726-729.
105. Everts RJ, Vinson EN, Adholla PO, Reller LB. Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol* 2001;39:3393-3394.
106. DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, Griffith J, Wawrose D, Schenkein D, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med* 1999;131:641-647.
107. Martinez JA, DesJardin JA, Aronoff M, Supran S, Nasraway SA, Snyderman DR. Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2002;30:7-13.
108. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-29.
109. Raad, II, Hanna HA, Darouiche RO. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections: is it necessary to culture the subcutaneous catheter segment? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:566-568.
110. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305-1309.
111. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Pérez MJ, Rincon C, Muñoz P. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis* 2007;44:820-826.
112. Leon C, Ariza J, Seimc, Semicycuc. [Guidelines for the treatment of short-term intravascular catheter-related infections in adults; SEIMC-SEMICYUC Consensus Conference]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:92-101.
113. Raad, II, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections: new horizons and recent advances. *Arch Intern Med* 2002;162:871-878.
114. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1237-1244.
115. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR, Schwab SJ, Kirkland KB. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997;127:275-280.
116. Kuizon D, Gordon SM, Dolmatch BL. Single-lumen subcutaneous ports inserted by interventional radiologists in patients undergoing chemotherapy: incidence of infection and outcome of attempted catheter salvage. *Arch Intern Med* 2001;161:406-410.
117. Puig-Asensio M, Peman J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 2014;42:1423-1432.

118. Fernandez-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58:1413-1421.
119. Nissen JL, Skov R, Knudsen JD, Ostergaard C, Schonheyder HC, Frimodt-Moller N, et al. Effectiveness of penicillin, dicloxacillin and cefuroxime for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective, propensity-score-adjusted case-control and cohort analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1894-1900.
120. Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:333-339.
121. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:192-197.
122. Shaw E, Miro JM, Puig-Asensio M, Pigrau C, Barcenilla F, Murillas J, et al. Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. *BMJ Open* 2015;5:e006723.
123. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:923-929.
124. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:53-66.
125. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138-2144.
126. Ghosh N, Chavada R, Maley M, van Hal SJ. Impact of source of infection and vancomycin AUC0-24/MICBMD targets on treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O1098-1105.
127. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49:507-514.
128. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:734-744.
129. Fowler VG, Jr., Justice A, Moore C, Benjamin DK, Jr., Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40:695-703.
130. Fowler VG, Jr., Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-3021.

131. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:322-332.
132. Pigrau C, Rodriguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:713-719.
133. Raad, II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:75-82.
134. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med* 1995;155:1161-1166.
135. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009;48:203-212.
136. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Torok ME, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2011;11:208-222.
137. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Jr., Hellmich M, Hopkins S, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect* 2014;68:242-251.
138. Joseph JP, Meddows TR, Webster DP, Newton JD, Myerson SG, Prendergast B, et al. Prioritizing echocardiography in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:444-449.
139. Fowler VG, Jr., Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1072-1078.
140. Holland TL, Arnold C, Fowler VG, Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA* 2014;312:1330-1341.
141. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:216-221.
142. Galy A, Lepeule R, Goulenok T, Buzele R, de Lastours V, Fantin B. Presentation and impact of catheter-associated thrombosis in patients with infected long-term central venous catheters: a prospective bicentric observational study. *Ann Med* 2016;48:182-189.
143. Gosbell IB. Diagnosis and management of catheter-related bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus*. *Intern Med J* 2005;35 Suppl 2:S45-62.
144. Liu C. Editorial commentary: a quality-of-care bundle for treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia: ready for prime time? *Clin Infect Dis* 2013;57:1234-1236.
145. Vogel M, Schmitz RP, Hagel S, Pletz MW, Gagelmann N, Scherag A, et al. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016;72:19-28.

