



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

## **TESIS DOCTORAL**

**Estudio de comorbilidad y otros factores  
asociados con mortalidad en bacteriemia por  
*Staphylococcus aureus* en el Hospital  
Universitario de Salamanca**

**Carlos Fabián Castaño Romero**

**2020**



D. MIGUEL MARCOS MARTÍN. PROFESOR TITULAR. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

D. HUGO GUILLERMO TERNAVASIO DE LA VEGA. DOCTOR EN MEDICINA. LICENCIADO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA. COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA.

DÑA. MARÍA INMACULADA GARCÍA GARCÍA. DOCTORA EN MEDICINA. LICENCIADA ESPECIALISTA EN MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA. COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA.

CERTIFICAN Que el trabajo titulado “Estudio de comorbilidad y otros factores asociados con mortalidad en bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Universitario de Salamanca” que presenta D. Carlos Fabián Castaño Romero, ha sido realizado bajo su dirección, y reúne, a su juicio, originalidad y contenido suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en

Salamanca, a 28 de octubre de 2020.



Fdo: M. Marcos Martín      Fdo: H. G. Ternavasio de la Vega      Fdo: M. I. García García



*Con todo el cariño dedicado a mamá, papá y Fernando*



Quiero expresar mi especial agradecimiento:

A mis directores de tesis Miguel Marcos, Guillermo Ternavasio e Inmaculada García, por haber dirigido este proyecto y haber hecho posible esta aventura todos los años que ha durado, y la incondicional ayuda recibida aportando los conocimientos científicos, personales y disposición.

A Miguel y Guillermo, que además de ser directores del proyecto, también fueron mis formadores docentes en la residencia y prácticamente el 90% del médico que soy ahora es gracias a ellos, no sólo en el plano científico sino también en el plano profesional y personal de la asistencia médica. Su afán de mejora en el plano profesional e investigador me animaron a embarcarme en este proyecto. Gracias por el trabajo y ánimos en los peores momentos, porque han sido fundamentales para terminar este trabajo.

A Inmaculada y al servicio de Microbiología del Complejo Asistencial de Salamanca, porque han sido un pilar fundamental para llevar a cabo este proyecto, gracias al trabajo conjunto codo a codo, sin importar horario.

Al profesor Javier Laso, por haber colaborado en proyecto, y haber facilitado la realización de este trabajo, también cuando fue jefe del servicio en el que me formé como residente.

A mis compañeros residentes y adjuntos, compañeros de batalla de Medicina Interna en Salamanca, porque me llevo lo mejor de cada uno y en ocasiones han sido mi fuente de inspiración en estos años. Quiero mencionar a compañeros que tendré siempre presente y que aún mantenemos contacto en el plano personal y profesional: Jorge, Ronald, Silvio, Ana, Andrea, Francisco, André, Rebeca, Lucía, Alejandro, María, Sandra, Ana y María Ángeles.

A mi padre y madre, que me han educado y formado para ser una buena persona y responsable, algo inherente y necesario en la profesión médica, y por su apoyo para mejorar día a día y poder finalizar este proyecto. A mi hermano Fernando, ejemplo a seguir en el plano profesional y personal, que me ha servido de guía y apoyo estos años, y, junto a los pequeños Fabián y Bosco, y Laura, que son mi familia madrileña.

A los que se fueron en este período, en especial mi abuelo Fabián, que en paz descansa, que estaría muy orgulloso de verme terminar este trabajo. Por todos los que llegaron para cambiarnos la vida a mejor: Fabián hace dos años y Bosco, que llegó recientemente, alegrándonos todos los días con su existencia.

A mis amigos de Los Santos de Maimona, Badajoz, amigos de clase de la Facultad de Medicina, Salamanca y Madrid.

A todos mis compañeros del mundo sanitario por su lucha incesante, constante y necesaria para combatir la pandemia, de lo cual me siento orgulloso: médicos, enfermeros/as, auxiliares, celadores/as, personal administrativo y de limpieza. A todos ellos, gracias.



# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....   | 17 |
| 1- BACTERIEMIA .....  | 19 |
| 1.1. Definiciones .....   | 19 |
| 1.3. Factores de riesgo de bacteriemia .....                              | 25 |
| 1.4. Presentación clínica: sepsis .....                                   | 27 |
| 1.5. Manejo ante sospecha de bacteriemia .....                            | 30 |
| 1.6. Pronóstico.....  | 30 |
| 2- EL GÉNERO <i>STAPHYLOCOCCUS</i> .....                                  | 30 |
| 2.1. Descripción y características generales .....                        | 31 |
| 2.2. Hábitat y colonización.....  | 32 |
| 3- <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> .....                                     | 33 |
| 3.1. Características principales.....                                     | 34 |
| 3.2. Cultivo y aislamiento .....  | 35 |
| 3.3. Factores de virulencia de <i>S. aureus</i> .....                     | 37 |
| 3.4. Infecciones producidas por <i>S. aureus</i> .....                    | 38 |
| 3.5. Tratamiento de las infecciones producidas por <i>S. aureus</i> ..... | 46 |
| 4- RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE <i>S. AUREUS</i> .....                   | 52 |
| 4.1. Mecanismos de resistencia antimicrobiana .....                       | 52 |
| 4.2. Epidemiología de SARM .....  | 53 |
| 5- ESCALAS DE COMORBILIDAD Y PRONÓSTICAS EN BACTERIEMIA .....             | 55 |
| 5.1. <i>Pitt Bacteraemia Score</i> .....                                  | 55 |
| 5.2. Índice de comorbilidad de Charlson.....                              | 56 |
| 5.3. <i>Chronic Disease Score</i> .....                                   | 57 |
| <b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....  | 59 |
| HIPÓTESIS .....   | 61 |
| OBJETIVOS .....   | 62 |
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....   | 64 |
| 1- POBLACIÓN Y LUGAR DE ESTUDIO .....                                     | 66 |
| 1.1. Diseño y ámbito de estudio.....                                      | 66 |
| 1.2. Metodología de la recogida de datos .....                            | 66 |

|   |     |
|---|-----|
| 1.3. Definición de variables.....   | 67  |
| 2- PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS.....   | 69  |
| 3- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....   | 71  |
| <b>RESULTADOS</b> .....   | 75  |
| 1- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA .....  | 78  |
| 1.1. Edad y sexo .....  | 78  |
| 1.2. Procedencia de los casos .....   | 78  |
| 1.3. Origen de la bacteriemia .....   | 79  |
| 1.4. Comorbilidad.....  | 79  |
| 1.5. Factores de riesgo.....  | 80  |
| 1.6. Presentación clínica.....  | 81  |
| 1.7. Características microbiológicas.....   | 82  |
| 1.8. Evolución de los casos .....   | 84  |
| 2- VARIABLES ASOCIADAS CON MORTALIDAD A 30 DÍAS .....   | 84  |
| 3- VARIABLES RELACIONADAS CON ICC CLÁSICO .....   | 87  |
| 4- VARIABLES RELACIONADAS CON EL ICC ACTUALIZADO .....  | 89  |
| 5- FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS .....   | 91  |
| <b>DISCUSIÓN</b> .....  | 96  |
| 1- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....   | 99  |
| 2- COMORBILIDAD .....   | 100 |
| 3- CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS .....  | 101 |
| 4- FOCO DE LA INFECCIÓN .....   | 103 |
| 5- EVOLUCIÓN DE LOS CASOS .....   | 103 |
| 6- FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD A 30 DÍAS DE SEGUIMIENTO Y RELACIÓN CON EL ICC .....   | 104 |
| 6.1. Factores de riesgo de mortalidad.....  | 104 |
| 6.2. Valor del índice de comorbilidad de Charlson clásico y actualizado para predecir mortalidad a 30 días en pacientes con bacteriemia por <i>S.aureus</i> ..... | 106 |
| 6.3. Asociación del ICC con la mortalidad en nuestra serie .....  | 108 |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....   | 115 |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....   | 119 |
| <b>ANEXOS</b> .....   | 136 |



# **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**



## **ABREVIATURAS**

|         |  |
|---------|--|
| AIC     | Criterio de información de Akaike  |
| BRC     | Bacteriemia relacionada con el catéter   |
| BSA     | Bacteriemia por <i>S. aureus</i>   |
| CAUTI:  | Infección del tracto urinario asociado a catéter urinario (sigla derivada del inglés <i>catheter-associated urinary tract infections</i> ) |
| CDS     | <i>Chronic Disease Score</i>   |
| CID     | Coagulación intravascular diseminada   |
| CLSI    | <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>   |
| CMI     | Concentración mínima inhibitoria   |
| DE      | Desviación estándar  |
| DM      | Diabetes mellitus  |
| ECDC    | <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>  |
| ECN     | Estafilococos coagulasa negativo   |
| EI      | Endocarditis infecciosa  |
| EPINE   | Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España   |
| EPOC    | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  |
| FDA     | Administración de medicamentos y alimentos (sigla derivada del inglés <i>Food and Drug Administration</i> )                                |
| FDG     | Fluorodesoxiglucosa  |
| FiO2    | Fracción inspirada de oxígeno  |
| HTP     | Hipertensión portal  |
| ICC     | Índice de comorbilidad de Charlson   |
| Ig      | Inmunoglobulina.   |
| IL-10   | Interleucina 10  |
| MALDI   | Desorción/ionización láser asistida por matriz (sigla procedente del inglés <i>Matrix- Assisted Laser Desorption/Ionization</i> )          |
| MSCRAMM | Acrónimo traducido del inglés: componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de la matriz adhesivas                      |
| OM      | Osteomielitis  |
| OR      | Odds ratio   |
| PAM     | Presión arterial media   |
| PBS     | <i>Pitt Bacteriemia Score</i>  |
| PCR     | Proteína C reactiva  |
| PET     | Tomografía por emisión de positrones   |
| PMN     | Polimorfonucleares   |
| RIQ     | Rango intercuartílico  |
| ROC     | Característica operativa del receptor (siglas procedente del inglés <i>receiver operating characteristic</i> )                             |
| SARM    | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina   |

|         |   |
|---------|---|
| SARM-CO | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina de adquisición comunitaria   |
| SARM-HO | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina de adquisición hospitalaria  |
| SASM    | <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina  |
| SDRA    | Síndrome de distress respiratorio del adulto  |
| SEIMC   | Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica   |
| SIDA    | Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida  |
| SIRS    | Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sigla procedente del inglés <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> )                                |
| SNC     | Sistema nervioso central  |
| SOFA    | Evaluación Secuencial de Fracaso de Órganos (sigla derivada del inglés <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> )                                       |
| SPECT   | Tomografía computarizada por emisión monofotónica.  |
| SPEE    | Síndrome de la Piel Escaldada Estafilocócica  |
| SPSS    | <i>Statistical Package for the Social Sciencies</i>   |
| SSI     | Infección de la herida quirúrgica (sigla derivada del inglés <i>surgical site infection</i> )   |
| SST     | Síndrome de Shock Tóxico Estafilocócico   |
| TC      | Tomografía computarizada.   |
| TSST-1  | Toxina 1 del Shock tóxico   |
| UCI     | Unidad de Cuidados Intensivos   |
| UDVP    | Usuario de drogas por vía parenteral  |
| VAP     | Neumonía asociada a ventilación mecánica (sigla derivada del inglés <i>ventilator-associated pneumonia</i> )  |
| VIH     | Virus de la inmunodeficiencia humana  |
| VISA    | <i>Staphylococcus aureus</i> con resistencia intermedia a vancomicina (sigla procedente del inglés <i>Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus</i> ) |
| VRSA    | <i>Staphylococcus aureus</i> con existencia total a la vancomicina (sigla procedente del inglés <i>Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus</i> )       |
| VSG     | Velocidad de sedimentación globular.  |





# **INTRODUCCIÓN**



# **1- BACTERIEMIA.**

## **1.1. Definiciones.**

El término bacteriemia es definido como “la presencia de bacterias en la sangre y se pone de manifiesto mediante el aislamiento de éstas en los hemocultivos”.<sup>1</sup> Cuando se hace referencia a una bacteriemia en la práctica clínica, lo habitual es que se asocie la presencia de síntomas de afectación sistémica junto con hemocultivos positivos.<sup>2</sup> No obstante, aun estando asintomático, en caso de aparecer dos hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* en el mismo paciente, requiere vigilancia clínica y prestar atención y completar el estudio necesario. Como será detallado en el apartado siguiente, tiene que ver con ciertos microorganismos (al igual que *S. aureus*) que no son considerados como causantes habituales de contaminación de los hemocultivos.

En todo caso, es de consideración definir los conceptos de bacteriemia verdadera y falsa o contaminación. En ocasiones no se trata de una verdadera bacteriemia, a pesar de aislar bacterias en un hemocultivo.<sup>3</sup> Así, se considera bacteriemia verdadera cuando:

a) Se aíslan determinados microorganismos, tales como *S. aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* o *Streptococcus pneumoniae*, que no son considerados como causantes habituales de contaminación de hemocultivos, Por tanto, si son aislados en al menos un hemocultivo, asociando cuadro clínico compatible con bacteriemia, se considera verdadera.

b) Otros microorganismos, sin embargo, son considerados como posibles contaminantes habituales si son aislados en hemocultivos, excepto si aparecen en al menos dos tandas de hemocultivos obtenidos de punciones distintas, ya sea sólo de vena periférica o de vena periférica y catéter, con cuadro clínico compatible acompañante. Dichos

microorganismos son, por ejemplo: estafilococos coagulasa negativo (ECN), algunos tipos de estreptococos del grupo *viridans*, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacterium acnes* y varias especies de *Clostridium*. En el caso de que la bacteriemia sea producida por ECN, es recomendable comprobar que la especie y el antibiograma de ambos hemocultivos positivos sean idénticos.

Por otro lado, se considera bacteriemia falsa o contaminación, cuando en ausencia de los criterios de bacteriemia verdadera, crecen en hemocultivos uno o más microorganismos o bacterias de los mencionados en el apartado b) anterior; la bacteriemia falsa ocurre en probable relación con las medidas empleadas en la recogida o en el procesamiento de la muestra.

Incluidas entre las bacteriemias verdaderas, es necesario definir el concepto de bacteriemia persistente y complicada, de importancia pronóstica. La bacteriemia persistente es la persistencia de hemocultivos positivos tras 48-72 horas de tratamiento antibiótico dirigido eficaz.<sup>4</sup> La bacteriemia complicada es la aparición de una infección remota de otro órgano (metástasis) como consecuencia de la diseminación sanguínea del germen, incluyendo endocarditis infecciosa, osteomielitis, artritis, tromboflebitis séptica supurada, etc.<sup>4,5</sup>

En esta línea, en la reciente publicación de 2017 de la SEIMC correspondiente a *Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares*, en función del patrón clínico se propone la distinción entre cuatro tipos de bacteriemias: transitorias, intermitentes, persistentes y de brecha.<sup>1</sup> Las transitorias son más frecuentes y pueden aparecer en la primera fase de infecciones bacterianas locales como neumonía o urinarias complicadas o manipulación de mucosas contaminadas. En el caso de las intermitentes, son producidas por recurrencias periódicas por el mismo

microorganismo y suelen traducir la presencia de una infección localizada en espacios cerrados no drenados (como por ejemplo los abscesos intraabdominales). Las persistentes ya han sido comentadas anteriormente. En el caso de las bacteriemias de brecha, se consideran aquellas que se producen tras hemocultivos de control previos negativos y pese a antibioterapia dirigida adecuada.<sup>1</sup>

## **1.2. Clasificación de las bacteriemias**

La clasificación de las bacteriemias puede ser atendiendo a la presencia de puerta de entrada o no (foco conocido o no), o bien en relación al origen de la misma.

### **1.2.1. Según la presencia de foco conocido o no:**

1.2.1.1. Primaria: no hay foco ni puerta de entrada conocida. No existen datos clínicos que sugieran un posible foco, incluso tras la realización de pruebas complementarias.<sup>5</sup>

1.2.1.2. Secundaria: cuando el foco o la puerta de entrada del patógeno es conocido.<sup>5</sup>  
Por ejemplo: neumonía, infección del tracto urinario, celulitis u osteomielitis, etc.

1.2.2. Relacionada con catéter vascular (BRC): esta a su vez se puede categorizar en BRC confirmada o probable. Ambos se exponen en la tabla 1.<sup>6</sup>

Tabla 1. Tipos de bacteriemia relacionada con catéter.

---

|   |
|---|
| Confirmada  |
| Con retirada del catéter  |
| Identificación del mismo agente (especie y antibiograma) en hemocultivo obtenido de vena periférica y en cultivo semicuantitativo (técnica Maki) (positivo si se aíslan más de 15 unidades formadoras de colonias) de la punta del catéter (5 últimos cm).  |
| Sin retirada del catéter  |
| Identificación del mismo agente (especie y antibiograma) en hemocultivos obtenidos simultáneamente a través del catéter y de vena periférica si la diferencia en el tiempo de crecimiento es mayor o igual a 2 horas en el primero respecto al segundo (así se denominan a los hemocultivos diferenciales). |

---

|  |
|--|
| Probable   |
| Presencia de fiebre, con hemocultivo positivo extraído de vena periférica; acompañado de signos focales de infección relacionado con el catéter vascular (supuración del punto de inserción, inflamación del trayecto subcutáneo). |

---

Modificado de I.Raad et al, *Lancet Infect Dis* (2007).<sup>6</sup>

---

La clasificación y estas recomendaciones siguen siendo válidas, puesto de manifiesto en la publicación más reciente en materia del diagnóstico y manejo de la bacteriemia relacionada con el catéter por Chaves et al., en 2018.<sup>7</sup>

### 1.2.3. Según el origen de la bacteriemia:

#### 1.2.3.1. Bacteriemia de origen nosocomial.

El término bacteriemia nosocomial se considera cuando el primer hemocultivo positivo aparece tras 48 horas de ingreso hospitalario o en las primeras 24 horas tras el alta.<sup>8</sup> Según el Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de 2015, que analizó 267 hospitales y 57142 pacientes, existe una prevalencia de 8,9% de infecciones nosocomiales sobre el total de infecciones.<sup>9</sup> Del total de 5098 infecciones nosocomiales, 703 (13,8%) corresponden a bacteriemias nosocomiales. Los resultados y porcentajes se muestran en la tabla 2.<sup>9</sup>

Tabla 2. Distribución de la localización de las infecciones nosocomiales en hospitales de España (2015) en estudio multicéntrico (276 hospitales y 57.142 pacientes).

| Localización y foco                            | Casos       | Prevalencia |
|--|-------------|-------------|
| Urinarias                                      | 897 (17.0)  | 1.6**       |
| Quirúrgicas                                    | 1311 (25.7) | 2.3**       |
| Respiratorias                                  | 1017 (19.9) | 1.8**       |
| Bacteriemias e infecciones asociadas a catéter | 703 (13.8)  | 1.2**       |
| Otras localizaciones                           | 1170 (23.0) | 2.0**       |
| Total  | 5098 (100)  | 8.9*        |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje) en la 2ª columna y prevalencia global (\*) o parcial (\*\*) en % en la 3ª columna. La prevalencia global calculada como número de infecciones o pacientes con infección multiplicado por 100 dividido por el total de pacientes hospitalizados. La prevalencia parcial calculada como la fracción de la prevalencia global que corresponde a cada localización.

Modificada de Vaqué et al., Análisis EPINE-EPPS 2015 Informe Global de España.<sup>9</sup>

Especies de estafilococo coagulasa negativa, *S. aureus* y *Enterococcus* spp. constituyen los patógenos más prevalentes en bacteriemia nosocomial. En la tabla 3 se muestra la distribución de microorganismos responsables de infección nosocomial en hospitales de Estados Unidos durante el período 2009-2010 (adaptado de Sievert et al.).<sup>10</sup>

Tabla 3. Distribución de los patógenos más prevalentes en bacteriemia nosocomial en hospitales de Estados Unidos (2009-2010).

| Patógenos  | Total        | BRC         | CAUTI       | VAP         | SSI         |
|--|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>                       | 12635 (15.6) | 3735 (12.3) | 442 (2.1)   | 2043 (24.1) | 6415 (30.4) |
| <i>Escherichia coli</i>                            | 9351 (11.5)  | 1206 (4.0)  | 5660 (26.8) | 504 (5.9)   | 1981 (9.4)  |
| ECN  | 9261 (11.4)  | 6245 (20.5) | 467 (2.2)   | 72 (0.9)    | 2477 (11.7) |
| <i>Klebsiella</i><br>( <i>pneumoniae/oxytoca</i> ) | 6470 (8.0)   | 2407 (7.9)  | 2365 (11.2) | 854 (10.1)  | 844 (4.0)   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                      | 6111 (7.5)   | 1166 (3.8)  | 2381 (11.3) | 1408 (16.6) | 1156 (5.5)  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                       | 5484 (6.8)   | 2680 (8.8)  | 1519 (7.2)  | 45 (0.5)    | 1240 (5.9)  |
| <i>Candida albicans</i>                            | 4275 (5.3)   | 1974 (6.5)  | 1887 (8.9)  | 147 (1.7)   | 267 (1.3)   |
| <i>Enterobacter</i> spp.                           | 3821 (4.7)   | 1365 (4.5)  | 880 (4.2)   | 727 (8.6)   | 849 (4.0)   |
| Otras especies de <i>Candida</i>                   | 3408 (4.2)   | 2465 (8.1)  | 811 (3.8)   | 36 (0.4)    | 96 (0.5)    |
| <i>Enterococcus faecium</i>                        | 3314 (4.1)   | 2118 (7.0)  | 654 (3.1)   | 25 (0.)     | 517 (2.5)   |
| <i>Enterococcus</i> spp.                           | 2409 (3.0)   | 703 (2.3)   | 1010 (4.8)  | 11 (0.1)    | 685 (3.2)   |
| <i>Proteus</i> spp.                                | 2031 (2.5)   | 232 (0.8)   | 1013 (4.8)  | 119 (1.4)   | 667 (3.2)   |
| <i>Serratia</i> spp.                               | 1737 (2.1)   | 762 (2.5)   | 204 (1.0)   | 386 (4.6)   | 385 (1.8)   |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                     | 1490 (1.7)   | 629 (2.1)   | 185 (0.9)   | 557 (6.6.)  | 119 (0.6)   |
| Otros  | 9304 (11.5)  | 2761 (9.1)  | 1633 (7.7)  | 1510 (17.8) | 3399 (16.1) |
| Total  | 81139 (100)  | 30454 (100) | 21111 (100) | 8474 (100)  | 21100 (100) |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje). ECN: especies coagulasa negativo, BRC: bacteriemia relacionada con catéter, CAUTI: infección del tracto urinario asociado a catéter urinario (sigla derivada del inglés *catheter-associated urinary tract infections*), VAP: neumonía asociada a ventilación mecánica (sigla derivada del inglés *ventilator-associated pneumonia*), SSI: infección de la herida quirúrgica (sigla derivada del inglés *surgical site infection*).

Modificado de Sievert et al., *Infect Control Hosp Epidemiol* (2013).<sup>10</sup>

### 1.2.3.2. Bacteriemia asociada a cuidados sanitarios.

Se refiere a la bacteriemia en relación con cuidados sanitarios no hospitalarios.

Considerada cuando el primer hemocultivo es positivo en los dos primeros días de ingreso y presencia de alguno de los siguientes:<sup>11</sup>

- Antecedente de haber estado hospitalizado en un centro de agudos en los noventa días hasta los dos previos al ingreso.
- Reside en un centro de larga estancia (residencias de ancianos o centros de convalecencia).
- Recibe hemodiálisis de forma crónica.
- Recibe tratamiento endovenoso en domicilio.



- Recibe quimioterapia o nutrición parenteral a través de un catéter intravascular de larga duración.

Etiológicamente predominan las bacterias Gram-negativas (en torno a un 64%).

Los microorganismos más frecuentes son: *E.coli*, *S. aureus* y *K. pneumoniae*.<sup>2</sup>

#### 1.2.3.3. Bacteriemia comunitaria.

Es considerada cuando el primer hemocultivo es positivo en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario y que no cumpla los criterios de bacteriemia nosocomial ni asociada a cuidados sanitarios.<sup>12</sup> Actualmente, el 36-50% del total de bacteriemias son de origen comunitario, aunque la incidencia actual es desconocida. Es posible orientar una aproximación, tomando como valor la incidencia de bacteriemia observada en las Urgencias hospitalarias, dependiendo de las series, pero con un valor en torno a 0,99/1.000 pacientes atendidos, y de 10,3 episodios/1.000 pacientes ingresados.<sup>13</sup> Etiológicamente hay un predominio de bacterias Gram-negativas (68%) sobre las Gram-positivas, con *E. coli* (49%), *S. pneumoniae* (9%) y *S. aureus* (7%) como los microorganismos más destacados. Respecto a origen se estima que proceden sobre todo de foco urinario (46-53%), foco respiratorio (12-27%) y desconocido (9%).<sup>2</sup>

### 1.3. Factores de riesgo de bacteriemia.

En la literatura se han descrito factores de riesgo y favorecedores para el desarrollo de bacteriemia implicados también en el pronóstico de dicha entidad, que será un capítulo en el que nos centraremos más adelante, concretamente en relación con las bacteriemias producidas por *S. aureus* (BSA). Entre los factores de riesgo caben destacar, entre otros: situación basal de paciente, comorbilidades, retraso en el diagnóstico, presentación

clínica, origen, foco, hospitalización, epidemiología local, especie de microorganismo, desarrollo de resistencias, antibioterapia previa.

Por el momento, es de consideración exponer la tabla 4, publicada en la guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia de 2007, de tres estudios validados en adultos, donde se establecen variables clínicas y analíticas predictoras de bacteriemia, aunque ninguna de ellas por sí sola tiene suficiente capacidad para discriminar entre los pacientes con y sin bacteriemia. Aún siendo una publicación de 2007, sigue siendo válido en la actualidad.<sup>2</sup>

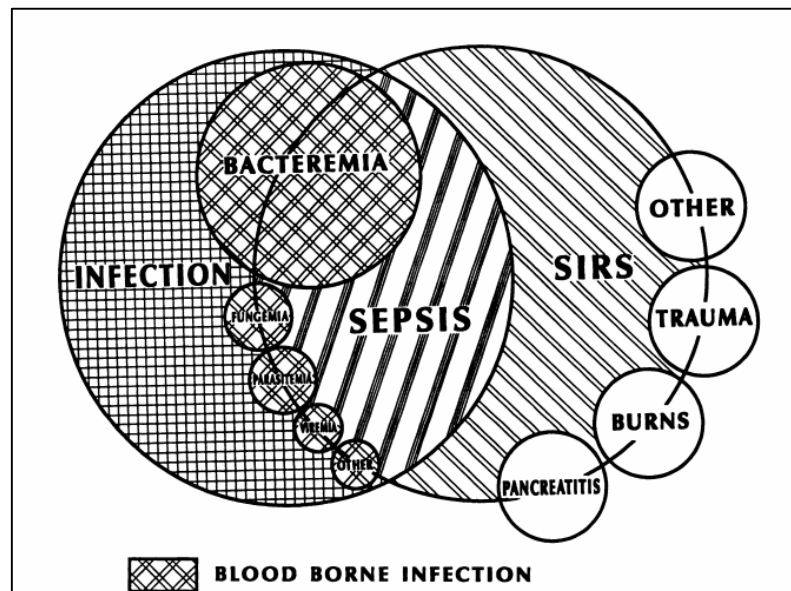
Tabla 4. Variables clínicas y analíticas relacionadas con desarrollo de bacteriemia.

| Población  | Variables   |
|--|---|
| Pacientes hospitalizados   | Temperatura máxima 38.3 °C<br>Enfermedad de base rápida o finalmente fatal<br>Comorbilidad mayor<br>Presencia de tiritonas<br>Presencia de abdomen agudo.<br>Administración de fármacos por vía intravenosos                    |
| Pacientes con sepsis   | Presentación focal<br>No antibioterapia previa<br>Enfermedad hepática<br>Catéter de Hickman<br>Alteración aguda del estado mental<br>Signos focales abdominales agudos  |
| Pacientes con síndrome febril de la comunidad ingresados en Medicina Interna                     | Foco urinario<br>Temperatura 38.3 °C<br>Presencia de bandas en el frotis<br>VSG 70 mm (1 hora)<br>Plaquetas < 200000/mm <sup>3</sup><br>Glucosa 140 mg/dl<br>Urea 50 mg/dl<br>Proteína C reactiva 12 mg/dl<br>Albúmina < 3 g/dl |
| VSG: velocidad de sedimentación globular.  |   |
| Modificado de Cisneros-Herreros et al., <i>Enferm Infecc Microbiol Clin</i> (2007). <sup>2</sup> |   |

#### 1.4. Presentación clínica: sepsis.

Las manifestaciones clínicas de la bacteriemia corresponden a las manifestaciones generales de una respuesta inflamatoria (fiebre, malestar general, anorexia, elevación de reactantes de fase aguda) así como de los diferentes órganos afectados por la infección que da origen a dicha bacteriemia o en el que se han producido metástasis sépticas. La presencia de determinadas manifestaciones nos permite clasificar la gravedad clínica del paciente con sospecha de bacteriemia de acuerdo con los criterios internacionales de SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica) y sepsis. En la figura 1 se muestra gráficamente la interrelación entre SIRS, sepsis e infección (extraído de Bone et al. en *Chest* de 1992).<sup>14</sup>

Figura 1. Interrelación entre SIRS, sepsis e infección. Tomado de Bone et al., *Chest* (1992).<sup>14</sup>



Durante el periodo de estudio y de recogida de datos de la muestra estudiada, aún persistían vigentes las definiciones internaciones de sepsis grave y shock séptico, pertenecientes al consenso de expertos y sociedades internacionales en 2001 en el

*International Sepsis Definitions Conference*.<sup>15</sup> En la tabla 5 se detallan los criterios definitorios de SIRS y sepsis de acuerdo con los criterios internacionales de 2001. Posteriormente, estos criterios se actualizaron y se detallarán más adelante los criterios vigentes de definición de sepsis, modificados en 2016.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y Sepsis.

|               |  |
|---------------|--|
| SIRS          | <p>Presencia de alguna de las siguientes:</p> <p>*Variables generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura &gt; 38°C o &lt; 36°C</li> <li>- Taquicardia (&gt; 90 latidos/minuto)</li> <li>- Taquipnea (&gt; 20 respiraciones/minuto) o hiperventilación (PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg)</li> <li>- Alteración del estado mental</li> <li>- Edema significativo o balance hídrico positivo (&gt;20 mL/kg en 24h)</li> <li>- Hiperglucemia (glucemia &gt;110 mg/dL en ausencia de diabetes mellitus)</li> </ul> <p>*Variables inflamatorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitosis (&gt; 12000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Leucopenia (&lt; 4000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Número de leucocitos normales con &gt;10% de células inmaduras</li> <li>- Proteína C reactiva en plasma &gt; 2 desviaciones estándar (DE) del valor normal</li> <li>- Procalcitonina &gt; 2 DE del valor normal</li> </ul> <p>*Variables hemodinámicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión arterial (TA sistólica &lt;90 mmHg, TA media &lt;70, o descenso &gt;40 mmHg en adultos)</li> <li>- Saturación de oxígeno mixta venosa &gt;70%</li> <li>- Índice cardíaco &gt;3,5 l/min/m<sup>2</sup></li> </ul> <p>*Variables de disfunción de órgano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;300)</li> <li>- Oligoanuria aguda (diuresis &lt;0,5 mL/Kg por hora)</li> <li>- Aumento de creatinina &gt; 0,5 mg/dL</li> <li>- Alteración de la coagulación (INR &gt;1,5 o TTPA &gt;60 s)</li> <li>- Íleo</li> <li>- Trombopenia (&gt;100000/μL)</li> <li>- Hiperbilirrubinemia (&gt;4mg/dL)</li> </ul> <p>*Variables de perfusión tisular</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperlactatemia &gt;3mmol/L</li> <li>- Relleno capilar disminuido</li> </ul> |
| Sepsis        | Infección documentada o sospechada y datos de SIRS   |
| Sepsis grave  | Sepsis asociada a datos clínicos y analíticos de disfunción de órgano  |
| Shock séptico | Hipotensión (presión sistólica <90 mmHg, reducción > 40 mmHg con respecto a la basal o presión arterial media < 60 mmHg) que persiste al menos 1 hora a pesar de la administración de fluidos, en asociación con signos de hipoperfusión tisular o disfunción de órgano, en ausencia de otra causa de hipotensión. En pacientes pediátricos el criterio sería reducción de presión arterial por debajo de 2 DE respecto a lo normal para la edad.  |

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sigla procedente del inglés *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), DE: desviación estándar.