146. Boyd S, Aggarwal I, Davey P, Logan M, Nathwani D. Peripheral intravenous catheters: the road to quality improvement and safer patient care. *J Hosp Infect* 2011;77:37-41.
147. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, et al. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 2010;170:552-559.
148. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-2732.
149. Freixas N, Bella F, Limon E, Pujol M, Almirante B, Gudiol F. Impact of a multimodal intervention to reduce bloodstream infections related to vascular catheters in non-ICU wards: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:838-844.
150. Bruno M, Brennan D, Redpath MB, Bowens G, Murphy J, Love B, et al. Peripheral-venous-catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a multi-factorial approach to reducing incidence. *J Hosp Infect* 2011;79:173-174.
151. Stewart BJ, Gardiner T, Perry GJ, Tong SY. Reduction in *Staphylococcus aureus* bacteraemia rates in patients receiving haemodialysis following alteration of skin antiseptic procedures. *J Hosp Infect* 2016;92:191-193.
152. Lopez-Cortes LE, Del Toro MD, Galvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Farinas MC, Sanz-Franco M, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013;57:1225-1233.
153. Borde JP, Batin N, Rieg S, Feik R, Reimling C, Kern WV, et al. Adherence to an antibiotic stewardship bundle targeting *Staphylococcus aureus* blood stream infections at a 200-bed community hospital. *Infection* 2014;42:713-719.
154. Nguyen CT, Gandhi T, Chenoweth C, Lassiter J, Dela Pena J, Eschenauer G, et al. Impact of an antimicrobial stewardship-led intervention for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a quasi-experimental study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3390-3396.
155. Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Yokota I, Takakura S, Teramukai S, et al. Complete adherence to evidence-based quality-of-care indicators for *Staphylococcus aureus* bacteremia resulted in better prognosis. *Infection* 2017;45:83-91.
156. Park KH, Lee YM, Hong HL, Kim T, Park HJ, Park SY, et al. Persistent catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia after catheter removal and initiation of antimicrobial therapy. *PLoS One* 2012;7:e46389.
157. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002;162:2229-2235.
158. Cervera C, Castaneda X, de la Maria CG, del Rio A, Moreno A, Soy D, et al. Effect of vancomycin minimal inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Clin Infect Dis* 2014;58:1668-1675.
159. Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A, et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:368-373.

160. Mimos O, Lucet J-C, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *The Lancet* 2015;386:2069-2077.
161. Borg MA, Hulscher M, Scicluna EA, Richards J, Azanowsky JM, Xuereb D, et al. Prevention of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in European hospitals: moving beyond policies. *J Hosp Infect* 2014;87:203-211.
162. Minton J, Clayton J, Sandoe J, Mc Gann H, Wilcox M. Improving early management of bloodstream infection: a quality improvement project. *BMJ* 2008;336:440-443.
163. Lalueza A. IMPORTANCIA ACTUAL DE LA BACTERIEMIA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2007.
164. Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, Remy V, Martinot M, Bergin C, et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:890-896.
165. 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;40:373-383.
166. McCabe WR, Jackson, G. G. . Gram negative bacteremia: II. Clinical, laboratory, and therapeutic observations. *Int J Antimicrob Agents* 1962:856-864.
167. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:7-12.
168. Patel JB. M100-S26: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26 ed 2015.
169. Jenkins SG, Schuetz AN. Current concepts in laboratory testing to guide antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2012;87:290-308.
170. Emilio Bouza JL, Álvaro Pascual. 15. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares.: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2004.
171. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-963.
172. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013;3:19-62.
173. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-209.
174. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775-787.
175. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.

176. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
177. Rodriguez-Bano J, de Cueto M, Retamar P, Galvez-Acebal J. Current management of bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:815-829.
178. Lalueza A, Chaves F, San Juan R, Daskalaki M, Otero JR, Aguado JM. Is high vancomycin minimum inhibitory concentration a good marker to predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia? *J Infect Dis* 2010;201:311-312; author reply 312-313.
179. Lalueza A, Morales-Cartagena A, Chaves F, San Juan R, Laureiro J, Lora-Tamayo J, et al. Risk factors for metastatic osteoarticular infections after a long follow-up of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1010 e1011-1015.
180. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3:32-35.
181. Pujol M, Hornero A, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R, Cissal M, et al. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. *J Hosp Infect* 2007;67:22-29.
182. Murillo O, Grau I, Lora-Tamayo J, Gomez-Junyent J, Ribera A, Tubau F, et al. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarticular infections in the early 21st century. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:254 e251-258.
183. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, Pham-Williams T, Kassis C, Bahna P, et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:54-60.
184. Nguyen DB, Lessa FC, Belflower R, Mu Y, Wise M, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among patients on chronic dialysis in the United States, 2005-2011. *Clin Infect Dis* 2013;57:1393-1400.
185. Fowler VG, Jr., Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:478-486.
186. Walker TM, Bowler IC, Bejon P. Risk factors for recurrence after *Staphylococcus aureus* bacteraemia. A retrospective matched case-control study. *J Infect* 2009;58:411-416.
187. Kaasch AJ, Fowler VG, Jr., Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, Birkholz H, Hellmich M, et al. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2011;53:1-9.
188. Crowley AL, Peterson GE, Benjamin DK, Jr., Rimmer SH, Todd C, Cabell CH, et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Crit Care Med* 2008;36:385-390.
189. Raad II, Luna M, Khalil SA, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* 1994;271:1014-1016.

190. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55.
191. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:345-352.
192. Melzer M, Welch C. Thirty-day mortality in UK patients with community-onset and hospital-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2013;84:143-150.
193. Melzer M, Wickramasinghe D, Welch C. Outcomes in consecutive hospitalized UK patients with bacteraemia or fungaemia caused by medical devices and procedures. *J Hosp Infect* 2015;91:146-152.
194. Keene AB. Thrombosis in central catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia: always scan the site? *Crit Care Med* 2008;36:618-619.
195. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2010;123:631-637.
196. Lahey T, Shah R, Gitzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:263-267.
197. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hubner J, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. *J Infect* 2009;59:232-239.
198. Robinson JO, Pozzi-Langhi S, Phillips M, Pearson JC, Christiansen KJ, Coombs GW, et al. Formal infectious diseases consultation is associated with decreased mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2421-2428.

11 Publicaciones en relación con la tesis doctoral

Publicaciones en relación con la tesis doctoral

Publicaciones

- *High MICs for Vancomycin and Daptomycin and Complicated Catheter-Related Bloodstream Infections with Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus.* San-Juan R, Viedma E, Chaves F, Lalueza A, Fortún J, Loza E, Pujol M, Ardanuy C, Morales I, de Cueto M, Resino-Foz E, **Morales-Cartagena A**, Rico A, Romero MP, Orellana MÁ, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Emerg Infect Dis. Jun 2016;22(6):1057-66.
- *Cloxacillin-susceptible Staphylococcus aureus with high MIC to glycopeptides. Ever we use cloxacillin?.* **Morales-Cartagena A**, Lalueza A, San Juan R, Aguado JM. Rev Esp Quimioter. 2015 Sep; 28 Suppl 1:25-9.
- *Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: Importance of high vancomycin minimum inhibitory concentrations.* **Morales-Cartagena A**, Lalueza A, López-Medrano F, San Juan R, Aguado JM. World Journal of Clinical Infectious Diseases. Quarterly Vol5, number 2, May 25, 2015.

Comunicaciones a congresos

**26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID).
Amsterdam 9 – 12 April, 2016.**

Póster:

- *“Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus catheter-related bloodstream infection: does the choice of the antibiotic matter?”* **A. Morales-Cartagena**, J. Lora-Tamayo, A. Lalueza, R. San Juan Garrido, F. López Medrano, M. Fernández-Ruiz, J. Origüen Sabater, F. Chaves, J. M. Aguado García.

XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) celebrado en Sevilla los días 28 al 30 de Mayo de 2015.

Comunicación oral:

- *“Bacteriemia asociada a catéter por Staphylococcus aureus sensible a meticilina: Impacto del tratamiento empírico inicial.”* **A. Morales-Cartagena**, J. Lora-Tamayo, A. Lalueza, R. San Juan, F. López-Medrano, M. Fernández-Ruiz, F. Chaves, J. M. Aguado.

11th Congress of the European Federation of Internal Medicine (EFIM), and XXXIII National Congress of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Madrid. October 24-27, 2012.

Comunicación oral.

- *“Incidence of Staphylococcus aureus bacteremia in a tertiary University Hospital. Is something changing?”.* **A. Morales Cartagena**, L. Sanz Trepiana, M. Fernández Ruiz, F. Sanz, F. Chaves, F. López Medrano, J.M. Aguado.