Modificado de Levy et al, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS *International Sepsis Definitions Conference* (2001).<sup>15</sup>

Si bien los criterios que permanecían vigentes durante el período de estudio en relación a las definiciones de sepsis y shock séptico, son los comentados en el apartado anterior de 2001, es necesario destacar que fueron reemplazados en 2016. El cambio más destacable es la introducción de la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), de cara a identificar a pacientes con infección y fallo orgánico, lo que define a la sepsis, dejando en desuso el concepto de sepsis grave. Se define sepsis como “infección documentada o sospechada y un incremento agudo de 2 puntos en la escala SOFA”. Por otro lado, el concepto de shock séptico se modificó a “diagnóstico o sospecha de sepsis y necesidad de terapia vasopresora para elevar la presión arterial media de 65 mmHg y nivel de lactacidemia >2 mmol/L (18 mg/dL) a pesar de resucitación adecuada con fluidoterapia intensiva.<sup>16</sup>

Tabla 6. Escala SOFA relacionada con la sepsis (Evaluación Secuencial de Fracaso de Órganos, abreviatura del inglés *Sequential Organ Failure Assessment*).

| Puntuación  | 0          | 1               | 2  | 3   | 4   |
|---|------------|-----------------|--|---|---|
| Respiratorio:<br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | >400       | 300-399         | 200-299  | 100-199 y<br>soporte<br>ventilatorio  | <100 y soporte<br>ventilatorio  |
| Coagulación<br>(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )  | >150       | 221-301<br><150 | 142- 220<br><100   | 67-141<br><50   | <67<br><20  |
| Hígado (Bilirrubina<br>mg/dL)                       | <1.2       | 1.2- 1.9        | 2- 5.9   | 6- 11.9   | >12   |
| Cardiovascular<br>(Presión arterial<br>mmHg)**      | PAM<br>≥70 | PAM<br><70      | Dopamina a<br><5 o<br>dobutamina a<br>cualquier<br>dosis | Dopamina a<br>dosis de 5- 15<br>o adrenalina a<br>≤0.1 o<br>noradrenalina<br>a ≤0.1 | Dopamina a dosis<br>>15 o adrenalina<br>a ≤0.1 o<br>noradrenalina a<br>≤0.1 |
| SNC<br>(Escala coma<br>Glasgow )                    | 15         | 13-14           | 10-12  | 6-9   | <6  |
| Renal<br>(creatinina mg/dL)                         | <1.2       | 1.2- 1.9        | 2.0- 3.4   | 3.5- 4.9  | >5.0  |

\*\*Fármacos vasoactivos administrados al menos durante 1 hora (dopamina, adrenalina o noradrenalina expresados en µg/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno. FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno (hace referencia a la proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado). SNC: Sistema nervioso central.

Modificada de Singer et al., JAMA (2016).<sup>16</sup>

### **1.5. Manejo ante sospecha de bacteriemia.**

Ante una sospecha de bacteriemia y síntomas o signos focales de infección, se recomienda la toma de muestras microbiológicas antes de iniciar antibioterapia empírica.<sup>17</sup> Para la extracción de los hemocultivos deben seguirse las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).<sup>1</sup> En términos generales, ante el más mínimo índice de sospecha de bacteriemia es justificado solicitar hemocultivos; teniendo en cuenta que la frecuencia de bacteriemia se incrementa en relación a la gravedad del cuadro clínico. Está descrito un 17-31% en los pacientes con sepsis y del 25-53% con shock séptico.<sup>2</sup>

### **1.6. Pronóstico.**

La bacteriemia de forma global está asociada a una mortalidad que varía entre 14 al 37%, dependiendo de ríos factores, entre los que se incluyen el origen o tipo de adquisición de la bacteriemia.<sup>18,19</sup> Según las diferentes series publicadas, la mortalidad global de bacteriemia nosocomial oscila entre el 27-37%.<sup>2,20</sup> Por otro lado, en el caso de la bacteriemia asociada a cuidados sanitarios, varía entre el 20-24%.<sup>2</sup> Cuando hablamos de la mortalidad en bacteriemia adquirida en la comunidad, varía según las publicaciones previas, pero se mantiene en un intervalo en torno a 11-16%.<sup>13</sup>

## **2- EL GÉNERO STAPHYLOCOCCUS.**

*Staphylococcus aureus*, coco grampositivo, es el principal objeto de estudio de esta tesis doctoral. Por ello, es obligado hablar inicialmente sobre las características

microbiológicas, epidemiológicas y patogénicas correspondientes al género *Staphylococcus*.

## 2.1. Descripción y características generales.

El género *Staphylococcus* está incluido recientemente en la familia *Staphylococcaceae*, dentro del orden *Bacillales*.<sup>21</sup> Incluye actualmente más de 40 especies diferentes; de ellas, 16 son encontradas comúnmente en humanos. Las especies que colonizan humanos de mayor importancia clínica son *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Staphylococcus aureus*. En la tabla 7 se exponen algunas especies de *Staphylococcus* de mamíferos y la relación entre producción de coagulasa y *clumping factor* o “factor de aglutinación” (*Fibrinogen-Binding Protein A*) y su potencial virulencia.<sup>22,23</sup> Esto confiere a *S. aureus* unas características microbiológicas y bioquímicas diferentes que permiten una indentificación precoz con ciertas técnicas de laboratorio, como se detallará más adelante.

Las bacterias del género *Staphylococcus* son cocos (bacterias de forma esférica) grampositivos, de 0.5 a 1.5  $\mu\text{m}$  de diámetro, que se agrupan de forma irregular.<sup>24</sup> Su nombre procede de la palabra *staphylé*, propuesta por el escocés Alexander Ogson en 1880, cuyo significado es “en racimo de uvas”. Este término hace referencia a la disposición que adquieren estos cocos grampositivos agrupados al ser visualizados por microscopio.<sup>25</sup>

Tabla 7. Especies de *Staphylococcus* en mamíferos, producción de coagulasa y *clumping factor* o “factor de aglutinación” (*fibrinogen-binding protein a*) y potencial virulencia.

| Huésped                  | Especies                  | Coagulasa | <i>Clumping factor</i> | Virulencia |
|--------------------------|---------------------------|-----------|------------------------|------------|
| Humanos y otros primates | <i>S. aureus</i>          | ++        | ++                     | +++        |
|                          | <i>S. epidermidis</i>     | -         | -                      | +          |
|                          | <i>S. capitis</i>         | -         | -                      | +/-        |
|                          | <i>S. caprae</i>          | -         | -                      | +/-        |
|                          | <i>S. saccharolyticus</i> | +/-       | -                      | -          |
|                          | <i>S. warneri</i>         | -         | -                      | -          |
|                          | <i>S. pasteurii</i>       | -         | -                      | -          |
|                          | <i>S. haemolyticus</i>    | -         | -                      | +          |
|                          | <i>S. hominis</i>         | -         | -                      | +/-        |
|                          | <i>S. lugdunensis</i>     | -         | +/-                    | +          |
|                          | <i>S. auricularis</i>     | -         | -                      | +/-        |
|                          | <i>S. saprophyticus</i>   | -         | -                      | +          |
|                          | <i>S. cohnii</i>          | -         | -                      | -          |
|                          | <i>S. xilosus</i>         | -         | -                      | -          |
|                          | <i>S. simulans</i>        | -         | -                      | -          |
| Carnívoros               | <i>S. schleiferi</i>      | +/-       | +                      | +          |
|                          | <i>S. intermedius</i>     | +         | -                      | ++         |
|                          | <i>S. felis</i>           | -         | -                      | ++         |

Modificado de Kloos et al., *Manual of Clinical Microbiology* 6ª ed: ASM Press (1995)<sup>22</sup>

## 2.2. Hábitat y colonización.

En la especie humana, *S. aureus* se encuentra principalmente colonizando las fosas nasales, sobre todo en adultos, además de la piel, incluyendo axilas y periné.<sup>26</sup> El porcentaje de individuos portadores nasales varía entre 10-40%, dependiendo si proceden de la comunidad o ambiente hospitalario, respectivamente. Ciertas poblaciones de personas que son portadores crónicos nasales pueden presentar un riesgo incrementado de infección y potencial desarrollo de especies de estafilococos multirresistentes (tales como SARM).<sup>27</sup> Entre las poblaciones portadores con más riesgo de infección, nos referimos a pacientes: con forunculosis de repetición, en programa de hemodiálisis, diálisis peritoneal o que sean sometidos a procedimientos quirúrgicos.<sup>28</sup>



## Características bioquímicas y fisiológicas de los estafilococos:<sup>29</sup>

- Bacterias inmóviles.
- No esporulados.
- Generalmente no poseen cápsula.
- Anaerobios facultativos.
- No requieren medios enriquecidos para crecer por lo general.
- La mayoría de las especies producen catalasa.
- Crecimiento rápido (en 18-24 horas).

Entre las diferentes especies del género, existen ciertas características que son exclusivas cuando se comparan unas con otras. Es el caso de *S. aureus*, cuya principal característica bioquímica distintiva es la producción de enzima coagulasa, que es exclusiva respecto al resto del género. También es destacable la morfología que adquiere *S. aureus* en el crecimiento. Después de 24 horas de incubación, crece formando colonias lisas, elevadas y de bordes enteros. Particularmente, estas colonias presentan una coloración pigmentada amarillenta o dorada, de la que deriva su nombre, junto con un halo de  $\beta$ -hemólisis o hemólisis completa (cuando crecen en medios de cultivo con sangre).<sup>30</sup>

### **3- STAPHYLOCOCCUS AUREUS.**

Nos centraremos a partir de ahora en *S. aureus*, ya que es el objeto de la tesis doctoral. Analizaremos por ello su particular estructura y características, métodos de diagnóstico e identificación y patogenia, así como mecanismos de resistencia.

### 3.1. Características principales.

- Pared celular. Estructuralmente es característica la composición de la pared celular. Del mismo modo que el resto de bacterias Gram-positivas, la pared celular se compone de peptidoglicano y ácidos teicoicos. Gracias a la composición con ácidos teicoicos, son estos últimos los que median la unión de *S. aureus* a superficies mucosas, llevado a cabo mediante uniones con especificidad a la fibronectina.<sup>31</sup>
- Proteínas de adhesión a la superficie. La mayoría de cepas de *S. aureus* presentan varias adhesinas de superficie, que les confieren adherencia a gran variedad de proteínas de matriz del hospedador. La mayoría están unidas de modo covalente al peptidoglucano de la pared celular en estafilococos y se denominan proteínas MSCRAMM (acrónimo traducido del inglés: componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de la matriz adhesivas).<sup>32</sup> Entre ellas destaca la denominada proteína A (utilizada como prueba específica de aglutinación para identificación). Existe otra proteína asociada a la pared celular, denominada como coagulasa. Puede ser encontrada como coagulasa libre o como ligada a la célula (*clumping factor*). La detección de coagulasa también es utilizado como método de identificación de *S. aureus*.<sup>31</sup>
- Membrana citoplasmática. Se compone de un complejo de proteínas, lípidos y una pequeña cantidad de carbohidratos. Actúa de barrera osmótica para la célula.<sup>31</sup>
- Cápsula. También denominada *slime* o cápsula mucoide; se trata de una capa de polisacáridos externos, que recubre algunas cepas de *S. aureus*. Su función es proteger a las bacterias al inhibir la fagocitosis de estos microorganismos por los leucocitos polimorfonucleares (PMN).<sup>31</sup>

- Capa de limo o biopelícula.<sup>33</sup> Descrita principalmente en estafilococos coagulasa-negativos (ECN), pero también se forman en *S. aureus*. Se trata de una biopelícula hidrosoluble laxa formada por polisacáridos, proteínas y pequeños péptidos. Esta sustancia extracelular une las bacterias a catéteres o biomateriales, de ahí su importancia respecto a la terapia antimicrobiana dirigida. Esta propiedad es particularmente importante para la supervivencia de los ECN.

### 3.2. Cultivo y aislamiento.

a) Examen directo: mediante la tinción de Gram, a partir de muestras extraídas de sangre, tejidos, líquidos, colecciones o abscesos de pus, evidenciando cocos grampositivos agrupados (sin poder diferenciar *S. aureus* de otros cocos grampositivos).<sup>30</sup>

b) Medios de cultivo. Como ya se ha mencionado en capítulo anterior el periodo de crecimiento de *S. aureus* es de 18-24 horas en medios no selectivos, además de la coloración dorada adquirida.<sup>30</sup> También descrito anteriormente la característica  $\beta$ -hemólisis (que comparte con algunos ECN) en el agar sangre de carnero. Cuando la muestra contiene mezcla de varios microorganismos, puede ser aislado de forma selectiva; utilizando medios especiales como el agar manitol-sal complementado con cloruro sódico al 7,5%, y de manitol.<sup>31</sup>

c) Identificación:<sup>24</sup>

- Detección de la catalasa.
- Prueba de la coagulasa.
- Proteína A: anticuerpo monoclonal frente proteína A.
- Producción de ADNasa termoestable: identificable mediante cultivo en medios que contengan ADN (verde-malaguita).

- Fermentación de manitol
- Electroforesis en campo pulsado (PFGE): elevado poder de discriminación y reproducibilidad.
- Métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real.
- Métodos moleculares de secuenciación: tales como el *multilocus sequence typing* o el *spa-typing*.
- Métodos proteómicos: tales como *MALDI* (siglas derivadas del inglés: desorción/ionización mediante láser asistida por matriz)

En la tabla 8 se expone un cuadro con las características bioquímicas que permiten diferenciar *S. aureus* de las principales especies patógenas de ECN.<sup>34</sup>

Tabla 8. Características bioquímicas de *S. aureus* respecto a otras especies patógenas de Estafilococos coagulasa negativos (*S. epidermidis* y *S. saprophyticus*).

| Propiedad                  | <i>S. aureus</i> | <i>S. epidermidis</i> | <i>S. saprophyticus</i> |
|----------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| Colonias pigmentadas       | +                | -                     | -                       |
| Producción de coagulasa    | +                | -                     | -                       |
| Proteína A                 | +                | -                     | -                       |
| Producción de ADNasa       | +                | -/variable            | -                       |
| Fermentación de manitol    | +                | -/variable            | -                       |
| Sensibilidad a novobiocina | -                | -                     | +                       |

Tomado de Pascual et al., *Infecciones Producidas Por Staphylococcus Aureus* (2009).<sup>34</sup>

### 3.3. Factores de virulencia de *S. aureus*.

a) Mecanismos de defensa contra la inmunidad innata.<sup>31</sup> Entre ellos están implicados la cápsula (provocando inhibición de proliferación de mononucleares), capa de limo y peptidoglucanos (inhibiendo la fagocitosis), ácidos teicoicos, y proteína A.

b) Toxinas estafilocócicas.

Citotoxinas.

Toxinas exfoliativas (ETA, ETB): implicados en el desarrollo del Síndrome de la piel escaldada estafilocócica, más prevalente en neonatos y niños menores de 1 año.<sup>35</sup>

Enterotoxinas: se han identificado 18 tipos (A a R). Actúan como superantígenos, estimulando la proliferación de linfocitos T y citosinas proinflamatorias, induciendo vómitos y diarrea.<sup>36</sup>

Toxina 1 del Shock tóxico (TSST-1). En la tabla 9 se exponen los criterios diagnósticos de Síndrome de Shock Tóxico estafilocócico.<sup>24,37</sup>

c) Enzimas secretadas: coagulasa, hialuronidasas, fibrinolisisina, lipasas, nucleasas.<sup>31</sup>

d) Hemolisinas:<sup>24</sup> destacan las  $\alpha$ - hemolisina,  $\beta$ - hemolisina,  $\gamma$ - hemolisina y la  $\delta$ - hemolisina. Un caso particular es la leucocidina de Panton- Valentine (que es homóloga a la  $\gamma$ - hemolisina); que se identifica en prácticamente todas las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) asociadas a las infecciones comunitarias.<sup>38</sup>

e) Resistencia a la meticilina: no está establecido la mayor virulencia en relación con cepas resistentes a la meticilina. Sin embargo, si está descrito la mayor morbimortalidad por infección por *S. aureus* resistentes a meticilina; en el que

juega un papel fundamental las comorbilidades del paciente y el tiempo de inicio de antibioterapia dirigida adecuada (metaanálisis en 2003).<sup>39,40</sup>. Este capítulo se desarrollará más profundamente más adelante.

Tabla 9. Criterios diagnósticos de Síndrome de shock tóxico estafilocócico

---

Síndrome de Shock Tóxico estafilocócico

---

Fiebre

Hipotensión

Exantema macular difuso con posterior descamación.

Al menos 3 de los siguientes órganos-sistemas afectados: hígado, hematológico, renal, membranas mucosas, gastrointestinal, muscular, sistema nervioso central.

Estudios serológicos negativos para sarampión, leptospirosis o fiebre de las Montañas Rocosas; o bien hemocultivos o cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) negativos para microorganismos diferentes a *S. aureus*.

---

Además de los anteriores, se incluyen como criterios clasificatorios:

Aislamiento de *S. aureus* en mucosas o en lugares habitualmente estériles.

Producción de superantígenos SST-asociados en aislamientos.

Ausencia de anticuerpos frente a la toxina en fase aguda de la enfermedad.

Desarrollo de anticuerpos específicos frente a la toxina en la fase convalecencia.

---

SST: Síndrome del Shock Tóxico Estafilocócico.

Modificado de McCormick et al., *Annu Rev Microbiol* (2001).<sup>37</sup>

---

### **3.4. Infecciones producidas por *S. aureus*.**

*S. aureus* es considerado como patógeno comensal (su reservorio natural es la piel y fosas nasales) y a su vez con capacidad de producir infección invasiva en humanos. Aproximadamente el 30% de la población está colonizado por *S. aureus*.<sup>41,42</sup> Se encuentra de forma habitual en piel y mucosas; pero en realidad la mayor importancia y prevalencia de aislamiento de *S. aureus* es en las fosas nasales (aislado mediante cultivo de frotis nasal). Existen tres patrones de portadores: portador persistente, portador intermitente y no portador. Entre los aislamientos de *S. aureus* en frotis nasal, entre un 10-35% corresponde a portadores persistentes, 20-70% portadores intermitentes, y entre 5-70% son no portadores.<sup>43</sup> Será desarrollado en capítulos posteriores la importancia de este hecho en relación con la resistencia a la meticilina.

La manifestaciones clínicas de la infección pueden ser secundarias a la acción directa de las toxinas (tales como las ya descritas leucocidina de Panton –Valentine y SST, así como el síndrome de la piel escaldada e intoxicación alimentaria), o bien, como consecuencia de la proliferación del germen, dando lugar a la formación de abscesos o destrucción tisular (en este grupo destacar las infecciones cutáneas, endocarditis, neumonía, empiema, osteomielitis y artritis séptica).<sup>31</sup>

#### 3.4.1. Síndrome de la piel escaldada estafilocócica (SPEE):

Descrita por primera vez en 1878 por Gottfried Ritter von Rittershain en una serie de 297 casos de lactantes menores de 1 año, con aparición de enfermedad exfoliativa ampollosa. Enfermedad rara en adultos, se produce tras colonización de mucosa o piel por *S. aureus* productor de la toxina ETA o ETB.<sup>24</sup> Se caracteriza por inicio brusco de eritema peribucal con extensión a toda la superficie corporal en las siguientes 48 horas. Se produce desprendimiento de la piel y poco después aparición de lesiones vesiculosas. En niños la mortalidad puede llegar al 5%, sin embargo en adultos puede llegar a ser hasta del 60%.<sup>31</sup> Existen dos formas de presentación clínica: afectación generalizada y localizada (o también denominada impétigo, más habitual en niños y lactantes).<sup>24</sup>

#### 3.4.2. Intoxicación alimentaria

La enfermedad se debe a la acción de la toxina bacteriana presente en los alimentos, más que en la capacidad de proliferación del microorganismo. Aparece en las siguientes 2-6 horas tras la ingesta, desarrollando un cuadro de malestar general, náuseas, vómitos, enterocolitis con diarrea acuosa sin productos patológicos, etc. Por regla general son cuadros autolimitados.<sup>44</sup>

### 3.4.3. Infecciones de piel y partes blandas

Espectro clínico muy variado, desde infección localizada superficial hasta afectación extensa y profunda grave, que pueden comprometer la vida. Además de los ya mencionados Síndrome del Shock Tóxico Estafilocócico, SPEE e impétigo (forma localizada del anterior, o sólo afectación cutánea a nivel de epidermis), se describen los siguientes:

- Impétigo: infección muy contagiosa de la epidermis. Predominantemente en niños, fundamentalmente en cara y extremidades. Inicialmente se observa una pequeña mácula, con desarrollo posterior de pústula sobre una base eritematosa. En ocasiones también se acompaña de lesiones vesiculosas.<sup>24</sup>
- Foliculitis: infección superficial localizada en el folículo piloso. Presenta una pápula con centro purulento. Sobre todo en cabeza, nalgas, espalda y extremidades.<sup>24</sup>
- Forúnculo: extensión de la infección iniciada por el folículo, hacia dermis y tejido celular subcutáneo. Predominantemente en cara, cuello, axilas y nalgas. Inicialmente nódulo indurado, doloroso, con drenaje espontáneo o no de material purulento. Cuando los forúnculos confluyen y se extienden hasta el tejido subcutáneo más profundo se denomina ántrax.<sup>24,31</sup>
- Hidrosadenitis supurativa: es una infección piógena de las glándulas sudoríparas apocrinas. Se manifiesta en forma de uno o varios forúnculos sobre todo en axilas, menos frecuente zona perineal y genital.<sup>24</sup>
- Mastitis: la incidencia de mastitis puerperal estafilocócica es de 2.5% y suele presentarse entre la segunda y tercera semana post-parto.<sup>45</sup> Se manifiesta como una tumefacción dolorosa en la mama afectada y eritematosa. La complicación más común es el absceso.<sup>24</sup>



- Infección de herida quirúrgica: *S. aureus* constituye la causa más frecuente de infección de heridas quirúrgicas y traumáticas (hasta un 30 % de los casos).<sup>46</sup> El inicio de signos y síntomas comienza a partir del segundo día: edema, eritema dolor y exudado purulento; así como fiebre.<sup>31</sup>
- Erisipela: normalmente producido por *Streptococcus pyogenes*, y excepcionalmente por *S. aureus*, enterococos y bacilos gramnegativos; se trata de una forma de celulitis de inicio hiperagudo, con la particularidad de aparición de placa eritematosa elevada.<sup>47</sup>
- Celulitis: definida como infección con afectación de dermis y tejido graso subcutáneo. *S. aureus* es el agente más prevalente en este tipo de infecciones de piel y partes blandas.<sup>48</sup>
- Fascitis, piomiositis: es la que mayor gravedad reviste, se considera piomiositis a la infección purulenta profunda del músculo estriado, con manifestación de absceso en la mayoría de ocasiones. Sin embargo se define fascitis necrotizante cuando la infección afecta la fascia y grasa subcutánea, con evolución tórpida sin tratamiento, produciendo en ocasiones necrosis extensa de piel, fascia y grasa subcutánea y músculo.<sup>49</sup> Predominantemente producido por *S. pyogenes*, aunque *S. aureus* puede estar involucrado, sobre todo cepas de SARM.<sup>24,50</sup>

#### 3.4.4. Infección osteoarticular

La osteomielitis (OM) es la infección del tejido óseo, de la que pueden clasificarse cuatro subtipos: aguda hematógena; vertebral (espondilodiscitis), asociadas a material de osteosíntesis, y crónica.<sup>24</sup> Aunque en la etiología de la OM pueden estar implicados varios microorganismos, pero el *S. aureus* es el más frecuentemente implicado en un porcentaje de 50 a 70% de los casos.<sup>51</sup>

- OM aguda hemat6gena: caracter6stica de la edad pedi6trica y poblaci6n anciana, se define como un primer episodio que responde a tratamiento m6dico (habitualmente parenteral) en las siguientes 6 semanas.<sup>52,53</sup> El cuadro cl6nico puede presentarse como cuadro s6ptico con fiebre, malestar general, sudoraci6n, dolor local y aparici6n de hemocultivos positivos hasta en un 50% de los casos.<sup>24</sup> El absceso de Brodie es un foco de osteomielitis estafiloc6cica que se localiza en la zona metafisaria de los huesos largos solo en la edad adulta.<sup>31</sup>
- Osteomielitis vertebral: por lo general infecci6n v6a hemat6gena que afecta a las cuerpos vertebrales y discos intervertebrales. *S. aureus* como agente causal en un 32-67% de los casos seg6n diferentes series.<sup>54</sup>
- Asociada a material de osteos6ntesis: se estima un 30% de prevalencia de infecciones por *S. aureus* asociadas a material de osteos6ntesis.<sup>55</sup>
- Infecciones de pr6tesis articulares: se pueden considerar tres tipos, la precoz (en las primeras semanas tras la cirug6a), tard6a (meses o a6os tras la cirug6a), o via hemat6gena secundaria a bacteriemia a partir de otro foco. El principal agente etiol6gico en la precoz es *S. aureus*, mientras que en la tard6a son los estafilococos coagulasa negativos.<sup>56</sup>
- Artritis s6ptica: *S. aureus* es la principal causa en ni6os peque6os y adultos que reciben inyecciones intraarticulares o con artropat6as graves.<sup>31</sup>

#### 3.4.5. Infecciones del tracto urinario

Se producen b6sicamente por v6a ascendente, principalmente secundarias a manipulaci6n urol6gica, o por v6a hemat6gena (m6s raro).

#### 3.4.6. Neumonía

En la actualidad la neumonía producida por *S.aureus* supone menos del 10% de casos documentados microbiológicamente de adquisición comunitaria. Sin embargo, se eleva la cifra a 20-30% en caso de neumonía de adquisición hospitalaria (nosocomial), lo que lo convierte en el patógeno más frecuente (con mayor proporción de cepas de SARM).<sup>57</sup>

#### 3.4.7. Bacteriemia

*S. aureus* es el segundo microorganismo más frecuente causante de bacteriemia.<sup>5</sup> Es considerada la causa más frecuente de bacteriemia nosocomial y asociada a cuidados sanitarios, junto con ECN.<sup>58,59</sup> Se describe una incidencia de 15-40 casos por cada 100000 habitantes/año, con una gran relevancia dada la elevada mortalidad asociada a la misma (15-25%).<sup>60,61</sup>

Así, en 2013 fue publicado un estudio multicéntrico de varios países donde se estudiaron 18000 casos de bacteriemia por *S. aureus* (BSA) con una incidencia anual de episodios producidos por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) de 24.2 por cada 100000 habitantes, mientras que de 1.9 correspondientes a SARM.<sup>60</sup> Se ha estimado una tasa aproximada de letalidad en torno al 20.3% en BSA (SASM 20.2%, SARM 22.3%).<sup>5</sup>

#### 3.4.8. Endocarditis infecciosa (EI)

*S. aureus* es la causa más frecuente de EI en el mundo, tanto sobre válvula nativa como válvula protésica precoz (en el primer año tras cirugía de recambio valvular).<sup>62</sup> Es una de las complicaciones más graves de la bacteriemia por *S. aureus*. Los factores de riesgos predisponentes para el desarrollo de EI son: alteraciones valvulares cardíacas adquiridas, uso de drogas por vía parenteral, ser portador de dispositivos intravasculares, la bacteriemia persistente, portador de prótesis valvulares o sometidos a terapia de

reemplazo renal. Se estima una incidencia anual de 2 a 6 por cada 100000 habitantes/ año en los últimos 30 años.<sup>24</sup> En la tabla 10 se exponen los criterios diagnósticos modificados de la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2015 para el diagnóstico de endocarditis infecciosa.<sup>63</sup> En esta misma guía se expone el concepto de endocarditis confirmada, posible y descartada:<sup>63</sup>

- Confirmada:
  - Demostración de aislamiento microbiológico en muestra histológica de la vegetación o absceso intracardiaco.
  - Dos criterios mayores, ó 1 criterio mayor y 3 menores, ó 5 criterios menores.
- Posible:
  - Un criterio mayor y uno menor, ó 3 criterios menores
- Descartada:
  - Diagnóstico alternativo confirmado.
  - Resolución de los síntomas en menos de 4 días sin tratamiento antibiótico.
  - Ausencia de evidencia histológica tras cirugía y/o autopsia, sin tratamiento antibiótico en los 4 días previos.

Tabla 10. Criterios diagnósticos de endocarditis infecciosa.

---

Criterios mayores

---

1. Aislamiento microbiológico en hemocultivos:

- Al menos 2 muestras separadas de hemocultivos positivos para *S. viridans*, *S. bovis (gallolyticus)*, grupo HACEK, *S. aureus*, enterococos adquiridos en la comunidad (en ausencia de foco primario).
- Dos hemocultivos positivos en muestras con diferencia de extracción de al menos 12 horas, ó 3 o la mayoría de 4 hemocultivos positivos con diferencia de extracción de al menos una hora entre ellos.
- Al menos un hemocultivo positivo de *Coxiella burnetti* o título >1/800 de AC IgG fase I para *Coxiella*.

2. Diagnóstico por imagen de EI:

- Imagen en ecocardiograma de: vegetación, absceso, pseudoaneurisma, aneurisma, perforación valvular, deshincia parcial de valvula protésica.
  - Actividad anómala en el sitio de implantación de valvula protésica (>3 meses) por 18F-FDG PET/CT o SPECT/TC.
  - Lesiones paravalvulares definitivas por TC cardiaco.
- 

Criterios menores

1. Factores predisponentes, como anomalía cardiaca o UDVP.
  2. Fiebre termometrada >38°C
  3. Fenómenos vasculares: embolia arterial mayor, infartos pulmonares séptico, aneurisma vascular micótico, hemorragia intracraneal, conjuntival, manchas de Janeway.
  4. Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nodo de Osler, manchas de Roth.
  5. Hemocultivo positivo que no cumple criterio mayor.
- 

EI: endocarditis infecciosa. FDG: fluorodesoxiglucosa. HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp. Ig: inmunoglobulina. PET: tomografía por emisión de positrones. SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica. TC: tomografía computarizada. UDVP: usuario de drogas por vía parenteral.

Modificado de Habib et al. (2016). Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Revista Española de Cardiología*, 69(1), 69.e1–69.e49<sup>63</sup>

---

### 3.4.9. Infecciones de Sistema Nervioso Central (SNC).

En este apartado incluimos las afectaciones de SNC producidas por *S. aureus*, tales como meningitis, absceso cerebral o empiema epidural, o asociado a procedimientos neuroquirúrgicos. La meningitis causada por *S. aureus* es rara, con una prevalencia del 1-9% del total de meningitis bacterianas.<sup>24</sup>

### 3.4.10. Infecciones de catéteres.

Ya desarrollado este apartado en la clasificación de las bacteriemias, dentro de las asociadas a catéter. La infección de catéteres endovasculares son producidas en su mayoría (superior al 50% de los casos) por estafilococos coagulasa negativos.<sup>31</sup>

### **3.5. Tratamiento de las infecciones producidas por *S. aureus***

#### 3.5.1. Consideraciones generales y principios de antibioterapia

Se considera de gran importancia en cuanto a mejor pronóstico, en relación al inicio precoz de un tratamiento antimicrobiano eficaz en toda infección grave, y en especial la infección estafilocócica.<sup>64</sup> Si en el momento de la presentación o en desarrollo de la infección, se consideran criterios de sepsis grave, ha de considerarse la dosis óptima de un antibiótico o bien, asociaciones; aquello que sea necesario para alcanzar la concentración sérica adecuada desde la primera dosis.<sup>65</sup>

Es importante determinar el foco de la infección, así como la afectación de determinados órganos; de cara a realizar un tratamiento antimicrobiano dirigido adecuado. Así mismo, juegan un papel importante la presencia o no de mecanismos de resistencia a antimicrobianos. Dependiendo del foco de infección, además del tratamiento antibiótico puede ser necesario realizar otros procedimientos. Este el caso de las infecciones de piel y partes blandas, que puede precisar el drenaje quirúrgico o no quirúrgico de las colecciones o abscesos, en su caso.<sup>66</sup> En otras situaciones, puede ser necesario la retirada de material protésico endovascular, válvula cardíaca, catéteres, etc.<sup>66,67</sup>

En cuanto a los fármacos antibacterianos, los betalactámicos juegan un papel importante en el tratamiento antiestafilocócico. Se han identificado aproximadamente un 90% de cepas de *S. aureus* que producen betalactamasas que inactivan a la penicilina. Los fármacos que presentan mayor actividad intrínseca frente a SASM son las penicilinas isoxazólicas (cloxacilina, oxacilina), los carbapenémicos, y las asociaciones de una penicilina con inhibidor de penicilinasas (estas dos últimas en menor medida que carbapenémicos). Las que menor actividad intrínseca poseen son cefoxitina, cefonicid,

ceftazidima, cefixima y ceftibuteno.<sup>65</sup> Sin embargo cefazolina (cefalosporina de primera generación) puede ser una alternativa a la cloxacilina frente a *S. aureus* en las cepas sensibles a meticilina.<sup>68,69</sup> En un meta-análisis de estudios observacionales reciente de 2018, Shi et al., concluyen que cefazolina es una alternativa válida en el tratamiento de la bacteriemia por SASM (en ausencia de diagnóstico de endocarditis), demostrando reducción significativa en mortalidad, menor recurrencia de bacteriemia en comparación con penicilinas antiestafilocócicas, además de ser más seguro en términos de hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.<sup>70</sup> Los betalactámicos son agentes bactericidas.<sup>71</sup> Se considera que concentraciones del antibiótico libre 4-5 veces por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) provocan su mayor efecto bactericida. Debido a esto se recomienda disminuir los intervalos entre las dosis.<sup>65</sup>

Tanto en el caso de betalactámicos como en el resto de grupos de antibióticos, en los últimos años han aparecido nuevos fármacos con actividad frente a *S. aureus*, pero con restricción en uso en cuanto a ficha técnica, dependiendo del tipo de infección y localización, así como necesidad de cobertura antimicrobiana de cepas resistentes a la meticilina o con otras resistencias a antimicrobianos. Es el caso por ejemplo de ceftarolina o ceftobiprol (cefalosporinas de quinta generación). En concreto ceftarolina, con actividad frente a SAMR, aprobada por la FDA en 2010 inicialmente para infección de piel y partes blandas y neumonía adquirida en la comunidad.<sup>72</sup> La eficacia de este fármaco ya ha sido evaluada mediante un metaanálisis reciente de 2017 de Cosimi et al., se observó el posible uso en el tratamiento de la infección por SARM grave, incluyendo EI y bacteriemia.<sup>73</sup>

En el caso de los glucopéptidos, principalmente vancomicina, presenta indicación en el tratamiento infecciones graves frente a SARM. Posee menor actividad bactericida frente a SASM que los betalactámicos.<sup>74</sup> Inhibe la síntesis de la pared celular, es

concentración dependiente y la CMI del fármaco influye en la respuesta favorable.<sup>75</sup> Daptomicina, es un lipopéptido que posee mayor capacidad bactericida y rapidez de acción frente a SARM, respecto a vancomicina. Daptomicina es altamente bactericida y su eficacia es dosis – dependiente.<sup>76</sup> Un caso particular es el de aquellas cepas de *S. aureus* que presentan una concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina superior a 1,50 mg/ dL, cuyo manejo será comentado en el apartado específico del tratamiento de las bacteriemias por *S. aureus*. Al igual que con los betalactámicos de reciente aparición, también en el grupo de los glupéptidos existen nuevas opciones terapéuticas de tratamiento frente a *S. aureus*. Entre ellas precisan mención dalbavancina, telavancina y oritavancina. Los tres fármacos presentan actividad frente a SARM con indicación en infección de piel y partes blandas.<sup>77-80</sup>

En el caso de linezolid, oxazolidinona que inhibe la síntesis proteica en la subunidad 50S del ribosoma, su actividad es principalmente bacteriostática frente a *S. aureus*. Puede ser utilizado tanto por vía intravenosa como oral con muy buena biodisponibilidad y una de sus principales indicaciones es en el tratamiento de la infección complicada de piel y partes blandas producidas por SARM.<sup>24</sup> Otro fármaco de aparición más reciente, como telizolid, tiene actividad frente a SARM y SASM e indicación para infección de piel y partes blandas.<sup>81</sup>

Otros fármacos, como tigeciclina (que es una gliciliciclina), actúa inhibiendo la subunidad 30S del ribosoma con actividad bacteriostática frente a SARM.<sup>65</sup> Cabe destacar también el papel desempeñado por clindamicina y cotrimoxazol como alternativas terapéuticas, ya que poseen actividad frente a SASM y SARM.<sup>66</sup> Las quinolonas fluoradas, tales como ciprofloxacino, son menos utilizadas en el tratamiento ya que presentan una menor actividad frente a *S. aureus*, al contrario que levofloxacino, que puede ser una opción terapéutica.<sup>24</sup>



### 3.5.2. Manejo terapéutico de la BSA:

En relación a la antibioterapia empírica en BSA, el tratamiento inicial ha de ser un agente con actividad bactericida frente a *S. aureus*, iniciado lo antes posible, sobre todo cuando la forma de presentación es con sepsis grave o shock (Nivel de evidencia C-Grado de recomendación III).<sup>5,82</sup> Cuando el aislamiento de SARM es poco probable y el paciente no presenta criterios de gravedad; el tratamiento empírico debe incluir, si es posible, un betalactámico con capacidad de inhibición de penicilinasas (cloxacilina), previa extracción de hemocultivos (A-II) y tratamiento preferentemente por vía endovenosa.

Cuando existe sospecha de bacteriemia por SARM (este hecho es más frecuente en caso de haber utilizado vancomicina en los 30 días previos, regiones con elevada prevalencia de cepas con CMI de vancomicina  $\geq 1.5$  mg/L, colonización previa por SARM, estar institucionalizado en residencia o en programa de hemodiálisis, o ser portador de úlceras crónicas) y/o paciente inestable; se recomienda el tratamiento inicial con:<sup>5</sup>

- Cloxacilina en tratamiento combinado con vancomicina (en ausencia de factores de riesgo a complicaciones con tratamiento con vancomicina, entre ellos el fracaso renal) (B-III)
- Daptomicina en monoterapia (en alérgicos a penicilina, fracaso renal establecido y/o antecedente previo de cepas de *S. aureus* con CMI de vancomicina  $\geq 1,5$  mg/L) (C-III)
- Uso combinado de cloxacilina con daptomicina (en caso de fracaso renal establecido y/o antecedente previo de CMI de vancomicina  $\geq 1,5$  mg/L) (C-III)

- Uso combinado de daptomicina con fosfomicina (con una evidencia limitada cuando se ha utilizado como tratamiento empírico).

Cuando nos enfrentamos ante un caso de BSA confirmada, podemos diferenciar las siguientes situaciones:<sup>5</sup>

a) BSA secundaria a un foco conocido. En este caso es necesario realizar medidas de control del foco y tratamiento específico. Por ejemplo, en caso de origen respiratorio el foco puede ser una neumonía, por tanto, en ocasiones, además del tratamiento antibiótico de la neumonía, puede requerir drenaje un empiema, etc. Cuando el origen es piel u partes blandas, también puede requerir de la necesidad de drenaje de absceso. Otras causas tratables pueden ser el foco urinario, neurológico, osteoarticular (puede llevar consigo la necesidad de retirada de material protésico o no), endovascular, foco endocárdico. La EI puede ser el foco inicial de la bacteriemia o también una metástasis séptica procedente de otro foco.

b) BSA primaria: es menos frecuente y es considerada cuando no existe foco identificado. Es más frecuente en BSA de adquisición comunitaria, y en concreto, cuando son causadas por SASM. Cabe la posibilidad, que a medida que transcurre la bacteriemia o días posteriores, pueda ser identificado un foco origen infeccioso, considerándose entonces como una BSA secundaria.

c) Bacteriemia relacionada con un catéter (BRC), pueda ser de origen nosocomial, asociada a cuidados sanitarios e incluso, comunitaria. Cuando existen datos de infección en el lugar de inserción del catéter (datos de infección local, infección en el punto de inserción, tunelización del acceso vascular, o exudado purulento, etc), se propone la retirada del mismo (A-II). El tratamiento farmacológico de elección de un episodio de

BRC causado por SASM es cloxacilina (B-I). Alternativamente, pueden ser tratados con daptomicina (A-I) u otro glicopéptido (B-II). Cuando el episodio de CRB es provocado por SARM, se opta por vancomicina de primera elección (B-II). Alternativamente, pueden ser tratados con daptomicina (A-I). Linezolid puede ser utilizado en el caso de contraindicación para los otros agentes (B-II).

En cualquiera de los tres tipos, con algunas excepciones, la duración de la antibioterapia sistémica ha de ser en un período no inferior a 14 días.<sup>5</sup>

### 3.5.3. Manejo terapéutico en BSA complicada.

Atendiendo al lugar afectado o localización de la infección a distancia, si procede, es preciso realizar medidas específicas de control del foco: desbridamiento cutáneo, drenaje/punción, cirugía, retirada de material protésico, con una duración estimada en este caso de antibioterapia sistémica no inferior a 6-8 semanas (según el foco).<sup>5</sup> Cuando el germen aislado es SASM, el tratamiento de elección (si no alergias) es cloxacilina a dosis de 2 gramos endovenoso cada 4 horas (o en perfusión continua) (A-I). El uso de antibioterapia combinada se recomienda (B-III) cuando presenta fiebre persistente, no mejoría clínica, BSA persistente, o cepas con CIM vancomicina  $\geq 1.5$  mg/L. En esta situación, la opción terapéutica puede ser la combinación de cloxacilina con daptomicina o con fosfomicina. Cuando el aislamiento es SARM, las opciones de terapia combinada pueden ser: daptomicina con cloxacilina (A-III), daptomicina con fosfomicina (A-III), imipenem con fosfomicina (A-III, alternativa como terapia de rescate en bacteriemia por SARM complicada pero con evidencia limitada), o vancomicina en monoterapia.<sup>5</sup> Como se ha mencionado anteriormente, la cefazolina es una opción válida con eficacia similar y reducción en mortalidad respecto a penicilinas antiestafilocócicas, con menor riesgo de toxicidad en bacteriemia por SASM.<sup>70</sup>

## **4- RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE S. AUREUS**

### **4.1. Mecanismos de resistencia antimicrobiana**

A lo largo de los años *S. aureus* ha desarrollado resistencia a la mayoría de clases de antibióticos, resultando de especial relevancia la resistencia de *S. aureus* a betalactámicos (sobre todo y de mayor importancia la resistencia a la meticilina), y los glucopéptidos.<sup>24</sup>

#### **4.1.1. Resistencia a betalactámicos.**

La resistencia a betalactámicos se basa en 3 mecanismos: inactivación enzimática por beta-lactamasas (penicilinasas), alteración de las proteínas fijadoras de la penicilina (PBPs), y el fenómeno de tolerancia (que implica que para la lisis y muerte del microorganismo precisa concentraciones más elevadas que las necesarias para inhibir su crecimiento).<sup>83</sup> En el caso concreto de la resistencia a la meticilina se produce por adquisición del gen *mecA* (y en menor medida por el gen *mecC*), que se encarga de codificar la proteína fijadora de penicilina 2, de tipo cromosómico, provocando resistencia a casi todo los betalactámicos (exceptuando a algunas cefalosporinas de cuarta generación).<sup>24</sup> Se expone más detalladamente el SARM en el apartado “Epidemiología de *S. aureus*” por la importancia en el manejo clínico en pacientes con infecciones de origen comunitarias o de origen nosocomial.

#### **4.1.2. Resistencia a glicopéptidos.**<sup>65</sup>

El desarrollo de resistencia a vancomicina puede deberse a la presencia del gen *vanA* (procedente de *Enterococcus*) o a la existencia de un engrosamiento de la pared

bacteriana. La causa más habitual de resistencia es por aumento de grosor de la pared bacteriana por disminución de la velocidad de recambio del peptidoglucano debido a una reducción de la actividad autolítica y/o una disfunción del gen *agr*. La mutación en el gen *rpoB* contribuye de forma importante en la resistencia. Se clasifican las cepas de *S. aureus* según resistencia en:

- Cepa VISA o GISA: resistencia intermedia a vancomicina o glicopéptido.
- VRSA: resistencia total a vancomicina

#### **4.2. Epidemiología de SARM.**

La prevalencia actual de SARM en España se cifra aproximadamente en un 27,6% del total de aislamientos de *S. aureus* según el octavo estudio multicéntrico nacional de 2014 y se ha mantenido estable en la última década (Cercenado et al.<sup>84</sup>).<sup>85</sup> Otro registro europeo ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) también data la incidencia anual de SARM en torno a 25-30% en los últimos años.<sup>86</sup>

En los últimos años, se ha producido un incremento en la prevalencia de infecciones por SARM de adquisición comunitaria, aunque previamente fue un patógeno de casi exclusivo origen nosocomial o relacionado con la atención sanitaria.<sup>83</sup> El estado de portador nasal de SARM juega un papel importante, cuyos factores asociados favorecedores son: exposición a antibioterapia, hospitalización prolongada, cirugía, estancia en UCI, procedencia de residencia, contacto estrecho con paciente colonizado o infectado por SARM, etc. En la tabla 11 se exponen las patologías infecciosas (y foco) más frecuentes según si el aislamiento de SARM es de adquisición comunitaria (SARM-CO) u hospitalaria (SARM-HO).<sup>24,83</sup>

Tabla 11. Diferencias en las manifestaciones clínicas de las infecciones por SARM de adquisición comunitaria u hospitalaria.

| SARM-HO   | SARM-CO   |
|---|---|
| Infección de localización quirúrgica.   | Infección de piel y partes blandas                |
| Bacteriemia primaria.   | Fascitis necrotizante                             |
| Bacteriemia secundaria, endocarditis.   | Otitis externa /media                             |
| Neumonía asociada a ventilación mecánica.   | Neumonía de la comunidad.                         |
| Infección de material de osteosíntesis  | Infecciones de heridas no quirúrgicas.            |
| Infección de úlceras por presión.   | Infecciones invasivas (meningitis, endocarditis). |
| Infección del tracto urinario en pacientes portadores de sonda urinaria permanente. | Bacteriemia.                                      |

SARM-CO: *S. aureus* resistente a la meticilina de adquisición comunitaria. SARM-HO: *S. aureus* resistente a la meticilina de adquisición hospitalaria.  
 Modificada de Pahissa et al., *Barcelona ICG Marge, SL*. 2009;1ª edición.<sup>83</sup>

Klebens et al., en artículo publicado en 2007; concluyen una serie de factores predisponentes en infecciones por SARM, que son similares a las evidencias más recientes.<sup>87,88</sup> Estos factores son:

- Edad avanzada
- Infecciones nosocomiales
- Asociadas a cuidados sanitarios
- Diabetes
- Inmunosupresión
- Procedimientos invasivos
- Ingreso o cirugía reciente
- Colonización o infección previa por SARM
- Tratamiento crónico domiciliario
- Diálisis

## **5- ESCALAS DE COMORBILIDAD Y PRONÓSTICAS EN BACTERIEMIA.**

La mortalidad en BSA presenta un porcentaje en torno al 15-25%.<sup>61</sup> A lo largo de los años en las últimas tres décadas se ha establecido la importancia de evaluar la gravedad inicial de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia, así como los factores de comorbilidad asociados predisponentes del propio paciente, que pueden influir de una manera u otra en el tratamiento o pronóstico del episodio de bacteriemia en cuestión. De ahí deriva la importancia de detectar casos potencialmente graves o fatales, para evitar la demora en el inicio de antibioterapia empírica precoz. Influyen factores tales como la edad, las enfermedades de base del paciente y la gravedad del enfermo que determinan la evolución y tratamiento de la BSA.<sup>24</sup> Varias de las escalas clásicas de comorbilidad o pronosticas están vigentes en la actualidad. En este apartado vamos a adentrarnos en profundidad en tres escalas que pueden utilizarse para estratificar a los pacientes: la primera, utilizada como un indicador de gravedad, el *Pitt Bacteraemia Score*, y las otras dos, utilizadas como marcadores de comorbilidad, el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) y el *Chronic Disease Score* (CDS).

### **1.1. *Pitt Bacteraemia Score.***

Todavía en uso desde que se describió en 1998, se considera un índice pronóstico de gravedad utilizado en infección, incluyendo bacteriemias. Varias publicaciones describen el valor de este índice relacionado con la gravedad del episodio de bacteriemia y mortalidad.<sup>89-91</sup> El índice pronóstico de Pitt (PBS, acrónimo derivado del inglés *Pitt Bacteraemia Score*) utiliza parámetros como la temperatura, presión arterial, nivel de consciencia o el fracaso respiratorio/ cardíaco para determinar la gravedad. En el Anexo

I se expone como calcular la puntuación según la versión inicial de 1998.<sup>92</sup> Un estudio suizo de 2017, valoró la relación entre la puntuación en dicho índice con la mortalidad a los 30 días de seguimiento en una muestra de 329 pacientes con BSA, demostrando un aumento de mortalidad en aquellos pacientes con una puntuación igual o mayor a 2 en el PBS.<sup>93</sup>

## **1.2.Índice de comorbilidad de Charlson**

1.2.1. Índice de Comorbilidad de Charlson clásico. El ICC es una escala descrita por primera vez por Charlson et al. en 1987.<sup>94</sup> Toma como punto de partida las patologías o comorbilidades del paciente (factores de riesgo cardiovascular, cardiopatías, neurológicas, trastornos crónico respiratorios, inmunodeficiencias, patologías oncohematológicas, etc), todo ello con intención de identificar pacientes con mayor riesgo de complicaciones en procesos agudos o mayor fragilidad global. Dicha escala consta de 19 ítems, y por cada patología se asigna una puntuación, como se expone en el Anexo II que presenta la escala original y cómo obtener la puntuación.<sup>94</sup> Cabe mencionar el estudio de Rhee et al. de 2009, que trató de comparar la eficacia del PBS, ICC y del APACHE II (acrónimo procedente del inglés *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*) como predictores de mortalidad por sepsis en pacientes ingresados en UCI.<sup>95</sup> Los tres índices se relacionaron independientemente con mortalidad por sepsis.

1.2.1. Índice de Comorbilidad de Charlson actualizado. Quan et al., en una publicación de 2011 propuso una versión del ICC actualizado, más simplificado y con menos variables, modificando las puntuaciones y suprimiendo algunas patologías, puesto que la gravedad y pronóstico de las diferentes patologías con las que se estima el ICC son



diferentes en la última década (como es el caso del SIDA) respecto a la original de 1987.<sup>96</sup> En el Anexo II se expone la forma de estimar el ICC actualizado.

### **5.3. Chronic Disease Score**

El CDS es una medida de comorbilidad basada en el número total de medicamentos prescritos para un paciente. Fue desarrollada por primera vez por Von Korff et al., y publicada en 1992 (referencia). Un panel de expertos multidisciplinario aplicó un sistema de puntuación predefinido según el uso de ciertos grupos de fármacos prescritos para uso crónico.<sup>97</sup> El índice contiene 24 categorías y se basa en los grupos de medicamentos utilizados en el tratamiento de diferentes enfermedades crónicas; según el sistema de codificación de *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Drug Classification System*. En el artículo de Putnam et al (2002) se describió la escala CDS como predictor de hospitalización en una muestra muy amplia de pacientes, con una aproximación de una puntuación igual o mayor de 7 relacionándose con ingreso hospitalario al año.<sup>98</sup> Se expone dicha escala en el Anexo II.



# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **HIPÓTESIS**

1. La BSA se ha asociado con una importante morbi-mortalidad a nivel global, pero la epidemiología de la BSA ha variado significativamente en las últimas décadas, por lo que es importante el conocimiento de la epidemiología local.
2. La mortalidad de la BSA parece estar en relación con diferentes determinantes, entre ellos la gravedad del proceso clínico en el momento del diagnóstico y la comorbilidad acompañante. Las escalas agregadas de gravedad, como PBS, y de comorbilidad, como el ICC, podrían ser de utilidad en la predicción de mortalidad en pacientes con *S. aureus*.
3. La escala ICC, clásicamente asociada con mortalidad en diversos escenarios, podría haber quedado desfasada debido al progreso de la medicina en el manejo de los factores que participan en su estimación. El ICC actualizado podría ser de utilidad en la estimación de riesgo de mortalidad en pacientes con BSA y su aplicación facilitaría la estimación de comorbilidad debido a su mayor simpleza que el ICC clásico.

## **OBJETIVOS**

### **1- Objetivo principal:**

Describir la epidemiología de la bacteriemia por *S. aureus* en el Complejo Asistencial de Salamanca, e identificar los factores de comorbilidad y pronósticos en pacientes con esta entidad.

### **2- Objetivos secundarios:**

2.1. Describir la epidemiología de la BSA en el Complejo Asistencial de Salamanca, incluyendo:

- a) Conocer las características clínicas, microbiológicas, factores predisponentes y evolutivos de los episodios de BSA.
- b) Describir la comorbilidad asociada a los episodios de BSA, incluyendo el cálculo del ICC clásico y actualizado..
- c) Conocer la frecuencia de mortalidad en BSA.

2.2. Describir los factores pronósticos de mortalidad en BSA.

2.3. Evaluar si la escala de gravedad PBS y la escala de comorbilidad ICC, son útiles en la predicción de mortalidad a 30 días en pacientes con BSA.

2.4. Evaluar si el ICC actualizado aporta mayor información en la predicción de mortalidad a 30 días que el ICC clásico.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**





# **1- POBLACIÓN Y LUGAR DE ESTUDIO.**

## **1.1 Diseño y ámbito de estudio**

El estudio se realizó en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, que es un hospital de tercer nivel que atiende un área de Salud de 400000 personas aproximadamente; contiene 900 camas de agudos y 110 de media-larga estancia.

Se realizó un estudio prospectivo observacional sin intervención, para el que se reclutó una muestra de pacientes mayores de 14 años ingresados entre abril de 2010 y agosto de 2015, con diagnóstico de bacteriemia verdadera por *S. aureus*, independientemente del servicio de origen, detectadas a su llegada a Urgencias o en planta de hospitalización. Se realizó un prospectivo durante 30 días. Se recogieron datos clínicos, microbiológicos y evolutivos.

Se incluyeron todos los casos notificados desde el Laboratorio de Microbiología de aislamiento de *S. aureus* con los criterios de definición de caso de bacteriemia, que será explicado en el apartado siguiente.

## **1.2. Metodología de la recogida de datos**

La detección de sospecha del caso se realizó por el laboratorio de microbiología a partir de los hemocultivos positivos para *S. aureus*, para determinar posteriormente si el caso de bacteriemia era clínicamente significativa. Se definió bacteriemia clínicamente significativa por *S. aureus* como el aislamiento de este microorganismo en uno o dos hemocultivos extraídos de sangre periférica con signos y síntomas indicativos de infección sistémica.<sup>4,99</sup>

Cabe destacar que, en más de una ocasión, uno o más episodios de bacteriemia por *S. aureus* corresponden a un mismo paciente en diferentes ingresos hospitalarios. Se consideraron distintos episodios infecciosos, puesto que el seguimiento de cada caso se realizó a 30 días de seguimiento. En la evolución de cada caso hasta los 30 días desde el hemocultivo positivo índice, se registró fecha de alta hospitalaria, presencia de bacteriemia persistente, necesidad de ingreso en UCI, y fallecimiento. Los pacientes que fueron alta antes de los 30 días desde la inclusión, se siguieron igualmente hasta los 30 días, de cara a ver la evolución hasta cumplir el mes desde el diagnóstico. Se consideró bacteriemia persistente, aquellos casos con persistencia de hemocultivos positivos para *S. aureus* tras 48-72 horas de tratamiento antibiótico dirigido.

Se registraron variables epidemiológicas (edad, sexo), comorbilidad (enfermedades de base, puntuación en Índice de Comorbilidad de Charlson, puntuación en escala CDS, etc), factores de riesgo de infección (tales como si portador de catéter vascular o no, dispositivos intravasculares, inmunosupresión...), microbiológicas (sensibilidad antimicrobiana, foco, etc), y presentación clínica del paciente.

Se recogieron las variables en un formulario de inclusión (se expone el formulario de recogida de datos en el Anexo III, y los datos fueron incorporados a una base diseñada para tal fin en Access de Microsoft. A continuación, se definen las variables más importantes (el resto de definiciones operativas de las variables no desarrolladas en este apartado pueden consultarse en el anexo IV).

### **1.3. Definición de variables.**

- a) Definición de caso de bacteriemia: se definió el caso de bacteremia cuando, en presencia de síntomas de infección sistémica (con o sin fiebre), se

extrajeron una pareja de hemocultivos y fueron positivos (uno o ambos) para *S. aureus*. La fecha de diagnóstico de bacteriemia fue la fecha de recepción de las muestras en el laboratorio de microbiología como figura en el informe microbiológico (que ha de coincidir con la fecha de extracción).

- b) Origen de la bacteriemia: comunitaria, nosocomial o asociada a cuidados sanitarios (criterios definidos en los primeros capítulos de la Introducción).
- c) Sensibilidad a meticilina: se obtuvieron los datos de sensibilidad a antibióticos de acuerdo con el informe del antibiograma del servicio de Microbiología. Clasificando la sensibilidad en tres grupos: sensible, intermedio, resistente o no sensible. Se determinaron los datos de sensibilidad o resistencia a oxacilina en los hemocultivos positivos para *S. aureus*. Se determinó la CMI para vancomicina medido en laboratorio mediante la prueba E-test.
- d) Antibiótico empírico y definitivo. Se consideró antibiótico empírico como aquel que se inició previamente al conocimiento del resultado de la sensibilidad del aislamiento con el fin de tratar la sospecha de infección sistémica. Se consideró antibiótico definitivo al que se instauró tras recibir los resultados de sensibilidad en el antibiograma.
- e) Escalas de comorbilidad. Se consideraron el ICC clásico y actualizado, y el CDS.(Anexo II)
- f) Escalas de gravedad. Se consideró el PBS (Anexo I).
- g) Mortalidad. Se consideró el fallecimiento por cualquier causa hasta los 30 días del hemocultivo índice.

## **2-PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS.**

El método de extracción de hemocultivos se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la SEIMC, donde recomiendan que el número de extracciones óptimo para la documentación de un episodio de bacteriemia sea de 2 a 3, utilizando siempre lugares diferentes de venopunción, separadas entre 10 a 20 minutos.<sup>100</sup> La recogida de muestras de sangre tras las venopunciones se realizó en los frascos del sistema Bactec (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA).

El sistema para procesamiento de las muestras microbiológicas fue el BACTEC 9420. El Bactec-9240 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) es un sistema automático conformado de incubador, detector y ordenador, con sistema de de agitación continua. Cuando el metabolismo bacteriano produce CO<sub>2</sub>, éste reacciona con un material fluorescente situado en el fondo del frasco del hemocultivo. Los fotosensores miden la cantidad de CO<sub>2</sub> producido por el microorganismo, que se corresponde con el nivel de fluorescencia. Esta medida es interpretada por el sistema de acuerdo con unos parámetros programados.<sup>13</sup>

A cada frasco de hemocultivo que el BACTEC detectaba positivo, se le realizaba una tinción de Gram para determinar la presencia y morfología de los microorganismos implicados. Los frascos aerobios se sembraron en placas de agar sangre, agar chocolate y agar Mc Conkey incubándose todas en aerobiosis a 35-37 °C y las dos primeras placas en CO<sub>2</sub>.

Los hemocultivos en los que se visualizaban cocos gram positivos se inoculaban directamente en paneles Wider gram positivos (Wider, Francisco Soria Melguizo, Madrid) para su identificación y estudio de sensibilidad.

En algunas ocasiones, se procedió a la identificación bacteriana directamente del frasco de hemocultivo mediante la técnica de espectrometría de masas MALDI-TOF (Brucker Daltonics, Leipzig, Alemania). Se trata de una técnica de identificación bacteriana basada en el perfil de proteínas mediante el espectrómetro de masas por tiempo de migración (tiempo de vuelo) con desorción/ionización laser asistida por una matriz. Es un método fiable y rápido de identificación. Se consideró aceptable el MALDI- TOF con un *score* mayor o igual a 2.

A las 18-24 horas de incubación se procedió a la lectura de las placas de cultivo y de los paneles Wider.

A las colonias crecidas en agar sangre se les realizó la prueba de catalasa y aglutinación para confirmar la identificación de *S. aureus*. En caso de duda se realizó la identificación proteómica mediante MALDI-TOF directamente de la colonia.

El estudio de sensibilidad a antimicrobianos se realizó mediante la técnica de microdilución (paneles Wider) o por difusión en disco, siguiendo las recomendaciones del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).<sup>101</sup>

En el método de microdilución se preparan diluciones del antimicrobiano en progresión geométrica con un medio de cultivo adecuado; posteriormente se inocula dicho medio y se incuba para permitir el crecimiento del microorganismo. Se realiza la lectura, determinando qué concentración causa la inhibición del crecimiento del microorganismo.<sup>102</sup>

Del halo de inhibición alrededor de los discos impregnados en antibióticos, el diámetro de la zona de inhibición (mm) permite correlacionar con la CMI y determinar una categoría de Susceptible, Intermedio o Resistente frente a cada antimicrobiano.

Se confirmó la concentración mínima inhibitoria (CMI) para vancomicina mediante la prueba E-test. En el método E-test (AB Biodisk, Suecia), una vez inoculada la placa de agar con el microorganismo, se coloca la tira de E-test sobre su superficie, provocando una difusión del antibiótico, creándose un gradiente exponencial de las concentraciones del antimicrobiano. Tras la incubación de las placas, se puede observar una zona de inhibición que determina la CMI.<sup>102</sup>

Se utilizó además, la prueba de expresión de gen *mecA* de la resistencia a la meticilina mediante una técnica de inmunocromatografía. La resistencia a la meticilina está mediada por el gen *mecA*, porque codifica la proteína de unión a la penicilina (PBP2A), que le confiere una clara disminución en la afinidad por los antibióticos betalactámicos.<sup>83</sup>

### **3- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.**

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra estudiada. Las variables cuantitativas continuas fueron expresadas como mediana (junto al cálculo del rango intercuartílico) y las variables categóricas como frecuencias (porcentaje).

En segundo lugar, se realizó un análisis comparativo entre grupos de acuerdo a mortalidad a 30 días, puntuación en ICC clásico igual o mayor de 3 puntos y puntuación en ICC actualizado igual o mayor de 4 puntos. Para comparar las variables categóricas se usaron pruebas  $\chi^2$  para evaluar si la diferencia encontrada en la frecuencia entre grupos resultaba estadísticamente significativa. Para las variables continuas, se utilizó la prueba t de Student para evaluar si la diferencia de medias entre grupos resultaba estadísticamente significativa. El grado de significación utilizado fue un valor  $P < 0.05$ .

Finalmente, los predictores de mortalidad a los 30 días en la muestra estudiada fueron evaluados mediante un análisis de regresión logística. Se realizó un modelo de regresión logística multivariable, donde se incluyeron las variables relevantes que presentaron asociación previa y consistentemente con mortalidad en la BSA, junto a otras variables biológicamente plausibles que presentaron una relación estadística potencial con la mortalidad a los 30 días (valores de P menor o igual a 0.20 en un análisis univariante): edad, origen de la bacteriemia, *Pitt bacteriemia score*, foco pulmonar, terapia empírica antimicrobiana adecuada, bacteriemia persistente e ICC. Este análisis incluyó el ajuste por gravedad, usando el PBS, y por comorbilidad, usando el ICC. La variable PBS se introdujo en los modelos como variable continua y como variable dicotómica (se utilizó un punto de corte que generó un grupo con una puntuación menor o igual a 1 y otro grupo con una puntuación mayor o igual a 2). Hay publicaciones que también han estudiado esta dicotomización y relación con mortalidad en bacteriemias, estableciendo el punto de corte aproximado en puntuación de 2 ó más como predictor de mortalidad.<sup>93</sup> Para el ajuste por comorbilidad, se utilizó tanto el ICC clásico como el ICC actualizado. Ambas variables fueron introducidas en modelos independientes como variable continua y como variable dicotómica. Para incluir el ICC clásico como variable dicotómica se utilizó un punto de corte que generó un grupo con una puntuación menor o igual a 2 y otro grupo con una puntuación mayor o igual a 3, como ya se ha utilizado en estudios previos, en los que un valor mayor o igual a 3 ha presentado asociación estadística significativa con mortalidad a 30 días. Estos trabajos son los de Lesens et al (2003) y Lu et al (2013), entre otros.<sup>103,104</sup> Para incluir el ICC actualizado como variable dicotómica se utilizó un punto de corte que generó un grupo con una puntuación menor o igual a 3 y otro grupo con una puntuación mayor o igual a 4. Debido a la falta de referencias en cuanto al punto de corte óptimo para el ICC actualizado, se realizaron



simulaciones con intención de estratificar mejor a la población de la muestra en relación con la mortalidad a los 30 días de seguimiento. Para ello, se analizó por separado la relación entre mortalidad y el ICC actualizado usando diferentes valores de punto de corte (2, 3 y 4), y se seleccionó el valor de corte mayor o igual a 4. Las escalas de gravedad (PBS) y de comorbilidad (ICC clásico y actualizado) fueron incluidos en los modelos finales, independientemente de la significación obtenida en el análisis univariante previo. Las variables con potencial colinealidad con PBS o ICC no fueron incluidas en el modelo (por ejemplo, shock, SDRA o comorbilidades individuales). Las asociaciones se muestran como odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95%.

El ajuste global del modelo, la calibración del modelo y la validez predictiva fueron evaluados utilizando el criterio de información de Akaike (AIC), la prueba de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow y el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*, característica Operativa del Receptor), respectivamente.<sup>105,106</sup> El P valor con resultado igual o inferior a 0.05 fue considerado como significativo. Para la realización del análisis estadístico se utilizó el software SPSS (versión 24, IBM Corporation, Armonk, NY, EE. UU.).



# **RESULTADOS**

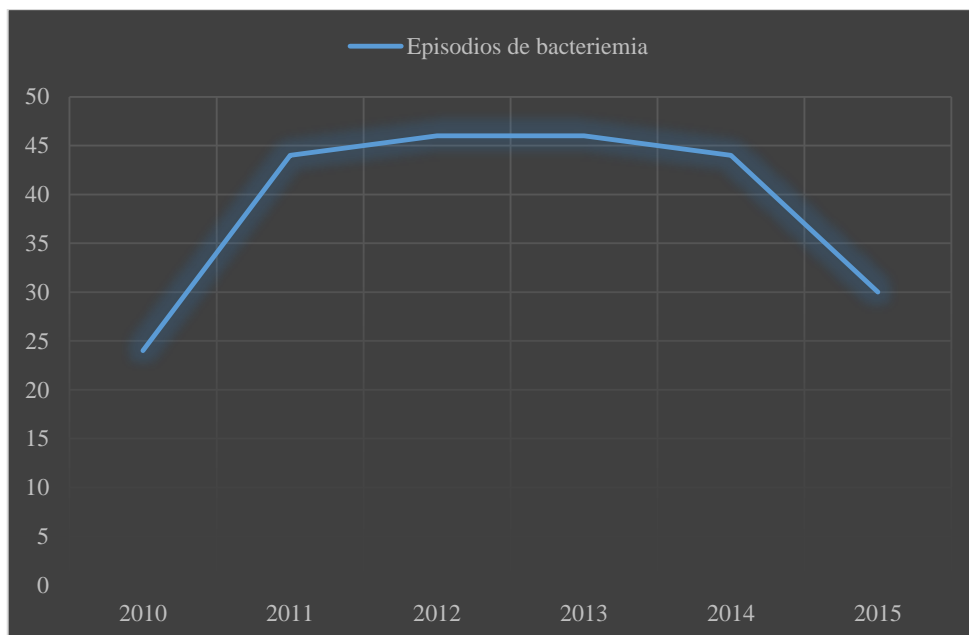


En el período comprendido entre el 5 de agosto 2010 a 30 de julio de 2015 en el Hospital Universitario de Salamanca, se incluyeron 257 episodios de BSA en un total de 239 pacientes. Se analizó la distribución de los episodios de BSA por cada año de estudio.

En cada periodo fueron los siguientes (Figura 2):

- Agosto a diciembre de 2010: 24 episodios.
- Enero a diciembre de 2011: 44 episodios.
- Enero a diciembre de 2012: 46 episodios.
- Enero a diciembre de 2013: 46 episodios.
- Enero a diciembre de 2014: 44 episodios.
- Enero a julio de 2015: 30 episodios.

Figura 2. Distribución de los episodios de bacteriemia por período de estudio.



De estos resultados se evidencia que el número de bacteriemias registradas en el período de estudio fue uniforme por años.

# **1- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.**

## **1.1.Edad y sexo.**

En la tabla 12 se describe la edad y sexo de los pacientes del estudio. La mediana de edad de la muestra fue 78.2 años con rango intercuartílico (RIQ) de 16.2. El 65% de la muestra estaba constituido por hombres y el 35% por mujeres. Un 79.8% de los pacientes de la muestra presentaban edad igual o superior a 65 años.

Tabla 12. Características demográficas básicas de la muestra estudiada (N=257).

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| Edad (años), mediana (RIQ) | 78.2 (16.2) |
| Edad > o igual a 65        | 205 (79.8)  |
| Sexo: varón                | 167 (65.0)  |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje), salvo en donde se indica.

## **1.2.Procedencia de los casos.**

Se clasificaron los servicios o áreas de hospitalización en cinco grupos, correspondientes al lugar donde se extrajeron los hemocultivos en el momento de la sospecha o detección del caso de bacteriemia:

- Servicios de Área Médica: incluye todos los servicios de hospitalización en planta (Medicina Interna, Cardiología, Nefrología, etc.) a excepción de los servicios onco-hematológicos.
- Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): incluyendo la UCI coronaria y UCI Cardiaca.
- Servicios onco-hematológicos: Oncología y Hematología
- Servicios quirúrgicos
- Servicio de Urgencias

En la tabla 13 se describe la procedencia de los casos. Como puede observarse, la mayoría de los casos se detectaron en servicios médicos: 174 (67.7%). En segundo lugar, 31 casos (12.1%) en UCI. El resto se detalla en dicha tabla.

Tabla 13. Servicios de procedencia de los casos de bacteriemia en el momento del diagnóstico (N=257).

|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| Servicios de área médica      | 174 (67.7) |
| Unidad de Cuidados Intensivos | 31 (12.1)  |
| Servicios onco-hematológicos  | 22 (8.6)   |
| Servicios quirúrgicos         | 22 (8.6)   |
| Servicio de Urgencias         | 8 (3.1)    |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje).

### 1.3. Origen de la bacteriemia.

En la tabla 14 se muestra el lugar de origen o adquisición de la bacteriemia, observándose que un 59.9% de los casos fueron nosocomiales o estuvieron relacionados con cuidados sanitarios. Ciento tres casos (40.1%) restantes fueron de origen comunitario.

Tabla 14. Origen de los episodios de bacteriemia en la muestra estudiada (N=257).

|  |            |
|--|------------|
| Adquirida en la comunidad                  | 103 (40.1) |
| Nosocomial/ Asociada a cuidados sanitarios | 154 (59.9) |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje).

### 1.4. Comorbilidad.

En la tabla 15 se puede ver que los casos presentaban elevada comorbilidad con una mediana de 3 puntos (RIQ 3) en el ICC clásico y de 2 (RIQ 4) en el ICC actualizado.

Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron: insuficiencia cardiaca congestiva en 74 casos (28.8%), enfermedad renal crónica en 67 (26.1%) y diabetes mellitus en 51 casos (19.8%). El resto de comorbilidades se describen en la tabla 15.

Tabla 15. Comorbilidad asociada a los episodios de bacteriemia (N=257).

|   |            |
|---|------------|
| Cardiopatía isquémica tipo IAM                          | 39 (15.2)  |
| Insuficiencia Cardíaca Congestiva                       | 74 (28.8)  |
| Enfermedad arterial periférica                          | 35 (13.6)  |
| Enfermedad Cerebrovascular                              | 40 (15.6)  |
| Hemiplejía o paraplejía residual                        | 18 (7.0)   |
| Demencia  | 41 (16.0)  |
| Neumopatía crónica                                      | 36 (14.0)  |
| Enfermedad del tejido conectivo                         | 18 (7.0)   |
| Úlcus gastroduodenal                                    | 31 (12.1)  |
| Hepatopatía leve  | 6 (2.3)    |
| Diabetes sin afectación de órganos diana                | 51 (19.8)  |
| Enfermedad renal moderada - grave                       | 67 (26.1)  |
| Diabetes con afectación de órganos diana                | 39 (15.2)  |
| Tumor sólido sin metástasis                             | 35 (13.6)  |
| Leucemia aguda o crónica                                | 10 (3.9)   |
| Linfoma   | 4 (1.6)    |
| Cualquier neoplasia maligna sin metástasis <sup>1</sup> | 44 (17.1)  |
| Hepatopatía crónica moderada-grave                      | 13 (5.1)   |
| Tumor sólido con metástasis                             | 27 (10.5)  |
| SIDA  | 2 (0.8)    |
| Puntuación ICC clásica, mediana (RIC)                   | 3 (3)      |
| Puntuación ICC clásica $\geq 3$                         | 161 (62.6) |
| Puntuación ICC actualizada, mediana (RIC)               | 2 (4)      |
| Puntuación ICC actualizada $\geq 4$                     | 89 (34.6)  |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje), salvo en donde se indica.  
 IAM= infarto agudo de miocardio. SIDA= síndrome de inmunodeficiencia adquirida. ICC= índice de comorbilidad de Charlson.  
 RIC= rango intercuartílico.

<sup>1</sup> Incluye leucemia y linfoma.

## 1.5. Factores de riesgo.

En la tabla 16 se exponen las características o factores de riesgo previos o en el momento de detección del caso de bacteriemia. Ciento cincuenta y seis casos (60.9%) había presentado manipulación o procedimiento invasivo previo. Por orden de frecuencia decreciente: presencia de catéter vascular en 148 (57.6%) casos, sondaje vesical en 106 (41.2%), ingreso hospitalario previo en 87 (33.9%) y antibioterapia previa en 83 (32.3%). El resto de factores se describen en la tabla 21.



Tabla 16. Factores de riesgo o características de los pacientes en el momento de detección del caso de bacteriemia (N=257).

|  |            |
|--|------------|
| Cirugía previa                                   | 43 (16.7)  |
| Estancia en UCI previa                           | 23 (8.9)   |
| Intubación/ventilación mecánica previa           | 11 (4.3)   |
| Manipulación/procedimiento invasivo previo       | 156 (60.9) |
| Portador de dispositivo intravascular permanente | 45 (17.5)  |
| Sondaje vesical                                  | 106 (41.2) |
| Catéter de diálisis                              | 34 (13.2)  |
| Tratamiento inmunosupresor previo                | 56 (21.8)  |
| Neutropenia                                      | 11 (4.3)   |
| Presencia de catéter vascular                    | 148 (57.6) |
| Portador de catéter venoso central               | 77 (30.0)  |
| Ingreso hospitalario en los 30 días previos      | 87 (33.9)  |
| Tratamiento antibiótico los 30 días previos      | 83 (32.3)  |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje).

UCI= Unidad de Cuidados Intensivos.

## 1.6. Presentación clínica.

En la tabla 17 se explican las características clínicas y bioquímicas en el momento del diagnóstico. La mayoría de los casos (82.7% del total) presentaron temperatura axilar superior a 37.8 °C en las 24 horas previas al hemocultivo positivo o durante la toma del mismo. Por otro lado, y en relación a la gravedad del cuadro clínico: 64 casos (24.9%) cursaron con shock séptico, 36 (14.0%) con CID y 49 (19.1%) con un SDRA. Además, la mediana de la puntuación en PBS fue 1, con un RIQ de 4. Cien casos (39.1%) de bacteriemia presentaron un PBS mayor o igual a 2. En la tabla se expone la mediana del valor proteína C reactiva (PCR) y recuento leucocitario en el momento del diagnóstico.

Tabla 17. Situación y características bioquímicas en la presentación clínica al diagnóstico del caso de bacteriemia (N=257).

|   |             |
|---|-------------|
| Fiebre  | 224 (87.2)  |
| Shock   | 64 (24.9)   |
| CID   | 36 (14.0)   |
| SDRA  | 49 (19.1)   |
| Puntuación PBS, mediana (RIQ)                                 | 1 (4)       |
| PBS $\geq$ 2 puntos   | 100 (39.1)  |
| Valores analíticos (día 1)                                    |             |
| Recuento leucocitos $\times 10^3/\mu\text{l}$ , mediana (RIQ) | 11.2 (7.6)  |
| Proteína C reactiva, mg/dl, mediana (RIQ)                     | 12.9 (22.2) |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje), salvo en donde se indica.  
 CID= coagulación intravascular diseminada. SDRA= síndrome de distress respiratorio del adulto. PBS= Pitt Bacteraemia Score. RIQ= rango intercuartílico.

### 1.7. Características microbiológicas.

En la tabla 18 se expone el foco infeccioso origen de la bacteriemia, así como los aspectos de sensibilidad a la meticilina, CMI de vancomicina y aquellos casos en los que el tratamiento antibiótico empírico inicial fue correcto de acuerdo con la sensibilidad a antimicrobianos de la cepa aislada. Como se puede observar, en 69 casos (26.7%) el foco fue desconocido o la bacteriemia fue primaria, en 46 casos (17.9%) el origen fue respiratorio/pulmonar y en 40 casos (15.6%) se asoció a catéter vascular.

En relación a la resistencia a antimicrobianos, 79 (30.9%) casos presentaron resistencia a la meticilina y 177 (69.1%) fueron sensibles a meticilina. La CMI de vancomicina en las cepas aisladas de *S. aureus* responsables de la bacteriemia fue mayor de 1 en 39 casos (29.8%). En 180 (70.0%) casos la antibioterapia empírica utilizada fue correcta.

Tabla 18. Características microbiológicas de los episodios de bacteriemia (N=257).

| Sensibilidad a meticilina      |            |
|--------------------------------|------------|
| SARM                           | 79 (30.9)  |
| SASM                           | 178 (69.1) |
| Foco                           |            |
| Desconocido                    | 69 (26.8)  |
| Pulmonar                       | 46 (17.9)  |
| Catéter                        | 40 (15.6)  |
| Endovascular                   | 37 (14.4)  |
| Piel y partes blandas          | 30 (11.7)  |
| Urinario                       | 13 (5.1)   |
| Endocarditis                   | 12 (4.7)   |
| Articular                      | 12 (4.7)   |
| Otros                          |            |
| CMI Vancomicina >1             | 39 (29.8)  |
| Tratamiento empírico apropiado | 180 (70.0) |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje).

SARM= *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. SASM = *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. CMI= Concentración mínima inhibitoria

Considerando la importancia epidemiológica que conlleva, en la tabla (19) se expone la frecuencia de los episodios de bacteriemia causadas por SARM y su origen (comunitario o nosocomial/ asociado a cuidados sanitarios), observándose un 26.6% de los casos por SARM de origen comunitario. Por el contrario, cuando hablamos de bacteremias por SASM, el origen comunitario fue en el 45.8% de los casos.

Tabla 19. Distribución de los episodios de bacteriemia según su origen y sensibilidad a meticilina (N=257).

| Origen de la bacteriemia                  | SASM (n=177) | SARM (n=79) | P valor |
|---|--------------|-------------|---------|
| Comunitario                               | 81 (45.8)    | 21 (26.6)   | 0.004   |
| Nosocomial/asociado a cuidados sanitarios | 96 (54.2)    | 58 (73.4)   |         |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje).

SARM= *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. SASM = *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

## 1.8. Evolución de los casos.

En el seguimiento a los 30 días desde el episodio índice de BSA, un total de 65 casos (25.3%) fallecieron. Además, 36 casos (14.0%) presentaron metástasis séptica por vía hematógena tras el episodio de bacteriemia pese a antibioterapia.

El número de episodios con evolución tórpida que presentaron bacteriemia persistente tras 48-72 horas de antibioterapia correcta dirigida según antibiograma fue de 49 (19.1%), que ingresaron en UCI fue de 33 (12.9%), y que necesitaron ventilación mecánica posterior fue de 28 (10.9%). Se exponen los resultados en la tabla 20.

Tabla 20. Evolución de los episodios de bacteriemia a 30 días de seguimiento (N=257).

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| Muerte en seguimiento a 30 días | 65 (25.3) |
| Metástasis séptica              | 36 (14.0) |
| Bacteriemia persistente         | 49 (19.1) |
| Ingreso en UCI posterior        | 33 (12.9) |
| Ventilación mecánica posterior  | 28 (10.9) |

Los datos muestran frecuencia (porcentaje).

UCI= Unidad de Cuidados Intensivos.

## **2-VARIABLES ASOCIADAS CON MORTALIDAD A 30**

### **DÍAS.**

En comparación con los supervivientes, los pacientes que murieron en el seguimiento a los 30 días de los episodios de BSA fueron significativamente mayores (edad media 81.3 vs. 77.5 años), y significativamente más casos presentaron antecedentes de infarto de miocardio (25% frente a 12%), insuficiencia cardíaca congestiva (43 % frente a 24%) y enfermedad pulmonar crónica (22% frente a 12%). La mediana de la puntuación de ICC clásico e ICC actualizado fueron más altas en los pacientes que

fallecieron. Entre los pacientes que fallecieron, fue más frecuente tener una puntuación en ICC clásico de 3 o más puntos, aunque estas diferencias no fueron significativas. Sin embargo, fue significativamente más frecuente tener una puntuación en ICC actualizado de 4 o más puntos entre los pacientes que fallecieron (46% frente al 31% de los que sobrevivieron).

Los pacientes que murieron estaban significativamente más gravemente enfermos (en el momento del diagnóstico) de acuerdo con el valor de PBS  $\geq 2$  puntos (60% frente a 32%); y presentaron frecuencias significativamente mayores de shock (51% frente a 16%), SDRA (40% frente a 12%) y coagulación intravascular diseminada (26% frente a 10%). En el grupo de fallecidos la frecuencia de bacteriemia persistente fue significativamente mayor (28% frente a 16%). El resto de variables y su asociación con mortalidad se expone en la tabla 21, así como *P* valor de la significación estadística.

Tabla 21. Análisis univariante entre las variables registradas y mortalidad a los 30 días.

|   | Muerte a los 30 días de seguimiento |              | P        |
|---|-------------------------------------|--------------|----------|
|   | No<br>(n=192)                       | Sí<br>(n=65) |          |
| Edad (años)   | 77.5 (17.8)                         | 81.3 (12.8)  | 0.004    |
| Sexo: varón   | 122 (63.5)                          | 45 (69.2)    | 0.4      |
| Origen de la bacteriemia: adquirida en la comunidad | 71 (37.0)                           | 32 (49.2)    | 0.08     |
| ICC clásico   | 3 (3)                               | 3 (4)        | 0.2      |
| ICC clásico $\geq 3$                                | 119 (62.0)                          | 42 (64.6)    | 0.7      |
| ICC actualizado                                     | 2 (3)                               | 3 (3)        | 0.14     |
| ICC actualizado $\geq 4$                            | 59 (30.7)                           | 30 (46.2)    | 0.02     |
| Procedimientos invasivos previos                    | 119 (62.3)                          | 37 (56.9)    | 0.4      |
| Catéter vascular                                    | 112 (58.3)                          | 36 (55.4)    | 0.7      |
| Catéter central                                     | 63 (32.8)                           | 14 (21.5)    | 0.09     |
| Sondaje urinario previo                             | 75 (39.1)                           | 31 (47.7)    | 0.222    |
| Ingreso previo (30 días)                            | 67 (34.9)                           | 20 (30.8)    | 0.5      |
| Tratamiento antibiótico previo (30 días)            | 61 (31.8)                           | 22 (33.8)    | 0.8      |
| Tratamiento inmunosupresor                          | 41 (21.4)                           | 15 (23.1)    | 0.8      |
| Cirugía previa                                      | 34 (17.7)                           | 9 (13.8)     | 0.5      |
| Neutropenia   | 7 (3.6)                             | 4 (6.2)      | 0.5      |
| Foco de bacteriemia: pulmonary                      | 28 (14.6)                           | 18 (27.7)    | 0.02     |
| Shock al diagnóstico                                | 31 (16.1)                           | 33 (50.8)    | < 0.0001 |
| CID al diagnóstico                                  | 19 (9.9)                            | 17 (26.2)    | 0.001    |
| SDRA al diagnóstico                                 | 23 (12.0)                           | 26 (40.0)    | < 0.0001 |
| Puntuación en <i>Pitt Bacteraemia Score</i>         | 1 (3)                               | 3 (4)        | < 0.0001 |
| Pitt Bacteraemia Score: $\geq 2$                    | 61 (31.9)                           | 39 (60.0)    | < 0.0001 |
| Metástasis séptica a distancia                      | 27 (14.1)                           | 9 (13.8)     | 1        |
| Bacteriemia persistente                             | 31 (16.1)                           | 18 (27.7)    | 0.04     |
| Tratamiento antibiótico empírico correcto           | 138 (71.9)                          | 42 (64.6)    | 0.3      |
| <i>S.aureus</i> resistente a metilina               | 55 (28.6)                           | 24 (37.5)    | 0.2      |
| CIM vancomicina >1                                  | 29 (30.5)                           | 10 (27.8)    | 0.8      |
| Ingreso en UCI posterior                            | 24 (12.5)                           | 9 (14.1)     | 0.7      |
| Necesidad de ventilación mecánica posterior         | 19 (9.9)                            | 9 (14.1)     | 0.4      |

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas (relativas) y las variables cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

Abreviaturas: ICC = índice de comorbilidad de Charlson. CID = coagulación intravascular diseminada. SDRA = síndrome de distress respiratorio agudo. CIM = concentración inhibitoria mínima. UCI = unidad de cuidados intensivos.

### **3- VARIABLES RELACIONADAS CON ICC CLÁSICO.**

Se realizó un análisis univariante de las características de los pacientes con BSA según el valor de la puntuación en el ICC clásico, categorizado en menor o igual a 2 frente a mayor o igual a 3.

Los pacientes con puntuación mayor o igual a 3 en el ICC clásico presentaron frecuencias significativamente mayores de: bacteriemia nosocomial (67% frente a 48%), procedimientos invasivos (66% frente a 53%), ingreso previo (39% frente a 25%), tratamiento inmunosupresor previo (26% frente a 15%) y, como era de esperar, comorbilidades asociadas. La mortalidad en el seguimiento a los 30 días no presentó diferencia significativa entre el grupo con una puntuación mayor o igual a 3 y aquellos con puntuación menor de 3. En la tabla 22 se expone el resto de variables y la asociación con el valor de puntuación en ICC clásico categorizado.

Tabla 22. Análisis univariante de las diferencias en las características de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* según el índice de comorbilidad de Charlson clásico categorizado.

|   | Puntuación en ICC clásico |                | P     |
|---|---------------------------|----------------|-------|
|   | ≤ 2<br>(n=96)             | ≥ 3<br>(n=161) |       |
| Edad (años)                                   | 79.5 (19.6)               | 77.6 (14.2)    | 0.4   |
| Sexo: varón                                   | 57 (59.4)                 | 110 (68.3)     | 0.1   |
| Origen bacteriemia: adquirido en la comunidad | 50 (52.1)                 | 53 (32.9)      | 0.002 |
| Procedimientos invasivos previos              | 50 (52.6)                 | 106 (65.8)     | 0.04  |
| Catéter vascular                              | 48 (50.0)                 | 100 (62.1)     | 0.06  |
| Catéter central                               | 20 (20.8)                 | 57 (35.4)      | 0.01  |
| Sondaje urinario previo                       | 39 (40.6)                 | 67 (41.6)      | 0.9   |
| Ingreso previo (30 días)                      | 24 (25.0)                 | 63 (39.1)      | 0.02  |
| Tratamiento antibiótico previo (30 días)      | 24 (25.0)                 | 59 (36.6)      | 0.05  |
| Tratamiento inmunosupresor                    | 14 (14.6)                 | 42 (26.1)      | 0.03  |
| Cirugía previa                                | 13 (13.5)                 | 30 (18.6)      | 0.3   |
| Ingreso en UCI previo                         | 10 (10.4)                 | 13 (8.1)       | 0.5   |
| Ventilación mecánica previa                   | 4 (4.2)                   | 7 (4.3)        | 1     |
| Neutropenia                                   | 1 (1.0)                   | 10 (6.2)       | 0.06  |
| Foco de bacteriemia: pulmonar                 | 12 (12.5)                 | 34 (21.1)      | 0.08  |
| Shock al diagnóstico                          | 23 (24.0)                 | 41 (25.5)      | 0.8   |
| CID al diagnóstico                            | 12 (12.5)                 | 24 (14.9)      | 0.6   |
| SDRA al diagnóstico                           | 14 (14.6)                 | 35 (21.7)      | 0.2   |
| Puntuación en <i>Pitt Bacteraemia Score</i>   | 1 (4)                     | 1 (4)          | 0.4   |
| <i>Pitt Bacteraemia Score</i> : ≥ 2           | 35 (36.5)                 | 65 (40.6)      | 0.5   |
| Metástasis séptica a distancia                | 20 (20.8)                 | 16 (9.9)       | 0.02  |
| Bacteriemia persistente                       | 23 (24.0)                 | 26 (16.1)      | 0.1   |
| Tratamiento antibiótico empírico correcto     | 70 (72.9)                 | 110 (68.3)     | 0.4   |
| <i>S.aureus</i> resistente a metilina         | 24 (25.0)                 | 55 (34.4)      | 0.1   |
| CIM Vancomicina >1                            | 11 (21.2)                 | 28 (35.4)      | 0.08  |
| Ingreso en UCI posterior                      | 15 (15.8)                 | 18 (11.2)      | 0.3   |
| Necesidad de ventilación mecánica posterior   | 11 (11.6)                 | 17 (10.6)      | 0.8   |
| Mortalidad a los 30 días                      | 23 (24.0)                 | 42 (26.1)      | 0.7   |

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas (relativas) y las variables cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

Abreviaturas: ICC = índice de comorbilidad de Charlson. CID = coagulación intravascular diseminada. SDRA = síndrome de distress respiratorio agudo. CIM = concentración inhibitoria mínima. UCI = unidad de cuidados intensivos.



## **4- VARIABLES RELACIONADAS CON EL ICC**

### **ACTUALIZADO.**

Se desarrolló un análisis univariante de las características de los pacientes con BSA según el valor de la puntuación en el ICC actualizado, categorizado en menor o igual a 3 frente a mayor o igual a 4.

Los pacientes con puntuación mayor o igual a 4 en el ICC actualizado presentaron frecuencias significativamente mayores de: tratamiento inmunosupresor previo (32% frente a 17%), SDRA en la presentación (26% frente a 16%) y, como es esperable dado que son componentes del índice, diversas comorbilidades asociadas. La mortalidad en el seguimiento a los 30 días fue significativamente mayor entre los pacientes con una puntuación mayor o igual a 4, que entre aquellos con puntuación menor de 4 (34% vs. 21%). En la tabla 23 se exponen el resto de variables y la asociación con el valor de puntuación en ICC actualizado categorizado.

Tabla 23. Análisis univariante de las diferencias en las características de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* según el índice de comorbilidad de Charlson actualizado categorizado.

|   | Puntuación en ICC actualizado |               | P     |
|---|-------------------------------|---------------|-------|
|   | ≤ 3<br>(n=168)                | ≥ 4<br>(n=89) |       |
| Edad (años)                                   | 78.9 (15.7)                   | 77.0 (15.6)   | 0.6   |
| Sexo: varón                                   | 104 (61.9)                    | 63 (70.8)     | 0.2   |
| Origen bacteriemia: adquirido en la comunidad | 72 (42.9)                     | 31 (34.8)     | 0.2   |
| Procedimientos invasivos previos              | 99 (59.3)                     | 57 (64.0)     | 0.5   |
| Catéter vascular                              | 94 (56.0)                     | 54 (60.7)     | 0.5   |
| Catéter central                               | 51 (30.4)                     | 26 (29.2)     | 0.8   |
| Sondaje urinario previo                       | 72 (42.9)                     | 34 (38.2)     | 0.5   |
| Ingreso previo (30 días)                      | 53 (31.5)                     | 34 (38.2)     | 0.3   |
| Tratamiento antibiótico previo (30 días)      | 49 (29.2)                     | 34 (38.2)     | 0.1   |
| Tratamiento inmunosupresor                    | 28 (16.7)                     | 28 (31.5)     | 0.006 |
| Cirugía previa                                | 29 (17.3)                     | 14 (15.7)     | 0.8   |
| Ingreso en UCI previo                         | 16 (9.5)                      | 7 (7.9)       | 0.7   |
| Ventilación mecánica previa                   | 6 (3.6)                       | 5 (5.6)       | 0.5   |
| Neutropenia                                   | 4 (2.4)                       | 7 (7.9)       | 0.05  |
| Foco de bacteriemia: pulmonar                 | 25 (14.9)                     | 21 (23.6)     | 0.08  |
| Shock al diagnóstico                          | 38 (22.6)                     | 26 (29.2)     | 0.2   |
| CID al diagnóstico                            | 21 (12.5)                     | 15 (16.9)     | 0.3   |
| SDRA al diagnóstico                           | 26 (15.5)                     | 23 (25.8)     | 0.04  |
| Puntuación en <i>Pitt Bacteraemia Score</i>   | 1 (4)                         | 2 (4)         | 0.8   |
| <i>Pitt Bacteraemia Score</i> : ≥ 2           | 63 (37.7)                     | 37 (41.6)     | 0.5   |
| Metástasis séptica a distancia                | 29 (17.3)                     | 7 (7.9)       | 0.04  |
| Bacteriemia persistente                       | 31 (18.5)                     | 18 (20.2)     | 0.7   |
| Tratamiento antibiótico empírico correcto     | 124 (73.8)                    | 56 (62.9)     | 0.07  |
| <i>S.aureus</i> resistente a metilina         | 48 (28.6)                     | 31 (35.2)     | 0.3   |
| CIM Vancomicina >1                            | 24 (29.3)                     | 15 (30.6)     | 0.9   |
| Ingreso en UCI posterior                      | 25 (15.0)                     | 8 (9.0)       | 0.2   |
| Necesidad de ventilación mecánica posterior   | 20 (12.0)                     | 8 (9.0)       | 0.5   |
| Mortalidad a los 30 días                      | 35 (20.8)                     | 30 (33.7)     | 0.02  |

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas (relativas) y las variables cuantitativas como mediana (rango intercuartílico).

Abreviaturas: ICC = índice de comorbilidad de Charlson. CID = coagulación intravascular diseminada. SDRA = síndrome de distress respiratorio agudo. CIM = concentración inhibitoria mínima. UCI = unidad de cuidados intensivos.

## **5- FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD A LOS 30**

### **DÍAS.**

Se realizó un modelo de regresión logística multivariante, donde se incluyeron las variables relevantes que presentaron asociación previa y consistentemente con mortalidad en la BSA, junto a otras variables biológicamente plausibles que presentaron una relación estadística potencial con la mortalidad (valores de *P* menores o igual a 0.20 en el análisis univariante). Las siguientes variables fueron incluidas en el multivariante:

- Edad
- Origen de la bacteriemia: adquirido en la comunidad.
- Foco de origen: foco pulmonar.
- La puntuación en el índice de gravedad *Pitt bacteraemia score* igual o mayor a 2.
- El valor en ICC clásica expresada como variable continua.
- La puntuación mayor o igual a 3 en ICC clásica (expresado como variable dicotómica)
- El valor en ICC actualizada expresada como variable continua.
- La puntuación mayor o igual a 4 en ICC actualizada mayor o igual a 4 (expresado como variable dicotómica)

Se obtuvieron 4 modelos diferentes, utilizando cada una de las escalas de Charlson por separado: en el modelo 1 y 3 las variables ICC clásico e ICC actualizado, respectivamente, fueron incluidas como variables cuantitativas continuas, mientras que en el 2 y 4 como variables dicotómicas.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 24.

- Modelo 1:

Se utilizó el ICC clásico como variable cuantitativa continua, junto con el resto de variables. En este modelo la OR para la asociación con mortalidad a los 30 días, por cada una de las variables fue: edad (OR 1.04, IC95% 1.01–1.06; *P* valor = 0.006), origen comunitario de la bacteriemia (OR 1.86, IC 95% 1.002 - 3.44) con *P* de 0.049), foco pulmonar (OR 2.11, IC 95% 1.001 – 4.454, con *P* valor de 0.050), puntuación en PBS mayor o igual 2 (OR 3.52, IC 95% 1.91- 6.52, con *P* valor de 0.001), ICC clásico (OR 1.10, IC 95% 0.97 – 1.23, con *P* valor de 0.144).

- Modelo 2:

Se utilizó el ICC clásico como variable dicotómica, obteniéndose las siguientes asociaciones con mortalidad a 30 días: edad (OR 1.04, IC 95% 1.01 - 1.06, con *P* obtenido de 0.007), origen comunitario de la bacteriemia (OR 1.79, IC 95% 0.97 - 3.32, con *P* obtenido de 0.064), foco pulmonar (OR 2.267, IC 95% 1.07 - 4.73, con *P* valor de 0.029), puntuación en PBS mayor o igual 2 (OR 3.45, IC 95% 1.87- 6.34, con *P* valor de 0.001), ICC clásico mayor o igual a 3 puntos (OR 1.08, IC 95% 0.57 – 2.05, con *P* valor de 0.810).

- Modelo 3:

Se utilizó el ICC actualizado como variable cuantitativa continua, lo que permitió calcular las siguientes asociaciones con mortalidad a 30 días: edad (OR 1.04, IC 95% 1.01 - 1.06, con *P* valor de 0.006), origen comunitario de la bacteriemia (OR 1.81, IC 95% 0.98 - 3.33, con *P* valor de 0.059), foco pulmonar (OR 2.12, IC 95% 1.01 - 4.46, con *P* valor de 0.048), puntuación en PBS mayor o igual 2 (OR 3.49, IC 95% 1.89- 6.46, con *P* valor de 0.0001), ICC actualizado (OR 1.10, IC 95% 0.96 – 1.26, con *P* valor de 0.189).

- Modelo 4:

Se utilizó el ICC actualizado como variable dicotómica, obteniéndose las siguientes asociaciones con mortalidad a 30 días: edad (OR 1.04, IC 95% 1.01 - 1.06, con *P* obtenido de 0.005), origen comunitario de la bacteriemia (OR 1.85, IC 95% 0.99 - 3.44, con *P* obtenido de 0.051), foco pulmonar (OR 2.07, IC 95% 0.98 - 4.39, con *P* valor de 0.057), puntuación en PBS mayor o igual 2 (OR 3.42, IC 95% 1.85 - 6.34, con *P* valor de 0.0001), ICC actualizado mayor o igual a 4 (OR 1.98, IC 95% 1.05 - 3.74, con *P* valor de 0.034).

Tanto la asociación con edad, PBS mayor o igual a 2 e ICC actualizado mayor o igual a 4 fueron estadísticamente significativos (*P* valor de 0.05). Por lo tanto, el ICC actualizado con valor de 4 o más se comporta como un predictor independiente de mortalidad a los 30 días en pacientes con BSA en el mencionado modelo. Respecto al origen comunitario de la bacteriemia, esta asociación rozó la significación estadística (*P* valor 0.051).

En la tabla 24 se muestran los resultados de cada modelo ajustado tras la aplicación de los test estadísticos. En general, la calibración y el poder predictivo de todos los modelos fueron buenos, aunque los del modelo 4 (que incluye el ICC actualizado dicotomizado) fueron ligeramente mejores de acuerdo a estos criterios predefinidos (valor de AIC más bajo e índice C- estadístico más alto). Cuando se utilizó el Criterio de Información de Akaike, entre los cuatro modelos considerados, el valor más bajo (262) correspondió al modelo 4, por lo que sería el modelo que mejor explica los resultados obtenidos en el estudio. Se realizó el test de bondad de ajuste de Hosmer – Lemeshow en todos los modelos con un *P* valor obtenido por la prueba de Wald mayor de 0,05, por tanto, no hay discrepancias entre los valores observados y los valores esperados del

modelo del estudio. Por último, el estadístico C o área bajo la curva (ABC) de la curva ROC con un valor más elevado, aunque mínimamente, fue también el del modelo 4 (0.74).

Tabla 24. Rendimiento del índice de comorbilidad de Charlson clásico y actualizado en la predicción de mortalidad a 30 días en BSA.

| <b>Variabla<sup>a</sup></b>             | <b>Modelo 1</b>               | <b>Modelo 2</b>               | <b>Modelo 3</b>               | <b>Modelo 4</b>               |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Edad, años                              | 1.037 (1.011 - 1.064); 0.006  | 1.035 (1.010 - 1.062); 0.007  | 1.036 (1.010 - 1.063); 0.006  | 1.037 (1.011 - 1.064); 0.005  |
| Origen comunitario de BSA               | 1.857 (1.002 - 3.439); 0.049  | 1.790 (0.966 - 3.319); 0.064  | 1.806 (0.978 - 3.332); 0.059  | 1.854 (0.998 - 3.442); 0.051  |
| Foco: pulmonar                          | 2.112 (1.001 - 4.454); 0.050  | 2.267 (1.086 - 4.732); 0.029  | 2.119 (1.007 - 4.459); 0.048  | 2.072 (0.979 - 4.387); 0.057  |
| <i>Pitt bacteremia score</i> ≥ 2 puntos | 3.524 (1.905 - 6.518); 0.0001 | 3.449 (1.871 - 6.358); 0.0001 | 3.496 (1.893 - 6.458); 0.0001 | 3.420 (1.845 - 6.338); 0.0001 |
| ICC clásico (variable continua)         | 1.103 (0.967 - 1.257); 0.144  | -                             | -                             | -                             |
| ICC clásico ≥ 3 puntos                  | -                             | 1.082 (0.571 - 2.051); 0.810  | -                             | -                             |
| ICC actualizado (variable continua)     | -                             | -                             | 1.097 (0.956 - 1.258); 0.189  | -                             |
| ICC actualizado ≥ 4 puntos              | -                             | -                             | -                             | 1.984 (1.052 - 3.741); 0.034  |
| <b>Estadísticos</b>                     | <b>Modelo 1</b>               | <b>Modelo 2</b>               | <b>Modelo 3</b>               | <b>Modelo 4</b>               |
| Criterio de Akaike                      | 264                           | 266                           | 264                           | 262                           |
| Test Hosmer-Lemeshow <sup>b</sup>       | 0.263                         | 0.052                         | 0.773                         | 0.300                         |
| ABC (IC 95%) <sup>c</sup>               | 0.72<br>(0.65 - 0.79)         | 0.72<br>(0.65 - 0.79)         | 0.73<br>(0.66 - 0.79)         | 0.74<br>(0.67 - 0.80)         |

ICC = índice de comorbilidad de Charlson. ABC = área bajo la curva. BSA = bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

<sup>a</sup> Se muestran los resultados del Odds ratio (con intervalo de confianza al 95%); Valor de *P* de la prueba de Wald.

<sup>b</sup> Se muestra el *P* valor obtenido de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow.

<sup>c</sup> Se muestran los resultados del área bajo la curva (con intervalo de confianza al 95%).



# **DISCUSIÓN**





En este estudio hemos analizado una muestra de BSA durante un período de 5 años, lo que supone un análisis relevante para tener una visión global de los factores epidemiológicos y microbiológicos relacionados, así como la evolución clínica de cada caso de la muestra, identificando los factores de comorbilidad, escalas y otros aspectos implicados y que pueden predecir la mortalidad en el seguimiento a 30 días.

Nuestro estudio apoya a otros trabajos que muestran que las infecciones causadas por *S. aureus* están creciendo en los últimos 20 años, tanto procedentes de la comunidad como relacionadas con cuidados sanitarios, causando infecciones graves, como bacteriemia y endocarditis (entre otros procesos), y asociando una elevada y significativa morbimortalidad.<sup>107</sup>

La relevancia de nuestro trabajo viene dada, en buena medida, por la elevada tasa de mortalidad asociada a la infección del torrente sanguíneo por *S. aureus*, que es también un problema creciente en los últimos años, como se muestra en nuestro estudio: 25% en el seguimiento a los 30 días. Este resultado es similar al de otros estudios en la literatura a nivel internacional, como el de un estudio multicéntrico publicado en 2013 por Laupland et al. que incluyó a 17618 casos de BSA.<sup>60</sup>

Dentro de los objetivos de nuestro estudio, hemos analizado además los factores de riesgo y comorbilidad asociados a mortalidad por BSA, identificando indicadores y escalas relacionadas con mortalidad en el seguimiento a los 30 días. Como novedad más destacable, incluimos como variable predictora de mortalidad el índice de comorbilidad de Charlson actualizado (mencionado por primera vez por Quan et al. en 2011), como detallaremos más adelante.

# **1-CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS**

## **DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

Los resultados mostrados en cuanto a edad y sexo fueron concordantes respecto a lo mencionado en estudios previos, mostrando una mayoría de casos en pacientes mayores de 70 años y de sexo masculino.<sup>60</sup> En un estudio multicéntrico previo de varios países y con un tamaño muestral muy elevado, reportaron que el sexo masculino estuvo consistentemente asociado con mayor incidencia en BSA, con un ratio hombre/mujer 1.5. Estos datos fueron similares a nuestra población de estudio.<sup>40</sup>

En lo relacionado al origen de la bacteriemia, uno de los hechos más destacables en la BSA en los últimos 15 años es el incremento progresivo en la incidencia y número de casos adquiridos en la comunidad, incluso de *S. aureus* resistente a meticilina, en detrimento de los casos nosocomiales. Este dato es una tendencia clara aunque existe una gran variabilidad según las diferentes regiones y países en distribución de porcentajes, según el estudio multinacional de 2013.<sup>60</sup> En los resultados de este estudio, hasta un 40% de los casos fueron adquiridos en la comunidad, y el resto distribuidos en casos nosocomiales y asociados a cuidados sanitarios (no se cuantificó cuáles correspondieron a SARM o SASM, en relación al origen de la bacteriemia). En otro estudio danés (L. Wiese et al. 2013), de un total de 10891 casos de BSA, el 30.1% fueron procedentes de la comunidad en el período comprendido entre 1995-2008.<sup>108</sup> Las cifras pueden ser muy variables en función del periodo temporal y del país analizado, así en otro estudio australiano publicado en 2014, se analizaron 1125 episodios de BSA en el periodo de 1997-2007, con resultado de 20% de los casos adquiridos en la comunidad.<sup>109</sup> Centrándonos en estudios realizados en España, en un estudio multicéntrico publicado en

2008 por Cuevas et al., que incluyó 866 aislamientos de *S. aureus* en un periodo entre 1986-2006, el porcentaje de casos provenientes de la comunidad fue del 26%.<sup>110</sup>

Por tanto, en la literatura existen diferencias en cuanto al período en el que se realizó el estudio y la localización geográfica. En nuestro estudio el porcentaje de casos procedentes de la comunidad (40% aproximadamente) son superiores a lo descrito en Europa y en España en particular. Este resultado puede atribuirse, al menos en parte a las diferencias en los períodos de inclusión, ya que el estudio de Laupland et al. se acerca temporalmente más al nuestro y es con el que tenemos mayor similitud. Otras posibles explicaciones que aportarían a las diferencias encontradas, son la combinación de envejecimiento de la población, incremento de pruebas invasivas y de administración de antimicrobianos y otros factores que explican la creciente incidencia de bacteriemia de origen comunitario en diversos países.<sup>111,112</sup>

Es de señalar, por otra parte, que hasta en dos tercios del total de casos de nuestra muestra, son procedentes de servicios médicos hospitalarios (en primer lugar, el servicio de medicina interna), y el otro tercio se reparte (en orden decreciente), en los servicios de UCI, onco-hematológicos, quirúrgicos y Urgencias. Estos resultados son concordantes con lo publicado en otros estudios en nuestro país anteriormente.<sup>113,114</sup>

## **2-COMORBILIDAD.**

En relación a las comorbilidades presentes en el momento del diagnóstico en los pacientes en los que se detecta BSA, en el estudio de nuestros casos fue similar a otras series descritas en la literatura. Entre estas comorbilidades cabe destacar principalmente: la diabetes mellitus, la insuficiencia cardiaca y la insuficiencia renal.<sup>108,115</sup> A modo de

comparación, en el estudio nacional de García-Vázquez et al., describieron un porcentaje de pacientes con diabetes mellitus del 34%, de insuficiencia cardiaca del 30% y de insuficiencia renal crónica del 25%,<sup>114</sup> valores similares a los encontrados en nuestro estudio para estas comorbilidades concretas de 35% (incluyendo aquellos con afectación o no de órganos diana), 29% y 26%, respectivamente.

En cuanto a los resultados en puntuación en ICC clásico en nuestra serie, comparado con otras publicaciones, se aproximan o presentan diferencias dependiendo del tipo de la muestra estudiada y la región de la que procede dicha muestra. Así, en un estudio estadounidense publicado en 2006 describieron una puntuación media de 4.4 (desviación estándar 2.5) en esta escala ICC para bacteriemias por SARM y de 4.9 (DE 2.8) para SARM en la muestra estudiada.<sup>116</sup> En otro estudio francés, anterior al mencionado, también describieron un valor en el ICC mayor o igual a 3 en la mayoría de los casos (al igual que nuestro estudio). Sin embargo, en un estudio publicado en 2014 en Australia con una muestra de 583 pacientes la mediana fue de 1.<sup>109,117</sup> Probablemente la edad (menor en el estudio australiano) y los criterios de selección de la muestra influyen en las diferencias encontradas.

### **3-CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS.**

Es importante analizar los aspectos microbiológicos de la muestra de nuestro estudio, destacando en primer lugar que el porcentaje de aislamientos de SARM en la fue de un 31% de manera global. Este dato coincide con un estudio reciente en España (EPINE de 2019), que sitúa la prevalencia de SARM en microorganismos aislados en infecciones de cualquier foco por *S. aureus* en un 31.6% para infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, y un 32.2% para infecciones de procedencia comunitarias.<sup>77</sup>

Comparando este dato con la EPINE de 2012 en nuestro país, que analizó el porcentaje de SARM en el periodo de 1990 a 2011, encontramos variaciones a lo largo de los años. En los primeros años, la prevalencia fue más baja, en torno a 19-25%, incrementándose progresivamente en los años siguientes hasta el pico de 51% en 2009, con posterior descenso hasta 43% en los años 2010 y 2011.

En relación a lo publicado en Europa, en el reporte de ECDC anual de 2014 se informó de los diferentes porcentajes de aislamientos de SARM en los diferentes países de la Unión Europea. El valor más alto, por encima del 50%, se encontró en los países balcánicos, y el mínimo registrado, en torno al 1%, en los países escandinavos e Islandia. El resto de países mediterráneos se mantuvo en el intervalo entre 25-50%.<sup>46</sup>

Nuestro estudio está por tanto en línea de lo publicado en España más recientemente, y en un porcentaje inferior en relación a lo publicado en los primeros años del periodo de estudio. En nuestra muestra, aproximadamente 1 de cada 4 casos con aislamiento de SARM procedían de la comunidad, y el resto repartido entre origen nosocomial o relacionado con la asistencia sanitaria. En la literatura encontramos otros estudios españoles, como es el caso del publicado por Millán et al. de 2010, donde fueron estudiadas 64 bacteriemias por SARM en el periodo de estudio del mes de junio de 2003 en 59 hospitales. Se observó que el 33% fueron procedentes de la comunidad, similar al valor de nuestra serie.<sup>118</sup>

## **4-FOCO DE LA INFECCIÓN.**

Nuestro estudio muestra resultados similares a lo publicado en la literatura en cuanto al foco de origen de la bacteriemia. En la mayoría de las series, incluyen como foco más prevalente la bacteriemia primaria (al igual que nuestro estudio) o el origen desconocido. Sin embargo, hay diferencia en qué porcentaje supone esta bacteriemia, con datos como el estudio de Bassetti et al. de 2011, que lo sitúan en un 59 o 62%, dependiendo de si es SASM o SARM, mientras que en nuestro estudio no supera el 27%.<sup>119</sup> En el estudio nacional ya mencionado previamente de Gómez et al., el resultado fue de un 29% de origen no determinado o desconocido.<sup>113</sup>

En nuestro estudio, los resultados demostraron un porcentaje superior en relación a aislamiento de cepas de *S. aureus* con CMI de vancomicina mayor de 1 mg/dL, comparado con otros estudios a nivel nacional. En 2011, Aguado et al. mencionaban que un 23.2% de las cepas presentaban una CMI de vancomicina >1 mg/dL.<sup>120</sup> En ese mismo estudio se relacionó a una CMI de vancomicina > 1 con una mayor tasa de mortalidad y complicaciones en el grupo de bacteriemias por SASM (independientemente de si fueron tratadas con betalactámico o no). En nuestro estudio se realizó una comparación de los grupos de acuerdo con un punto de corte de la CMI>1 en el análisis univariante con mortalidad, resultando no ser un factor independiente relacionado con mortalidad a 30 días de seguimiento.

## **5-EVOLUCIÓN DE LOS CASOS.**

La mortalidad global en nuestro estudio fue similar a la de otras series recientes en nuestro medio (1 de cada 5 pacientes fallecen en el seguimiento a 30 días) y también

a nivel europeo; ambos mencionados previamente.<sup>60</sup> En ese mismo estudio de García-Vázquez et al., describen un porcentaje de metástasis a distancia en torno al 30%, superior al nuestro (12%).<sup>114</sup> Esta variable obviamente depende de muchos factores incluyendo el momento de diagnóstico y la procedencia de los pacientes (p. ej., pacientes con un foco endovascular suelen presentar con más frecuencia metástasis a distancia).

En relación al porcentaje de bacteriemia persistente, hay variabilidad en lo publicado internacionalmente, describiendo las distintas series cifras que oscilan del 6 al 38%.<sup>121</sup> En este punto es importante mencionar una publicación reciente de Kühn et al. de agosto de 2020, que plantea la posibilidad de reducir el tiempo de consideración para la definición clásica de bacteriemia persistente, al menos en el caso concreto de BSA. Los datos de este estudio permiten sugerir acortar el punto de corte para la realización de hemocultivos de control a las 24 horas con tratamiento antimicrobiano activo, en pacientes de alto riesgo de muerte o metástasis a distancia. En este estudio se encontró que la presencia de bacteriemia persistente en las primeras 24 horas de tratamiento activo multiplicaba el riesgo de muerte hasta los 30 días por 2.25, siendo el punto de corte más potente y temprano para pronosticar la evolución de los pacientes.<sup>122</sup>

## **6-FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD A 30 DÍAS DE SEGUIMIENTO Y RELACIÓN CON EL ICC.**

### **6.1. Factores de riesgo de mortalidad.**

A tenor de lo publicado en el resto de estudios nacionales y europeos, determinados factores de riesgo, tales como la edad, sexo, comorbilidades previas como inmunosupresión o diabetes mellitus, características microbiológicas, se han relacionado



con mayor mortalidad en pacientes con BSA. También se ha descrito el retraso en antibioterapia correcta dirigida como condicionante de aumento de mortalidad o incremento en el riesgo de complicación.<sup>123</sup>

En este sentido, en un estudio nacional de García-Vázquez et al., se describieron ciertos factores significativamente relacionados con mortalidad (tanto en bacteriemias por SASM o SARM): sexo masculino, edad mayor de 66 años, adquisición nosocomial de la bacteriemia, diabetes mellitus, neoplasia, VIH, inmunodepresión, neutropenia, presentar úlceras por presión, tipo de presentación clínica (shock séptico, insuficiencia renal, distress respiratorio, CID, etc.), complicaciones sépticas o embolismos (endocarditis, etc.), uso de antibioterapia empírica no adecuada o la resistencia a la meticilina.<sup>114</sup>

En el caso de la serie de Bassetti et al., sólo alcanzaron significación estadística en relación con la mortalidad: la procedencia de la bacteriemia de servicios médicos, la resistencia a la meticilina, la presentación clínica con shock séptico y el tratamiento antibiótico empírico inadecuado.<sup>119</sup> En otro estudio más reciente, de Yilmaz et al., se relacionaron significativamente con mortalidad: la mayor puntuación en el ICC clásico, la resistencia a la meticilina, la estancia en UCI previa o la exposición previa a antibióticos.<sup>124</sup>

En nuestro análisis univariante solo encontramos como factores pronósticos a algunos de los mencionados previamente en la literatura. Así, se relacionaron con mortalidad en el seguimiento a 30 días, con resultado estadísticamente significativo, la edad, que el foco origen de la bacteriemia fuera de origen pulmonar, la presentación clínica en el momento del diagnóstico de la bacteriemia, el hecho de presentar bacteriemia persistente en la evolución, y más importante, por el motivo del estudio, determinamos que una puntuación igual o mayor de 4 en el ICC actualizado también se relacionó con

este mal pronóstico. Comparando con estudios previos, en la literatura se dispone de algún estudio que identifica la bacteriemia persistente como factor de mala evolución clínica y mortalidad atribuible en BSA, como un estudio de casos y controles multicéntrico con muestra de 290 pacientes publicado en 2013. Dicho estudio observó que la bacteriemia persistente se asoció significativamente con peores resultados clínicos, precisando hospitalizaciones más largas y tasas de recaída y de mortalidad atribuibles más altas que los pacientes con resolución de la bacteriemia.<sup>121</sup> En nuestro estudio la bacteriemia persistente no se mantuvo como una variable relacionada independientemente con mortalidad en el análisis multivariable. El resto de factores, se discutirán con mayor profundidad en el siguiente bloque.

## **6.2. Valor del índice de comorbilidad de Charlson clásico y actualizado para predecir mortalidad a 30 días en pacientes con bacteriemia por *S.aureus*.**

En el análisis multivariable, para determinar las covariables relacionadas con mortalidad en el seguimiento a 30 días, se obtuvieron cuatro modelos diferentes cuando se analizaron las escalas de Charlson, clásica y actualizada, cada una de ellas introducida tanto como una variable continua, como dicotomizada en un punto de corte específico. Tanto la edad como la puntuación igual o mayor de 2 puntos en la escala PBS presentaron asociación con mortalidad en los cuatro modelos. Existe evidencia previa de que la edad está relacionada con la mortalidad a 30 días, tanto en esta patología como en otras (y de forma general en pacientes ingresados). Así, el estudio danés ya mencionado de 2019 demostró el incremento en la tasa de mortalidad e incremento de la OR en los grupos de edad más avanzados en BSA, sobre todo en la franja de edad de 70-79 años con una OR de 19.69 (4.85–79.94), 80-89 años con una OR de 32.26 (7.94–131.03) y con edad de 90

años o más una OR de 58.48 (14.26–239.82).<sup>125</sup> Cabe recordar que en nuestro estudio la forma de presentación clínica fue determinada según la presencia o no en el momento del diagnóstico de shock, CID, SDRA y una puntuación igual o mayor a 2 puntos en la escala PBS. Hay pocos estudios publicados con anterioridad relacionando la puntuación en PBS con mortalidad en BSA y que hayan encontrado una relación estadística significativa. El estudio suizo de 2017, mencionado previamente, intentó validar sobre una muestra de 336 pacientes que dicha escala se comportaba como predictor de mortalidad a 30 días de seguimiento en BSA. Se observó que el punto de corte de la escala PBS igual o mayor de 2 mostraba la sensibilidad y especificidad más altas en combinación para la predicción de mortalidad por todas las causas a 30 días. Específicamente, la sensibilidad fue de 63% y la especificidad del 76%, lo que presenta ciertas limitaciones para su aplicación en la clínica.<sup>93</sup> Previamente, en un estudio prospectivo de 424 casos de Nueva Zelanda, publicado en 2001, una puntuación en PBS igual o mayor de 2 puntos se asoció de forma independiente con la muerte relacionada con BSA (mortalidad global a 30 días del 19%).<sup>126</sup>

El foco pulmonar como origen de la bacteriemia también se asoció con mortalidad de forma significativa en tres de los modelos (cuando se utilizó la variable ICC clásico como variable continua, dicotomizada, y con el ICC actualizado como variable continua). El origen comunitario de la BSA también presentó asociación estadística significativa con mortalidad en el modelo 1 (cuando se estudió el ICC clásico como variable continua).

La puntuación del ICC actualizado dicotomizada  $\geq 4$  puntos presentó asociación independiente con mortalidad, a diferencia del ICC clásico que no presentó asociación estadística significativa. En relación con el ICC detallaremos más adelante su asociación con la mortalidad.

Esta situación en la que diferentes estudios encuentran diferencias en los factores pronósticos de mortalidad de BSA es común en la literatura, no solo en la patología objeto de estudio por este trabajo sino de forma general para cualquier enfermedad. Se debe habitualmente a diferencias en las características basales de las muestras incluidas en los diferentes estudios así como en el riesgo de *overfitting* o sobreajuste estadístico de los modelos multivariantes empleados habitualmente con este propósito.<sup>127</sup>

### **6.3. Asociación del ICC con la mortalidad en nuestra serie.**

En nuestro estudio se realizó un análisis univariante comparando ciertas características epidemiológicas o factores de riesgo en nuestra muestra con el ICC clásico categorizado en puntuación de 0 a 2 puntos y 3 o más, y determinando el grado de significación estadística de la asociación.

El hallazgo más notable de este estudio es que el índice de Charlson actualizado, que supone una puntuación pronóstica de mortalidad más actualizada, refinada y simple que el índice de Charlson clásico, puede servir mejor que este último como predictor de mortalidad en pacientes con BSA. Esto es particularmente útil para los estudios observacionales prospectivos diseñados para evaluar las relaciones de los factores de riesgo con la mortalidad, que generalmente requieren la introducción de numerosas variables para ajustar la comorbilidad y la gravedad. En estos diseños, el uso de puntajes de riesgo agregados permite la introducción simultánea de varias variables en modelos de regresión predictiva al resumirlas todas en una sola variable. Estas puntuaciones facilitan al investigador obtener una única medida de comorbilidad y evitar el sobreajuste estadístico.<sup>128,129</sup>

El índice de Charlson clásico, publicado en 1987, se ha utilizado ampliamente para ese propósito y se ha demostrado su valor en la predicción de la mortalidad en diferentes situaciones clínicas, incluida la BSA.<sup>94</sup> El estudio publicado en 2003 por Lesens et al., en una muestra de 166 pacientes, categorizó el ICC clásico utilizando un punto de corte de 3 o más (uno de los motivos por el que se empleó este punto de corte en nuestro estudio), siendo capaz de predecir mortalidad global y relacionada con BSA, tras controlar por otras variables como edad y sexo. En dicho estudio, se concluyó por tanto que el ICC clásico podía ser un buen predictor de muerte en esa población. Además, el uso del ICC clásico podría ser de utilidad para controlar la comorbilidad en estudios destinados a investigar factores de riesgo de mortalidad por bacteriemia.<sup>103,130,131</sup> Sin embargo, otros informes no han encontrado asociación entre la comorbilidad evaluada por esta escala y la mortalidad en la misma situación.<sup>132</sup> Esta discrepancia podría deberse sobre todo a diferencias en las características de los pacientes incluidos. En nuestro estudio, el índice de Charlson clásico no fue un factor independiente de mortalidad a 30 días, ni cuando se incluyó como variable dicotomizada con puntuación igual o mayor de 3 puntos, pero tampoco como variable continua, lo que podría deberse, al menos en parte, a la presencia de otros factores que son mejores predictores de mortalidad en esta muestra, como la edad y el foco pulmonar. De hecho, nuestro estudio tiene una mayor frecuencia de pacientes mayores y focos de mortalidad de alto riesgo en comparación con otros estudios.<sup>103,131</sup>

De esta forma, la utilidad del ICC clásico parece estar actualmente limitada por dos razones principales. Primero, la mortalidad estimada para cada condición incluida en la puntuación es obsoleta. Por ejemplo, resulta metodológicamente cuestionable que, en la era de los inhibidores de la bomba de protones, se continúe utilizando a la úlcera péptica como predictor de mortalidad, cuando su incidencia y mortalidad asociada ha disminuido

de forma drástica; y, de la misma forma, tiene escaso sentido continuar multiplicando el riesgo de mortalidad por 6 en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cuando el tratamiento antirretroviral de gran actividad ha mejorado el mal pronóstico inicial de estos pacientes. La segunda limitación es práctica: de acuerdo con el principio de economía o de parsimonia, en igualdad de condiciones el modelo más simple debería ser preferido sobre el más complejo. Por lo tanto, sería deseable la reducción del número de variables incluidas en el ICC.

Quan et al. actualizó el índice de Comorbilidad de Charlson reduciendo las 17 comorbilidades originales a 12 y dando nuevos pesos a las condiciones que se mantenían en la puntuación.<sup>96</sup> Debido a los avances en la gestión y el tratamiento de las enfermedades crónicas, varias enfermedades, como el infarto de miocardio, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad cerebrovascular, la úlceras péptica y la diabetes sin complicaciones crónicas, no se incluyen en el ICC actualizado.<sup>96</sup>

En nuestro estudio, son destacables los hallazgos encontrados en relación con el ICC actualizado, y que se comunicaron en el artículo que se encuentra en el anexo V de este trabajo.<sup>133</sup> De forma resumida, hemos utilizado por primera vez el ICC actualizado para valorar su utilidad pronóstica en mortalidad a 30 días de seguimiento en BSA, y como herramienta más simplificada (respecto al índice clásico) para evaluar la comorbilidad. El hallazgo de una asociación independiente entre una puntuación igual o mayor de 4 en el índice de Charlson actualizado con la mortalidad a 30 días, pero no con el índice de Charlson clásico, puede explicarse por una selección más cuidadosa de las variables actualmente relacionadas con la mortalidad en el primero. Esta mejora parece favorecer al índice de Charlson actualizado como un factor predictivo de mortalidad independiente. En nuestros datos hemos observado que ciertas variables presentaron asociación significativa con el ICC actualizado, tales como tratamiento inmunosupresor

previo, neutropenia o SDRA al diagnóstico, aunque la aplicación práctica y relevancia clínica de estas asociaciones no está claramente establecida. Independientemente de las asociaciones de variables individuales con el propio ICC actualizado, lo más relevante es el papel de este índice como factor independiente para predecir la mortalidad a 30 días de seguimiento en BSA, en comparación con el ICC clásico.<sup>133</sup>

En nuestro estudio, el rendimiento del índice de Charlson clásico y del índice de Charlson actualizado se comparó utilizando variables continuas y puntos de corte. El uso de puntos de corte, aunque no recomendable desde un punto de vista estadístico por la pérdida de información que supone, facilita que los médicos clínicos tomen decisiones al pie de la cama de los pacientes. Los puntos de corte del índice de Charlson clásico se han utilizado ampliamente en investigaciones anteriores; el punto de corte utilizado con mayor frecuencia para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de morir es igual o mayor de 3.<sup>104,117</sup> Para permitir la comparación con estudios anteriores, en nuestro estudio utilizamos el mismo punto de corte para el ICC clásico, pero esta escala falló en comportarse como un factor de riesgo independiente de mortalidad. Por el contrario, una puntuación igual o mayor de 4 en el índice de Charlson actualizado sí fue un predictor independiente de la mortalidad a los 30 días, lo que facilitaría incluirlo en la práctica como una escala con mayor simplicidad. El uso del índice de Charlson actualizado es más factible que el índice de Charlson clásico debido a la simplicidad, pero también debemos reconocer que nuestro estudio está limitado por el hecho de que el punto de corte de 4 en el índice de Charlson actualizado no se ha utilizado previamente, y, sobre todo, por la falta de una cohorte de replicación o validación externa. De hecho, hay pocos datos disponibles para la comparación, ya que el índice de Charlson actualizado se ha validado previamente utilizando bases de datos de alta hospitalaria (Quan et al.<sup>96</sup>) y, hasta donde se ha publicado, sólo se ha aplicado en unos pocos casos a pacientes con enfermedades

infecciosas, como infecciones neumocócicas (Cremers et al.), y por *Stenotrophomonas maltophilia*, pero no para aquellos con infecciones estafilocócicas.<sup>96,134</sup> En el estudio de infecciones por neumococo, fue utilizado para determinar la comorbilidad asociada en pacientes en los que se analizó el uso racional de antibióticos.<sup>134</sup> En el otro estudio, publicado más recientemente en 2017, diseñado para determinar los factores de riesgo predictores de mortalidad a 30 días de seguimiento en pacientes con infección por *Stenotrophomonas maltophilia*, la mediana del ICC actualizado en el grupo de fallecidos fue de 4 (RIC de 3).<sup>135</sup> Por lo tanto, hasta donde sabemos, nuestro estudio supone el primero en analizar el papel del ICC actualizado en bacteremia por BSA. A pesar de los resultados de nuestro estudio y hasta no contar con una nueva validación, preferentemente en una cohorte externa, creemos que debemos ser prudentes y que son necesarios esos estudios adicionales prospectivos para poder confirmar la utilidad del ICC actualizado como factor pronóstico, así como su papel en comparación con el ICC clásico en el campo de la infección aguda grave, y más específicamente, de la BSA.

De forma general y, como se ha mencionado previamente, supone una limitación potencial de nuestro trabajo de tesis que en el desarrollo de modelos de predicción clínica sea necesario un diseño cuidadoso (por ejemplo, la especificación previa de un conjunto limitado de predictores), así como características similares a otros estudios para permitir la comparación. Igualmente, también es necesaria una validación prospectiva en muestras más amplias y, preferentemente, en otros centros, para poder generalizar las conclusiones de nuestro trabajo. Otros aspectos de nuestro análisis, como es el caso de la dicotomización de variables continuas usadas como predictores o un tamaño de muestra relativamente pequeño puede conducir a un rendimiento subóptimo.<sup>136,137</sup> En todo caso, consideramos que nuestro trabajo refleja fielmente la situación de la BSA en nuestro centro durante los años analizados y que nos permite obtener datos relevantes para el



análisis de los mismos así como poner en valor el uso de índices como la escala de Charlson como indicadores agregados de comorbilidad tanto para la valoración clínica de los pacientes como para estudios de investigación.

Hasta donde sabemos, no se ha utilizado el ICC actualizado en otra cohorte de pacientes con BSA. Sin embargo, la utilidad de nuestros datos se hace patente en publicaciones muy recientes, posteriores al desarrollo de nuestro análisis. Suresh Kumar et al., tomando como referencia nuestros datos (anexo V), utilizan también el ICC actualizado para evaluar la comorbilidad de una muestra de pacientes con manifestaciones hepáticas de la enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19).<sup>138</sup> Igualmente, Aryee et al., utilizaron el ICC actualizado y los puntos de corte propuestos en nuestro estudio para el ajuste por comorbilidad en modelos predictivos de mortalidad hospitalaria e ingreso en UCI en pacientes con bacteriemia por bacterias Gram-negativas.<sup>139</sup> En este último trabajo, un valor de ICC actualizado con puntuación igual o mayor de 4, no presentó asociación estadística significativa con mortalidad hospitalaria ni con ingreso en UCI en la muestra estudiada.

A pesar de la necesidad de una cohorte de validación específica para el modelo que hemos desarrollado en nuestra cohorte y las posibles limitaciones de nuestro artículo, el reciente aumento de informes publicados que confirman la utilidad del ICC actualizado en casos de otras enfermedades infecciosas,<sup>135,140</sup> y no infecciosas,<sup>141</sup> y los hallazgos del presente estudio, nos permiten confirmar que esta escala sea aplicable en casos de BSA.

En resumen, el ICC actualizado parece ser un mejor predictor que el ICC clásico de la mortalidad a 30 días entre los pacientes con BSA. También es un índice más simple y actualizado, lo que debería favorecer su aplicación en los contextos clínicos y de investigación de esta enfermedad.



# **CONCLUSIONES**



1. Las bacteriemias por *S. aureus* detectadas en el Complejo Asistencial de Salamanca fueron más frecuentes en pacientes varones, con una mediana de edad de 78 años, sobre todo procedente de servicios médicos y de origen nosocomial o asociada a cuidados sanitarios, en pacientes con procedimientos previos y con presencia de catéter vascular en el momento del diagnóstico.
2. Los pacientes que desarrollaron BSA presentaron una elevada comorbilidad (destacando insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus), con una puntuación alta en el ICC clásico y actualizado. La mediana de la puntuación en ICC clásico fue de 3 mientras que en el actualizado fue 2.
3. El 25.3% de los pacientes de nuestra serie diagnosticados de BSA fallecieron durante el seguimiento a 30 días.
4. En nuestro estudio, la edad avanzada, el foco de origen pulmonar, una puntuación en PBS mayor o igual a 2 y una puntuación en ICC actualizado mayor o igual a 4, fueron factores independientes relacionados con mortalidad a 30 días de seguimiento.
5. La utilización del ICC actualizado con un punto de corte de 4 fue un factor independiente para predecir la mortalidad a los 30 días en la BSA. El ICC clásico con punto de corte 3 no fue un predictor de mortalidad en BSA.



## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**





1. Cercenado E, Rafael M, Moreno C, et al. *Diagnóstico Microbiológico de La Bacteriemia y La Fungemia: Hemocultivos y Métodos Moleculares*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2017 .
2. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(2):111-130
3. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, et al. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):234-249.
4. Fowler VGJ, Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 2003;163(17):2066-2072.
5. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, 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(9):625.e1-625.e23.
6. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(10):645-657.
7. Chaves F, Garnacho-Montero J, del Pozo JL, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2018;42(1):5-36.
8. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-317.
9. Vaqué J RJ et al. Análisis EPINE-EPPS 2015 Informe Global de España .
10. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and

- Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(01):1-14.
11. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database\*. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2588-2595.
  12. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, et al. Reappraisal of Community-Acquired Bacteremia: A Proposal of a New Classification for the Spectrum of Acquisition of Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34(11):1431-1439.
  13. Cisneros-Herreros JM, Sánchez-González M, Trinidad Prados-Blanco M., et al. Hemocultivos en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(3):135-139.
  14. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
  15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Intensive Care Medicine*. Vol 29. Springer Verlag; 2003:530-538.
  16. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
  17. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
  18. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997;24(4):584-602.
  19. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, et al. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med*. 2002;30(11):2462-2467.
  20. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(2):108-113.

21. Schleifer, K.-H. & Bell JA. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd Edn, Vol. 3 (The Firmicutes)*. (De Vos P, Garrity GM., Jones D., Krieg NR., Ludwig W. RF, ed.); 2009.
22. Kloos W, Bannerman T. Staphylococcus and Micrococcus. In: Murray P, Baron E, Pfaller M, eds. *Manual of Clinical Microbiology. 6th Ed. Washington DC: ASM Press.* ; 1995:282-298.
23. Kloos W, Schleifer K, Goetz F. The genus Staphylococcus. In: Balows A., Trüper HG, Dworkin M et al., ed. *The Prokaryotes. 2nd Ed. New York: Springer- Verlag.* ; 1992:1369-1420.
24. Bennett E, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas: Principios y práctica. 8a Edición. Editorial Elsevier. 2015.
25. Ogston A. Micrococcus Poisoning. *J Anat Physiol.* 1882;17(Pt 1):24-58.
26. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(12):751-762.
27. Von Eiff C, Becker K, Machka K, et al. Nasal Carriage as a Source of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *N Engl J Med.* 2001;344(1):11-16.
28. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, et al. Population-Based Study of the Epidemiology of and the Risk Factors for Invasive Staphylococcus aureus Infections. *J Infect Dis.* 2003;187(9):1452-1459.
29. Peacock S. Staphylococcus. In: Borrielo S, Murray P, Funke G, eds. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infection. 10th Ed. London: Hodder Arnold.*; 2005:771-816.
30. Bannermn T, Peacok S. Staphylococcus, Microoccus, and other catalase positive cocci. In: Murray P, Baron E, Jorgensen J, Landry M, Pfaller M, eds. *Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, Washington DC. 9th Ed.* ; 2007:390-411.
31. Murray P, Roshental K, Pfaller M. Staphylococcus y otros cocos grampositivos relacionados. In: *Microbiología Médica. Elsevier-Mosby.* ; 2013:7: 174-176.
32. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, et al. MSCRAMM-Mediated Adherence of

- Microorganisms to Host Tissues. *Annu Rev Microbiol.* 1994;48(1):585-617.
33. Patel R. Biofilms and antimicrobial resistance. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(437):41-47.
  34. Pascual A, De Cueto M. Microbiología y patogenia de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*. In: *Infecciones Producidas Por Staphylococcus Aureus.* ; 2009:15-31.
  35. Ladhani S. Understanding the mechanism of action of the exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;39(2):181-189.
  36. Fraser JD, Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol Rev.* 2008;225(1):226-243.
  37. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: An update. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:77-104.
  38. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *N Engl J Med.* 2006;355(7):666-674.
  39. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):53-59.
  40. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603-661.
  41. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, et al. Changes in the Prevalence of Nasal Colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. *J Infect Dis.* 2008;197(9):1226-1234.
  42. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(12):751-762.
  43. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Suppl 1:19-24.
  44. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin*

- Microbiol Rev.* 2000;13(1):16-34, table of contents.
45. Lee I-W, Kang L, Hsu H-P, Kuo P-L, Chang C-M. Puerperal mastitis requiring hospitalization during a nine-year period. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):332.e1-6.
  46. Annual epidemiological report for 2014 Surgical site infections.
  47. Lopez FA, Lartchenko S. Skin and Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(4):759-772.
  48. Lipsky BA, Weigelt JA, Gupta V, et al. Skin, Soft Tissue, Bone, and Joint Infections in Hospitalized Patients: Epidemiology and Microbiological, Clinical, and Economic Outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(11):1290-1298.
  49. Bakleh M, Wold LE, Mandrekar JN, et al. Correlation of histopathologic findings with clinical outcome in necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(3):410-414.
  50. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing Fasciitis Caused by Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1445-1453.
  51. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(5):1261-1268.
  52. Jaber FM, Shahcheraghi GH, Ahadzadeh M. Short-term intravenous antibiotic treatment of acute hematogenous bone and joint infection in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Orthop.* 22(3):317-320.
  53. Cunha BA, Cunha BA. Osteomyelitis in Elderly Patients. *Clin Infect Dis.* 2002;35(3):287-293.
  54. Livorsi DJ, Daver NG, Atmar RL, et al. Outcomes of treatment for hematogenous *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis in the MRSA ERA. *J Infect.* 2008;57(2):128-131.
  55. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury.* 2006;37(2):S59-S66.
  56. Ariza J, Euba G, Murillo O. Orthopedic device-related infections. *Enferm Infec*

- Microbiol Clin.* 26(6):380-390.
57. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, et al. Microbiology of Ventilator–Associated Pneumonia Compared With That of Hospital-Acquired Pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(07):825-831.
  58. Camargo LFA, Marra AR, Pignatari ACC, et al. Nosocomial bloodstream infections in a nationwide study: comparison between solid organ transplant patients and the general population. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(2):308-313.
  59. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, et al. *The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Pilot Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use.* Vol 17.; 2012.
  60. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaaard M, et al. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus bloodstream infection: A multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(5):465-471.
  61. Tom S, Galbraith JC, Valiquette L, et al. Case fatality ratio and mortality rate trends of community-onset Staphylococcus aureus bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):O630-2.
  62. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):463.
  63. Medicine N, Grazia M, France JC, et al. *2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology ( ESC ) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery.;* 2015.
  64. Paul M, Kariv G, Goldberg E, et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(12):2658-2665.
  65. Mensa J, Soriano A, Llinares P, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of the infection by Staphylococcus aureus. *Rev Esp Quimioter.* 2013;26 Suppl 1:1-84.
  66. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious

- Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):e10-e52.
67. Chaves F, Garnacho-Montero J, del Pozo JL, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine a. *Med Intensiva*. 2018;42(1):5-36.
  68. Dan M, Asherov J, Poch F. Comparison of ex-vivo serum bactericidal activity of cefepime, ceftazidime and cloxacillin against *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;33(1):39-42.
  69. Bidell MR, Patel N, O'Donnell JN. Optimal treatment of MSSA bacteraemias: a meta-analysis of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(10):2643-2651.
  70. Shi C, Xiao Y, Zhang Q, et al. Efficacy and safety of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):508.
  71. Murray P, Roshental K, Pfaller M. Agentes antibacterianos. In: *Microbiología Médica. Elsevier-Mosby*. ; 2013:7: 165-173.
  72. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;51(6):641-650.
  73. Cosimi RA, Beik N, Kubiak DW, et al. Ceftaroline for severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2).
  74. Chang F-Y, Peacock JE, Musher DM, et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):333-339.
  75. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, et al. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J*

- Antimicrob Chemother.* 2009;63(5):1050-1057.
76. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, et al. Early Use of Daptomycin Versus Vancomycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia With Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration  $\geq 1$  mg/L: A Matched Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2013;56(11):1562-1569.
  77. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España (EPiNE) 2018. *Estud EPiNE.* 2018;28:0-106.
  78. Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2180-2190.
  79. Chang MH, Kish TD, Fung HB. Telavancin: a lipoglycopeptide antimicrobial for the treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria in adults. *Clin Ther.* 2010;32(13):2160-2185.
  80. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2169-2179.
  81. Chen KH, Huang YT, Liao CH, et al. In vitro activities of tedizolid and linezolid against Gram-positive cocci associated with acute bacterial skin and skin structure infections and pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6262-6265.
  82. Keynan Y, Rubinstein E. *Staphylococcus aureus* Bacteremia, Risk Factors, Complications, and Management. *Crit Care Clin.* 2013;29(3):547-562.
  83. Pahissa A. Infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*. *Barcelona ICG Marge, SL.* 2009;1ª edición.
  84. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, et al. *Staphylococcus* spp. en España: Situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(5):269-277.
  85. Higiene SE de MPSP e. Informe global del Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España 2014. *EPiNE.* 2014;2014:1-32.



86. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
87. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *J Am Med Assoc.* 2007;298(15):1763-1771.
88. Dantes R, Mu Y, Belflower R, et al. National Burden of Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections, United States, 2011. *JAMA Intern Med.* 2013;173(21):1970-1978.
89. Chang F-Y, MacDonald BB, Peacock JE, et al. A Prospective Multicenter Study of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):322-332.
90. Rhee J-Y, Kwon KT, Ki HK, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis. *Shock.* 2009;31(2):146-150
91. Al-Hasan MN, Juhn YJ, Bang DW, et al. External validation of bloodstream infection mortality risk score in a population-based cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(9):886-891.
92. Carabaña P, Ramos A, Asensio A, Linares M. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *An Med Interna - AN MED INTERNA.* 2006;23.
93. Roth JA, Tschudin-Sutter S, Dangel M, et al. Value of the Pitt Bacteraemia Score to predict short-term mortality in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a validation study. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14482.
94. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383.
95. Rhee J-Y, Kwon KT, Ki HK, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock.* 2009;31(2):146-150.
96. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the charlson comorbidity

- index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676-682.
97. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(2):197-203.
  98. Putnam KG, Buist DSM, Fishman P, et al. Chronic disease score as a predictor of hospitalization. *Epidemiology.* 2002;13(3):340-346.
  99. Naber CK, Baddour LM, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Clinical consensus conference: survey on Gram-positive bloodstream infections with a focus on *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2009;48 Suppl 4(Suppl 4):S260-S270.
  100. Cercenado E, Cantón R, et al. *Procedimientos En Microbiología Clínica. Hemocultivos.* Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2003.
  101. Wikler M, Cockerill F, Craig W, et al. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement.* Vol 27.; 2007.
  102. García Rodríguez Rafael Cantón J Elías García Sánchez M<sup>a</sup> Luisa Gómez-Lus Luis Martínez Martínez Carmen Rodríguez-Avial Jordi Vila JA. *Procedimientos En Microbiología Clínica.*
  103. Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, 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(12):890-896.
  104. Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, Burrell LM, Srivastava PM. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5243-5248.
  105. Lemeshow S, Hosmer DWJ. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol.* 1982;115(1):92-106.
  106. Akaike H. A New Look at the Statistical Model Identification. *IEEE Trans Automat Contr.* 1974;19(6):716-723.
  107. Corey GR. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: Definitions and

- Treatment. 2009;27715(Suppl 4).
108. Wiese L, Mejer N, Schønheyder HC, et al. A nationwide study of comorbidity and risk of reinfection after *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Infect.* 2013;67(3):199-205.
  109. 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(10):967-975.
  110. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, et al. *Staphylococcus* spp. en España: Situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(5):269-277.
  111. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis—epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Auckl).* 2018;50(3):175-192.
  112. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, et al. Epidemiology, Microbiology and Mortality Associated with Community-Acquired Bacteremia in Northeast Thailand: A Multicenter Surveillance Study. *PLoS One.* 2013;8(1).
  113. Gómez J, García-Vázquez E, Baños R, et al. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina: Epidemiología y factores pronósticos. Estudio prospectivo 2000-2003. *Rev Clin Esp.* 2007;207(2):57-63.
  114. García-Vázquez E, Gómez J, Baños R, et al. Estudio comparativo de pacientes con bacteremia por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina frente a *S. aureus* resistente a la meticilina: Epidemiología y factores pronósticos. *Med Clin (Barc).* 2007;128(18):681-686.
  115. Anantha R V., Jegatheswaran J, Pepe DL, et al. Risk factors for mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: a single-centre retrospective cohort study. *C Open.* 2014;2(4):E352-E359.
  116. Bader MS. *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Older Adults: Predictors of 7-Day Mortality and Infection With a Methicillin-Resistant Strain . *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(11):1219-1225.
  117. Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, 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(12):890-896.
118. Millan AB, Domínguez MÁ, Borraz C, et al. Bacteriemias de presentación comunitaria y nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(6):336-341.
  119. Bassetti M, Treccarichi EM, Mesini A, et al. Risk factors and mortality of healthcare-associated and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(9):862-869.
  120. Aguado JM, San-Juan R, Lalueza A, et al. High vancomycin MIC and complicated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(6):1099—1102.
  121. Chong YP, Park SJ, Kim HS, et al. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(2):98-108.
  122. Kuehl R, Morata L, Boeing C, et al. Articles Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20)30447-3.
  123. Khatib R, Saeed S, Sharma M, et al. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(3):181-185.
  124. Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, et al. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15:7.
  125. Thorlacius-Ussing L, Sandholdt H, Larsen AR, et al. T. Age-Dependent Increase in Incidence of *Staphylococcus aureus* Bacteremia, Denmark, 2008-2015. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(5):875-882..
  126. Hill PC, Birch M, Chambers S, et al. Prospective study of 424 cases of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: determination of factors affecting incidence and mortality. *Intern Med J.* 2001;31(2):97-103.

127. Hendriksen JMT, Geersing GJ, Moons KGM, et al. Diagnostic and prognostic prediction models. *J Thromb Haemost.* 2013;11(SUPPL.1):129-141.
128. Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med.* 2004;66(3):411-421.
129. McGregor JC, Perencevich EN, Furuno JP, et al. Comorbidity risk-adjustment measures were developed and validated for studies of antibiotic-resistant infections. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(12):1266-1273.
130. 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(2):143-150.
131. Kim J, Joo E-J, Ha YE, et al. Impact of a computerized alert system for bacteremia notification on the appropriate antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2013;32(7):937-945.
132. Sharma M, Szpunar S, Khatib R. Validating Severity of Illness Scoring Systems in the Prediction of Outcomes in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Am J Med Sci.* 2012;346(2):1.
133. Ternavasio-de la Vega HG, Castaño-Romero F, Ragozzino S, et al. The updated Charlson comorbidity index is a useful predictor of mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Epidemiol Infect.* 2018;146(16):2122-2130.
134. Cremers AJH, Sprong T, Schouten JA, et al. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(8):2258-2264.
135. Ebara H, Hagiya H, Haruki Y, et al. Clinical Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: A Regional Report and a Review of a Japanese Case Series. *Intern Med.* 2017;56(2):137-142.
136. Gelman A, Carlin J. Beyond Power Calculations: Assessing Type S (Sign) and Type M (Magnitude) Errors. *Perspect Psychol Sci.* 2014 Nov;9(6):641-51.
137. Steyerberg EW, Uno H, Ioannidis JPA, et al. Poor performance of clinical

- prediction models: the harm of commonly applied methods. *J Clin Epidemiol*. 2018;98:133-143.
138. Suresh Kumar VC, Harne PS, Mukherjee S, et al. Transaminitis is an indicator of mortality in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *World J Hepatol*. 2020;12(9):619-627.
  139. Aryee A, Rockenschaub P, Gill MJ, et al. The relationship between clinical outcomes and empirical antibiotic therapy in patients with community-onset Gram-negative bloodstream infections: a cohort study from a large teaching hospital. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e225.
  140. Morr M, Lukasz A, Rübige E, et al. Sepsis recognition in the emergency department - impact on quality of care and outcome? *BMC Emerg Med*. 2017;17(1):11.
  141. Jürisson M, Raag M, Kallikorm R, et al. The impact of hip fracture on mortality in Estonia: a retrospective population-based cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):243.
  142. McCabe WR, Jackson GG. Gram-Negative Bacteremia: I. Etiology and Ecology. *Arch Intern Med*. 1962;110(6):847-855.
  143. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3):818-824.



# **ANEXOS**





## **ANEXO I**

### **Escalas de gravedad: Índice de pronóstico o severidad de Pitt.**

Tabla 15. Índice de severidad de bacteriemia de Pitt (PBS).

| Criterio             |   | Puntuación |
|----------------------|---|------------|
| Temperatura          | $\leq 35$ o $\geq 40$ °C  | 2 puntos   |
|                      | 35,1-36°C o 39-39,9°C   | 1 punto    |
|                      | 36,1-38,9°C   | 0 puntos   |
| Presión arterial     | Evento hipotensivo agudo con bache en la PAS > 30 mmHg y en la PAD >20 mmHg | 2 puntos   |
|                      | Necesidad de drogas vasopresoras  | 2 puntos   |
|                      | PAS < 90 mmHg   | 2 puntos   |
| Ventilación mecánica | SI  | 2 puntos   |
|                      | NO  | 0 puntos   |
| Parada cardíaca      | SI  | 4 puntos   |
|                      | NO  | 0 puntos   |
| Estado mental        | Alerta  | 0 puntos   |
|                      | Desorientado  | 1 punto    |
|                      | Estupor   | 2 puntos   |
|                      | Coma  | 4 puntos   |

Todos los parámetros deben obtenerse en las 24 horas previas o durante la toma del hemocultivo índice. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. Modificado de Sanz Carabaña et al., *An Med Interna* (2006).<sup>92</sup>

## ANEXO II

### Escalas de comorbilidad:

#### 1. Índice de comorbilidad de Charlson (ICC) clásico.

| Índice de comorbilidad de Charlson (1987).          |            |
|---|------------|
| Comorbilidad  | Puntuación |
| Infarto de miocardio                                | 1          |
| Insuf. Cardíaca congestiva                          | 1          |
| Enf. Vascul. periférica (incluye aneurismo >6cm)    | 1          |
| Enf. Cerebrovascular                                | 1          |
| Alcoholismo   | 1          |
| Enf. Tromboembólica                                 | 1          |
| Arritmia  | 1          |
| Demencia  | 1          |
| EPOC  | 1          |
| Enf. Tejido Conectivo                               | 1          |
| Úlcus péptico                                       | 1          |
| Hepatopatía leve (s/HTP, incluye hepatitis crónica) | 1          |
| DM sin lesión de órgano diana                       | 1          |
| Hemiplejía  | 2          |
| Enf. Renal moderada-grave                           | 2          |
| DM con lesión de órgano diana                       | 2          |
| Tumor sólido sin metástasis                         | 2          |
| Leucemia aguda o crónica                            | 2          |
| Linfoma   | 2          |
| Enf. Hepática moderada-grave                        | 3          |
| Tumor sólido con metástasis                         | 6          |
| SIDA (se excluye si solo VIH +)                     | 6          |

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida. VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana. DM: diabetes mellitus. HTP: hipertensión portal. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
Modificado de Charlson et al., *J Chronic Dis.* (1987).<sup>94</sup>

En este apartado explico cada una de las comorbilidades de la tabla:

- Infarto de miocardio: cardiopatía isquémica aguda que requirió ingreso hospitalario o bien elevación de biomarcadores de daño miocárdico y/o cambios electrocardiográficos.
- Insuficiencia cardíaca congestiva: debe existir historia de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente a tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores.
- Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de >6 cm de diámetro.
- Enfermedad cerebrovascular: pacientes con ictus con mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio.
- Demencia: deterioro cognitivo crónico.
- Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia de en la historia clínica, en la exploración física y en la exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma.
- Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, esclerosis sistémica, enf. mixta, etc.
- Úlcera gastroduodenal: incluye aquellos que han recibido tratamiento por ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras
- Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluyendo pacientes con hepatitis crónica.
- Hepatopatía crónica moderada/grave: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).
- Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, excluidos los tratados únicamente con dieta.

- Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.
- Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un ictus u otra condición.
- Insuficiencia renal crónica moderada/ grave: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas >3 mg/dL objetivadas de forma repetida y mantenida.
- Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas.
- Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas.
- Linfoma: incluye todos los linfomas, macroglobulinemia Waldstrom y/o mieloma.
- Tumor o neoplasia sólida con metástasis.
- SIDA definido: no incluye portadores asintomáticos.

## 2. Índice de comorbilidad de Charlson (ICC) actualizado.

| Índice de comorbilidad de Charlson (ICC) actualizado. |            |
|---|------------|
| Comorbilidad  | Puntuación |
| Insuf. Cardíaca congestiva                            | 2          |
| Demencia  | 2          |
| EPOC  | 1          |
| Enf. Tejido Conectivo                                 | 1          |
| Hepatopatía leve (s/HTP, incluye hepatitis crónica)   | 2          |
| Hemiplejia  | 2          |
| Enf. Renal moderada-grave                             | 1          |
| DM con lesión de órgano diana                         | 1          |
| Neoplasia maligna sin metástasis                      | 2          |
| Enf. Hepática moderada-grave                          | 4          |
| Tumor sólido con metástasis                           | 6          |
| SIDA (se excluye si solo VIH +)                       | 4          |

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida. VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana. DM: diabetes mellitus. HTP: hipertensión portal. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
Modificado de Quan et al., *Am J Epidemiol* (2011).<sup>96</sup>

### 3.Chronic Disease Score (CDS).

Características y puntuación de la escala *Chronic Disease Score (CDS)*.

| Condición crónica             | Clases de fármacos  | Regla de puntuación  |                     |
|-------------------------------|---|--|---------------------|
| Enfermedad cardiovascular     | (a) Anticoagulantes, antiagregantes<br>(b) Drogas vasoactivas, antiarrítmicos, IECAs<br>(c) Diuréticos  | No=0<br>Una clase = 3<br>Dos clases = 4<br>Tres clases = 5 |                     |
| Enfermedades respiratorias    | (a) Isoproterenol<br>(b) Beta- adrenergic, miscelánea<br>(c) Productos de la xantina<br>(d) Broncodilatadores, mucolíticos, except cromoglicato<br>(e) Adrenalina | No=0<br>Una clase = 2<br>Dos ó más clases = 3              |                     |
| Asma, enfermedades reumáticas | Corticoides   | No=0   | Sí = 3              |
| Artritis reumatoide           | Sales de oro, cloroquina, et(c)   | No=0   | Sí = 3              |
| Cáncer                        | Antineoplásicos   | No=0   | Sí = 3              |
| Enfermedad de Parkinson       | Levodopa  | No=0   | Sí = 3              |
| Hipertensión                  | (a) Antihipertensivos (except IECAs) o calcioantagonistas<br>(b) Beta-bloqueantes, diuréticos   | No=0<br>Si clase (a) = 2<br>Si clase (b) pero no (a) = 1   |                     |
| Diabetes                      | (a) Insulina o hipoglicemiantes orales  | No=0   | Cualquier clase = 2 |
| Epilepsia                     | Anticonvulsantes  | No=0   | Sí = 2              |
| Asma, rinitis                 | Cromoglicato de sodio, antileucotrienos, antihistamínicos, et(c)  | No=0   | Sí = 2              |
| Acné                          | (a) Antiacné, isotretinoína<br>(b) Antibióticos tópicos para el acné  | No=0   | (a) ó (b) = 1       |
| Úlcus                         | Inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores del receptor de histamina, sucralfato   | No=0   | Sí = 1              |
| Glaucoma                      | Mióticos oftálmicos   | No=0   | Sí = 1              |
| Gota, hiperuricemia           | Hipouricemiantes  | No=0   | Sí = 1              |
| Dislipemia                    | Hipolipemiantes   | No=0   | Sí = 1              |
| Migraines                     | Derivados ergotánimicos, etc.   | No=0   | Sí = 1              |
| Tuberculosis                  |   | No=0   | Sí = 1              |

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.  
Modificado de Von Korff et al., *J Clin Epidemiol* (1992).<sup>97</sup>

## ANEXO III

| Formulario de recogida de datos Bacteriemia <i>S. aureus</i> |   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
|--|---|--|--------------------------|---|-------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| Datos del caso   |   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 1  | Número de Hemocultivo (indispensable para continuar):               |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 3  | Nombre:   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 4  | Primer apellido:  |  |                          |   | 5                             | Segundo apellido:                                       |                          |                          |                          |   |
| 6  | Número de historia clínica (indispensable):                         |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 7  | Fecha de nacimiento: __/__/____                                     |  |                          |   | 8                             | Fecha de ingreso: __/__/____                            |                          |                          |                          |   |
| 9  | Sexo <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Hombre |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 10   | Fecha de hemocultivo: __/__/____                                    |  |                          | 11  | Nº HC practicados:            |   | 12                       | Nº HC positivos:         |                          |   |
| 13   | Servicio:   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| Germen   |   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 14   | Germen 1:   | Sensibilidad                               |                          |   |                               | 24  | Germen 2:                | Sensibilidad             |                          |   |
|  |   | S  | I                        | R   |                               |   |                          | S                        | I                        | R |
|  |   | <input type="checkbox"/>                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |                               |   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |
|  |   | <input type="checkbox"/>                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |                               |   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |
|  |   | <input type="checkbox"/>                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |                               |   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |
|  |   | <input type="checkbox"/>                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |                               |   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |
|  |   | <input type="checkbox"/>                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                    |                               |   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |
|  | CIM VANCO   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
|  |   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| Factores de riesgo   |   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 34   | Enfermedad de base 1:   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 35   | Enfermedad de base 2:   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 36   | Enfermedad de base 3:   |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 37   | Procedencia   | <input type="checkbox"/> Casa              |                          | <input type="checkbox"/> Residencia                         |                               | <input type="checkbox"/> Hospital                       |                          |                          |                          |   |
| 38   | Ingreso previo  | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 39   | Origen bacteriemia  | <input type="checkbox"/> Extrahospitalaria |                          | <input type="checkbox"/> Nosocomial                         |                               | <input type="checkbox"/> Asociada a cuidados sanitarios |                          |                          |                          |   |
| 40   | Pronóstico  | <input type="checkbox"/> No fatal          |                          | <input type="checkbox"/> Finalmente fatal                   |                               | <input type="checkbox"/> Rápidamente fatal              |                          |                          |                          |   |
| 41   | Manipulaciones  | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               | 42  | Tipo manipulación:       |                          |                          |   |
| 43   | Cirugía   | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               | 44  | Tipo de cirugía:         |                          |                          |   |
| 45   | Fecha de cirugía: __/__/____  |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 46   | Dispositivo IV  | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 47   | Profilaxis  | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí, indicar antibiótico utilizado: |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 48   | UCI previa  | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 49   | Fecha ingreso UCI: __/__/____                                       |  |                          | 50  | Fecha alta UCI: __/__/____    |   |                          |                          |                          |   |
| 51   | ITVM previa   | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 52   | Fecha inicio ITVM: __/__/____                                       |  |                          | 53  | Fecha fin ITVM: __/__/____    |   |                          |                          |                          |   |
| 54   | Quimioterapia   | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 55   | Sonda urinaria  | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 56   | Fiebre  | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 57   | Fecha inicio fiebre: __/__/____                                     |  |                          | 58  | Fecha fin fiebre: __/__/____  |   |                          |                          |                          |   |
| 59   | Shock   | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 60   | CID   | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 61   | SDRA  | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 62   | Catéter vascular  | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 63   | Fecha inicio catéter: __/__/____                                    |  |                          | 64  | Fecha fin catéter: __/__/____ |   |                          |                          |                          |   |
| 65   | Tipo de catéter:  |  |                          |   |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 66   | Catéter de diálisis   | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |
| 67   | Perfusión   | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Suero                              |                               | <input type="checkbox"/> Nutrición parenteral           |                          |                          |                          |   |
| 68   | Fecha inicio NP: __/__/____   |  |                          | 69  | Fecha fin NP: __/__/____      |   |                          |                          |                          |   |
| 70   | Flebitis  | <input type="checkbox"/> No                |                          | <input type="checkbox"/> Sí                                 |                               |   |                          |                          |                          |   |



|              |   |   |  |   |  |
|--------------|---|---|--|---|--|
| 71           | Infección punto I (IPI)   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              |   |  |
| 72           | Bacteriemia NP  | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              |   |  |
| 73           | Bacteriemia primaria  | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              |   |  |
| 75           | Inmunodepresión   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 76  | Tipo inmunodepresión:                      |
| 77           | Corticoides   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              |   |  |
| 78           | Granulopenia  | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 79  | Menor cifra granulocitos:                  |
| Alergia      |   |   |  |   |  |
| 80           | Alergia   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 81  | Indicar a cuál antibiótico:                |
| Analíticas   |   |   |  |   |  |
| 82           | Fecha 1ª analítica: __/__/____  |   |  | 87  | Fecha 2ª analítica (3º-5º día): __/__/____ |
| 83           | Leucocitos 1ª:  |   |  | 88  | Leucocitos 2ª:                             |
| 84           | Neutrófilos 1ª:   |   |  | 89  | Neutrófilos 2ª:                            |
| 85           | PCR1ª:  |   |  | 90  | PCR 2ª:                                    |
| 86           | Creatinina 1ª:  |   |  |   |  |
| Antibióticos |   |   |  |   |  |
| 91           | ATB previo1   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 92  | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 93           | ATB previo2   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 94  | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 95           | ATB previo3   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 96  | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 97           | ATB durante1  | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 98  | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 99           | ATB durante2  | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 100   | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 101          | ATB durante3  | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 102   | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 103          | ATB empírico1   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 104   | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 105          | ATB empírico2   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 106   | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 107          | ATB empírico3   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 108   | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 109          | Fecha inicio ATB empírico: __/__/____   |   |  |   |  |
| 110          | ATB definitivo1   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 111   | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 112          | ATB definitivo2   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 113   | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 114          | ATB definitivo3   | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 115   | Indicar cuál antibiótico:                  |
| 116          | Fecha inicio ATB definitivo: __/__/____   |   |  |   |  |
| 117          | ¿ATB correcto?  | Empírico<br><input type="checkbox"/> No hay datos<br><input type="checkbox"/> Sí se administró y fue incorrecto<br><input type="checkbox"/> Sí se administró y fue correcto<br><input type="checkbox"/> No se administró  |  | Definitivo<br><input type="checkbox"/> No hay datos<br><input type="checkbox"/> Sí se administró y fue incorrecto<br><input type="checkbox"/> Sí se administró y fue correcto<br><input type="checkbox"/> No se administró<br><input type="checkbox"/> Exitus antes de conocer sensibilidad |  |
| Foco         |   |   |  |   |  |
| 118          | Foco (seleccionar de la lista, ver diccionario):                                      |   |  |   |  |
| 119          | Cultivo del foco  | <input type="checkbox"/> NOP: no hay cultivo del foco.<br><input type="checkbox"/> NEG: hay cultivo del foco sospechoso, pero es negativo<br><input type="checkbox"/> POS: hay cultivo del foco sospechoso y es positivo<br><input type="checkbox"/> NOV: no valorable. Casos que no se encuadran en ninguno de los previos |  |   |  |
| 120          | Tipo de foco  | <input type="checkbox"/> Seguro   | <input type="checkbox"/> Probable        | <input type="checkbox"/> Posible  | <input type="checkbox"/> Desconocido       |
| 121          | Metástasis  | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              | 122   | Indicar tipo metástasis:                   |
| Evolución    |   |   |  |   |  |
| 123          | Exitus  | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí, relacionado | <input type="checkbox"/> Sí, pero no relacionado  |  |
| 124          | Fecha de alta/exitus: __/__/____  |   |  |   |  |
| 125          | ¿Se confirmó mediante hemocultivo la desaparición de la bacteriemia?                  | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              |   |  |
| 126          | Fecha de primer hemocultivo de control negativo (fecha de negativización): __/__/____ |   |  |   |  |
| 127          | ¿El último hemocultivo de control fue positivo?                                       | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              |   |  |
| 128          | Fecha de último hemocultivo de control positivo: __/__/____                           |   |  |   |  |
| 129          | Ingreso en UCI posterior a la fecha de bacteriemia                                    | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              |   |  |
| 130          | Necesidad de intubación /Ventilación posterior a la fecha de bacteriemia              | <input type="checkbox"/> No   | <input type="checkbox"/> Sí              |   |  |

| Índice de Charlson                 |   | No                       | Sí  |   |   | No                       | Sí                                    |
|------------------------------------|---|--------------------------|---|---|---|--------------------------|---------------------------------------|
| 136                                | Infarto de miocardio  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 148   | Úlcus péptico                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 137                                | Enfermedad coronaria  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 149   | Hepatopatía leve (s/HTP, incluye hepatitis crónica) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 138                                | Insuf. Cardíaca congestiva  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 150   | DM sin lesión de órgano diana                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 139                                | Enf. Vascul. periférica (incluye aneurismo >6cm)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 151   | Hemiplejía  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 140                                | Enf. Cerebrovascular  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 152   | Enf. Renal moderada-grave                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 141                                | Alcoholismo   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 153   | DM con lesión de órgano diana                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 142                                | Enf. Tromboembólica   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 154   | Tumor sólido sin metástasis                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 143                                | Arritmia  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 155   | Leucemia aguda o crónica                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 144                                | Demencia  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 156   | Linfoma   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 145                                | EPOC  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 157   | Enf. Hepática moderada-grave                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 146                                | Enf. Tejido Conectivo   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 158   | Tumor sólido con metástasis                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| 147                                | Alcoholismo   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                  | 159   | SIDA (se excluye si solo VIH +)                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>              |
| <b>Chronic Disease Score (CDS)</b> |   |                          |   |   |   |                          |                                       |
| Chronic Condition                  | Medication class(es)  |                          |   | Scoring rule  |   |                          |                                       |
| Heart disease                      | (a) Anticoagulants, hemostatics<br>(b) Cardiac agents, ACE+ inhibitors<br>(c) Diuretic loop   |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0<br><input type="checkbox"/> One class = 3<br><input type="checkbox"/> Two classes = 4<br><input type="checkbox"/> Three classes = 5 |   |                          |                                       |
| Respiratory illness                | (a) Isoproterenol<br>(b) Beta- adrenergic, miscellanous<br>(c) Xanthine products<br>(d) Respiratory products including bronchodilators and mucolytics but excluding cromolyn<br>(e) Epinephrine |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0<br><input type="checkbox"/> One class = 2<br><input type="checkbox"/> Two or more classes = 3                                       |   |                          |                                       |
| Asthma, rheumatism                 | Glucocorticoids   |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 3                  |                          |                                       |
| Rheumatoid arthritis               | Gold salts, chloroquine, et(c)  |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 3                  |                          |                                       |
| Cancer                             | Antineoplastics   |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 3                  |                          |                                       |
| Parkinson's disease                | L-dopa  |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 3                  |                          |                                       |
| Hypertension                       | (a) Antihypertensives (except ACE inhibitors) or calcium channel blockers<br>(b) Beta-blockers, diuretics   |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0<br><input type="checkbox"/> If class (a) = 2<br><input type="checkbox"/> If class (b) and not (a) = 1                               |   |                          |                                       |
| Diabetes                           | (a) Insulin or oral hypoglycemics   |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Any class = 2              |                          |                                       |
| Epilepsy                           | Anticonvulsants   |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 2                  |                          |                                       |
| Asthma, rinitis                    | Cromolyn, leukotriene, antirhinitis, et(c)  |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 2                  |                          |                                       |
| Acne                               | (a) Antiacne tretinoin<br>(b) Tropical acne antibiotics   |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> (a) or (b) = 1             |                          |                                       |
| Ulcers                             | Histamine2-blockers, proton pump inhibitors, sucralfate   |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 1                  |                          |                                       |
| Glaucoma                           | Ophthalmic miotics  |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 1                  |                          |                                       |
| Gout, hiperuricemia                | Uric acid agents  |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 1                  |                          |                                       |
| High colesterol                    | Antilipemics  |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 1                  |                          |                                       |
| Migraines                          | Ergot derivatives, etc.   |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 1                  |                          |                                       |
| Tuberculosis                       |   |                          |   | <input type="checkbox"/> No=0   | <input type="checkbox"/> Score = 1                  |                          |                                       |
| <b>Pitt bacteremia score</b>       |   |                          |   |   |   |                          |                                       |
| Criterio                           | Puntuación  |                          |   |   |   |                          |                                       |
| Fiebre (temperatura axilar)        | <input type="checkbox"/> ≤ 34,4º o ≥ 39,4º (2)  |                          | <input type="checkbox"/> 34,5º - 35,4º Ó 38,4º - 39,3 (1) |   | <input type="checkbox"/> 35,5º - 38,3º (0)          |                          |                                       |
| Hipotensión                        | <input type="checkbox"/> Evento hipotensivo agudo con bache en la PAS > 30 mmHg y en la PAD >20 mmHg OR necesidad de drogas vasopresoras OR PAS < 90 mmHg (2)                                   |                          |   |   |   |                          |                                       |
| Ventilación mecánica               | <input type="checkbox"/> No   |                          |   | <input type="checkbox"/> Sí (2)   |   |                          |                                       |
| Parada cardíaca                    | <input type="checkbox"/> No   |                          |   | <input type="checkbox"/> Sí (4)   |   |                          |                                       |
| Estado mental                      | <input type="checkbox"/> Alerta (0)   |                          | <input type="checkbox"/> Desorientado (1)                 |   | <input type="checkbox"/> Estuporoso (2)             |                          | <input type="checkbox"/> Comatoso (4) |
| <b>Puntuación de Child</b>         |   |                          |   |   |   |                          |                                       |
| Encefalopatía hepática             | <input type="checkbox"/> No   |                          | <input type="checkbox"/> Grado I-II                       |   | <input type="checkbox"/> Grado III-IV               |                          |                                       |

|                     |                                |   |  |
|---------------------|--------------------------------|---|--|
| Ascitis             | <input type="checkbox"/> No    | <input type="checkbox"/> Buena respuesta al tratamiento | <input type="checkbox"/> Mala respuesta al tratamiento |
| Bilirrubina (mg/dL) | <input type="checkbox"/> < 2   | <input type="checkbox"/> 2-3                            | <input type="checkbox"/> >3                            |
| Albúmina (g/dL)     | <input type="checkbox"/> > 3,5 | <input type="checkbox"/> 2,8 - 3,5                      | <input type="checkbox"/> < 2,8                         |
| Protrombina (%)     | <input type="checkbox"/> > 50  | <input type="checkbox"/> 30 - 50                        | <input type="checkbox"/> < 30                          |

**Medidas de control del foco/ metástasis**

- realización de fondo de ojo (como parte de evaluación de metástasis)
- realización de ecocardiograma (como parte de evaluación de metástasis)
- Desbridamiento cutáneo del foco de la bacteriemia.
- Fecha de desbridamiento cutáneo
- Drenaje quirúrgico/punción terapéutica del foco de la bacteriemia.
- Retirada del catéter foco de la bacteriemia.
- Fecha de retirada del catéter foco de la bacteriemia.
- Retirada de material protésico en el foco de la bacteriemia.
- Fecha de retirada del material protésico del foco de la bacteriemia.

## **ANEXO IV**

### **Definición de variables epidemiológicas y datos del caso.**

1. Datos de filiación: nombre, edad, fecha nacimiento, sexo, etc.
2. Fecha ingreso: fecha de ingreso tal como figura en la historia clínica.
3. Días de estancia: días transcurridos entre el ingreso y la fecha de hemocultivo positivo.
4. Fecha de hemocultivo: fecha de recepción de las muestras en el laboratorio de microbiología como figura en el informe microbiológico.
5. Número total de hemocultivos extraídos durante la estancia del paciente.
6. Número total de hemocultivos positivos por *Staphylococcus aureus*.
7. Servicio en el que el paciente se encuentra ingresado cuando se extraen los hemocultivos que documentan la bacteriemia por *S. aureus* (BSA).
8. Germen 1: primer hemocultivo en el que se aísle *S. aureus*. Germen 2: otros microorganismos aislados en algunos de los frascos de hemocultivos (completado sólo en el caso de aislamiento de otro germen, posible contaminante)

### **Definición de variables de los factores de riesgo**

1. Enfermedades de base del paciente: se indican un máximo de tres enfermedades principales del paciente, ya sea hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades onco-hematológicas, insuficiencia cardiaca, etc.
2. Procedencia: lugar de procedencia del paciente antes del ingreso durante el cual desarrolla la BSA: casa, residencia u otro hospital.

3. Ingreso previo: ingreso hospitalario en el último mes.
4. Pronóstico: en conformidad con los criterios de McCabe, descritos en 1962 por primera vez, en relación a la severidad y pronóstico respecto a la enfermedad de base en el momento del diagnóstico.<sup>142</sup> Se clasifica en “pronóstico no fatal” (cuando la expectativa de vida es > 5 años); “finalmente fatal” (cuando el exitus es esperado en > 3 meses pero < 5 años); o “rápidamente fatal” (cuando el exitus es esperado en ≤ 3 meses).
5. Manipulación: procedimientos invasivos que predisponen a la infección en el mes previo a la bacteriemia.
6. Cirugía: intervención quirúrgica en el mes previo a la bacteriemia, con fecha y tipo de cirugía, drenajes y profilaxis antibiótica realizada antes de la cirugía.
7. Ingreso en UCI previo: ingreso en UCI en el mes previo a la bacteriemia.
8. Días de estancia en UCI: días transcurridos desde ingreso en UCI hasta fecha de BSA.
9. Intubación orotraqueal en UCI.
10. Quimioterapia: tratamiento quimioterápico activo o finalizado en el mes previo a la bacteriemia.
11. Sonda urinaria: presencia de sonda urinaria durante la semana previa al episodio de BSA.
12. Fiebre: presencia de temperatura axilar superior a 37,8 °C en las 24 horas previas al hemocultivo positivo o durante la toma del mismo.
13. Duración de la fiebre: fecha de inicio y de fin de la fiebre atribuida a la infección.

14. Desarrollo de CID en las 24 horas previas o durante la toma del hemocultivo índice. CID: coagulación intravascular diseminada.

15. Presencia de SDRA en las 24 horas previas o durante la toma del hemocultivo índice. SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Definido como situación o situaciones que alteran el intercambio de gases, con una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2 / FiO_2$ ) menor de 200, sin importar cual sea el nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP), mostrando infiltrados bilaterales en ambos campos pulmonares en la radiografía de tórax y una presión de enclavamiento pulmonar (PCP) menor de 18 mmHg.<sup>143</sup>

16. Shock en las 24 horas previas o durante la toma del hemocultivo índice. Definido como  $TAS < 90$  mm Hg que no responde a fluidoterapia y que requiere tratamiento con drogas vasoactivas (criterios descritos en el apartado de “Presentacion Clínica de BSA” de la Introducción).

17. Catéter vascular y tipo de catéter: presencia de acceso venoso antes del desarrollo de la bacteriemia, con descripción del tipo de catéter, periférico, central o central de acceso periférico.

18. Uso de catéter para diálisis.

19. Presencia de nutrición parenteral previa al desarrollo de bacteriemia.

20. Presencia de flebitis o signos de infección del punto de inserción de catéter (IPI), definido como presencia de pus o signos inflamatorios en el punto de inserción del catéter.

21. Bacteriemia primaria: bacteriemia de origen desconocido (ausencia de foco seguro o cultivo negativo en el foco probable de bacteriemia). Explicada la definición en los primeros capítulos de la Introducción.

22. Inmunosupresión: toma habitual de fármacos inmunosupresores previamente al desarrollo de la bacteriemia. Se describe el tipo de fármaco.

23. Corticoides: dosis de prednisona mayor de 20 mg/día de prednisona (o dosis equivalente de otros corticoides) durante más de 15 días en el último mes (o  $1 \text{ mg/Kg} \geq 7$  días).

### **Variables clínicas**

1. Presencia o no de Granulopenia: cifra de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  durante la semana previa al episodio de bacteriemia.
2. Cifra granulocitos: menor cifra de granulocitos encontrada durante el episodio de granulopenia previo a la bacteriemia (semana previa al episodio de bacteriemia).
3. Alergia: presencia de alergia a antibióticos.
4. Analítica: analítica del día de la extracción del 1º cultivo positivo (rango 24 horas antes – 24 horas después del cultivo índice) y entre el tercer y quinto día del primer cultivo positivo. Se consideraron los siguientes:
  - a. Cifra de creatinina sérica (expresado en mg/dL)
  - b. Tasa de Filtrado Glomerular (expresado en  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )
  - c. Cuantificación de Proteína C Reactiva (expresado en mg/dL)
  - d. Cuantificación de procalcitonina (expresado en ng/mL)
  - e. Cifra de leucocitos/ $\text{mm}^3$
  - f. Cifra de neutrófilos/ $\text{mm}^3$

### **Variables relacionadas con la antibioterapia**

1. Antibiótico previo: uso de cualquier agente antimicrobiano durante el período de menos 30 días hasta menos 1 día del hemocultivo positivo.
2. Antibiótico empírico: tratamiento antibiótico que se instauró de forma empírica en relación con la extracción de los hemocultivos positivos. Fecha del antibiótico empírico.
3. Antibiótico definitivo: tratamiento antibiótico que se instauró tras recibir los resultados microbiológicos de la muestra positiva de hemocultivos. Fecha de antibiótico definitivo.
4. Antibioterapia empírica correcta: indica si el antibiótico empírico utilizado fue correcto tras conocer los resultados microbiológicos y/o antibiograma. Se consideró correcto si la cepa de *S.aureus* aislada era sensible al antibiótico empírico utilizado.

### **Variables relacionadas con el foco y evolución.**

1. Foco: órgano, sistema o aparato en donde se localiza la infección por *S. aureus*. Describe los focos considerados.
2. Cultivo foco: no presente (no hay cultivo del foco); negativo (hay cultivo del foco sospechoso, pero da resultado negativo); positivo (cultivo del foco sospechoso con resultado positivo); no valorable (casos que no se encuadran en ninguno de los anteriores).
3. Tipo foco: seguro, posible, probable, ó desconocido.
4. Embolia séptica: presencia de afectación de órganos distantes por *S. aureus* por diseminación hematológica, no afectados al inicio de la bacteriemia.



5. Realización de fondo de ojo (como parte de evaluación de la embolia séptica)
6. Realización de ecocardiograma (como parte de evaluación de la embolia séptica)
7. Desbridamiento cutáneo, en caso de foco en piel y partes blandas. Fecha de desbridamiento cutáneo.
8. Drenaje quirúrgico/punción terapéutica del foco de la bacteriemia, en caso de foco en abscesos profundos, cavidades, pionefrosis, etc. Fecha de drenaje/punción.
9. Retirada del catéter foco de la bacteriemia, en caso de foco en catéter vascular. Fecha de retirada del catéter vascular que se considera foco..
10. Retirada de material protésico en caso de foco en prótesis. Fecha de retirada del material protésico.
11. Éxito: se define como la muerte que ocurre en los primeros 30 días tras el desarrollo de bacteriemia. Fecha de éxito.
12. Último hemocultivo posterior positivo: realización de hemocultivos de control con resultado positivo tras el hemocultivo índice.
13. Fecha de último hemocultivo posterior positivo: fecha de realización del último hemocultivo con resultado positivo posterior al hemocultivo índice.
14. Negativización de hemocultivo: realización de hemocultivos de control con resultado negativo tras el hemocultivo índice. Fecha de negativización del hemocultivo.
15. Bacteriemia persistente: cuando persiste aislamiento de *S. aureus* en hemocultivos de control entre las 48-72 horas de inicio de tratamiento antibiótico eficaz.
16. Ingreso en UCI posterior: necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos tras el hemocultivo índice.

17. ITVM posterior: necesidad de intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva tras el hemocultivo índice.

## Original Paper

\*These authors contributed equally as first authors to this work.

**Cite this article:** Ternavasio-de la Vega HG *et al* (2018). The updated Charlson comorbidity index is a useful predictor of mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Epidemiology and Infection* **146**, 2122–2130. <https://doi.org/10.1017/S0950268818002480>

Received: 9 December 2017

Revised: 12 July 2018

Accepted: 7 August 2018

First published online: 3 September 2018

**Key words:**

Bacteraemia; comorbidity; mortality; *staphylococcus aureus*

**Author for correspondence:**

H. G. Ternavasio de la Vega,  
Servicio de Medicina Interna, Complejo  
Asistencial Universitario de Salamanca,  
Paseo de San Vicente, 58-156,  
Salamanca 37007, Spain.  
E-mail: [hgternavasio@saludcastillayleon.es](mailto:hgternavasio@saludcastillayleon.es)

## The updated Charlson comorbidity index is a useful predictor of mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia

H. G. Ternavasio-de la Vega<sup>1,2,3,\*</sup>, F. Castaño-Romero<sup>1,\*</sup>, S. Ragozzino<sup>1,2</sup>,  
R. Sánchez González<sup>1</sup>, M. P. Vaquero-Herrero<sup>1</sup>, M. Siller-Ruiz<sup>4</sup>, G. Spalter-Glicberg<sup>1</sup>,  
C. Ramírez-Baum<sup>1</sup>, S. Rodríguez-Rodríguez<sup>1</sup>, J. E. García-Sánchez<sup>2,3,4</sup>,  
I. García-García<sup>2,3,4</sup> and M. Marcos<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain; <sup>2</sup>Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain; <sup>3</sup>Faculty of Medicine, University of Salamanca (USAL), Salamanca, Spain and <sup>4</sup>Department of Microbiology, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain

**Abstract**

The objective was to compare the performance of the updated Charlson comorbidity index (uCCI) and classical CCI (cCCI) in predicting 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB). All cases of SAB in patients aged  $\geq 14$  years identified at the Microbiology Unit were included prospectively and followed. Comorbidity was evaluated using the cCCI and uCCI. Relevant variables associated with SAB-related mortality, along with cCCI or uCCI scores, were entered into multivariate logistic regression models. Global model fit, model calibration and predictive validity of each model were evaluated and compared. In total, 257 episodes of SAB in 239 patients were included (mean age 74 years; 65% were male). The mean cCCI and uCCI scores were 3.6 (standard deviation, 2.4) and 2.9 (2.3), respectively; 161 (63%) cases had cCCI score  $\geq 3$  and 89 (35%) cases had uCCI score  $\geq 4$ . Sixty-five (25%) patients died within 30 days. The cCCI score was not related to mortality in any model, but uCCI score  $\geq 4$  was an independent factor of 30-day mortality (odds ratio, 1.98; 95% confidence interval, 1.05–3.74). The uCCI is a more up-to-date, refined and parsimonious prognostic mortality score than the cCCI; it may thus serve better than the latter in the identification of patients with SAB with worse prognoses.

**Introduction**

*Staphylococcus aureus* is an important cause of serious community- and health care-associated infections worldwide [1] and one of the most frequent causative agents of bloodstream infections [2, 3]. Although the proper management of *S. aureus* bacteraemia (SAB) has been associated with better outcomes [4, 5], related mortality rates remain inappropriately high [3, 6]. Proper mortality risk stratification for this disease may aid the identification of subjects who should receive more intensive cares to improve outcomes. For this purpose, several specific risk factors, such as the source of bacteraemia, have been associated with an increased risk of mortality among patients with SAB [7]. In addition to these risk factors, comorbidity and the severity of the infection are important confounding factors that must be controlled for properly in observational studies for adequate analysis of mortality risk [8, 9]. Among comorbidity scores, the weighted Charlson comorbidity index (CCI) is used widely to assess the presence of chronic diseases; it has been validated extensively and demonstrated to reduce potential confounding in epidemiological research [10, 11]. However, due to advances in the management of chronic diseases in the past three decades, since the development of the CCI, the relationships of several conditions included in the classical CCI (cCCI) with mortality have become obsolete. Recently, Quan *et al.* [12] updated the conditions and weights included in the cCCI, simplifying the score and validating an updated CCI (uCCI) for the prediction of 1-year mortality after hospital discharge.

The use of uCCI may, therefore, simplify the comorbidity adjustment in analyses of risk factors for SAB mortality. The aim of this study was to compare the capacity of the uCCI compared with cCCI to predict 30-day mortality in patients with SAB.

**Methods**

This observational study was conducted at the University Hospital of Salamanca, Spain, a tertiary care centre serving a population of 400 000. All cases of SAB in patients aged  $\geq 14$  years identified in the Microbiology Unit of our institution between August 2010 and April 2015 were included prospectively and followed. Clinical, microbiological and outcome information were recorded.

© Cambridge University Press 2018

**CAMBRIDGE**  
UNIVERSITY PRESS

The protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Salamanca and patients gave written informed consent for inclusion.

### Definition of terms

Clinically significant SAB was defined as the isolation of *S. aureus* from one or more peripheral venous blood-culture samples collected from a patient with associated relevant symptoms and signs of systemic infection [13, 14]. Primary bacteraemia was considered when the focus was unknown. All cases with identified foci were classified as secondary bacteraemia. Blood culture positivity for *S. aureus* after 72 h of appropriate antibiotic treatment was considered to represent persistent bacteraemia [15]. Metastatic infection was defined as a confirmed *S. aureus* infection remote from the focus of bacteraemia that was not present at presentation [15]. SAB was classified as nosocomial when it was identified  $\geq 48$  h after admission; as health care related when a patient had been admitted for  $\geq 2$  days in last 90 days, was on haemodialysis, was receiving intravenous treatment or wound care at home, or was residing in a nursing home; and as community-acquired in all other cases [16]. Septic shock at presentation with SAB was defined by the presence of severe sepsis with hypotension that was not reversed by fluid resuscitation [17]. In case of repeated episodes of SAB for the same patient, we have only included the first episode of each hospital admission.

### Comorbidity evaluation

Comorbidity was evaluated with the cCCI [18] and uCCI [12]. Both scores were registered at the presentation of SAB (Table 1); definitions of included comorbid diseases are listed in Supplementary Table S1 (available on the Cambridge Core website).

### Microbiological methods

SAB was detected using the BACTEC 9240 automated blood culture system (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). When the blood culture incubator device recorded blood culture positivity, a Gram stain was performed to check the growing microorganism. After confirming the presence of Gram-positive cocci by stain, the blood culture was plated onto blood agar, MacConkey agar and chocolate plates. Bacterial identification was performed directly from the blood culture with an automated system (Wider; Francisco Soria Melguizo, Madrid, Spain), based on biochemical and enzymatic tests. After 18–24 h of incubation, isolated colonies were subjected to catalase and coagulase tests (both were required to be positive for identifying *S. aureus*) and the identification was verified by MALDI-TOF mass spectrometry (Bruker Daltonics, Leipzig, Germany). Scores  $\geq 2$  were considered to be reliable results.

Susceptibility testing was carried out using the broth microdilution test and disk diffusion method, according to the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute [19]. The minimum inhibitory concentration of vancomycin was confirmed by E-test. Rapid detection of methicillin resistance (*mec-A* gene) was assessed by polymerase chain reaction (GeneXpert; Cepheid, Maurens Scopont, France).

### Statistical analysis

Continuous variables are expressed as median (interquartile range) and categorical variables are expressed as frequencies

**Table 1.** Classical and updated Charlson comorbidity index weights

| Comorbid conditions <sup>a,b</sup>     | cCCI weights | uCCI weights   |
|--|--------------|----------------|
| Myocardial infarction                  | 1            | 0              |
| Congestive heart failure               | 1            | 2              |
| Peripheral vascular disease            | 1            | 0              |
| Cerebrovascular disease                | 1            | 0              |
| Dementia                               | 1            | 2              |
| Chronic pulmonary disease              | 1            | 1              |
| Rheumatic disease                      | 1            | 1              |
| Peptic ulcer disease                   | 1            | 0              |
| Mild liver disease                     | 1            | 2              |
| Diabetes without chronic complication  | 1            | 0              |
| Diabetes with chronic complication     | 2            | 1              |
| Hemiplegia or paraplegia               | 2            | 2              |
| Renal disease                          | 2            | 1              |
| Any malignancy without metastasis      | 2            | 2 <sup>c</sup> |
| Leukemia                               | 2            |                |
| Lymphoma                               | 2            |                |
| Moderate or severe liver disease       | 3            | 4              |
| Metastatic solid tumour                | 6            | 6              |
| AIDS (excluded asymptomatic infection) | 6            | 4              |
| Maximum comorbidity score              | 33           | 24             |

cCCI, classical Charlson comorbidity index; uCCI, updated Charlson comorbidity index. AIDS, acquired immunodeficiency syndrome.

<sup>a</sup>Definition of conditions are listed in Supplementary Table S1 (available on the Cambridge Core website).

<sup>b</sup>To calculate CCI the following comorbid conditions were mutually exclusive: diabetes with chronic complications and diabetes without chronic complications; mild liver disease and moderate or severe liver disease; and any malignancy and metastatic solid tumour.

<sup>c</sup>Including leukemia and lymphoma.

(percentages). Univariate logistic regression and the  $\chi^2$  test were used to compare continuous and categorical variables, respectively. Predictors of 30-day mortality in the entire study population were assessed by logistic regression analysis. Relevant variables associated previously and consistently with SAB-related mortality and biologically plausible variables that had a potential statistical relationship with mortality ( $P$  values  $\leq 0.20$  in univariate analyses) were entered into a multivariate logistic regression model (age, origin of bacteraemia, Pitt bacteraemia score, pulmonary focus, appropriate empirical treatment, persistent bacteraemia and CCI; see Supplementary Table S2, available on the Cambridge Core website). This analysis included adjustment for severity using PBS and comorbidity using the CCI in two different models (as a continuous variable and as a dichotomised qualitative variable (scores  $\leq 2$  and  $\geq 3$ ) [8, 20, 21]) or the uCCI in two different models (as a continuous variable and as a dichotomised variable (scores  $\leq 3$  and  $\geq 4$ )). Variables with potential collinearity with PBS or CCI were not included in the model (e.g., shock, respiratory distress syndrome or comorbid conditions). Given the lack of previous studies, we performed simulations to establish a cut-off point for the uCCI that would best stratify the study population in terms of the probability of death within 30 days. After analysing the relationship between mortality and dichotomised uCCI

**Table 2.** Main characteristics of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia according to 30-days mortality

|   | Whole sample<br>(N = 257) | 30 days mortality |              |
|---|---------------------------|-------------------|--------------|
|   |                           | No (n = 192)      | Yes (n = 65) |
| Age (years), median (interquartile range)           | 78.2 (16.2)               | 77.5 (17.8)       | 81.3 (12.8)  |
| Age: ≥65 years                                      | 205 (79.8)                | 146 (76.0)        | 59 (90.8)    |
| Sex: male   | 167 (65.0)                | 122 (63.5)        | 45 (69.2)    |
| Department of admission at the onset of bacteraemia |                           |                   |              |
| Medical units                                       | 174 (67.7)                | 131 (68.2)        | 43 (66.2)    |
| Intensive care units                                | 31 (12.1)                 | 21 (10.9)         | 10 (15.4)    |
| Onco-hematology units                               | 22 (8.6)                  | 17 (8.9)          | 5 (7.7)      |
| Surgical units                                      | 22 (8.6)                  | 16 (8.3)          | 6 (9.2)      |
| Emergency department                                | 8 (3.1)                   | 7 (3.6)           | 1 (1.5)      |
| Origin of bacteraemia: Community acquired           | 103 (40.1)                | 71 (37.0)         | 32 (49.2)    |
| Comorbidities according to CCI <sup>a,b</sup>       |                           |                   |              |
| Myocardial infarction                               | 39 (15.2)                 | 23 (12.0)         | 16 (24.6)    |
| Congestive heart failure                            | 74 (28.8)                 | 46 (24.0)         | 28 (43.1)    |
| Peripheral vascular disease                         | 35 (13.6)                 | 23 (12.0)         | 12 (18.5)    |
| Cerebrovascular disease                             | 40 (15.6)                 | 28 (14.6)         | 12 (18.5)    |
| Hemiplegia or paraplegia                            | 18 (7.0)                  | 15 (7.8)          | 3 (4.6)      |
| Dementia  | 41 (16.0)                 | 28 (14.6)         | 13 (20.0)    |
| Chronic pulmonary disease                           | 36 (14.0)                 | 22 (11.5)         | 14 (21.5)    |
| Rheumatologic disease                               | 18 (7.0)                  | 12 (6.3)          | 6 (9.2)      |
| Peptic ulcer disease                                | 31 (12.1)                 | 22 (11.5)         | 9 (13.8)     |
| Mild liver disease                                  | 6 (2.3)                   | 5 (2.6)           | 1 (1.5)      |
| Diabetes without chronic complications              | 51 (19.8)                 | 34 (17.7)         | 17 (26.2)    |
| Renal disease                                       | 67 (26.1)                 | 52 (27.1)         | 15 (23.1)    |
| Diabetes with chronic complications                 | 39 (15.2)                 | 30 (15.6)         | 9 (13.8)     |
| Solid tumour without metastasis                     | 35 (13.6)                 | 27 (14.1)         | 8 (12.3)     |
| Leukemia  | 10 (3.9)                  | 7 (3.6)           | 3 (4.6)      |
| Lymphoma  | 4 (1.6)                   | 3 (1.6)           | 1 (1.5)      |
| Any malignancy without metastasis <sup>p</sup>      | 44 (17.1)                 | 33 (17.2)         | 11 (16.9)    |
| Moderate or severe liver disease                    | 13 (5.1)                  | 10 (5.2)          | 3 (4.6)      |
| Metastatic solid tumour                             | 27 (10.5)                 | 20 (10.4)         | 7 (10.8)     |
| AIDS  | 2 (0.8)                   | 2 (1.0)           | 0 (0.0)      |
| cCCI <sup>c</sup> , median (interquartile range)    | 3 (3)                     | 3 (3)             | 3 (4)        |
| cCCI ≥3   | 161 (62.6)                | 119 (62.0)        | 42 (64.6)    |
| uCCI <sup>c</sup> , median (interquartile range)    | 2 (4)                     | 2 (3)             | 3 (3)        |
| uCCI ≥4   | 89 (34.6)                 | 59 (30.7)         | 30 (46.2)    |
| Previous invasive procedures                        | 156 (60.9)                | 119 (62.3)        | 37 (56.9)    |
| Vascular catheter                                   | 148 (57.6)                | 112 (58.3)        | 36 (55.4)    |
| Central vascular catheter                           | 77 (30.0)                 | 63 (32.8)         | 14 (21.5)    |
| Previous urinary bladder catheter                   | 106 (41.2)                | 75 (39.1)         | 31 (47.7)    |
| Previous admission (30 days)                        | 87 (33.9)                 | 67 (34.9)         | 20 (30.8)    |
| Previous antibiotic treatment (30 days)             | 83 (32.3)                 | 61 (31.8)         | 22 (33.8)    |
| Immunosupresant treatment                           | 56 (21.8)                 | 41 (21.4)         | 15 (23.1)    |

(Continued)

Table 2. (Continued.)

|   | Whole sample<br>(N = 257) | 30 days mortality |              |
|---|---------------------------|-------------------|--------------|
|   |                           | No (n = 192)      | Yes (n = 65) |
| Previous surgery  | 43 (16.7)                 | 34 (17.7)         | 9 (13.8)     |
| Previous ICU admission  | 23 (8.9)                  | 18 (9.4)          | 5 (7.7)      |
| Previous mechanical ventilation   | 11 (4.3)                  | 8 (4.2)           | 3 (4.6)      |
| Neutropenia   | 11 (4.3)                  | 7 (3.6)           | 4 (6.2)      |
| Focus   |                           |                   |              |
| Unknown   | 69 (26.8)                 | 49 (25.5)         | 20 (30.8)    |
| Pulmonary   | 46 (17.9)                 | 28 (14.6)         | 18 (27.7)    |
| Catheter  | 40 (15.6)                 | 36 (18.8)         | 4 (6.2)      |
| Endovascular  | 37 (14.4)                 | 27 (14.1)         | 10 (15.4)    |
| Endocardial   | 12 (4.7)                  | 7 (3.6)           | 5 (7.7)      |
| Skin and soft tissue  | 30 (11.7)                 | 25 (13.0)         | 5 (7.7)      |
| Urinary   | 13 (5.1)                  | 11 (5.7)          | 2 (3.1)      |
| Joint   | 12 (4.7)                  | 11 (5.7)          | 1 (1.5)      |
| Other   | 8 (3.1)                   | 4 (2.1)           | 4 (6.2)      |
| Leucocyte count ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), median (interquartile range) | 11.2 (7.6)                | 11.0 (7.7)        | 11.4 (8.3)   |
| C-reactive protein (mg/dl), median (interquartile range)                    | 12.9 (22.2)               | 12.5 (20.7)       | 16.9 (24.4)  |
| Shock at presentation   | 64 (24.9)                 | 31 (16.1)         | 33 (50.8)    |
| DIC at presentation   | 36 (14.0)                 | 19 (9.9)          | 17 (26.2)    |
| ARDS at presentation  | 49 (19.1)                 | 23 (12.0)         | 26 (40.0)    |
| Pitt Bacteraemia Score, median (interquartile range)                        | 1 (4)                     | 1 (3)             | 3 (4)        |
| Pitt Bacteraemia Score: $\geq 2$  | 100 (39.1)                | 61 (31.9)         | 39 (60.0)    |
| Embolitic phenomena   | 36 (14.0)                 | 27 (14.1)         | 9 (13.8)     |
| Persistent bacteraemia  | 49 (19.1)                 | 31 (16.1)         | 18 (27.7)    |
| Appropriate empirical antibiotic treatment                                  | 180 (70.0)                | 138 (71.9)        | 42 (64.6)    |
| Methicillin resistant <i>S.aureus</i>                                       | 79 (30.9)                 | 55 (28.6)         | 24 (37.5)    |
| Vancomycin MIC >1   | 39 (29.8)                 | 29 (30.5)         | 10 (27.8)    |
| ICU admission during follow-up  | 33 (12.9)                 | 24 (12.5)         | 9 (14.1)     |
| Mechanical ventilation during follow-up                                     | 28 (10.9)                 | 19 (9.9)          | 9 (14.1)     |

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome. cCCI, classical Charlson comorbidity index; uCCI, updated Charlson comorbidity index. ICU, intensive care unit. DIC, disseminated intravascular coagulation. ARDS, acute respiratory distress syndrome. MIC, minimum inhibitory concentration.

<sup>a</sup>Comorbidities were defined according to comorbidity Charlson index criteria (see Supplementary Table S1, available on the Cambridge Core website).

<sup>b</sup>Including leukemia and lymphoma.

<sup>c</sup>To calculate CCI the following comorbid conditions were mutually exclusive: diabetes with chronic complications and diabetes without chronic complications; mild liver disease and moderate or severe liver disease; and any malignancy and metastatic solid tumour.

using different cut-off points (2, 3 and 4), a cut-off value of  $\geq 4$  was selected. The cCCI and uCCI were forced into the final models, regardless of their significance in univariate analysis. The Pitt bacteremia score (PBS) was dichotomised ( $\leq 1$  and  $\geq 2$ ) and was used to adjust for disease severity. Associations are shown as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). Global model fit, model calibration and predictive validity were evaluated using the Akaike information criterion (AIC) [22], the Hosmer Lemeshow goodness-of-fit test [23] and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (95% CI), respectively. *P* values  $\leq 0.05$  were considered to be significant. The SPSS software (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis.

## Results

### Descriptive results

In total, 257 episodes of SAB occurring in 239 patients during the study period were included in the analyses (Table 2). The median patient age was 78.2 (16.2) years and 167 (65%) patients were male. One hundred and three (40%) episodes of SAB were community acquired, 72 (28%) were health-care related and 82 (32%) were hospital acquired. Previous comorbid histories were remarkable for diabetes mellitus in 90 (35%) patients, congestive heart failure in 74 (29%) patients, oncologic disease in 71 (28%) patients and chronic kidney disease in 67 (26%) patients. The median cCCI score was 3 (3) and the median uCCI score was 2



**Table 3.** Main characteristics of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia according to categorised classical and updated Charlson Comorbidity Index

|  | Classical CCI |              | Updated CCI  |             |
|--|---------------|--------------|--------------|-------------|
|  | ≤2 (n = 96)   | ≥3 (n = 161) | ≤3 (n = 168) | ≥4 (n = 89) |
| Age (years), median (interquartile range)      | 79.5 (19.6)   | 77.6 (14.2)  | 78.9 (15.7)  | 77.0 (15.6) |
| Age: ≥65 y                                     | 73 (76.0)     | 132 (82.0)   | 135 (80.4)   | 70 (78.7)   |
| Sex: male                                      | 57 (59.4)     | 110 (68.3)   | 104 (61.9)   | 63 (70.8)   |
| Origin of bacteraemia: Community acquired      | 50 (52.1)     | 53 (32.9)    | 72 (42.9)    | 31 (34.8)   |
| Comorbidities according to CCI                 |               |              |              |             |
| Myocardial infarction                          | 10 (10.4)     | 29 (18.0)    | 24 (14.3)    | 15 (16.9)   |
| Congestive heart failure                       | 17 (17.7)     | 57 (35.4)    | 33 (19.6)    | 41 (46.1)   |
| Peripheral vascular disease                    | 6 (6.3)       | 29 (18.0)    | 24 (14.3)    | 11 (12.4)   |
| Cerebrovascular disease                        | 3 (3.1)       | 37 (23.0)    | 19 (11.3)    | 21 (23.6)   |
| Hemiplegia or paraplegia                       | 0 (0.0)       | 18 (11.2)    | 7 (4.2)      | 11 (12.4)   |
| Dementia                                       | 8 (8.3)       | 33 (20.5)    | 17 (10.1)    | 24 (27.0)   |
| Chronic pulmonary disease                      | 4 (4.2)       | 32 (19.9)    | 15 (8.9)     | 21 (23.6)   |
| Rheumatologic disease                          | 5 (5.2)       | 13 (8.1)     | 13 (7.7)     | 5 (5.6)     |
| Peptic ulcer disease                           | 6 (6.3)       | 25 (15.5)    | 18 (10.7)    | 13 (14.6)   |
| Mild liver disease                             | 3 (3.1)       | 3 (1.9)      | 3 (1.8)      | 3 (3.4)     |
| Diabetes without chronic complications         | 15 (15.6)     | 36 (22.4)    | 34 (20.2)    | 17 (19.1)   |
| Renal disease                                  | 7 (7.3)       | 60 (37.3)    | 40 (23.8)    | 27 (30.3)   |
| Diabetes with chronic complications            | 5 (5.2)       | 34 (21.1)    | 24 (14.3)    | 15 (16.9)   |
| Solid tumor without metastasis                 | 4 (4.2)       | 31 (19.3)    | 16 (9.5)     | 19 (21.3)   |
| Leukemia                                       | 3 (3.1)       | 7 (4.3)      | 5 (3.0)      | 5 (5.6)     |
| Lymphoma                                       | 0 (0.0)       | 4 (2.5)      | 2 (1.2)      | 2 (2.2)     |
| Any malignancy without metastasis <sup>a</sup> | 7 (7.3)       | 37 (23.0)    | 21 (12.5)    | 23 (25.8)   |
| Moderate or severe liver disease               | 0 (0.0)       | 13 (8.1)     | 0 (0.0)      | 13 (14.6)   |
| Metastatic solid tumor                         | 0 (0.0)       | 27 (16.8)    | 0 (0.0)      | 27 (30.3)   |
| AIDS   | 0 (0.0)       | 2 (1.2)      | 0 (0.0)      | 2 (2.2)     |
| Previous invasive procedures                   | 50 (52.6)     | 106 (65.8)   | 99 (59.3)    | 57 (64.0)   |
| Vascular catheter                              | 48 (50.0)     | 100 (62.1)   | 94 (56.0)    | 54 (60.7)   |
| Central vascular catheter                      | 20 (20.8)     | 57 (35.4)    | 51 (30.4)    | 26 (29.2)   |
| Previous urinary bladder catheter              | 39 (40.6)     | 67 (41.6)    | 72 (42.9)    | 34 (38.2)   |
| Previous admission (30 days)                   | 24 (25.0)     | 63 (39.1)    | 53 (31.5)    | 34 (38.2)   |
| Previous antibiotic treatment (30 days)        | 24 (25.0)     | 59 (36.6)    | 49 (29.2)    | 34 (38.2)   |
| Immunosuppressant treatment                    | 14 (14.6)     | 42 (26.1)    | 28 (16.7)    | 28 (31.5)   |
| Previous surgery                               | 13 (13.5)     | 30 (18.6)    | 29 (17.3)    | 14 (15.7)   |
| Previous ICU admission                         | 10 (10.4)     | 13 (8.1)     | 16 (9.5)     | 7 (7.9)     |
| Previous mechanical ventilation                | 4 (4.2)       | 7 (4.3)      | 6 (3.6)      | 5 (5.6)     |
| Neutropenia                                    | 1 (1.0)       | 10 (6.2)     | 4 (2.4)      | 7 (7.9)     |
| Focus  |               |              |              |             |
| Unknown  | 30 (31.3)     | 39 (24.2)    | 43 (25.6)    | 26 (29.2)   |
| Pulmonary                                      | 12 (12.5)     | 34 (21.1)    | 25 (14.9)    | 21 (23.6)   |
| Catheter                                       | 11 (11.5)     | 29 (18.0)    | 32 (19.0)    | 8 (9.0)     |
| Endovascular                                   | 20 (20.8)     | 17 (10.6)    | 27 (16.1)    | 10 (11.2)   |

(Continued)

Table 3. (Continued.)

|   | Classical CCI |              | Updated CCI  |             |
|---|---------------|--------------|--------------|-------------|
|   | ≤2 (n = 96)   | ≥3 (n = 161) | ≤3 (n = 168) | ≥4 (n = 89) |
| Endocardial   | 7 (7.3)       | 5 (3.1)      | 9 (5.4)      | 3 (3.4)     |
| Skin and soft tissue  | 9 (9.4)       | 21 (13.0)    | 17 (10.1)    | 13 (14.6)   |
| Urinary   | 4 (4.2)       | 9 (5.6)      | 7 (4.2)      | 6 (6.7)     |
| Joint   | 8 (8.3)       | 4 (2.5)      | 11 (6.5)     | 1 (1.1)     |
| Other   | 2 (2.1)       | 6 (3.7)      | 6 (3.6)      | 2 (2.2)     |
| Leucocyte count ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), median (interquartile range) | 14.5 (7.7)    | 10.9 (7.5)   | 11.6 (7.4)   | 10.1 (7.8)  |
| C-reactive protein (mg/dl), median (interquartile range)                    | 12.9 (23.9)   | 12.9 (20.8)  | 12.8 (22.3)  | 13.5 (22.1) |
| Shock at presentation   | 23 (24.0)     | 41 (25.5)    | 38 (22.6)    | 26 (29.2)   |
| IDC at presentation   | 12 (12.5)     | 24 (14.9)    | 21 (12.5)    | 15 (16.9)   |
| ARDS at presentation  | 14 (14.6)     | 35 (21.7)    | 26 (15.5)    | 23 (25.8)   |
| Pitt Bacteraemia Score, median (interquartile range)                        | 1 (4)         | 1 (4)        | 1 (4)        | 2 (4)       |
| Pitt Bacteraemia Score: ≥2  | 35 (36.5)     | 65 (40.6)    | 63 (37.7)    | 37 (41.6)   |
| Embolic phenomena   | 20 (20.8)     | 16 (9.9)     | 29 (17.3)    | 7 (7.9)     |
| Persistent bacteraemia  | 23 (24.0)     | 26 (16.1)    | 31 (18.5)    | 18 (20.2)   |
| Appropriate empirical antibiotic treatment                                  | 70 (72.9)     | 110 (68.3)   | 124 (73.8)   | 56 (62.9)   |
| Methicillin resistant <i>S.aureus</i>                                       | 24 (25.0)     | 55 (34.4)    | 48 (28.6)    | 31 (35.2)   |
| Vancomycin MIC >1   | 11 (21.2)     | 28 (35.4)    | 24 (29.3)    | 15 (30.6)   |
| ICU admission during follow-up  | 15 (15.8)     | 18 (11.2)    | 25 (15.0)    | 8 (9.0)     |
| Mechanical ventilation during follow-up                                     | 11 (11.6)     | 17 (10.6)    | 20 (12.0)    | 8 (9.0)     |
| 30-days mortality   | 23 (24.0)     | 42 (26.1)    | 35 (20.8)    | 30 (33.7)   |

cCCI, classical Charlson comorbidity index. uCCI, updated Charlson comorbidity index. AIDS, acquired immunodeficiency syndrome. ICU, intensive care unit. DIC, disseminated intravascular coagulation. ARDS, acute respiratory distress syndrome. MIC, minimum inhibitory concentration.

<sup>a</sup>Including leukemia and lymphoma.

(4); 161 (63%) cases had cCCI scores  $\geq 3$  and 89 (35%) cases had uCCI scores  $\geq 4$ . The most common risk factors for SAB in this sample were a previous invasive procedure ( $n = 156$  (61%)), the presence of any kind of vascular catheter ( $n = 148$  (58%)), the presence of a urinary catheter ( $n = 106$  (41%)), previous admission in the last 30 days ( $n = 83$  (34%)), previous antibiotic treatment ( $n = 83$  (32%)) and the presence of a central venous catheter (CVC;  $n = 77$  (30%)). The focus of SAB remained unknown in 69 (27%) cases. The most frequently identified foci of SAB were pulmonary ( $n = 46$  (18%)), vascular catheters ( $n = 40$  (16%)), non-catheter-related endovascular ( $n = 37$  (14%)) and cutaneous ( $n = 30$  (12%)). SAB was associated at presentation with shock in 64 (25%) cases, acute respiratory distress syndrome (ARDS) in 49 (19%) cases and intravascular disseminated coagulation in 36 (14%) cases. The median PBS was 1 (4) and 100 (39%) cases had PBS  $> 2$ . Seventy-nine isolates were methicillin-resistant *S. aureus*. According to the susceptibility of the isolates, 180 (70%) cases received appropriate empirical antibiotic treatment. During follow up, 33 (13%) cases were admitted to the intensive care unit, 28 (11%) cases required mechanical ventilation and 65 (25%) patients died within 30 days.

#### Differences according to 30-day mortality

Compared with survivors, patients who died within 30 days of SAB episodes were significantly older (median age 81.3 vs. 77.5

years) and significantly more of these patients had histories of myocardial infarction (25% vs. 12%), congestive heart failure (43% vs. 24%) and/or chronic pulmonary disease (22% vs. 12%) (Table 2 and Supplementary Table S3 for univariate analysis, available on the Cambridge Core website). Patients who died had higher mean cCCI and uCCI scores, and greater frequencies of cCCI scores  $\geq 3$ , but these differences were not significant. The frequency of uCCI score  $\geq 4$  was significantly greater in this group than in survivors (46% vs. 31%). Patients who died were significantly more severely ill according to PBS  $\geq 2$  points (60% vs. 32%); presented with significantly greater frequencies of shock (51% vs. 16%), ARDS (40% vs. 12%) and intravascular disseminated coagulation (26% vs. 10%); and had a significantly greater frequency of persistent bacteraemia (28% vs. 16%).

#### Relationships of classical and updated CCI scores with 30-day mortality

According to the cCCI, patients with score  $\geq 3$  had significantly greater frequencies of non-community-acquired bacteraemia (67% vs. 48%), invasive procedures (66% vs. 53%), previous admission (39% vs. 25%), previous immunosuppressant treatment (26% vs. 15%) and, as expected, associated comorbidities (Table 3 and Supplementary Table S4 for univariate analysis, available on the Cambridge Core website). Crude 30-day mortality did not differ significantly between patients with cCCI scores  $\geq 3$  and those



**Table 4.** Performance of the classical and updated Charlson Comorbidity Index in predicting 30-days mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia

| Models for 30-day mortality            | Model 1                        | Model 2                        | Model 3                        | Model 4                        |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Variables <sup>a</sup>                 |                                |                                |                                |                                |
| Age, years                             | 1.037 (1.011–1.064);<br>0.006  | 1.035 (1.010–1.062);<br>0.007  | 1.036 (1.010–1.063);<br>0.006  | 1.037 (1.011–1.064);<br>0.005  |
| Origin of SAB: community-acquired      | 1.857 (1.002–3.439);<br>0.049  | 1.790 (0.966–3.319);<br>0.064  | 1.806 (0.978–3.332);<br>0.059  | 1.854 (0.998–3.442);<br>0.051  |
| Foci: pulmonary                        | 2.112 (1.001–4.454);<br>0.050  | 2.267 (1.086–4.732);<br>0.029  | 2.119 (1.007–4.459);<br>0.048  | 2.072 (0.979–4.387);<br>0.057  |
| Pitt bacteremia score: $\geq 2$ points | 3.524 (1.905–6.518);<br>0.0001 | 3.449 (1.871–6.358);<br>0.0001 | 3.496 (1.893–6.458);<br>0.0001 | 3.420 (1.845–6.338);<br>0.0001 |
| Classical CCI (continuous variable)    | 1.103 (0.967–1.257);<br>0.144  | –                              | –                              | –                              |
| Classical CCI: $\geq 3$ points         | –                              | 1.082 (0.571–2.051);<br>0.810  | –                              | –                              |
| Updated CCI (continuous variable)      | –                              | –                              | 1.097 (0.956–1.258);<br>0.189  | –                              |
| Updated CCI: $\geq 4$ points           | –                              | –                              | –                              | 1.984 (1.052–3.741);<br>0.034  |
| Statistics                             |                                |                                |                                |                                |
| Akaike Information Criterion           | 264                            | 266                            | 264                            | 262                            |
| Hosmer-Lemeshow test <sup>b</sup>      | 0.263                          | 0.052                          | 0.773                          | 0.300                          |
| AUC (95% CI) <sup>c</sup>              | 0.72 (0.65–0.79)               | 0.72 (0.65–0.79)               | 0.73 (0.66–0.79)               | 0.74 (0.67–0.80)               |

SAB, *Staphylococcus aureus* bacteremia. CCI, Charlson comorbidity index. AUC, area under the curve.

<sup>a</sup>Data denote Odds ratio (95% confidence interval); *P* value from Wald test.

<sup>b</sup>Data denote *P* value from Hosmer and Lemeshow goodness of fit test.

<sup>c</sup>Data denote the area under the receiver operating characteristic curve (95% confidence interval).

with scores  $< 3$ . According to the uCCI, patients with score  $\geq 4$  had significantly greater frequencies of previous immunosuppressant treatment (32% vs. 17%), ARDS at presentation (26% vs. 16%) and, as expected, associated comorbidities. Crude 30-day mortality was significantly greater among patients with uCCI scores  $\geq 4$  than among those with uCCI scores  $< 4$  (34% vs. 21%).

#### Adjusted models of 30-day mortality

The following variables were entered into the multivariate models: age, the origin of SAB, pulmonary foci, Pitt bacteremia score and uCCI or cCCI. The results of stepwise logistic regression analyses comparing the performance of the cCCI and uCCI are shown in Table 4: the cCCI and uCCI were included as continuous (models 1 and 3, respectively) and dichotomous (models 2 and 4, respectively) covariates in the multivariate models. In models 1 (OR<sub>m1</sub> 1.10, 95% CI 0.97–1.26) and 2 (OR<sub>m2</sub> 1.08; 95% CI 0.57–2.05), the cCCI score was not significantly associated with 30-day mortality. Age (OR<sub>m1</sub> 1.04, 95% CI 1.01–1.06; OR<sub>m2</sub> 1.04, 95% CI 1.01–1.06, respectively), pulmonary focus (OR<sub>m1</sub> 2.11, 95% CI 1.00–4.45; OR<sub>m2</sub> 2.27, 95% CI 1.09–4.73) and PBS (OR<sub>m1</sub> 3.52, 95% CI 1.91–6.52; OR<sub>m2</sub> 3.45, 95% CI 1.87–6.36, respectively) were independent and significant risk factors for 30-day mortality in both models; community acquisition of SAB was also a significant risk factor in model 1 (OR<sub>m1</sub> 1.86, 95% CI 1.00–3.44). In model 3, the continuous uCCI score showed a non-significant trend as a 30-day mortality risk factor (OR<sub>m3</sub> 1.10, 95% CI 0.96–1.26). In model 4, the dichotomous uCCI score was a significant predictor of 30-day mortality (OR<sub>m4</sub> 1.98, 95% CI

1.05–3.74); other risk factors significantly associated with mortality in this model were age (OR<sub>m4</sub> 1.04, 95% CI 1.01–1.06) and PBS (OR<sub>m4</sub> 3.42, 95% CI 1.85–6.34). In general, the calibration and predictive power of all models were good, although those of model 4 (dichotomous uCCI) were slightly better (lowest AIC and highest C statistics).

#### Discussion

The most notable finding of this study is that the uCCI, a more up-to-date, refined and parsimonious prognostic mortality score than the cCCI, may serve better than the latter as an independent factor of mortality in patients with SAB. This is particularly useful for prospective observational studies designed to assess the relationships of risk factors with mortality, which usually require the introduction of several variables to adjust for comorbidity and severity. In these designs, the use of aggregate risk scores enables the simultaneous introduction of several variables into predictive regression models by summarising all of them in a single variable. These scores allow the researcher to obtain a single measure of comorbidity and prevent statistical overfitting [24, 25]. The cCCI, published in 1987, has been used widely for that purpose [18] and has been shown to be valuable in predicting mortality in different clinical situations, including SAB. However, its usefulness is currently limited for two main reasons. First, the estimated mortality for every condition included in the score is obsolete. For example, in the era of proton pump inhibitors and highly active antiretroviral therapy, the continued use of peptic ulcer disease as a predictor of mortality and the

multiplication of the mortality risk by 6 in patients with acquired immunodeficiency syndrome are questionable practices. The second limitation is practical; considering the parsimony criterion, reduction of the number of variables included in the CCI is desirable. Quan *et al.* [12] updated the CCI by reducing the original 17 comorbidities to 12 and giving new weights to the retained conditions. Because of advances in chronic disease management and treatment, several diseases, such as myocardial infarction, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, peptic ulcer disease and diabetes without chronic complications, are not included in the uCCI [12].

Whereas some previous studies of patients with SAB have linked the cCCI score with 30-day mortality [8, 9, 26], other reports have found no association between comorbidity assessed by the cCCI and mortality in the same situation [27]. This discrepancy could be due to differences in the characteristics of the patients included. In this study, the cCCI score was not an independent factor of mortality, which could be due, at least in part, to the presence of other factors that are better predictors of mortality in this sample, such as age and pulmonary foci. Indeed, our study has a greater frequency of older patients and high-risk mortality foci compared with other studies [8, 26]. In this setting, the finding of a significant association with the uCCI score, but not the cCCI score, may be explained by more careful selection of variables currently related to mortality in the former. This improvement seems to favour the uCCI score as an independent and significant predictive factor of mortality.

In this study, the performance of the cCCI and uCCI was compared using both continuous variables and cut-off points. The use of cut-off points makes it easier for clinicians to make decisions at patients' bedsides. cCCI cut-off points have been used widely in previous research; the cut-off point used most frequently to identify patients with the greatest probability of dying is  $\geq 3$  [8, 21]. To enable comparison with previous studies, we used the same cut-off point in this study but it failed to be a significant risk factor of mortality. In contrast, uCCI score  $\geq 4$  was a good predictor of 30-day mortality. The use of uCCI is more feasible than cCCI because of simplicity, but we must also acknowledge that our study is limited by the fact that this uCCI cut-off point has not been used previously and by the lack of a replication or validation cohort. Indeed, few data are available for comparison, as the uCCI has been validated previously using hospital discharge databases [12] and to our knowledge has only been applied in a few cases to patients with infectious diseases, such as pneumococcal infections [28], but not to those with staphylococcal infections. Thus, until further validation, the results of our work do not allow clinicians to use this score as a part of a prediction rule or index to predict mortality. Other prospective studies are needed to confirm the usefulness of the uCCI compared with the cCCI in the field of severe acute infections and, specifically, SAB. We have also to acknowledge, as a potential limitation of our paper, that developing clinical prediction models requires careful design (e.g., prespecification of a limited set of predictors) and that several aspects of our analysis such as dichotomisation of continuous predictors or a relatively small sample size may lead to suboptimal performance [29, 30]. Despite the need of a validation cohort and the potential limitations of our paper, the recent increase in published reports confirming the utility of the uCCI in cases of other infectious [31, 32] and non-infectious [33] diseases, and the findings of the present study, make it likely that the uCCI is applicable in cases of SAB.

In conclusion, the uCCI appears to be a better predictor than the cCCI of 30-day mortality among patients with SAB. It is also a

more parsimonious and up-to-date index, which should favour its application in the clinical and research contexts of this disease.

**Supplementary material.** The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S0950268818002480>.

**Acknowledgements.** This work was supported by the Castilla León Regional Health Authority (Gerencia Regional de Salud de Castilla y León; grants GRS881/A/13 to H.G.T.V. and INT/M/17/17 to M.M.) and by the Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBI14/0001 to M.M.).

**Conflict of interest.** None.

## References

1. Zarb P *et al.* (2012) The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveillance* **17**, pii:20316.
2. Camargo LF *et al.* (2015) Nosocomial bloodstream infections in a nationwide study: comparison between solid organ transplant patients and the general population. *Transplant Infectious Disease* **17**, 308–313.
3. Nagao M (2013) A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clinical Microbiology and Infection* **19**, 852–858.
4. Lopez-Cortes LE *et al.* (2013) Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* **57**, 1225–1233.
5. Widmer AF, Lakatos B and Frei R (2015) Strict infection control leads to low incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection over 20 years. *Infection Control and Hospital Epidemiology* **36**, 702–709.
6. Kaasch AJ *et al.* (2014) *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *The Journal of Infection* **68**, 242–251.
7. van Hal SJ *et al.* (2012) Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews* **25**, 362–386.
8. Lesens O *et al.* (2003) Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infection Control and Hospital Epidemiology* **24**, 890–896.
9. Melzer M and Welch C (2013) Thirty-day mortality in UK patients with community-onset and hospital-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *The Journal of Hospital Infection* **84**, 143–150.
10. McGregor JC *et al.* (2005) Utility of the chronic disease score and Charlson comorbidity Index as comorbidity measures for use in epidemiologic studies of antibiotic-resistant organisms. *American Journal of Epidemiology* **161**, 483–493.
11. Schneeweiss S *et al.* (2001) Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. *American Journal of Epidemiology* **154**, 854–864.
12. Quan H *et al.* (2011) Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *American Journal of Epidemiology* **173**, 676–682.
13. Fowler Jr VG *et al.* (2005) *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *Jama* **293**, 3012–3021.
14. Naber CK *et al.* (2009) Clinical consensus conference: survey on gram-positive bloodstream infections with a focus on *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* **48**, S260–S270.
15. Fowler Jr VG *et al.* (2003) Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Archives of Internal Medicine* **163**, 2066–2072.
16. Friedman ND *et al.* (2002) Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of Internal Medicine* **137**, 791–797.
17. Dellinger RP *et al.* (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine* **41**, 580–637.

18. **Charlson ME *et al.*** (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases* **40**, 373–383.
19. **Wayne PA** (2009) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Tenth Informational Supplement M100-S18. USA:CLSI.
20. **Cheong HS *et al.*** (2008) Inappropriate initial antimicrobial therapy as a risk factor for mortality in patients with community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **27**, 1219–1225.
21. **Lu KJ *et al.*** (2013) Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *International Journal of Cardiology* **168**, 5243–5248.
22. **Akaike H** (1974) A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* **19**, 716–723.
23. **Lemeshow S and Hosmer Jr DW** (1982) A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *American Journal of Epidemiology* **115**, 92–106.
24. **Babyak MA** (2004) What you see may not be what you get: a brief, non-technical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosomatic Medicine* **66**, 411–421.
25. **McGregor JC *et al.*** (2006) Comorbidity risk-adjustment measures were developed and validated for studies of antibiotic-resistant infections. *Journal of Clinical Epidemiology* **59**, 1266–1273.
26. **Kim J *et al.*** (2013) Impact of a computerized alert system for bacteremia notification on the appropriate antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **32**, 937–945.
27. **Sharma M, Szpunar S and Khatib R** (2013) Validating severity of illness scoring systems in the prediction of outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *The American Journal of the Medical Sciences* **346**, 87–91.
28. **Creemers AJ *et al.*** (2014) Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **69**, 2258–2264.
29. **Gelman A and Carlin J** (2014) Beyond power calculations: assessing type S (sign) and type M (magnitude) errors. *Perspectives on Psychological Science* **9**, 641–651.
30. **Steyerberg EW *et al.*** (2018) Poor performance of clinical prediction models: the harm of commonly applied methods. *Journal of Clinical Epidemiology* **98**, 133–143.
31. **Morr M *et al.*** (2017) Sepsis recognition in the emergency department - impact on quality of care and outcome? *BMC Emergency Medicine* **17**, 11.
32. **Ebara H *et al.*** (2017) Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: a regional report and a review of a Japanese case series. *Internal Medicine* **56**, 137–142.
33. **Jurisson M *et al.*** (2017) The impact of hip fracture on mortality in Estonia: a retrospective population-based cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders* **18**, 243.

